

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508321

(P2025-508321A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 7 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全83頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-543526(P2024-543526)
 (86)(22)出願日 令和5年1月24日(2023.1.24)
 (85)翻訳文提出日 令和6年9月5日(2024.9.5)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2023/051680
 (87)国際公開番号 WO2023/139285
 (87)国際公開日 令和5年7月27日(2023.7.27)
 (31)優先権主張番号 63/302,226
 (32)優先日 令和4年1月24日(2022.1.24)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 63/302,216
 (32)優先日 令和4年1月24日(2022.1.24)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 2217150.8

最終頁に続く

(71)出願人 524275447
 カリディタス セラピューティクス アー
 ベー
 スウェーデン, 1 1 1 2 2 ストック
 ホルム, クングスプロン 1
 (74)代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74)代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男
 (72)発明者 リーゼル, エヴァ クリスティナ
 スウェーデン, 4 3 1 3 9 メンダー
 ル, スメドスベリガタン 5
 (72)発明者 ベレスウェトッフ-モラス, レナ マル
 ガリータ
 スウェーデン, 1 6 3 5 1 スポンガ,
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I g A腎症を治療するためのブデソニドを含む医薬組成物

(57)【要約】

本発明は、I g A腎症の治療方法を提供し、この方法は、(i)ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、I g A腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、標準のインピトロUSP < 7 1 1 > / Ph . Eur . 2 . 9 . 3 溶出試験の装置2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する該試験において以下の要件を満たす、(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1 . 2 のpHを有する場合、組成物は、約1 2 0分以内に、ブデソニドの約1 0 %以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、(b) 溶出媒体が水性であり、かつ約6 . 8 のpHを有する場合、組成物は、約3 0分以内に、ブデソニドの約1 0 %以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、(c) 溶出媒体が水性であり、かつ約6 . 8 のpHを有する場合、組成物は、約1 2 0分以内に、ブデソニドの少なくとも約7 0 %が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、特定することを含み、(i i) この方法は、該治療を必要とするI g A

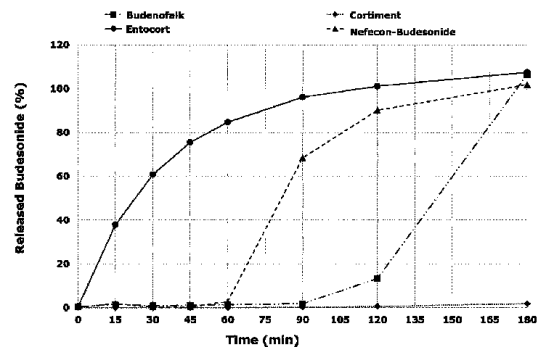


Figure 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

I g A 腎症の治療方法であって、前記方法が、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に前記ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、I g A 腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、前記組成物が、標準のインピトロ U S P < 7 1 1 > / P h . E u r . 2 . 9 . 3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する前記試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約 1 . 2 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 3 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの少なくとも約 7 0 % が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、特定することを含み、

(i i) 前記方法が、前記治療を必要とする I g A 腎症を有する患者に、前記組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

I g A 腎症の場合の治療のための薬剤の製造のための、ブデソニドと、消化管への投与後に前記ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物の使用であって、前記組成物が、

(i) 標準のインピトロ U S P < 7 1 1 > / P h . E u r . 2 . 9 . 3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する前記試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約 1 . 2 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 3 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの少なくとも約 7 0 % が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

使用。

【請求項 3】

I g A 腎症の治療における使用のための、ブデソニドと、消化管への投与後に前記ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、前記組成物が、

(i) 標準のインピトロ U S P < 7 1 1 > / P h . E u r . 2 . 9 . 3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する前記試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約 1 . 2 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 3 0 分以内に、前記ブデソニドの約 1 0 % 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6 . 8 の p H を有する場合、前記組成物は、約 1 2 0 分以内に、前記ブデソニドの少なくとも約 7 0 % が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

10

20

30

40

50

組成物。

【請求項 4】

ブデソニドと、消化管への投与後に前記ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、前記組成物が、標準のインピトロ USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する前記試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約 1.2 の pH を有する場合、前記組成物は、約 120 分以内に、前記ブデソニドの約 10% 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、前記組成物は、約 30 分以内に、前記ブデソニドの約 10% 以下が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 前記溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、前記組成物は、約 120 分以内に、前記ブデソニドの少なくとも約 70% が前記溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、ブデソニドを含む 1 つ以上のコアを含み、前記コアが、水不溶性ポリマー及び細孔形成ポリマーを含む持続放出性の薬学的に許容されるポリマーブレンドでコーティングされている、請求項 1 に記載の方法、請求項 2 に記載の使用、請求項 3 に記載の使用のための組成物、又は請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記コアが、遅延放出性コーティングによってカプセル化されている、請求項 5 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 7】

カプセル化された前記コアが、カプセル内に装填され、前記遅延放出性コーティングが、前記カプセル上にある、請求項 5 又は 6 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 8】

持続放出性ポリマーブレンドコーティング及び前記遅延放出性コーティングが、小腸の回腸領域に到達するまで、前記組成物の内容物の放出を実質的に防止することを可能にする、請求項 6 又は 7 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 9】

前記水不溶性ポリマーが、持続放出性コーティング全体の約 45 重量% ~ 約 90 重量% の量であり、前記細孔形成ポリマーが、前記持続放出性コーティング全体の約 35 重量% ~ 約 5 重量% の量で存在し、例えば、前記水不溶性ポリマーが、前記持続放出性コーティング全体の約 45 重量% ~ 約 65 重量% の量で存在し、前記細孔形成ポリマーが、前記持続放出性コーティング全体の約 35 重量% ~ 約 15 重量% の量で存在し、例えば、前記水不溶性ポリマーが、約 47 重量% ~ 約 55 重量% の量で存在し、前記細孔形成ポリマーが、前記持続放出性コーティング全体の約 32 重量% ~ 約 22 重量% の量で存在する、請求項 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 10】

前記細孔形成ポリマーが、水溶性である、請求項 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 11】

前記 1 つ以上のコアをコーティングする前記持続放出性ポリマーブレンドが、合体性 (coalescable) である、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 12】

前記 1 つ以上のコアをコーティングする前記持続放出性ポリマーブレンドが、1 つ以上の合体性ポリマーを含む、請求項 5 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のため

めの組成物、又は組成物。

【請求項 13】

前記 1 つ以上の合体性ポリマーが、前記水不溶性ポリマーを含む、請求項 11 又は 12 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 14】

前記持続放出性ポリマーブレンドが、約 45 重量% ~ 約 65 重量%、例えば、約 47 重量% ~ 約 56 重量%の量で前記水不溶性ポリマーを含む、請求項 5 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 15】

前記持続放出性ポリマーブレンドが、約 35 重量% ~ 約 15 重量%、例えば、約 32 重量% ~ 約 22 重量%の量で前記細孔形成ポリマーを含む、請求項 5 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。 10

【請求項 16】

前記水不溶性ポリマーが、エチルセルロースである、請求項 5 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 17】

前記細孔形成ポリマーが、約 1 ~ 約 300 mPa・s、例えば約 1 ~ 約 50 mPa・s、例えば約 1 ~ 約 30 mPa・s、例えば約 1 ~ 約 20 mPa・s、例えば約 1 ~ 約 10 mPa・s、例えば約 2 ~ 約 9 mPa・s、例えば約 2 ~ 約 7 mPa・s、好ましくは約 2 ~ 約 6 mPa・s の公称粘度を有する、請求項 5 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。 20

【請求項 18】

前記細孔形成ポリマーが、約 35 ~ 約 65、例えば、約 55 ~ 約 65、例えば、約 58 ~ 約 64 のゲル化温度を有する、請求項 5 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 19】

前記細孔形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含む、請求項 5 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 20】

前記 HPMC のメトキシ基による置換度が、約 15 ~ 約 35 重量%、例えば、約 25 ~ 約 35 重量%、又は約 27 ~ 約 31 重量%、例えば、約 27 ~ 約 30 重量%である、請求項 19 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。 30

【請求項 21】

前記 HPMC のヒドロキシプロポキシ基による置換度が、約 4 ~ 約 32 重量%、例えば、約 4 ~ 約 20 重量%、又は約 5 ~ 約 15 重量%、例えば、約 7 ~ 約 12 重量%である、請求項 19 又は 20 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 22】

前記持続放出性ポリマーブレンドが、ビーズ組成物全体の約 5 ~ 約 18 重量%、例えば、前記ビーズ組成物全体の約 6 ~ 約 16 重量%、例えば、前記ビーズ組成物全体の約 6 ~ 約 12 重量%の量で存在する、請求項 5 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。 40

【請求項 23】

前記コアが、流動層装置内でコーティングされる、請求項 5 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物の調製のためのプロセス。

【請求項 24】

ポリマー材料の合体も、前記流動層装置内で行われる、請求項 23 に記載の (11 ~ 22 のいずれか一項に従属する) プロセス。

【請求項 25】

請求項 23 又は 24 に記載のプロセスによって得られる、組成物。

【請求項 26】

前記遅延放出性コーティングが、腸溶性コーティングである、請求項 6 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 27】

前記腸溶性コーティングが、アゾポリマー、ジスルフィドポリマー、酢酸セルロース、セルロースアセテートサクシネート、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー、ポリメタクリル酸/アクリル酸コポリマー、スチロールマレイン酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクリル樹脂、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、シェラック、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートからなるリストから選択されるポリマーを含む、請求項 26 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

10

【請求項 28】

I g A 腎症の治療が、治療前の対象における 1 つ以上のバイオマーカーの血清ベースラインレベルと比較して、B 細胞活性化及び/又は増殖に関連する 1 つ以上のバイオマーカーのレベルの統計的に有意な低下によって明らかになる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【請求項 29】

前記 1 つ以上のバイオマーカーが、血清 B 細胞活性化因子、又は I g A 腎症の病因に関連する免疫グロブリン若しくは免疫グロブリン複合体である、請求項 28 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

20

【請求項 30】

前記血清ベースラインレベルの前記低下が、少なくとも 5 %、例えば、少なくとも 10 % である、請求項 28 に記載の方法、使用、使用のための組成物、又は組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、I g A 腎症の治療方法、及び医薬組成物が I g A 腎症を安全かつ有効に治療することができるかどうかを決定する方法に関する。本発明はまた、I g A 腎症の治療に使用するための組成物、及びそれらの組成物を産生するための方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

本明細書における明らかに以前に公開された文書の列挙又は考察は、文書が最新技術又は共通の一般知識の一部であるという承認として必ずしも受け取られるべきではない。

【0003】

ベルジェ病と称されることがある I g A 腎症 (I g A N) は、腎臓の重篤な進行性自己免疫疾患であり、患者の最大 50 % が 10 ~ 20 年以内に末期腎不全 (E S R D) を発症するリスクがある。

【0004】

I g A N は希少疾患であり、この疾患に米国では約 13 万 ~ 15 万人が罹患し、欧州では約 20 万人が罹患していると推定される。I g A N が歴史的に E S R D の主要な原因となっている大中華圏を含むアジアでは、著しく高い有病率が観察されている。I g A N は、大中華圏では約 200 万人に影響を及ぼしていると推定されている。

40

【0005】

I g A N は腎臓で現れるが、ほとんどの科学研究では、I g A N の病因は、大腸の前の小腸の最後の部分である回腸で始まることを見出されている。パイエル板として知られるリンパ組織の塊は、主に回腸に見出され、そこで分泌型 I g A 抗体を産生する。I g A 抗体は、食物由来の因子、細菌、ウイルスなどの異物から体を保護することによる、免疫システムにおいて重要な役割を果たしている。

50

【0006】

I g A Nを有する患者は、腸内で産生される、そのヒンジ領域にガラクトースの単位を欠くI g A抗体のサブクラスレベルが上昇している。ヒンジ領域は、I g A抗体の重鎖の中央部分における柔軟なアミノ酸ストレッチである。I g A N患者では、遺伝的素因と環境的、細菌的又は食事的要因との組み合わせは、これらのガラクトース欠損I g A抗体の産生の増加をもたらす、潜在的に、腸透過性の増加と相まって、これらの抗体が血液中出现することにつながると推定される。ガラクトース欠損I g A抗体（本明細書においてO-ガラクトシル化不十分I g A 1とも称される）は、循環において見出される場合に免疫原性であり、自己抗体、又はそれ自体の組織の構成要素に反応して体によって作製される抗体を誘発する。これは次に、腎臓の濾過装置である糸球体の膜に沈着する、病理性免疫複合体の形成、すなわち抗体のクラスターの形成をもたらす。これらの閉じ込められた免疫複合体は、膜を損傷する炎症性カスケードを開始し、タンパク質及び血液が尿中に漏出する。最終的に糸球体が破壊され、血液から廃棄物を除去する腎臓の能力が低下する。病気が進行するにつれて、通常は血液から除去される廃棄物が蓄積し、多くの患者において透析又は腎移植に対する必要性につながる潜在的に生命を脅かす合併症をもたらす。

10

【0007】

E S R Dの標準のケアは、透析又は腎臓移植であり、これは、患者の生活の質に重大な影響を及ぼすだけでなく、著しい医療経済的負担となる。

【0008】

新しい治療法に対する必要性にもかかわらず、過去10年間で慢性腎疾患のために開発された新しい薬物はほとんどなく、最近まで、I g A N自体の直接治療のための承認された治療法はない。I g A Nを有する患者は、典型的には、最初に降圧薬を投与される。この治療レジメンは、最初は血圧を下げ、タンパク質尿を低減させることによってI g A Nの症状を管理しようとするが、I g A Nの根本的な原因に対処することは証明されていない。医師は、時間をかけて、スタチン、オメガ3酸、及び利尿剤などの様々な適応症外治療で疾患進行を抑制しようとするが、患者の著しい割合が腎機能の継続的な悪化を経験し、最近まで、承認された治療選択肢は利用可能ではない。

20

【0009】

疾患が進行したI g A N患者の場合、臨床医は、主にプレドニゾン、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンなどの高用量の全身コルチコステロイドからなる全身免疫抑制剤で患者を治療する場合がある。いくつかの公表された報告は、これらの薬剤がタンパク質尿を低減させる可能性があることを示しているが、この全身性コルチコステロイドの高用量は、高血圧、体重増加、糖尿病、重篤な感染症、及び骨粗しょう症を含む幅広い有害事象にも関連している。また、推定糸球体濾過率（e G F R）によって測定されるように、腎機能の観点からの基礎疾患への潜在的な影響はまだ証明されていない。

30

【0010】

したがって、I g A Nの効果的な治療のための現在の臨床的必要性を満たす試みにおいて、そのような望ましくない副作用のない免疫抑制剤による効果的な局所治療が得られる、I g A Nのための新しい及び/又は改善された治療に対する明確な必要性が存在する。

【0011】

パイエル板（集合リンパ小節）は、小腸の回腸領域全体に見られるリンパ組織の小さい塊である。それらは、腸内細菌集団を監視し、腸内の病原性細菌の増殖を防止するため、免疫系の重要な部分である。

40

【0012】

パイエル板は、体内のI g Aの大部分の合成に関与しているため、パイエル板が主に見られる回腸（及び特に末端/遠位回腸）への局所作用性免疫抑制剤の標的投与は、分泌性ガラクトース欠損I g A抗体の形成及び血液中のそれらの出現を低減させることによって、I g A Nにおける免疫複合体形成を最終的に推進するI g A分子の形成を低減させるのに役立つ。このような標的放出はまた、望ましくない副作用を回避するために、特定のコルチコステロイドなどの局所作用性免疫抑制剤の全身曝露を制限する可能性が高い。

50

【0013】

パイエル板は、ヒトの体内でB細胞の強力な活性化部位である。したがって、B細胞活性化に関連する生存因子をモニタリングすることで、局所作用性免疫抑制剤による治療の有効性に関する指標を提供するであろうことは当然である。

【0014】

腫瘍壊死因子(TNF)ファミリーメンバー、B細胞活性化因子(BAFF)、及びその相同体である増殖誘導リガンド(APRIL)は、末梢B細胞にとって重要な生存因子であり、単球、樹状細胞、好中球、好塩基球、間質細胞、活性化T細胞、腸粘膜細胞、活性化及び悪性B細胞、並びに上皮細胞を含む細胞によって発現される(Mackay and Schneider, 2009. Nat. Rev. Immunol., 9: 491 - 502、Schneider et al., 1999. J. Exp. Med., 189: 1747 - 1756、Yu et al., 2000. Nat. Immunol., 1: 252 - 256)。

【0015】

BAFFは、受容体、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子(TACI)(腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13B(TNFRSF13B)としても知られている)、B細胞成熟抗原(BCMA)(腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17(TNFRSF17)としても知られている)、及びB細胞活性化因子受容体(BAFF-R)(腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13C(TNFRSF13C)としても知られている)のリガンドである。BAFF-RはBAFFに特異的であるが、TACI及びBCMAもまたAPRILに結合する(Mackay and Schneider, 2009. Nat. Rev. Immunol., 9: 491 - 502)。

【0016】

BAFFは強力なB細胞活性化剤であり、B細胞の恒常性及びB細胞選択の調節に不可欠である。過剰なBAFFは、動物モデルにおいて、IgAN等の自己免疫障害の発症と関連していることが示されており、高レベルのBAFFが、様々な自己免疫状態を有する患者の血清中で検出されている。BAFFのレベルの上昇は、B細胞及び免疫グロブリンのレベルの上昇による体液性免疫の上方制御と関連付けられている(Steriet al., 2017. N. Engl. J. Med., 376: 1615 - 1626)。

【0017】

BAFF及びAPRILの血清レベルの増加は、IgANを患っている患者に見出され、これは、これらの分子を阻害しようとする薬物の開発につながった。これらの薬物の焦点は、BAFF及び/又はAPRILとそれらの受容体との間の相互作用を妨害することである。例えば、これに限定されないが、BAFF阻害剤ブリシビモド(Blisibimod)(Anthera Pharmaceuticals、中止)は、ヒト抗体のFc領域のN末端に融合した4つのBAFF結合ドメインからなる融合タンパク質であり、BAFFに結合し、BAFF受容体との相互作用を阻害する。同様に、BAFF/APRIL組み合わせアンタゴニスト、アタキセプト(Atacicept)(Merck Serono, Vera Therapeuticsがライセンス取得)もまた、BAFF及びAPRIL結合ドメインを抗体Fc領域と組み合わせた組み換え融合タンパク質であり、TACIとの相互作用をブロックする。APRILアンタゴニストVIS649(Visterra、大塚製薬の子会社)及びBAFF阻害剤部ベリムマブ(GlaxoSmithKline)は、それぞれ、APRIL及びBAFFに直接結合し、それらの受容体との相互作用を遮断するモノクローナル抗体である。したがって、BAFF及びAPRILを標的とする薬物は、B細胞の活性化及び増殖、並びに関連する免疫学的効果を低減するために、内因性BAFF/APRIL分子の活性を遮断しようとする。

【0018】

IgANの病因及び現在の治療法に関する現在の理解は、J. Barratt et al., Treatment of IgA Nephropathy: Evoluti

on Over Half a Century, Seminars in Nephrology, 2018, 38(5), 531-540にまとめられており、また Boyd et al., Kidney International, 2012, 81, 833-843も参照されたい。IgANの病因に関する現在の理解は、Seikrit et al., The Immune Landscape of IgA Induction in the Gut, Seminars in Immunopathology, 2021, 43, 627-637にも概説されている。

【0019】

驚くべきことに、我々は、独特なインビトロ放出プロファイルを有するブデソニド製剤の経口投与が、ブデソニドの投与前に観察されたレベルと比較して、これらの対象におけるBAFFの血清レベルの顕著な減少をもたらすことを見出した。更に、血清BAFFレベルの観察された減少は、B細胞活性化及び増殖に関連するバイオマーカーのレベルの減少と同時に生じ得る。したがって、インビトロ放出プロファイルは、対象の腸内での成功した標的放出（すなわち、遠位回腸への成功した標的放出）を示す。

10

【0020】

加えて、特に興味深いのは、全身性グルココルチコイドによるIgANの治療が、総血清IgA及びO-ガラクトシル化不十分IgA1の両方を低下させることが示されていることである(Kosztu P et al., : Glucocorticoids Reduce Aberrant O-Glycosylation of IgA1 in IgA Nephropathy Patients. Kidney Blood Press Res 2018; 43: 350-359。しかしながら、本明細書に定義されるブデソニド製剤の経口投与の本治療では、ブデソニドカプセル治療でのIgA1及びIgGを含む機能性IgA抗体の総レベルに差異は観察されなかったが、ガラクトース欠損IgA(O-ガラクトシル化不十分IgA)の血清レベルは低下した。この所見は、ブデソニドカプセルによる局所回腸治療の効果は、病原性抗体に対しては選択的であったが、IgA、IgA1、及びIgGの一般的なプールに対しては有効ではないという結論に至った。

20

【0021】

これらの結果は、本明細書に定義されるブデソニド製剤による治療がIgANにおける根本的な病原性経路に対する直接的な効果を支持すること、及びブデソニドペイロードが全身的效果ではなく主に局所的効果を有し、ネフェコンブデソニドで治療される場合の患者に対する副作用の軽減をもたらすことを示す。

30

【0022】

これを裏付けるために、独特なインビトロ放出プロファイルを有するブデソニド製剤のインシリコモデリングは、ペイロードが主に回腸、特に遠位回腸に放出されることを示す。ブデソニドは、主に小腸における腸壁代謝を通して、高い初回通過率を有するため(Seidegard J et al., Presystemic elimination of budesonide in man when administered locally at different levels in the gut, with and without local inhibition by ketocanazole. Eur J PharmSci. 2008 Nov 15; 35(4): 264-70、Raje et al. Evaluation of separate role of intestine and liver in first pass metabolism of budesonide in rat Xenobiotica. 2018 Dec; 48(12): 1206-1214)、これらの結果は、ブデソニド製剤が全身的效果ではなく局所的効果を有することを更に示している。

40

【0023】

総合すると、本明細書に記載の結果は、本明細書に定義される独特なインビトロ放出プロファイルを呈するブデソニド製剤がIgANの有効な治療であることを示す。それらの標的とする局所放出及び局所コルチコステロイドの効果のために、望ましくない副作用の

50

より低いレベルが得られる。

【0024】

コルチコステロイドブデソニドの製剤は、国際特許出願第2009/138716A1号で以前に説明されている。

【発明の概要】

【0025】

本発明の第1の態様によると、IgA腎症の治療方法が提供され、この方法は、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節(modified release)をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、IgA腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、標準のインピトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験の装置2(パドル装置)に従う溶出装置を使用する該試験(以下に記載される)において、以下の要件を満たす、

10

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 組成物は、約30分以内に、ブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 組成物は、約120分以内に、ブデソニドの少なくとも約70%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、特定することと、次いで、

(ii) 該組成物を、該治療を必要とするIgA腎症を有する患者に投与することと、

20

を含み、

この方法を以下、「本発明の方法」と称する。

【0026】

「薬学的に関連する溶出媒体」という用語には、腸管の関連する部分でのインピボ放出を示す結果をもたらすインピトロ溶出アッセイでの使用に好適である媒体が含まれる。例えば、薬学的に関連する溶出媒体は、代替として、「腸溶性の薬学的に関連する溶出媒体」又は「薬学的に関連する腸溶性溶出媒体」と呼称されてもよく、小腸又はその関連する部分における溶出及び放出を模擬する任意のそのような媒体であってもよい。

【0027】

薬学的に関連する溶出媒体は、水性であることが好ましい。

30

【0028】

薬学的に関連する溶出媒体は、約6.2~約7.5、例えば、約6.5~約6.8のpHを有し得る。

【0029】

薬学的に関連する溶出媒体は、約6.2のpHでのリン酸緩衝媒体、約6.5のpHでのレベル1絶食状態模擬腸液(FaSSIF)(例えば、「約6.5のpHでのレベル1絶食状態模擬腸液における放出」の見出しの下で以下に定義されるFaSSIF緩衝液)、約6.8のpHでのリン酸緩衝液(例えば、「pH6.8での媒体における放出」の見出しの下で以下に定義されるリン酸緩衝液)、又は約7.2若しくは約7.5のpHでのリン酸緩衝媒体であり得る。

40

【0030】

本発明の方法は、(I) IgA腎症を治療することを目的とした薬学的に許容される組成物を作製するために、ブデソニドを、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることと、次いで(II)上記の標準のインピトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験で組成物を試験することと、組成物が上記の要件(a)~(c)を満たす場合、該組成物を、該治療を必要とするIgA腎症を有する患者に投与することと、を含んでもよい。

【0031】

本発明の代替の実施形態として、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物が提

50

供され、該組成物は、I g A 腎症の治療に使用するために上で概説されたステップ (i) の溶出プロファイルを満たす。

【 0 0 3 2 】

本発明の更なる代替の実施形態として、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物の使用が提供され、該組成物は、I g A 腎症の治療のための薬剤の製造のために上で概説されたステップ (i) の溶出プロファイルを満たす。

【 0 0 3 3 】

本明細書で言及する場合、I g A 腎症の「治療」という用語は、治療的、対症的、及び/又は緩和的治療に加えて、関連する状態の予防、又は診断も更に含まれる。

10

【 0 0 3 4 】

疑義を避けるために、USP < 7 1 1 > を参照する場合、2 0 1 6 年 5 月 1 日に公開された試験を参照し、Ph. Eur. 2. 9. 3 を参照する場合、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia) 1 0 . 0 の第 2 . 9 . 3 章を参照している。米国及び欧州以外の管轄区域は、中国薬局方など、USP 及び Ph. Eur. に概説されているのと同じ、又は類似の試験を反映する同等の薬局方を有する場合があることを理解されたい。

【 0 0 3 5 】

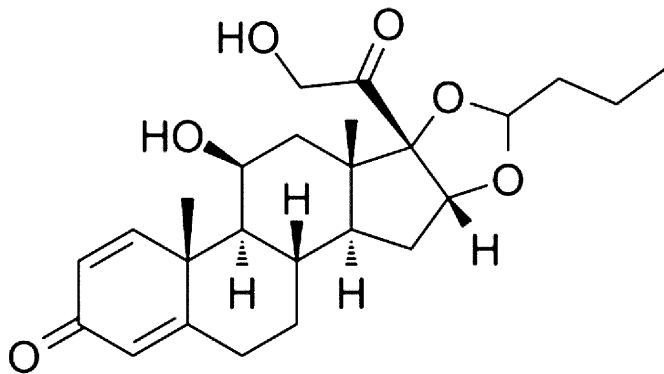
疑義を避けるために、組成物を患者に投与するステップ (i i) は、試験された組成物の平均 (average) (平均 (mean)) がステップ (i) の基準 (a) 、 (b) 、及び (c) の各々及び全てを満たす場合にのみ行われる。

20

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用される場合、「ブデソニド」という用語は、式 I に従う化合物を指す：

【 化 1 】



30

式 (I)

【 0 0 3 7 】

ブデソニドはまた、一般的に、その IUPAC 名 (1 6 , 1 7 - [(1 R S) - ブチリデンビス (オキシ)] - 1 1 , 2 1 - ジヒドロキシプレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン) とも称される。

