

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5752677号
(P5752677)

(45) 発行日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)

(24) 登録日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/454	(2006. 01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 47/36	(2006. 01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/12	(2006. 01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 9/48	(2006. 01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 22 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-511072 (P2012-511072)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月19日 (2010. 5. 19)
 (65) 公表番号 特表2012-526855 (P2012-526855A)
 (43) 公表日 平成24年11月1日 (2012. 11. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/035357
 (87) 国際公開番号 W02010/135396
 (87) 国際公開日 平成22年11月25日 (2010. 11. 25)
 審査請求日 平成23年11月15日 (2011. 11. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/179, 678
 (32) 優先日 平成21年5月19日 (2009. 5. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509307635
 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 アントホニ トウトイノ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
 7974 ニュー プロビデンセ ヒクク
 ソン ドライブ 104
 (72) 発明者 ミチャエル ティー. ケルリ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
 7849 ラケ ホパトコング ロレットタ
 コング ドライブ 43

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-アミノ-2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンの製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カプセル形態の経口製剤であって：1) 当該組成物の全重量の0.1から3重量パーセントの量のボマリドミド；及び2) 当該組成物の全重量の90から99重量パーセントの量の結合剤又は充填剤；を含み、該結合剤又は充填剤がデンプン、マンニトール又はこれらの混合物である、前記経口製剤。

【請求項 2】

ボマリドミドが、当該組成物の全重量の0.5から2重量パーセントの量で存在する、請求項1記載の経口製剤。

【請求項 3】

前記結合剤又は充填剤が、当該組成物の全重量の95から99重量パーセントの量で存在する、請求項1記載の経口製剤。

【請求項 4】

前記結合剤又は充填剤が、デンプン及びマンニトールの混合物である、請求項1記載の経口製剤。

【請求項 5】

前記デンプンが、アルファ化デンプンである、請求項4記載の経口製剤。

【請求項 6】

前記マンニトールが、噴霧乾燥マンニトールである、請求項4記載の経口製剤。

【請求項 7】

10

20

当該組成物の全重量の0.01から1重量パーセントの量の潤滑剤を更に含む、請求項1記載の経口製剤。

【請求項 8】

前記潤滑剤が、当該組成物の全重量の0.1から0.5重量パーセントの量で存在する、請求項7記載の経口製剤。

【請求項 9】

前記潤滑剤が、ステアシルフマル酸ナトリウムである、請求項7又は8記載の経口製剤。

【請求項 10】

重量が62.5mgであるカプセル形態の経口製剤であって： 1) 0.5mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 35mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.16mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を62.5mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

10

【請求項 11】

サイズ4以上のカプセル剤の形で投与される、請求項10記載の製剤。

【請求項 12】

重量が125mgである経口製剤であって： 1) 1mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 70mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.32mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を125mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

20

【請求項 13】

サイズ4以上のカプセル剤の形で投与される、請求項12記載の製剤。

【請求項 14】

重量が250mgである経口製剤であって： 1) 2mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 140mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.64mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を250mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

【請求項 15】

サイズ2以上のカプセル剤の形で投与される、請求項14記載の製剤。

【請求項 16】

重量が180mgである経口製剤であって： 1) 3mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 100.8mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.45mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を180mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

30

【請求項 17】

サイズ2以上のカプセル剤の形で投与される、請求項16記載の製剤。

【請求項 18】

重量が240mgである経口製剤であって： 1) 4mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 134.4mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.6mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を240mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

40

【請求項 19】

サイズ2以上のカプセル剤の形で投与される、請求項18記載の製剤。

【請求項 20】

重量が300mgである経口製剤であって： 1) 5mgのポマリドミドの力価を与える量のポマリドミド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物； 2) 168mgの量のアルファ化デンプン； 3) 0.75mgの量のステアシルフマル酸ナトリウム；及び 4) 当該組成物の全重量を300mgにする量の噴霧乾燥マンニトール；を含む、前記経口製剤。

【請求項 21】

サイズ1以上のカプセル剤の形で投与される、請求項20記載の製剤。

50

【請求項 2 2】

癌、疼痛、黄斑変性、皮膚疾患、肺疾患、石綿関連障害、寄生虫病、免疫不全障害、CNS障害、CNS傷害、アテローム硬化症、睡眠障害、異常ヘモグロビン症、貧血、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、遺伝子疾患、アレルギー性疾患、細菌性疾患、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生疾患又はルペオースを治療、予防又は管理に使用するための、請求項1～21のいずれか1項記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(1. 発明の分野)

ボマリドミド、即ち4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン又はCC-4047の製剤及び剤形を本明細書で提供する。該製剤及び剤形の使用方法も本明細書で提供する。

【背景技術】

【0002】

(2. 背景)

医薬物質は、通常、多様化及び特殊化された機能を果たす1つ又は複数の薬剤と組み合わせて、製剤の一部として投与される。医薬組成物の選択的な使用を介して様々なタイプの剤形を製造することができる。医薬賦形剤は、様々な機能を有し、多くの異なる様式、例えば、可溶化、希釈、増粘、安定化、防腐、着色、着香等により医薬製剤に貢献する。活性医薬物質を製剤する際に一般的に考慮される特性には、生物学的利用能、製造の容易さ、投与の容易さ及び剤形の安定性が含む。製剤される活性医薬物質の特性が変動するため、剤形は、典型的には、有利な物理特性及び医薬特性を達成するために、活性医薬物質に合わせて独自に調整された医薬賦形剤を必要とする。

【0003】

CC-4047としても既知であるボマリドミドは、化学的には4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンと命名されている。ボマリドミドは、例えば、LPS誘発性単球TNF、IL-1、IL-12、IL-6、MIP-1、MCP-1、GM-CSF、G-CSF及びCOX-2生成を阻害する免疫調節化合物である。該化合物は、T細胞の活性化を同時刺激することでも知られている。ボマリドミド及び該化合物の合成方法は、例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている米国特許第5,635,517号に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ボマリドミドは、その多様な薬理特性により、様々な疾患又は障害を治療、予防及び/又は管理するのに有用である。したがって、有利な物理特性及び医薬特性を有するボマリドミドの剤形に関する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

(3. 要旨)

ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物の医薬剤形を本明細書で提供する。ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を本明細書に記載の剤形で使用して、癌、疼痛、黄斑変性、皮膚疾患、肺疾患、石綿関連障害、寄生虫病、免疫不全障害、CNS障害、CNS傷害、アテローム硬化症、睡眠障害、異常ヘモグロビン症、貧血、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、遺伝子疾患、アレルギー性疾患、細菌性疾患、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生疾患及びルペオースなどの(但し、それらに限定されない)疾患及び状態を治療、管理又は予防する方法も本明細書で提供する。

【発明を実施するための形態】

【0006】

(3.1. 定義)

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、化合物を「実質的に含まない」組成物は、組成物が約20重量パーセント未満、より好ましくは約10重量パーセント未満、さらにより好ましくは約5重量パーセント未満、最も好ましくは約3重量パーセント未満の化合物を含むことを意味する。

【0007】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「立体異性体として純粋である」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を指す。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋な組成物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体として純粋な化合物は、約80重量パーセントを超える該化合物の1つの立体異性体及び約20重量パーセント未満の該化合物の他の立体異性体、より好ましくは約90重量パーセントを超える該化合物の1つの立体異性体及び約10重量パーセント未満の該化合物の他の立体異性体、さらにより好ましくは約95重量パーセントを超える該化合物の1つの立体異性体及び約5重量パーセント未満の該化合物の他の立体異性体、最も好ましくは約97重量パーセントを超える該化合物の1つの立体異性体及び約3重量パーセント未満の該化合物の他の立体異性体を含む。

【0008】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「エナンチオマーとして純粋である」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋な組成物を指す。

【0009】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「医薬として許容し得る塩」という用語は、本明細書に使用されているように、サリドマイドの酸性部分又は塩基性部分の塩を含むが、それらに限定されない。塩基性部分は、様々な無機酸及び有機酸と多価な塩を形成できる。当該塩基性化合物の医薬として許容し得る酸付加塩を製造するために使用することができる酸は、無毒性酸付加塩、即ち薬理的に許容し得るアニオンを含む塩を形成する酸である。好適な有機酸としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、酢酸、ギ酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、桂皮酸、オレイン酸、タンニン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルカロン酸、サッカリン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はパモ酸(即ち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)酸が挙げられるが、それらに限定されない。好適な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸又は硝酸が挙げられるが、それらに限定されない。アミン部分を含む化合物は、上記酸に加えて、様々なアミノ酸と医薬として許容し得る塩を形成することができる。本質的に酸性である化学的部分は、様々な医薬として許容し得るカチオンと塩基塩を形成することが可能である。当該塩の例は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム又は鉄塩である。

【0010】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「溶媒和物」という用語は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の溶媒をさらに含む、本明細書に示される化合物又はその塩を指す。溶媒が水の場合は、溶媒和物は水和物である。

【0011】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で加水分解、酸化、又は他の形

10

20

30

40

50

で反応して、化合物を提供することができる該化合物の誘導体を指す。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭酸塩、生加水分解性ウレイド及び生加水分解性リン酸塩類似体などの生加水分解性部分を含むサリドマイドの誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 又は $-ONO_2$ 部分を含むサリドマイドの誘導体が挙げられる。

【0012】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「生加水分解性カルバミン酸塩」、「生加水分解性炭酸塩」、「生加水分解性ウレイド」、「生加水分解性リン酸塩」は:1)化合物の生物活性に干渉しないが、その化合物に取込み、作用の持続時間又は作用の発生などのインピボの有利な特性を付与することができる;或いは2)生物的に不活性であるが、生物的に活性の化合物にインピボで変換される化合物のそれぞれカルバミン酸塩、炭酸塩、ウレイド又はリン酸塩を指す。生加水分解性カルバミン酸塩の例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式アミン及び複素芳香族アミン、並びにポリエーテルアミンが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0013】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「生加水分解性エステル」という用語は:1)化合物の生物活性に干渉しないが、その化合物に取込み、作用の持続時間又は作用の発生などのインピボの有利な特性を付与することができる;或いは2)生物的に不活性であるが、生物的に活性な化合物にインピボで変換される化合物のエステルを指す。生加水分解性エステルの例としては、低級アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル及びコリンエステルが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0014】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「生加水分解性アミド」という用語は:1)化合物の生物活性に干渉しないが、その化合物に取込み、作用の持続時間又は作用の発生などのインピボの有利な特性をその化合物に付与することができる;或いは2)生物的に不活性であるが、生物的に活性な化合物にインピボで変換される化合物のアミドを指す。生加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0015】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「治療する」「治療すること」及び「治療」という用語は、患者が特定の疾患若しくは障害に罹っている間に生じ、該疾患若しくは障害の重症度を軽減するか、又は該疾患若しくは障害の進行を遅延若しくは緩慢化させる作用を意図する。

