(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7526103号
(P7526103)

(45)発行日　令和6年7月31日(2024.7.31)

(24)登録日　令和6年7月23日(2024.7.23)

(51)国際特許分類		FI	
A61K 38/13 (2006.01)		A61K	38/13
A61K 47/26 (2006.01)		A61K	47/26
A61K 47/24 (2006.01)		A61K	47/24
A61K 9/127(2006.01)		A61K	9/127
A61K 9/19 (2006.01)		A61K	9/19

請求項の数　32　（全43頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-571770(P2020-571770)
(86)(22)出願日　令和1年6月25日(2019.6.25)
(65)公表番号　特表2021-529742(P2021-529742A)
(43)公表日　令和3年11月4日(2021.11.4)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/066872
(87)国際公開番号　WO2020/002351
(87)国際公開日　令和2年1月2日(2020.1.2)
審査請求日　令和4年6月18日(2022.6.18)
(31)優先権主張番号　18210255.8
(32)優先日　平成30年12月4日(2018.12.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　18180177.0
(32)優先日　平成30年6月27日(2018.6.27)
最終頁に続く

(73)特許権者　520387689
ブレス テラポイティクス ゲーエムベーハー
ＢＲＥＡＴＨ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＧＭＢＨ
ドイツ連邦共和国 ８０６３９ ミュンヘン，アルドリンゲンシュトラーセ ４
Ａｌｄｒｉｎｇｅｎｓｔｒ． ４ ８０６３９ Ｍｕｅｎｃｈｅｎ Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100133503
弁理士　関口 一哉
(72)発明者　デンク， オリファー
ドイツ連邦共和国 ８２５４１ ミュンズィング，ノルドリッヒェ ゼーシュトラーセ ３５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　大環状免疫抑制剤を含む吸入用組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物であって、

前記免疫抑制性大環状有効成分はシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、タクロリムス、シロリムス及び／又はエベロリムスから選択され、

前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分がリポソーム可溶化形態であり、

前記医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって前記被験体に投与され、

前記エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して前記医薬組成物を噴霧することよって生成され、前記ネブライザーは以下：

ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：

－前記医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び

－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、前記開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；

ｂ）前記エアロゾル発生器（１０１）によって生成された前記エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、５０～１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに

ｃ）前記ネブライザー（１００）によって供給された前記エアロゾルを前記被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備え；

前記組成物が、前記医薬組成物の総重量に基づいて、５～１５重量％の範囲のサッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を含む、医薬組成物。

【請求項２】

前記肺疾患又は状態が、喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性、線維性及び間質性の肺疾患及び炎症、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性臓器移植拒絶反応及びそれに起因する疾患からなる群から選択される、請求項１に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３】

前記肺の疾患又は状態が、任意に、肺移植後又は造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応後の閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）である、請求項１又は２に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項４】

前記肺の疾患又は状態が閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩ以上、具体的にはＢＯＳグレードＩ又はＩＩ、特にＢＯＳグレードＩである、請求項１～３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項５】

前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分がシクロスポリンＡである、請求項１～４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６】

前記組成物が水性液体ビヒクルを含む液体組成物である、請求項１～５のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項７】

前記水性液体ビヒクルが本質的に生理食塩水、好ましくは０．２５％（重量／体積）の濃度の生理食塩水からなる、請求項６に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項８】

１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度の前記免疫抑制性大環状有効成分を含む、請求項１から７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項９】

前記液体組成物が、３ｍｇ／ｍＬ～５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度のリポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡを含む、請求項６または７に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１０】

リポソーム可溶化形態の前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む水性液体組成物が、前記免疫抑制性大環状有効成分及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得られる、請求項１～９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１１】

吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、具体的にはＣｓＡが、主に（例えば、少なくとも９０％、又は更には少なくとも９５％～９７．５％）前記リポソーム形成構造体の前記二重層膜に組み込まれている、請求項１０に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１２】

前記リポソーム形成構造体が、リン脂質の群から選択される膜形成物質で形成された二重膜を含む、請求項１０または１１に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１３】

前記リン脂質の群から選択される膜形成物質が天然リン脂質の混合物である、請求項１２に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１４】

前記リン脂質の群から選択される膜形成物質が、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５

、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、ホスホリポン（登録商標）Ｇ９０又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである、請求項１２又は１３に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１５】

前記組成物が、非イオン性界面活性剤の群から選択される少なくとも１つの溶解性増強物質を更に含む、請求項１～１４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１６】

前記少なくとも１つの非イオン性界面活性剤がポリソルベートの群から選択される、請求項１５に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１７】

前記非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質がポリソルベート８０である、請求項１５又は１６に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１８】

前記リン脂質対ポリソルベートの重量比が、１５：１～９：１、好ましくは１４：１～１２：１の範囲、例えば１３：１で選択される、請求項１６又は１７に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１９】

前記組成物が、サッカロースを含む、請求項１～１８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２０】

前記組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースを、前記医薬組成物の総重量に基づいて、７．５重量％～１２．５重量の範囲で含む、請求項１～１９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２１】

前記組成物が、光子相関分光法によって測定される、最大０．５０の多分散指数（ＰＩ）を有する分散液の形態である、請求項１～２０のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２２】

前記分散液が、光子相関分光法によって測定される、４０～１００ｎｍの範囲のｚ平均径を有するリポソームを含む、請求項２１に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２３】

前記振動可能な膜（１１０）が１mm^2あたり１００個～４００個の開口を有する、請求項１～２２のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２４】

前記振動可能な膜の開口が、走査型電子顕微鏡法（ＳＥＭ）によって測定される場合、１．５μｍ～３．０μｍの範囲の直径の出口を有する、請求項１～２３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２５】

前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分が、前記被験体に投与される量の少なくとも７０％の量（送達用量、ＤＤ）、より具体的には７０％～８０％の範囲の量で、前記被験体の肺（複数）（又は肺）に送達される、請求項１～２４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２６】

前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分が、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ＴＯＲ）で、より具体的には、２００ｍｇ／分～２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度で前記被験体に投与される、請求項１～２５のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２７】

前記被験体によって吐き出される前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分の量が、前記被験体に投与される有効成分の全量の最大１０％、より具体的には４％～８％である、

請求項１～２６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【請求項２８】
前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む１ｍＬの医薬組成物が、最大５分以内にエアロゾル化（噴霧）される、請求項１～２７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【請求項２９】
前記マウスピース（４０）が、以下：
前記ネブライザー（１００）に接続可能な入口ポート（４１）から、使用者の口に受け入れられる吸気用開口部（４２）までの流体経路（４７）を規定する本体（４６）と、
前記流体経路（４７）と流体連通しているフィルターベース（３１）、前記フィルターベース（３１）に取り外し可能に接続されたフィルタートップ（３３）、及び前記フィルターベース（３１）と前記フィルタートップ（３３）との間に設けられたフィルター材料（３２）を有する呼気フィルター（３０）と、を備え、前記フィルタートップ（３３）は、一方向弁（３９）と協働する呼気用開口部（３６）を有し、前記吸気用開口部を通して患者が息を吐く際に、前記流体経路（４７）から前記フィルター材料（３２）を通って前記マウスピース（４０）の外側に流体を排出することを可能にし、
前記本体（４６）及び前記フィルターベース（３１）は一体型ユニットである、請求項１～２８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【請求項３０】
前記チャンバー（１０５）が、７５～１２５ｍｌの範囲の容量の内腔を有する、請求項１～２９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【請求項３１】
キットであって、
－被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物であって、
前記免疫抑制性大環状有効成分はシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、タクロリムス、シロリムス及び／又はエベロリムスから選択され、
前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分がリポソーム可溶化形態であり、
前記組成物が、前記医薬組成物の総重量に基づいて、５～１５重量％、好ましくは７．５～１２．５重量％の範囲のサッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を含む、医薬組成物；及び
－ネブライザー（１００）、を備え、前記ネブライザーが以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－前記医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、前記開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）前記エアロゾル発生器（１０１）によって生成された前記エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、５０～１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）前記ネブライザー（１００）によって供給された前記エアロゾルを前記被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備えるキット。
【請求項３２】
被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む前記医薬組成物であって、
前記免疫抑制性大環状有効成分はシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、タクロリムス、シロリムス及び／又はエベロリムスから選択され、

前記吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分がリポソーム可溶化形態である、前記医薬組成物が、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む凍結乾燥物、及び前記凍結乾燥物を再構成して液体医薬組成物を形成するための無菌液体水性担体液の形態で提供される、請求項３１に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む本発明の医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物を、振動可能な膜と並んで、混合チャンバーを備えたネブライザーで生成されるエアロゾルの吸入によって投与することができる。

【背景技術】

【０００２】

特許文献１は、治療有効量のシクロスポリン、水性担体液、リン脂質の群から選択される第１の可溶化物質、及び非イオン性界面活性剤の群から選択される第２の可溶化物質を含む、すなわち、エアロゾルの形態での肺への適用に適した、液体医薬組成物を開示している。

【０００３】

上記のような医薬組成物は、それを必要とする被験体によって吸入され得る。シクロスポリンＡ等のシクロスポリンは、他の多くの大環状免疫抑制性化合物と全く同様に、かかる治療を必要とする患者の免疫応答を抑制するための非常に強力な薬剤であることに留意すべきである。しかしながら、免疫抑制治療を必要としない、又はそれを受けていない他の個人では、これらの強力な化合物は、曝露時に危険ではないにしても望ましくない影響を与える可能性がある。

【０００４】

免疫抑制剤又は他の強力な薬剤が吸入によって投与される場合、通常、かかる薬剤を含む対応するエアロゾルを、しばしばエアロゾルの形で提供するためにネブライザーが必要である。しかしながら、かかるネブライザーを使用する場合、一部の噴霧された液体は、使用者が息を吐く間にネブライザーから排出される。特に、このタイプの既知のネブライザーは、外気が吸入中にネブライザーに引き込まれることを可能にし、息を吐く間に空気がネブライザーから逃げることを可能にする一方向弁をそれぞれ備える、外気用開口部及び呼気用開口部を備える。このタイプのネブライザーは、例えば、特許文献２に開示されている。

【０００５】

場合によっては、上で言及されるように、噴霧／エアロゾル化される液体は、患者の疾患に関しては治療目的を果たしても、患者が吸入する環境にいる個人にとっては有害な化合物を含有する場合がある。それらの成分が環境に放出（排出）されるのを回避するために、呼気フィルターを使用することが当技術分野で知られている。かかる呼気フィルターを示す一例は、特許文献３である。

【０００６】

更に、特に上記の課題を考慮して、またシクロスポリンＡ等の大環状免疫抑制剤を可能な限り最小限の量で、排他的に又は主に標的組織に投与すべきであるという事実を考慮して、選択された免疫抑制剤の効果的な送達を可能にする吸入目的の大環状免疫抑制剤を含み、投与された免疫抑制剤の可能な限り多くが実際に標的組織に送達され、投与される化合物の最小量が投与中に患者によって吐き出される、医薬組成物が依然として必要である。更に、特に肺の末梢組織への大環状免疫抑制剤の改善された輸送の必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【文献】国際公開第２００７／０６５５８８号公報Ａ１
【文献】欧州特許第１　９２７　３７３号公報Ｂ１
【文献】欧州特許第１　８６８　５７０号公報Ｂ１
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
したがって、本発明の目的は、吸入によって投与することができる、それを必要とする被験体における肺の疾患又は状態の治療又は予防に有用な大環状免疫抑制剤を含む医薬組成物を提供することであり、それによって、
－免疫抑制剤は、標的組織に実際に送達される最大の量又は割合の送達を可能にする形態で投与される；並びに
－標的組織に送達されず、被験体によって吐き出される投与された免疫抑制剤の量又は割合が最小限に抑えられる。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
第１の態様では、本発明は、被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物を提供し、
ここで、医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、
エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ：ｍａｓｓ　ｍｅｄｉａｎ　ａｅｒｏｄｙｎａｍｉｃ　ｄｉａｍｅｔｅｒ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【００１０】
第２の態様では、本発明は、被験体において肺の疾患又は状態を予防又は治療するための方法を提供し、該方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を、免疫抑制性大環状有効成分を含むエアロゾルの形態、好ましくはリポソーム可溶化形態で吸入することによって当該被験体に投与する工程を含み、
ここで、エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャン

バー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー１００によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【００１１】
第３の態様では、本発明は、以下：
－被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物、及び
－ネブライザー（１００）、を備えるキットを提供し、ネブライザーは、以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【図面の簡単な説明】
【００１２】
【図１】図１は、Ｔ字型アダプターを介してネブライザーに取り付けられた呼気フィルターを有する、本発明による吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分の投与に有用なネブライザーの斜視図を示し、図中、フィルターは正面図では右に向けられており、別々のマウスピースがアダプターに接続されている。
【図２】図２は、図１のネブライザーの斜視正面図を示しているが、フィルターは右に傾けられている。
【図３】図３は、図１によるネブライザー用のマウスピースの斜視側面図を示す。
【図４】図４は、図３のマウスピース及びネブライザー混合チャンバーの分解立体図を示す。
【図５】図５は、図３及び図４のネブライザー及びマウスピースの縦断面図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本明細書で使用される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｏｆ）」及び「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語は、言及された成分のみが存在することを意味する、いわゆる閉じた言語（ｃｌｏｓｅｄ　ｌａｎｇｕａｇｅ）である。本明細書で使用される場合、「含む、備える（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む、備える（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含む、備える（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、いわゆる開放言語（ｏｐｅｎ　ｌａｎｇｕａｇｅ）であり、１つ以上の更なる成分が存在する場合と存在しない場合があることを意味する。
【００１４】
「有効成分」又は「医薬有効成分」（本書全体で「ＡＰＩ」とも称される）という用語は、予防、診断、安定化、治療、又は－概して－状態、障害若しくは疾患の管理に有用なあらゆる種類の医薬有効成分又は誘導体を指す。
【００１５】
本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、所望の薬理効果を生み出すのに有用な用量、濃度又は強度を指す。本発明の文脈において、「治療有効」という用語

は、予防的活性も含む。治療用量は、個々の適用例に応じて定義される。疾患の性質及び重症度、適用経路と並んで、患者の身長及び状態に応じて、治療用量は、当業者に既知の方法で決定される。

【００１６】

本発明の文脈において、「医薬組成物」は、少なくとも１つのＡＰＩ及び少なくとも１つのアジュバントの調製物であり、これは、最も単純な場合には、例えば、水又は生理食塩水等の水性液体担体であり得る。