40

【 0 0 3 8 】

本発明の組成物はブデソニドを含むが、組成物は、ブデソニドと同様の様式で局所作用を有することができる異なるコルチコステロイドを代替的に含み得ることが理解される。そのような好適な代替コルチコステロイドとしては、これらに限定されないが、アクロメタゾン (aclometasone) 、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、クロベタゾール、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、フルニソリド、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、フルチカゾン、シクレソニド、フルドロコルチゾン、及びブデソニドを含むそれらの混合物が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

装置 2 のパドル装置は、約 5 0 回転 / 分 (rpm) 、約 7 5 rpm 、又は約 1 0 0 rpm

50

mで動作させることができる。好ましくは、装置2のパドル装置は、約100rpm、又は約50rpmで動作させることができる。

【0040】

基準b)及び基準c)の薬学的に関連する溶出媒体は、約0.5mg/mL(0.05%w/v)の量の界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は、ポリソルベートであってもよく、好ましくは、界面活性剤は、ポリソルベート80(例えば、Tween80)である。

【0041】

本方法のステップ(i)の基準a)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に、約5%以下、例えば、約2.5%以下であってもよい。

10

【0042】

本方法のステップ(i)の基準a)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に、約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であってもよい。

【0043】

本方法のステップ(i)の基準b)では、放出されるブデソニドの量は、約30分以内に、約5%以下、例えば、約2.5%以下であってもよい。

【0044】

本方法のステップ(i)の基準b)では、放出されるブデソニドの量は、約30分以内に、約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であってもよい。

20

【0045】

本方法のステップ(i)の基準c)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に少なくとも約75%、例えば、約80%、例えば、約84%又は約85%であってもよい。

【0046】

本方法のステップ(i)の基準c)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に、約70%~約100%、例えば、約75%~約100%、例えば、約84%~約100%、例えば、約85%~100%であってもよい。

【0047】

本方法のステップ(i)の基準b)では、組成物は、約37.5分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約37.5分以内にブデソニドの約5%以下、例えば、2.5%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるブデソニドの量は、約37.5分以内に約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であり得る。任意選択的に、約37.5分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50rpmである。

30

【0048】

方法のステップ(i)の基準b)では、組成物は、約75分以内にブデソニドの少なくとも約20%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約75分以内にブデソニドの少なくとも約21%、例えば、少なくとも約22%又は23%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるブデソニドの量は、約75分以内に約23%~約74%であってもよい。任意選択的に、約75分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50rpmである。

40

【0049】

本方法の基準c)では、組成物は、約150分以内にブデソニドの少なくとも約75%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約150分以内にブデソニドの少なくとも約76%、例えば、少なくとも約77%が薬学的に関連する溶出媒体

50

中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるブデソニドの量は、約150分以内に約77%～約100%であってもよい。任意選択的に、約150分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50rpmである。

【0050】

本方法の基準b)では、組成物は、約45分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約45分以内にブデソニドの約5%以下、例えば、約2.5%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たし得る。例えば、薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるブデソニドの量は、約45分以内に約0%～約10%、例えば、約0%～約5%、例えば、約0%～約2.5%であり得る。任意選択的に、約45分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

10

【0051】

本方法の基準b)では、組成物は、約60分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約60分以内にブデソニドの約5%以下、例えば、約2.5%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たし得る。例えば、薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるブデソニドの量は、約60分以内に約0%～約10%、例えば、約0%～約5%、例えば、約0%～約2.5%であり得る。任意選択的に、約60分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

20

【0052】

方法の基準b)では、組成物は、約90分以内に、ブデソニドの50～90%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約90分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

【0053】

本方法の基準c)では、組成物は、約180分以内にブデソニドの少なくとも約80%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば約180分以内にブデソニドの少なくとも約85%、例えば、約80%～約100%、又は約85%～約100%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約180分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

30

【0054】

本方法の基準c)では、組成物は、約240分以内にブデソニドの少なくとも約85%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約240分以内にブデソニドの少なくとも約90%、例えば、約90%～約100%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約240分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

40

【0055】

本方法の基準c)では、組成物は、約360分以内にブデソニドの少なくとも約90%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約360分以内にブデソニドの少なくとも約95%、例えば、約95%～約100%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約360分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

【0056】

本方法の基準c)では、組成物は、約480分以内にブデソニドの少なくとも約90%

50

が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約480分以内にブデソニドの少なくとも約95%、例えば、約95%～約100%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約480分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

【0057】

本方法の基準c)では、組成物は、約600分以内にブデソニドの少なくとも約90%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約600分以内にブデソニドの少なくとも約95%、例えば、約95%～約100%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約600分以内の放出は、薬学的に関連する溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置2のパドル回転速度が50、75又は100rpmである。

10

【0058】

一実施形態では、方法のステップ(i)の基準a)において、耐酸性媒体における溶出は、USP<711>の許容表2及び/又は許容表3/Ph.Eur.2.9.3の表2.9.3.-2及び/又は表2.9.3.-3の許容基準に従って評価することができる。

【0059】

一実施形態では、方法のステップ(i)の基準b)において、薬学的に関連する溶出媒体における溶出は、USP<711>の許容表2及び/又は許容表3/Ph.Eur.2.9.3の表2.9.3.-2及び/又は表2.9.3.-3の許容基準に従って評価することができる。

20

【0060】

一実施形態では、方法のステップ(i)の基準c)において、薬学的に関連する溶出媒体における溶出は、USP<711>の許容表2及び/又は許容表4/Ph.Eur.2.9.3の表2.9.3.-2及び/又は表2.9.3.-4の許容基準に従って評価することができる。

【0061】

疑義を避けるために、30分での基準b)及び120分での基準c)において放出されたブデソニドの量は、例えば、薬学的に関連する溶出媒体に約0.5mg/mLの濃度で添加されたポリソルベート80(例えば、Tween80)などの添加された界面活性剤の存在下及び不在下で達成される。加えて、37.5分、60分、75分、90分、及び150分での放出されるブデソニドの量は、例えば、薬学的に関連する溶出媒体に約0.5mg/mLの濃度で添加されたポリソルベート80(例えば、Tween80)などの、添加された界面活性剤の存在下及び不在下で達成される。

30

【0062】

一実施形態では、方法は、

(i)ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、IGA腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、50rpmで動作する、標準のインピトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験の装置2(以下に記載されるパドル装置)に従う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

40

(a)溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b)薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約30分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c)薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約37.5分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという

50

要件を満たし、

(d) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約75分以内にブデソニドの約23%～約74%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(e) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約150分以内にブデソニドの少なくとも約77%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、任意選択的に

(f) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約120分以内にブデソニドの少なくとも約70%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、特定すること、を含む。

10

【0063】

別の実施形態では、方法は、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、I g A腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、100rpmで動作する、標準のインピトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験の装置2(以下に記載されるパドル装置)に従う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約30分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

20

(c) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約60分以内にブデソニドの約10%以下が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(d) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約90分以内にブデソニドの約50%～約90%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(e) 薬学的に関連する溶出媒体が界面活性剤を含まない場合、組成物は、約120分以内にブデソニドの少なくとも約70%、例えば少なくとも約75%が薬学的に関連する溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、特定すること、を含む。

30

【0064】

絶食状態での薬物吸収に関する薬物動態学的研究から、200～250mLの水を剤形と共に摂取すると、約300～500mLの最大総体積が近位小腸で利用可能になることが知られている(Klein, AAPS J., 12, 397, (2010)を参照されたい)。したがって、本発明の方法で用いられる溶出試験は、少なくとも約500mL(例えば、約900mL)の溶出媒体の体積を用いるべきである。基準a)、b)、及びc)で使用される溶出媒体の初期体積は、約900mLであってもよい。

【0065】

組成物を試験するために使用される手順は、基本的に、USP<711>/Ph.Eur.2.9.3の遅延放出固体剤形方法Bに従うことができる。

40

【0066】

基準a)、b)、及びc)における溶出媒体の温度は、約37 ± 0.5 で保持されてもよい。

【0067】

試験される組成物の数は、6であってもよく、又は6より大きくてもよく、例えば、12又は24であってもよい。

【0068】

基準(a)、(b)及び(c)の各時点において、溶出媒体から抜き取られる体積の量は、10mL又は15mLであってもよく、任意選択的に、抜き取られた体積は、置き換

50

えられない。溶出媒体の抜き取りは、組成物の全体的な溶出プロファイルに影響しない。すなわち、好ましくは溶出試験はシンク条件下で行われ、溶媒の量が溶質の量を上回ることは、分析目的のための少量の抜き取りが溶出には影響しないことを意味する。

【0069】

pH 6.8の媒体における放出

本発明の代替的な態様によれば、IgA腎症の治療方法が提供され、この方法は、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、IgA腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、標準インビトロUSP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3 溶出試験の装置2 (以下に記載されるパドル装置) 従
10

う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 溶出媒体が水性であり、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約30分以内にブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 溶出媒体が水性であり、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約120分以内にブデソニドの少なくとも約70%が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、特定することと、次いで、

(ii) 該組成物を、該治療を必要とするIgA腎症を有する患者に投与することと、
20

を含み、この方法を以下、「本発明の方法」と称する。

【0070】

本発明の方法は、(I) IgA腎症を治療することを目的とした薬学的に許容される組成物を作製するために、ブデソニドを、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることと、次いで(II) 上記の標準インビトロUSP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3 溶出試験で組成物を試験し、組成物が上記の要件(a) ~ (c) (すなわち、pH 6.8での媒体における放出に関して) を満たす場合、該組成物を、該治療を必要とするIgA腎症を有する患者に投与することと、を含んでもよい。

【0071】

代替の実施形態として、IgA腎症の治療に使用するための、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物が提供され、該組成物は、上で概説されたステップ(i)の溶出プロファイル(すなわち、pH 6.8での上記の薬学的に関連する媒体における放出に関して) を満たす。
30

【0072】

更なる代替の実施形態として、IgA腎症の治療のための薬剤の製造のための、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物の使用が提供され、該組成物が、上で概説されたステップ(i)の溶出プロファイル(すなわち、pH 6.8での薬学的に関連する媒体における放出に関して) を満たす。
40

【0073】

疑義を避けるために、組成物を患者に投与するステップ(ii)は、試験された組成物の平均(average) (平均(mean)) がステップ(i)の基準(a)、(b)、及び(c)の全てを満たす場合にのみ行われる。

【0074】

装置2のパドル装置は、約50回転/分(rpm)、約75rpm、又は約100rpmで動作させることができる。好ましくは、装置2のパドル装置は、約100rpm、又は約50rpmで動作させることができる。

【0075】

基準b) 及び基準c) の水性溶出媒体は、約0.5mg/mL (0.05% w/v) の
50

量の界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は、ポリソルベートであってもよく、好ましくは、界面活性剤は、ポリソルベート 80（例えば、Tween 80）である。

【0076】

基準 b) 及び基準 c) の水性溶出媒体は、リン酸緩衝媒体、例えば、約 50 mM の濃度のリン酸ナトリウム緩衝溶液であってもよい。

【0077】

約 6.8 の pH でのリン酸緩衝液は、最初に 0.2 M の三塩基性リン酸ナトリウム溶液を調製し、次に 1 部の 0.2 M のリン酸ナトリウム三塩基性溶液を、3 部の 0.1 N の塩酸溶液に加えることによって調製され得る。2 つの溶液を一緒に混合した後、pH をチェックし、必要に応じて塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを添加することによって、約 6.8 の pH に調整してもよい。

10

【0078】

本方法のステップ (i) の基準 a) では、放出されるブデソニドの量は、約 120 分以内に、約 5% 以下、例えば、約 2.5% 以下であってもよい。

【0079】

本方法のステップ (i) の基準 a) では、放出されるブデソニドの量は、約 120 分以内に、約 0% ~ 約 10%、例えば、約 0% ~ 約 5%、例えば、約 0% ~ 約 2.5% であってもよい。

【0080】

本方法のステップ (i) の基準 b) では、放出されるブデソニドの量は、約 30 分以内に、約 5% 以下、例えば、約 2.5% 以下であってもよい。

20

【0081】

本方法のステップ (i) の基準 b) では、放出されるブデソニドの量は、約 30 分以内に、約 0% ~ 約 10%、例えば、約 0% ~ 約 5%、例えば、約 0% ~ 約 2.5% であってもよい。

【0082】

本方法のステップ (i) の基準 c) では、放出されるブデソニドの量は、約 120 分以内に少なくとも約 75%、例えば、約 80%、例えば、約 84% 又は約 85% であってもよい。

【0083】

本方法のステップ (i) の基準 c) では、ブデソニドの放出量は、約 120 分以内に、約 70% ~ 約 100%、例えば、約 75% ~ 約 100%、例えば、約 84% ~ 約 100%、例えば、約 85% ~ 100% であってもよい。

30

【0084】

本方法のステップ (i) の基準 b) では、組成物は、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 37.5 分以内にブデソニドの約 10% 以下が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 37.5 分以内にブデソニドの約 5% 以下、例えば、約 2.5% 以下が溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、放出されるブデソニドの量は、約 37.5 分以内に、約 0% ~ 約 10%、例えば、約 0% ~ 約 5%、例えば、約 0% ~ 約 2.5% であり得る。任意選択的に、約 37.5 分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置 2 のパドル回転速度が 50 rpm である。

40

【0085】

方法のステップ (i) の基準 b) では、組成物は、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 75 分以内にブデソニドの少なくとも約 20% が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 75 分以内にブデソニドの少なくとも約 21%、例えば、少なくとも約 22% 又は 23% が溶出媒体中に放出される要件を更に満たしてもよい。例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 75 分以内に放出されるブデソニドの量は、

50

約 23% ~ 約 74% であり得る。任意選択的に、約 75 分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置 2 のパドル回転速度が 50 rpm である。

【0086】

本方法の基準 c) では、組成物は、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 150 分以内にブデソニドの少なくとも約 75% が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有するときに、約 150 分以内に放出されるブデソニドの少なくとも約 76%、例えば、少なくとも約 77% が溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 150 分以内に放出されるブデソニドの量は、約 77% ~ 約 100% であり得る。任意選択的に、約 150 分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置 2 のパドル回転速度が 50 rpm である。 10

【0087】

本方法の基準 b) では、組成物は、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 60 分以内にブデソニドの約 10% 以下が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 60 分以内にブデソニドの約 5% 以下、例えば、約 2.5% 以下が溶出媒体中に放出されるという要件を更に満たしてもよい。例えば、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、放出されるブデソニドの量は、約 60 分以内に、約 0% ~ 約 10%、例えば、約 0% ~ 約 5%、例えば、約 0% ~ 約 2.5% であり得る。任意選択的に、約 60 分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置 2 のパドル回転速度が 100 rpm である。 20

【0088】

本方法の基準 b) では、組成物は、溶出媒体が水性であり、かつ約 6.8 の pH を有する場合、約 90 分以内にブデソニドの 50 ~ 90% が放出されるという要件を更に満たしてもよい。任意選択的に、約 90 分以内の放出は、溶出媒体に界面活性剤が存在せず、パドル装置 2 のパドル回転速度が 100 rpm である。

【0089】

一実施形態では、方法のステップ (i) の基準 a) において、耐酸性媒体における溶出は、USP <711> の許容表 2 及び / 又は許容表 3 / Ph. Eur. 2.9.3 の表 2.9.3. - 2 及び / 又は表 2.9.3. - 3 の許容基準に従って評価することができる。 30

【0090】

一実施形態では、方法のステップ (i) の基準 b) において、緩衝段階の媒体における溶出は、USP <711> の許容表 2 及び / 又は許容表 3 / Ph. Eur. 2.9.3 の表 2.9.3. - 2 及び / 又は表 2.9.3. - 3 の許容基準に従って評価することができる。

【0091】

一実施形態では、方法のステップ (i) の基準 c) において、緩衝段階の媒体における溶出は、USP <711> の許容表 2 及び / 又は許容表 4 / Ph. Eur. 2.9.3 の表 2.9.3. - 2 及び / 又は表 2.9.3. - 4 の許容基準に従って評価することができる。 40

【0092】

疑義を避けるために、30 分での基準 b) 及び 120 分での基準 c) において放出されたブデソニドの量は、例えば、溶出媒体に約 0.5 mg/mL の濃度で添加されたポリソルベート 80 (例えば、Tween 80) などの添加された界面活性剤の存在下及び不在下で達成される。加えて、37.5 分、60 分、75 分、90 分、及び 150 分での放出されるブデソニドの量は、例えば、溶出媒体に約 0.5 mg/mL の濃度で添加されたポリソルベート 80 (例えば、Tween 80) などの、添加された界面活性剤の存在下及び不在下で達成される。

【0093】

一実施形態では、方法は、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、I g A 腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、50rpmで動作する、標準のインビトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験の装置2(以下に記載されるパドル装置)に従う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約30分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(c) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約37.5分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(d) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約75分以内にブデソニドの約23%~約74%が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(e) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約150分以内にブデソニドの少なくとも約77%が、溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、任意選択的に

(f) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約120分以内にブデソニドの少なくとも約70%が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす。

【0094】

別の実施形態では、方法は、

(i) ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、I g A 腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、100rpmで動作する、標準のインビトロUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3溶出試験の装置2(以下に記載されるパドル装置)に従う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約1.2のpHを有する場合、組成物は、約120分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約30分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(c) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約60分以内に、ブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(d) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約90分以内にブデソニドの約50%~約90%が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

(e) 溶出媒体が水性であり、界面活性剤を含まず、かつ約6.8のpHを有する場合、組成物は、約120分以内にブデソニドの少なくとも約70%、例えば、少なくとも75%が溶出媒体中に放出されるという要件を満たす。

【0095】

絶食状態での薬物吸収に関する薬物動態学的研究から、200~250mLの水を剤形と共に摂取すると、約300~500mLの最大総体積が近位小腸で利用可能になることが知られている(Klein, AAPS J., 12, 397, (2010)を参照されたい)。したがって、本発明の方法で用いられる溶出試験は、少なくとも約500mL(例

10

20

30

40

50

えば、約 900 mL) の溶出媒体の体積を用いるべきである。基準 a)、b)、及び c) で使用される溶出媒体の初期体積は、約 900 mL であってもよい。

【0096】

組成物を試験するために使用される手順は、基本的に、USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3 の長期放出及び / 又は遅延放出固体剤形方法 B に従って行われ得る。

【0097】

基準 a)、b)、及び c) における溶出媒体の温度は、約 37 ± 0.5 で保持されてもよい。

【0098】

試験される組成物の数は、6 であってもよく、又は 6 より大きくてもよく、例えば、12 又は 24 であってもよい。

【0099】

基準 (a)、(b) 及び (c) の各時点において、溶出媒体から抜き取られる体積の量は、10 mL 又は 15 mL であってもよく、任意選択的に、抜き取られた体積は、置き換えられない。溶出媒体の抜き取りは、組成物の全体的な溶出プロファイルに影響しない。すなわち、好ましくは溶出試験はシンク条件下で行われ、溶媒の量が溶質の量を上回ることは、分析目的のための少量の抜き取りが溶出には影響しないことを意味する。

【0100】

約 6.5 の pH でのレベル 1 絶食状態模擬腸液における放出

本発明の更なる代替的な態様によると、IgA 腎症の治療方法が提供され、方法は、

(i) ブデソニドと、該消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、IgA 腎症を治療することを目的とする薬学的に許容される組成物を特定することであって、この組成物が、標準のインビトロ USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する該試験において、以下の要件を満たす、

(a) 溶出媒体が水性であり、かつ約 1.2 の pH を有する場合、組成物は、約 120 分以内にブデソニドの約 10% 以下が溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(b) 組成物は、約 30 分以内に、ブデソニドの約 10% 以下が、約 6.5 の pH で、レベル 1 絶食状態模擬腸液を含む溶出媒体中に放出されるという要件を満たし、

(c) 組成物は、約 120 分以内に、ブデソニドの少なくとも約 70% が、約 6.5 の pH で、レベル 1 絶食状態模擬腸液を含む溶出媒体中に放出されるという要件を満たす、

特定することと、次いで、

(ii) 該組成物を、該治療を必要とする IgA 腎症を有する患者に投与することと、

を含み、

この方法を以下、「本発明の方法」と称する。

【0101】

本発明の方法は、(I) IgA 腎症を治療することを目的とした薬学的に許容される組成物を作製するために、ブデソニドを、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節もたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることと、次いで (II) 上記の標準インビトロ USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3 溶出試験で組成物を試験することと、組成物が上記の要件 (a) ~ (c) を満たす場合 (すなわち、約 6.5 の pH におけるレベル 1 絶食状態模擬腸液における放出に関して)、該組成物を、該治療を必要とする IgA 腎症を有する患者に投与することと、を含んでもよい。

【0102】

代替の実施形態として、IgA 腎症の治療に使用するための、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節をもたらす 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物が提供され、該組成物は、上で概説されたステップ (i) の溶出プロファイル (すなわち、約 6.5 の pH でのレベル 1 絶食状態模擬腸液における放出に関して) を満たす。

【0103】

更なる代替の実施形態として、I g A 腎症の治療のための薬剤の製造のための、ブデソニドと、消化管への投与後に該ブデソニドの放出調節もたらず1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物の使用が提供され、該組成物は、上で概説されたステップ(i)の溶出プロファイルを満たす(すなわち、約6.5のpHでのレベル1空腹状態模擬腸液における放出に関して)。

【0104】

本明細書で言及する場合、I g A 腎症の「治療」という用語は、治療的、対症的、及び/又は緩和的治療に加えて、関連する状態の予防、又は診断も更に含まれる。

【0105】

「レベル1絶食状態模擬腸液」(レベル1 FaSSIF - V1)という用語は、当業者によって、標準の模擬腸液(標準のUSP/Ph. Eur. testsで典型的に用いられる媒体; pH 6.8)よりも低いpH及び緩衝能を有する生体関連性溶出媒体であり、近位小腸における絶食状態を模擬するために特別に開発されているものを含むと理解される(例えば、Markopoulos et al, In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: Choosing the appropriate test media, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 93, 2015, 173 - 182を参照されたい)。

【0106】

レベル1 FaSSIF - V1は、約270 mOsmol / kgの浸透圧濃度及び約12 mEq / pH / Lの緩衝能を有する媒体を生成する、NaH₂PO₄(約28.5 mMの濃度で)、NaOH(約13.8 mMの濃度で)、HCl(適量(qs))及び脱イオン水(適量)を含むものなどのリン酸緩衝液系を含む。

【0107】

本発明の本方法では、界面活性剤は、FaSSIF媒体に添加され得る。界面活性剤は、ポリソルベート80(例えば、Tween 80)などのポリソルベートであってもよい。分析を容易にするために、界面活性剤は、約0.05% w/v(0.5 mg/mL)の濃度で存在し得る。

【0108】

したがって、
上記で定義された本発明の方法と、
I g A 腎症の治療に使用するために上で概説されたステップ(i)の溶出プロファイルを満たす組成物と、
I g A 腎症の治療のための薬剤の製造のための、上で概説されたステップ(i)の溶出プロファイルを満たす組成物の使用と、を更に提供し、
ただし、いずれの場合も、ステップ(i)で用いられるFaSSIF媒体に、分析を容易にするために、任意選択的に約0.05% w/v(0.5 mg/mL)の濃度で存在する、ポリソルベート80(例えば、Tween 80)を含むポリソルベートなどの界面活性剤を含むことを条件とする。

【0109】

疑義を避けるために、組成物を患者に投与するステップ(ii)は、試験された組成物の平均(average)(平均(mean))がステップ(i)の基準(a)、(b)、及び(c)の全てを満たす場合にのみ行われる。

【0110】

本方法のステップ(i)の基準a)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に、約5%以下、例えば、約2.5%以下であってもよい。

【0111】

本方法のステップ(i)の基準a)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に、約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であつ

10

20

30

40

50

てもよい。

【0112】

本方法のステップ(i)の基準b)では、放出されるブデソニドの量は、約30分以内に、約5%以下、例えば、約2.5%以下であってもよい。

【0113】

本方法のステップ(i)の基準b)では、放出されるブデソニドの量は、約30分以内に、約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であってもよい。

【0114】

本方法のステップ(i)の基準c)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に少なくとも約75%、例えば、約80%、例えば、約84%又は約85%であってもよい。

10

【0115】

本方法のステップ(i)の基準c)では、放出されるブデソニドの量は、約120分以内に約70%~約99%、例えば、約70%~約90%であってもよい。

【0116】

疑義を避けるために、30分での基準b)及び120分での基準c)において放出されるブデソニドの量は、例えばF a S S I F媒体中に約0.05% w/v (約0.5 mg/mL)の濃度で添加されたポリソルベート80 (例えば、T w e e n 80)の存在下及び不在下で達成される。

20

【0117】

本方法のステップ(i)の基準b)では、組成物は、約60分以内にブデソニドの約10%以下が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約60分以内にブデソニドの約5%以下、例えば、約2.5%以下が放出されるという要件を更に満たし得る。例えば、放出されるブデソニドの量は、約60分以内に、約0%~約10%、例えば、約0%~約5%、例えば、約0%~約2.5%であり得る。約60分以内に放出されるブデソニドの量は、例えばF a S S I F媒体中に約0.05% w/v (約0.5 mg/mL)の濃度で添加されたポリソルベート80 (例えば、T w e e n 80)の存在下及び不在下で達成される。

【0118】

本方法のステップ(i)の基準c)では、F a S S I F媒体中に約0.05% w/v (約0.5 mg/mL)の濃度で添加されたポリソルベート80 (例えば、T w e e n 80)の存在下で、組成物は、約90分以内に、ブデソニドの少なくとも約20%、例えば、25%、又は30%、例えば35%が溶出媒体中に放出され、例えば、ブデソニドの少なくとも約40%が放出され、例えば、ブデソニドの約30%~約65%が放出され、例えばブデソニドの約35%~約65%が放出される(溶出媒体中に、ブデソニドの約40%~約60%が放出され、例えば、ブデソニドの約45%~約55%が放出されることを含む)という要件を更に満たしてもよい。

30

【0119】

本方法のステップ(i)の基準c)では、F a S S I F媒体中に約0.05% (約0.5 mg/mL) w/vの濃度で添加されたポリソルベート80 (例えば、T w e e n 80)の不在下で、組成物は、約90分以内に、溶出媒体中に、ブデソニドの少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%が放出され、例えば、ブデソニドの約10%~約50%が放出され、例えばブデソニドの約10%~約40%が放出される(ブデソニドの約10%~約30%が放出され、例えばブデソニドの約15%~約30%が放出されることを含む)という要件を更に満たしてもよい。

40

【0120】

本方法のステップ(i)の基準c)では、組成物は、約180分以内にブデソニドの少なくとも約90%が溶出媒体中に放出されるという要件、例えば、約180分以内にブデソニドの少なくとも約95%が放出されるという要件を更に満たしてもよい。約180分

50

以内に放出されるブデソニドの量は、F a S S I F 媒体に約 0 . 0 5 % w / v (約 0 . 5 m g / m L) の濃度で、添加されたポリソルベート 8 0 (例えば、T w e e n 8 0) の存在下及び不在下で達成される。

【 0 1 2 1 】

装置 2 のパドル装置は、約 5 0 r p m、約 7 5 r p m、又は約 1 0 0 r p m で動作させることができる。好ましくは、装置 2 のパドル装置は、約 1 0 0 r p m で動作させる。