【0016】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「予防する」、「予防すること」及び「予防」という用語は、疾患若しくは障害或いはその1つ又は複数の症候の発生、再発若しくは蔓延の防止を指す。「予防する」、「予防すること」及び「予防」という用語は、患者が特定の疾患又は障害に罹る前に生じ、該疾患若しくは障害の重症度を抑制又は軽減する作用を意図する。

40

【0017】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「管理する」、「管理すること」及び「管理」という用語は、疾患若しくは障害に既に罹っている患者の特定の疾患若しくは障害の再発を防止すること、及び/又は疾患若しくは障害に罹った患者が緩解状態を維持する時間を長引かせることを包含する。該用語は、疾患若しくは障害の発端、展開及び/又は持続をモジュレートすること、或いは患者が疾患若しくは障害に回答する形態を変化させることを包含する。

50

【 0 0 1 8 】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「約」という用語は、組成物又は剤形の成分の投与量、量又は重量パーセントに関連して用いられる場合は、特定の投与量、量又は重量パーセントから得られる効果と同等の薬理的効果を提供することが当業者によって認識される投与量、量又は重量パーセントが包含されることを意味する。具体的には、「約」という用語は、特定の投与量、量又は重量パーセントの30%、25%、20%、15%、10%又は5%内の投与量、量又は重量パーセントを包含することを意図する。

【 0 0 1 9 】

本明細書に用いられているように、及び特に指定する場合を除いて、「安定な」という用語は、製剤又は剤形に関連して用いられる場合は、製剤又は剤形の活性成分が特定の時間にわたって溶解状態を維持し、有意に劣化若しくは凝集しないか、又は(例えばHPLCによって測定される)他の形の変性を生じないことを意味する。いくつかの実施態様において、化合物の約70パーセント以上、約80パーセント以上又は約90パーセント以上が特定期間後に溶解状態を維持する。

【 0 0 2 0 】

(4. 詳細な説明)

ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物の医薬剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、該剤形は、患者に対する経口投与に好適である。他の実施態様において、本明細書で提供される剤形は、有利な物理特性及び/又は薬理特性を示す。当該特性としては、アッセイの容易さ、含有量の均一性、製造に応じた流動特性、溶解性及び生物学的利用能並びに安定性が挙げられるが、それらに限定されない。一部の実施態様において、本明細書で提供される剤形は、冷蔵することなく少なくとも約12ヶ月、少なくとも約24ヶ月又は少なくとも約36ヶ月の貯蔵寿命を有する。

【 0 0 2 1 】

本明細書で提供される医薬組成物及び剤形を含むキットも本明細書で提供する。疾患又は状態を治療、管理及び/又は予防する方法であって、当該治療、管理及び/又は予防を必要とする患者に対して本明細書で提供される医薬組成物又は剤形を投与することを含む方法も本明細書で提供する。

【 0 0 2 2 】

(4.1. 組成物及び剤形)

一実施態様において、約1、5、10、15、20、25、30、50、75、100、150又は200mg以上の量の活性成分、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む、ヒトに対する経口投与に好適な単一単位剤形であって、該活性成分がボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物である単一単位剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、活性成分の量は、約0.1から約100mg、約0.5から約50mg、約0.5から約25mg、約1mgから約10mg、約0.5から約5mg、又は約1mgから約5mgである。一実施態様において、活性成分の量は約0.5mgである。別の実施態様において、活性成分の量は約1mgである。別の実施態様において、活性成分の量は約2mgである。別の実施態様において、活性成分の量は約5mgである。

【 0 0 2 3 】

本明細書で提供される医薬組成物及び製剤を、それぞれ所定の量の活性成分を粉末として、或いは顆粒、水性若しくは非水性液の溶液若しくは懸濁液、水中油エマルジョン又は油中水液体エマルジョンに含むカプセル剤(例えばゲルカップ)、カプレット、錠剤、トローチ剤、菓子錠剤、分散液剤及び懸濁液剤などの個別の剤形として提供することができる。投与が用意であるため、錠剤、カプレット及びカプセル剤が好適な経口単位剤形である。

【 0 0 2 4 】

錠剤、カプレット及びカプセル剤は、典型的には、約50mgから約500mgの医薬組成物(即

10

20

30

40

50

ち活性成分及び賦形剤)を含む。カプセル剤は、任意のサイズであり得る。標準的なサイズの例としては、#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4及び#5が挙げられる。例えば、引用により本明細書中に組み込まれている「レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、Alfonso Gennaro編、第18版、Mack Publishing Company、ペンシルバニア州Eaton(1990)参照。いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるカプセル剤は、サイズ#1以上、#2以上又は#4以上のものである。

【0025】

水は、いくつかの化合物の分解を促進し得るため、活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形を本明細書でさらに提供する。例えば、水の添加(例えば5%)は、経時的な製剤の保存寿命又は安定性などの特性を測定するために、保存寿命、即ち長期的な保存をシミュレートする手段として医薬技術分野で広く許容されている。例えば、Jens T.Carstensenの論文、「薬物安定性:原理と実践(Drug Stability:Principles & Practice)」、第2版、Marcel Dekker、NY(ニューヨーク)州NY、1995、379~380頁参照。実際、水及び熱は、分解を加速させる。したがって、水分及び/又は湿分は、製剤の製造時、操作時、梱包時、保管時、出荷時及び使用時に広く発生するため、製剤に対する水の影響は、甚大であり得る。

【0026】

無水医薬組成物は、無水性が維持されるように調製、保管されるべきである。よって、いくつかの実施態様において、無水組成物を好適な処方キットに含めることができるように、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して、無水組成物を梱包する。好適な梱包材料の例としては、気密密閉箔、プラスチックなど、単位投与容器、プリスターパック及びストリップパックが挙げられるが、それらに限定されない。

【0027】

この点で、活性成分と賦形剤とを無水又は低水分/湿度条件下で混合することにより、該活性成分を含む固体医薬製剤を製造する方法であって、該成分が水を実質的に含まない方法も本明細書で提供する。該方法は、無水又は非吸湿性固体製剤を低水分条件下で梱包することをさらに含むことができる。当該条件を使用することによって、水と接触するリスクを低減し、活性成分の分解を防止又は実質的に低減することができる。

【0028】

無ラクトース医薬組成物及び剤形も本明細書で提供する。第一級又は第二級アミンである活性成分を含む組成物及び剤形は、好ましくは無ラクトースである。本明細書に用いられているように、「無ラクトース」という用語は、ラクトースが存在すれば、その量が、第一級又は第二級アミンである活性成分の分解率を実質的に増大させるのに不十分な量であることを意味する。本明細書で提供される無ラクトース組成物は、当該技術分野で周知である賦形剤を含むことができ、引用により本明細書中に組み込まれているUSP(XXI)/NF(XVI)に列挙されている。

【0029】

一実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.1から約10重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.1から約5重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.1から約3重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.5から約3重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.5から約2重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約1重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医

薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約0.8重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約2重量パーセントを構成する。別の実施態様において、ポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、該組成物の全重量の約1.7重量パーセントを構成する。

【0030】

一実施態様において、本明細書の他の箇所に記載されるように、活性成分と担体、希釈剤、結合剤又は充填剤が直接混合される。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、マンニトールは、噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンは、アルファ化デンプンである。

10

【0031】

一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約70から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約80から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約85から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約90から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約95から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約98重量パーセントを構成する。別の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、該組成物の全重量の約99重量パーセントを構成する。

20

【0032】

一実施態様において、本明細書で提供される剤形は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。一実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約70から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約80から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約85から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約90から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約95から約99重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約98重量パーセントを構成する。別の実施態様において、マンニトール及びデンプンは、該組成物の全重量の約99重量パーセントを構成する。

30

【0033】

一実施態様において、剤形におけるマンニトールとデンプンの比は、約1:1から約1:1.5である。一実施態様において、剤形におけるマンニトールとデンプンの比は、約1:1.3である。

【0034】

別の実施態様において、剤形は、潤滑剤を含む。一実施態様において、剤形は、約0.2、0.3、0.5、0.6又は0.8mgの潤滑剤を含む。別の実施態様において、剤形は、約0.16、0.32、0.64又は0.75mgの潤滑剤を含む。一実施態様において、潤滑剤は、ステアシルフマル酸ナトリウム (PRUV) である。

40

【0035】

一実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.01から約5重量パーセントを構成する。別の実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.01から約1重量パーセントを構成する。別の実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.1から約1重量パーセントを構成する。別の実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.1から約0.5重量パーセントを構成

50

する。別の実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.2から約0.3重量パーセントを構成する。別の実施態様において、潤滑剤、例えばPRUVは、該組成物の全重量の約0.25パーセントを構成する。

【0036】

いくつかの実施態様において、ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を100%未満の純度で得ることが典型的であるため、本明細書で提供される製剤及び剤形を、ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を、指定量の100%純度のボマリドミドの力価を与える量で含む組成物、製剤又は剤形と定義することができる。

10

【0037】

例えば、一実施態様において:1)約0.5、1、2、3、4又は5mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)それぞれ約60、120、250、180、240又は300mgの担体、希釈剤、結合剤又は充填剤とを含む単一単位剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤の量は、それぞれ約62、124、248、177、236又は295mgである。

【0038】

一実施態様において:1)約0.5mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約62.5mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

20

【0039】

剤形の全重量が約62.5mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約35mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

30

【0040】

剤形の全重量が約62.5mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.2mgの量で存在する。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.16mgの量で存在する。

【0041】

一実施態様において:1)約0.5mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約35mgのアルファ化デンプンと;3)約0.16mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を62.5mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。

40

【0042】

一実施態様において:1)約1mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約125mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤

50

、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

【0043】

剤形の全重量が約125mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約70mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

【0044】

剤形の全重量が約125mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.3mgの量で存在する。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.32mgの量で存在する。

【0045】

一実施態様において:1)約1mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約70mgのアルファ化デンプンと、3)約0.32mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を125mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0046】

一実施態様において:1)約2mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約250mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

【0047】

剤形の全重量が約250mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約140mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

【0048】

剤形の全重量が約250mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.6mgの量で存在する。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.64mgの量で存在する。

【0049】

一実施態様において:1)約2mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約140mgのアルファ化デンプンと;3)約0.64mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を250mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0050】

一実施態様において:1)約3mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド

10

20

30

40

50

、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約180mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

【0051】

剤形の全重量が約180mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約100mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

10

【0052】

剤形の全重量が約180mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.5mgの量で存在する。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.45mgの量で存在する。

【0053】

一実施態様において:1)約3mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約100.8mgのアルファ化デンプン;3)約0.45mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を180mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。

20

【0054】

一実施態様において:1)約4mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約240mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

30

【0055】

剤形の全重量が約240mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約135mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

40

【0056】

剤形の全重量が約240mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.6mgの量で存在する。

【0057】

一実施態様において:1)約4mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約134.4mgのアルファ化デンプンと;3)約0.6mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を240mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適で