【００１７】

「１つの（Ａ）」又は「１つの（ａｎ）」は複数を除外せず、すなわち、単数形の「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」は、文脈で明確に示されているか、そうでないことが要求されない限り、複数の指示物を含むものとして理解されるべきである。言い換えれば、本開示の単数の特徴又は制限への全ての言及は、明示的に別段に指定されていないか、又は言及が行われた文脈によってその逆が明らかに黙示されない限り、対応する複数の特徴又は制限を含み、逆もまた同様である。したがって、「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」という用語は、特に定義されていない限り、「少なくとも１つ」又は「１つ以上」と同じ意味を持つ。例えば、「原料」への言及には、原料の混合物等が含まれる。

【００１８】

本明細書で使用される場合、「約（ａｂｏｕｔ）」又は「約（ｃａ．）」という用語は、製造バリエーション及び／又は時間に起因する製品の劣化による含有量の違い等、製薬業界で許容され、医薬品に固有の変動を補償する。上記用語は任意のバリエーションを許容し、これは、医薬の実施において、評価される製品が、哺乳動物において特許請求の範囲に記載された製品の記載された強度と生物学的に同等であると見なされることを可能にする。

【００１９】

属性又は値に関連する「本質的に」、「約」、「およそ」、「実質的に」等には、正確な属性又は正確な値と並んで、典型的には正常範囲内にある又は関係する技術分野で受け入れられる変動と見なされる任意の属性又は値が含まれる。例えば、「実質的に水を含まない」とは、製剤に故意に水が含まれていないことを意味するが、残留水分の存在を排除するものではない。

【００２０】

本発明の文脈において、「コロイド水溶液」は、好ましくは、少なとも主に活性剤が溶解している、最大で１００ｎｍの平均径及び／又は０．５０以下の多分散指数（ＰＩ）を有する主に単層リポソームからなる有機溶媒を含まない溶液を意味する。好ましくは、水、又はより具体的には生理食塩水が、調製物に含まれる唯一の液体溶媒である。更に、調製物は、水溶液又はコロイド水溶液、すなわち、単相液体系であることが好ましい。かかるシステムは、コロイド粒子サイズよりも大きい分散粒子を本質的に含まない。慣例により、約１μｍ未満の粒子は、別々の相を構成せず、物理的な相境界を生じないコロイド粒子と見なされる。１μｍをわずかに超えるサイズ範囲の粒子もコロイドと見なされる場合がある。しかしながら、好ましくは、本明細書で使用されるコロイド水溶液は、コロイドスペクトルに明らかに属さない粒子、すなわち、例えば、１μｍ以上の直径を有する粒子を本質的に含まない。

【００２１】

第１の態様では、本発明は、被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物を提供し、ここで、医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：

ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：

－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続す

るように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。

【００２２】
吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む本発明による使用のための医薬組成物は、被験体における肺の疾患又は状態の予防又は治療に有用である。本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、かかる肺の疾患若しくは状態と診断されている、又はかかる疾患若しくは状態を発症するおそれがある哺乳動物、より具体的にはヒトを意味する。特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、肺の疾患又は状態と診断されているか、又はその治療を必要とするヒト若しくは患者を意味する。

【００２３】
特定の実施形態では、肺の疾患又は状態は、肺の疾患、喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性、線維性及び間質性の肺疾患及び炎症、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性臓器移植拒絶反応及びそれに起因する疾患からなる群から選択される。更に特定の実施形態では、肺の疾患又は状態が、任意に、肺移植後又は造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応後の閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）である。

【００２４】
更に特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、被験体、又はかかる疾患若しくは状態、具体的にはＢＯＳと診断されている患者において、肺の疾患若しくは状態の治療、又は上記のような肺の疾患若しくは状態、例えば、ＢＯＳの予防若しくは進行の遅延に有用である。例えば、ＢＯＳの存在は、強制呼気量（ＦＥＶ）の肺活量測定に基づいて判断することができる。好ましくは、１秒間の強制呼気量（FEV_1）の減少は、ＢＯＳの存在の指標として、したがって、肺の慢性移植片拒絶のリスクについて使用される。FEV_1の測定は、現在の米国胸部学会（ＡＴＳ）／ヨーロッパ呼吸器学会（ＥＲＳ）の肺活量測定ガイドラインに従って実施され得る。１秒間の強制呼気量（FEV_1）はリットル（Ｌ）で表される。

【００２５】
閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）は、Ｅｓｔｅｎｎｅ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ｂｒｏｎｃｈｉｏｌｉｔｉｓ ｏｂｌｉｔｅｒａｎｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ２００１：ａｎ ｕｐｄａｔｅ ｏｆ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ｃｒｉｔｅｒｉａ．Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｌｕｎｇ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ ２００２；２１（３）：２９７－３１０に記載されているように、この肺疾患の進行の程度に応じて等級分けすることができる。２９７－３（請求項１０）
１秒間の強制呼気量の減少率（FEV_1）に基づいて、ＢＯＳを次のように評価することができる。
－ＢＯＳ　０：FEV_1＞ベースラインの９０％
－ＢＯＳ　０－ｐ：FEV_1ベースラインの８１％～９０％
－ＢＯＳ　１：FEV_1ベースラインの６６％～８０％
－ＢＯＳ　２：FEV_1ベースラインの５１％～６５％
－ＢＯＳ　３：FEV_1ベースラインの５０％以下

【００２６】
本発明による使用のための組成物は、ＢＯＳグレードＩ（ＢＯＳ　１）以上、より具体

的にはＢＯＳグレードＩ又はＩＩ、更により具体的にはＢＯＳグレードＩ（ＢＯＳ　１）の治療、又は予防若しくは進行の遅延に特に有用であり得る。

【００２７】

本発明による使用のための医薬組成物は、特定の実施形態では、液体組成物であってもよい。これらの実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分と、有効成分を溶解、分散又は懸濁することができる液体の担体又はビヒクルとを含む。したがって、特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、水性液体ビヒクルを含む液体組成物である。更なる特定の実施形態では、液体ビヒクルは、水、及び任意に、エタノール若しくはプロピレングリコール、又はその他等の１つ以上の生理学的に許容可能な有機溶媒であるが、好ましくはエタノール及び／又はプロピレングリコールを含み得る水性液体ビヒクルである。更に特定の実施形態では、液体ビヒクルは、塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）等の１つ以上の薬学的に許容可能な塩を含む。したがって、液体ビヒクルは、生理食塩水を含み得るか、又は本質的に生理食塩水からなり得る。これらの特定の実施形態と並んで、水性液体ビヒクルが更なる構成成分又は溶媒を含む他の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、約０．１％～約７％（重量／体積）、又は約０．１％～約３％（重量／体積）、又は約０．１％～約０．９％（重量／体積）の範囲であり得る。好ましくは、約０．２５％（重量／体積）の塩化ナトリウム濃度を有する生理食塩水が使用され、ここで、「重量／体積」という用語は、水性液体組成物に含まれる液体ビヒクルの体積あたりの溶解した塩化ナトリウムの重量を意味する。

【００２８】

本発明による使用のための医薬組成物は、吸入可能な大環状免疫抑制性有効成分を更に含む。かかる吸入可能な大環状免疫抑制性有効成分の例は、限定されるものではないが、好ましくは治療有効量のシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、タクロリムス、シロリムス及び／又はエベロリムスを含む。上で言及される免疫抑制性化合物は、唯一の有効成分として、又は２つ以上の異なる吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分の混合物の形態で、任意に他の非免疫抑制性及び／又は非大環状の有効成分と組み合わせて存在し得る。しかしながら、特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、ただ１つの吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む。

【００２９】

ただし、好ましい実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分は、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）及びタクロリムスから選択される。更に好ましい実施形態では、使用のための本発明の医薬組成物に含まれる吸入可能な免疫抑制性有効成分は、シクロスポリンＡ（シクロスポリンＡ；ＣｓＡ（シクロ［［（Ｅ）－（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル）－２－（メチルアミノ）－６－オクテノイル］－Ｌ－２－アミノブチリル－Ｎ－メチルグリシル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－アラニル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル］）である。例えば、米国特許出願公開第２００９１６９６０７号公報Ａ１から、及びそれに従って調製され得る、ＣｓＡ又はより具体的にはＬ－ＣｓＡを含む医薬組成物が知られている。

【００３０】

しかしながら、他の実施形態では、使用のための本発明の医薬組成物に含まれる吸入可能な大環状免疫抑制性有効成分は、タクロリムスである。

【００３１】

上記の吸入可能な大環状免疫抑制剤、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）及びタクロリムスは、非常に少量又は低濃度のこれらの化合物に曝露されたときに患者又は他の個人において免疫調節効果を示す非常に強力な活性化合物であることに留意されたい。しかしながら、既に上で述べたように、患者の疾患に関して治療目的を果たしても、患者が吸入する環境に留まる個人にとって有害な、更には危険な化合物を含み得る。これに基づいて、これらの化合物、又はより具体的には吸入中に患者によって吸収されなかったこれらの有効成分の一部の、呼気による患者以外の個人の望ましくない曝露のリスクを最小限に抑えな

がら、かかる化合物を含むエアロゾルの患者への効果的な投与を可能にするネブライザー又はマウスピースを提供することが特に重要である。

【００３２】

特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物、より具体的には本発明による使用のための液体医薬組成物は、選択された免疫抑制性大環状有効成分、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）又はタクロリムス、好ましくはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）を、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約２ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは２．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、更により好ましくは３ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬの範囲、特に約４ｍｇ／ｍＬの濃度で含む。

【００３３】

更に特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物において、吸入可能な免疫抑制性有効成分、特にシクロスポリンＡは、リポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）で存在する。本発明による使用のための液体、好ましくは水性液体医薬組成物がリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）のシクロスポリンＡを含むような場合、Ｌ－ＣｓＡの対応する濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの範囲、より具体的には、約３．８ｍｇ／ｍＬ～約４．２ｍｇ／ｍＬの範囲であり得る。

【００３４】

更なる特定の実施形態では、特に使用のための本医薬組成物がリポソーム可溶化形態の吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む場合、液体形態の医薬組成物を、免疫抑制性大環状有効成分及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得ることができる。

【００３５】

かかるリポソーム形成構造体は、リン脂質の群から選択される膜形成物質、又はリン脂質の群から選択される２つ以上の異なる膜形成物質を更に含み得る。本明細書で使用される場合、「膜形成物質」という用語は、物質が、水又は生理食塩水等の水性担体液中で自己集合することによって脂質二重膜を形成することができ、及び／又は以下で更に詳細に説明するような状況下で水性担体液中でリポソームを形成することができることを意味する。

【００３６】

本発明の医薬組成物に含まれ得るリポソーム形成構造体は、リン脂質の群から選択される膜形成物質から形成された二重膜を備え得る。リポソーム形成構造体は、連続的又は閉じた二重膜を有する場合があり、又は有さない場合がある。特定の実施形態では、リポソーム形成構造体は、少なくとも部分的に単層形態で存在するか、又は好ましくは、主に単層形態で存在する。本明細書で使用される場合、「単層」という用語は、対応するリポソーム形成構造体が、単一の脂質二重膜によって形成される単一の層のみを備え、積層された配置で複数の脂質二重膜を備えないことを意味する。

【００３７】

特定の実施形態では、吸入可能な大環状免疫抑制性成分、具体的には、上記のようなリポソーム形成構造体によって構成され得るＣｓＡは、リポソーム形成構造体の二重膜に少なくとも部分的に組み込まれる（又はインターカレートされる）。本明細書で使用される場合、「組み込まれる」という用語は、親油性化合物であるＣｓＡに関して、ＣｓＡが脂質二重膜の親水性外面ではなく、二重脂質膜の内側親油性部分に位置される又は挿入されることを意味する（一方で、表面という用語は、両方の表面、又はより具体的には、リポソーム形成構造体を形成する二重膜の内面又は外面を意味し得る）。更なる実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、具体的にはＣｓＡ又はＬ－ＣｓＡは、主に（例えば少なくとも約９０％、又は更には少なくとも９５％～約９７．５％）リポソーム形成構造体の二重膜に組み込まれている。

【００３８】

本発明のリポソーム形成構造体に含まれ得るリン脂質は、特に、天然又は濃縮リン脂質、例えば、市販のホスホリポン（登録商標）Ｇ９０、１００、又はＬｉｐｏｉｄ　９０、Ｓ

１００等のレシチンの混合物である。
【００３９】
リン脂質は、リンを含む両親媒性脂質である。ホスファチドとしても知られ、特に生体膜の二重層を形成する構成成分として事実上重要な役割を果たし、製薬目的で頻繁に使用されるのは、ホスファチジン酸から化学的に誘導されるリン脂質である。後者は（通常は二重に）アシル化されたグリセロール－３－リン酸であり、脂肪酸残基は長さが異なる場合がある。ホスファチジン酸の誘導体は、例えば、リン酸基が更にコリンでエステル化されているホスホコリン又はホスファチジルコリンと並んで、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール等である。レシチンは様々なリン脂質の天然混合物であり、通常は高比率のホスファチジルコリンを含有する。本発明による好ましいリン脂質は、レシチンと並んで、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン及びジステアロイルホスファチジルコリン等の純粋な又は濃縮されたホスファチジルコリンである。したがって、好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は天然リン脂質の混合物である。
【００４０】
好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、不飽和脂肪酸残基を含有するレシチンである。更に好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、ホスホリポン（登録商標）Ｇ９０、１００又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである。更に好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５から選択され、特にＬｉｐｏｉｄ　Ｓ１００である。
【００４１】
本発明による使用のための医薬組成物、又はより具体的には、本発明の医薬組成物によって含まれ得るリポソーム形成構造体は、非イオン性界面活性剤の群から選択される、溶解性増強物質又は２つ以上の異なる溶解性増強物質を更に含み得る。非イオン性界面活性剤は、他の界面活性剤と同様に、少なくとも１つのかなり親水性の分子領域と、少なくとも１つのかなり親油性の分子領域とを持っている。モノマーで低分子量の非イオン性界面活性剤、及びオリゴマー又はポリマーの構造を有する非イオン性界面活性剤がある。上記のリポソーム形成構造体の溶解性増強物質として適切な非イオン性界面活性剤の例には、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンオレエート、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、ビタミンＥ－ＴＰＧＳ（Ｄ－ａ－トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート）及びチロキサポール等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが含まれる。
【００４２】
特定の実施形態では、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質は、ポリソルベート及びビタミンＥ－ＴＰＧＳの群から選択され、好ましくは、ポリソルベートの群から選択される。特に好ましい実施形態では、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質は、ポリソルベート８０である。
【００４３】
本医薬組成物の特定の実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質、好ましくはレシチンの量は、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質の量よりも多い。例示的な実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質（又は膜形成物質の合計）、好ましくはレシチンの、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質（又は溶解性増強物質の合計）、好ましくはポリソルベートに対する重量比、は、約１５：１～約９：１、好ましくは約１４：１～約１２：１の範囲で選択され、例えば、約１３：１である。
【００４４】
更に特定の実施形態では、一方のリン脂質の群から選択される膜形成物質（複数の場合もある）及び非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質（の合計）と、他方の免疫抑制性大環状有効成分、好ましくはＣｓＡとの間の重量比は、約５：１～約２０