【 0 1 2 2 】

絶食状態での薬物吸収に関する薬物動態学的研究から、2 0 0 ~ 2 5 0 m L の水を剤形と共に摂取すると、約 3 0 0 ~ 5 0 0 m L の最大総体積が近位小腸で利用可能になることが知られている (K l e i n , A A P S J . , 1 2 , 3 9 7 , (2 0 1 0) を参照されたい)。したがって、本発明の方法で用いられる溶出試験は、少なくとも約 5 0 0 m L (例えば、約 9 0 0 m L) である溶出媒体 (F a S S I F を含む) の体積を用いるべきである。好ましくは、基準 a)、b) 及び c) で使用される溶出媒体の初期体積は、約 9 0 0 m L である。

10

【 0 1 2 3 】

組成物を試験するために使用される手順は、基本的に、U S P < 7 1 1 > / P h . E u r . 2 . 9 . 3 の遅延放出固体剤形方法 B に従うことができる。

【 0 1 2 4 】

基準 a)、b)、及び c) における溶出媒体の温度は、約 3 7 ± 0 . 5 で保持されてもよい。

20

【 0 1 2 5 】

試験される組成物の数は、少なくとも 3 であってもよく、例えば、6 であってもよく、又は 6 より大きくてもよく、例えば、1 2 又は 2 4 であってもよい。

【 0 1 2 6 】

基準 (a)、(b) 及び (c) の各時点において、溶出媒体から抜き取られる体積の量は、1 0 m L 又は 1 5 m L であってもよく、任意選択的に、抜き取られた体積は、置き換えられない。溶出媒体の抜き取りは、組成物の全体的な溶出プロファイルに影響しない。すなわち、好ましくは溶出試験はシンク条件下で行われ、溶媒の量が溶質の量を上回ることは、分析目的のための少量の抜き取りが溶出には影響しないことを意味する。

【 0 1 2 7 】

特に、本発明の組成物が以下に定義されるコアシェル組成物である場合、これに限定されるわけではないが、本明細書に定義される本発明の方法は、以下の追加のステップ、

(1) 本明細書に記載されるように、遅延放出性賦形剤の不在下で、ブデソニドを同じ持続放出性賦形剤と共に提供するステップと、

(2) 標準のインピトロ U S P < 7 1 1 > / P h . E u r . 2 . 9 . 3 溶出試験の装置 2 (パドル装置) に従う溶出装置を使用する該試験において組成物が、約 1 5 分以内に、ブデソニドの約 2 0 ~ 約 6 0 %、例えば約 2 5 ~ 約 5 0 % が、約 6 . 5 の p H でのレベル 1 絶食状態模擬腸液を含む溶出媒体中に放出されるという要件を満たすことを特定するステップと、を含んでもよい。

30

【 0 1 2 8 】

一実施形態では、遅延放出性コーティングの不在下で (例えば、腸溶性コーティングなしで)、約 3 0 分以内に、ブデソニドの約 7 0 ~ 約 9 0 % が、本明細書で定義されるレベル 1 F a S S I F - V 1 溶出媒体中に放出され、より好ましくは、約 4 5 分以内に、ブデソニドの約 7 5 ~ 約 8 5 % が、その溶出媒体中に放出される。

40

【 0 1 2 9 】

遅延放出性 (例えば、腸溶性) コーティングの不在下では、約 6 0 分以内に、ブデソニドの約 8 0 % ~ 約 9 0 % が本明細書で定義されるレベル 1 F a S S I F - V 1 溶出媒体中に放出されてもよく、より特別には、約 9 0 分以内に、例えば、約 1 2 0 分以内に、約 1 8 0 分以内などに、ブデソニドの約 9 0 % から (例えば、約 9 5 % (約 9 7 % 及び約 1 0 0 % を含む) が、その溶出媒体中に放出されてもよい。

50

【0130】

上記のような溶出プロファイルを有する遅延放出性賦形剤の不在下でのプレソニド組成物は、プレソニドの大部分がインビボで回腸に放出されることを更に確認するものである。

【0131】

バイオマーカーへの影響

本発明の方法は、上で概説された全ての態様において、治療前の対象における血清B細胞活性化因子(BAFF)(腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13B(TNFSF13B)としても知られる)のベースラインレベルと比較して、対象における血清BAFFのレベルの統計的に有意な低下をもたらし得る。

10

【0132】

「統計的に有意な低下」とは、治療された患者群で見られた変化をプラセボを受けた患者で見られた変化と比較した場合、一元配置分散分析(ANOVA)の使用後、 p 値 < 0.05 に対して統計的に有意である低下の意味を含む。

【0133】

「ベースラインレベルと比較して」とは、分子の測定されたレベル(例えば、BAFF)が、研究の開始時(すなわち、薬物の投与前)に測定されたレベルよりも低いことを意味する。ベースラインレベルは、治療の開始直前のレベルであり、その後測定されたレベル(例えば、治療の経過直後、又は治療の経過の終了後の時点)の比較基準として使用される。したがって、そのような低下は、問題の対象又は対象群に特異的であり、絶対値ではない。

20

【0134】

対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、治療前の対象におけるベースラインのBAFFの血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%であり得る。例えば、対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、少なくとも約5%であり得る。特に、対象における血清BAFFレベルの低下は、少なくとも約10%であってもよく、例えば、対象における血清BAFFレベルの低下は、少なくとも約14%であってもよい。

30

【0135】

対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、約1%~約70%であり得る。例えば、対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、約5%~約50%であり得る。特に、対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、約5%~約25%であり得、例えば、対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、約10%~約25%であり得る。例えば、対象におけるBAFFの血清レベルの低下は、約14%~約23%であり得る。

【0136】

本発明の方法の後に観察される血清BAFFのレベルの統計的に有意な低下は、治療前の対象における1つ以上のバイオマーカーの血清ベースラインレベルと比較して、B細胞活性化及び/又は増殖に関連する1つ以上のバイオマーカーの血清レベルの統計的に有意な低下と関連する可能性がある。B細胞の活性化及び/又は増殖に関連する1つ以上のバイオマーカーの血清レベルの低下は、B細胞の過剰活性、過剰量(overabundance)、及び/又は過剰増殖が病原性に関連する疾患の治療における有益な効果を示している。例えば、活性及び/又は増殖性B細胞によって産生されるバイオマーカーの血清レベルの低下は、B細胞の活性/増殖が低下していることを示し得、B細胞の過剰活性、過剰量、及び/又は過剰増殖が病原性に関連するIgANなどの疾患の治療における有益な効果の指標となる可能性がある。

40

【0137】

1つ以上のバイオマーカーは、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子(TACI

50

) (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13B (TNFRSF13B)としても知られる)、B細胞成熟抗原(BCMA) (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17 (TNFRSF17)としても知られる)、BAFF-R (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13C (TNFRSF13C)としても知られる)、CD27、CD30、C-X-Cモチーフケモカイン12 (CXCL12)、C-X-Cモチーフケモカイン13 (CXCL13)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド19 (CCL19)、インターロイキン2 (IL-2)、インターロイキン6 (IL-6)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド3 (CCL3)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド4 (CCL4)、可溶性CD23 (sCD23)、分泌型IgA、IgA-IgG免疫複合体、O-ガラクトシル化不十分IgA1、又はそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0138】

「バイオマーカー」(「生物学的マーカー」としても知られる)には、何らかの生物学的状態又は状況の測定可能な指標の意味が含まれる。多くの場合、バイオマーカーは、天然に存在する生物学的分子、例えば、タンパク質、アミノ酸、抗体、核酸(例えば、RNA又はDNA)、ヌクレオチド、脂質、炭水化物/糖、一次代謝産物、又は二次代謝産物である。そのようなバイオマーカーは、特定の病理学的又は生理学的プロセス、疾患、薬物に対する薬理的応答に関連付けることができ、疾患の発生率及び有病率を予測するため、又は疾患及び治療介入の転帰を予測するためなどに使用され得る。

【0139】

対象におけるバイオマーカーの血清レベルの低下は、治療前の対象におけるバイオマーカーのベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%であり得る。例えば、バイオマーカーの血清レベルの低下は、約1%~約90%、又は約5%~約70%、又は約10%~約50%であってもよい。

20

【0140】

対象におけるTACIの血清レベルの低下は、治療前の対象におけるTACIのベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、65%、70%、又は75%であり得る。例えば、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、少なくとも約5%であり得る。特に、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、少なくとも約11%であり得る。

30

【0141】

対象におけるTACIの血清レベルの低下は、約1%~約70%であり得る。例えば、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、約5%~約50%であり得る。特に、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、約5%~約20%であり得、例えば、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、約10%~約20%であり得る。例えば、対象におけるTACIの血清レベルの低下は、約11%~約17%であり得る。

40

【0142】

対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、治療前の対象におけるBCMAのベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又は60%であり得る。例えば、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、少なくとも約1%であり得る。特に、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、少なくとも約6%であり得る。

【0143】

50

更に、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、約1%～約60%であり得る。例えば、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、約1%～約20%であり得る。特に、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、約1%～約10%であり得、例えば、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、約5%～約10%であり得る。例えば、対象におけるBCMAの血清レベルの低下は、約6%～約7%であり得る。

【0144】

対象におけるBAFF-Rの血清レベル低下は、治療前の対象におけるBAFF-Rのベースライン血清レベルと比較して、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%であり得る。

10

【0145】

対象におけるCD27の血清レベルの低下は、治療前の対象におけるCD27のベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、又は65%であり得る。例えば、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、少なくとも約5%であり得る。特に、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、少なくとも約10%であり得、例えば、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、少なくとも約15%であり得る。

20

【0146】

対象におけるCD27の血清レベルの低下は、約1%～約60%であり得る。例えば、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、約1%～約25%であり得る。特に、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、約5%～約25%であり得、例えば、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、約10%～約20%であり得る。例えば、対象におけるCD27の血清レベルの低下は、約15%～約19%であり得る。

【0147】

対象におけるCD30の血清レベルの低下は、治療前の対象におけるCD30のベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、又は75%であり得る。例えば、対象における血清CD30のレベルの低下は、少なくとも約1%であり得る。特に、対象におけるCD30の血清レベルの低下は、少なくとも約3%であり得、例えば、対象におけるCD30の血清レベルの低下は、少なくとも約5%であり得る。

30

【0148】

対象におけるCD30の血清レベルの低下は、約1%～約75%であり得る。例えば、対象におけるCD30の血清レベルの低下は、約1%～約25%であり得る。特に、対象における血清CD30レベルの低下が、約1%～約10%であり得、例えば、対象における血清CD30レベルの低下が、約5%～約10%であり得る。例えば、対象におけるCD30の血清レベルの低下は、約5%～約8%であり得る。

40

【0149】

対象における分泌型IgAの血清レベルの低下は、治療前の対象における分泌型IgAのベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、又は75%であり得る。例えば、対象における分泌型IgAの血清レベルの低下は、少なくとも約1%であり得る。特に、対象における分泌型IgAの血清レベルの低下は、少なくとも約2%であり得、例え

50

ば、対象における分泌型 I g A の血清レベルの低下は、少なくとも約 3 % であり得る。

【 0 1 5 0 】

対象における分泌型 I g A の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 7 5 % であり得る。例えば、対象における分泌型 I g A の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 2 5 % であり得る。特に、対象における血清分泌 I g A のレベルの低下は、約 1 % ~ 約 1 0 % であり得、例えば、対象における血清分泌 I g A のレベルの低下は、約 1 % ~ 約 5 % であり得る。例えば、対象における分泌型 I g A の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 3 % であり得る。

【 0 1 5 1 】

対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、治療前の対象における I g A - I g G 免疫複合体のベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 1 %、2 2 %、2 3 %、2 4 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、又は 7 5 % であり得る。例えば、対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、少なくとも約 1 % であり得る。特に、対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、少なくとも約 5 % であり得、対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、少なくとも約 8 % であり得る。

【 0 1 5 2 】

対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 7 5 % であり得る。例えば、対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 2 5 % であり得る。特に、対象における血清 I g A - I g G 免疫複合体のレベルの低下は、約 1 % ~ 約 2 0 % であり得、例えば対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は約 2 % ~ 約 2 0 % であり得る。例えば、対象における I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルの低下は、約 2 % ~ 約 1 5 % であり得る。

【 0 1 5 3 】

対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、治療前の対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 のベースライン血清レベルと比較して、少なくとも約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 1 %、2 2 %、2 3 %、2 4 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、又は 7 5 % であり得る。例えば、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、少なくとも約 1 % であり得る。特に、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、少なくとも約 5 % であり得、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、少なくとも約 8 % であり得る。

【 0 1 5 4 】

対象における血清レベルの O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の低下は、約 1 % ~ 約 7 5 % であり得る。例えば、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 2 5 % であり得る。特に、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、約 1 % ~ 約 2 0 % であり得、例えば、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下が約 2 % ~ 約 2 0 % であり得る。例えば、対象における O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 の血清レベルの低下は、約 2 % ~ 約 1 5 % であり得る。

【 0 1 5 5 】

バイオマーカーの上記の低下は、本発明の方法に関連し、ブデソニド含有組成物が、特定のインビトロ放出プロファイルを示すことと、I g A N の治療を意図する及び / 又は I g A N を治療可能であることとの両方を示すことを要求する。

【 0 1 5 6 】

インビトロ放出プロファイルを示す組成物はまた、関連するバイオマーカーにおいて適切な低下を示すことが見出されたため、これは、次のことを示している：

・ブデソニドが、パイエル板が主に位置する消化管の領域（例えば、回腸）に放出されている、

・したがって、そのような組成物は、適切な用量のブデソニドで安全かつ有効に I g A N を治療することができる。

【0157】

ブデソニド含有組成物

本発明の方法で用いられ得る組成物は、本明細書に記載の全ての態様において所望のインビトロ放出プロファイルを生じるブデソニドと1つ以上の賦形剤との任意の組み合わせを含み得る。これは、持続及び/又は遅延放出性コーティングの組み合わせであり得、以下に記載されるように、様々な処方原理によって適用され得る。

10

【0158】

いずれにせよ、組成物は、活性成分が胃内及び/又は小腸に到達するまで放出されないことを確実にするために、組成物の外部に好ましくは位置する少なくとも1つの遅延放出性コーティングを含むことが好ましい。

【0159】

そのような遅延放出性コーティングは、したがって、いわゆる「腸溶性コーティング」を含み得、これは、胃耐性特性を有する材料を指し、すなわち、材料は、胃環境における溶出又は崩壊を防止し、それによって、組成物が小腸の回腸領域に向かって胃を通過することを可能にする。

【0160】

腸溶性コーティングは、アゾポリマー、ジスルフィドポリマー、酢酸セルロース、セルロースアセテートサクシネート、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー、ポリメタクリル酸/アクリル酸コポリマー、スチロールマレイン酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクリル樹脂、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、シェラック、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含み得る。

20

【0161】

特定の腸溶性コーティング物質としては、酢酸セルロース、セルロースアセテートサクシネート、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー、ポリメタクリル酸/アクリル酸コポリマー、スチロールマレイン酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクリル樹脂、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、シェラック、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが挙げられる。

30

【0162】

好ましい腸溶性コーティング物質としては、ポリビニルアセテートフタレート、特にメタクリル酸コポリマーが挙げられる。

40

【0163】

当業者は、腸溶性コーティングが、（可塑剤としての）タルク、（可塑剤としての）セバシン酸ジブチル、並びにサブコーティング剤としての H M P C 及び P E G のブレンドなどの他の一般的に使用される材料を含むことができることを理解するであろう。

【0164】

組成物は、小腸の遠位領域（例えば、遠位回腸などの回腸）に到達するまで、該組成物の内容物の放出を実質的に防止するために、遅延放出及び持続放出性賦形剤の組み合わせによってカプセル化されるブデソニドを含む1つ以上のコアを含んでもよい。そのような組成物は、以下、「ビーズ」及び「カプセル化されたコア」を包含する「本発明のコア -

50

シェル組成物」と称される。

【0165】

ブデソニドを含むコアは、カプセルに装填されてもよい。カプセルを使用する場合、遅延放出性コーティング（例えば、腸溶性コーティング）は、カプセル上にあってもよく、コア上に直接でなくてもよい。

【0166】

腸溶性コーティングが、サイズ1のカプセルなどのカプセル上にあるとき、腸溶性コーティングは、1カプセル当たり約34～約46mg、例えば、1カプセル当たり約34～約42mg、例えば、1カプセル当たり約36～約40mgの量で存在し得る。

【0167】

本発明のそのようなコアシェル組成物において、ブデソニドの大部分が小腸の遠位領域（例えば、遠位回腸などの回腸）に実質的に放出されることを確実にするために、それらは、持続放出性ポリマーコーティングで個々にコーティングすることができる（又は更にコーティングすることができる）。

【0168】

疑義を避けるために、持続放出性ポリマーコーティングは、遅延放出性コーティングとは異なる。

【0169】

そのような持続放出性コーティングは、ブデソニドの大部分が回腸全体に広範囲に放出されることを確実にし得、遅延放出性コーティング（例えば、腸溶性コーティング）と組み合わせて、そのような放出が実質的に、及び/又は主に、小腸の回腸領域に得られることを更に確実にし得る。

【0170】

「回腸領域に実質的に放出される」とは、組成物内の活性成分の初期含有量の少なくとも約51%、例えば、少なくとも約60%、例えば、少なくとも約70%など又は少なくとも約75%、例えば、少なくとも約80%、例えば少なくとも約90%などがその領域に放出されることを含む。

【0171】

当業者は、医薬組成物のいずれも処方ガイドンスに従って服用されるべきであり、処方情報とは異なる様態で服用される場合、所望の効果が達成されないことがあることを理解するであろう。本発明の文脈において、組成物は、食事の少なくとも1時間前に経口で摂取されることが好ましく、より好ましくは、組成物は、その日の最初の食事の少なくとも1時間前の朝に経口で摂取されることが好ましい。

【0172】

持続放出性コーティングは、水不溶性ポリマーと、ブデソニド含有コアに直接塗布される細孔形成ポリマーとを含む、薬学的に許容されるポリマーブレンドを含むことができる。得られたコア、又は複数のコアを含む組成物は次いで、遅延放出性コーティング内にカプセル化されてもよく、この賦形剤の組み合わせは、小腸の回腸領域に到達するまで、該組成物の内容物の放出を実質的に防止する。

【0173】

本明細書で使用される場合、「水不溶性ポリマー」という用語は、約25で水等の水性溶媒中約0.1mgmL⁻¹未満の溶解度を有するポリマーを指す。水不溶性ポリマーの存在は、組成物中のブデソニドの放出速度を制御することを可能にする。

【0174】

水不溶性ポリマーは、アルキルセルロース又はその誘導体であってもよく、例えば、水不溶性ポリマーは、エチルセルロース（又はその誘導体）であってもよい。

【0175】

「アルキルセルロース又はその誘導体」という用語は、セルロースヒドロキシ基のうち少なくとも一部におけるプロトンがアルキル基で置換されているセルロースに由来する化合物を指す。

10

20

30

40

50

【0176】

本明細書で使用される場合、「細孔形成ポリマー」という用語は、水不溶性ポリマーよりも高い水溶性を有し、したがって、最初に溶解してコーティング内に細孔を残すことができ、したがって、一定量の水がコアに向かって浸透することを可能にするポリマーを指す。

【0177】

したがって、細孔形成ポリマーは、「水溶性」であると定義され得る。すなわち、細孔形成ポリマーは、25 で水などの水性溶媒中少なくとも約 10 mg mL^{-1} の溶解度を有する。

【0178】

細孔形成ポリマーは、約 $1 \sim 300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば、約 $1 \sim 50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば、約 $1 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば、約 $1 \sim 20 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば、約 $2 \sim 9 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば、約 $2 \sim 7 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、好ましくは約 $2 \sim 6 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の公称粘度を有し得る。細孔形成ポリマーの公称粘度は、標準 Ph. Eur. 2.2.9 キャピラリー粘度計法によって、水中2重量%のポリマーの溶液として20 で測定することができる。

【0179】

更に、細孔形成ポリマーは、約 $35 \sim 65$ 、例えば、約 $55 \sim 65$ 、例えば、約 $58 \sim 64$ のゲル化温度を有し得る。

【0180】

細孔形成ポリマーは、ポリエチレングリコール (PEG)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) からなるリストから選択されるポリマーを含み得る。好ましくは、細孔形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0181】

メトキシ基による HPMC の置換度は、約 $15 \sim 35$ 重量%、例えば、約 $25 \sim 35$ 重量%、又は約 $27 \sim 31$ 重量%、例えば、約 $27 \sim 30$ 重量% であり得る。更に、ヒドロキシプロピル基による HPMC の置換度は、約 $4 \sim 32$ 重量%、例えば、約 $4 \sim 20$ 重量%、又は約 $5 \sim 15$ 重量%、例えば、約 $7 \sim 12$ 重量% であり得る。

【0182】

「HPMC の置換度」という用語は、セルロース鎖上のヒドロキシ基の平均置換レベルを指し、本明細書では、パーセンテージ、すなわち、問題の部分で置換されているヒドロキシ基のパーセンテージで表される。

【0183】

水不溶性ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 45 重量% \sim 約 90 重量% の量で存在し得、細孔形成ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 35 重量% \sim 約 5 重量% の量で存在し得る。例えば、水不溶性ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 45 重量% \sim 約 65 重量% の量で存在し得、細孔形成ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 35 重量% \sim 約 15 重量% の量で存在し得る。例えば、水不溶性ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 47 重量% \sim 約 56 重量% の量で存在し得、細孔形成ポリマーは、持続放出性コーティング全体の約 32 重量% \sim 約 22 重量% の量で存在し得る。

【0184】

持続放出性コーティングの薬学的に許容されるポリマーブレンドは、持続放出性コーティング全体の約 2 重量% \sim 約 8 重量%、例えば、約 3 重量% \sim 約 7 重量% の量の脂肪酸を含み得る。

【0185】

脂肪酸は、不飽和脂肪酸、例えば、 $C_4 \sim C_{28}$ 不飽和脂肪酸、例えば $C_{13} \sim C_{22}$ 不飽和脂肪酸などであり得る。例えば、不飽和脂肪酸は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、及びエルカ酸からなる群

10

20

30

40

50

から選択され得る。好ましくは、不飽和脂肪酸は、オレイン酸である。

【0186】

持続放出性コーティングの薬学的に許容されるポリマーブレンドは、持続放出性コーティング全体の約3重量%～約12重量%、例えば、約5重量%～約12重量%、例えば、約5～約8重量%の量で中鎖トリグリセリドを含み得る。

【0187】

「中鎖トリグリセリド」という用語は、6～12個の炭素の脂肪族末端を有するトリグリセリドを指す。例えば、中鎖トリグリセリドは、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラウリン酸からなるリストから選択され得る。

【0188】

持続放出性コーティングの薬学的に許容されるポリマーブレンドは、持続放出性コーティング全体の約1重量%～約5重量%、例えば、約2重量%～約3重量%の量の更なる水溶性ポリマーを含んでもよい。疑義を避けるために、更なる水溶性ポリマーは、細孔形成ポリマーとは異なる。好ましくは、更なる水溶性ポリマーは、約200～約1000g/molの範囲の分子量を有するポリ(エチレングリコール)である。

【0189】

1つ以上のコアをコーティングするポリマーブレンドは、合体性(coalescible)であり得る。「合体性」という用語は、持続放出性ポリマーブレンドに言及する場合、これは、持続放出性ブレンドのポリマーがブレンドされて単一のポリマー相コーティングを形成することができることを指す。

【0190】

したがって、1つ以上のコアをコーティングする持続放出性ポリマーブレンドは、1つ以上の合体性ポリマーを含み得る。1つ以上の合体性ポリマーは、水不溶性ポリマーを含んでもよい。

【0191】

持続放出性ポリマーブレンドは、ビーズ/コア全体の約5～約18重量%、例えば、ビーズ/コア全体の約6～約16重量%、例えば、ビーズ/コア全体の約6～約13重量%、例えば、約6～約12重量%の量で存在し得る。

【0192】

持続放出性コーティングのポリマーブレンドでは、細孔形成ポリマーは、水不溶性ポリマーの前に、まず水溶液中に溶解し、コーティング内に細孔を残し、したがって、一定量の水が制御された様式でコアに向かって浸透することを可能にすることが見出されている。

【0193】

コアは、約0.5～約3mm、例えば、約0.5～約2mm、例えば、約0.8～約1.5mmの範囲の平均サイズを有し得る。

【0194】

本発明のコアシェル組成物は、以下を含むプロセスによって調製することができ、

(a) ブデソニドを含む1つ以上のコアを提供し、

(b) この1つ以上のコアが、約45重量%～約90重量%の量で水不溶性ポリマー及び約35重量%～約5重量%の量で細孔形成ポリマーを含む、持続放出性の薬学的に許容されるポリマーブレンドによって個々にコーティングされ、この組成物が、小腸の回腸領域に到達するまで、該組成物の内容物の放出を実質的に防止するように、遅延放出性コーティング内にカプセル化される。

【0195】

上記のプロセスのコアシェル組成物は、本発明の方法に関して上で概説された特徴のいずれかを含み得る。

【0196】

コアは、不活性(例えば、砂糖)ビーズを提供し、それらを水性ブデソニド懸濁液でコーティングすることによって調製され得る。不活性ビーズは、約1～約2mm、例えば約

10

20

30

40

50

1 ~ 約 1.5 mm、例えば約 1 ~ 約 1.2 mm のサイズを有し得る。

【0197】

本明細書で言及する場合、「不活性ビーズ」という用語は、本発明のコアシェル組成物の調製のための出発物質を提供する単一の薬学的に不活性なビーズを含む。

【0198】

不活性ビーズは、好ましくは、市販の砂糖球（しばしばノンパレイユ（non-pareil）と呼称される）である。砂糖球は、主にスクロースで構成され、デンプンなどの他の材料が少量添加される。砂糖球の供給元には、Paulaur Corporation（米国）、Chr. Hansen（デンマーク）、NP Pharm（フランス）、Emilio Castelli（イタリア）及び JRS Pharma（ドイツ）が挙げられる。

10

【0199】

持続放出性ポリマーブレンドを添加する前に、コアは、安定化ポリマー及び水溶性ポリマーを含むシールコーティングでコーティングされ得る。安定剤は、酸であってもよく、酸は、好ましくはクエン酸であり、可溶性ポリマーは、ポリマーブレンド中の細孔形成ポリマーとして使用されるポリマーと同じポリマーである。シールコーティングに含めるための代替の安定剤には、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）が含まれ、可溶性ポリマーは、ポリマーブレンド中の細孔形成ポリマーとして使用されるポリマーと同じポリマーである。

【0200】

持続放出性ポリマーブレンドは、水性ポリマー懸濁液としてコアに塗布され、懸濁液をコアに噴霧することができる。水性ポリマーブレンドは、約 30 ~ 約 65、例えば約 30 ~ 約 50 の温度でコア上に噴霧されてもよい。

20

【0201】

この領域の上限に向かって、例えば約 50 ~ 約 65 などの温度で噴霧することは、以下に概説されるように、別個の硬化/合体ステップの必要性を回避することができる場合がある。

【0202】

本発明のコアシェル組成物は、上記に定義される流動層装置内でコアをコーティングするプロセスによって得ることができる。すなわち、持続放出性ポリマーブレンドによるコーティングは、流動層装置で実施され得る。好適な流動層装置は、Glat GmbH などの供給元から容易に入手可能である。

