

【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9月20日 (2018.9.20)

【公表番号】特表2017-516823(P2017-516823A)

【公表日】平成29年6月22日 (2017.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2017-023

【出願番号】特願2016-570986(P2016-570986)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/202	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/202
A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	7/00

A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/00
A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/42

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月7日(2018.8.7)

【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】

カプセルシェル内に被包された、ジホモガンマリノレン酸(DGLA)またはその誘導体を含む薬学的組成物であって、全脂肪酸の少なくとも約80重量%のDGLA、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも1種の他の脂肪酸を含む、前記薬学的組成物。

【請求項 2】

ゼラチン及びグリセロールを含むカプセルシェル内に被包された、ジホモガンマリノレン酸(DGLA)またはその誘導体を含む薬学的組成物であって、全脂肪酸の少なくとも約80重量%のDGLA、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも1種の他の脂肪酸を含む、前記薬学的組成物。

【請求項 3】

最大約1gのDGLAまたはその誘導体が、前記カプセルシェル内に被包される、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

約200mg～約1gのDGLAまたはその誘導体が、前記カプセルシェル内に被包される、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記ゼラチンは、石灰骨ゼラチンを含み、前記カプセルシェルは、グリセロール、精製水、二酸化チタン、中鎖トリグリセリド、及び/またはレシチンのうちの1つ以上をさらに含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

ジホモガンマリノレン酸(DGLA)またはその誘導体を含む、皮膚疾患または皮膚障

害の治療を必要とする対象における前記皮膚疾患または皮膚障害を治療するための薬学的組成物であって、全脂肪酸の少なくとも約 80 重量%の DGLA、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の他の脂肪酸を含み、かつ、経口投与用に製剤化されている、前記薬学的組成物。

【請求項 7】

カプセルシェル内に被包された DGLA またはその誘導体を含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、前記対象に、1 日当たり約 0.2 g ~ 約 8 g の DGLA を提供するのに十分な量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、1 日当たり 1 ~ 8 個のカプセルで投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

各カプセルは、約 200 mg ~ 約 1 g の DGLA を含む、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

それを必要とする対象において、皮膚ジホモガンマリノレン酸 (DGLA) レベルを上昇させるか、または皮膚疾患を治療するための薬学的組成物であって、ゼラチン、d-ソルビトール、及び 1,4-ソルビタン糖アルコールを含むカプセルシェル内に被包された DGLA またはその誘導体を含み、全脂肪酸の少なくとも約 80 重量%の DGLA、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の他の脂肪酸を含み、かつ、経口投与用に製剤化されている、前記薬学的組成物。

【請求項 12】

カプセルシェル内に被包された 200 mg ~ 約 1 g の組成物を含む薬学的組成物であって、前記組成物は、95 重量%以上のジホモガンマリノレン酸 (DGLA)、20:2 6、20:3 3、20:4 6、20:4 3、及び 20:5 3 から選択される 5% 以下の任意の個々の脂肪酸、ならびに 2 重量%以下の未同定関連物質を含み、前記組成物は、全脂肪酸の少なくとも約 80 重量%の DGLA、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の他の脂肪酸を含む、前記薬学的組成物。

【請求項 13】

疾患または障害の治療を必要とする対象における前記疾患または障害を治療するための薬学的組成物であって、前記組成物中の全脂肪酸の少なくとも約 80 重量%のジホモガンマリノレン酸 (DGLA) またはその誘導体、並びに、エイコサテトラエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びエイコサジエン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の他の脂肪酸を含み、前記疾患または障害は、尋常性座瘡、酒土性座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、掻痒/皮癬、放射線防護、乾燥肌、滑らかな皮膚、健康な皮膚、抗老化、及び光防護を含む、皮膚障害及び皮膚疾患；膀胱癌、膀胱瘤、血尿、間質性膀胱炎、神経因性膀胱、ペロニー病、前立腺疾患、失禁、尿路感染症、及び膀胱尿管逆流を含む、泌尿器障害及び泌尿器疾患；腎不全、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、及び多発性嚢胞腎疾患を含む腎疾患及び腎障害；強直性脊椎炎、線維筋痛症、痛風、感染性関節炎、尋常性狼瘡、変形性関節症、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、反応性関節炎、リウマチ性関節炎、スクレロドーマを含む、リウマチ性疾患；炎症性肺疾患、気道感染症、胸腔疾患、肺血管疾患、肺炎、肺塞栓症、及び肺癌を含む、呼吸器障害；ならびに急性心虚血事象、急性心筋梗塞、狭心症、不整脈、心房細動、アテローム性動脈硬化症、動脈細動、心不全、循環器疾患、慢性心不全 (heart failure)、慢性安定狭心症、うっ血性心不全、冠動脈疾