：１、好ましくは約８：１～約１２：１の範囲で選択され、より好ましくは約１０：１である。

【００４５】

更に特定の実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質、好ましくはレシチンと、非イオン性界面活性剤の群から選択された溶解性増強物質、好ましくはポリソルベートと、免疫抑制性大環状有効成分、好ましくはＣｓＡとの間の重量比は、約１５：１：１．５～約５：０．３：０．５の範囲から選択され、好ましくは約９：０．７：１である。

【００４６】

本発明による使用のための医薬組成物は、１つ以上の更なる賦形剤を更に含み得る。適切な賦形剤は当業者に知られている。例えば、本発明の医薬組成物は、ｐＨを調整するために、任意にバッファー混合物として、生理学的に許容可能な塩基、酸又は塩等のｐＨ補正剤を任意に含有することができる。この文脈において、「生理学的に許容可能な」という用語は、賦形剤の１つがそれ自体で希釈されていない形態で許容可能でなければならないことを意味するのではなく、例えば、水酸化ナトリウム溶液の場合には当てはまらないが、それが特に再構成後、凍結乾燥された医薬組成物に含有される濃度で許容可能でなくてはならないことを意味する。

【００４７】

とりわけ、意図された適用経路に関して、ｐＨを調整するのに適したｐＨ補正剤又はバッファーを選択することができる。この群の可能性のある有用な賦形剤の例には、水酸化ナトリウム溶液、例えばクエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩等のナトリウム、カルシウム又はマグネシウムの塩基性塩、アミノ酸、リン酸水素又はリン酸二水素等の酸性塩、特にナトリウムのもの、更に、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、クロモグリシン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸等の有機酸及び無機酸、リジン、メチオニン、ナトリウム又はカリウムの酸性リン酸水素塩等が含まれる。

【００４８】

幾つかの実施形態では、本発明による使用のための液体水性医薬組成物は、再構成後に医薬組成物の中性又は酸性ｐＨを確保にするためのバッファーを含む。好ましくは、本発明の医薬組成物のｐＨは、最大で約８．５の範囲、又は約２．５～約７．５の範囲である。肺又は非経口の用途の場合、これが、例えば、安定性の側面等の製剤の他の要件と適合性があるという条件で、約４～約７．５のｐＨが好ましい。特に好ましいのは、リン酸バッファーで緩衝されて、６．０～７．５、又は６．０～７．０の範囲、又は６．３～６．７の範囲のｐＨを確保する医薬組成物であり、それにより、組成物の安定性が著しく改善され得て、貯蔵中の望ましくないリゾレシチンの発生を効果的に減らすことができる。

【００４９】

更に、本発明の医薬組成物は、特に水性液体の形態である場合、それを所望の浸透圧に調整するために浸透圧活性アジュバントを含んでもよく又は含まなくてもよく、これは、良好な忍容性を達成するために、特に吸入等の特定の用途において重要である。かかるアジュバントは、それらの添加が必ずしも再構成後に等張組成をもたらすとは限らないが、可能な限り良好な生理学的忍容性を達成するために生理学的浸透圧に近い等張性をもたらす場合でも、しばしば等張化剤と称される。

【００５０】

特に頻繁に使用される等張化剤は塩化ナトリウムである。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、塩化ナトリウムではなく、例えば、硫酸ナトリウム又はリン酸ナトリウムである等張化剤として本質的に中性の塩を含有する。しかしながら、等張化剤はまた、例えば塩化ナトリウムの水溶液（生理食塩水）の形態で、上記のような水性ビヒクル又は担体液に含まれ得ることに留意されたい。しかしながら、この場合、ナトリウム塩以外の塩も好ましい場合がある。そのため、特定のカルシウム塩及びマグネシウム塩は、おそらくそれら自体が投与によって引き起こされる局所刺激を打ち消すため、並びにそれらが現在、臨床文献（例えば、Ｈｕｇｈｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ．２００３；３６１（９３７５）：２１１４－７）で仮定されている気管支拡張効果を有するため、及び／又は気

道粘膜のプロテオグリカンへの細菌の付着を阻害するため、病原体に対する生物の自然な防御としての粘液線毛クリアランスが間接的に支持されていることから（Ｋ．Ｗ．Ｔｓａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｒｅｓｐ．２００３．２１，９３２－９３８）、活性剤溶液の吸入においてプラスの効果又は支持効果を有することが知られている。有利なのは、例えば、優れた肺耐容性を有し、懸念なく吸入することができる硫酸マグネシウムと並んで、塩化カルシウム（１ｍｍｏｌ～１０ｍｍｏｌ）であり得る。

【００５１】

更なる特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、バッファー及びキレート剤から選択される１つ以上の更なる賦形剤を含む。再構成後の本発明の医薬組成物のｐＨの調整のためのバッファーとして適した化合物の例には、例えば、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び／又はリン酸水素二ナトリウム十二水和物、水酸化ナトリウム溶液、例えばクエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩等のナトリウム、カルシウム又はマグネシウムの塩基性塩、アミノ酸、リン酸水素又はリン酸二水素等の酸性塩、特にナトリウムのもの、更に、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、クロモグリシン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸等の有機酸及び無機酸、リジン、メチオニン、ナトリウム又はカリウムの酸性リン酸水素塩等、並びに上に記載される更なるバッファー系が含まれる。更なる特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、キレート剤、例えば、エデト酸二ナトリウム二水和物、ＥＤＴＡカルシウムナトリウムから選択される１つ以上の更なる賦形剤、好ましくはエデト酸二ナトリウム二水和物を含む。

【００５２】

本発明による使用のための医薬組成物は、水性担体液に適しており、水性担体液中で再構成され得る凍結乾燥物の形態等の固体形態で提供され得る。本明細書で使用される場合、「再構成される」という用語は、固体材料の形態で凍結乾燥プロセスによって得られた又は生成された凍結乾燥医薬組成物が、水性担体液に再溶解又は再分散され、好ましくは再分散され得ることを意味する。

【００５３】

特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物の調製に適したかかる凍結乾燥医薬組成物は、サッカロース（スクロース；本明細書で使用される場合、「サッカロース」及び「スクロース」という用語は、同じ意味を有し、β－Ｄ－フルクトフラノシルα－Ｄ－グルコピラノシドに対して同義的に使用される；ＣＡＳ番号５７－５０－１）、ラクトース（β－Ｄ－ガラクトピラノシル－（１→４）－Ｄ－グルコース；ＣＡＳ番号６３－４２－３）、及びトレハロース（α－Ｄ－グルコピラノシル－（１→１）－α－Ｄ－グルコピラノシド；ＣＡＳ番号９９－２０－７）からなる群から選択される少なくとも１つの二糖を更に含み得る。更なる特定の実施形態では、少なくとも１つの二糖は、凍結乾燥組成物の総重量に関して少なくとも約４０重量％の量で存在する。幾つかの実施形態では、少なくとも１つの二糖は、全て凍結乾燥組成物の総重量に関して、少なくとも約４０重量％から最大約９５重量％、又は最大約９０重量％、又は最大約８５重量％、又は最大約８０重量％の量で存在する。

【００５４】

更なる特定の実施形態では、本発明の医薬組成物の調製に適した凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に関して、少なくとも約４０重量％の量で存在する二糖として、サッカロース及び／又はトレハロース、好ましくはサッカロースを含む。更なる実施形態では、再構成による本医薬組成物の調製に適した凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に関して又はそれに基づいて、約５０重量％～約８０重量％の範囲で選択される量、又は約７５重量％の少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロース及び／又はラクトース、特にサッカロースを含み得る。更に好ましい実施形態では、凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に関して、約６０重量％～約７５重量％、更により好ましくは約６５重量％～約７０重量％の範囲で選択される量の少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロース及び／又はラクトース、特にサッカロースを含み得る。

【００５５】

更に特定の実施形態では、本発明の医薬組成物の調製に適した、リポソーム可溶化形態の吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、好ましくはＬ－ＣｓＡを含む凍結乾燥組成物は、サッカロース、ラクトース及び／又はトレハロースから選択される少なくとも１つの二糖の存在下で調製されている。

【００５６】

理論に拘束されることを望まないが、これは、凍結乾燥された医薬組成物の総重量に基づいて、好ましくは少なくとも４０重量％の量で存在するサッカロース、ラクトース及びトレハロースの群から選択される二糖の安定化効果に起因し得る。更に、凍結乾燥医薬組成物、好ましくはＬ－ＣｓＡの上記の有益な特性は、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される二糖、好ましくはサッカロースがリポソーム形成構造体の内腔にも、外側にも存在するという事実に起因し得る。

【００５７】

更なる実施形態では、再構成による本医薬組成物の調製に適した凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に基づいて、約２重量％～約４重量％、好ましくは約２．２重量％～約３．４重量％、又は更により好ましくは約２．４重量％～約３．４重量％、又は約２．４重量％～約３．０重量％の量でＣｓＡを含み得る。更に特定の実施形態では、かかる凍結乾燥組成物において、凍結乾燥組成物中の少なくとも１つの二糖の重量対シクロスポリンＡの重量の比は、約１０：１～約３０：１、又は約２０：１～約３０：１、又は約２０：１～約２７．５：１、又は更には約２２．５：１～約２７．５：１の範囲から選択され得る。

【００５８】

再構成による本医薬組成物の調製に適した凍結乾燥前駆組成物は、水性担体液、好ましくは無菌水性担体液に溶解又はより具体的には分散され得る。水性担体液は、水、又は薬学的に許容可能な塩若しくは等張化剤の水溶液であり得て、好ましくは無菌であり得る。しかしながら、好ましい実施形態では、無菌の水性担体液は、好ましくは全て０．２５％（重量／体積）の塩化ナトリウム含有量を有する塩化ナトリウム水溶液である。更に、無菌の水性担体液は、好ましくは上記のように、１つ以上のバッファー剤を更に含み得る。好ましくは、滅菌水性担体液、特に塩化ナトリウム水溶液は、４．０～７．０の範囲のｐＨ値、及び約６０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の浸透圧を有する。

【００５９】

有利には、滅菌水性担体液は、リポソーム可溶化形態のＣｓＡ又は別の免疫抑制性大環状有効成分、例えばタクロリムスを含む吸入用水性リポソーム分散液の形態で、本発明による使用のための医薬組成物の調製に適した量で提供される。特定の実施形態では、凍結乾燥前駆組成物及び水性担体液の量は、例示的に上に記載される範囲で選択され得る。更に好ましい実施形態では、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を含む、選択された凍結乾燥前駆組成物の量、好ましくは、凍結乾燥組成物の総重量に関して少なくとも４０重量％の量、並びに水性担体液の量は、得られる液体リポソーム分散液が、得られる本発明による使用のための医薬組成物の総重量に基づいて、約５重量％～約１５重量％、好ましくは約７．５重量％～約１２．５重量％の範囲のサッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースの含有量を有するように選択され得る。

【００６０】

特に好ましい実施形態では、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖が、得られる液体リポソーム分散液中に、液体リポソーム分散液の総重量に基づいて、約５重量％～約１０重量％、若しくは約７．５重量％～約１０重量％の範囲、又は約７．５重量％、若しくは約１０重量％の量で存在する。

【００６１】

例示的な実施形態では、無菌水性担体液、特に上記の塩化ナトリウム水溶液は、約１．１０ｍＬ～約１．５０ｍＬの量で提供され、約２．７重量％のＣｓＡ（５ｍｇのＣｓＡに

相当する）を含む実施例１に記載される約１８５ｍｇの凍結乾燥前駆組成物のアリコートと組み合わされる。更に例示的な実施形態では、無菌水性担体液、特に上記の塩化ナトリウム水溶液は、約２．２０ｍＬ～約２．８０ｍＬの量で提供され、約２．７重量％のＣｓＡ（１０ｍｇのＣｓＡに相当する）を含む実施例１に記載される約３７５ｍｇの凍結乾燥前駆組成物のアリコートと組み合わされる。

【００６２】

特定の実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、水性担体液又はビヒクル、及びリポソーム可溶化形態の治療有効量の選択された大環状免疫抑制性有効成分、好ましくはＣｓＡを含む、液体リポソーム分散液の形態で提供され得る。更なる実施形態では、液体リポソーム分散液は、本質的に目に見える粒子を含まない。上記分散液に含まれるリポソームは、好ましくは、Ｍａｌｖｅｒｎ　ＺｅｔａＳｉｚｅｒを使用する光子相関分光法によって測定される場合、最大で約１００ｎｍの平均径又はより具体的にはｚ平均径を有し得る。好ましくは、液体リポソーム分散液は、約４０ｎｍ～約１００ｎｍの範囲、更により好ましくは約４０ｎｍ～約７０ｎｍの範囲の光子相関分光法（ＭａｌｖｅｒｎＺｅｔａＳｉｚｅｒ）によって測定されるｚ平均径を有するリポソームを含む。かかる液体リポソーム分散液は、光子相関分光法によって測定される場合、最大約０．５０、好ましくは最大約０．４、更により好ましくは約０．１～約０．３の範囲の多分散指数（ＰＩ）を有し得る。更に、リポソーム可溶化形態の選択された大環状免疫抑制性有効成分、好ましくはＣｓＡを含むかかる液体リポソーム分散液は、約３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲、好ましくは約４３０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の浸透圧を有し得る。かかる液体リポソーム分散液のｐＨ値は、好ましくは、約６．０～７．０の範囲である。更なる実施形態では、１：１０希釈の後、本発明のこの態様による液体リポソーム分散液は、最大２００　ＮＴＵ（比濁法濁度単位）の濁度を有する。

【００６３】

例示的な実施形態では、使用のための本発明の医薬組成物は、液体溶液の形態、具体的には液体水溶液の形態で、又はより具体的には、上記のような液体分散液の形態のタクロリムス又はＣｓＡ等、好ましくはＣｓＡの吸入可能な大環状有効成分を含み得る。更なる例示的な実施形態では、かかる液体組成物は、噴霧される最終的な液体医薬組成物の量に基づいて、約０．２ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で、しばしば約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの量でシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）を含み得る。特にリポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡ（Ｌ－ＣｓＡ）の場合、この有効成分は、しばしば、約２ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約２ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは２．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、更により好ましくは３ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬの量で、特に上で既に記載しているように約４ｍｇ／ｍＬの濃度で含まれる。

【００６４】

多くの場合、上に記載されるリン脂質又はレシチンは、本発明による使用のための液体医薬組成物中に、噴霧される最終組成物の総重量に基づいて、約０．２重量％～約１５重量％、又は約１重量％～約８重量％の量で存在し得る。