50

ある。

【0058】

一実施態様において:1)約5mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)医薬として許容し得る賦形剤とを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形の全重量は約300mgである。一実施態様において、該剤形は、サイズ1以上のカプセル剤での投与に好適である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤及び潤滑剤を含む。

【0059】

10

剤形の全重量が約300mgである一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤又は充填剤は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。一実施態様において、賦形剤は、マンニトール及びデンプンの両方を含む。マンニトール及びデンプンの両方が剤形中に存在する一実施態様において、剤形は、約168mgのデンプンを含み、残りの重量はデンプンによって満たされる。一実施態様において、マンニトールは噴霧乾燥マンニトールである。別の実施態様において、デンプンはアルファ化デンプンである。

【0060】

剤形の全重量が約300mgであり、潤滑剤が存在する一実施態様において、潤滑剤はステアシルフマル酸ナトリウムである。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、約0.8mgの量で存在する。一実施態様において、ステアシルフマル酸ナトリウムは、

20

【0061】

一実施態様において:1)約5mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;2)約168mgのアルファ化デンプンと;3)約0.75mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;4)剤形の全重量を300mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含む剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ1以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0062】

別の実施態様において、約0.5mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を含み、冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、該剤形は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。デンプン及びマンニトールの両方が剤形に存在する一実施態様において、デンプンは、約35mgの量で存在し、マンニトールは、組成物の全重量を約62.5mgにする量で存在する。いくつかの実施態様において、該剤形は、約0.2mg又は約0.16mgの量のステアシルフマル酸ナトリウムをさらに含む。いくつかの実施態様において:1)約0.5mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と;約35mgのアルファ化デンプンと;約0.16mgのステアシルフマル酸ナトリウムと;剤形の全重量を62.5mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含み;冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。

30

40

【0063】

別の実施態様において、約1mgのポマリドミドの力価を与える量で存在するポマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を含み、冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、該剤形は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。デンプン及びマンニトールの両方が剤形に存在する一実施態様において、デンプンは、約70mgの量で存在し、マンニトールは、組成物の全重量を約

50

125mgにする量で存在する。いくつかの実施態様において、該剤形は、約0.3mg又は約0.32mgの量のステアシルフマル酸ナトリウムをさらに含む。いくつかの実施態様において：1) 約1mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と；約70mgのアルファ化デンプンと；約0.32mgのステアシルフマル酸ナトリウムと；剤形の全重量を125mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含み；冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ4以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0064】

別の実施態様において、約2mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を含み、冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、該剤形は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。デンプン及びマンニトールの両方が剤形に存在する一実施態様において、デンプンは、約140mgの量で存在し、マンニトールは、組成物の全重量を約250mgにする量で存在する。いくつかの実施態様において、該剤形は、約0.6mg又は約0.64mgの量のステアシルフマル酸ナトリウムをさらに含む。いくつかの実施態様において：1) 約2mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と；約140mgのアルファ化デンプンと；約0.64mgのステアシルフマル酸ナトリウムと；剤形の全重量を250mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含み；冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ2以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0065】

別の実施態様において、約5mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物を含み、冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。いくつかの実施態様において、該剤形は、マンニトール及び/又はデンプンを含む。デンプン及びマンニトールの両方が剤形に存在する一実施態様において、デンプンは、約168mgの量で存在し、マンニトールは、組成物の全重量を約300mgにする量で存在する。いくつかの実施態様において、該剤形は、約0.8mg又は約0.75mgの量のステアシルフマル酸ナトリウムをさらに含む。いくつかの実施態様において：1) 約5mgのボマリドミドの力価を与える量で存在するボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物と；約168mgのアルファ化デンプンと；約0.75mgのステアシルフマル酸ナトリウムと；剤形の全重量を300mgにする量の噴霧乾燥マンニトールとを含み；冷蔵せずに少なくとも約12ヶ月、約24ヶ月又は約36ヶ月にわたって安定である剤形を本明細書で提供する。一実施態様において、該剤形は、サイズ1以上のカプセル剤での投与に好適である。

【0066】

(4.1.1. 第2の活性薬)

一部の実施態様において、1つ又は複数の第2の活性成分をさらに含んでもよいボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物の組成物及び剤形を本明細書で提供する。特定の組合せは、特定の種類の疾患又は障害並びに当該疾患又は障害に伴う状態及び症状の治療に相乗作用的に機能できる。ボマリドミド、又はその医薬として許容し得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物若しくは包接化合物は、特定の第2の活性薬に付随する有害作用を緩和するように、又はその逆に機能することもある。

【0067】

本明細書で提供する製剤及び剤形に含有され得る具体的な第2の活性化合物は、治療、予防又は管理すべき具体的な適応症に応じて異なる。

【 0 0 6 8 】

例えば、癌の治療、予防又は管理では、第2の活性薬としては、セマキサニブ；シクロスポリン；エタネルセプト；ドキシシクリン；ボルテゾミブ；アシピシン；アクリラルピシン；塩化アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタト；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ピゼレシン；硫酸プレオマイシン；プレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチメル；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴル；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドクソルピシン；塩酸ドクソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミツルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩化エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモホシン；イブプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコル；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリル；ミトマルシン；ミトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；マイコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ベルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィメルナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロブラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガラナトリウム；タキソテレ；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタート；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ピンデシン；硫酸ピンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシナート；硫酸ピンロイロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン及び塩酸ゾルピシンが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 6 9 】

他の第2の薬としては、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクリラルピシン；アシルフルベン；アデシベノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドクス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害薬；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン；前立腺癌薬；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィディコリン；アボトーシス遺伝子修飾

10

20

30

40

50

物質;アポトーシス調節薬;アブリン酸;ara-CDP-DL-PTBA;アルギニンデアミナーゼ;アスラ
 クリン;アタメスタン;アトリムスチン;アキシナスタチン1;アキシナスタチン2;アキシナ
 スタチン3;アザセトロン;アザトキシン;アザチロシン;バカチンIII誘導体;バラノール;バ
 チマスタット;BCR/ABLアンタゴニスト;ベンゾクロリン;ベンゾイルスタウロスポリン;ベ
 ータラクタム誘導体;ベータ-アレチン;ベータクラマイシンB;ベツリニン酸;bFGF阻害薬;
 ビカルタミド;ビスアントレン;ビスジリジニルスペルミン;ビスナフィド;ビストラテンA;ビ
 ゼレシン;ブレフレート;プロピリミン;ブドチタン;ブチオニンスルホキシミン;カルシボ
 トリオール;カルホスチンC;カンプトテシン誘導体;カペシタビン;カルボキサミド-アミノ
 -トリアゾール;カルボキシアミドトリアゾール;CaRest M3;CARN700;軟骨由来阻害薬;カル
 ゼレシン;カゼインキナーゼ阻害薬(ICOS);カスタノスペルミン;セクロピンB;セトロレリ
 クス;クロルンス;クロロキノキサリンスルホンアミド;シカプロスト;cis-ポルフィリン;
 クラドリピン;クロミフェン類似体;クロトリマゾール;コリスマイシンA;コリスマイシンB
 ;コンプレタスタチンA4;コンプレタスタチン類似体;コナゲニン;クラムベシジン816;クリ
 スナトール;クリプトフィシン8;クリプトフィシンA誘導体;クラシンA;シクロペンタント
 ラキノ;シクロプラタム;シペマイシン;シタラビンオクホスファート;細胞溶解因子;サ
 イトスタチン;ダクリキシマブ;デシタピン;デヒドロジデムニンB;デスロレリン;デキサメ
 タソン;デキシホスファミド;デクスラゾキサナ;デクスベラパミル;ジアジクオン;ジデム
 ニンB;ジドクス;ジエチルノルスペルミン;ジヒドロ-5-アザシチジン;ジヒドロタキソール
 ;9-;ジオキサマイシン;ジフェニルスピロムスチン;ドセタキセル;ドコサノール;ドラセト
 ロン;ドキシフルリジン;ドキシソルピシン;ドロロキシフェン;ドロナビノール;デュオカル
 マイシンSA;エブセレン;エコムスチン;エデルホシン;エドレコロマブ;エフロールニチン;
 エレメン;エミテフル;エピルピシン;エプリステリド;エストラムスチン類似体;エスト
 ロゲンアゴニスト;エストロゲンアンタゴニスト;エタニダゾール;リン酸エトポシド;エキ
 セメスタン;ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フィルグラスチム;フィナス
 テリド;フラボピリドール;フレゼラスチン;フルアステロン;フルダラビン;塩酸フルオロ
 ダウノルニシン;ホルフェニメクス;ホルメスタン;ホストリエシン;ホテムスチン;ガドリ
 ニウムテキサフィリン;硝酸ガリウム;ガロシタピン;ガニレリクス;ゼラチナーゼ阻害薬;
 ゲムシタピン;グルタチオン阻害薬;ヘプスルファム;ヘレグリン;ヘキサメチレンビスアセ
 トアミド;ヒペリシン;イバンドロン酸;イダルピシン;イドキシフェン;イドラマントン;イ
 ルモホシン;イロマスタット;イマチニブ(Gleevec(登録商標));イミキモド;免疫刺激ペプ
 チド;インシュリン様成長因子-1受容体阻害薬;インターフェロンアゴニスト;インターフ
 エロン;インターロイキン;イオベングアン;ヨードドキシソルピシン;イボメアノール、4-;
 イロブラクト;イルソグラジン;イソベンガゾール;イソホモハリコンドリニンB;イタセトロ
 ン;ジャスプラキノリド;カハラリドF;三酢酸ラメラリン-N;ランレオチド;レイナマイシン
 ;レノグラスチム;硫酸レンチナン;レプトールスタチン;レトロゾール;白血病阻害因子;白
 血球アルファインターフェロン;ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン;ロイプロレ
 リン;レバミソール;リアロゾール;直鎖状ポリアミン類似体;親油性二糖ペプチド;親油性
 プラチナ化合物;リソクリンアミド7;ロバプラチン;ロムブリシン;ロメトレキシソール;ロニ
 ダミン;ロソキサントロン;ロキシリピン;ルルトテカン;ルテチウムテキサフィリン;リソ
 フィリン;溶解性ペプチド;マイタンシン;マンノスタチンA;マリマスタット;マソプロコー
 ル;マスピン;マトリライシン阻害薬;マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬;メノガリ
 ル;メルパロン;メテレリン;メチオニナーゼ;メトクロプラミド;MIF阻害薬;ミフェプリス
 トーン;ミルテホシン;ミリモスチン;ミトグアゾン;ミトラクトール;ミトマイシン類似体;
 ミトナフィド;ミトトキシン線維芽成長因子-サボリン;ミトキサントロン;モファロテン;
 モルグラモスチム;エルピツクス;ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン;モノホスホリル脂質A+マ
 イコバクテリア細胞壁sk;モビダモール;マスタード抗癌薬;マイカペルオキシドB;マイコ
 バクテリア細胞壁抽出物;ミリアボロン;N-アセチルジナリン;N-置換ベンズアミド;ナファ
 レリン;ナグレスチブ;ナロキソン+ペンタゾシン;ナパビン;ナフテルピン;ナルトグラスチ
 ム;ネダプラチン;ネモルピシン;ネリドロロン酸;ニルタミド;ニサマイシン;酸化窒素調節薬
 ;酸化窒素酸化防止剤;ニトルリン;オブリメルセン(Genasense(登録商標));06-ベンジルグ