患、冠動脈心疾患、深部静脈血栓、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、真性糖尿病を有する対象における拡張機能障害、浮腫、本態性高血圧症、最終的な肺塞栓症、脂肪性肝疾患、心疾患、心不全 (heart failure)、ホモ接合性家族性高コレステロール血症 (HoFH)、ホモ接合性家族性シトステロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高血圧症、高トリグリセリド血症、代謝症候群、混合型脂質異常症、中度から軽度の心不全 (heart failure)、心筋梗塞、肥満管理、発作性心房/動脈細動 (fibrillation)/細動 (fibrulation)/粗動、発作性上室性頻拍症 (PSVT)、特に重度または急激発症浮腫、血小板凝集、原発性高コレステロール血症、原発性高脂血症、肺動脈高血圧症、肺高血圧症、再発性血行動態的不安定心室性頻拍 (VT)、再発性心室性不整脈、再発性心室細動 (VF)、破裂動脈瘤、シトステロール血症、脳卒中、上室性頻拍症、症候性心房細動/粗動、頻拍症、II型糖尿病、血管疾患、静脈血栓塞栓症、及び心室性不整脈を含む、循環器障害から選択され、かつ、前記薬学的組成物は、経口投与用に製剤化されている、前記薬学的組成物。

【請求項 14】

尋常性座瘡、酒土性座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、掻痒/皮癬、放射線防護、乾燥肌、滑らかな皮膚、健康な皮膚、抗老化、及び光防護を含む、皮膚障害及び皮膚疾患；膀胱癌、膀胱瘤、血尿、間質性膀胱炎、神経因性膀胱、ペロニー病、前立腺疾患、失禁、尿路感染症、及び膀胱尿管逆流を含む、泌尿器障害及び泌尿器疾患；腎不全、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、及び多発性嚢胞腎疾患を含む腎疾患及び腎障害；強直性脊椎炎、線維筋痛症、痛風、感染性関節炎、尋常性狼瘡、変形性関節症、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、反応性関節炎、リウマチ性関節炎、スクレロドーマを含む、リウマチ性疾患；炎症性肺疾患、気道感染症、胸腔疾患、肺血管疾患、肺炎、肺塞栓症、及び肺癌を含む、呼吸器障害；ならびに急性心虚血事象、急性心筋梗塞、狭心症、不整脈、心房細動、アテローム性動脈硬化症、動脈細動、心不全 (cardiac insufficiency)、循環器疾患、慢性心不全 (heart failure)、慢性安定狭心症、うっ血性心不全、冠動脈疾患、冠動脈心疾患、深部静脈血栓、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、真性糖尿病を有する対象における拡張機能障害、浮腫、本態性高血圧症、最終的な肺塞栓症、脂肪性肝疾患、心疾患、心不全 (heart failure)、ホモ接合性家族性高コレステロール血症 (HoFH)、ホモ接合性家族性シトステロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高血圧症、高トリグリセリド血症、代謝症候群、混合型脂質異常症、中度から軽度の心不全 (heart failure)、心筋梗塞、肥満管理、発作性心房/動脈細動 (fibrillation)/細動 (fibrulation)/粗動、発作性上室性頻拍症 (PSVT)、特に重度または急激発症浮腫、血小板凝集、原発性高コレステロール血症、原発性高脂血症、肺動脈高血圧症、肺高血圧症、再発性血行動態的不安定心室性頻拍 (VT)、再発性心室性不整脈、再発性心室細動 (VF)、破裂動脈瘤、シトステロール血症、脳卒中、上室性頻拍症、症候性心房細動/粗動、頻拍症、II型糖尿病、血管疾患、静脈血栓塞栓症、及び心室性不整脈を含む、循環器障害から選択される疾患または障害を治療するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

