

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-517060

(P2007-517060A)

(43) 公表日 平成19年6月28日(2007.6.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C 0 6 3
<b>C 0 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/04	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-547565 (P2006-547565)	(71) 出願人	591120033 セルジーン・コーポレーション CELGENE CORPORATION アメリカ合衆国 07901 ニュージャ ージー州 スムイト モルリス アベニュー ー 86
(86) (22) 出願日	平成16年12月27日(2004.12.27)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月21日(2006.8.21)	(72) 発明者	ジェロメ ビー. ゼルディス アメリカ合衆国 08540 ニュージャ ージー州 プリンセトン クリストプヘル ドライブ 157
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/043925		
(87) 国際公開番号	W02005/065372		
(87) 国際公開日	平成17年7月21日(2005.7.21)		
(31) 優先権主張番号	60/533,864		
(32) 優先日	平成15年12月30日(2003.12.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系障害又は疾患の治療又は管理のためのサリドマイドを用いた方法及び組成物

## (57) 【要約】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS 又はルー・ゲーリック病) 及び関連障害の治療、予防及び/又は管理方法が開示されている。特定の方法は、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を、単独又は第二の活性成分と組み合わせて投与することを含む。また、本発明の方法に用いるのに適した医薬組成物、単一ユニット製剤、及びキットが開示されている。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

中枢神経系障害の治療又は予防方法であって、

このような治療又は予防を必要とする患者に、治療的又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体を投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

中枢神経系障害の管理方法であって、

このような管理を必要とする患者に、予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体を投与することを含む方法。

10

## 【請求項 3】

このような治療を必要とする患者に、治療的又は予防的に有効な量のサリドマイドを投与することを含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

このような管理を必要とする患者に、予防的に有効な量のサリドマイドを投与することを含む、請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 5】

前記中枢神経系障害がパーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；進行性運動麻痺；神経免疫疾患；CNS 心的外傷；パーキンソン病の症状を有するアルツハイマー病；運動緩慢；アルキネシア；細かい運動制御及び指の器用さを損なう運動障害；発声不全；単調な発語；剛直；筋緊張異常；パーキンソン病と関連する炎症；顔、顎、舌、姿勢の震え；パーキンソン病の歩行；引きずり歩行；歩幅の短い歩行；加速歩行；心的状態、認知、興奮、睡眠の障害；認知症；うつ病；薬物に誘導されるパーキンソン病；血管性パーキンソン病；多系統萎縮症；進行性核上麻痺；一次タウ病状を有する障害；皮質性基底核変性；痴呆を伴うパーキンソン病；多動障害；舞踏病；ハンチントン病；筋緊張異常；ウィルソン病；トゥレット症候群；本態性振戦；間代性筋痙攣；又は遅発性運動障害である、請求項 1 記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記中枢神経系障害がパーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；進行性運動麻痺；神経免疫疾患；CNS 心的外傷；パーキンソン病の症状を有するアルツハイマー病；運動緩慢；アルキネシア；細かい運動制御及び指の器用さを損なう運動障害；発声不全；単調な発語；剛直；筋緊張異常；パーキンソン病と関連する炎症；顔、顎、舌、姿勢の震え；パーキンソン病の歩行；引きずり歩行；歩幅の短い歩行；加速歩行；心的状態、認知、興奮、睡眠の障害；認知症；うつ病；薬物に誘導されるパーキンソン病；血管性パーキンソン病；多系統萎縮症；進行性核上麻痺；一次タウ病状を有する障害；皮質性基底核変性；痴呆を伴うパーキンソン病；多動障害；舞踏病；ハンチントン病；筋緊張異常；ウィルソン病；トゥレット症候群；本態性振戦；間代性筋痙攣；又は遅発性運動障害である、請求項 2 記載の方法。

30

## 【請求項 7】

前記中枢神経系疾患が筋萎縮性側索硬化症である、請求項 5 記載の方法。

40

## 【請求項 8】

前記中枢神経系障害が筋萎縮性側索硬化症である、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 9】

中枢神経系疾患の障害又は予防方法であって、

このような治療又は予防を必要とする患者に、治療的又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体、及び治療的又は予防的に有効な量の少なくとも 1 種の第二の活性成分を投与することを含む方法。

## 【請求項 10】

中枢神経系障害の管理方法であって、

このような管理を必要とする患者に、予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬

50

として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び治療的又は予防的に有効な量の少なくとも１種の第二の活性成分を投与することを含む方法。

【請求項 1 1】

前記中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 1 2】

前記中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 3】

前記第二の活性成分が、リルゾール、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (M A O)、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ阻害剤、(C O M T)、アマンタジン、コリンエステラーゼ阻害剤、鎮吐剤、又は抗炎症薬である、請求項 9 記載の方法。 10

【請求項 1 4】

前記第二の活性成分が、リルゾール、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (M A O)、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ阻害剤、(C O M T)、アマンタジン、コリンエステラーゼ阻害剤、鎮吐剤、又は抗炎症薬である、請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 5】