30

【0203】

ポリマーブレンドでコーティングした後、ポリマーは合体され得、合体は硬化によって実施され得る。

【0204】

硬化は、約 55 ~ 約 75、例えば、約 60 ~ 約 70、例えば、約 63 ~ 約 66 の温度で実施することができる。更に、硬化は、約 1 時間 ~ 約 10 時間、例えば、約 1 時間 ~ 約 5 時間、例えば、約 2 時間 ~ 約 4 時間実施することができる。

【0205】

持続放出性ポリマーコーティングブレンドが、流動層装置を使用してブデソニドコアを経済的に調製することを可能にし、同時に所望の放出プロファイルを有する組成物に到達することがわかった。

40

【0206】

したがって、加えて、本発明のコアシェル組成物の硬化は、流動層装置において行われ得る。

【0207】

本発明の更なる態様によれば、本明細書に記載の全ての態様において所望のインビトロ放出プロファイルを生じさせる組成物が提供され、この組成物は、複数のビーズであって

50

(a) プデソニド含有コアであって、コアのプデソニドが、本明細書に記載されるように、複数の不活性コア基材（例えば、砂糖ビーズ）のうちの1つの上にコーティングとして存在される、プデソニド含有コアと、

(b) 持続放出性コーティングであって、該プデソニド含有コア上にビーズ重量全体の約6～約12重量%の量で存在し、このコーティングが以下の少なくとも2つのポリマー (i) 及び (i i) の合体ブレンドを含み、

(i) 本明細書に記載の水不溶性ポリマーのうちのいずれか1つ（例えば、エチルセルロース）、及び

(i i) 本明細書に記載の細孔形成ポリマーのうちのいずれか1つ（例えば、約27～約30重量%のメトキシ基による置換度及び/又は約7～約12重量%のヒドロキシプロピル基による置換度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース）、

ポリマー (i) 及び (i i) のこのブレンドが、前述の割合のうちのいずれか1つ（例えば、各々が、持続放出性コーティング全体の、約47重量%～約56重量%の量の水不溶性ポリマー (i) 及び、約32重量%～約22重量%の量の細孔形成ポリマー (i i) ）である、持続放出性コーティングと、を含む、複数のビーズを含み、

次いで、このビーズは、遅延放出性コーティング（例えば、ポリビニルアセテートフタレート、又は特にメタクリル酸コポリマーなどの、本明細書に記載の腸溶性コーティングのうちのいずれか1つ）でコーティングされたカプセルに装填される。

【0208】

上記組成物は、以下のような、本明細書に記載されるコアシェル組成物及び/又はビーズに関して開示される他の好ましい特徴のうちの1つ以上を含み得、例えば、

- ・本明細書に記載の脂肪酸のいずれか1つを、例えば、持続放出性コーティング全体の約3重量%～約7重量%の量で、

- ・本明細書に記載の中鎖トリグリセリドのいずれか1つを、例えば、持続放出性コーティング全体の約5～8重量%の量で、

- ・約200～約1000g/molの範囲の分子量を有するポリ（エチレングリコール）などの1つ以上の更なる水溶性ポリマーを、持続放出性コーティング全体の2重量%～約3重量%の量で、含み得る。

【0209】

上記組成物はまた、プデソニド含有コアと持続放出性コーティングとの間に位置する、適切な酸（例えば、クエン酸）のシールコーティング溶液も含み得る。

【0210】

各カプセルは、約4mgのプデソニドを含んでもよく、患者に投与する場合、4つのカプセルを服用する患者によって、合計約16mgを経口で送達することができる。

【0211】

コーティングされたビーズをカプセルに装填する前に得られる少なくとも2つのポリマー (i) 及び (i i) の合体ブレンドは、好ましくは、流動層装置内で上記で定義されるポリマー (i) 及び (i i) を含む水性分散液を、約30～約65、例えば、約30～約50、特に約50～約65の温度で塗布することによりプデソニド含有コアをコーティングし、その後、必要に応じて、流動層装置内で約60～約70（例えば、約63～約66）の温度で適切な時間（例えば、約2～約4時間）塗布することによって、このようにコーティングされたポリマー持続放出性コーティングをそれを硬化させるために更に合体させることにより、得られる。

【0212】

代替的に、ポリマーブレンドを、有機溶液として噴霧してもよい。この実施形態では、更なる硬化ステップを実施する必要はない。

【0213】

上述のように、前述の持続放出性ポリマーブレンドによってコーティングされたコア（複数可）は、カプセルに装填され得、カプセルは、該遅延放出性コーティングでコーティングされてもよい。

10

20

30

40

50

【0214】

しかしながら、それらがどのように作製されても、本発明の方法で用いられ得る組成物は、それらが上記に定義されるインビトロ放出特性を満たすため、I g A Nの治療に有用であり得る。

【0215】

したがって、

- ・ I g A Nの治療に使用するための本明細書に定義される組成物うちのいずれか1つ、
- ・ I g A Nの治療のための薬剤の製造のために、本明細書に定義される組成物のいずれか1つの使用、
- ・ I g A Nの治療方法であって、この方法は、そのような治療を必要とする患者に、本明細書に定義される組成物のうちのいずれか1つを投与することを含む、方法を、更に提供する。

10

【0216】

本発明の更なる態様よれば、前述のような本発明のコアシェル組成物を提供する。

【0217】

コアシェル組成物の代替として、組成物は、ブデソニドを含む錠剤を含んでもよく、その錠剤は、小腸の回腸領域に到達するまで、該組成物の内容物の放出を実質的に防止する1つ以上の賦形剤内にカプセル化される。このような組成物は、以下、「本発明のカプセル化錠剤組成物」と称される。

【0218】

小腸の回腸領域に到達するまで、該組成物の内容物の放出を実質的に防止するために、錠剤をカプセル化する1つ以上の賦形剤は、上で定義される腸溶性コーティングであってもよい。

20

【0219】

錠剤組成物中の腸溶性コーティングは、錠剤全体の約5重量%～約15重量%、例えば、約7重量%～約13重量%、例えば、約8重量%～約12重量%の量で存在し得る。

【0220】

本発明の錠剤組成物は、ブデソニドの湿潤顆粒をフィラーと共に含んでもよい。任意選択的に、フィラーは、リン酸ニカルシウム、微結晶セルロース、マンニトール、又はそれらの混合物を含む。

30

【0221】

フィラーは、錠剤全体の約50重量%～約80重量%、例えば、約60重量%～約75重量%、例えば、約65重量%～約75重量%の量で存在し得る。

【0222】

本発明の錠剤組成物は、滑沢剤を更に含む圧縮錠剤であってもよく、任意選択的に、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、デカン酸、ドデカン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、又はそれらの混合物である。

【0223】

滑沢剤は、錠剤全体の約0.1重量%～約2重量%、例えば、約0.1重量%～約1重量%の量で存在し得る。

40

【0224】

本発明の錠剤組成物は、崩壊剤を更に含んでもよく、任意選択的に、崩壊剤は、クロスボピドン、クロスカルメロスナトリウム、又はデンプングリコール酸ナトリウムから選択される。代替的に、錠剤は崩壊剤を含まなくてもよい。

【0225】

崩壊剤は、錠剤全体の約0.5重量%～約5重量%、例えば、約0.5重量%～約4重量%、例えば、約0.8重量%～約3.5重量%の量で存在し得る。

【0226】

本発明の錠剤組成物は、結合剤を更に含んでもよく、任意選択的に、結合剤は、ヒドロ

50

キシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コポビドン、又はそれらの混合物から選択される。

【0227】

結合剤は、錠剤全体の約5重量%～約10重量%、例えば、約6重量%～約9重量%、例えば、約7重量%～約9重量%の量で存在し得る。

【0228】

このような本発明の錠剤組成物は、低分子量HPMC（例えば、ヒプロメロース）等のゲル化マトリックス材料を更に含むゲル化マトリックス錠剤であってもよい。

【0229】

ゲル化マトリックス材料は、錠剤全体の約10～約25重量%、例えば、約10～約20重量%、例えば、約15～約20重量%の量で存在し得る。 10

【0230】

ゲル化マトリックス材料は、水溶性フィラーで希釈することができ、水溶性フィラーは、ラクトース、デキストロース、マンニトール、及びそれらの組み合わせを含み得る。

【0231】

錠剤は、上で概説された材料のいずれかを含む腸溶性コーティングを含んでもよい。腸溶性コーティングは、錠剤全体の約5～約15重量%、例えば、錠剤全体の約8～約12重量%の量で存在し得る。

【0232】

各錠剤は、約2～約20mgのブデソニド、例えば、約4～約16mgのブデソニドを含んでもよい。好ましくは、各錠剤は、約4mgのブデソニドを含む。 20

【0233】

組成物は、（全ての態様において）本発明の方法によって特徴付けられる場合、それらがIgANのより効果的な治療となるため、有用である。本明細書に記載のこのような組成物、医薬製剤、使用、及び方法は、IgANの治療に使用するかそうではないかにかかわらず、先行技術で既知である類似の製剤若しくは方法（治療）よりも、医師、及び/若しくは患者にとってより便利であり得、より効果的であり得、より低い毒性であり得、より広範囲の活性を有し得、より強力であり得、より少ない副作用を生じ得、より低い患者間変動を有し得るか、又はその類似の製剤若しくは方法（治療）を上回る他の有用な薬理学的特性を有し得るという利点も有し得る。 30

【0234】

「約」という単語が、組成物又は組成物の成分（濃度及び比率を含む）、時間枠、及び温度などのパラメータにおける個々の構成要素の量、例えば、重量、体積、サイズ、直径などの絶対量、又は相対量（例えば、パーセンテージ）の文脈で本明細書において用いられる場合はいつでも、そのような変数は近似的であり、そのため、本明細書に指定される実際の数字から±10%、例えば±5%、好ましくは±2%（例えば、±1%）変動し得ることを理解されたい。これは、このような数字が最初にパーセンテージとして示される場合であっても当てはまる（例えば、「約10%」は、数字10について±10%を意味し得、9%～11%の間のいずれかである）。

【図面の簡単な説明】 40

【0235】

【図1】硬化ポリマーコーティングピースの調製を詳述する流れ図である。

【図2】100rpmのパドル回転速度での、pH6.8緩衝媒体中に添加された界面活性剤の存在下でのブデソニド放出調節カプセルのインビトロ溶出プロファイルを示し。本発明に従って調製された異なるカプセルバッチについてのデータを示す。

【図3】pH6.8での溶出のみに焦点を当てた、図2に示されるインビトロ溶出プロファイルを繰り返したものである。

【図4】界面活性剤の不在下であり、50rpmのパドル回転速度で、緩衝pH6.8媒体中での溶出での、本発明による7つの別個のバッチのブデソニド放出調節カプセルのインビトロ溶出プロファイルを、相対的に示す。 50

【図 5】添加した界面活性剤の存在下及び 100 rpm のパドル回転速度での pH 6.8 緩衝媒体中の、本発明によるブデソニド放出調節カプセルと共に、3 つの他の市販のブデソニド含有製剤のインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図 6】添加した界面活性剤の不在下及び 100 rpm のパドル回転速度での、pH 6.8 緩衝媒体中の、本発明によるブデソニド放出調節カプセルと、3 つの他の市販のブデソニド含有製剤のインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図 7】治療後のベースラインレベルと比較した B A F F レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルに対する B A F F のパーセンテージ変化は、以下の 9 か月間の治療後の患者において測定された：(a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日)。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

10

【図 8】フォローアップ期間後の治療終了レベルと比較した B A F F レベルのパーセンテージ変化。N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) を 9 か月間投与された患者において、B A F F のパーセンテージ変化を次の時点で測定した：(a) ベースラインと比較した治療期間終了時の 9 か月目、及び (b) 治療の終了時と比較したフォローアップ期間後 1 2 か月目。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

【図 9】治療後のベースラインレベルと比較した A P R I L レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルと比較した A P R I L レベルのパーセンテージ変化は、以下の (a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) による 9 か月間の治療後の患者で測定された。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

20

【図 10】治療後のベースラインレベルと比較した T A C I レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルと比較した T A C I レベルのパーセンテージ変化は、以下の (a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) による 9 か月間の治療後の患者で測定された。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

【図 11】治療後のベースラインレベルと比較した B C M A レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルと比較した B C M A レベルのパーセンテージ変化は、以下の (a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) による 9 か月間の治療後の患者で測定された。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

30

【図 12】治療後のベースラインレベルと比較した C D 2 7 レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルと比較した C D 2 7 レベルのパーセンテージ変化は、以下の (a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) による 9 か月間の治療後の患者で測定された。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

40

【図 13】フォローアップ期間後の治療終了レベルと比較した C D 2 7 レベルのパーセンテージ変化。N e f e c o n - ブデソニド (1 6 m g / 日) を 9 か月間投与された患者において、C D 2 7 のパーセンテージ変化を次の時点で測定した：(a) ベースラインと比較した治療期間終了時の 9 か月目、及び (b) 治療の終了時と比較したフォローアップ期間後 1 2 か月目。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後の % 変化がないことを示す。

【図 14】治療後のベースラインレベルと比較した C D 3 0 レベルのパーセンテージ変化。ベースラインレベルと比較した C D 3 0 レベルのパーセンテージ変化は、以下の (a) プラセボ、(b) N e f e c o n - ブデソニド (8 m g / 日)、及び (c) N e f e c o

50

n - ブデソニド (1 6 m g / 日) による 9 か月間の治療後の患者で測定された。点線は、プラセボ又は N e f e c o n - ブデソニドによる介入後のパーセンテージ変化がないことを示す。

【図 1 5】分泌型 I g A の血清レベルに著しい ($p < 0 . 0 5$) ブデソニドカプセル依存的な低下があったことを示す。一方、I g A の血清レベルは変化しなかった。

【図 1 6】I g A - I g G 免疫複合体の血清レベルに著しい ($p < 0 . 0 5$) ブデソニドカプセル用量依存的な低下があったことを示す。

【図 1 7】O - ガラクトシル化不十分 I g A 1 のレベルに著しい ($p < 0 . 0 5$) ブデソニドカプセル用量依存的な低下があったことを示す。

【図 1 8】ブデソニドカプセル治療で、総 I g A、I g A 1、及び I g G のレベルに差異が観察されなかったことを示す。 10

【図 1 9】約 6 . 5 の pH でのレベル 1 絶食状態模擬腸液中の添加した界面活性剤の存在下でのブデソニド放出調節カプセルのインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図 2 0】3 つの他の市販のブデソニド含有製剤と比較した、約 6 . 5 の pH でのレベル 1 絶食状態模擬腸液の添加した界面活性剤の存在下での F a S S I F におけるブデソニド放出調節カプセルのインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図 2 1】腸溶性コーティングされたカプセルの不在下でのブデソニドを含むコアシェルビーズ製剤のインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図 2 2】他の 3 つの市販のブデソニド含有製剤と比較した、約 6 . 5 の pH でのレベル 1 絶食状態模擬腸液の添加した界面活性剤の不在下での F a S S I F におけるブデソニド放出調節カプセルのインビトロ溶出プロファイルを示す。 20

【図 2 3】(a) は、放出調節カプセルの溶出に基づく P B P K モデルの結果を示し、(b) は、比較製品 E n t o c o r t (登録商標) の溶出に基づく P B P K モデルの結果を示す。

【図 2 4】1 5 分及び 9 0 分で酸化鉄装填カプセルを検出し、2 7 0 分で回腸内に酸化鉄の分散を検出する T 2 * / T 1 強調 T R U F I の冠状 M R I 画像 (C o r o n a l M R I i m a g e) 。

【実施例】

【 0 2 3 6 】

実施例 1 : コアシェル組成物の製造

以下で言及される O p a d r y O Y - 7 2 4 0 は、以下の成分を有する乾燥粉末ポリマーブレンドである。 30

【表 1】

%w/w	成分/参考文献	等級/色素強度	E 番号	CFR 参照
90.910	HPMC2910/ ヒプロメロース (USP, Ph.Eur., JP, FCC)	5mPas	E464	172.874
9.090	マクロゴール/PEG(NF, FCC, Ph.Eur., JECFA, JP)	MW400	E1521	172.820

【 0 2 3 7 】

S u r e l e a s e は、以下の成分を有するポリマー分散液である。 40

【表 2】

試験	最小	最大
オレイン酸、%	1.6	2.2
エチルセルロース、%	17.0	20.0
オレイン酸対エチルセルロース比	0.00	0.14
中鎖トリグリセリド、%	0.80	4.00
MCT 対エチルセルロース比	0.00	0.24
グリセリン、%	0.0	0.6
固形分、%	23.0	26.0
Ph	9.5	11.5
粘度ブルックフィールド、cps	400.00	1500.00

10

【0238】

疑義を避けるために、上の表の最小値及び最大値は、異なるバッチの Surelease におけるこれらの成分の最小値及び最大値を指す。

【0239】

本発明のコア・シェル組成物に従うブデソニドビーズの調製を詳細に説明する流れ図を図 1 に提供し、以下で更に詳細に説明する。

【0240】

ブデソニドコーティング懸濁液は、Opadry OY-7240 Clear (2.29 kg) を精製水 (26.5 kg) に溶解し、次いで連続的に混合しながら微粒子化ブデソニド (0.640 kg) を溶液に添加することによって調製した。

20

【0241】

16 ~ 18 のメッシュサイズを有する砂糖球 (Sugar sphere) (40.3 kg) を流動層の予熱された製品ポウルに装填した。生成物温度が目標の 45 に達したとき、活性コーティング懸濁液を砂糖球 / 不活性コアに噴霧した。操作は、プロセスコンピュータによって監視及び制御された。必要量の活性コーティング懸濁液の噴霧が完了した後、活性コーティングされたビーズを乾燥させ、冷却した。

【0242】

クエン酸一水和物 (0.093 kg) 及び Opadry OY-7240 Clear (2.26 kg) を精製水 (21.8 kg) 中に連続的に混合しながら溶解させることによって、シールコーティング溶液を調製した。

30

【0243】

シールコーティング溶液を、予め温めた活性コーティングビーズ上に塗布した。操作は、プロセスコンピュータによって監視及び制御された。必要量の溶液が噴霧された時点でコーティングを停止し、シールコーティングされたビーズを乾燥させ、冷却した。流動層を空にし、ビーズを 1.4 mm (14 メッシュ) 及び 0.5 mm (35 メッシュ) スクリーンを使用してふるいにかけ、オーバーサイズ及びアンダーサイズの粒子はいずれも除去した。ビーズを計量し、許容画分の収量を計算した。

40

【0244】

持続放出性コーティング溶液は、Opadry OY-7240 (1.37 kg) を精製水 (16.3 kg) に、連続的に混合しながら添加することによって、調製した。エチルセルロース懸濁分散液 B 型 (Surelease, 12.8 kg) を、連続的に混合しながら、Opadry 溶液に加えた。

【0245】

シールコーティングされたビーズの許容画分を、Wurster カラム備えた流動層の予熱された製品ポウルに投入した。製品温度が標的溫度に達したとき、持続放出性ポリマーコーティング懸濁液をビーズ上に塗布した。操作は、プロセスコンピュータによって監視及び制御された。噴霧された量を、前のステップからのシールコーティングされたビ

50

ズの許容画分の量から計算した。

【0246】

ビーズ上の持続放出性コーティングの得られたポリマーブレンドは、ブレンド全体の約27.3重量%のHPMC及びブレンド全体の約51.8重量%のエチルセルロースを含んでいた。エチルセルロースは、上記に定義される水不溶性ポリマーであり、HPMCは、細孔形成ポリマーとして機能する。

【0247】

噴霧が完了した後、ビーズを乾燥させ、冷却した。流動層を空にし、ビーズを1.4mm(14メッシュ)及び0.5mm(35メッシュ)スクリーンを使用してふるいにかけ、オーバーサイズ及びアンダーサイズの粒子はいずれも除去した。ビーズを計量し、許容画分の収量を計算した。

10

【0248】

ポリマーコーティングされたビーズの許容画分を、流動層装置の予熱された乾燥ボウルに投入した。ビーズを、65の目標温度で3時間硬化させた。操作は、プロセスコンピュータによって監視及び制御された。流動層を空にし、硬化ビーズの試料をアッセイ及び溶出試験のために採取した。硬化ビーズを計量し、収量を計算した。ビーズをステンレス鋼のインビンホッパー(in bin hopper)に充填した。

【0249】

次いで、硬化ビーズを、自動カプセル化装置を使用してサイズ1のカプセルに充填し、次いで、カプセルを腸溶性コーティングでコーティングした。使用したカプセルの腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルコポリマー1:1、及び1:2のブレンドであった。各カプセルに塗布した腸溶性コーティングの量は、1カプセル当たり約34~約42mgの範囲であった。各カプセル中のブデソニドの総量は約4mgであった。

20

【0250】

実施例2: 緩衝液段階で界面活性剤の存在下、及び100rpmのパドル回転速度での、USP<711>/Ph.Eur.2.9.3に従う標準インビトロ溶出試験のための、一般的なプロセス

実施例1のカプセル化されたブデソニドコアシェルビーズのインビトロ溶出を、Ph.Eur.2.9.3固体剤形の溶出試験(装置2を使用する)に記載されているとおりに、及びUSP<711>溶出(装置2を使用する)に記載されているとおりに分析した。測定を以下に記載のとおり実施した。

30

【表3】

溶出装置のセットアップ

装置:	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3 装置2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	100rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出
試験温度:	37.0±0.5°C
採取体積:	15mL
置き換え:	なし
体積廃棄:	5mL
サンプリング時点:	耐酸性段階: 2時間 緩衝液段階: 指定時点0.5時間及び2時間

40

【0251】

ブデソニドの放出を、超高速液体クロマトグラフィー(ULC)を使用して測定した

50

。

【0252】

試薬及び標準

標準及び参照物質：

ブデソニド、Ph. Eur. CSR又は好適な二次標準物質。

【0253】

他の試薬：

Tween 80、(ポリオキシエチレン(20)、ポリソルベート(80)、Fisher Scientific又は同等品。

【0254】

溶出媒体及び希釈液

耐酸性媒体

0.1NのHCl溶液。6Lの耐酸性媒体を調製するために、50mLの濃HClを6000mLの水と合わせ、得られた溶液をよく混合した。

【0255】

0.2Mリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液

1Lの0.2Mリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液を調製するために、約76.02gのリン酸ナトリウム三塩基性を1000mLの水に添加し、溶解させ、続いて混合した。

【0256】

緩衝液溶出媒体：50mMのリン酸ナトリウム緩衝液、pH6.8、Tween 80配合。 20

6Lの緩衝液溶出媒体を作製するために、4500mLの耐酸性媒体を、1500mLの0.2Mリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液及び3gのTween 80を合わせ、続いて混合した。PHをチェックし、必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを使用してpHを6.8±0.05に調整した。

【0257】

分析手順

耐酸性手順

注：シンカーに入れるときは、カプセルをこするか又は損傷しないように注意する。

【0258】

各6つの溶出容器内に、900mLの予熱した脱気耐性媒体を入れた。媒体を37±0.5の温度で保持した。 30

【0259】

装置は、USP<711>/薬局方試験番号2.9.3回転パドル装置法に従って100rpmで操作した。

【0260】

次に、6つのカプセルを各々別々のコイルシンカーに入れ、次いで個別の容器に入れた。

。

【0261】

2時間で、15mLのアリコートの耐酸性溶液を、シリンジを使用して取り出した。 40

【0262】

試験溶液をGMFフィルターを備えたWhatman GF/Fで濾過し、最初の5mLを廃棄し、残りの溶液を試験管に回収した。

【0263】

以下の2つのステップは、緩衝液段階溶出が、開始された後に完了した。

【0264】

5.0mLの濾過された耐酸性試料溶液を10mLの容量フラスコにピペットで移し、アセトニトリルで希釈して容量に合わせた。

【0265】

溶液を十分に混合し、アリコートをHPPLCバイアルに移して分析した。 50

【0266】

酸耐性段階におけるブデソニド放出を、USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0267】

緩衝液段階溶出手順

耐酸性試料を採取後、ピンセットを使用して、ブデソニドカプセルを含む各コイルシンカーを、温度 37 ± 0.5 で900 mLの緩衝液溶出媒体を含む異なる一組の溶出容器に移した。

【0268】

装置は、USP < 711 > / 薬局方試験番号 2.9.3 回転パドル装置法に従って1000 rpmで操作した。 10

【0269】

指定された時点のサンプリング：0.5及び2時間で、15 mLのアリコートの溶出溶液を、シリンジを使用して採取した。採取した液体は置き換えられなかった。

【0270】

試験溶液をGMFフィルターを備えたWhatman GF/Fで濾過し、最初の5 mLを廃棄し、残りの溶液を試験管に回収した。

【0271】

5.0 mLの濾過した溶出試料溶液を10 mLの容量フラスコにピペットで移し、アセトニトリルで希釈して容量に合わせた。 20

【0272】

溶液を十分に混合し、アリコートをHPLCバイアルに移した。

【0273】

緩衝液段階におけるブデソニド放出を、USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0274】

実施例3：緩衝液段階で界面活性剤の存在下、及びパドル回転速度が1000 rpmでの、インビトロUSP < 711 > / 薬局方試験番号 2.9.3に従う、溶出プロファイル解析

実施例1で調製されたカプセル（「ブデソニドカプセル」又は「nefeconブデソニド」）を、実施例2に概説された溶出条件下で試験した。 30

【0275】

3つの別々のバッチの全体的な溶出プロファイルは図2で見ることができ、0～2時間の時間は酸性pH（pH 1.2）であり、2～4時間の時間は緩衝pH 6.8である。図3は、図2の時間2～4時間に対応する、図3の時間0～120分の緩衝pH 6.8での溶出のみを示す、図2の繰り返しである。1バッチ当たり12個のカプセルを試験した。

【0276】

pH 1.2で2時間、pH 6.8で0.5時間、及びpH 6.8で2時間の時点での様々な媒体におけるブデソニドの溶出の定量的結果を以下の表1に提供する。

【表4】

40

表1

			バッチ1	バッチ2	バッチ3
溶出(%)	pH1.2、2.0 時間	平均	0	0	0
		SD	0	0	0
	pH6.8、0.5 時間	平均	0	0	0
		SD	0	0	0
	pH6.8、2.0 時間	平均	88	87	84
		SD	2.2	2.6	3.5

*SD=標準偏差

50

【0277】

耐酸性段階及び緩衝液段階におけるブデソニド放出を、<711>/Ph.Eur.2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0278】

実施例4：緩衝液段階で界面活性剤の不在下、及び50rpmのパドル回転速度での、USP<711>/Ph.Eur.2.9.3従う標準インビトロ溶出試験の一般的なプロセス

実施例1のカプセル化されたブデソニドコアシェルビーズのインビトロ溶出を、Ph.Eur.2.9.3固体剤形の溶出試験（装置2を使用する）に記載されているとおりに、及びUSP<711>溶出（装置2を使用する）に記載されているとおりに分析した。測定を以下に記載のとおり実施した。

10

【表5】

溶出装置のセットアップ

装置:	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3 装置2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	50rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出
試験温度:	37.0±0.5℃
採取体積:	15mL
置き換え:	なし
体積廃棄:	5mL
サンプリング時点:	耐酸性段階: 2時間 緩衝液段階: 指定時点0.625時間、1.25時間、及び2.5時間。