【００６５】

更に、上に記載される非イオン界面活性剤、好ましくはＴｗｅｅｎ　８０等のポリソルベートは、本発明による使用のための液体医薬組成物中に、噴霧される最終組成物の総重量に基づいて、約０．０１重量％～約５重量％、又は約０．１重量％～約２重量％の量で存在し得る。

【００６６】

本発明による使用のための医薬組成物は、以下で更に詳細に説明するようにエアロゾルの形態で吸入によって被験体に投与されるが、エアロゾルは、本発明の医薬組成物の噴霧又はエアロゾル化によって生成される。本医薬組成物、好ましくは本発明の液体医薬組成物の噴霧化又はエアロゾル化は、ネブライザーを使用することによってなされる。好ましい実施形態では、かかるネブライザーは、特に上記のようにリポソーム可溶化形態で提供

される場合、溶液、コロイド製剤又は懸濁液の形態のＣｓＡ又はタクロリムス等の大環状免疫抑制性有効成分を含む本発明の医薬組成物を、肺の周辺に到達することができる高割合の液滴へと変換することができる。

【００６７】

本発明による使用のための医薬組成物を含むエアロゾルの生成のためのネブライザーは、ａ）エアロゾル発生器であって、医薬組成物を保持するための流体リザーバー又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び複数の開口を有する振動可能な膜を構成要素として備え、開口は、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている。

【００６８】

本発明の医薬組成物の噴霧に有用なネブライザーの構成要素ａ）によるエアロゾル発生器は、以下で更に詳細に説明するように、中央領域に複数の微細な開口を有する振動可能な膜を備えた、いわゆる膜エアロゾル発生器であり得る。医薬組成物、具体的には噴霧される液体医薬組成物を、中央領域の膜の片側に適用することができ、膜は、典型的には、約５０ｋＨｚ～約３００ｋＨｚの範囲、より具体的には約６０ｋＨｚ～約２００ｋＨｚ、又は約８０ｋＨｚ～約１８０ｋＨｚ、又は約１００ｋＨｚ～約１４０ｋＨｚの範囲の周波数でバイブレーター（圧電素子等）によって振動される。振動により、膜の片側に適用された液体医薬組成物は、開口を通過し、膜の反対側で噴霧される。したがって、特定の実施形態では、エアロゾル発生器は、振動発生器として圧電素子（圧電結晶等）を備える。

【００６９】

エアロゾル発生器の振動可能な膜は、膜のエアロゾル放出側に向かって湾曲する凸形状を有し得る。特定の実施形態では、振動可能な膜は、流体リザーバーとチャンバーを分離する。振動可能な膜は、鋼等の金属、又は本発明による使用のための組成物等の医薬組成物の投与と適合性のある他の金属若しくは材料でできていてもよい。しかしながら、好ましい実施形態では、振動可能な膜は、ステンレス鋼を含むか、又はステンレス鋼でできている。

【００７０】

エアロゾル発生器の振動可能な膜は、本発明による使用のための医薬組成物が輸送され、それによって噴霧又はエアロゾル化され得る複数の開口を有する。複数の開口は、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液の噴霧によって測定される場合、典型的には５μｍ未満又は最大約４．０μｍの範囲の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合される。特定の実施形態では、振動可能な膜の複数の開口は、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液の噴霧によって測定した場合、約１．５μｍ～約５．０μｍ、例えば、約１．５μｍ～約４．０μｍ、又は約２．０μｍ～約４．０μｍ、又は２．４μｍ～約４．０μｍの範囲の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合される。

【００７１】

更なる特定の実施形態では、複数の開口は、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液の噴霧によって測定した場合、約１．５μｍ～約３．９μｍ、例えば、２．０μｍ～約３．９μｍ、又は２．４μｍ～約３．９μｍの範囲の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合される。

【００７２】

代替の実施形態では、それに応じて適合された複数の開口を備える振動可能な膜によって生成される液滴の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）は、以下の実施例２．２に記載されている４．０ｍｇ／ｍＬのＣｓＡ濃度を有するリポソーム可溶化ＣｓＡ（Ｌ－ＣｓＡ）の水溶液の噴霧化又はエアロゾル化によって決定され得る。これらの実施形態によれば、複数の開口は、典型的には約６μｍ未満、例えば、約２．０μｍ～約５．５μｍ、又は２．５μｍ～約４．５μｍ、又は約２．８μｍ～約４．４μｍの範囲の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合される。

【００７３】
本明細書で言及される空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）の値は、典型的には、最大２．４、より具体的には最大２．２、若しくは最大２．０、若しくは更には２．０未満、例えば、最大１．８、若しくは最大１．７の範囲の幾何標準偏差（ＧＳＤ）と関連し得るか、又はより具体的には、１．１～最大２．４、より具体的には１．２～最大２．２、又は１．３～最大２．０の範囲の幾何標準偏差（ＧＳＤ）と関連し得る。ＧＳＤ値が２．０未満の場合、エアロゾル発生器又は振動可能な膜によって生成される対応する液滴径分布は、それぞれ狭い液滴径分布又は単分散エアロゾルと称される。
【００７４】
本明細書で使用される場合、「液滴」という用語は、ＣｓＡ又はタクロリムス等の選択された免疫抑制性大環状有効成分を含む、本発明による使用のためのエアロゾル化医薬組成物の液滴又は粒子を指す。それぞれ、振動可能な膜又は複数の開口によって生成された液滴のＭＭＡＤの決定に関連して、「液滴」という用語は、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液の液滴を指す場合もある。
【００７５】
エアロゾル化された医薬組成物の空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）及び他の測定基準を、当業者に知られている方法、例えば、カスケードインパクター等のインパクター、又は欧州薬局方２．９．４４若しくは米国薬局方＜１６０１＞章に記載されるレーザー回折分析によって決定することができる。カスケードインパクターとして、「アンダーソンカスケードインパクター」（ＡＣＩ）又は好ましくは「次世代インパクター」（ＮＧＩ）等の多段カスケードインパクターを使用してもよい。これらの方法により、上に言及されるＭＭＡＤ、微粒子の用量又は割合（ＦＰＤ又はＦＰＦ）、幾何標準偏差（ＧＳＤ）と並んで、呼吸可能な容量又は割合（ＲＤ又はＲＦ）等の本発明の医薬組成物を含む生成されたエアロゾルの幾つかの基準を決定することができる。
【００７６】
ＡＣＩ又は好ましくはＮＧＩ等の多段カスケードインパクターを使用すると、例えば、０．９％（重量／体積）ＮａＣｌ溶液のエアロゾル化／噴霧化と並んで、本発明による使用のための液体医薬組成物のエアロゾル化／噴霧化によって生成される、空力メトリック（ａｅｒｏｄｙｎａｍｉｃ　ｍｅｔｒｉｃ）の特性評価が可能になる。
【００７７】
本医薬組成物の噴霧化又はエアロゾル化に有用な振動可能な膜は、典型的には、約１０００個～約５０００個の開口、又は約２０００個～約４０００個の開口、しばしば約１５００個～約３５００個の開口を備え得る。直径が約３０mm^2未満、好ましくは約５mm^2～約３０mm^2、より好ましくは約６mm^2～約２０mm^2、更により好ましくは約７mm^2～約１５mm^2のかかる膜の典型的な穿孔表面積に基づいて、振動可能な膜は、典型的には、穿孔表面積１mm^2あたり約３０個～約７００個の開口、しばしば、１mm^2あたり約６０個～約６００の、又は約８０個～約５００個、又は約１００個～約４００個の開口を有し得る。
【００７８】
走査型電子顕微鏡法（ＳＥＭ）によって測定される開口の平均幾何学径は、通常、最大４．０μｍ、又はより具体的には、約１．５μｍ～約３．０μｍ、又は約１．６μｍ～約２．８μｍ、又は約１．８μｍ～約２．６μｍの範囲であり得て、標準偏差は通常＋／－０．４μｍ、又はより具体的には＋／－０．３μｍ、又は更には＋／－０．２μｍである。
【００７９】
特定の実施形態では、振動可能な膜の複数の開口、又はより具体的には、複数の開口の各開口は、振動可能な膜のエアロゾル放出側に向かって狭くなるテーパー形状を有し得る。したがって、開口は、振動可能な膜のエアロゾル放出側に向かって連続的又は不連続的に狭くなるチャネルとして形成され得る。したがって、更なる特定の実施形態では、振動可能な膜の複数の開口又は単一の開口は、上記のような開口の最小平均幾何学径に対応する直径の出口を有し得る。

【００８０】
エアロゾル発生器は、本発明による使用のための医薬組成物を保持するための流体リザーバー、又は本発明による使用のための医薬組成物を保持する流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェースを更に備える。特定の実施形態では、エアロゾル発生器は、本発明による使用のための医薬組成物を保持するための流体リザーバーを更に備える。流体リザーバーを通して、具体的には、本発明による使用のための液体医薬組成物等の液体を、複数の開口を備える振動可能な膜の中央領域の片側に適用することができる。流体リザーバーは、蓋で閉じることができ、典型的には、約１ｍＬ～約１０ｍＬの容量を有し得る。
【００８１】
本発明による使用のための医薬組成物を含むエアロゾルを生成するためのネブライザーは、構成要素として、ｂ）エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバーを更に備え、チャンバーは、約５０ｍＬ～約１５０ｍＬの範囲の容量の内腔を有する。特定の実施形態では、チャンバーの内腔は、６０ｍＬ超であり、好ましくは９０ｍＬ超、例えば、約７０ｍＬ～約１３０ｍＬの範囲又は約７５ｍＬ～約１２５ｍｌの範囲、又はより具体的には約８０ｍＬ～約１２０ｍＬの範囲、更により具体的には約９０ｍＬ～約１１０ｍＬの範囲、又は約１００ｍＬの容量を有し得る。
【００８２】
更に、本発明による使用のための医薬組成物を含むエアロゾルを生成するためのネブライザーは、構成要素として、ｃ）ネブライザーによって供給されるエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピースを備え、該マウスピースは呼気フィルターを有する。
【００８３】
マウスピースは、ネブライザーによって供給される本発明による使用のための医薬組成物を、治療される被験体に送達することを可能にし、ネブライザーに取り付けることができる。一態様によれば、マウスピースは、ネブライザーに接続可能な入口ポートから、患者の口に受け入れられる吸気用開口部までの流体経路を規定する本体を備え得る。更に、マウスピースはまた、マウスピースに統合されていてもいなくてもよい呼気フィルターを有する。特定の実施形態では、フィルターは、流体経路と流体連通しているフィルターベース、フィルターベースに取り外し可能に接続されたフィルタートップ、及びフィルターベースとフィルタートップとの間に設けられるフィルター材料を有し得る。フィルタートップは、一方向弁と協働する呼気用開口部を有し得て、吸気用開口部を通して患者が息を吐く際に、フィルター材料を通って流体経路からマウスピースの外側への流体の排出を可能にする。一実施形態では、一方向弁は、フィルター材料の反対側の呼気用開口部を覆う、シリコーン又は熱可塑性エラストマー（ＴＰＥ）等の可撓性材料で作られた円形ディスクによって構成され得る。したがって、呼気中にディスクがバルブシート（呼気用開口部を横切る（またがる）リブ等）から押しのけられ、マウスピースから空気が逃げる可能性がある。反対に、吸入中にディスクが吸引され、その結果、バルブシートに押し付けられるため、吸入中にマウスピースに空気が入ることはない。
【００８４】
幾つかの実施形態では、フィルターはマウスピースに統合されてもよい。更なる実施形態では、マウスピースの本体及びフィルターベースは、統合された一体型ユニットであり得る。言い換えれば、これらの実施形態では、マウスピースの本体及びフィルターベースは１つの要素であり、互いに取り外し可能ではない。この構成により、本体とフィルターとを接続するチューブを可能な限り短くすることができる。したがって、フィルターが使用者の視覚的障害を形成しないように、マウスピースの全体の高さを低くすることができ、彼／彼女は、例えば読んだり、テレビを観たりすることができる。また、図１及び図２の構成に比べて、部品の数が大幅に削減され、ここでは、わずか３つの部品、すなわち、本体及びフィルターベースからなる統合された一体型ユニット、フィルター材及びフィルタートップからなる。更に、長さを短くすることができ、それによってデッドスペースが最小限に抑えられる。

【００８５】
特定の実施形態では、統合された一体型ユニットは、射出成形部品である。そのため、マウスピースは費用効率よく製造され得る。
【００８６】
加えて、マウスピースでは、上記のように全長を短くすることができ、それによってデッドスペースが最小限に抑えられる。一態様によれば、これは、側面図で見られるように、フィルターベースの中心線とマウスピースの吸気用開口部との間の距離が少なくとも３０mmであるか、又は別の態様では、少なくとも３５mmであるが、５０mm以下であり、別の態様では４０mm以下であるという点で支援される。そのため、鼻がフィルターベースに接触することなく、使用者の鼻を収容するのに十分なスペースがフィルターベースと吸気用開口部との間にまだあるが、マウスピースの全長が最小化されることが保証され得る。
【００８７】
上記の実施形態による、統合された一体型ユニットを形成するためのマウスピースの本体へのフィルターベースの統合は、吸入中の使用者の視覚的障害を回避するためにマウスピース全体の高さの低減を可能にする（上記を参照されたい）。一態様によれば、側面図で見られるマウスピースの高さは、９０mm以下であり、別の態様によれば、８５mm以下であり、或る特定の実施形態では、８２mm未満である。例えば、最大の高さは８１．５mmであり得る。
【００８８】
或る特定の態様では、使用者の歯の後ろに係合するためのマウスピースの保持リブは、吸気用開口部に隣接する本体の上側、及び／又は本体の下側に設けられている。かかる保持リブは、ネブライザーのハンズフリー使用を容易にする。
【００８９】
マウスピースを人間工学的に更に改善するため、一態様は、平面図及び／又は側面図において湾曲している吸気用開口部を取り囲む本体の前端を提案する。そのため、吸気用開口部は魚の口のような形をしている。
【００９０】
更に、一態様によれば、入口ポートは、ネブライザーのボスに力的に嵌合力で接続できるように円錐形であり得る（ルアーテーパー又はルアーロックシステムに類似する）。マウスピースとネブライザーとの間のインターフェースのかかる構成は、原則として、ネブライザーに対するマウスピースの任意の配向を可能にし、例えば、フィルターを上向きにする、下向きにする、側面に向けるか、又は傾ける。統合された一体型ユニットと組み合わせて、ネブライザーでのマウスピースの配向は、この一般的な可能性にもかかわらず、フィルターベースの構成及び／又はマウスピースの吸入ポートの構成によって有利に決定され得る。例えば、フィルターベースは、マウスピースがネブライザーのボスの周りを回転するときにネブライザーのチャンバーと干渉するように構成することができ、かかる回転を防止又は制限する。
【００９１】
別の例では、吸気用開口部が正面図で楕円形であり得て、該楕円形が短軸及び長軸を有し、ここで、フィルターベース（及び／又は本体を接続するチューブ及びフィルターベース）は本体から短軸に沿った方向に延びている。そのため、フィルターが上向き（又は下向き）になる配向のみが許容される。
【００９２】
一態様では、エアロゾル発生器、チャンバー、及びマウスピースは、ネブライザーの長手方向に沿ってこの順序で配置される。そのため、ネブライザー自体はすでに比較的長い。しかしながら、上記のように長手方向に沿ってマウスピースの全長を短くすることにより、ネブライザーの全長を最小化することができる。したがって、マウスピースの吸気用開口部でネブライザーを歯で保持する際のレバーアームを減らすことができ、ハンズフリー吸入を容易にすることができる。