DGLAを含む薬学的組成物であって、絶食した対象に約200mg～約8000mgのDGLAを含む単回用量の前記組成物を経口投与すると、前記対象は、以下の結果：

(a) 約400ng/ml～約4500ng/ml、約500ng/ml～約3400ng/ml、約600ng/ml～約3300ng/ml、もしくは約700ng/ml～約3200ng/mlの遊離DGLA C_{max} 、

(b) 約1500ng·h/ml～約12000ng·h/ml、約2000ng·h/ml～約11000ng·h/ml、もしくは約2500ng·h/ml～約10000ng·h/mlの遊離DGLA AUC_{0-24} 、

(c) 約1.5～約10h/kL、約1.7～約8h/kL、もしくは約2～約6h/kLの遊離DGLA AUC_{0-24} /用量、

- (d) 約 2 ~ 約 10 時間もしくは約 3 ~ 約 8 時間の遊離 DGLA t_{max} (時間)、
- (e) 約 4000 ng/ml ~ 約 45000 ng/ml、約 5000 ng/ml ~ 約 34000 ng/ml、約 6000 ng/ml ~ 約 33000 ng/ml、もしくは約 7000 ng/ml ~ 約 32000 ng/ml の全 DGLA C_{max} 、
- (f) 約 15000 ng·h/ml ~ 約 900,000 ng·h/ml、約 20,000 ng·h/ml ~ 約 500,000 ng·h/ml、もしくは約 25,000 ng·h/ml ~ 約 225,000 ng·h/ml の全 DGLA AUC_{0-24} 、
- (g) 約 50 ~ 約 400 h/kL、約 60 ~ 約 250 h/kL、もしくは約 70 ~ 約 225 h/kL の全 DGLA AUC_{0-24} / 用量、
- (h) 約 2 ~ 約 25 時間もしくは約 3 ~ 約 20 時間の全 DGLA t_{max} (時間)、
- (i) 約 2 (1/kL) ~ 約 25 (1/kL)、約 4 (1/kL) ~ 約 20 (1/kL)、もしくは約 5 (1/kL) ~ 約 17 (1/kL) の全 DGLA C_{max} / 用量、
- (j) 約 0.3 (1/kL) ~ 約 2.5 (1/kL) の遊離 DGLA C_{max} / 用量、
- (k) 約 5 : 1 ~ 約 12 : 1、約 6 : 1 ~ 約 10 : 1、もしくは約 7 : 1 ~ 約 10 : 1 の全 DGLA C_{max} 対遊離 DGLA C_{max} の比率、ならびに / または
- (l) 約 0.2 : 1 ~ 約 5 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 2.5 : 1、もしくは約 0.6 : 1 ~ 約 1.5 : 1 の遊離 DGLA 血漿対皮膚水疱液中で測定される DGLA 皮膚の比率のうちの 1 つ以上を呈する、薬学的組成物。

【請求項 16】

DGLA を含む薬学的組成物であって、絶食した対象に約 200 mg ~ 約 8000 mg の DGLA を含む単回用量の前記組成物を経口投与すると、前記対象は、以下の結果：

- (a) 約 700 ng/ml ~ 約 3200 ng/ml の遊離 DGLA C_{max} 、
- (b) 約 2500 ng·h/ml ~ 約 10000 ng·h/ml の遊離 DGLA AUC_{0-24} 、
- (c) 約 2 ~ 約 6 h/kL の遊離 DGLA AUC_{0-24} / 用量、
- (d) 約 3 ~ 約 8 時間の遊離 DGLA t_{max} (時間)、
- (e) 約 7000 ng/ml ~ 約 32000 ng/ml の全 DGLA C_{max} 、
- (f) 約 25,000 ng·h/ml ~ 約 225,000 ng·h/ml の全 DGLA AUC_{0-24} 、
- (g) 70 ~ 約 225 h/kL の全 DGLA AUC_{0-24} / 用量、
- (h) 約 3 ~ 約 20 時間の全 DGLA t_{max} (時間)、
- (i) 約 2 (1/kL) ~ 約 25 (1/kL)、約 4 (1/kL) ~ 約 20 (1/kL)、もしくは約 5 (1/kL) ~ 約 17 (1/kL) の全 DGLA C_{max} / 用量、
- (j) 約 0.3 (1/kL) ~ 約 2.5 (1/kL) の遊離 DGLA C_{max} / 用量、
- (k) 約 7 : 1 ~ 約 9 : 1 の全 DGLA C_{max} 対遊離 DGLA C_{max} の比率、及び / または