20

【0279】

ブデソニドの放出を、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）を使用して測定した。

30

【0280】

試薬及び標準

標準及び参照物質：

ブデソニド、Ph.Eur.CSR又は好適な二次標準物質。

【0281】

溶出媒体及び希釈液

耐酸性媒体

0.1NのHCl溶液。6Lの耐酸性媒体を調製するために、50mLの濃HClを6000mLの水と合わせ、得られた溶液をよく混合した。

40

【0282】

0.2Mリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液

1Lの0.2Mリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液を調製するために、約76.02gのリン酸ナトリウム三塩基性を1000mLの水に添加し、溶解させ、続いて混合した。

【0283】

緩衝液溶出媒体：50mMのリン酸ナトリウム緩衝液、pH6.8、Tween80配合。

6Lの緩衝液溶出媒体を作製するために、4500mLの耐酸性媒体を1500mLの0.2Mのリン酸ナトリウム三塩基性緩衝溶液と合わせた。PHをチェックし、必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを使用してpHを6.8±0.05に調整し

50

た。

【0284】

分析手順

耐酸性手順

注：シンカーに入れるときは、カプセルをこするか又は損傷しないように注意する。

【0285】

各6つの溶出容器内に、900 mLの予熱した脱気酸耐性媒体を入れた。媒体を 37 ± 0.5 の温度で保持した。

【0286】

装置は、USP <711> / 薬局方試験番号2.9.3回転パドル装置法に従って50 rpmで操作した。 10

【0287】

次に、6つのカプセルを各々別々のコイルシンカーに入れ、次いで個別の容器に入れた。

【0288】

2時間で、15 mLのアリコートの耐酸性溶液を、シリンジを使用して取り出した。

【0289】

試験溶液をGMFフィルターを備えたWhatman GF/Fで濾過し、最初の5 mLを廃棄し、残りの溶液を試験管に回収した。

【0290】

以下の2つのステップは、緩衝液段階溶出が、開始された後に完了した。 20

【0291】

5.0 mLの濾過された耐酸性試料溶液を10 mLの容量フラスコにピペットで移し、アセトニトリルで希釈して容量に合わせた。

【0292】

溶液を十分に混合し、アリコートをHPPLCバイアルに移して分析した。

【0293】

酸耐性段階におけるブデソニド放出を、USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0294】

実施例1で調製したカプセル（「ブデソニドカプセル」又は「nefeconブデソニド」）を、この実施例に概説された溶出条件下で試験した。 30

【0295】

7つの別々のバッチの全体的な溶出プロファイルは図4で見ることができ、0～2時間の時間は酸性pH（pH 1.2）であり、2～4.5時間の時間は緩衝pH 6.8である。

【0296】

全ての試料について、0.625時間の時点でブデソニドの10%以下が放出された。

【0297】

PH 6.8での1.25時間（75分）の時点でのブデソニドの溶出の定量的結果を、以下の表に示す。 40

【表 6】

カプセルバッチ番号	平均(%)	最小(%)	最大(%)	SD
3160733R	71	66	74	3.2
3166190R	48	43	53	4.1
3181645R	34	23	39	5.6
3197634R	61	57	71	5.1
3197635R	56	46	63	5.7
3197636R	55	49	60	3.9
3197637R	51	48	53	1.7

*SD=標準偏差

10

【0298】

1.25時間(75分)で、ブデソニドの23~74%が放出される。

【0299】

PH6.8での2.5時間(150分)の時点でのブデソニドの溶出の定量的結果を、以下の表に示す。

【表 7】

カプセルバッチ番号	平均(%)	最小(%)	最大(%)	SD
3160733R	101	99	103	1.5
3166190R	90	87	93	2.2
3181645R	80	77	83	2.1
3197634R	93	90	95	2.1
3197635R	93	88	98	3.9
3197636R	92	88	95	2.4
3197637R	89	87	92	1.7

20

【0300】

2.5時間で観察された放出の最低量は、77%であった。

30

【0301】

実施例5：緩衝液段階で界面活性剤が存在下、100rpmのパドル回転速度でのUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3に従う比較試験

以下に概説するのは、実施例2のインビトロ試験のバリエーションである。この試験では、本発明によるブデソニド放出調節カプセルを、他の3つの市販のブデソニド含有製剤と共に分析した。3つの製剤は、Entocort(登録商標)(Tillett's Pharma)、Budenofalk(登録商標)(Dr Falk Pharma GmbH)及びCortiment(登録商標)(Ferring Pharmaceuticals, CH)である。

40

50

【表 8】

溶出装置	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3
装置:	装置 2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	100rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出プロファイル
試験温度:	37.0 ± 0.5°C
採取体積:	10mL
置き換え:	なし
サンプリング時点	耐酸性段階: 2 時間 緩衝液段階: 15、30、45、60、90、120、180 分
pH チェック	調製後の溶出媒体の pH をチェックし、各試験後に各容器内で再度チェックし、結果を記録する(緩衝液溶出媒体のみ)。

10

20

【0302】

標準及び参照物質

ブデソニド、Ph.Eur.CSR.

【0303】

他の試薬:

Tween 80、(Polysorbate (80))、Fisher Scientific 又は同等品

【0304】

溶出媒体、移動相及び希釈液

耐酸性媒体

0.1 N の HCl 溶液。例えば、10 L を調製するために、82 mL の濃 HCl と 1000 mL の水を合わせ、十分に混合する。

【0305】

緩衝液溶出媒体

pH 6.80 のリン酸ナトリウム溶出媒体を、1 ボトル (961.5 mL) の Reagent grade DBC 09 - 960 濃縮液を全体積 25 L に希釈することによって調製した。

【0306】

詳細については、リン酸ナトリウム pH 6.80 溶出媒体 6 x 961.5 ml (reagent grade) を参照されたい。

【0307】

緩衝溶液の pH は、調製後にチェックした。

【0308】

耐酸性試料を採取した後、カプセルをピンセットで溶液から取り出し、容器を空にし、洗浄し、予熱した緩衝液を充填する間、脇に置いた。各溶出容器に 0.05% Tween 80 (又は同等物) を添加し、例えば、溶出容器に 900 mL の予熱緩衝液を充填した後、450 mg の Tween 80 を添加して、0.05% w/v の界面活性剤濃度にした。

【0309】

全ての容器が目標温度に達した後、各容器にカプセルを添加することによって実験を開始した。

【0310】

30

40

50

Budenofalkでの手順の変更

酸段階中にカプセルが破損した場合、異なる手順を使用した。酸相の大部分を慎重にデカントし、次いで容器からできるだけ少ないペレットを除去するために、残りの酸をピペットで慎重に除去した。緩衝液段階は、900 mLの予熱した緩衝媒体を添加することによって開始し、続いてTweenを添加した。

【0311】

両段階のサンプリング

10 mLを吸引し、8 mLを廃棄し(Whatmanフィルター(0.7 μm)を通して)、1 mLをHPLCバイアルにサンプリングした。

【0312】

この試験における実施例2と比較した変動は、試験した生成物の全体的な溶出プロファイルに影響を及ぼさず、他の3つの市販のブデソニド含有製剤の比較溶出プロファイルを図5に見ることができる。

【0313】

実施例6：緩衝液段階での界面活性剤の不在下、及び100 RPMのパドル回転速度でのUSP<711>/Ph.Eur.2.9.3に従う比較試験

【0314】

以下に概説するのは、実施例2及び実施例5のインビトロ試験のバリエーションである。この試験では、実施例1のコアシェルピースを充填した腸溶性コーティングカプセルを、他の3つの市販のブデソニド含有製剤と共に、pH6.8の緩衝段階溶液中及び100 rpmのパドル回転速度で、分析した。3つの製剤は、Entocort(登録商標)(Tillotts Pharma)、Budenofalk(登録商標)(Dr Falk Pharma GmbH)及びCortiment(登録商標)(Ferring Pharmaceuticals, CH)である。

【表9】

溶出装置	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3
装置:	装置2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	100rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出プロファイル
試験温度:	37.0 ± 0.5°C
採取体積:	10mL
置き換え:	なし
サンプリング時点	耐酸性段階: 2時間 緩衝液段階: 15、30、45、60、90、120、180分
pHチェック	調製後の溶出媒体のpHをチェックし、各試験後に各容器内で再度チェックし、結果を記録する(緩衝液溶出媒体のみ)。

【0315】

標準及び参照物質

ブデソニド、Ph.Eur.CSR.

【0316】

溶出媒体、移動相及び希釈液

耐酸性媒体

【0317】

0.1NのHCl溶液。例えば、10Lを調製するために、82mLの濃HClと10000mLの水を合わせ、十分に混合する。

【0318】

緩衝液溶出媒体

PH6.80のリン酸ナトリウム溶出媒体を、1ボトル(961.5mL)のReag e con DBC09-960濃縮液を全体積25Lに希釈することによって調製した。詳細については、リン酸ナトリウムpH6.80溶出媒体6x961.5ml (reag e con.com)を参照されたい。

10

【0319】

緩衝溶液のpHは、調製後にチェックした。

【0320】

耐酸性試料を採取した後、カプセルをピンセットで溶液から取り出し、容器を空にし、洗浄し、900mLの予熱した緩衝液を充填する間、脇に置いた。

【0321】

全ての容器が目標温度に達した後、各容器にカプセルを添加することによって実験を開始した。

【0322】

Budenofalkでの手順の変更

酸段階中にカプセルが破損した場合、異なる手順を使用した。酸相の大部分を慎重にデカントし、次いで容器からできるだけ少ないペレットを除去するために、残りの酸をピペットで慎重に除去した。緩衝液段階は、900mLの予熱した緩衝媒体を加えることによって開始した。

20

【0323】

両段階のサンプリング

10mLを吸引し、8mLを廃棄し(Whatmanフィルター(0.7µm)を通して)、1mLをHPLCバイアルにサンプリングした。

【0324】

試験した生成物の溶出プロファイル、並びに実施例1のブデソニドコア-シェルビーズ及び他の3つの市販のブデソニド含有製剤の比較溶出プロファイルは、図6で見ることができる。

30

【0325】

以下の表は、この方法で試験された本発明によるブデソニドカプセルを他の市販製品の各々と比較するためのf2値を示す。プロファイルの類似性を明らかに示すには、50以上のf2値が必要である(FDA SUPACガイダンス1995、1997)。

【表10】

Nefecon	Entocort EC	Budenofalk	Cortiment
F2値(USP)	18.1	16.0	15.8

40

【0326】

ブデソニドの放出プロファイルは、4つの市販製品の間で大きく異なることは明らかである。Nefeconと他の製品との間のf2比較のいずれも類似性を示しておらず、類似性を明らかに示すには50以上のf2値が必要である。実際、f2評価並びにグラフィカルプロファイルの目視検査に基づいて、それらの放出プロファイルは、強く異なっているとみなされなければならない。

【0327】

実施例7：ビーズ充填カプセルの投与及びバイオマーカーの測定

実施例7~16に詳述する研究では、実施例1に記載されている、硬化ビーズで満たさ

50

れた腸溶性コーティングカプセルを使用した。カプセルは、以下では、互換的に、「ブデソニドカプセル」又は「nefeconブデソニド」と称される。

【0328】

研究デザイン

無作為化された二重盲検プラセボ対照実験を実施され、生検で確認された原発性IgA腎症及び顕性タンパク尿を有する被験者に、ブデソニドカプセルを投与し、治療の開始前、治療の完了時、及び治療の完了後の時点で、それらの患者から採取された血液中の様々なバイオマーカーのレベルを測定した。

【0329】

患者

生検で確認された原発性IgA腎症及び顕性タンパク尿を有する少なくとも18歳の男性又は女性を、導入期間(run-in phase)のために募集した。全ての患者は、登録前に書面によるインフォームドコンセントを受けた。治療への無作為化のための選択基準には、 1.73 m^2 当たり少なくとも 45 mL/分 の推定GFR(eGFR)、 0.5 g/g を超える尿タンパク質クレアチニン比(UPCR)、又は少なくとも 0.75 g/日 の尿総タンパク質が含まれ、これらのレベルは、末期腎疾患への進行のリスクを増加させると考えられる。24時間のタンパク質排泄又は24時間の尿の収集におけるUPCRのいずれかを使用して、可能性のある収集誤差及び正常なクレアチニン排泄からの逸脱(例えば、身体的に活動的で筋肉のある男性)を克服する適格性を決定し、これにより、患者を意図せずに除外するリスクを最小限に抑えた。

【0330】

手順

薬物は、実施例1(ブデソニドカプセル)に記載される経口カプセル製剤又はプラセボであり、上で概説されたようにインビトロ溶出プロファイルで設計され、カプセルが回腸、特に遠位回腸に到達するまで遅延された活性化合物の徐放をもたらす、高密度のパイエル板を有する部位を標的とする。

【0331】

スクリーニング後、適格な患者は、6か月の導入期間、9か月の治療期間、及び3か月のフォローアップ期間に登録され、患者の適格性は、導入期間及び治療期間の前に評価された。導入期間中、ACE阻害剤(ACEI)及びアンジオテンシンII受容体遮断剤(ARB)を最大推奨用量又は最大耐用量(確立された臨床診療に沿って)まで徐々に増量し、目標の $130/80\text{ mmHg}$ 未満の血圧、 0.5 g/g 未満のUPCR、及び 0.75 g/日 未満の尿タンパク質にすることによって、RAS遮断が最適化された。導入期間の終わりに、最適化されたRAS遮断、eGFR(慢性腎疾患疫学共同研究[CKD-EPI]血清クレアチニン方程式 45 mL/分 によって推定される)又は測定されたGFR 45 mL/分/1.73 m^2 、及び血圧 $160/100\text{ mmHg}$ 以下にもかかわらず、持続性タンパク質尿(UPCR 0.5 g/g 又はタンパク質尿 0.75 g/日)を有する患者は、治療への無作為化に適格性があつた。

【0332】

独立したデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)は、全ての安全性の問題をモニタリングし、中間解析時にデータをレビューした。

【0333】

ランダム化及びマスキング

患者は、0か月(ベースライン)でのベースラインUPCR(0.9 g/g かつ及び $>0.9\text{ g/g}$)に従って、層別化した。置換ブロックのコンピュータアルゴリズム法を使用して、患者を治療群にランダムに割り当てた。各ブロック内で、患者は、 16 mg/日 のブデソニドカプセル、 8 mg/日 のブデソニドカプセル、又はプラセボに対して1:1の比で割り当てられた。全ての患者は、治療段階を通して最適化されたRAS遮断治療を継続した。

【0334】

10

20

30

40

50

合計で、50人の患者にプラセボが投与され、51人の患者に8mg/日のブデソニドカプセルが投与され、48人の患者に16mg/日のブデソニドカプセルが投与された。無作為化は、Pharma Consulting Group AB (Uppsala, Sweden)によって行われた。募集した患者の人口統計学的特徴及びベースライン特性を表2に示す。

【0335】

実験は二重盲検法であった。したがって、実験及び解析全体を通して、治療群への割り当ては、各患者、全ての実験スタッフ（無作為化及び解析を実施した治験責任医師及び他のスタッフを含む）、治験依頼者、及びDSMB（DSMBがマスクされた安全性データを検討し及びマスクされていないデータは、懸念がある場合に利用可能であった）に知ら

10

【0336】

マスキングを確実にするために、治験依頼者によって提供されたプラセボカプセルは、活性カプセルと同じ外観及び投与経路を有していた。患者は、治療期間中の朝食の1時間前に、1日1回マスクカプセルを自己投与した。フォローアップ期間中（9～12か月目）、0～9か月中に16mg/日のブデソニドカプセルを投与された患者は2週間かけて8mg/日に漸減されたが、全ての他の患者（すなわち、0～9か月中に8mg/日のブデソニドカプセルを投与された患者、又はプラセボを投与された患者）はマスキングを維持するためにプラセボを投与された。漸減後、更なる実験薬は投与されなかった。

20

30

40

50

【表 1 1】

パラメータ	プラセボ (n=50)	ブデソニドカプセル 8mg/日 (n=51)	ブデソニドカプセル 16mg/日 (n=48)	合計 (n=149)
年齢	38.9 (12.0)	40.6 (13.0)	37.5 (11.9)	39.0 (12.3)
性別				
男性	35 (70%)	37 (73%)	33 (69%)	105 (71%)
女性	15 (30%)	14 (27%)	15 (31%)	44 (29%)
BMI(kg/m ²)	27.5 (5.4)	26.5 (4.4)	27.8 (5.2)	27.3 (5.0)
体重	85.2 (18.9)	80.9 (14.5)	86.7 (16.9)	84.2 (16.9)
人種				
アジア人	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (1%)
白人	48 (96%)	49 (96%)	47 (98%)	144 (97%)
他	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (2%)
民族性				
ヒスパニック/ラテン系	3 (6%)	11 (22%)	7 (15%)	21 (14%)
非ヒスパニック系/ 非ラテン系	47 (94%)	40 (78.4%)	41 (85.4%)	128 (85.9%)
血圧(mmHg)				
収縮期	128.1 (11.9)	127.7 (13.6)	126.7 (11.6)	127.5 (12.3)
拡張期	80.2 (10.1)	80.3 (9.7)	78.1 (9.6)	79.6 (9.8)
UPCR(g/g)	0.8 (0.5~1.6)	0.8 (0.5~1.2)	0.8 (0.5~1.3)	0.8 (0.5~1.3)
24 時間 タンパク質排泄量(g)	1.2 (1.0~3.2)	1.1 (0.9~1.8)	1.3 (0.9~2.1)	1.2 (0.9~2.01)
UACR(g/g)	0.7 (0.4~1.3)	0.7 (0.5~1.0)	0.7 (0.4~1.2)	0.7 (0.4~1.1)
24 時間の アルブミン排泄量(g)	1.1 (0.8~2.2)	1.0 (0.7~1.6)	1.1 (0.8~1.8)	1.0 (0.8~1.8)
eGFR CKD-EPI (クレアチニン式、1.73m ² 当たりの mL/分)	76.5 (23.2)	74.1 (25.8)	83.8 (25.9)	78.3 (25.1)
診断から治療開始 までの時間(日数)	1101 (294~2870)	1972 (623~4188)	1219 (498~2573)	1499 (496~3162)

表 2. 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性。データは、n (%)、平均 (SD)、又は中央値 (IQR) である。頭字語: BMI = 体格指数、

CKD-EPI = 慢性腎臓病疫学共同研究方程式、eGFR = 推定糸球体濾過量、

UACR = 尿アルブミンクレアチニン比、UPCR = 尿タンパク質クレアチニン比。

【0337】

血液試料は、治療期間の開始時 (0 か月目、任意の治療が行われる前)、治療期間の終了時 (9 か月目)、及びフォローアップ期間の終了時 (12 か月目) に、患者から採取した。得られた試料は、以下を含むいくつかのバイオマーカーのレベルについて検査した: B A F F、A P R I L、T A C I、B C M A、C D 2 7、C D 3 0、分泌型 I g A、I g A - I g G 免疫複合体、及び O - ガラクトシル化不十分 I g A 1。

【0338】

各無作為化された患者について、治療コード封筒を提供した。緊急の場合、コード封筒を開くことができる。あらゆるマスクされていない患者は、実験から除外される必要があった。

【0339】

実施例 8 : ブデソニドカプセルによる患者の治療は、B A F F の血清レベルの低下をも

10

20

30

40

50

たらず

材料及び方法

バイオマーカーを、製造業者の指示に従って、カスタム設計されたビーズベースのマルチプレックス LumineX (登録商標) アッセイ (R & D Systems) を使用して測定した。

【0340】

LumineX (登録商標) アッセイの概念は、目的の分子に選択的に結合する蛍光タグ付きマイクロスフェアに基づいており、したがって、非常に少量の血清中で複数のバイオマーカーを同時に検出及び定量化することが可能になる。

【0341】

この研究では、アッセイのダイナミックレンジに応じて、バイオマーカーを選択しパネルに分割された (パネル1: B A F F、A P R I L; パネル2: T A C I、B C M A、C D 2 7、C D 3 0)。

【0342】

パネル1 特異的タグ付き微粒子カクテル、又はパネル2 特異的タグ付き微粒子カクテルを試薬希釈剤 (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) で1:10に希釈し、血清試料を試薬希釈剤で1:2に希釈し、標準溶液 (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) の連続希釈を使用して標準曲線を作成した。

【0343】

50 μ lの微粒子カクテルをLumineX (登録商標) アッセイプレートに適用し、続いて50 μ lの標準又は試料を適用した。プレートをマイクロプレートシェーカーで800 rpm、室温で2時間インキュベートした。マイクロビーズに結合していないタンパク質を、洗浄緩衝液 (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) で洗浄することによって除去した。

【0344】

ビオチン化抗体カクテル (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) を各ウェルに加え、室温で1時間インキュベートした。プレートを洗浄緩衝液 (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) で洗浄し、次いで1ウェル当たり50 μ lのストレプトアビジン-フィコエリトリン (R & D Systemsによって微粒子と共に提供される) と30分間インキュベートした後、最終洗浄ステップを行った。

【0345】

微粒子を100 μ lの洗浄緩衝液中に再懸濁し、各ウェルの蛍光をMAGPIX (登録商標) LumineX装置で90分以内に読み取った。

【0346】

バイオマーカーレベルの違いの比較は、 p 値 < 0.05 での一元配置分散分析 (ANOVA) 統計検定を使用して実施した。

【0347】

結果

図7及び表3に見ることができるよう、8 mg / 日及び16 mg / 日のブデソニドカプセルによる患者の治療は、9か月の治療期間の終了時に採取された試料において、プラセボ治療患者と比較して、B A F Fの血清レベルに統計的に有意な減少をもたらした。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
BAFF	+0% (+48%~-36%)	-14% (+57%~-69%)	-23% (+38%~-66%)	-18% (+57%~-69%)

表 3. 治療の開始から終了までの B A F F の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 5 0 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日、
n = 5 1 ; ブデソニドカプセル 1 6 m g / 日、
n = 4 8 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日及び 1 6 m g / 日、n = 9 9)
並びに示された値の範囲。

10

【 0 3 4 8 】

更に、図 8 及び表 4 は、追加期間 (f o l l o w - o n p h a s e) の完了後 (すな
わち、治療期間の終了後 3 か月) に採取された血清試料において、1 6 m g / 日のブデソ
ニドカプセルで以前に治療された患者における B A F F の血清レベルが再び増加し、観察
された低下はブデソニドカプセルへの曝露に依存していたことを示している。

【表 1 3】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
BAFF	+70% (-4%~-129%)	+29% (-9%~+82%)	+152% (-4%~+442%)	+87% (-9%~+442%)

表 4. 治療終了から追加期間終了までの B A F F の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 5 0 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日、
n = 5 1 ; ブデソニドカプセル 1 6 m g / 日、
n = 4 8 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日及び 1 6 m g / 日、n = 9 9)
並びに示された値の範囲。

30

N e f e c o n ブデソニドによる治療後の B A F F の血清レベルの低下は、
I g A N における疾患修飾作用と一致する。

【 0 3 4 9 】

実施例 9 : ブデソニドカプセルによる患者の治療は、A P R I L の血清レベルの低下に
はつながらない

材料及び方法

上記の実施例 8 に記載されているものと同じ材料及び方法を使用した。

40

【 0 3 5 0 】

A P R I L レベルの違いの比較は、p 値 < 0 . 0 5 での一元配置分散分析 (A N O V A)
統計検定を使用して実施した。

【 0 3 5 1 】

結果

図 9 及び表 5 に見ることができるよう、8 m g / 日及び 1 6 m g / 日のブデソニドカ
プセルによる患者の治療は、9 か月の治療期間の終了時に採取された試料における A P R
I L の血清レベルの観察可能な変化をもたらさず、ブデソニドカプセルでの治療によっ
てもたらされる効果が B A F F に特異的であることを示唆した。同様に、プラセボ群におい
て変化は観察されなかった。

50

【表 1 4】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
APRIL	-2% (+79%~-43%)	+2% (+148%~-72%)	+3% (+41%~-66%)	+3% (+148%~-72%)

表 5. 治療の開始から終了までの APRIL の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 50 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日、
n = 51 ; ブデソニドカプセル 16 mg / 日、
n = 48 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日及び 16 mg / 日、n = 99)
並びに示された値の範囲。

10

【0 3 5 2】

実施例 10 : ブデソニドカプセル治療後の B A F F の血清レベルの減少は、T A C I の血清レベルの低下と関連している

材料及び方法

上記の実施例 8 に記載されているものと同じ材料及び方法を使用した。

【0 3 5 3】

T A C I レベルの違いの比較は、p 値 < 0 . 0 5 での一元配置分散分析 (A N O V A)
統計検定を使用して実施した。

20

【0 3 5 4】

結果

図 10 及び表 6 で見ることができるよう、8 mg / 日及び 16 mg / 日のブデソニドカプセルでの患者の治療は、9 か月の治療期間の終了時に採取された試料において、プラセボ治療患者と比較して、T A C I の血清レベルに統計的に有意な減少をもたらした。プラセボ群では、T A C I のレベルは、実際にはベースラインレベルと比較してわずかに増加することが見られた。

【表 1 5】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
TACI	+16% (+143%~-61%)	-17% (+26%~-54%)	-11% (+60%~-65%)	-14% (+60%~-65%)

表 6. 治療の開始から終了までの T A C I の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 50 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日、
n = 51 ; ブデソニドカプセル 16 mg / 日、
n = 48 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日及び 16 mg / 日、n = 99)
並びに示された値の範囲。

30

40

【0 3 5 5】

実施例 11 : ブデソニドカプセル治療後の B A F F の血清レベルの減少は、B C M A の血清レベルの低下と関連している。

材料及び方法

上記の実施例 6 に記載されているものと同じ材料及び方法を使用した。

【0 3 5 6】

B C M A レベルの違いの比較は、p 値 < 0 . 0 5 での一元配置分散分析 (A N O V A)
統計検定を使用して実施した。

50

【 0 3 5 7 】

結果

図 1 1 及び表 7 で見ることができるよう、8 mg / 日及び 1 6 mg / 日のブデソニドカプセルでの患者の治療は、9 か月の治療期間の終了時に採取された試料において、プラセボ治療患者と比較して、BCMA の血清レベルに統計的に有意な減少をもたらした。プラセボ群では、BCMA のレベルは、実際には、ベースラインレベルと比較して非常にわずかに増加することが見られた。

【表 1 6】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
BCMA	+3% (+68%~-27%)	-7% (+8%~-53%)	-6% (+16%~-39%)	-7% (+16%~-53%)

10

表 7. 治療の開始から終了までの BCMA の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 5 0 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日、

n = 5 1 ; ブデソニドカプセル 1 6 mg / 日、

n = 4 8 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日及び 1 6 mg / 日、n = 9 9)

並びに示された値の範囲。

20

【 0 3 5 8 】

実施例 1 2 : ブデソニドカプセル治療後の B A F F の血清レベルの減少は、C D 2 7 の血清レベルの低下と関連している。

この研究は、各バイオマーカーの組織レベルではなく、循環レベルの変化を評価することに限定され、したがって、調節が生じた実際の部位が不確実であったため、N e f e c o n ブデソニドによって著しく調節されたバイオマーカー (免疫細胞活性化のそれらの代替バイオマーカー (s C D 2 7 及び s C D 3 0 を含む (実施例 1 3 を参照)) を含む) が、任意の特定の生物学的プロセス及び経路と関連しているかどうかを決定するために経路解析を行った。