【００９３】
更なる態様によれば、ネブライザーは、流体リザーバー又は上記のように流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェースを更に備え、ここで、エアロゾル発生器は、複数の開口（上記を参照されたい）を有し、流体リザーバーとチャンバーを分離する振動可能な膜を備える。
【００９４】
更なる態様によれば、流体リザーバー又は界面及び膜は、ネブライザーの長手方向に沿ってこの順序で配置される。流体リザーバー又は界面及び膜がネブライザーの長手方向に沿ってこの順序で配置される場合、ネブライザーの一般的な長さは増加する。それでも、上に説明されるように、フィルターベースをマウスピースに統合することによってマウスピースを短くすることが可能であり、その結果、ネブライザーの全長を最小化することができる。
【００９５】
同様のことが、チャンバーが、ネブライザーの長手方向に沿った３０ｍｍ～１００ｍｍ、特に５０ｍｍ～１００ｍｍ、より具体的には７０ｍｍ以上、例えば８０ｍｍ以上、又は９０ｍｍ以上の長さ（Ｌｃ）を有する場合にも当てはまる。この場合も、使用者が吸入するチャンバー内に十分に大きなボーラスを提供するのに有益なかかるチャンバーの使用は、ネブライザーを長くするため、ネブライザーがマウスピース吸気用開口部で歯によって保持される際のレバーアームを長くする。フィルターを含むマウスピースを短くする可能性があるため、このレバーアームの長さを短くするか、最小化することができる。
【００９６】
一態様によれば、チャンバーは、一方向弁と協働する外気用開口部を有し、マウスピースの吸気用開口部を通して患者が息を吸う際に、外気がネブライザーの外側からチャンバーに入ることを可能にする。
【００９７】
先に示したように、本明細書に記載されるマウスピース及びネブライザーは、タクロリムス又はシクロスポリンＡ、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）等の吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む本発明による使用のための医薬組成物の投与、又は噴霧／エアロゾル化に有用である。
【００９８】
本発明の更なる特徴及び態様、特に本発明による使用のための医薬組成物の投与に有用なネブライザー及びマウスピースの更なる特徴及び態様は、添付の図面を参照する特定の実施例に関連して、以下で更に詳細に説明される。幾つかの図面では、同じ参照番号が同じ及び同様の要素に使用されている。
【００９９】
図面の詳細な説明
図１及び図２は、欧州特許第１　９２７　３７３公報Ｂ１に記載されているものと同様の開発前のネブライザー１００を示している。呼気フィルター３０を提供するように、エアロゾル発生器１０１によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するために、接続ポート１２１でＴ字型アダプター１２０をネブライザー１００のチャンバー１０５に接続することが最初に考えられた（図５を参照されたい）。マウスピース４０は、接続ポート１２１の反対側のボス１２２でアダプター１２０に接続されている。更に、フィルターベース３１、フィルターベース３１に取り外し可能に接続されたフィルタートップ３３、及びフィルターベース３１とフィルタートップ３３との間に設けられたフィルター材料３２を備えた呼気フィルター３０が設けられている。フィルターベース３１は、接続ポート１２１とボス１２２との間に配置されたアダプター１２０のフィルター接続ポート１２３に接続されている。
【０１００】
しかしながら、このアプローチは幾つかの理由で不利であると考えられていた。まず、フィルターが上向きの場合（図示されていない）、フィルターは、使用者の鼻及び目の前

に近接して配置される。これは、特にユーザーが吸入中に読んだりテレビを観たりしようとしている場合、その高さのため不快に感じられる。

【０１０１】

図１に示すように、フィルターを右（又は左）に回転させようとすると又は下向きにしようとすると、水平面に干渉するフィルターの寸法が原因で、ネブライザーが水平面に配置されなくなる可能性があるという問題につながる。図２に示すように、フィルターを傾斜位置に配置すると、水平面に配置したときにネブライザーが不安定になる。そのため、ネブライザーの取り扱いが損なわれる。更に、この構成は、複数の部品、すなわち、Ｔ字型アダプター、フィルターベース、フィルター材料、フィルタートップ、及びマウスピース（合計５つの部品）を使用する。これは、ネブライザーを洗浄のために分解し、その後再び使用するために組み立てる必要があるため、ネブライザーの取り扱いに不利になると認識されている。更に、この構成により、ネブライザーの全長Ｌｏが大幅に増加する。しかしながら、かかるネブライザーは、歯によってマウスピースの吸気用開口部にネブライザーを保持することにより、ハンズフリーで使用されることが多い。ただし、ネブライザーが長いほど、レバーアームが長くなり、ハンズフリーでネブライザーを使用するのが難しくなる。図２に示すように、フィルターが傾斜位置に配置され、図１に示すように片側に回転した場合も、同じことが言える。これらの位置は、歯に回転力を誘発し、不快に感じられる。

【０１０２】

最後に、この構成は、接続ポート１２１からマウスピース４０の吸気用開口部４２までのデッドスペースの増加につながり、そこで息を吐く間にエアロゾルが堆積し、フィルター上に洗い流されて無駄になる可能性がある。

【０１０３】

特定の実施形態では、エアロゾル発生器１００の構成要素ｃ）によるマウスピース４０は、以下：

－ネブライザー１００に接続可能な入口ポート４１から、使用者の口に受け入れられる吸気用開口部４２までの流体経路４７を規定する本体４６と、

－流体経路４７と流体連通しているフィルターベース３１、フィルターベースに取り外し可能に接続されたフィルタートップ３３、及びフィルターベースとフィルタートップとの間に設けられたフィルター材料３２を有する呼気フィルター３０とを備え、ここで、フィルタートップは、一方向弁３９と協働する呼気用開口部３６を有し、吸気用開口部を通して患者が息を吐く際に、流体経路からフィルター材料を通ってマウスピースの外側に流体を排出することを可能にし、本体及びフィルターベースは一体型ユニットである。

【０１０４】

図面は、エアロゾル発生器１０１（図５を参照されたい）と、エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー１０５とを備えるネブライザー１００を示している。この例では、エアロゾル発生器１００は、中央領域１１１に複数の開口を有する振動可能な膜１１０を備える。更に、圧電リング１１２は、膜１１０を振動させるために設けられる。

【０１０５】

加えて、ネブライザー１００は、開口を含む膜１１０の中央領域１１１の片側に液体（本発明による使用のための液体医薬組成物等）を適用する流体リザーバー１０３を備える（図５を参照されたい）。流体リザーバー１０３は、蓋１０４によって閉じられている。一般に、かかるネブライザーは、欧州特許第１　９２７　３７３号公報Ｂ１及び欧州特許第１　３５３　７５９号公報Ｂ１に開示されている。流体リザーバーの代わりに、アンプル等の流体リザーバーを接続するように構成された針又はカラー等のインターフェースを設けることも考えられる。かかるシステムは、例えば欧州特許第１　９１９　５４２公報Ｂ１に開示されている。

【０１０６】

使用に際して、液体若しくは流体、又はより具体的には、本発明による使用のための医

薬組成物は、膜１１０（エアロゾル発生器）の片側に適用され得て、圧電素子１１２を介して膜を振動させることによって開口を通過し、これにより、エアロゾルがチャンバー１０５に導入（排出）される。そのため、膜１１０（エアロゾル発生器）は、流体リザーバー１０３とチャンバー１０５との間に配置される。チャンバー１０５は、膜１１０によって生成されたエアロゾルを、被験体又は患者によって吸入されるボーラスとして一時的に収容するように構成される。

【０１０７】

膜１１０が配置される端部とは反対側のチャンバー１０５の長手方向の端部は、排出開口部を規定し、断面が円形であるボス１０６を備える。ボス１０６は、円筒形又はルアーテーパーシステムと同様のオステーパーに似たテーパー状であり得る。

【０１０８】

更に、チャンバー１０５は、ネブライザー１００をテーブル等の水平面に置くことを可能にするスタンドに似ている。

【０１０９】

加えて、外気用開口部１１３は、エアロゾル発生器１０１に近いチャンバー１０５の一端に配置されている。これらの開口部１１３は、フラップ又はリードバルブ等の一方向弁１１４と協働して、患者が息を吸い込む際に外気がチャンバー１０５に入るのを可能にする。

【０１１０】

ネブライザー１００が、使用者が吸入する環境に留まる個人に有害となり得る化合物を含有する本発明による使用のための液体医薬組成物等の液体又は流体と共に使用される場合、呼気フィルター３０を実装する必要がある。

【０１１１】

開発前には、Ｔ字型アダプター１２０を使用して呼気フィルター３０を取り付けることが考えられた。Ｔ字型アダプター１２０は、断面が円形である入口ポート１２１を備える。入口ポート１２１は、円筒形、又はルアーテーパーと同様のメステーパーに似たテーパーである。Ｔ字型アダプター１２０は、その入口ポート１２１に圧力嵌めによりボス１０６に接続されている。

【０１１２】

出口ポート１２２は、入口ポート１２１の反対側に配置されている。出口ポート１２２は、ボス１０６と同様に構成され、したがって、断面も円形であり、円筒形又はルアーテーパーシステムのオステーパーに似たテーパー状であり得る。

【０１１３】

フィルター接続ポート１２３は、入口ポート１２１と出口ポート１２２との間の中間位置に配置され、入口ポート１２１からＴ字型を規定する出口ポート１２２の方向に実質的に垂直に延びる。フィルター接続ポート１２３は、断面が円形であり、円筒形又はルアーテーパーシステムのオステーパーに似たテーパー状であり得る。

【０１１４】

呼気フィルター３０は、フィルターベース３１、フィルター材料３２（図４及び図５を参照されたい）及びフィルタートップ３３を備える。フィルターベース３１は、断面が円形であり、円筒形であるか、又はメスルアーテーパーに似たテーパー状である接続チューブ３４を備える。したがって、呼気フィルター３０は、圧力嵌めによってフィルター接続ポート１２３に接続することができる。

【０１１５】

フィルター材料３２は、ポリプロピレン等でできていてもよい。一例では、フィルターは、例えばポリプロピレン紡糸結合スクリムに取り付けられた混合合成繊維で作られていてもよい。フィルターは、典型的には、１．５ｍｍ～５．５ｍｍ、又は２ｍｍ～５ｍｍ、又は約３．５ｍｍｍの間の厚さを有し得る。２００Ｐａでの通気性は約４００Ｌ／ｍ^{2}ｓ～約６００Ｌ／ｍ^{2}ｓであってもよく、及び／又は気流抵抗は９．５ｍ／分の中速で約４６．０　ＰＡであってもよい。例示的なフィルターは、ドイツ国のＲｉｅｎｓｃｈ＆Ｈｅ

ｌｄによって販売されているＭｉｃｒｏｓｔａｔ＋２５０　ＭＥＤである。図５から明らかなように、フィルター材料３２は、フィルターベース３１とフィルタートップ３３との間に挟まれている。そのため、フィルタートップ３３のフィルターベース３１は、フィルター材料３２を収容するコンパートメントを形成する。

【０１１６】

フィルタートップ３３は、例えばスナップフィットを使用してフィルターベース３１に取り外し可能に取り付けられる。フィルタートップ３３をフィルターベース３１から取り外すことにより、フィルター材料を変更することができる。

【０１１７】

更に、フィルタートップは、接続チューブ又は他の機器を接続することを可能にする別のボス３５を備え得る。しかしながら、このボス３５は、例えば、デバイスの高さを低くするために省略されてもよい。

【０１１８】

更に、呼気用開口部３６がフィルタートップ３３に設けられている。呼気用開口部３６は、断面が円形であり得る。一態様では、複数の放射状リブ３７（図５）が呼気用開口部３６を横切って延在し、ピン３８がその中央に形成される。一方向弁３９（本発明の態様では、可撓性材料で作られたディスク）は、コンパートメント及びフィルター材料３２の反対側のリブ３７の側に配置されるように、ピン３８に固定されている。そのため、一方向弁３９は、流体がフィルターベース３１とフィルタートップ３３との間のコンパートメントから流れることを可能にし、弁３９が開く（ディスク３９が放射状リブ３７から持ち上げられ、流体が呼気用開口部３６から外側へとリブ３７の間を通ることを可能にする）。しかしながら、弁３９は、それが閉じるという点で（ディスク３９は、放射状リブ３７に押し付けられ、リブ３７間の開口部を閉じるため、呼気用開口部３６を遮断する）、環境からコンパートメントに向かう反対方向の流体の流れを遮断する。

【０１１９】

更に、図１及び図２は、断面が円形であり、集中治療室で使用されるチューブコネクターのように、円筒形又はメスルアーテーパーに似たテーパー状の接続部分４１を有するマウスピース４０を示している。接続部分４１は、圧力嵌めにより、Ｔ字型アダプター１２０の出口ポート１２２に接続されている。これにより、接続ポート４１とＴ字型アダプター１２０との間の接続部に気密シールを提供することができる。

【０１２０】

接続部分４１の反対側に吸気用開口部４２を設けることができる。図２から最もよく見えるように、吸気用開口部４２は断面が楕円形である。したがって、吸気用開口部４２は、スタンド１０７に実質的に水平及び／又は平行に配向された長軸と、長軸に垂直に延びる短軸とを備える。

【０１２１】

この文脈において、マウスピース４０はテーパー４３を含み、マウスピース４０は、その断面を接続部分４１の円形断面から吸気用開口部４２の楕円形断面へと変化させる。そのため、マウスピース４０は、被験体又は患者の口に収容される実質的に平坦部分４４を規定する中間位置４３で先細りしている。

【０１２２】

更に、保持リブ４５は、部分４４から実質的に垂直に延びる吸気用開口部４２に隣接する楕円形断面の長辺に形成される。そのため、歯は保持リブ４５の後ろで捕らえるか又は係合する可能性があり、使用者は、ネブライザー全体を自分の歯で保持し、ハンズフリーで使用することができる。