10

20

30

40

50

アニン;オクトレオチド;オキセノン;オリゴヌクレオチド;オナプリストン;オندانセトロン;オندانセトロン;オラシン;経口サイトカイン誘導物質;オルマプラチン;オサテロン;オキサリプラチン;オキサウノマイシン;パクリタキセル;パクリタキセル類似体;パクリタキセル誘導体;パラウアミン;パルミトイルリゾキシシン;パミドロン酸;パナキシトリオール;パノミフェン;パラバクチン;パゼリプチン;ペガスパルガーゼ;ペルデシン;ポリ硫酸ペントサンナトリウム;ペントスタチン;ペントロゾール;ペルフルブロン;ペルホスファミド;ペリリルアルコール;フェナジノマイシン;酢酸フェニル;ホスファターゼ阻害薬;ピシバニル;塩酸ピロカルピン;ピラルピシン;ピリトレキシム;プラセチンA;プラセチンB;ブラスミノゲン活性体阻害薬;プラチナ錯体;プラチナ化合物;プラチナ-トリアミン錯体;ポルフィメルナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニソン;プロピルビスアクリドン;プロスタグランジンJ2;プロテアソム阻害薬;タンパク質A系免疫調節薬;タンパク質キナーゼC阻害薬;タンパク質キナーゼC阻害薬;微細藻類;タンパク質チロシンホスファターゼ阻害薬;プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害薬;プルプリン;ピラゾロアクリジン;ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン結合体;rafアンタゴニスト;ラルチトレキシド;ラモセトロン;rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬;ras阻害薬;ras-GAP阻害薬;脱メチル化レトリプチン;レニウムRe186エチドロネート;リゾキシシン;リボザイム;RIIレチナミド;ロヒツキン;ロムルチド;ロキニメックス;ルビギノンB1;ルボキシル;サフィンゴール;サイントピン;SarCNU;サルコフィトールA;サルグラモスチム;Sdi 1擬態;セムスチン;セネセン誘導阻害薬1;センスオリゴヌクレオチド;シグナル伝達阻害薬;シゾフィラン;ソブゾキサシン;ナトリウムボロカプテイト;フェニル酢酸ナトリウム;ソルベロール;ソマトメジン結合タンパク質;ソネルミン;スパルフォス酸;スピカマイシンD;スピロムスチン;スプレノペンチン;スポンギスタチン1;スクアラミン;スチピアミド;ストロメリシン阻害薬;スルフィノシン;超活性血管作動性腸ペプチドアンタゴニスト;スラジスタ;スラミン;スワインソニン;タリムスチン;タモキシフェンメチオジン;タウロムスチン;タザロテン;テコガランナトリウム;テガフル;テルラピリリウム;テロメラーゼ阻害薬;テモボルフィン;テニボシド;テトラクロロデカオキシド;テトラゾミン;タリブラスチン;チオコラリン;トロンボポイエチン;トロンボポイエチン擬態;チマルファシン;チモポイエチン受容体アゴニスト;チモトリナン;チロイド刺激ホルモン;錫エチルエチオプルプリン;チラパザミン;二塩化チタノセン;トプセンチン;トレミフェン;翻訳阻害薬;トレチノイン;トリアセチルウリジン;トリシリピン;トリメトレキセート;トリプトレリン;トロピセトロン;ツロステリド;チロシンキナーゼ阻害薬;チルホスチン;UBC阻害薬;ウベニメクス;尿生殖洞由来成長阻害因子;ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト;バプレオチド;バリオリンB;ベラレソル;ベラミン;ベルジンス;ベルテボルフィン;ビノレルピン;ピンキサルチン;ピタキシシン;ボロゾール;ザノテロン;ゼニプラチン;ジラスコルブ及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 7 0 】

さらに他の第2の活性薬としては、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、複数骨髄腫細胞におけるアポトーシスの誘導物質(例えば、TRAILなど)、スタチンス、セマキサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシシクリン、ボルテゾミブ、オブリメルセン(Genasense(登録商標))、レミカデ、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタソン(Decadron(登録商標))、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチン、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、Arisa(登録商標)、タキソール、タキソテレ、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、キセローダ、CPT-11、インターフェロンアルファ、ベグ化インターフェロンアルファ(例えば、PEG INTRON-A)、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リボソームダウノルピシン、シタラビン、ドセタキソール、パシリタキセル、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、デカルバジン、ビノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ピアキシシン、ブスルファン、プレドニソン、ビスホスホネート、三酸化砒素、ピンクリスチン、ドキシソルピシン(Doxil(登録商標))、パシリタキセル、ガンシクロビル、アド

リアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム(Emcyt(登録商標))、スリンダク及びエトポシドが挙げられるが、それらに限定されない。

【0071】

別の実施態様において、治療、予防又は管理すべき適応症に応じた具体的な第2の薬の例を、そのすべてが全面的に本明細書中に組み込まれている以下の参考文献に見出すことができる。米国特許第6,281,230号及び第5,635,517号;米国公開第2004/0220144号、第2004/0190609号、第2004/0087546号、第2005/0203142号、第2004/0091455号、第2005/0100529号、第2005/0214328号、第2005/0239842号、第2006/0154880号、第2006/0122228号及び第2005/0143344号;並びに米国仮出願第60/631,870号。

【0072】

疼痛の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、抗鬱薬、抗痙攣薬、抗高血圧症薬、抗不安薬、カルシウムチャネル遮断薬、筋弛緩薬、非麻薬性鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、抗炎症薬、cox-2阻害薬、免疫調節薬、アルファ-アドレナリン受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、免疫抑制薬、コルチコステロイド、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔薬、NMDAアンタゴニスト、及び例えば医師用卓上参考書(Physician's Desk Reference)2003に見出される他の治療薬などの疼痛を治療又は予防するのに使用する従来の治療薬が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、サリチル酸アセテート(Aspirin(登録商標))、セレコキシブ(Celebrex(登録商標))、Enbrel(登録商標)、ケタミン、ガバペンチン(Neurontin(登録商標))、フェニトイン(Dilantin(登録商標))、カルバマゼピン(Tegretol(登録商標))、オキシカルバゼピン(Trileptal(登録商標))、バルプロ酸(Depakene(登録商標))、硫酸モルフィン、ヒドロモルホン、プレドニソン、グリセオフルビン、ペントニウム、アレンドロネート、ジフェンヒドラミド、グアネチジン、ケトロラク(Acular(登録商標))、チロカルシトニン、ジメチルスルホキシド(dimethylsulfoxide)(DMSO)、クロニジン(Catapress(登録商標))、プレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、ブピバカイン、リドカイン、アセタミノフェン、ノルトリプチリン(Pamelor(登録商標))、アミトリプチリン(Elavil(登録商標))、イミプラミン(Tofranil(登録商標))、ドキシピン(Sinequan(登録商標))、クロミプラミン(Anafranil(登録商標))、フルオキセチン(Prozac(登録商標))、セルトラリン(Zoloft(登録商標))、ナプロキセン、ネファゾドン(Serzone(登録商標))、ベンラファキシン(Effexor(登録商標))、トラゾドン(Desyrel(登録商標))、ブプロピオン(Wellbutrin(登録商標))、メキシレチン、ニフェジピン、プロプラノロール、トラマドール、ラモトリギン、バイオックス、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトルファン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、チザニジン及びフェノキシベンズアミンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0073】

黄斑変性及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、ステロイド、感光剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、好中球因子、血管新生調節薬、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、植物エストロゲン、抗炎症化合物若しくは抗血管形成化合物、又はそれらの組合せが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、ベルテポルフィン、ブルリチン、新脈管形成抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、ペントキシフィリン、錫エチオプルプリン、モテキサフィン、ルセンティス、ルテチウム、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-1-メチルエチリジンビス(オキシ)プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、ラタノプロスト(米国特許第6,225,348号参照)、テトラシクリン及びその誘導体、リファマイシン及びその誘導体、マクロライド、メトロニダゾール(米国特許第6,218,369号及び第6,015,803号)、ゲニステイン、ゲニスチン、6'-O-Malゲニスチン、6'-O-Acゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6'-O-Malダイジン、6'-O-Acダイジン、グリシテイン、グリシチン、6'-O-Malグリシチン、ピオカニンA、ホルモノネチン(米国特許第6,001,368号)、トリアムシノロンアセトミド、デキサメタゾン(米国特許第5,770,589号)、サリドマイド、グルタチオン(米国特許第5,632,984号)、塩基性線維芽細胞成長因子(basic fibr

10

20

30

40

50

oblast growth factor)(bFGF)、形質転換成長因子b(transforming growth factor b)(TGF-b)、脳由来好中球因子(brain-derived neurotrophic factor)(BDNF)、プラスミノゲン活性体因子2型(plasminogen activator factor type 2)(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、ミラバント及びRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に挙げた参考文献のすべてが引用により組み込まれている。

【0074】

皮膚病の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、角質溶解薬、レチノイド、 α -ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、ステロイド及び免疫調節薬が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、5-フルオロウラシル、マソプロコール、トリクロロ酢酸、サリチル酸、乳酸、乳酸アンモニウム、尿素、トレチノイン、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、コルチコステロイド、トランスレチン酸、並びにヒト胎盤コラーゲン、動物胎盤コラーゲン、ダーマロゲン、アロダーム、ファシア、シメトラ、オートロゲン、ジデルム、ジブラスト、レソプラスト及びイソラゲンなどのコラーゲンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0075】

肺高血圧症及び関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、抗凝血薬、利尿薬、強心配糖体、カルシウムチャネル遮断薬、血管拡張薬、プロスタシクリン類似体、エンドセリンアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例えば、PDE V阻害薬)、エンドペプチダーゼ阻害薬、脂質降下薬、トロンボキサン阻害薬、及び肺動脈圧を降下させることが知られている他の治療薬が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、ワルファリン(Coumadin(登録商標))、利尿薬、強心配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼン、ニフェジピン、プロスタシクリンなどの血管拡張薬(例えば、プロスタグランジンI₂(prostaglandin I₂)(PGI₂)、エポプロステノール(epoprostenol)(EPO、Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、酸化窒素(nitric oxide)(NO)、ボセンタン(Tracleer(登録商標))、アムロジピン、エポプロステノール(Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、プロスタシクリン、タダラフィン(Cialis(登録商標))、シムバスタチン(Zocor(登録商標))、オマパトリラート(Vanlev(登録商標))、イルベサルタン(Avapro(登録商標))、プラバスタチン(Pravachol(登録商標))、ジゴキシン、L-アルギニン、イロprost、ベータprost及びシルデナフィル(Viagra(登録商標))が挙げられるが、それらに限定されない。