30

【 0 3 5 9 】

材料及び方法

上記の実施例 8 に記載されているものと同じ材料及び方法を使用した。

【 0 3 6 0 】

C D 2 7 レベルの違いの比較は、p 値 < 0 . 0 5 での一元配置分散分析 (A N O V A) 統計検定を使用して実施した。

【 0 3 6 1 】

結果

図 1 2 及び表 8 で見ることができるよう、8 mg / 日及び 1 6 mg / 日のブデソニドカプセルでの患者の治療は、9 か月の治療期間の終了時に採取された試料において、プラセボ治療患者と比較して、C D 2 7 の血清レベルに統計的に有意な減少をもたらした。プラセボ群では、C D 2 7 のレベルは、実際にはベースラインレベルと比較してわずかに増加することが見られた。

40

50

【表 1 7】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
CD27	+6% (+84%~-30%)	-15% (+10%~-56%)	-19% (+4%~-44%)	-17% (+10%~-56%)

表 8. 治療の開始から終了までの CD 2 7 の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 5 0 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日、
n = 5 1 ; ブデソニドカプセル 1 6 m g / 日、
n = 4 8 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日及び 1 6 m g / 日、n = 9 9)
並びに示された値の範囲。

10

【 0 3 6 2】

更に、図 1 3 及び表 9 は、追加期間の完了後 (すなわち、治療期間の終了後 3 か月) に採取された血清試料において、1 6 m g / 日のブデソニドカプセルで以前に治療された患者における CD 2 7 の血清レベルが再び増加し、観察された低下はブデソニドカプセルへの曝露に依存していたことを示している。

【表 1 8】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
CD27	+16% (-14%~+65%)	+20% (-2%~+183%)	+36% (0%~+132%)	+28% (-2%~+183%)

表 9. 治療終了から追加期間終了までの CD 2 7 の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 5 0 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日、
n = 5 1 ; ブデソニドカプセル 1 6 m g / 日、
n = 4 8 ; ブデソニドカプセル 8 m g / 日及び 1 6 m g / 日、n = 9 9)
並びに示された値の範囲。

20

30

【 0 3 6 3】

実施例 1 3 : ブデソニドカプセル治療後の B A F F の血清レベルの減少は、CD 3 0 の血清レベルの低下と関連している。

材料及び方法

上記の実施例 8 に記載されているものと同じ材料及び方法を使用した。

【 0 3 6 4】

CD 3 0 レベルの違いの比較は、p 値 < 0 . 0 5 での一元配置分散分析 (A N O V A) 統計検定を使用して実施した。

【 0 3 6 5】

結果

図 1 4 及び表 1 0 で見ることができるよう、8 m g / 日及び 1 6 m g / 日のブデソニドカプセルでの患者の治療は、9 か月の治療期間の終了時に採取された試料において、プラセボ治療患者と比較して、CD 3 0 の血清レベルにわずかながら統計的に有意な減少をもたらした。プラセボ群では、CD 3 0 のレベルは、実際にはベースラインレベルと比較してわずかに増加することが見られた。

40

50

【表 19】

測定された バイオマーカー	プラセボ	ブデソニド カプセル (8mg/日)	ブデソニド カプセル (16mg/日)	合わせた ブデソニドの結果
CD30	+11% (+88%~-46%)	-8% (+80%~-72%)	-5% (+92%~-67%)	-6% (+92%~-72%)

表 10. 治療の開始から終了までの CD30 の血清レベルのパーセンテージ変化。

平均値 (プラセボ、n = 50 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日、

n = 51 ; ブデソニドカプセル 16 mg / 日、

n = 48 ; ブデソニドカプセル 8 mg / 日及び 16 mg / 日、n = 99)

並びに示された値の範囲。

10

【0366】

ゲノムワイド関連 (GWA) 解析 (Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. Semin Immunopathol. 2021; 43: 657 - 668; Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy. Semin Nephrol. 2018; 38: 504 - 512.) の大規模メタアナリシスと一致して、本研究は、IgA 産生のための腸管免疫ネットワークを、最も豊富な Kyoto Encyclopaedia of Genes and Genomes (KEGG) 経路の 1 つとして特定し、Nefec on ブデソニドの作用機序が、少なくとも部分的には、回腸腸関連リンパ組織 (GALT) 内の効果によって駆動されていることが示された。

20

【0367】

実施例 14 : - ブデソニドカプセル治療後の分泌型 IgA レベルの分析

材料及び方法

コーティング緩衝液中で 1 : 10, 000 に希釈したモノクローナルマウス抗ヒト分泌成分 (Sigma) を免疫プレートのウェルに適用し、4 で一晩インキュベートした。次いで、プレートを洗浄し、2% BSA で室温で 1 時間ブロックした。血清試料及び標準品 (高、中、及び低) を PBS 中で 1 : 10 に希釈し、洗浄後にプレートに適用し、4 で一晩インキュベーションした。その後、プレートを洗浄し、ポリクローナルウサギ抗ヒト IgA HRP (Sigma, 1 : 2000) を各ウェルに添加し、プレートを室温で 90 分間インキュベートした。次いで、プレートを再度洗浄し、分泌型 IgA のレベルを、o-フェニレンジアミン二塩酸塩基質で可視化した。各プレートの高、中、及び低標準の OD492 を使用して、プレートの値を標準プレートに正規化した。

30

【0368】

結果

分泌型 IgA の血清レベルが、ブデソニドカプセル依存的に著しく ($p < 0.05$) 低下した。分泌型 IgA の血清レベルは変化しなかった (図 15)。これは、ブデソニドの全身曝露ではなく、ブデソニドカプセルの標的放出による局所放出及び局所腸管作用を示す。

40

【0369】

実施例 15 : ブデソニドカプセル治療後の IgA - IgG 免疫複合体及び O-ガラクトシル化不十分 IgA1 レベルの分析

材料及び方法

IgA - IgG 免疫複合体 : 96 ウェルの免疫プレートからのウェルを、コーティング緩衝液中で 5 μ g / mL に希釈した AffiniPure F(ab')₂ 断片ヤギ抗ヒト血清 IgA (鎖特異的) (Jackson Immunology) でコーティング

50

した。4 で一晚インキュベートした後、プレートを洗浄しPBS中の2%BSAで、非特異的タンパク質結合を、室温で1時間ブロックした。試験血清試料及び標準（高、中、及び低）をPBS中で1:500に希釈し、二連でウェルに添加し、4 で一晚インキュベーションした。次いで、プレートを洗浄し、PBS中で1:2000に希釈したポリクローナルウサギ抗ヒトIgG-HRP（Dako）で90分間インキュベートした。プレートを再び4サイクル洗浄し、o-フェニレンジアミン二塩酸塩基質を使用して、血清試料中のIgA/IgGICのレベルを可視化した。各プレートの高、中、及び低標準のOD492を使用して、プレートの値を標準プレートに正規化した。

【0370】

低ガラクトシル化（Undergalactosylated）IgA：市販のKM5 5 ELISA（カタログ番号27600、Immuno-Biological Laboratories, Inc. Minneapolis, MN55432, USA）を使用して、O-ガラクトシル化不十分IgA1のレベルを測定した。

【0371】

結果

治療の終了時に、IgA-IgG免疫複合体の血清レベルに著しい（ $p < 0.05$ ）ブデソニドカプセル用量依存的な減少があった。IgA-IgG免疫複合体レベルは、ブデソニドカプセル治療の中止後3か月でベースラインレベルに戻った（図16）。O-ガラクトシル化不十分IgA1のレベルには、それほど顕著ではないが、同様の変化があった（図17）。

【0372】

特に興味深いのは、全身性グルココルチコイドによるIgANの治療が、総血清IgA及びO-ガラクトシル化IgA1の両方を低下させることが示されていることである（Kosztyu Pet al., : Glucocorticoids Reduce Aberrant O-Glycosylation of IgA1 in IgA Nephropathy Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 350-359。しかしながら、本治療では、ブデソニドカプセル治療による総IgA、IgA1及びIgGのレベルの差は観察されず（図18）、これにより、ブデソニドカプセルによる局所回腸治療の効果は、病原性抗体に対しては選択的であったが、IgA、IgA1及びIgGの一般的なプールに対しては有効ではないという結論に至った。

【0373】

これらの結果は、Nefeconブデソニドでの治療が、IgANの根底にある病原性経路に対するNefeconブデソニドの直接的な効果を支持し、ブデソニドペイロードが全身効果ではなく主に局所効果を有し、Nefeconブデソニドで治療した場合の患者の副作用を軽減させることを示す。

【0374】

実施例16：ブデソニドカプセルと参照市販製品との間の血漿プロファイルの発現までの遅延時間（lag time）の比較

同じ活性成分を含有するブデソニドカプセル（上記の実施例1に従って得られた）及び参照市販製品（Entocort（登録商標）EC、Astrazeneca）の試験製品を、無作為化されたクロスオーバー臨床試験において絶食状態にある24人の被験者に投与した。

【0375】

試験製剤を2回に分けて投与した後、及び参照（REF）製品の投与後（好適なウォッシュアウト期間は7~14日）の各被験者の血中レベルの発現までの遅延時間（時間）を、以下の表11に示す。

【表 2 0】

被験者番号	試験製剤投与 1(F1)	試験製剤投与 2(F2)	参照製品
14	8	4	0.67
38	3.5	3	0.67
40	4	4.5	1
41	4.5	4	0.67
19	1	2.5	0.67
28	2.5	6	0.67
29	4	4	0.67
36	3	3.5	1.5
01	4.5	6	1.5
03	4	4.5	1
15	3.5	3.5	1
20	4	4	0.67
04	4.5	3.5	1
08	2.5	3	0.67
10	4	3.5	1
12	4.5	5	1
06	5.5	/	/
17	5	4	1
22	4	3.5	0.33
34	3.5	4	1
09	3	4	2
11	2.5	3.5	0.67
16	4	4.5	0.67
42	3	6	1.5

10

20

表 1 1. 血漿プロファイルの発現の遅延時間

【0376】

統計分析

Sigmaplot for Windows、バージョン 11.0 でデータを分析した。

30

【0377】

記述統計

研究の各アームの血漿レベルの発現までの遅延時間について中央値が計算され、以下の表 1 2 に示される。(これらは離散型データであるため、平均値ではなく中央値が報告され、すなわち、遅延時間は、研究におけるサンプリング時間にのみ対応することができる)。

【表 2 1】

群	N	中央値	25 パーセンタイル	75 パーセンタイル
F1	24	4.000	3.000	4.500
F2	24	4.000	3.500	4.500
参照	24	1.000	0.670	1.000

40

表 1 2. 遅延時間の中央値

【0378】

血漿レベルの発現までの遅延時間の中央値(50パーセンタイル)は、試験製剤の両方の投与で4時間、参照市販製剤で1時間であると結論付けられた。

【0379】

試験製剤について観察された遅延時間が参照製品の遅延時間と統計的に異なるかどうかを決定するために、二反復測定分散分析(two Repeated Measures Analysis of Variance)(ANOVA)検定をデータに適用した -

50

1つはデータが正規分布であると仮定し、もう1つはデータがどのように分布するかについての仮定を有さないものである。

【0380】

正規分布データセットを仮定した反復測定分散分析は、F値51.815及びP値 $P < 0.001$ をもたらし、これは統計的に非常に有意である。研究のどのアームが互いに異なるかを決定するためにテューキー検定を使用した事後比較により、以下の表13に提示される結果が得られた：

【表22】

比較	平均の差	q-統計量	P値	$P < 0.050$
F2 対 REF	3.151	18.005	< 0.001	該当
F2 対 F1	0.261	1.517	0.820	該当せず
F1 対 REF	2.890	16.770	< 0.001	該当

表13：研究アーム間の事後比較

10

【0381】

これは、試験製剤を別々に投与した場合には、血漿レベルの発現までの遅延時間に差はないが、試験製剤の投与後の血漿レベルの発現までの遅延時間は、市販の対照製剤を投与した場合と比較して、統計的に非常に異なることを示した ($P < 0.001$)。

【0382】

反復測定分散分析は、フリードマン検定を用いる個々の遅延時間値のランキングにも適用された (例えば、Stanton, A. Glanz, Primer of Biostatistics, 5th Edition, McGraw Hill 2002, ISBN 0-07-137946-0, 370~380ページを参照)。

【0383】

この検定を使用した場合、カイ二乗値は52.950であり、p値は0.001未満であり、これは統計的に非常に有意である。研究のどのアームが互いに異なるかを決定するためにテューキー検定を使用した事後比較により、以下の表14に提示される結果が得られた：

【表23】

比較	ランクの差	q-統計量	$P < 0.05$
F2 対参照	68.500	9.237	該当
F2 対 F1	9.500	1.281	該当せず
F1 対参照	59.000	7.956	該当

表14：研究アーム間の事後比較

20

30

【0384】

この試験は、試験製剤を投与した場合、血漿レベルの発現までの遅延時間に差はないが、試験製剤を投与した場合の血漿レベルの発現までの遅延時間は、市販の対照製剤を投与した場合と統計的に異なる ($P < 0.05$) ことが (再び) 示される。

【0385】

結論として、適用される統計分析の種類に関係なく、試験製剤は、市販の参照製剤、Entocort (登録商標) ECと比較して、著しく異なる、血漿レベルの発現までの遅延時間を有する。血漿レベルの発現までの遅延時間の中央値は、Nefecor Fが投与された研究の各アームで4時間であったが、Entocort (登録商標) ECの遅延時間の中央値は1時間であった。

【0386】

この分析は、参照製品とは異なり、本明細書に記載され、特許請求される試験製剤は、小腸の遠位部分 (例えば、遠位回腸などの回腸) に到達するまで、その活性成分の大部分

40

50

を放出しないことを明確に実証している。

【0387】

実施例17：添加された界面活性剤 Tween 80 の存在下での USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3 に従う標準インビトロ溶出試験のための一般的なプロセス

実施例1のカプセル化されたブデソニドコアシェルビーズのインビトロ溶出を、Ph. Eur. 2.9.3 固体剤形の溶出試験（装置2を使用する）に記載されているとおりに、及び USP <711> 溶出（装置2を使用する）に記載されているとおりに分析した。測定を以下に記載のとおり実施した。

【0388】

この試験では、市販されている3つのブデソニド含有製剤も分析した。3つの製剤は、Entocort（登録商標）（Tillotts Pharma）、Budenofalk（登録商標）（Dr Falk Pharma GmbH）及び Cortiment（登録商標）（Ferring Pharmaceuticals, CH）である。

10

【表24】

溶出装置のセットアップ

溶出装置:	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3 装置2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	100rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出プロファイル
試験温度:	37.0 ± 0.5°C
採取体積:	15mL
置き換え:	なし
サンプリング時点:	耐酸性段階: 2時間 緩衝液段階: 15、30、45、60、90、120、180分
pH チェック	各試験の前と後に各容器内の溶出媒体のpHをチェックし、結果を記録する(緩衝溶出媒体のみ)

20

30

【0389】

ブデソニドの放出を、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）を使用して測定した。

【0390】

試薬及び標準

標準及び参照物質：

ブデソニド、Ph. Eur. CSR 又は好適な二次標準物質。

【0391】

他の試薬：

Tween 80、（Polysorbate（80））、Fisher Scientific 又は同等品

40

【0392】

溶出媒体及び希釈液

耐酸性媒体

【0393】

0.1NのHCl溶液。6Lの耐酸性媒体を調製するために、50mLの濃HClを6000mLの水と合わせ、得られた溶液をよく混合した。

【0394】

緩衝液溶出媒体

50

F a S S I F 緩衝液濃縮物 (B i o r e l e v a n t . c o m から、製品コード F A S B U F 0 1) を使用して、緩衝溶液を調製した。

【 0 3 9 5 】

この緩衝溶液に対し 0 . 0 5 w / v % (0 . 5 m g / m L) の T w e e n 8 0 : 例えば、6 L の緩衝液溶出媒体を作製するためには、3 g の T w e e n 8 0 を 6 L の緩衝溶液に添加して、0 . 0 5 w / v % の T w e e n 8 0 濃度に到達させる。

【 0 3 9 6 】

得られた溶液をよく混合し、pH をチェックした。必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを使用して、pH を 6 . 5 ± 0 . 0 5 に調整した。

【 0 3 9 7 】

ブデソニド放出を、USP < 7 1 1 > / Ph . Eur . 2 . 9 . 3 の許容基準に基づいて評価した。

【 0 3 9 8 】

実施例 1 8 : 添加された界面活性剤 T w e e n 8 0 の存在下でのインビトロ USP < 7 1 1 > / 薬局方試験番号 2 . 9 . 3 に従うブデソニドカプセルの溶出プロファイル分析

上記実施例 1 に記載したように調製された硬化ビーズを充填した腸溶性コーティングカプセル (「ブデソニドカプセル」) を、実施例 1 7 に概説された溶出条件下で試験した。

【 0 3 9 9 】

緩衝液段階における 3 つの試料の全体的な平均溶出プロファイルは、図 1 9 に見ることができる。2 時間のサンプリング時点では、耐酸性段階においてブデソニド放出は観察されなかった。

【 0 4 0 0 】

pH 1 . 2 で 2 時間、及び pH 6 . 5 の緩衝液段階での 1 5 、 3 0 、 4 5 、 6 0 、 9 0 、 1 2 0 、 及び 1 8 0 分の時点での様々な媒体におけるブデソニドの溶出の定量的結果を以下の表に示す。

【 表 2 5 】

時間(分)	酸ブデソニド 放出(%)	緩衝液段階ブデソニド放出(%)						
		15	30	45	60	90	120	180
容器 1	0	0	0	0	0	56.9	85.0	97.6
容器 2	0	0	0	0	0	50.0	83.7	97.5
容器 3	0	0	0	0	0	45.8	85.0	101.4
平均	0	0	0	0	0	50.9	84.6	98.8
範囲	0~0	0~0	0~0	0~0	0~0	46~57	84~85	97~101
SD	0	0	0	0	0	5.6	0.8	2.3

*SD=標準偏差

【 0 4 0 1 】

ブデソニド放出を、USP < 7 1 1 > / Ph . Eur . 2 . 9 . 3 の許容基準に基づいて評価した。

【 0 4 0 2 】

比較のために、ブデソニドカプセル及び他の 3 つのブデソニド含有製剤の溶出プロファイルを以下に概説するプロトコルに従って得た。他の 3 つのブデソニド含有製剤は、Entocort (登録商標) (Tillots Pharma)、Budenofalk (登録商標) (Dr Falk Pharma GmbH) 及び Cortiment (登録商標) (Ferring Pharmaceuticals, CH) である。

10

20

30

40

50

【表 2 6】

カプセルのための方法

溶出装置	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3	
装置:	装置 2	
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底	
回転速度:	100rpm	
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出プロファイル	
試験温度:	37.0 ± 0.5°C	10
採取体積:	10mL	
置き換え:	なし	
サンプリング時点	耐酸性段階: 2 時間 緩衝液段階: 15、30、45、60、90、120、180 分	
pH チェック	調製後の溶出媒体の pH をチェックし、 各試験後に各容器内で再度チェックし、 結果を記録する(緩衝液溶出媒体のみ)。	20

【0 4 0 3】

標準及び参照物質

ブデソニド、Ph . Eur . CSR .

【0 4 0 4】

他の試薬:

Tween 80、(Polysorbate (80))、Fisher Scientific 又は同等品。

【0 4 0 5】

溶出媒体、移動相及び希釈液

耐酸性媒体

【0 4 0 6】

0 . 1 N の HCl 溶液。例えば、10 L を調製するために、82 mL の濃 HCl を 1000 mL の水と合わせ、十分に混合した。

【0 4 0 7】

緩衝液溶出媒体

Biorelevant . com からの FaSSIF 緩衝液濃縮物を使用して、提供される説明書に従って緩衝溶液を調製した。得られた溶液を十分に混合した。緩衝溶液の pH は、調製後にチェックした。必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを使用して、pH を 6 . 5 ± 0 . 05 に調整した。

【0 4 0 8】

耐酸性試料を引っ張った後、カプセルをピンセットで溶液から取り出し、容器を空にし、洗浄し、予熱した緩衝液を充填する間、脇に置いた。各溶出容器に 0 . 05 w / v % の Tween 80 (又は同等物) を添加し、例えば、溶出容器に 900 mL の予熱緩衝液を充填した後、450 mg の Tween 80 を添加して、0 . 05 % の界面活性剤濃度にした。

【0 4 0 9】

全ての容器が目標温度に達した後、各容器にカプセルを添加することによって実験を開始した。

【0 4 1 0】

10

20

30

40

50

B u d e n o f a l kでの手順の変更

酸段階中にカプセルが破損した場合、異なる手順を使用した。酸相の大部分を慎重にデカントし、次いで容器からできるだけ少ないペレットを除去するために、残りの酸をピペットで慎重に除去した。緩衝液段階は、900 mLの予熱した緩衝媒体を添加することによって開始し、続いてT w e e nを添加した。

【0411】

両段階のサンプリング

10 mLを吸引し、8 mLを廃棄し（W h a t m a nフィルターを通して）、1 mLをH P L Cバイアルにサンプリングした。

【0412】

疑義を避けるために、実施例2と比較したこの試験の変動は、試験した製品の全体的な溶出プロファイルに影響を及ぼさない。

【0413】

図20は、他の3つのブデソニド含有製剤と比較したブデソニドカプセルの溶出プロファイルを示す。この図から、小腸内の環境を模倣するF a S S I F媒体内で、ブデソニドカプセルが、全ての他の市販のブデソニド含有製剤と区別される放出プロファイルを示すことを明確に理解することができる。

【0414】

実施例19：腸溶性コーティングカプセルの不在下におけるインビトロU S P < 7 1 1 > / 薬局方試験番号2 . 9 . 3に従うコアシェルビーズの溶出プロファイル分析

腸溶性コーティングカプセルの不在下で実施例1で調製した硬化したコア - シェルビーズもまた、実施例17に概説された緩衝液段階の溶出条件下で（のみ）試験した。

【0415】

緩衝液段階における3つの試料の全体的な平均溶出プロファイルは、図21に見ることができる。

【0416】

15、30、45、60、90、120、及び180分の時点でのp H 6 . 5の緩衝液段階におけるコア - シェルビーズからのブデソニドの溶出の定量的結果を以下の表に示す。

【表27】

時間(分)	緩衝液段階ブデソニド放出(%)						
	15	30	45	60	90	120	180
容器1	43.7	72.0	81.5	88.9	96.6	99.9	101.6
容器2	29.3	64.9	78.0	84.9	93.1	96.8	99.1
容器3	47.6	68.2	79.6	86.4	93.9	97.7	99.9
平均	40.2	68.3	79.7	86.7	94.5	98.1	100.2
範囲	29~48	65~72	78~82	85~89	93~97	97~100	99~102
SD	9.7	3.6	1.8	2.0	1.8	1.6	1.3

*SD=標準偏差

【0417】

F a S S I F 緩衝液濃縮物中の腸溶性コーティングされたカプセルの不在下でのコアシェルビーズの放出プロファイルは、ブデソニドの大部分がインビボで回腸に放出されることを更に確認する。すなわち、ビーズからの放出の大部分は、90分間にわたって発生し、腸溶性コーティングからの放出の遅延と組み合わせられて、製剤全体の所望の溶出プロファイルに到達するため、ブデソニドの大部分は、得られたバイオマーカーデータ及び実施例25で以下に提供されるモデリング結果によって確認されるように、インビボで回腸に放出される。

【0418】

実施例 20 : 添加された界面活性剤 Tween 80 の不在下での USP < 711 > / Ph . Eur . 2 . 9 . 3 に従う標準インビトロ溶出試験のための一般的なプロセス

実施例 1 のカプセル化されたブデソニドコアシェルビーズのインビトロ溶出を、Ph . Eur . 2 . 9 . 3 固体剤形の溶出試験（装置 2 を使用する）に記載されているとおりに、及び USP < 711 > 溶出（装置 2 を使用する）に記載されているとおりに分析した。測定を以下に記載のとおり実施した。

【 0 4 1 9 】

この試験で、市販されている 3 つのブデソニド含有製剤も分析した。3 つの製剤は、Entocort（登録商標）（Tillotts Pharma）、Budenofalk（登録商標）（Dr Falk Pharma GmbH）及び Cortiment（登録商標）（Ferring Pharmaceuticals, CH）である。

【表 28】

溶出装置のセットアップ

溶出装置:	USP<711>/Ph.Eur.2.9.3 装置 2
容器のサイズ/タイプ:	1000mL/透明ガラス、丸底
回転速度:	100rpm
媒体体積:	900mL-耐酸性 900mL-緩衝液溶出プロファイル
試験温度:	37.0 ± 0.5°C
採取体積:	10mL
置き換え:	なし
サンプリング時点:	耐酸性段階: 2 時間 緩衝液段階: 15、30、45、60、90、120、180 分
pH チェック	調製後の溶出媒体の pH をチェックし、各試験後に各容器で再度チェックし、結果を記録する(緩衝液溶出媒体のみ)

【 0 4 2 0 】

ブデソニドの放出を、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）を使用して測定した。

【 0 4 2 1 】

試薬及び標準

標準及び参照物質：

ブデソニド、Ph . Eur . CSR 又は好適な二次標準物質。

【 0 4 2 2 】

溶出媒体及び希釈液

耐酸性媒体

【 0 4 2 3 】

0 . 1 N の HCl 溶液。10 L の耐酸性媒体を調製するために、82 mL の濃 HCl を 10000 mL の水と合わせ、得られた溶液を十分に混合した。

【 0 4 2 4 】

緩衝液溶出媒体

Biorelevant . com からの FaSSIF 緩衝液濃縮物を使用して、提供される説明書に従って緩衝溶液を調製した。得られた溶液を十分に混合した。緩衝溶液の pH は、調製後にチェックした。必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムのいずれかを使用して、pH を 6 . 5 ± 0 . 05 に調整した。

【 0 4 2 5 】

耐酸性試料を引っ張った後、カプセルをピンセットで溶液から取り出し、容器を空にし、洗浄し、900 mLの予熱緩衝液を充填する間、脇に置いた。

【0426】

全ての容器が目標温度に達した後、各容器にカプセルを添加することによって実験を開始した。

【0427】

Budenofalkでの手順の変更

酸段階中にカプセルが破損した場合、異なる手順を使用した。酸相の大部分を慎重にデkantし、次いで容器からできるだけ少ないペレットを除去するために、残りの酸をピペットで慎重に除去した。緩衝液段階は、900 mLの予熱した緩衝媒体を加えることによ

10

【0428】

両段階のサンプリング

10 mLを吸引し、8 mLを廃棄し(Whatmanフィルターを通して)、1 mLをHPLCバイアルにサンプリングした。

【0429】

ブデソニド放出を、USP <711> / Ph. Eur. 2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0430】

実施例 21 : 添加された界面活性剤 Tween 80 の不在下でのインビトロ USP <711> / 薬局方試験番号 2.9.3 に従うブデソニドカプセルの溶出プロファイル分析
上記実施例 1 に記載したように調製された硬化ビーズを充填した腸溶性コーティングカプセル(「ブデソニドカプセル」)を、実施例 20 に概説された溶出条件下で試験した。