サリドマイドの立体異性体がサリドマイドの R 又は S エナンチオマーである、請求項 1、2、9 又は 1 0 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 6】

中枢神経系疾患で苦しんでいる患者への第二の活性成分の投与に関連する副作用を軽減又は回避する方法であって、このような軽減又は回避を必要とする患者に、第二の活性成分の量、及び治療的又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を投与することを含む方法。 20

【請求項 1 7】

中枢神経系障害を治療、予防又は管理するのに有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

中枢神経系障害を治療、予防又は管理するのに有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び第二の活性成分を含む医薬組成物。 30

【請求項 1 9】

前記第二の活性成分が、リルゾール、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (M A O)、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ阻害剤 (C O M T)、アマンタジン、抗コリン作用薬、鎮吐剤、又は抗炎症薬である、請求項 1 8 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、部分的に、サリドマイド、又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物、又は立体異性体を単独で、又は公知の治療法と組み合わせて投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症 (A L S 又はルー・ゲーリック病) 及び関連障害を含むが、これに限定されない中枢神経系疾患の治療、予防及び / 又は管理方法に関する。 40

【背景技術】

【0 0 0 2】

中枢神経系障害は、種々の重傷度を有する広範囲にわたる集団に影響を及ぼす。一般に、この障害の種類の特徴は、以前の機能レベルから顕著な悪化を表わす、認知又は記憶の重大な機能障害を含む。例えば、痴呆は、重大な記憶障害を含む、いくつかの認知の機能障害によって特徴づけられ、独立型であるか、又はいくつか挙げると、アルツハイ 50

マー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、及び多発性硬化症を含む、種々の疾患の潜在的な特性であり得る。他の中枢神経系疾患は、混乱、（短期間にわたって生じる意識の混乱）、及び健忘症、又は他の中枢神経系疾患がない場合に生じる目立たない記憶障害を含む。

【0003】

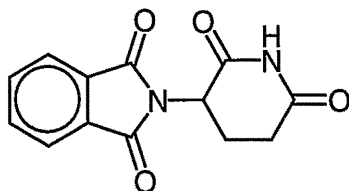
（サリドマイド）

サリドマイドは、Thalomid（登録商標）として市販されるラセミ化合物で、化学的に -（N-フタルイミド）グルタルイミド又は 2 -（2，6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル） - 1 H - イソインドール - 1，3（2 H） - ジオンと命名されている。前記化合物は構造 1 を有する。

10

【0004】

【化 1】



I

20

【0005】

サリドマイドは、本来、つわりの治療のために 1950 年代に開発されたが、その催奇形性効果のため使用は中止された。サリドマイドは、ハンセン病における癩性結節性紅斑の皮膚症状の急性期治療用として米国において承認されている（医師用卓上参考書、1153～1157（第 57 版、2003））。その妊婦への投与は、先天性異常の原因になり得るので、サリドマイドの販売は厳密に制御された。サリドマイドは、慢性移植片対宿主拒絶反応、リウマチ様関節炎、サルコイドーシス、いくつかの炎症性皮膚疾患、及び炎症性大腸炎等の他の疾患の治療について研究されてきた（Koch, H.P.らの論文, Prog. Med. Chem. 22:165-242(1985)を参照。また、Moller, D.R.らの論文（J. Immunol. 159:5157-5161(1997)、Vasiliauskas, E.A.らの論文（Gastroenterology 117:1278-1287(1999)；Ehrenpreis, E.D.らの論文、Gastroenterology 117:1271-1277(1999)を参照）。更に、サリドマイドが、虚血/環状動脈及び脳閉塞と関連する影響を治療するための他の薬物と併用し得ることが主張されている。本出願に引用により取り込まれている、米国特許第 5,643,915 号明細書を参照されたい。

30

【0006】

サリドマイドは、種々の病状、エイズにおける悪液質、エイズにおける日和見感染における免疫調節及び抗炎症効果を発揮することがわかった。サリドマイドの生理学上の標的を明らかにするための研究において、該薬物は、神経毒性、催奇形性、単球/マクロファージによる TNF - 産生の抑制、ハイレベルの TNF - と関連する付随的な炎症性毒性、及び血管新生及び新血管新生の阻害を含む鎮静効果を除いて、広範の種々の生物学的活性を有することがわかった。

40

【0007】

更に、種々の皮膚病変、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット症候群、全身性エリテマトーデス、アフタ性潰瘍、ガン及び狼瘡において、有益な効果が観察された。インビボにおけるサリドマイドの抗血管新生作用が報告されている（D'Amatoらの論文、サリドマイドは血管形成の阻害剤である、1994, PNAS, USA 91:4082-4085）。サリドマイドは、複合性局所疼痛症候群及び神経根障害等の種々の神経病の状態の緩和効果をも有する。

【0008】

50

しかし、サリドマイドの活性の全ての機能は完全に特徴づけられていない。インビトロの研究及び前臨床試験からの利用可能なデータは、前記化合物の免疫効果が、異なる条件下で実質的に変化し得ることを示唆する。それらは、腫瘍壊死因子 - アルファ (TNF - ) 生産の抑制、及び選択された、白血球遊走に必要な細胞表面接着分子の抑制的調節と関連する。