【0076】

石綿関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、アントラシクリン、プラチナ、アルキル化薬、オブリメルセン(Genasense(登録商標))、シスプラチナ、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、タキソテレ、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リボソームダウノルビシン、シタラビン、ドキシタキソール、パシリタキセル、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロナート、ピアキシン、ブスルファン、プレドニソン、ビスホスホネート、三酸化砒素、ビンクリスチン、ドキシルビシン(Doxil(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、ミトマイシンC、メパクリン、チオテパ、テトラシクリン及びゲムシタビンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0077】

寄生虫病の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、クロロキン、キニン、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシシクリン、クリンダマイシン、メフロキン、ハロファントリン、プリマキン、ヒドロキシクロロキン、プログアニル、アトバクオン、アジトロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモクス、ベンズニダゾール、アンホテリシンB、五価アンチモン化合物(例えば、ス

10

20

30

40

50

チボグルクロン酸ナトリウム)、インターフェロンガンマ、イトラコナゾール、デッドブ
ロマスチゴートとBCGの組合せ、ロイコポリン、コルチコステロイド、スルホンアミド、
スピラマイシン、IgG(血清)、トリメトプリム及びスルファメトキサゾールが挙げられる
が、それらに限定されない。

【 0 0 7 8 】

免疫不全障害の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、アン
ピシリン、テトラシクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナ
マイシン及びエリスロマイシンなどの(但し、それらに限定されない)抗生物質(治療又は
予防);アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル及びリバビリンなどの(但し、それら
に限定されない)抗ウイルス薬;免疫グロブリン;血漿;レバミソール及びイソプリノシンな
どの(但し、それらに限定されない)免疫増強薬;ガンマグロブリン、伝達因子、インター
ロイキン及びインターフェロンなどの(但し、それらに限定されない)生物学的製剤;チミ
ンなどの(但し、それに限定されない)ホルモン;B細胞刺激薬(例えば、BAFF/BLyS)、サイ
トカイン(例えば、IL-2、IL-4及びIL-5)、成長因子(例えば、TGF-)、抗体(例えば、抗C
D40及びIgM)、オリゴヌクレオチド含有非メチル化CpGモチーフ及びワクチン(例えば、ウ
イルス及び腫瘍ペプチドワクチン)などの(但し、それらに限定されない)その他の免疫学
的薬剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 7 9 】

CNS障害の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、オピオイ
ド;レボドーパ、L-DOPA、コカイン、 -メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン
、ベンゾトロピン、パルギリン、メシル酸フェノドルパム、カベルゴリン、二塩酸プラミ
ペキソール、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドーパ、メシル
酸ペルゴリド、シネメットCR及びシメトレルなどの(但し、それらに限定されない)ドーパ
ミンアゴニスト又はアンタゴニスト;イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン及び
イソカルボキサジドなどの(但し、それらに限定されない)MAO阻害薬;トルカポン及びエン
タカポンなどの(但し、それらに限定されない)COMT阻害薬;サリチル酸フィソスチグミン
、硫酸フィソスチグミン、臭化フィソスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオ
スチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロフォニウム、タクリン、塩化プラリドキシム
、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム、
ピリドスチグミン及びデメカリウムなどの(但し、それらに限定されない)コリンエステラ
ーゼ阻害薬;ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリ
ウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロ
キシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキ
セート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、マイコフェニ
レートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、
ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サル
サレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセタミノフェン、インドメタシン、ス
リンダック、メフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、
ジクロフェナク、フルルピンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム
、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、
オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチ
オグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、アウラノフィン、メトトレキセート、コルキ
シン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズブロマロン又はベ
ータメタゾン及び他のグルココルチコイドなどの(但し、それらに限定されない)抗炎症薬
;並びにメトクロプロミド、ドムペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロル
プロマジン、トリメトベンズアミド、オndanセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジ
ン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナ
ミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメン
ヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル、メトピマジン
、ナピロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

カナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン及びそれらの混合物などの(但し、それらに限定されない)抗嘔吐薬が挙げられるが、それらに限定されない。

【0080】

CNS傷害及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、免疫調節薬、免疫抑制薬、抗高血圧症薬、抗痙攣薬、線維芽細胞溶解薬、抗血小板薬、抗精神病薬、抗鬱薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アマンタジン並びにCNS傷害/損傷及び関連症候群の患者に使用される他の既知又は従来の薬剤が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、ステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン、デキサメタソン及びベータメタソンなどの(但し、それらに限定されない)グルココルチコイド);
ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセタミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルピンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェン
ブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、アウラノフィン、メトトレキセート、コルキシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロンを含むが、それらに限定されない抗炎症薬;db-cAMPを含むが、それに限定されないcAMP類似体;l-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dl-トレオ-メチルフェニデート、l-エリスロ-メチルフェニデート、d-エリスロ-メチルフェニデート、dl-エリスロ-メチルフェニデート、及びそれらの混合物を含むメチルフェニデート薬を含む薬剤;並びにマンニトール、フロセミド、グリセロール及び尿素などの(但し、それらに限定されない)利尿薬が挙げられるが、それらに限定されない。

【0081】

機能障害性睡眠及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、三環式抗鬱薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗てんかん薬(ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、レビチラセタム、トピラメート)、抗不整脈薬、ナトリウムチャネル遮断薬、選択的炎症伝達物質阻害薬、オピオイド薬、第2の免疫調節化合物、複合薬、及び睡眠治療に使用される他の既知又は従来の薬剤が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、ニューロンチン、オキシコンチン、モルフィネ、トピラメート、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、カルバマゼピン、レボドーパ、L-DOPA、コカイン、-メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、パルギリン、メシル酸フェノドルパム、カベルゴリン、二塩酸ブラミベキソール、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドーパ、メシル酸ベルゴリド、シネメットCR、シメトレル、イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、サリチル酸フィソスチグミン、硫酸フィソスチグミン、臭化フィソスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム、塩化エドロフォニウム、タクリン、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス

、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセタミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、アウラノフィン、メトトレキセート、コルキシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ベータメタゾン、並びに他のグルココルチコイド、メトクロプロミド、ドムペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル、メトピマジン、ナピロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0082】

異常ヘモグロビン症及び関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用できる第2の活性薬の例としては、IL-2(組換えIL-11(「rIL2」)及びカナリボックスIL-2を含む)、IL-10、IL-12及びIL-18などのインターロイキン;インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベータ-1a及びインターフェロンガンマ-1b及びインターフェロンガンマ-1bなどのインターフェロン;及びG-CSF;ヒドロキシ尿素;ブチレート又はブチレート誘導体;酸化窒素;ヒドロキシ尿素;HEMOXIN(商標)(NIPRISAN(商標);米国特許第5,800,819号参照);クロトリマゾール及びトリアリールメタン誘導体などのガルドスチャネルアンタゴニスト;デフェロキサミン;タンパク質C;並びに血液、又はHemospan(商標)若しくはHemospan(商標)PS(サンガルト)などの血液代用物の輸血剤が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0083】

(4.2. 剤形を製造するための方法)

30

本明細書で提供される剤形を製薬方法のいずれかによって製造することができるが、いずれの方法も、活性成分を、1つ又は複数の必要な成分を構成する賦形剤と結合させる工程を含む。概して、該組成物は、活性成分と、液体賦形剤若しくは微細固体賦形剤又はその両方とを均一に混合(例えば直接ブレンド)し、次いで必要であれば、生成物を所望の形態に成形すること(例えば転圧などの圧密化)によって製造される。望ましい場合には、錠剤を標準的な水性又は非水性技法によりコーティングすることができる。

【0084】

本明細書で提供される剤形を、場合により1つ又は複数の補助成分とともに圧縮又は成形によって製造することができる。上記賦形剤及び/又は表面活性剤若しくは分散剤と場合により混合された粉末又は顆粒などの易流動性の形の活性薬を好適な装置で圧縮することによって圧縮錠剤を製造することができる。不活性液体希釈剤で加湿された粉末化合物の混合物を好適な装置で成形することによって成形錠剤を製造することができる。本明細書で提供される剤形のカプセル化を、メチルセルロース、アルギン酸カルシウム又はゼラチンを使用して実施することができる。

40

【0085】

いくつかの実施態様において、活性成分及び賦形剤は、直接ブレンドされ、例えばカプセルに装填されるか、又はそのまま錠剤に圧縮される。直接ブレンディングは、圧密化法を使用する製造時に成分の空中浮遊粒子によって引き起こされ得る有害な健康効果を軽減又は解消することができるため、直接ブレンド剤形は、特定の場合において圧密化(例えば転圧)剤形より有利であり得る。

50

【0086】

直接ブレンド製剤は、最終剤形、例えば錠剤又はカプセル剤に加工される前に1つのブレンディング工程、即ち活性薬と賦形剤とのブレンディング工程しか必要としないため、特定の場合において有利であり得る。これは、空中浮遊粒子又は粉塵の生成を最小限に抑えることができるのに対して、転圧法は粉塵を生成しやすい。転圧法では、圧密化材料が、さらなる処理のためにより小さい粒子に粉碎されることが多い。粉碎処理は、製造におけるこの工程の目的が材料の粒径を小さくすることであるため、かなりの量の空中浮遊粒子を生成し得る。次いで、粉碎材料は、最終的な剤形の製造の前に、他の成分とブレンドされる。

【0087】

10

特定の活性成分、特に低溶解度の化合物については、活性成分の溶解率の向上に役立てるために、活性成分の粒径を微粉末まで減じさせる。溶解率の向上は、活性成分を胃腸管に効果的に吸収させるために必要であることが多い。しかし、微粉末を直接ブレンドし、カプセルに充填するために、賦形剤は、好ましくは、成分を直接ブレンド法に好適なものとする特定の特性を提供すべきである。当該特性の例としては、許容し得る流動特性が挙げられるが、それに限定されない。したがって、一実施態様において、得られた混合物を直接ブレンド法に好適なものとする特性、例えば良好な流動特性を提供することができる賦形剤の使用、及び該賦形剤を含む組成物を本明細書で提供する。

【0088】

(4.2.1. 篩分)

20

本発明の医薬組成物を製造するための方法は、好ましくは、活性成分及び賦形剤（複数可）の篩分を含む。一実施態様において、活性成分は、約200ミクロンから約750ミクロンの孔を有する篩に通される。別の実施態様において、活性成分は、約200ミクロンから約400ミクロンの孔を有する篩に通される。一実施態様において、活性成分は、約300ミクロンから約400ミクロンの孔を有する篩に通される。使用される賦形剤（複数可）に応じて、篩の孔が異なる。例えば、崩壊剤及び結合剤は、約430ミクロンから約750ミクロン、約600ミクロンから約720ミクロン、又は710ミクロンの孔に通される。潤滑剤は、典型的には、より小さい穴、例えば約150ミクロンから約250ミクロンの篩に通される。一実施態様において、潤滑剤は、約210ミクロンの篩孔に通される。