【０１２３】

この事前開発は、排気を濾過するために必要な機能を提供するが、欠点がある。例えば、フィルター３０が上向に向けられている場合（図示していない）、フィルターは、使用者の鼻及び目の前に近接して配置される。言い換えると、ネブライザーの高さＨが高すぎる。これは、特にユーザーが吸入中に読んだりテレビを観たりしようとしている場合、不

快に感じられる。図１に示すように、フィルターを右（又は左）に回転させようとすると又は下向きにしようとすると、フィルターの寸法が原因で、スタンド１０７から見て、ネブライザーが水平面に配置されなくなる可能性があるという問題につながる。図２に示すように、フィルターを傾斜位置に配置すると、水平面に配置したときにネブライザーが不安定になる。特にこの構成では、ネブライザーが傾く傾向がある。そのため、ネブライザーの取り扱いが損なわれる。

【０１２４】

更に、この構成は、複数の部品、すなわち、Ｔ字型アダプター１２０、フィルターベース３１、フィルター材料３２、フィルタートップ３３、及びマウスピース４０（合計５つの部品で構成される）を用いる。これは、ネブライザーを洗浄のために分解し、その後再び使用するために組み立てる必要があり、部品の組み立てが不正確になって、フィルター及び呼気バルブなしで誤用される可能性があるため、ネブライザーの取り扱いに不利であると認識されている。

【０１２５】

更に、この構成により、ネブライザーの全長Ｌｏが大幅に増加する。しかしながら、かかるネブライザーは、上で説明したように、歯によって保持リブ４５を使用してマウスピースの吸気用開口部にネブライザーを保持することにより、ハンズフリーで使用されることが多い。ただし、ネブライザーが長いほど、レバーアームが長くなり、ハンズフリーでネブライザーを使用するのが難しくなる。この効果は、８０ｍｍ～１００ｍｍの長さＬｃを有する比較的長い混合チャンバー１０５が使用される場合、更に深刻である。

【０１２６】

最後に、この構成は、接続ポート１２１からマウスピース４０の吸気用開口部４２までのデッドスペースの増加につながり、そこで息を吐く間にエアロゾルが堆積し、フィルター３２上に洗い流されて無駄になる可能性がある。

【０１２７】

これらの課題のほとんどは、アダプター１２０及びフィルターベース３１が、特に図３～図５に示されるように、チャンバー１０５への定義されたコネクターを備えた一体型ユニットとしてマウスピース４０に統合された場合に特に軽減され得る。

【０１２８】

したがって、一態様によるマウスピース４０は、アダプター１２０の接続ポート１２１に類似する入口ポート４１を有する本体４６を備える。そのため、入口ポート４１は、圧力嵌めによってネブライザー１００のチャンバー１０５のボス１０６に接続可能である。

【０１２９】

本体４６は、入口ポート４１から吸気用開口部４２までの流体経路４７を規定する。

【０１３０】

また、図３～図５に示す実施形態では、フィルターベース３１は本体４６と一体的に形成されている。特に、本体１２６は、本体４６から吸気用開口部４２の短軸方向に垂直に延びる管継手４８を備える。管継手４８は、フィルター接続ボス１２３及び接続ポート３５に似ている。そのため、本体は、呼気フィルター３０と一緒に、呼気フィルター３０を通って流体経路４７へと開口している開口部５０から更なる流体経路４９を形成し、フィルター材料３２を通過して、呼気用開口部３６を通って出る。

【０１３１】

そのため、この好ましい実施形態によれば、フィルターベース３１、管継手４８、並びに吸気用開口部４２及び接続ポート４１を含む本体４６は、統合された一体型ユニットを規定する。一態様では、この統合された一体型ユニットは、射出成形によって形成される。したがって、この実施形態では、本体（４６）とフィルターベース（３１）との一体型ユニットは、射出成形部品である一体型ユニットである。

【０１３２】

フィルター材料３２及びフィルタートップ３３は、前述したものと同じままであってもよい。同様のことが、吸気用開口部４２、リブ４５、テーパー４３、及び部分４４に関す

るマウスピースの構成にも当てはまる。

【０１３３】

しかしながら、吸気用開口部４２に隣接するマウスピース４０の人間工学的形状を更に改善するため、吸気用開口部４２に隣接するエッジ５１は、魚の口に似た形状である。別の言い方をすれば、図３から最もよくわかるように、端は側面図では内側に湾曲し、上面図では外側に湾曲している。

【０１３４】

更なる実施形態では、開口部４２は、歯とのより良好な保持を確実にするために、長手方向Ｌで互いに並置された少なくとも２つのリブを有し得る。

【０１３５】

使用中、液体、すなわち本発明による使用のための医薬組成物は、エアロゾルが一時的に貯蔵される場合、エアロゾル発生器１０１によってチャンバー１０５内に噴霧される。吸気用開口部４２を通して使用者が息を吸い込むと、図５の矢印Ｉによって示されるように、外気は開口部１１３を通って流れ、ここで、バルブ１１４はチャンバー１０５へと開き、エアロゾルが入り込んで、エアロゾルはチャンバー１０５からボス１０６及び接続ポート４１を通り、流体経路４７を通って、吸気用開口部４２を通して吸入される。したがって、吸入中、ディスク３９は、放射状リブ３７と呼気用開口部３６との間の開口部を閉じて、外気が呼気用開口部３６を通って入らないようにする。

【０１３６】

息を吐く際には、患者又は使用者からの呼気は、吸気用開口部４２を通って導入され、図５の矢印Ｅによって示されるように、開口部５０を通って呼気フィルター３０に入る流体経路４７及び４９を通って流れ、フィルター材料３２を通過し、そして呼気用開口部３６を通って吸入フィルター３０を出る。このプロセスの間、ディスク３９は、放射状リブ３７から持ち上げられ、呼気及び濾過された空気が、呼気用開口部３６を通って出入りすることを可能にする。このプロセスの間、バルブ１４は開口部１１３を閉じ、その結果、呼気が逃げる唯一の可能性は、フィルター３０を通ることである。特に、部分的に有毒な流体は、補助者の環境に出さないようにする必要がある。

【０１３７】

フィルターベース３１及びアダプター１２０のマウスピース４０への、特にその本体４６への好ましい統合により、マウスピース４０の長さL_Mは、図１及び図２に示されるアダプター１２０及びマウスピース４０の長さに比べて短く保つことができる。したがって、ネブライザー１００の全長L_Oを短縮することができる。その結果、レバーアームを短くすることができ、保持リブ４５と係合する歯を介してネブライザー１００を保持し、それによってネブライザー１００を支持することにより、ネブライザー１００をフリーハンドで使用することがより容易になる。

【０１３８】

フィルターベース３１、管継手４８、並びに吸気用開口部４２及び接続ポート４１を備える本体４６の一体型ユニットとしての好ましい設定は、エアロゾルがデバイスから使い果たされる前に、生成されたエアロゾルを含む呼気全体が濾過されることを確保する。

【０１３９】

更に、側面図（図５）に見られるようにフィルターベース１３１と吸気用開口部４２との間の距離Ｄを３０ミリメートル～５０ミリメートル、好ましくは３５ミリメートル～４０ミリメートルに保つことにより、使用者の鼻を収容するのに十分なスペースがあり、鼻が吸入フィルター３０に触れることなく、同時にマウスピース４２の全長L_Mを最小に短縮する。

【０１４０】

加えて、フィルター接続ポート１２３及び接続チューブ３４が本体４６に組み込まれているため、フィルターベース３１を本体４６に近づけることができ、それにより、側面から見た全体の高さＨを９０ｍｍ以下に減らすことができる。示されている例では、最大高さＨは８１．５ｍｍである。ボス３５を省略すると、高さを更に高さH_1まで下げること

ができる。フィルターベースからマウスピースの呼気フィルター開口部までの全高が更に低くなる。一態様として、側面図（図５）に見られるマウスピースの高さは、７５ｍｍ以下であり、別の態様によれば、７０ｍｍ以下であり、或る特定の実施形態では、５７ｍｍ未満である。例えば、最大の高さは５６．２ｍｍであってもよい。

【０１４１】

結果として、この実施形態による提案された態様は、特に上記のような内部の事前開発と比較して、重要な利点を提供する。

【０１４２】

入口ポート４１を、オステーパー（ボス１０６）と協働するルアーテーパー（ボス１０６）のメステーパーを形成するものとして上で説明した。しかしながら、入口ポート４１は、チャンバー１０５でメステーパーと協働するルアーテーパーのオステーパーとしても構成され得る。

【符号の説明】

【０１４３】

３０　呼気フィルター
３１　フィルターベース
３２　フィルター材料
３３　フィルタートップ
３４　接続チューブ
３５　接続ポート
３６　呼気用開口部
３７　放射状リブ
３８　ピン
３９　一方向弁
４０　マウスピース
４１　入口ポート
４２　吸気用開口部
４３　テーパリング
４４　平坦部分
４５　保持リブ
４６　マウスピースの本体
４７　流体経路
４８　管継手
４９　更なる流体経路
５０　更なる流体経路の開口部
５１　本体の前端
１００　ネブライザー
１０１　エアロゾル発生器
１０３　流体リザーバー
１０４　蓋
１０５　チャンバー
１０６（ネブライザーの）ボス
１０７　スタンド
１１０　振動可能な膜
１１１　膜の中央領域
１１２　圧電素子
１１３　外気用開口部
１１４　一方向弁
１２０　Ｔ字型アダプター
１２１　接続ポート

１２２　ボス
１２３　フィルター接続ポート
【０１４４】
上で詳細に説明したネブライザー及びマウスピースは、本発明による使用のための医薬組成物の投与を可能にする。特に、溶液、コロイド製剤又は懸濁液の形態で提供される場合、ネブライザー及びマウスピースは、肺の周辺に到達することができる高割合の液滴又は粒子（「微粒子画分」；ＦＰＦ）で投与される本発明の医薬組成物を含むエアロゾルを生成することを可能にする。特定の実施形態では、これらの液滴又は粒子は、例えば、Ｍａｌｖｅｒｎ　ＭａｓｔｅｒＳｉｚｅｒ　Ｘ使用するレーザー回折によって、又はＡｎｄｅｒｓｏｎカスケードインパクター（ＡＣＩ）若しくは次世代インパクター（ＮＧＩ）等の多段カスケードインパクターによって測定した場合、５μｍ以下の質量平均粒子径を有する。
【０１４５】
本発明による使用のための医薬組成物の特定の実施形態では、患者に投与されるエアロゾルは液滴を含み、下記実施例２．２に記載されるように、４ｍｇ／ｍＬの濃度のＬ－ＣｓＡを含む水性組成物を用いて測定した場合、液滴の総数の少なくとも５０％、より具体的には約６０％～約９５％、又はより具体的には約７０％～約９０％が最大５μｍの直径（レーザー回折によって、又は上記の多段カスケードインパクターによって測定される）を有する。
【０１４６】
上記で詳細に説明したネブライザー及びマウスピースは、本発明による使用のための医薬組成物の投与を更に可能にし、ジェットネブライザー等の従来のネブライザーと比較して、送達用量（ＤＤ）及び呼吸可能用量（ＲＤ）として利用可能な薬物の割合が高い。本明細書で使用される場合、「送達用量」（ＤＤ）という用語は、エアロゾル化及び吸入のためにネブライザーに充填され、標的組織に、本発明の場合、肺に、又はより具体的には肺の末梢組織に実際に送達される有効成分の割合を意味する。したがって、本発明の特定の実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、好ましくはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）は、被験体に投与される量の少なくとも６０％、又は更には少なくとも７０％、より具体的には約７０％～約８０％の範囲の量で被験体の肺（複数）（又は肺）に送達される。
【０１４７】
更に、上に記載されるネブライザー及びマウスピースは、高い総排出速度（ＴＯＲ）で使用するための医薬組成物の投与を可能にし、これは、典型的には、約１５０ｍｇ／分を超え、噴霧及び投与される最終的な医薬組成物に関して、約１の相対密度の液体組成物の場合、約０．１５ｍＬ／分に相当する。特定の実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分は、少なくとも２００ｍｇ／分、より具体的には、約２００ｍｇ／分～３００ｍｇ／分、又は約２００～約２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度（ＴＯＲ）で被験体に投与される。したがって、上記のようなネブライザー及びマウスピースは、本発明の液体医薬組成物の短い噴霧時間を可能にする。明らかに、噴霧時間は、エアロゾル化される組成物の体積及び出力速度に依存するであろう。
【０１４８】
短い噴霧時間を可能にするために、本発明による使用のための医薬組成物の単位用量の体積は小さいことが好ましい。用量の体積、又は用量単位体積、又は単位用量体積とも称される体積は、単回投与に使用されることを意図した、エアロゾル化される又は噴霧される医薬組成物の体積として理解されるべきである。単位用量は、単回投与でネブライザーに充填された製剤中のシクロスポリンＡの体積として定義される。具体的には、単位用量の体積は、１０ｍＬ未満であり得る。好ましくは、用量単位体積は、約０．３ｍＬ～約３．５ｍＬ、より好ましくは約１ｍＬ～約３ｍＬの範囲である。例えば、体積は約１．２５ｍＬ又は約２．５ｍＬである。再構成後に製剤が得られる場合、再構成用の生理食塩水の体積は、再構成された製剤の所望の体積に応じて調整されるべきである。

【０１４９】
大環状免疫抑制性有効成分、好ましくはＣｓＡの単位用量は、典型的には、約１ｍｇ～約１５ｍｇの範囲内である。特定の実施形態では、選択された有効成分、好ましくはＣｓＡの単位用量は、約５ｍｇ又は約１０ｍｇである。
【０１５０】
したがって、特定の実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む１ｍＬの医薬組成物は、具体的にはリポソーム可溶化形態のＣｓＡを４ｍｇ／ｍＬの濃度で含む液体水性組成物が投与される場合に、最大約５分、好ましくは最大約４分の期間内にエアロゾル化（噴霧）される。
【０１５１】
高送達用量を提供し、噴霧時間を短くすることに加えて、本発明の医薬組成物を投与するためのネブライザー及びマウスピースは、ＣｓＡ又はタクロリムス等の免疫抑制性大環状有効成分による環境の汚染が、マウスピースの呼気フィルターによって防止されるように構築される。かかる呼気フィルターは、ＣｓＡ又はタクロリムス等の大環状免疫抑制性有効成分の呼気量の環境への放出を低減又は回避し得る。しかしながら、上記のように実際に標的組織に送達されるエアロゾルの液滴の割合が高いため、本発明に関連して使用されるネブライザー及びマウスピースは、呼気有効成分の大幅な減少を可能にする。したがって、本発明の特定の実施形態では、被験体によって吐き出される吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分の量は、正常に被験者に投与されて呼気フィルターで収集できる量を測定する、標準化された模擬呼吸の間で、ネブライザーに充填された有効成分の総量の最大１０％、より具体的には約４％～約８％である。
【０１５２】
本発明による使用のための医薬組成物は、予め定められた投薬レジメンに従って投与され得る。特に、組成物を、治療の各週の間に特定の回数投与することができる。例えば、医薬組成物は、週に３回投与され得る。好ましくは、製剤は毎日投与される。更により好ましくは、組成物は１日２回投与される。
【０１５３】
更なる態様では、本発明は、被験体において肺の疾患又は状態を予防又は治療するための方法を提供し、該方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を、免疫抑制性大環状有効成分を含むエアロゾルの形態で吸入することによって当該被験体に投与する工程を含み、
ここで、エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー１００によって供給されるエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【０１５４】
より具体的には、肺の疾患又は状態を予防又は治療する方法は、以下：
－吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を液体水溶液の形態で含む医薬組成物を提供する工程、を更に含み得る。