20

【0431】

ブデソニドカプセルの全体的な平均溶出プロファイルは、図 22 に見ることができる。図 22 にはまた、比較例としての同じ試験下での他の 3 つのブデソニド含有製剤の溶出プロファイルも含む。この図から、小腸内の環境を模倣する FaSSIF 媒体内で、ブデソニドカプセルが、全ての他の市販のブデソニド含有製剤と区別される放出プロファイルを有することが明確に理解することができる。

【0432】

ブデソニドカプセル及び Cortiment については、2 時間のサンプリング時点で、耐酸性段階においてブデソニド放出は観察されなかった。2 時間のサンプリング時点での酸耐性段階で、Entocort については、0.8% に達するブデソニドの放出が観察され、Budenofalk については、0.6% に達するブデソニドの放出が観察された。

30

【0433】

ブデソニドカプセル及び 3 つの比較製剤の両方についての、PH 1.2 での 2 時間、及び pH 6.5 での緩衝液段階での 15、30、45、60、90、120、及び 180 分の時点での様々な媒体中でのブデソニドの溶出の定量的結果を、以下の表に示す。

40

【表 2 9】

	酸ブデソニド緩衝液段階ブデソニド放出(%)							
	ブデソニドカプセル							
時間(分)	120	15	30	45	60	90	120	180
平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	19.4	77.7	100.1
範囲	0~0	0~0	0~0	0~0	0~0	1~44	72~87	98~103
SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.9	5.5	1.8
Entocort								
平均	0.8	34.2	55.4	69.4	78.4	89.3	95.5	102.8
範囲	1~1	32~37	53~57	66~71	75~82	85~92	91~98	96~109
SD	0.3	1.5	1.7	2.0	2.1	2.5	2.7	4.1
Budenofalk								
平均	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	0.8	1.9
範囲	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~1	1~1	2~3
SD	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4
Cortiment								
平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5
範囲	0~0	0~0	0~0	0~0	0~0	0~0	0~0	0~1
SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2

*SD=標準偏差

10

20

【0 4 3 4】

ブデソニド放出を、USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3の許容基準に基づいて評価した。

【0 4 3 5】

以下の表は、この方法で試験された本発明によるブデソニドカプセルを他の市販製品の各々と比較するためのf2値を示す。プロファイルの類似性を明らかに示すには、50以上のf2値が必要である(FDA SUPACガイダンス1995、1997)。

【表 3 0】

Nefecon	Entocort EC	Budenofalk	Cortiment
F2 値(biorelevant)	11.7	16.1	15.8

30

【0 4 3 6】

ブデソニドの放出プロファイルは、4つの市販製品の間で大きく異なることは明らかである。Nefeconと他の製品との間のf2比較のいずれも類似性を示しておらず、類似性を明らかに示すには50以上のf2値が必要である。実際、f2評価並びにグラフィカルプロファイルの目視検査に基づいて、それらの放出プロファイルは、強く異なっているとみなされなければならない。

【0 4 3 7】

実施例 2 2：第1の錠剤処方

錠剤は、以下のプロセスステップによって製造される。

1. 湿式造粒。ブデソニド、マンニトール、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びデンプングリコール酸ナトリウムをブレンドする。その後、ブレンド中にエタノール-水混合物を粉末に噴霧する。その後、得られた顆粒を乾燥させる。

2. 最終ブレンド。乾燥した顆粒を、フマル酸ステアリルナトリウムとブレンドする。

3. 錠剤化。錠剤は、打錠機を使用して圧縮される。

4. 腸溶性コーティング。混合中、メタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマー、

40

50

タルク及びセバシン酸ジブチルをイソプロピルアルコール - 水混合物中に分散させる。その後、コーティング分散液は、流動層装置を使用して錠剤上に噴霧される。

【 0 4 3 8 】

本発明による錠剤組成物の一例を、以下の表に示す。

【表 3 1】

錠剤組成

成分	量 (mg)	機能
ブデソニド	4.00	API(粒内)
マンニトール	81.50	フィラー(粒内)
ヒドロキシエチルセルロース	5.00	結合剤(粒内)
ヒドロキシプロピルセルロース	5.00	結合剤(粒内)
デンプングリコール酸ナトリウム	4.00	崩壊剤(粒内)
精製水	*	湿式造粒溶媒
エタノール	*	湿式造粒溶媒
フマル酸ステアリルナトリウム	0.50	滑沢剤(粒外)
合計(素錠)	100.00mg	
メタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマー(1:1)	9.85	腸溶性コーティングポリマー
メタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマー(1:2)	3.31	腸溶性コーティングポリマー
タルク	3.31	流動促進剤(glidant)、コーティングの均一性
セバシン酸ジブチル	2.55	可塑剤
イソプロピルアルコール	*	コーティング溶剤
精製水	*	コーティング溶剤
合計(コーティング錠)	119.02mg	

*処理中に除去された

【 0 4 3 9 】

実施例 2 3 : 第 2 の錠剤処方

錠剤は、以下のプロセスステップによって製造される。

1 . 湿式造粒。最初に、ブデソニドをコロイダルシリカとブレンドする。その後、微結晶性セルロース及びリン酸カルシウム二塩基性を添加し、続いて追加のブレンドを行う。その後、エタノール - 水混合物中のヒドロキシプロピルセルロースの溶液を、ブレンド中に粉末に噴霧する。その後、得られた顆粒を乾燥させる。

2 . ブレンディング。乾燥した顆粒を、微結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、及びコポビドンとブレンドする。最終ブレンディングステップとして、ステアリン酸マグネシウムをブレンドに添加し、続いて最終ブレンドする。

3 . 錠剤化。錠剤は、打錠機を使用して圧縮される。

4 . 腸溶性コーティング。混合中、メタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマー、タルク及びセバシン酸ジブチルをイソプロピルアルコール - 水混合物中に分散させる。その後、コーティング分散液は、パンコーターを使用して錠剤上に噴霧される。

【 0 4 4 0 】

本発明による錠剤組成物の一例を、以下の表に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 2】

錠剤組成

成分	量 (mg)	機能
ブデソニド、微粉化	4.00	API(粒内)
コロイド状シリカ	0.50	流動促進剤(粒内)
リン酸カルシウム二塩基性	16.00	フィラー(粒内)
微結晶性セルロース	15.50	フィラー(粒内)
ヒドロキシプロピルセルロース	4.00	結合剤(粒内)
エタノール	*	湿式造粒溶媒
精製水	*	湿式造粒溶媒
微結晶性セルロース	53.50	フィラー(粒外)
コポビドン	5.00	結合剤(粒外)
デンプングリコール酸ナトリウム	1.00	崩壊剤(粒外)
ステアリン酸マグネシウム	0.50	滑沢剤(粒外)
合計(素錠)	100.00mg	
メタクリル酸とメタクリル酸メチルの コポリマー(1:1)	9.85	腸溶性コーティングポリマー
メタクリル酸とメタクリル酸メチルの コポリマー(1:2)	3.31	腸溶性コーティングポリマー
タルク	3.31	流動促進剤(glidant)、 コーティングの均一性
セバシン酸ジブチル	2.55	可塑剤
イソプロピルアルコール	*	コーティング溶剤
精製水	*	コーティング溶剤
合計(コーティング錠)	119.02mg	

10

20

*処理中に除去された

【0 4 4 1】

実施例 2 4 : 第 3 の錠剤処方

30

40

50

【表 3 3】

錠剤成分：

成分	量 (mg)	機能
ブデソニド、微粉化	4	活性医薬成分(API)
微結晶性セルロース	61.5	フィラー
リン酸水素カルシウム二水和物	10	フィラー
ヒプロメロース、100mPas	10	フィラー/ゲル化剤
ヒプロメロース、4000mPas	10	フィラー/ゲル化剤
クロスポビドン	4	崩壊剤
精製水	*	湿式造粒溶媒
フマル酸ステアリルナトリウム	0.5	潤沢剤
合計、素錠	100	
メタクリル酸-メタクリル酸メチルの コポリマー(1:1)	8.7	腸溶性コーティングポリマー
メタクリル酸-メタクリル酸メチルの コポリマー(1:2)	2.9	腸溶性コーティングポリマー
タルク	2.9	流動促進剤(glidant)、 コーティングの均一性
セバシン酸ジブチル	2.2	可塑剤
イソプロピルアルコール	*	コーティング溶剤
精製水	*	コーティング溶剤
合計、コーティング錠	117	

10

20

*製造中に除去された。

【0 4 4 2】

素錠の製造(200g バッチサイズ)

1. ブデソニド及びフマル酸ステアリルナトリウムを除く全ての賦形剤を、T u r b u l a ミキサーでブレンドした(46rpmで75分間ブレンディング)。
2. ブレンド中、粉末に水を噴霧することによって粉末ブレンドを造粒した。噴霧された水の量は、乾燥粉末の重量の15%であった。
3. 顆粒を、50 で一晩乾燥させた。
4. 乾燥した顆粒を、T u r b u l a ミキサーを使用して、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤)と46rpmで10分間、混合した。
5. 錠剤を、素錠重量が100mgになるように圧縮した。

30

【0 4 4 3】

コーティング分散液の調製

以下の表に示される組成でコーティング分散液を調製した。以下のステップに従って、分散液を調製した。

1. イソプロピルアルコール、水、及びセバシン酸ジブチルを容器(容器A)内でブレンドすることによって、希釈混合物を調製した。
2. E u d r a g i t 懸濁液を、(容器A内の)希釈混合物の約半分を別の容器(容器B)に移すことによって調製した。その後、混合中にE u d r a g i t L 1 0 0 及びE u d r a g i t S 1 0 0 を容器Bにゆっくりと添加した。その後、容器B内のE u d r a g i t 懸濁液を更に30~60分間混合した。
3. 高剪断ミキサーで混合しながら、容器A内の残りの希釈混合物に、タルクをゆっくりと添加した。その後、タルク懸濁液を、高剪断ミキサーで更に10分間混合した。
4. その後、混合中に容器Aのタルク懸濁液をE u d r a g i t 懸濁液(容器B)にゆっくりと注いだ。
5. その後、容器B内の混合物を室温で24時間攪拌した。

40

50

6. 混合物を 0.5 mm のふるいに通した。

7. その後、最終的なコーティング分散液を、コーティングするまで及びコーティング中は連続的に攪拌しながら室温で貯蔵した。

【表 3 4】

商品名	量(g)	供給業者
Eudragit L100 (メタクリル酸コポリマーA型)	39.4	Evonik
Eudragit S100 (メタクリル酸コポリマーB型)	13.22	Evonik
タルク、製薬 M グレード	13.22	Imerys
セバシン酸ジブチル USP/NF	10.18	Merck
イソプロピルアルコール	594.36	-
精製水	20.44	-
合計	690.82	

10

【0 4 4 4】

錠剤のコーティング (50 g バッチサイズ)

錠剤は、直径 12 cm のステンレスパンコーター、及び標準のスプレーノズルを使用してコーティングした。コーティング重量の増加は、異なるコーティング期間後に錠剤試料の重量を量ることによって決定した。以下の噴霧パラメータを使用した：

20

コーティングパンの回転速度：20 ~ 30 rpm

製品温度：24 ~ 27。

ポンプ流量：250 ~ 260 µl / 分

スプレーノズルの空気圧：0.25 bar

【0 4 4 5】

錠剤のインビトロ溶出

錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、上記実施例 6 に概説されたプロトコル (リン酸緩衝液段階で界面活性剤の不在下、100 rpm のパドル回転速度での USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3 に従う比較試験) 及び上記実施例 20 に概説されたプロトコル (添加された界面活性剤 Tween 80 の不在下、100 rpm での FaSSIF 緩衝液における USP < 711 > / Ph. Eur. 2.9.3 に従う標準インビトロ溶出試験のための一般プロセス) に従って分析した。特定の時点での溶出値は、以下で見ることができる。

30

【表 3 5】

		溶出(%)				
		HCl 2時間	緩衝液 15分	緩衝液 30分	緩衝液 60分	緩衝液 120分
リン酸塩 緩衝液、 pH6.8	錠剤 1	0	0	0	14.3	75.8
	錠剤 2	0	0	0	44.9	87.0
	平均	0	0	0	29.6	81.4
FaSSIF	錠剤 1	0	0	0	36.1	75.7
	錠剤 2	0	0	0	30.3	72.2
	平均	0	0	0	33.2	73.9

40

【0 4 4 6】

これらの錠剤からのブデソニド放出は、回腸への放出が大部分となるのを達成するために必要な溶出プロファイルと一致する。ゲル化剤 (ヒプロメロース) と崩壊剤 (クロスビドン) の組み合わせが、正しいインビトロ溶出プロファイルの達成を可能にしたことは特に驚くべきことである。ただし、他の錠剤処方でも所望の放出プロファイルを達成する

50

ことが可能であると予想される。

【0447】

実施例25：ブデソニドカプセルの放出部位のインシリコモデリング

実施例1で調製したカプセル（「ブデソニドカプセル」又は「nefeconブデソニド」）の生理学的薬物動態（PBPK）モデルを、GastroPlus（登録商標）ソフトウェア（Simulations Plus, CA; バージョン9.8.3002）を使用して実行した。

【0448】

実施例2に概説されたプロトコルに従って、酸段階（最初の2時間）、続いて緩衝液段階を伴うブデソニドカプセルのインビトロ放出をPBPKソフトウェアにアップロードした。PBPKモデル予測と測定された薬物動態結果との相関させるため、IVIVC（インビトロインビボ相関）を得た。予測されたC_{max}は、観察されたものよりも速く、高かった。しかしながら、ブデソニドは、小腸において腸壁代謝を受けることが知られている（Seidegard Jet. al. Presystemic elimination of budesonide in man when administered locally at different levels in the gut, with and without local inhibition by ketoconazole. Eur J Pharm Sci. 2008 Nov 15; 35(4): 264 - 70、Raje et al. Evaluation of separate role of intestine and liver in first pass metabolism of budesonide in rat Xenobiotica. 2018 Dec; 48(12): 1206 - 1214）。腸壁代謝をPBPKモデルに導入した後、データの良好な適合を達成した。

【0449】

図23(a)に見ることができるように、IVIVC PBPKモデルは、ブデソニドカプセルが回腸に到達したときにのみブデソニドの放出を開始し、ブデソニドの少なくとも約90%が回腸全体にわたって放出され、残りのわずかな量が回腸に続く腸のセクション（すなわち、盲腸）で放出されることを確認した。したがって、このモデルは、本発明によって定義されるインビトロ放出プロファイルを有する組成物が、腸管内のパイエル板の最高集中部位である回腸へのブデソニドペイロードの放出を達成すること、したがって、この放出プロファイルに適合する任意の組成物が、IgA腎症の治療に有効であることを確認する。

【0450】

Entocort（登録商標）（Tilotts Pharma）からのブデソニドの放出もまた、GastroPlus（登録商標）ソフトウェアを使用してモデル化し、結果は、全てのブデソニドが、製剤が小腸の回腸切片に入る前に放出されたことを示した（図23(b)を参照されたい）。

【0451】

実施例26：カプセル内容物のインビボ放出の研究

実施例1に記載のカプセルと同じ腸溶性コーティングでコーティングされたカプセルが、消化管内でその内容物を放出する場所及び時期を評価するために、研究を実施した。

【0452】

この研究では、VCaps plusサイズ1HPMCカプセルに、75mgのカフェイン、10mgの黒色酸化鉄、及び87.5mgのグルコン酸マンガン脱水物を充填した。実施例1に記載されるカプセル中のコアの総重量を再現するために、140.9mgの砂糖ビーズ（ペレットとも呼ばれる）を添加した。次いで、実施例1に記載のカプセルと同じコーティングプロセス及び同じ装置及び設備を使用して、カプセルを同じ腸溶性コーティングでコーティングした。

【0453】

カフェインは、様々な時点での唾液中のカフェインの出現を測定することによって、カ

10

20

30

40

50

プセルの内容物がいつ放出されたかを決定するためのマーカーとして使用するためにカプセル内に入れられた。カフェインは腸管で放出された後に急速に吸収されるため、唾液中のカフェインの出現は、カプセル開放の感受性マーカーを提供する (Sager et al. Low dose caffeine as a salivary tracer for the determination of gastric water emptying in fed and fasted state: A MRI validation study. Eur J Pharm Biopharm 127: 443 - 452 (2018))。酸化鉄をカプセル内に入れ、磁気共鳴画像法 (MRI) を使用して、酸化鉄を視覚化することによって、消化管を通して移動するカプセルの位置を特定することができるようにした。

10

【0454】

この研究は、12人の健康な若いヒト被験者を対象とした非盲検の単一施設研究として、ドイツのグライフスヴァルトにあるユニバーシティクリニック (University Clinic in Greifswald, Germany) で実施した。被験者は、研究に参加する前3日間にカフェイン含有食品及び飲料を摂取することを中止し、研究前に一晩少なくとも10時間絶食した。

【0455】

各参加者がコップ1杯の水で腸溶性コーティングされたカプセルを摂取する前に、MRIスキャンを行い、唾液試料を得た。その後、最初の4時間は15分毎にMRIスキャンを行い、その後、研究が完了するまで30分毎にMRIスキャンを行った。唾液試料は、各MRIスキャンの1分後に得た。MRI画像化は、1.5テスラの場の強度のSiemens MAGNETOM Avanto MRスキャナ (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) で実施し、Horos 2.2.0 (The Horos Project) を使用して画像データを解析した。全ての測定は、被験者を仰臥位 (仰向けで、頭を上にした状態) で行った。唾液試料を、LCMS 8060システム (島津製作所、京都、日本) を使用して解析し、この目的のために適切に準備した。

20

【0456】

図24は、消化管内の様々な位置のMRI画像を示す。15分及び90分で、カプセルは無傷であり、それぞれ、胃及び空腸内に位置し、270分でカプセルはその内容物を放出し、酸化鉄は回腸内に分散している。

30

カプセルの平均胃内容排出時間 (カプセルが胃から出た時間) は、 58 ± 30 分であった (観察された最も高い胃内容排出時間は112.5分であった)。これらの値は、大型の非崩壊性剤形の通常の胃内容排出時間と一致する (Wilson et al. Chapter 3. Gastrointestinal Transit and Drug Absorption (41~65ページ) In "Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment" J. Dressman及びC. Reppas編 - 2nd. Edition Drug and the Pharmaceutical Sciences Vol. 193 Marcel Dekker, NY, NY ISBN - 13: 978 - 1 - 4200 - 7733 - 9 (2010))。いずれのカプセルも胃内での崩壊を示さなかった。

40

【0457】

未希釈の唾液中のカフェインの測定濃度が 10 ng/ml の最初の時点が、「唾液カフェイン出現」とみなされた。以下の表に示されるように、唾液中のカフェインの最初の出現までの平均時間は、カプセル摂取後238分であり、標準偏差は47分であり、範囲は158~345分であった。カフェインが唾液中に最初に出現した時間から個体の胃内容排出時間を差し引いた後、小腸に入った後のカフェインの放出時間は平均 181 ± 31 分 (範囲120~233分) として計算された。これらの値は、腸溶性コーティングされたカプセルの開封及びカフェインの放出が、通常の小腸通過時間 (3.5~4.5時間 (210~270分)) の範囲内に十分に収まったことを示す (Wilson et al

50

. Chapter 3 . Gastrointestinal Transit and Drug Absorption (41 ~ 65 ページ) In " Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment " J . Dressman 及び C . Reppas 編 - 2nd . Edition Drug and the Pharmaceutical Sciences Vol . 193 Marcel Dekker , NY , NY ISBN - 13 : 978 - 1 - 4200 - 7733 - 9 (2010)) 。

【 0458 】

以下の表は、胃内容排出時間 (MRI によって決定される)、唾液カフェイン出現時間、及び胃内容排出後の唾液カフェイン出現時間の個別結果及び平均結果を示す。

10

【表 36】

被験者	胃内容排出時間 (分)	摂取後の唾液カフェイン 出現までの時間(分)	胃内容排出後の唾液カフェイン 出現までの時間(分)
001	53	203	150
002	83	255	173
003	68	255	188
004	23	218	195
005	38	218	180
006	113	345	233
007	8	218	210
008	53	218	165
009	68	285	218
010	53	233	180
011	98	255	158
012	38	158	120
平均	58	238	181
SD	30	47	31

20

【 0459 】

唾液中にカフェインが初めて出現した時間及び対応する MRI 画像中の酸化鉄の位置に基づいて、腸溶性コーティングされたカプセルは、12 人の被験者のうち 11 人において回腸内で開封され、内容物が放出された。したがって、本研究では、実施例 1 に記載される腸溶性コーティング及びカプセルが一貫して、カプセルの内容物を回腸に放出することが確認される。実施例 1 に含まれるビーズは、カプセル開封後にブデソニドの放出を開始し、放出の大部分は 1 時間以内に発生する。3.5 ~ 4.5 時間のビーズの平均小腸通過時間 (Wilson et al . Chapter 3 . Gastrointestinal Transit and Drug Absorption (41 ~ 65 ページ) In " Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment " J . Dressman 及び C . Reppas 編 - 2nd . Edition Drug and the Pharmaceutical Sciences Vol . 193 Marcel Dekker , NY , NY ISBN - 13 : 978 - 1 - 4200 - 7733 - 9 (2010)) と、カプセルが小腸に到達してから開封するまでの平均時間 (本研究では 181 分) と、更にビーズからのブデソニドの大部分の放出に必要な時間 (約 1 時間) とを比較すると、ブデソニドの大部分がビーズから遠位回腸に放出され、したがってそこに位置するパイエル板を標的とすると結論付けることができる。

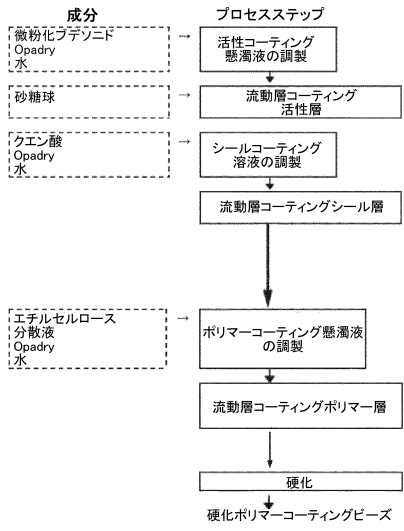
30

40

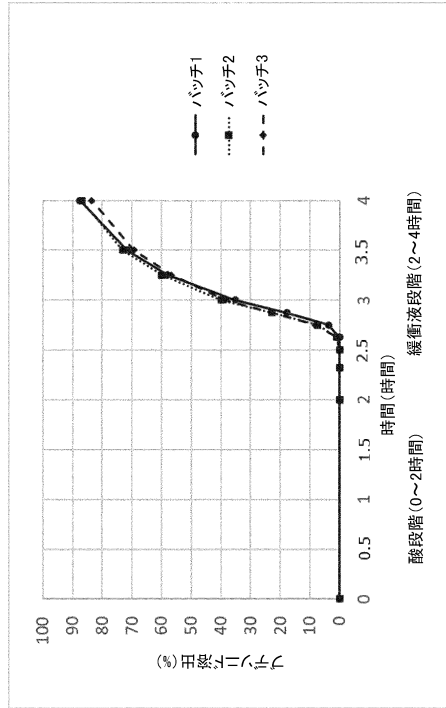
50

【 図 面 】

【 図 1 】



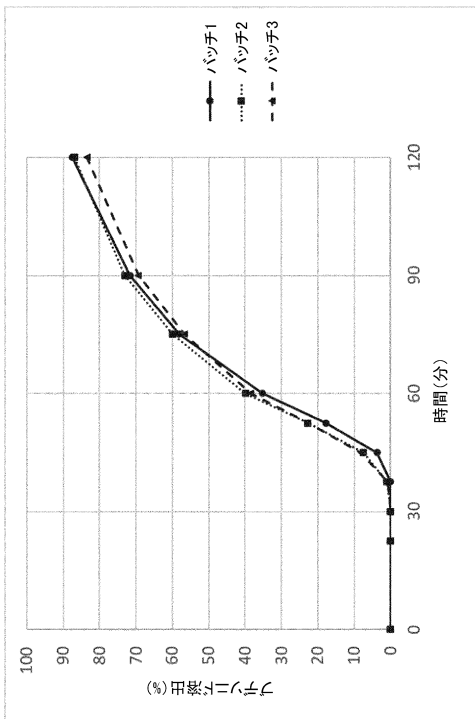
【 図 2 】



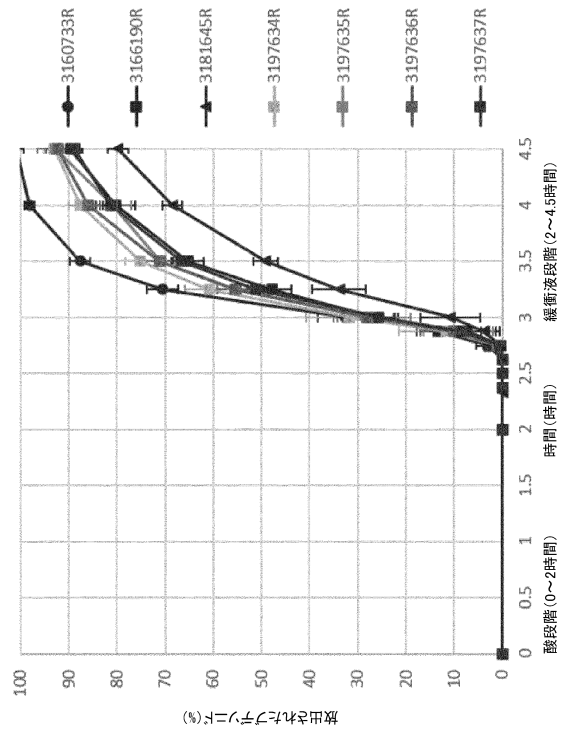
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