【0089】

30

(4.2.2. ブレブレンディング)

成分が篩分された後に、賦形剤と活性成分が拡散混合機で混合される。一実施態様において、混合時間は、約1分間から約50分間、約5分間から約45分間、約10分間から約40分間、又は約10分間から約25分間である。別の実施態様において、混合時間は約15分間である。

【0090】

2種以上の賦形剤を使用する場合は、賦形剤を活性成分と混合する前に、約1分間から約20分間、又は約5分間から約10分間にわたってタンブルブレンダーで混合することができる。

【0091】

40

(4.2.3. 転圧)

一実施態様において、場合により、コンパクターの排出部にハンマーミルが取り付けられたローラコンパクターにブレブレンドを通すことができる。

【0092】

(4.2.4. 最終ブレンド)

潤滑剤、例えばステアリルフマル酸ナトリウムを使用する場合は、プロセスの最後に潤滑剤をブレブレンドと混合して、医薬組成物を完成させる。この追加的な混合は、約1分間から約10分間、又は約3分間から約5分間に及ぶ。

【0093】

(4.2.5. カプセル封入)

50

次いで、例えばカプセル充填機又は回転式錠剤プレスを使用して、製剤混合物を所望のサイズのカプセルシェルにカプセル封入する。

【0094】

(4.3. キット)

本明細書で提供される医薬組成物又は剤形を含む医薬パック又はキットも提供する。キットの例は、医薬品又は生物製品の製造、使用又は販売を管理する政府機関によって規定された書式の通知書を含み、その通知書は、人間への投与に向けた製造、使用又は販売の機関による承認を反映している。

【0095】

(4.4 治療、予防及び管理方法)

本明細書で提供する製剤、組成物、又は剤形を使用して、特定の疾患又は障害を治療、予防及び/又は管理する方法を本明細書で提供する。

【0096】

疾患又は障害の例としては、癌、血管形成を伴う障害、複合性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome)(「CRPS」)、黄斑変性(Macular Degeneration)(「MD」)及び関連症候群を含むがそれらに限定されない疼痛、皮膚病、肺障害、石綿関連障害、寄生虫病、免疫不全障害、CNS障害、CNS傷害、アテローム硬化症及び関連障害、機能不全性睡眠及び関連障害、異常ヘモグロビン症及び関連障害(例えば、貧血)、TNF 関連障害並びに他の様々な疾患及び障害が挙げられるが、それらに限定されない。

【0097】

癌及び前癌状態の例としては、Mullerらの米国特許第6,281,230号及び第5,635,517号、2004年11月4日に公開された公開第2004/0220144A1号(脊髄形成異常症候群の治療(Treatment of Myelodysplastic Syndrome));2004年2月12日に公開された公開第2004/0029832A1号(様々な種類の癌の治療(Treatment of Various Types of Cancer));及び2004年5月6日に公開された公開第2004/0087546号(骨髄増殖性疾患の治療(Treatment of Myeloproliferative Diseases))を含むZeldisの様々な米国特許公開に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。例としては、また、2004年12月2日に公開されたWO2004/103274号に記載されているものが挙げられる。これらの参考文献のすべてが引用により全面的に本明細書中に組み込まれている。

【0098】

癌の特定の例としては、黒色腫などの皮膚癌;リンパ節癌;乳癌;頸癌;子宮癌;胃腸管癌;肺癌;卵巣癌;前立腺癌;結腸癌;直腸癌;口の癌;脳の癌;頭及び首の癌;喉の癌;精巣癌;腎臓癌;膵臓癌;骨癌;脾臓癌;肝臓癌;膀胱癌;喉頭癌;鼻路癌;及びAIDS関連癌が挙げられるが、それらに限定されない。該化合物は、多発性骨髄腫並びに急性白血病及び慢性白血病、例えば、リンパ芽球性白血病、骨髄性白血病、リンパ球性白血病及び骨髄球性白血病などの血液及び骨髄の癌を治療するのに有用である。本明細書で提供する化合物を、原発腫瘍又は転移腫瘍を治療、予防又は管理するのに使用することができる。

【0099】

他の癌としては、進行性悪性腫瘍、アミロイドシス、神経芽腫、髄膜腫、血管外皮細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性膠腫、再発性悪性膠腫、未分化星状細胞腫、未分化乏突起細胞腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC&D結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、カロタイプ急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia)(CLL)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、拡散性大B細胞リンパ腫、低級小胞リンパ腫、転移性黒色腫(眼黒色腫を含むが、それに限定されない局所的黒色腫)、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液癌、婦人科肉腫、軟組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常、ホルモン難治性前立腺癌、切除高リスク軟組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンストレームマクロ(大)グロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、男性ホルモン独立前立腺癌、男性ホルモン依存IV段階非転移性前立

10

20

30

40

50

腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、乳頭甲状腺癌、小胞甲状腺癌、延髄甲状腺癌及び平滑筋腫が挙げられるが、それらに限定されない。特定の実施態様において、癌は、転移性である。別の実施態様において、癌は、化学療法又は放射線に対して難治性又は抵抗性である。

【0100】

一実施態様において、疾患又は障害は、引用により全面的に組み込まれている、2006年2月9日に公開された米国公開第2006/0030594号に開示されている再発性、難治性及び抵抗性の白血病を含む慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病などの様々な形の白血病である。

【0101】

「白血病」という用語は、血液形成組織の悪性新生物を指す。白血病としては、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病が挙げられるが、それらに限定されない。白血病は、従来の治療に対して再発性、難治性又は抵抗性であり得る。「再発性」という用語は、治療後に白血病が緩解した患者が骨髄に白血病細胞を復活させ、正常な血球が減少する状況を指す。「難治性又は抵抗性」という用語は、患者が、集中治療後も、骨髄に残留する白血病細胞を有する状況を指す。

【0102】

別の実施態様において、疾患又は障害は、非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)を含む様々な種類のリンパ腫である。「リンパ腫」という用語は、細網内皮系及びリンパ系において生じる異種の新生物群を指す。「NHL」は、リンパ節、骨髄、脾臓、肝臓及び胃腸管を含む免疫系の部位におけるリンパ球の悪性モノクローナル増殖を指す。NHLの例としては、マンツル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma) (MCL)、中間体分化のリンパ球性リンパ腫、中間体リンパ球性リンパ腫(intermediate lymphocytic lymphoma) (ILL)、拡散性分化不良リンパ球性リンパ腫(poorly differentiated lymphocytic lymphoma) (PDL)、中心細胞性リンパ腫、拡散性小非正円形細胞リンパ腫(diffuse small-cleaved cell lymphoma) (DSCCL)、小胞リンパ腫、及び顕微鏡で見ることができない任意の種類 of マンツル細胞リンパ腫(結節性、拡散性、芽球性及び外套帯リンパ腫)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0103】

望ましくない血管形成を伴う、又はそれによって特徴づけられる疾患及び障害の例としては、炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患、遺伝子疾患、アレルギー疾患、細菌性疾患、眼新生血管疾患、脈絡膜新生血管疾患、網膜新生血管疾患及び皮膚潮紅(角の血管新生)が挙げられるが、それらに限定されない。望ましくない血管形成を伴う、又はそれによって特徴づけられる疾患及び障害の具体例としては、関節炎、子宮内膜症、クローン病、心不全、進行性心不全、腎障害、内毒血症、毒素ショック症候群、骨関節炎、レトロウイルス複製、消耗、髄膜炎、シリカ誘発線維症、石綿誘発線維症、獣医学的障害、悪性腫瘍に伴うカルシウム過剰血症、卒中、循環器系ショック、歯根膜炎、歯齦炎、大球性貧血、難治性貧血及び5q欠失症候群が挙げられるが、それらに限定されない。

【0104】

疼痛の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年9月15日に公開の米国特許公開第2005/0203142号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体的な種類の疼痛としては、侵害性疼痛、神経性疼痛、侵害性疼痛と神経性疼痛の混合疼痛、内臓痛、片頭痛、頭痛及び手術後疼痛が挙げられるが、それらに限定されない。

【0105】

侵害性疼痛の例としては、化学的火傷若しくは熱傷、皮膚の切断、皮膚の挫傷、骨関節炎、リウマチ様関節炎、腱炎及び筋筋膜疼痛に伴う疼痛が挙げられるが、それらに限定されない。

【0106】

神経性疼痛の例としては、I型CRPS、II型CRPS、反射交感神経性異栄養症(reflex sympathetic dystrophy)(RSD)、反射神経血管性異栄養症、反射異栄養症、交感神経維持疼痛症候群、灼熱痛、骨のズーデック萎縮、痛覚神経異栄養症、肩手症候群、外傷後異栄養症、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、癌関連疼痛、幻肢痛、線維筋痛、慢性疲労症候群、脊髄傷害性疼痛、中枢卒中後疼痛、神経根障害、糖尿病性神経痛、卒中後疼痛、梅毒性神経痛、並びにピンクリスチン及びベルケードなどの薬物によって引き起こされるものなどの他の神経痛状態が挙げられるが、それらに限定されない。

【0107】

本明細書に用いられているように、「複合性局所疼痛症候群」、「CRPS」及び「CRPS及び関連症候群」という用語は、自然発生的であるか、誘起的であるかにかかわらず、異痛症(通常は痛くない刺激に対する有痛応答)及び痛覚過敏(通常は小さな痛みしか感じない刺激に対する過大応答)を含む疼痛;刺激事象に比例しない疼痛(例えば、踝捻挫後に何年も続く苛酷な痛み);単一の末梢神経分布に限定されない局所疼痛;及び栄養性皮膚変化(髪及び爪の成長異常及び皮膚潰瘍)に伴う自律神経失調症(例えば、水腫、血流の変化及び多汗症)の1種以上によって特徴づけられる慢性疼痛障害を指す。

【0108】

MD及び関連症候群の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年5月13日公開の米国特許公開第2004/0091455号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、萎縮性(乾燥)MD、滲出性(湿潤)MD、年齢関連黄斑症(age-related maculopathy)(ARM)、脈絡膜血管新生(choroidal neovascularisation)(CNV M)、網膜色素上皮細胞剥離(pigment epithelium detachment)(PED)及び網膜色素上皮細胞(retinal pigment epithelium)(RPE)の萎縮が挙げられるが、それらに限定されない。

【0109】

皮膚疾患の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年9月29日に公開の米国公開第2005/0214328A1号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、角化症及び関連症状、表皮の過大成長、座瘡及び皺によって特徴づけられる皮膚疾患又は障害が挙げられるが、それらに限定されない。