【０１５５】
本発明のこの更なる態様に関連して、また同じく以下に記載される更なる態様に関して、本発明の第１の態様について上で詳述される本発明の全ての特徴、実施形態及び態様と並んで、それらの全ての組み合わせは、本発明の治療方法に関連して、また同じく本発明の医薬組成物の使用に関して、また同じく以下に更に記載されるキットの使用に対して、等しく当てはまる。
【０１５６】
第３の態様では、本発明は、吸入によって被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物の使用を提供し、ここで、医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、
該医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、
上記エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、該ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【０１５７】
第４の態様では、本発明は、以下：
－被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物、及び
－ネブライザー（１００）、を備えるキットを提供し、ネブライザーは、以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【０１５８】
本発明のこの態様によるキットの特定の実施形態では、被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む前記医薬組成物が、予め形成された液体水性組成物の形態で提供される。
【０１５９】
本発明のこの態様によるキットの更に特定の実施形態では、被験体の肺の疾患又は状態

の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物が、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む凍結乾燥物、及び凍結乾燥物を再構成して液体医薬組成物を形成するための無菌液体水性担体液の形態で提供される。

【０１６０】

以下の番号付き項目の一覧は、本発明に含まれる実施形態である。

【０１６１】

１．被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物であって、

医薬組成物は、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、

エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：

ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：

－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び

－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；

ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに

ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える、医薬組成物。

【０１６２】

２．肺の疾患又は状態が、喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性、線維性及び間質性の肺疾患及び炎症、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性臓器移植拒絶反応及びそれに起因する疾患からなる群から選択される、項１に記載の使用のための医薬組成物。

【０１６３】

３．肺の疾患又は状態が、任意に、肺移植後又は造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応後の閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）である項１又は２に記載の使用のための医薬組成物。

【０１６４】

４．肺の疾患又は状態が閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩ以上、具体的にはＢＯＳグレードＩ又はＩＩ、特にＢＯＳグレードＩである、項１～３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１６５】

５．被験体において肺の疾患又は状態の治療に使用するための、項１～４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１６６】

６．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分がシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）から選択される、項１～５のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１６７】

７．吸入可能な免疫抑制性有効成分がシクロスポリンＡである、項１～６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１６８】

８．吸入可能な免疫抑制性有効成分がリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）で存在する、項１～７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１６９】

９．組成物が水性液体ビヒクルを含む液体組成物である、項１～８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７０】

１０．水性液体ビヒクルが本質的に生理食塩水、好ましくは０．２５％（重量／体積）の濃度の生理食塩水からなる、項９に記載の使用のための組成物。

【０１７１】

１１．約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度の免疫抑制性大環状有効成分を含む、項１～１０のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７２】

１２．液体水性組成物が、約３ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度のリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）のシクロスポリンＡを含む、項１～１１のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７３】

１３．液体水性組成物が、約３．８ｍｇ／ｍＬ～約４．２ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度のリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）のシクロスポリンＡを含む、項１２に記載の使用のための医薬組成物。

【０１７４】

１４．リポソーム可溶化形態の吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む水性液体組成物が、免疫抑制性大環状有効成分及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得られる、項１～１３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７５】

１５．組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースを含む、項１～１４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７６】

１６．組成物が、得られた医薬組成物の総重量に基づいて、約５重量％～約１５重量％、好ましくは約７．５重量％～約１２．５重量の範囲の、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースの含有量を有する、項１５に記載の医薬組成物。

【０１７７】

１７．リポソーム形成構造体が、リン脂質の群から選択される膜形成物質から形成された二重膜を含む、項１４～１６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７８】

１８．リポソーム形成構造体が少なくとも部分的に単層形態で存在する、項１４～１７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１７９】

１９．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分が、リポソーム形成構造体の二重膜に少なくとも部分的に組み込まれている（又はインターカレートされている）、項１４～１８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８０】

２０．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、具体的にはＣｓＡが、主に（例えば少なくとも約９０％、又は更には少なくとも９５％～約９７．５％）リポソーム形成構造体の二重膜に組み込まれている、項１４～１９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８１】

２１．リン脂質の群から選択される膜形成物質が天然リン脂質の混合物である、項１７～２０のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８２】

２２．リン脂質の群から選択される膜形成物質が、不飽和脂肪酸残基を含有するレシチンである、項１７～２１のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８３】

２３．リン脂質の群から選択される膜形成物質が、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、ホスホリポン（登録商標）Ｇ９０、１００又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである、項１７～２２のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８４】

２４．組成物が、非イオン性界面活性剤の群から選択される少なくとも１つの溶解性増強物質を更に含む、項１４～２３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８５】

２５．少なくとも１つの非イオン性界面活性剤がポリソルベートの群から選択される、項２４に記載の使用のための医薬組成物。

【０１８６】

２６．非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解性増強物質がポリソルベート８０である、項２４又は２５に記載の使用のための医薬組成物。

【０１８７】

２７．リン脂質対ポリソルベートの重量比が、約１５：１～約９：１、好ましくは約１４：１～約１２：１の範囲、例えば約１３：１で選択される、項２４～２６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８８】

２８．一方のリン脂質と非イオン性界面活性剤（の合計）、及び他方の吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、具体的にはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）との間の重量比が、約５：１～約２０：１、好ましくは約８：１～約１２：１の範囲、より好ましくは約１０：１で選択される、項２４～２７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１８９】

２９．リン脂質（レシチン）と、非イオン性界面活性剤と、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）との間の重量比が約１５：１：１．５～約５：０．３：０．５、好ましくは約９：０．７：１である、項２４～２８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１９０】

３０．組成物が１つ以上の更なる賦形剤を含む、項１～２９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１９１】

３１．１つ以上の更なる賦形剤がバッファー及びキレート剤から選択される、項３０に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９２】

３２．組成物が、約４３０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の浸透圧を有する分散液の形態である、項１～３１のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１９３】

３３．組成物が、光子相関分光法によって測定される、最大約０．５０の多分散指数（ＰＩ）を有する分散液の形態である、項１～３２のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１９４】

３４．分散液が本質的に目に見える粒子を含まない、項３２又は３３に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９５】

３５．分散液が、光子相関分光法によって測定される、約４０ｎｍ～約１００ｎｍの範囲のｚ平均径を有するリポソームを含む、項３２～３４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【０１９６】

３６．振動可能な膜（１１０）が流体リザーバー（１０３）とチャンバー（１０５）を

分離する、項１～３５のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０１９７】
３７．振動可能な膜（１１０）が、膜のエアロゾル放出側に向かって湾曲する凸形状を有する、項１～３６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０１９８】
３８．振動可能な膜（１１０）が１mm^2あたり約１００個～約４００個の開口を有する、項１～３７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０１９９】
３９．振動可能な膜（１１０）の複数の開口が、振動可能な膜のエアロゾル放出側に向かって狭くなるテーパー形状を有する、項１～３８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２００】
４０．振動可能な膜の開口（１１０）が、走査型電子顕微鏡法（ＳＥＭ）によって測定される場合、最大４．０μｍの直径の出口を有する、項１～３９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０１】
４１．エアロゾル発生器（１０１）が圧電素子（振動発生器としての圧電気結晶等）を含む、項１～４０に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０２】
４２．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分が、少なくとも７０％の量（送達用量、ＤＤ）で、より具体的には被験体に投与された量の約７０％～約８０％の範囲の量で、被験体の肺（複数）（又は肺）に送達される、項１～４１のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０３】
４３．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分が、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ＴＯＲ）で、より具体的には、約２００ｍｇ／分～約２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度で被験体に投与される、項１～４２のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０４】
４４．被験体によって吐き出される吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分の量が、被験体に投与された有効成分の総量の最大１０％、より具体的には約４％～約８％である、項１～４３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０５】
４５．患者に投与されるエアロゾルが液滴を含み、４ｍｇ／ｍＬの濃度のＬ－ＣｓＡを含む水性組成物を用いて測定した場合、液滴の総数の少なくとも５０％、より具体的には約６０％～約９５％、又はより具体的には約７０％～約９０％が最大５μｍの直径（レーザー回折によって、又は上記の多段カスケードインパクターによって測定される）を有する、項１～４４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０６】
４６．吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む１ｍＬの医薬組成物が、最大約５分以内にエアロゾル化（噴霧）される、項１～４５のいずれかに記載の医薬組成物。
【０２０７】
４７．マウスピース（４０）が、以下：
ネブライザー（１００）に接続可能な入口ポート（４１）から、使用者の口に受け入れられる吸気用開口部（４２）までの流体経路（４７）を規定する本体（４６）と、
流体経路（４７）と流体連通しているフィルターベース（３１）、フィルターベースに取り外し可能に接続されたフィルタートップ（３３）、及びフィルターベースとフィルタートップとの間に設けられたフィルター材料（３２）を有するフィルター（３０）とを備え、ここで、フィルタートップは、一方向弁（３９）と協働する呼気用開口部（３６）を有し、吸気用開口部を通して患者が息を吐く際に、流体経路からフィルター材料を通ってマウスピースの外側に流体を排出することを可能にし、

本体及びフィルターベースは一体型ユニットである、項１～４６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０８】
４８．エアロゾル発生器（１０１）、チャンバー（１０５）及びマウスピース（４０）が、ネブライザー（１００）の長手方向に沿ってこの順序で配置されている、項１～４７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２０９】
４９．流体リザーバー（１０３）又はインターフェース、及び膜（１１０）が、ネブライザー（１００）の長手方向に沿ってこの順序で配置されている、項１～４８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１０】
５０．チャンバー（１０５）が、ネブライザーの長手方向に沿って２０mm～１００mm、特に５０mm～１００mmの長さ（L_C）を有する、項１～４９のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１１】
５１．チャンバー（１０５）が、約７５ｍｌ～約１２５ｍｌの範囲の容量の内腔を有する、項１～５０のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１２】
５２．チャンバー（１０５）が一方向弁（１１４）を有する外気用開口部（１１３）と協働して、マウスピース（４０）の吸気用開口部（４２）を通して被験体が息を吸い込んだ際にネブライザー（１００）の外側からチャンバー（１０５）に外気が入ることを可能にする、項１～５１のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１３】
５３．本体（４６）及びフィルターベース（３１）の一体型ユニットが、射出成形部品の一体型ユニットである、項４７～５２のいずれかに記載の用途の医薬組成物。
【０２１４】
５４．側面図で見た場合、マウスピース（４０）のフィルターベース（３１）と吸気用開口部（４２）との間の距離（Ｄ）が少なくとも３０mm、好ましくは少なくとも３５mm且つ５０mm以下、好ましくは４０mm以下である、項４７～５３のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１５】
５５．側面図で見たマウスピース（４０）の最大高さ（Ｈ）が９０mm以下、好ましくは８５mm以下である、項４７～５４のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１６】
５６．使用者の歯の後ろに係合するためのマウスピース（４０）の保持リブ（４５）が、吸気用開口部（４２）に隣接する本体（４６）の上側、及び／又は本体（４６）の下側に設けられている、項４７～５５のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１７】
５７．吸気用開口部（４２）を取り囲む本体（４６）の前端（５１）が平面図及び／又は側面図で湾曲している、項４７～５６のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１８】
５８．入口ポート（４１）が、ネブライザー（１００）のボス（１０６）に嵌合力で接続できるように円錐形である、項４７～５７のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２１９】
５９．吸気用開口部（４２）が正面図で楕円形であり、楕円形が短軸及び長軸を有し、フィルターベース（３１）が本体（４６）から短軸に沿った方向に延びる、項４７～５８のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。
【０２２０】
６０．被験体において肺の疾患又は状態を予防又は治療するための方法であって、方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を、免疫抑制性大環状有効成分を含むエアロゾ

ルの形態で吸入することによって当該被験体に投与する工程を含み、
ここで、エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー１００によって供給されるエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える。
【０２２１】
６１．－吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を液体水溶液の形態で含む医薬組成物を提供する工程、
を更に含む、項６０に記載の方法。
【０２２２】
６２．被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物の使用であって、医薬組成物が、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、
医薬組成物が、エアロゾルの形態での吸入によって被験体に投与され、
エアロゾルは、ネブライザー（１００）を使用して医薬組成物を噴霧することによって生成され、ネブライザーは以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース（４０）、を備える、使用。
【０２２３】
６３．キットであって、
－被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物、及び
－ネブライザー（１００）、を備えるキットを提供し、ネブライザーが、以下：
ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、以下：
－医薬組成物を保持するための流体リザーバー（１０３）又は流体リザーバーを接続するように構成されたインターフェース、及び
－複数の開口を有する振動可能な膜（１１０）であって、開口が、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合、最大約４．０μｍの空気動力学的中央粒子径