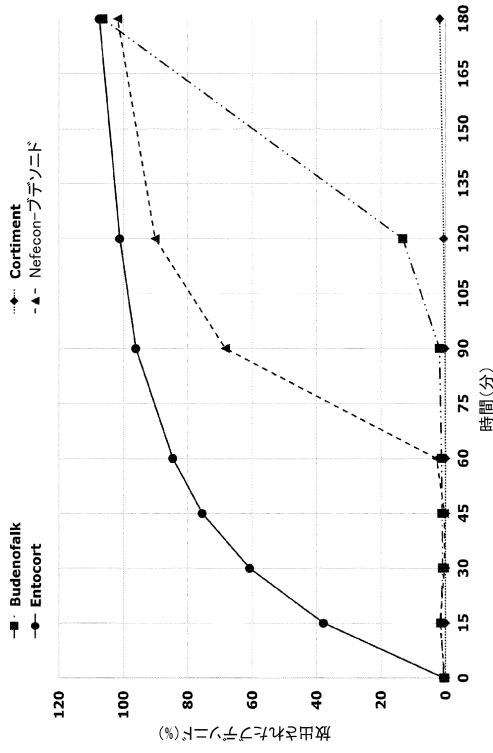


30

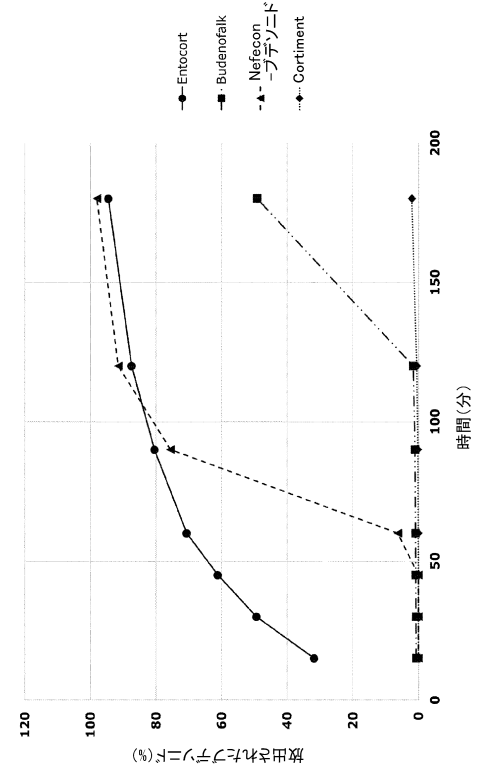
40

50

【 図 5 】



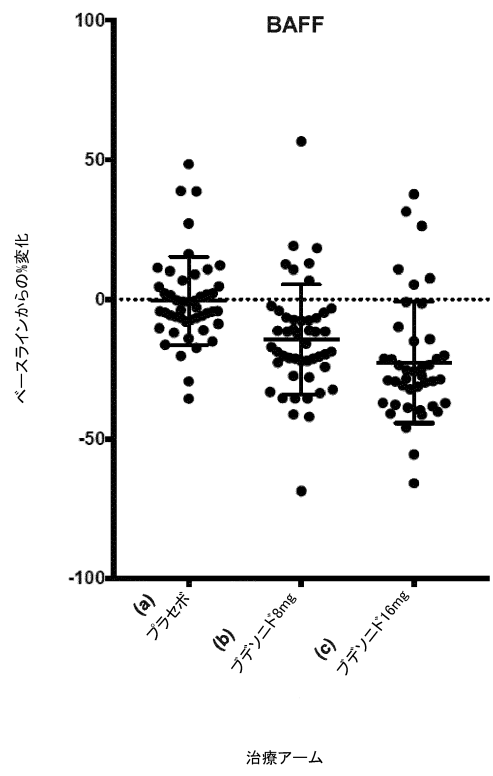
【 図 6 】



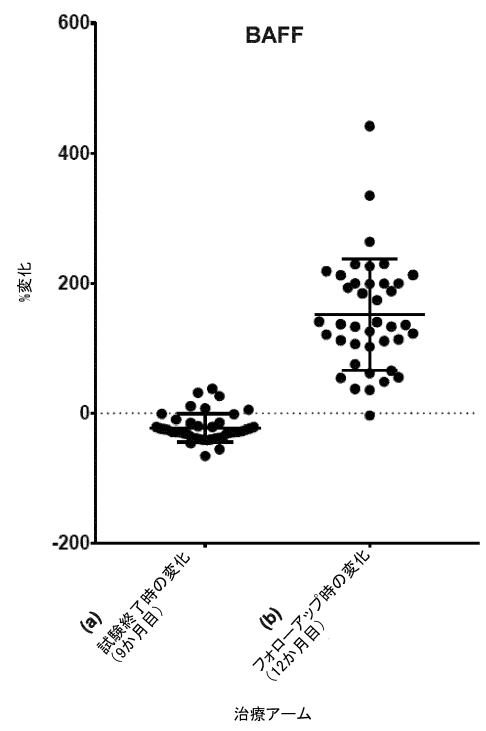
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

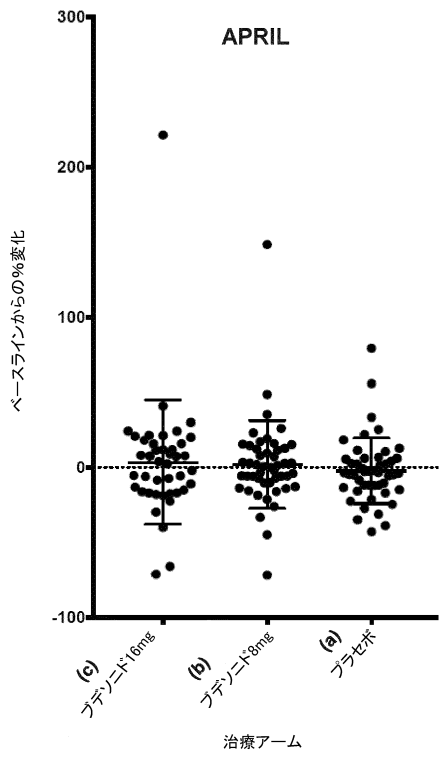


30

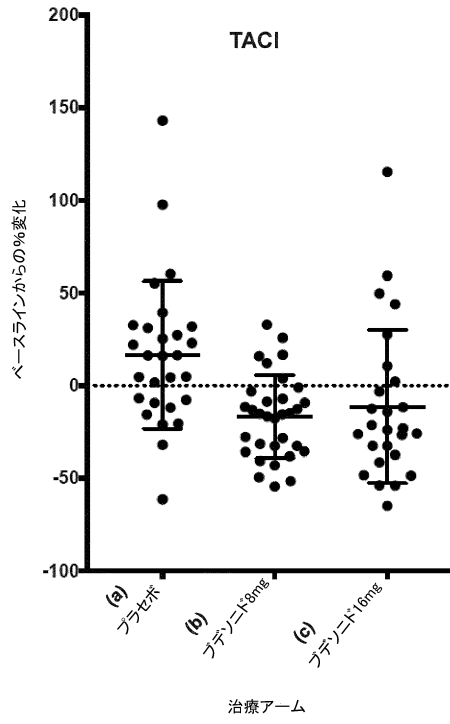
40

50

【 図 9 】



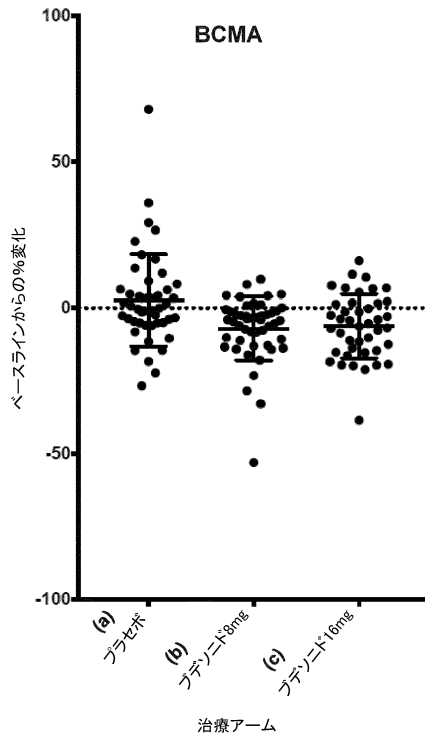
【 図 10 】



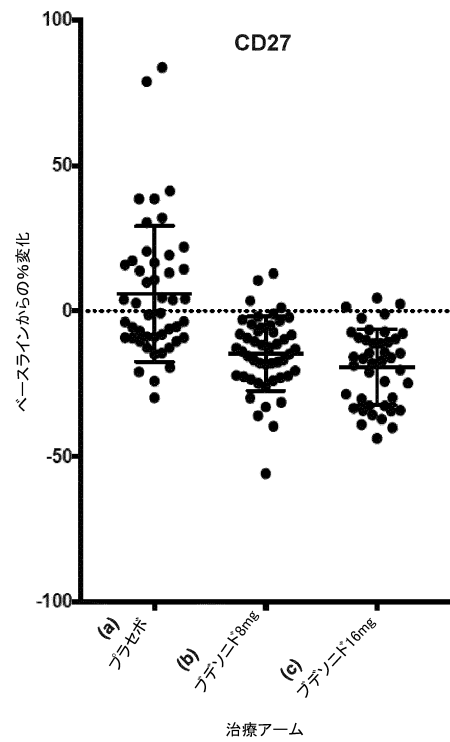
10

20

【 図 11 】



【 図 12 】

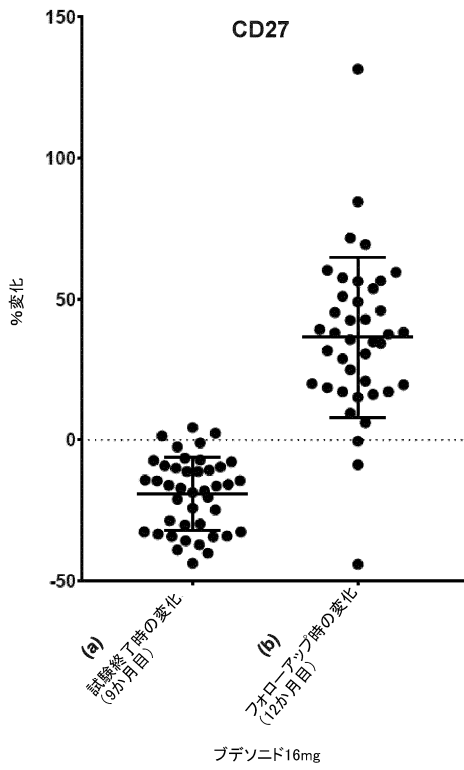


30

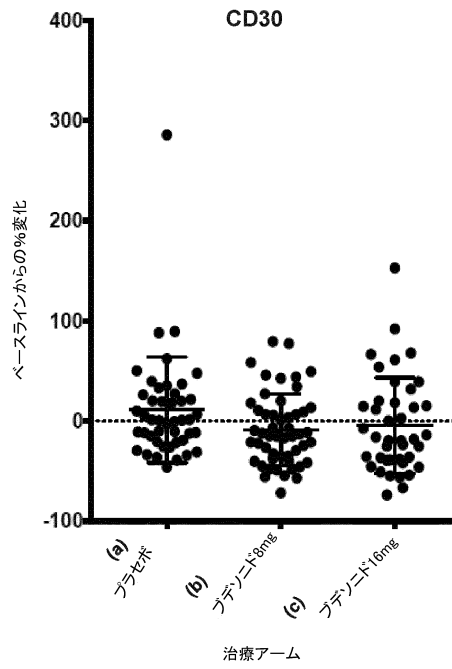
40

50

【 図 1 3 】



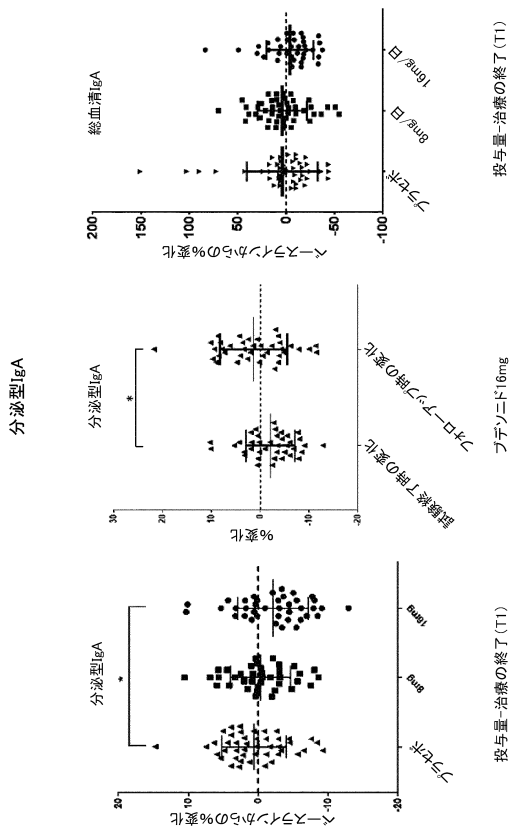
【 図 1 4 】



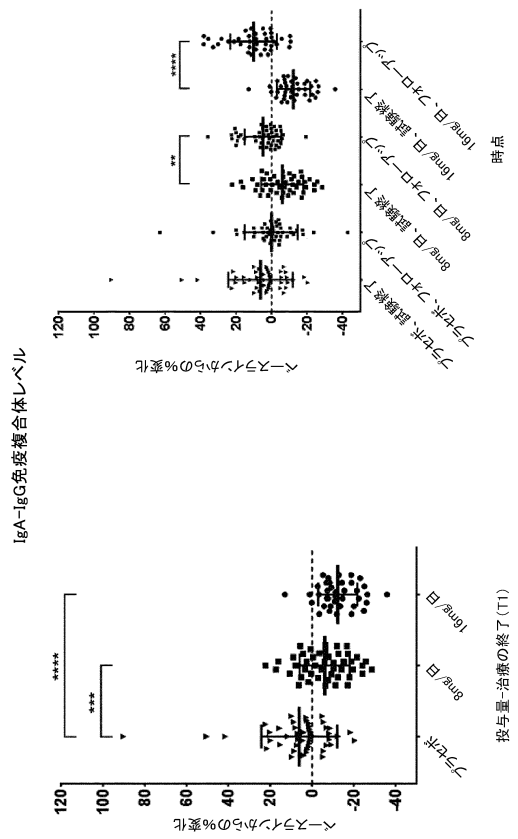
10

20

【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

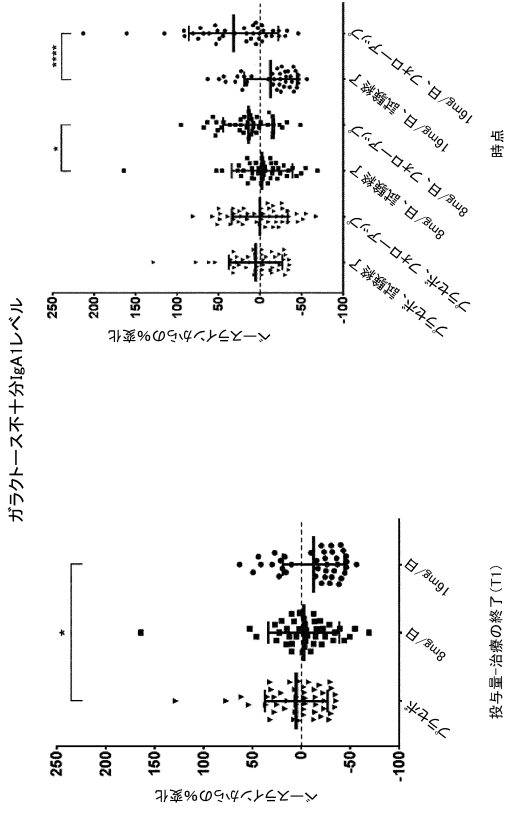


30

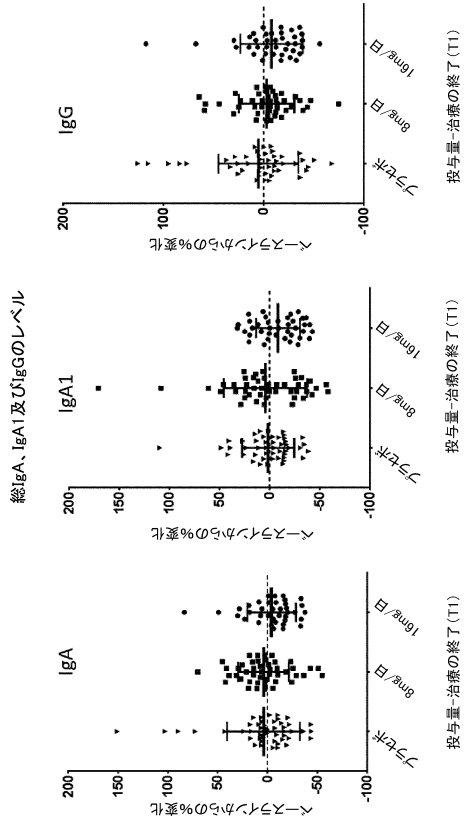
40

50

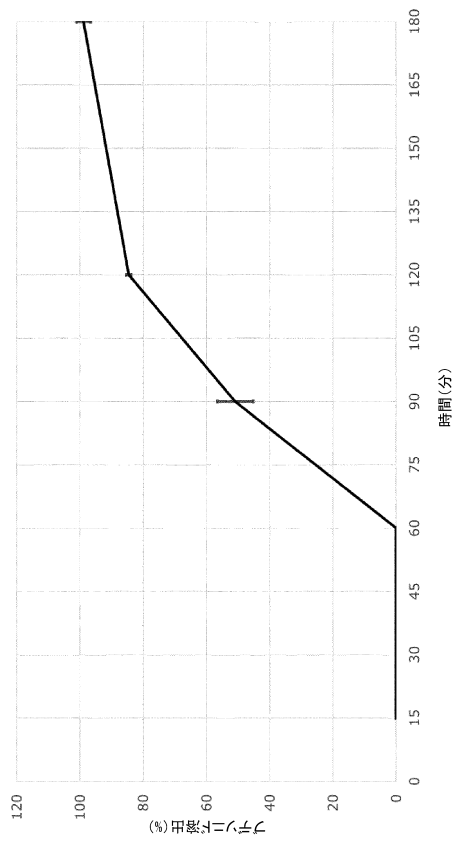
【 図 1 7 】



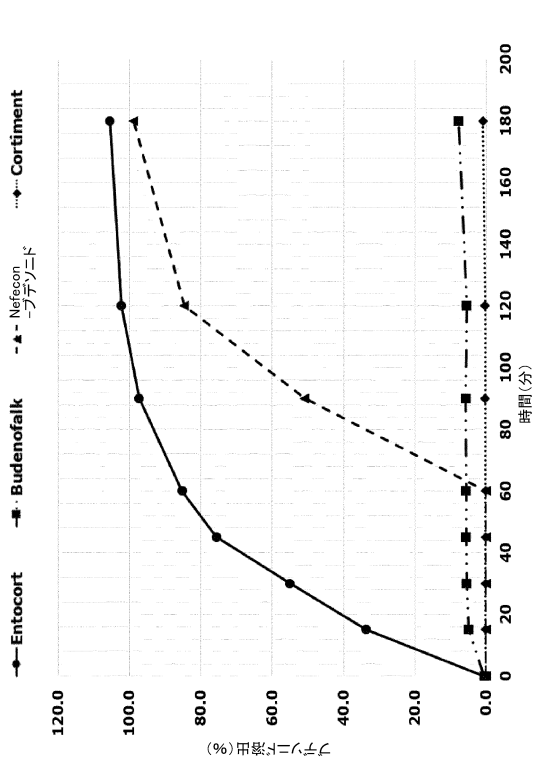
【 図 1 8 】



【 図 1 9 】



【 図 2 0 】



10

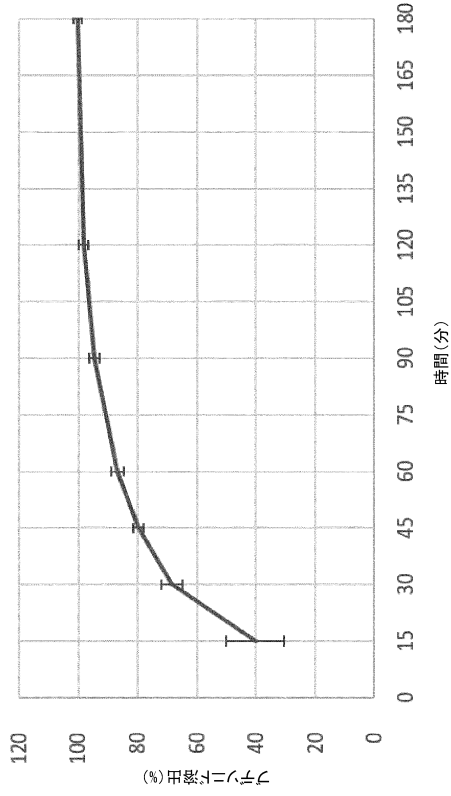
20

30

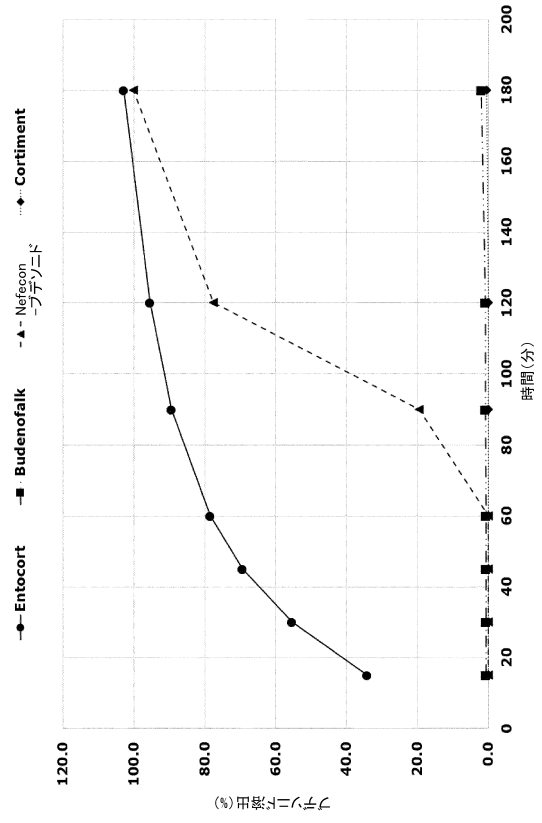
40

50

【 図 2 1 】



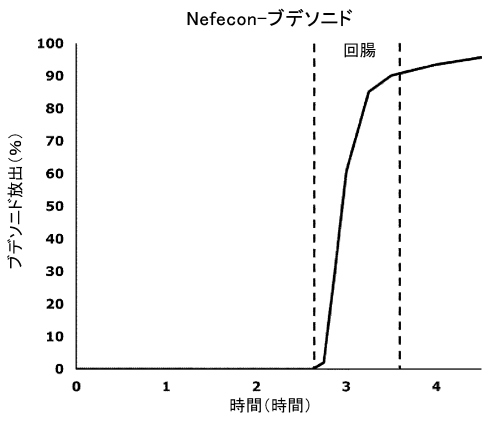
【 図 2 2 】



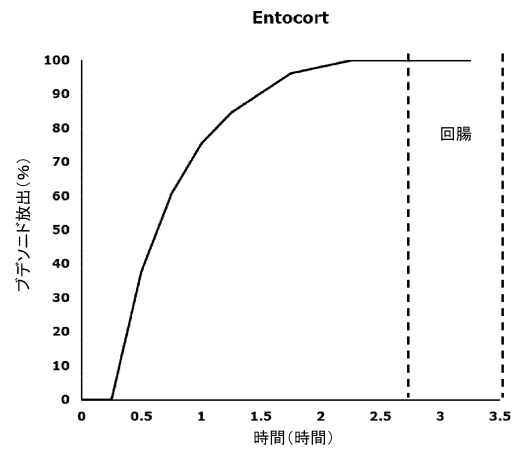
10

20

【 図 2 3 a 】



【 図 2 3 b 】



30

40

50

【 図 2 4 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2023/051680
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/58	A61P13/12
		A61K9/28
		A61K9/48
		A61K9/50
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Calliditas Therapeutics: "Prospectus", / 4 June 2020 (2020-06-04), pages 1-135, XP093032866, Retrieved from the Internet: URL:https://www.sec.gov/Archives/edgar/dat a/1795579/000110465920070680/tm2019773-4_4 24b4.htm [retrieved on 2023-03-20] page 105 - page 114 ----- -/--	1-30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 March 2023	29/03/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hoff, Philippe	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2023/051680

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FELLSTRÖM BENGT C ET AL: "Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 389, no. 10084, 28 March 2017 (2017-03-28), pages 2117-2127, XP085040799, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0 the whole document</p> <p>-----</p>	1-30
X	<p>WO 2009/138716 A1 (ARCHIMEDES DEV LTD [GB]; WATTS PETER [GB]; DYER ANN MARGARET [GB]) 19 November 2009 (2009-11-19) cited in the application page 1, last paragraph - page 2, paragraph 4 page 3, paragraph 1; examples 1,2</p> <p>-----</p>	4-27
X	<p>US 2018/256606 A1 (PETEREIT HANS-ULRICH [DE] ET AL) 13 September 2018 (2018-09-13) paragraph [0133]; figure 1; example 4</p> <p>-----</p>	4-6, 8, 11, 12, 22-27
A	<p>WO 99/47144 A1 (PHARMALINK BASLAEKEMEDEL AB [SE]) 23 September 1999 (1999-09-23) claims; examples</p> <p>-----</p>	1-30

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/051680

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009138716 A1	19-11-2009	CN 102088962 A	08-06-2011
		DK 2278958 T3	20-01-2014
		EP 2278958 A1	02-02-2011
		ES 2452265 T3	31-03-2014
		HK 1158510 A1	20-07-2012
		JP 5608641 B2	15-10-2014
		JP 2011519967 A	14-07-2011
		PL 2278958 T3	30-05-2014
		US 2011104269 A1	05-05-2011
		WO 2009138716 A1	19-11-2009
		US 2018256606 A1	13-09-2018
AU 2003266351 A1	25-05-2004		
BR 0315740 A	06-09-2005		
CA 2502371 A1	13-05-2004		
CN 1688295 A	26-10-2005		
DE 10250543 A1	19-05-2004		
EP 1556016 A1	27-07-2005		
ES 2312853 T3	01-03-2009		
IL 167334 A	30-11-2010		
JP 4819362 B2	24-11-2011		
JP 2006508087 A	09-03-2006		
KR 20050083847 A	26-08-2005		
MX PA05004573 A	23-11-2005		
PL 206707 B1	30-09-2010		
SI 1556016 T1	28-02-2009		
US 2006204576 A1	14-09-2006		
US 2018256606 A1	13-09-2018		
WO 2004039357 A1	13-05-2004		
WO 9947144 A1	23-09-1999	AT 224195 T	15-10-2002
		AU 749199 B2	20-06-2002
		BR 9908838 A	12-12-2000
		CA 2317796 A1	23-09-1999
		CN 1293572 A	02-05-2001
		DE 69902999 T2	05-06-2003
		EP 1056461 A1	06-12-2000
		ES 2181407 T3	16-02-2003
		JP 4326696 B2	09-09-2009
		JP 2002506824 A	05-03-2002
		KR 20010041204 A	15-05-2001
		WO 9947144 A1	23-09-1999

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	9/52	(2006.01)	A 6 1 K	9/52
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34

(32)優先日 令和4年11月16日(2022.11.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(31)優先権主張番号 2217146.6

(32)優先日 令和4年11月16日(2022.11.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

グルーニングスベーゲン 1 8

(72)発明者 サンボルト , カリ

スウェーデン , 7 5 6 5 5 ウプサラ , ヴィクベージェン 1 2

(72)発明者 ペダーセン , クリスチャン オレ アンドレアス

スウェーデン , 7 5 2 2 0 ウプサラ , クロッカーガタン 1 6

F ターム (参考) 4C076 AA60 BB01 CC03 CC17 DD38 DD38H DD38M DD41 DD41H DD41M
DD46 DD46H DD46M DD67 EE07J EE09J EE11 EE11J EE12 EE12J EE16J
EE20J EE23 EE23H EE23M EE25J EE32 EE32H EE32J EE32M EE33J EE48
EE48J EE57J FF22 FF25 FF31 GG17
4C086 AA01 AA02 DA12 MA02 MA03 MA05 MA37 MA52 NA06 ZA81
ZB08

【要約の続き】

腎症を有する患者に該組成物を投与するステップを含む。

【選択図】図5