【0110】

本明細書に用いられるように、「角化症」という用語は、光線性角化症、脂漏性角化症、角化棘細胞腫、毛包性角化症(ダリエ病)、逆毛包性角化症、掌蹠角皮症(palmoplantar keratoderma)(PPK、底側掌蹠角皮症)、毛孔性角化症及びスタッコ角化症を含むが、それらに限定されない角質層の限局性過大成長の存在によって特徴づけられる表皮上の任意の病変を指す。「光線性角化症」という用語は、また、老化性角化症、老年性角化症、老年性ゆうぜい、老年性扁平、日光性角化症、角皮症又は角化腫を指す。「脂漏性角化症」という用語は、また、脂漏性いぼ、老年性いぼ又は基底細胞乳頭腫を指す。角化症は、以下の症状:露出面(例えば、顔、手、耳、首、足及び胸部)上の凹凸、鱗片、紅斑性丘疹、プラーク、骨片又は小節、皮角と称する角質の突出、過角化症、末梢血管拡張、弾力線維症、色素性黒子、表皮腫、錯角化症、異常角化症、乳頭腫症、基底細胞の色素過剰、異型細胞、有糸分裂像、異常細胞-細胞接着、高密度炎症性浸潤及び扁平上皮細胞癌の小規模な蔓延の1種以上によって特徴づけられる。

【0111】

表皮の過大成長によって特徴づけられる皮膚疾患又は障害の例としては、乳頭腫ウイルスに伴う感染症、砒素性角化症、レーザー-トレラー兆候、いぼ状ジスケラトーマ(warty dyskeratoma)(WD)、小棘性束毛(trichostasis spinulosa)(TS)、変異性紅斑角皮症(erythrodermia variabilis)(EKV)、胎児魚鱗癬(ハーリキン魚鱗癬)、指結節、皮膚黒色棘細胞腫、汗孔角化症、乾癬、扁平上皮細胞癌、融合性及び網状、乳頭腫症(confluent and reticulated papillomatosis)(CRP)、先端線維性軟疣、皮角、カウデン病(多発性過誤腫症候群)、黒色丘疹性皮膚病(dermatosis papulosa nigra)(DPN)、表皮神経症候群(epidermal nevus syndrome)(ENS)、尋常魚鱗癬、伝染性軟属腫、結節性痒疹及び黒色表皮腫(acanthosis nigricans)(AN)を含むが、それらに限定されない表皮の過大成長の存在によ

って特徴づけられるあらゆる状態、疾患又は障害が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 1 1 2 】

肺障害の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年10月27日公開の米国公開第2005/0239842A1号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、肺高血圧症及び関連障害が挙げられる。肺高血圧症及び関連障害の例としては、原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension)(PPH);続発性肺高血圧症(secondary pulmonary hypertension)(SPH);家族性PPH;散発性PPH;前毛細血管肺高血圧症;肺動脈性高血圧症(pulmonary arterial hypertension)(PAH);肺動脈高血圧症;特発性肺高血圧症;血栓性肺動脈症(thrombotic pulmonary arteriopathy)(TPA);多陰性肺動脈症;機能性クラスIからIVの肺高血圧症;並びに左心室機能不全、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋疾患、縦隔線維症、異常肺静脈排出、肺静脈閉塞症、膠原血管病、先天性心疾患、HIVウイルス感染、フェンフルラミンなどの薬物及び毒素、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、組織間液肺疾患、睡眠時呼吸障害、肺胞低換気障害、慢性高所被曝、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成症、鎌状赤血球病、他の凝血障害、慢性血栓閉塞症、結合組織疾患、全身性狼瘡及び皮膚狼瘡を含む狼瘡、住血吸虫病、類肉腫症又は肺毛細血管腫に伴う、関連する、又は付随的な肺高血圧症が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【 0 1 1 3 】

石綿関連障害の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年5月12日公開の米国公開第2005/0100529号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、中皮腫、石綿症、悪性胸水、良性滲出、胸膜ブレイク、胸膜石灰化、拡散性胸膜肥大、丸形肺拡張不全、線維塊及び肺癌が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【 0 1 1 4 】

寄生虫性疾患の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2006年7月13日に公開された米国公開第2006/0154880号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。寄生虫性疾患としては、P.ファルシファリウム(falcifarum)、P.オバレ(ovale)、P.ビバクス(vivax)、P.マラリア(malariae)、L.ドノバリ(donovari)、L.インファンタム(infantum)、L.エチオピカ(aethiopica)、L.マジョル(major)、L.トロピカ(tropica)、L.メキシカナ(mexicana)、L.ブラジリエンシス(braziliensis)、T.ゴンジ(Gondii)、B.ミクロチ(microti)、B.ディバージェンス(divergens)、B.コリ(coli)、C.パルブム(parvum)、C.カイェタネンシス(cayetanensis)、E.ヒストリチカ(histolytica)、I.ベリ(belli)、S.マンソニ(mansonii)、S.ハエマトビウム(haematobium)、トリパノソマ(Trypanosoma)ssp.、トキソプラズマ(Toxoplasma)ssp.及びO.ボルブルス(volvulus)などの(但し、それらに限定されない)ヒト細胞内寄生虫によって引き起こされる疾患及び障害が挙げられる。バベシアボビス(Babesia bovis)、バベシアカニス(Babesia canis)、バネシアギブソニ(Babesia gibsoni)、ベスノイチアダーリング(Besnoitia darlingi)、シタウクスズーンフェリス(Cytauxzoon felis)、エイメリア(Eimeria)ssp.、ハモンジア(Hammondia)ssp.及びテイレリア(Theileria)ssp.などの(但し、それらに限定されない)ヒト以外の細胞内寄生虫によって引き起こされる他の疾患及び障害も包含される。具体例としては、マラリア、バベシア症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、髄膜脳炎、角膜炎、アメーバ症、ジアルジア虫症、クリプトスポリジウム症、イソスポーラ症、シクロスポーラ症、微孢子虫症、回虫症、鞭虫症、鉤虫症、糞線虫症、トキソカラ症、旋毛虫症、リンパフィラリア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症、及び動物住血吸虫によって引き起こされる皮膚炎が挙げられるが、それらに限定されない。

30

40

【 0 1 1 5 】

免疫不全障害の例としては、2005年11月30日出願の米国出願第11/289,723号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、アデノシンデアミナーゼ欠損、正常又は高量のIgによる抗体欠損、血管拡張性失調症、ベアリンパ球症候群

50

、分類不能型免疫不全症、高IgMによるIg欠損、Ig重鎖欠損、IgA欠損、胸腺腫免疫不全、網状異形成、ネゼロフ症候群、選択的IgGサブクラス欠損、一過性乳児低ガンマグロブリン血症、ウィストコット-アルドリッチ(Wiscott-Aldrich)症候群、X染色体性無ガンマグロブリン血症、X染色体性重度複合免疫不全が挙げられるが、それらに限定されない。

【0116】

CNS障害の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年6月30日公開の米国公開第2005/0143344号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、ツレット症候群、せん妄、又は短時間にわたって生じる意識攪乱、及び健忘障害、又は他の中枢神経系障害の不在下で生じる軽度の記憶障害が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0117】

CNS傷害及び関連症候群の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2006年6月8日に公開された米国公開第2006/0122228号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、原発性脳傷害、続発性脳傷害、外傷性脳傷害、限局性脳傷害、拡散性軸索傷害、頭部傷害、振盪症、振盪症後症候群、脳挫傷及び裂傷、硬膜下血腫、表皮血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全SCI、不完全SCI、急性SCI、準急性SCI、慢性SCI、中枢脊髄症候群、ブラウン-セカール症候群、前側脊髄症候群、脊髄円錐症候群、馬尾症候群、神経原生ショック、脊髄ショック、意識レベルの変化、頭痛、吐き気、嘔吐、記憶喪失、眩暈、複視症、視朦、情緒不安定、睡眠障害、過敏症、集中不能、神経過敏、行動障害、認知欠如及び発作が挙げられるが、それらに限定されないCNS傷害/損傷及び関連症候群が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0118】

他の疾患又は障害としては、ウイルス性疾患、遺伝子疾患、アレルギー性疾患及び自己免疫疾患が挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、HIV、肝炎、成人呼吸促迫症候群、骨吸収疾患、慢性肺炎焼成疾患、皮膚炎、脾臓線維症、敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、血行動態性ショック、敗血症候群、虚血後灌流傷害、髄膜炎、乾癬、線維性疾患、悪液質、移植片対宿主病、移植片拒絶、自己免疫疾患、リウマチ様脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、ハンセン病におけるENL、放射線障害、癌、喘息又は過酸素症肺胞性傷害が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0119】

アテローム硬化症及び関連状態の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2002年5月9日に公開の米国公開第2002/0054899号に開示されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、血管形成、ステント挿入、アテレクトミー及び移植などの血管介入後の再狭窄を含むアテローム硬化症を含むすべての形の状態が挙げられるが、それらに限定されない。腎臓血管形成、経皮冠状動脈介入(percutaneous coronary intervention)(PCI)、経皮経血管冠状動脈血管形成(percutaneous transluminal coronary angioplasty)(PTCA)、頸動脈経皮経血管血管形成(percutaneous transluminal angioplasty)(PTA)、冠状動脈バイパス移植、ステント移植による血管形成、腸骨の末梢経皮経血管介入、大腿又は膝窩動脈、及び含浸人工移植片を使用する外科的介入などの(但し、それらに限定されない)心臓血管及び腎臓系の疾患を含むすべての形の血管介入が本明細書で意図される。以下の表は、いずれも本明細書で意図される、治療を必要とし得る主たる全身動脈のリストを示す。

40

【表 1】

動脈	供給される身体部	
腋窩	肩及び腋窩	
腕動脈	上腕	
腕頭動脈	頭、首及び腕	
腹腔動脈	左胃動脈、脾動脈及び肝動脈に分かれる	
総頸動脈	首	
総腸骨動脈	外部腸骨動脈及び内部腸骨動脈に分かれる	10
冠状動脈	心臓	
大腿深静脈	腿	
趾動脈	指	
足背動脈	足	
外頸動脈	首及び外頭部	
外腸骨動脈	大腿動脈	
大腿	腿	
胃動脈	胃	20
肝動脈	肝臓、胆嚢、膵臓及び十二指腸	
下腸管膜動脈	下行結腸、直腸及び骨盤	
内部頸動脈	首及び内頭部	
内腸骨動脈	直腸、膀胱、外陰部、臀部筋肉、子宮及び膣	
左胃動脈	食道及び胃	
正中仙骨動脈	仙骨	
卵巢動脈	卵巢	
深手掌弓動脈	手	30
腓骨動脈	ふくらはぎ	
膝窩動脈	膝	
後脛骨動脈	ふくらはぎ	
肺動脈	肺	
橈骨動脈	前腕	
腎動脈	腎臓	
脾動脈	胃、膵臓及び脾臓	
鎖骨下動脈	肩	40
上腸管膜動脈	膵臓、小腸、上行及び横行結腸	
精巣動脈	睾丸	
尺骨動脈	前腕	

【0120】

機能障害性睡眠及び関連症候群の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年10月6日公開の米国公開第2005/0222209A1号に開示されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、いびき、睡眠時無呼吸、不眠症、睡眠発