（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを製造するように適合されている振動可能な膜（１１０）、を備える、エアロゾル発生器（１０１）；
ｂ）エアロゾル発生器（１０１）によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバー（１０５）であって、約５０ｍｌ～約１５０ｍｌの範囲の容量の内腔を有するチャンバー（１０５）；並びに
ｃ）ネブライザー（１００）によって供給されたエアロゾルを被験体に送達するためのマウスピース（４０）であって、呼気フィルター（３０）を有するマウスピース、を備える、キット。
【０２２４】
６４．被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物が、予め形成された液体水性組成物の形態で提供される、項６３に記載のキット。
【０２２５】
６５．被験体において肺の疾患又は状態の予防又は治療に使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む医薬組成物が、吸入可能な免疫抑制性大環状有効成分を含む凍結乾燥物、及び凍結乾燥物を再構成して液体医薬組成物を形成するための無菌液体水性担体液の形態で提供される、項６４に記載のキット。
以下の実施例は、本発明を説明する役割を果たすが、これらは、本発明の範囲を制限するものとして理解されるべきではない。
【実施例１】
【０２２６】
１．１　工程１：シクロスポリンＡのリポソーム溶液の調製：
１．１．１　約７０％（約１０４Ｌ）の注射用水を調製容器に充填した。窒素ガスを導入して脱気し、４０℃～４５℃まで温めた。サッカロース１８．０ｋｇ、リン酸二水素ナトリウム二水和物４５０．０ｇ、リン酸水素二ナトリウム十水和物６１２．０ｇ、及びエデト酸二ナトリウム３６．０ｇを一緒に加え、およそ５％（８．０Ｌ）の注射用水をすすぎに使用した。視覚的に透明な溶液が得られるまで混合物を撹拌した。溶液を２０℃～２５℃に冷却し、６４８０．０ｇの大豆レシチンＳ１００（Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００）を加え、均一な分散液が得られるまで撹拌した。次いで、泡立ちを防ぐために穏やかに撹拌しながら５０４．０ｇのポリソルベート８０　ＨＰ（Ｔｗｅｅｎ　８０）を添加し、ポリソルベートを保持する容器をおよそ１００ｍＬの注射用水ですすいだ。その後、７２０．０ｇのシクロスポリンＡ及びおよそ５％（８Ｌ）の注射用水を添加し、均質な分散液が形成されるまで混合物を撹拌した。
【０２２７】
１．１．２　それに続いて、得られた分散液を５℃～１０℃の温度に冷却し、ＧＥＡ高圧ホモジナイザーを使用して、それぞれ１００バール（第１段階）及び１０００バール（第２段階）の圧力で高圧均質化に曝露した。高圧均質化を９回（サイクル）繰り返した。
【０２２８】
１．１．３　次いで、得られた均質化された懸濁液を、最小で０．２μｍの孔径のバイオバーデン低減フィルターで１回濾過し、充填／貯蔵タンクに移した。
【０２２９】
１．２　工程２：無菌充填、凍結乾燥及び包装
１．２．１　充填容量１０ｍＬのガラスバイアルを熱風滅菌トンネルで滅菌し、冷却して、充填／貯蔵タンクと充填針の間に孔径０．２μｍのフィルターを備えた２つの滅菌フィルターを使用して無菌滅菌した後、上記の工程１に従って調製した分散液１．３５ｍＬ（投与量５ｍｇ）のアリコートを充填した。次いで、バイアルを滅菌凍結乾燥ストッパーで部分的に閉じ、凍結乾燥機、すなわちＧＥＡ　Ｌｙｏｖａｃ　ＦＣＭにロードし、７２時間の凍結乾燥サイクルに従って凍結乾燥した。
【０２３０】
１．２．２　凍結乾燥の完了後、凍結乾燥チャンバー内で自動的に完全にバイアルに栓

をした。バイアルをアンロードし、フリップティアオフ（ｆｌｉｐ－ｔｅａｒ－ｏｆｆ）キャップで閉じた。各バイアルは、最大残留水分が２％（重量／重量）で貯蔵寿命が３年のリポソーム可溶化形態の５ｍｇのシクロスポリンＡを含有する、およそ１９０ｍｇのほぼ白色の均質な多孔質凍結乾燥ケーキを含有した。

【０２３１】

１．２．３　上記のように調製された凍結乾燥医薬品の組成を、下記表１に要約する。

【表１】

原料	単位あたりの量	量%（重量／重量）
シクロスポリンA	5 mg	2.69
ポリソルベート８０	3.5 mg	1.88
Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００	45 mg	24.18
スクロース	125 mg	67.16
リン酸二水素ナトリウム二水和物	3.125 mg	1.68
リン酸水素二ナトリウム十二水和物	4.25 mg	2.28
エデト酸二ナトリウム二水和物	0.25 mg	0.13
合計	186.125 mg	100.00

【実施例２】

【０２３２】

シクロスポリンＡを含む凍結乾燥組成物を再構成して、噴霧及び吸入用のリポソーム可溶化シクロスポリンＡのコロイド溶液を生成する

【０２３３】

２．１　リポソーム可溶化シクロスポリンＡの含有量が１０ｍｇであるコロイド溶液を調製するため、上記の実施例１に従って調製した凍結乾燥ケーキ３７２．３ｍｇのアリコートを、０．２５％（重量／体積）の濃度で２．６５ｍＬの滅菌塩化ナトリウム水溶液に溶解して、ＣｓＡの濃度が４ｍｇ／ｍＬの吸入目的のリポソームシクロスポリンＡの乳白色水溶液を得た。

【０２３４】

２．２　上記のように調製された再構成医薬品の組成を、下記表２に要約する。

【表２】

原料	単位あたりの量	量%（重量／体積）
シクロスポリンA	10 mg	0.4
ポリソルベート８０	7.5 mg	0.28
Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００	90 mg	3.6
スクロース	250 mg	10
リン酸二水素ナトリウム二水和物	6.25 mg	0.25
リン酸水素二ナトリウム十二水和物	8.5 mg	0.34
エデト酸二ナトリウム二水和物	0.5 mg	0.02
塩化ナトリウム	5.6 mg	0.22 or 0.23
注射用水	2.5 mLまで	100まで

【実施例３】

【０２３５】

３．１　呼気シミュレーション実験を、１回換気量５００ｍＬの呼吸パターン、頻度１５呼吸／分、吸入／呼気比５０：５０で、Ｃｏｍｐａｓ　２呼吸シミュレーター（ドイツ国、ＰＡＲＩ　ＧｍｂＨ）を使用して、欧州薬局方２．９．４４に従って行った。

【０２３６】
３．２　上記の実施例２．２に記載の組成物２．４ｍＬを、０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液で測定した場合に空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）が２．４μｍ～４．０μｍの範囲の粒子を有するエアロゾルを製造するように適合された膜を有する電子振動膜ネブライザーに充填した。ネブライザーは更に、容量９４ｍＬの混合チャンバーを有した。ネブライザーは、呼吸シミュレーターの洞（ｓｉｎｕｓ）ポンプに接続されていた。エアロゾル液滴を含む薬物を、２つの連続した吸気フィルター（ポリプロピレンフィルターパッドＧ３００、ＰＡＲＩ、直径６．５ｃｍのフィルターケーシング内）に収集した。吸気フィルターと呼吸シミュレーターの間に、更にフィルターを取り付けた（ＢＢ５０　ＴＥ、ドイツ国のＰａｌｌ　Ｆｉｌｔｅｒｓｙｓｔｅｍｓ　ＧｍｂＨ）。
【０２３７】
３．３　完全に噴霧した後、吸入フィルターを取り外し、抽出して抽出物を分析した。
【０２３８】
３．４　上記の呼吸シミュレーション実験の結果を、下記表３に要約する。
【表３】

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
総排出速度（ＴＯＲ）［ｍｇ／分］	245	31
送達用量（ＤＤ）［ｍｇ］	6.916	0.322
送達用量（ＤＤ）［%］	72.0	3.4
呼気量［ｍｇ］	0.899	0.271
呼気量［%］	9.4	2.8
ネブライザー中の残留物［ｍｇ］	1.253	0.379
ネブライザー中の残留物［%］	13.1	4.0
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［ｍｇ］	5.620	0.465
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［%］	58.5	4.8
エアロゾル生成の終了［分］	9.64	1.62
自動シャットオフ［分］	9.98	1.58

【実施例４】
【０２３９】
４．１　加えて、生成されたエアロゾルは、次世代インパクター（次世代カスケードインパクター、ＮＧＩ）を使用して、米国薬局方＜１６０１＞章、欧州薬局方２．９．４４にそれぞれ従って特性評価して、気流１５．０＋／－０．７Ｌ／分、気温２３．０＋／－２．０℃及び相対湿度５０．０＋／－５．０％の噴霧エアロゾルの空気力学的液滴径分布を評定した。充填容量は、実施例２．２に記載されているように、２．４ｍＬの組成物であった。米国薬局方の手順から逸脱して、インパクターの温度をエアロゾルの温度（１８．０＋／－１．０°Ｃ）に適合させた。マウスピースが取り付けたネブライザーを、ゴム製コネクターを介してＮＧＩの誘導ポートに接続した。噴霧を、ネブライザーが自動的に遮断されるまで実施及び操作した。
【０２４０】
４．２　上記のエアロゾル特性評価実験（ｎ＝５）の結果を、下記表４に要約する。

【表４】

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
空気動力学的中央粒子径（MMAD）［μm］	3.26	0.24
幾何標準偏差（ＧＳＤ）	1.62	0.04
微粒子投与量（ＦＰＤ≦５μm）［ｍｇ］	6.951	0.475
微粒子画分（ＦＰＦ≦５μm）［%］	81.2	4.7
エアロゾル生成の終了［分］	10.1	1.18
自動シャットオフ［分］	10.41	1.25

【比較例１】

【０２４１】

０．９％（重量／体積）塩化ナトリウム水溶液を用いて測定した場合に４．１μｍの空気動力学的中央粒子径を有する粒子を含むエアロゾルを製造するように適合された振動可能な膜を有するｅＦｌｏｗ（登録商標）Ｒａｐｉｄ電子ネブライザー（ドイツ国のＰＡＲＩ　ＧｍｂＨ）を使用して、実施例３及び実施例４を繰り返した。ネブライザーは更に、容量４８ｍＬの混合チャンバーを有した。結果を下記表５に要約する。

【表５】

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
総排出速度（ＴＯＲ）［ｍｇ／分］	192	17
空気動力学的中央粒子径（MMAD）［μm］	3.25	0.15
幾何標準偏差（ＧＳＤ）	1.54	0.02
微粒子画分（ＦＰＦ≦５μm）［%］	86.7	2.2
送達用量（ＤＤ）［ｍｇ］	3.649	0.253
送達用量（ＤＤ）［%］	36.5	2.5
呼気量［ｍｇ］	1.287	0.486
呼気量［%］	12.9	4.9
ネブライザー中の残留物［ｍｇ］	4.704	0.407
ネブライザー中の残留物［%］	47.0	4.1
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μm）［ｍｇ］	3.161	0.182
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μm）［%］	31.6	1.8
エアロゾル生成の終了［分］	6.80	0.54
自動シャットオフ［分］	7.01	0.60

【図面】

【図１】

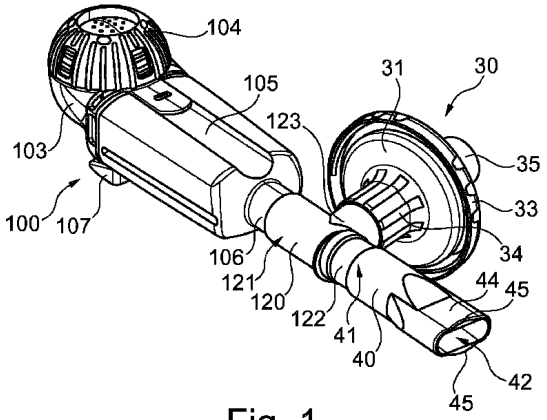
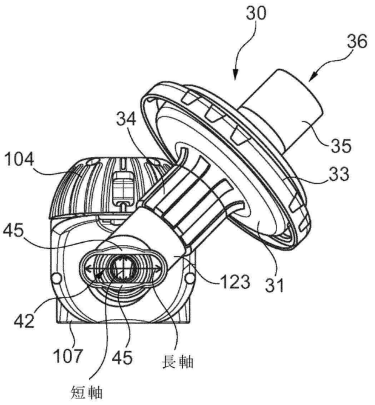


Fig. 1

【図２】



【図３】

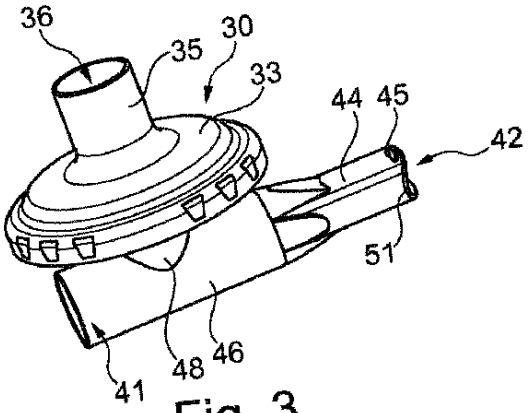


Fig. 3

【図４】

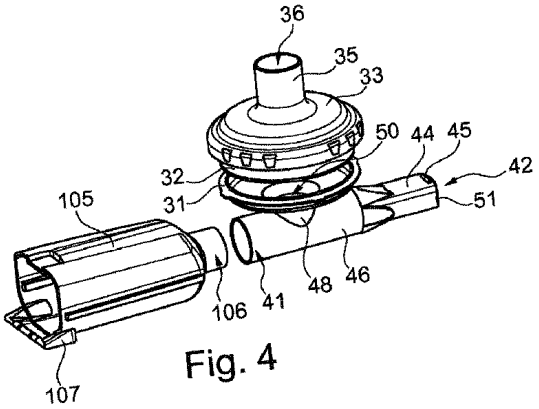


Fig. 4

【図５】

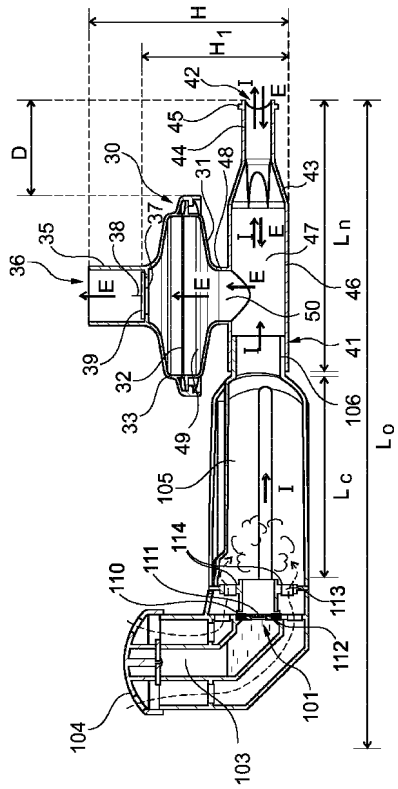

H
H1
D
42
45
44
48
43
30
31
37
38
35
36
47
46
50
41
39
32
33
49
106
105
114
111
110
113
112
101
104
103
Ln
Lc
Lo
I
E

Fig. 5

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61K	*9/12*	*(2006.01)*	A61K	9/12	
A61M	*11/00*	*(2006.01)*	A61M	11/00	300D
A61M	*15/06*	*(2006.01)*	A61M	15/06	B
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

審査官　池上 文緒

(56)参考文献
米国特許出願公開第２０１６／０１７５５４５（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２０１６／１４６６４５（WO，Ａ１）
特表２００１－５１９７７６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０４８５７３１９（ＵＳ，Ａ）
特表２００９－５１９２５０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　４５／００
Ａ６１Ｋ　３８／１３
Ａ６１Ｋ　　９／１２７
Ａ６１Ｋ　　９／１２
Ａ６１Ｋ　４７／２４
Ａ６１Ｋ　４７／２６
Ａ６１Ｍ　１１／００
Ａ６１Ｍ　１５／０６
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）