(l) 約 0.6 : 1 ~ 約 1.5 : 1 の遊離 DGLA 血漿対皮膚水疱液中で測定される DGLA 皮膚の比率のうちの 1 つ以上を呈する、薬学的組成物。

【請求項 17】

DGLA を含む薬学的組成物であって、絶食した対象に、各 1 日用量が約 200 mg ~ 約 8000 mg の DGLA を含む、複数回の 1 日用量の前記組成物を約 2 ~ 約 30 日の期間にわたって経口投与すると、前記対象は、以下の結果：

- (a) 最大約 2000 ng/ml、最大約 750 ng/ml、もしくは最大約 350 ng/ml の定常状態遊離 DGLA 血漿レベル (C_{avg})、
- (b) 最大 250,000 ng/ml、最大 180,000 ng/ml、最大 150,000 ng/ml、最大 125,000 ng/ml、もしくは最大 100,000 ng/ml の定常状態全 DGLA 血漿レベル (C_{avg})、及び / または
- (c) 約 0.2 : 1 ~ 約 5 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 2.5 : 1、もしくは約 0.6 : 1

～約 1.5 : 1 の遊離 DGLA 血漿対皮膚水疱液中で測定される DGLA の比率のうちの 1 つ以上を呈する、薬学的組成物。

【請求項 18】

DGLA を含む薬学的組成物であって、絶食した対象及び摂食した対象に、各 1 日用量が約 200 mg ～ 約 8000 mg の DGLA を含む複数の 1 日用量の前記組成物を約 2 ～ 約 30 日の期間にわたって経口投与すると、前記対象は、

(a) 1 : 1 ～ 5 : 1 ; 約 2.5 : 1、約 3 : 1、もしくは約 3.5 : 1 の絶食した対象：摂食した対象の遊離 DGLA C_{max} の比率、

(b) 1 : 1 ～ 5 : 1 ; 約 1.5 : 1、約 2 : 1、もしくは約 2.5 : 1 の絶食した対象：摂食した対象の遊離 DGLA AUC_{0-24} の比率、

(c) 1 : 1 ～ 5 : 1 ; 約 1 : 1、約 1.5 : 1、もしくは約 2 : 1 の絶食した対象：摂食した対象の全 DGLA C_{max} の比率、及び / または

(d) 1 : 1 ～ 5 : 1 ; 約 1.5 : 1、約 2 : 1、もしくは約 2.5 : 1 の絶食した対象：摂食した対象の全 DGLA AUC_{0-24} の比率を呈する、薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0420

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0420】

データ収集及び保存

対象データは、Medrio eClinical Overnight、ウェブベースの電子データ収集 (EDC) 及び報告システムを使用して、現場職員によって入力される。このアプリケーションは、遠隔入力のために設定される。Medrio Inc. は、Medrio eClinical Overnight の開発者及び所有者である。EDC ソフトウェアは、十分に検証され、21 CFR Part 11 の要件に従う。治験所スタッフは、治験依頼者または代表者によって完全に訓練されるまで、EDC システムへのアクセスを与えられない。指定された治験スタッフは、このウェブベースのアプリケーションを使用して eCRF 内にプロトコルによって必要とされるデータを入力する。自動検証プログラムは、eCRF におけるデータ不一致を確認し、適切なエラーメッセージを生成することにより、データを確定する前に治験スタッフによって入力されたデータの修正または検証を可能にする。治験責任医師は、データが完全かつ正確であることを、電子署名を eCRF に適用することにより保証しなければならない。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0522

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0522】

図 2 に提示される結果は、7 日間の 50 mg / kg での DGLA + 10 mg / kg でのアスピリンの経口摂取後に、5 匹の自然発生高血圧ラット内にフェニレフリンの静脈内投与をした後の、mmHg の Hg の平均動脈圧における変化を示す。被験物質に対する結果を、アスピリンのみの群 (10 mg / kg) で得られたデータと比較した。カルベジロールを、第 2 のベースラインと比較し、最後の用量のフェニレフリンを、カルベジロールと統計的に比較した。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0609

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 6 0 9 】

バイタルサインまたは E C G における臨床的に重大な異常は、複数回用量研究のいずれの患者においても観察されなかった。