作、不穏下肢症候群、睡眠驚症、夢遊病、夢摂食、及び慢性神経性又は炎症性状態に伴う機能障害性睡眠が挙げられるが、それらに限定されない。慢性神経性又は炎症性状態としては、複合局所疼痛症候群、慢性腰痛、筋骨格痛、関節炎、神経根傷害、癌に伴う疼痛、線維筋痛、慢性疲労症候群、内臓痛、膀胱痛、慢性膵炎、神経傷害(糖尿病性、ヘルペス後、外傷性又は炎症性)、並びにパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、運動緩徐;筋硬直;パーキンソン病様震え、パーキンソン病様歩行;運動凍結;鬱病;長期記憶欠損、ルービンスタイン-テービ症候群(Rubinstein-Taybi syndrome) (RTS);痴呆;姿勢不安定;運動不全障害;シヌクレイン障害;複数系萎縮症;線条体黒質変性症;オリブ橋小脳萎縮;シャイ-ドレーガー症候群;パーキンソン病様特徴を有する運動神経疾患;レービー体痴呆;タウ病理障害;進行性核上麻痺;皮質基底変性;前頭側頭骨痴呆;アミロイド病理障害;軽度認知障害;パーキンソン症を有するアルツハイマー病;ウィルソン病;ハレルフォルデン-スパッツ病;チェディアック-東病;SCA-3脊髄小脳失調症;X染色体性ジストニーパーキンソン病;プリオン病;運動過剰性障害;舞蹈病;舞蹈病痙攣様運動;ジストニー震え;筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis) (ALS); CNS外傷及び筋クローヌスなどの神経変性障害が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0121】

異常ヘモグロビン症及び関連障害の例としては、引用により本明細書中に組み込まれている、2005年6月30日公開の米国公開第2005/0143420A1号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、異常ヘモグロビン症、鎌形細胞貧血、及びCD34+細胞の分化に関連するあらゆる他の障害が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0122】

TNF 関連障害の例としては、いずれも引用により全面的に本明細書中に組み込まれている、WO98/03502及びWO98/54170に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。具体例としては、内毒素血症又は毒素ショック症候群;悪液質;成人呼吸促迫症候群;関節炎などの骨吸収疾患;カルシウム過剰血症;移植片対宿主反応;大脳マラリア;炎症;腫瘍成長;慢性肺炎症性疾患;再灌流傷害;心筋梗塞;卒中;循環器系ショック;リウマチ様関節炎;クローン病;HIV感染及びAIDS;リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎及び他の関節炎状態、敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、移植片対宿主病、消耗、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、ハンセン病におけるENL、HIV、AIDS及びAIDSにおける易感染症などの他の障害;敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、血行動態性ショック及び敗血症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、マイコバクテリア感染症、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維性疾患、悪液質、移植片拒絶、発癌性若しくは癌状態、喘息、自己免疫疾患、放射線障害及び過酸素肺胞傷害などの障害;ヘルペスウイルスによって引き起こされるものなどのウイルス感染症;ウイルス性結膜炎;又はアトピー性皮膚炎が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0123】

他の実施態様において、様々な免疫学的用途における、特に、引用により全面的に本明細書中に組み込まれている、2007年3月1日公開の米国公開第2007/0048327号に開示されているワクチンアジュバント、特に抗癌ワクチンアジュバントとして本明細書で提供される製剤、組成物又は剤形の使用も包含される。これらの実施態様は、また、癌又は感染性疾患を治療又は予防するためのワクチンと組み合わせた、本明細書で提供される組成物、製剤又は剤形の使用、及びアレルギー反応の軽減又は減感作などの他の様々な使用に関する。

40

【実施例】

【0124】

(5. 実施例)

以下の実施例を参照することによって、本明細書で提供される実施態様をより深く理解することができる。これらの実施例は、本明細書で提供される医薬組成物及び剤形を例示することを意図するものであり、いかなる場合も限定するものではない。

50

【 0 1 2 5 】

(5.1. 実施例1:力価0.5mgのポマリドミドの投与カプセル剤)

表1は、サイズ#4のカプセル剤における力価0.5mgのポマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

【表 2】

表1. 力価0.5mgのポマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量	
	百分率	(mg/カプセル)	
ポマリドミド	~1 %	0.5*	10
デンプン1500	56 %	35	
ステアシルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.16	
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量	
合計	100.0%	62.5	

* 0.5mgのポマリドミドの力価を与える量に対応するポマリドミドの量を表す。

20

【 0 1 2 6 】

ポマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別に25メッシュの篩に通した。ポマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉碎した。マンニトール及びデンプンの残りも0.039インチの篩を介して粉碎した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとはブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#4のカプセル剤とした。

【 0 1 2 7 】

(5.2. 実施例2:力価1mgのポマリドミドの投与カプセル剤)

表2は、サイズ#4のカプセル剤における力価1mgのポマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

【表 3】

表2. 力価1mgのポマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量	
	百分率	(mg/カプセル)	
ポマリドミド	~1 %	1*	40
デンプン1500	56 %	70	
ステアシルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.32	
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量	
合計	100.0%	125	

* 1mgのポマリドミドの力価を与える量に対応するポマリドミドの量を表す。

【 0 1 2 8 】

ポマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別に25メッシュの篩に通した。ポマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉碎した。マンニトール及びデンプ

50

プンの残りも0.039インチの篩を介して粉碎した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとのブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#4のカプセル剤とした。

【 0 1 2 9 】

(5.3. 実施例3:力価2mgのポマリドミドの投与カプセル剤)

表3は、サイズ#2のカプセル剤における2mgのポマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

【表 4】

表3. 力価2mgのポマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量
	百分率	(mg/カプセル)
ポマリドミド	~1 %	2*
デンプン1500	56 %	140
ステアシルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.64
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量
合計	100.0%	250

* 2mgのポマリドミドの力価を与える量に対応するポマリドミドの量を表す。

【 0 1 3 0 】

ポマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別に25メッシュの篩に通した。ポマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉碎した。マンニトール及びデンプンの残りも0.039インチの篩を介して粉碎した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとのブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#2のカプセル剤とした。

【 0 1 3 1 】

(5.4. 実施例4:力価3mgのポマリドミドの投与カプセル剤)

表4は、サイズ#2のカプセル剤における力価0.5mgのポマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

【表 5】

表4. 力価3mgのポマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量
	百分率	(mg/カプセル)
ポマリドミド	~1.6 %	3*
デンプン1500	56 %	100.8
ステアシルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.45
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量
合計	100.0 %	180

* 3mgのポマリドミドの力価を与える量に対応するポマリドミドの量を表す。

【 0 1 3 2 】

ポマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別

10

20

30

40

50

に25メッシュの篩に通した。ボマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉砕した。マンニトール及びデンプンの残りも0.039インチの篩を介して粉砕した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとはブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#2のカプセル剤とした。

【 0 1 3 3 】

(5.5. 実施例5:力価4mgのボマリドミドの投与カプセル剤)

表5は、サイズ#2のカプセル剤における力価0.5mgのボマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

10

【表 6】

表5. 力価4mgのボマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量
	百分率	(mg/カプセル)
<u>ボマリドミド</u>	~1.6 %	4*
デンプン1500	56 %	134.4
ステアシルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.6
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量
合計	100.0%	240

20

* 4mgのボマリドミドの力価を与える量に対応するボマリドミドの量を表す。

【 0 1 3 4 】

ボマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別に25メッシュの篩に通した。ボマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉砕した。マンニトール及びデンプンの残りも0.039インチの篩を介して粉砕した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとはブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#2のカプセル剤とした。

30

【 0 1 3 5 】

(5.6. 実施例6:力価5mgのボマリドミドの投与カプセル剤)

表6は、サイズ#1のカプセル剤における5mgのボマリドミドの単一投与単位についてのバッチ処方及び単一投与処方を示す。

【表 7】

表4. 力価5mgのポマリドミドのカプセル剤の処方

材料	重量	量
	百分率	(mg/カプセル)
ポマリドミド	~2 %	5*
デンプン1500	56 %	168
ステアリルフマル酸ナトリウム(PRUV)	~0.3 %	0.75
噴霧乾燥マンニトール(マノゲムEZ)	残量	残量
合計	100.0%	300

* 5mgのポマリドミドの力価を与える量に対応するポマリドミドの量を表す。

【 0 1 3 6 】

ポマリドミドを、35メッシュの篩に通した。マンニトール及びデンプンをそれぞれ個別に25メッシュの篩に通した。ポマリドミドをマンニトール及びデンプンの一部とプレブレンドした。プレブレンドを、0.039インチの篩を介して粉碎した。マンニトール及びデンプンの残りも0.039インチの篩を介して粉碎した。プレブレンドをマンニトール及びデンプンの残りとはブレンドした。このブレンドに対して、60メッシュの篩に通したフマル酸ナトリウムをさらにブレンドした。最終ブレンドをカプセル化してサイズ#1のカプセル剤とした。

【 0 1 3 7 】

(5.7. 実施例7: 製剤の安定性)

加速安定性を40 /75%RH下で評価し、初期、1ヶ月、3ヶ月及び6ヶ月の期間にわたる不純物の量を測定した。0~24ヶ月間を通じて25 /60%RH下での長期安定性も評価する。不純物の量の測定には、以下の条件を使用するHPLC勾配法を採用した。

【表 8】

カラム:	Zorbax SB-CN、150mm×4.6mm(内径)、粒径5 μm		
温度:	周囲温度		
移動相:	A: 10/90メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸 B: 80/20メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸		
勾配プロファイル:	<u>時間/分</u>	<u>%A</u>	<u>%B</u>
	0	90	10
	5	90	10
	50	20	80
	51	90	10
	60	90	10
流量:	1.0 mL/分		
注入量:	25 μL		
検出:	UV, 240 nm		
実行時間:	60 分		

【 0 1 3 8 】

それらの実験から、本明細書で提供される製剤における不純物は、調査期間全体を通じて無視できる程度にとどまっていたことが認められた。投与の性能特性も調査期間全体を通じて維持された。これらの結果は、本明細書で提供される製剤が臨床及び他の用途に対して十分な安定性を有することを示す。

【 0 1 3 9 】

一部の特定の実施形態の例が本明細書に示されているが、様々な変更及び修正を加えることができることが当業者に明らかになるであろう。当該修正も添付の請求項の範囲内に含まれることを意図する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 33/10	(2006.01)	A 6 1 P 33/10	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
		C 0 7 D 401/04	

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2007/079182(WO, A1)

特表2008-520731(JP, A)

日本医薬品添加剤協会 編集, 医薬品添加物事典 2007, 日本, 薬事日報社, 2007年 7月25日, 第1刷, P.239

日本医薬品添加剤協会 訳編, 改訂 医薬品添加物ハンドブック, 日本, 薬事日報社, 2007年2月28日, 第1刷, P.762-765

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/36

CA(STN)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)