#### 【0009】

##### (2.2 筋萎縮性側索硬化症)

米国においては、一般にルー・ゲーリック病として知られている筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、神経支配を失った、筋肉のやせを引き起こす上位及び下位の運動ニューロンに影響を及ぼす神経変性障害である (Nature, 1993, 364(6435) 362)。運動ニューロンが退化するにつれ、それらは、通常筋肉運動を引き起こす筋繊維に、もはやインパルスを送ることができない。ALSは、通常は40代~70代の年齢でヒトに発生する。ALSの初期の症状は、特に腕及び脚、話すこと、嚥下及び呼吸を含む進行性筋衰弱を含むことが多い。更に、ALSは不明瞭な発語及び呼吸困難を引き起こす。病理学的特性は、脊髄萎縮症に加え、前部神経根収縮を含む (Brain Res. Bull., 1993, 30(3-4), 359-64)。

10

#### 【0010】

ALSは、全てのALSのケースの90~95%で現れる特発性ALS; 全てのケースの5~10%を占める、1回以上家系及びアカウントにおいて発生する家族性ALS; 1950年代にグアム島及び太平洋の信託統治地域で非常に高いALSの発生率を示す、グアム型ALSの3種に分類される。ALSは、発症の5年以内に、通常は全身麻痺及び呼吸不全を引き起こす。ALS患者の50%は、診断の後、18年以内に死ぬ。

20

#### 【0011】

現在は、グルタメート阻害剤であるリルゾール (Rilutek (登録商標)) がALSの承認された治療法であり、疾患の進行を予防するのに確実の効果のある、ALSの他の治療法、薬物はない。現在使用中の治療法の大部分は、ALSの症状の管理に焦点を合わせている。しかし、これらの薬物の副作用及び魅力のない投薬要件のため、ALS及びその症状を治療することのできる新規な方法及び化合物が非常に望まれている。

#### 【0012】

##### (2.3 パーキンソン病)

パーキンソン病 (PD) は、第2の最も一般的な神経変性疾患であり、50歳を超える集団の約1%に影響を及ぼす (Polymeropoulosらの論文、1996, Science 274: 1197-1198)。約100万人のアメリカ人がPDに苦しみ、毎年50,000人が該疾患であると診断される (Olson, L.の論文、2000, Science 290:721-724)。PDの初期症状は認識されないため、たぶん、60歳以上の個人の5~10%が前記疾病を有している (Olson, L.の論文、2000, Science 290:721-724)。

30

#### 【0013】

1960年代から、脳の黒質線条体経路におけるドーパミンニューロンの欠損がPDの運動異常特性を引き起こすことが知られていた。PDの典型的な発症は、進行性の臨床的特徴を伴って、中期から後期成人期に起こる。PDの症状のいくつかは、休止時振戦、筋固縮、姿勢の不安定、及び認知症を含む。PDの病理的特徴は、黒質 (SN) 中のドーパミン作動性ニューロンの欠損だけでなく、脳の種々の領域において残存するニューロン中の細胞内封入体又はレヴィー小体の存在を含む (Nussbaum, R.L. および Polymeropoulos の論文、M.H., 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691)。興味深いことに、多くの他の疾患がパーキンソン病の運動特性を有している。一般に、PDにおける運動症状は、黒質中のドーパミン又はドーパミン作動性ニューロンの欠乏又は機能障害に起因すると思われる (Nussbaum, R. L., Polymeropoulos, M.H., の論文、1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691)。また、証拠は、分子シャペロン、特に熱ショック蛋白質、HSP70及びHSP40がPDの進行において役割を果たしているであろうことを示唆する (Auluckらの論文、2002, Science 295:865-868)。

40

#### 【0014】

50

多くの議論がPDの原因に関して存在し、遺伝的及び環境的因子の両方が該疾患に関与し得るという証拠がある。948 PDケースの核家族の研究は、発症年齢に影響を及ぼす、少ない重要なメンデル性遺伝子がまれに存在することを結論づけた(Maherらの論文、2002, Am. J. Med. Genet. 109:191-197)。また、この研究は、感受性に影響を及ぼす遺伝子の存在を示唆する。また、他の証拠は、PDの原因において遺伝的要因よりも環境的要因がより重要であるかもしれないことを示唆する(Calneらの論文、1987, Canad. J. Neurol. Sci. 14:303-305)。研究者は、PDのケースのほとんどが、老化による、遅く、持続性のニューロンの欠損の背景に重ね合わさった環境的因子によって引き起こされると結論づけた(Calne, D.B.およびLangston, J. W., 1993, Lancet 11:1457-1459)。原因は明らかでないが、遺伝的および環境的要因の両方がPDの原因であり、環境要因は疾患を引き起こすための遺伝的感受性に作用するらしい。パーキンソン病の動物モデルにおける最近の証拠は、抗炎症剤がドーパミン作動性細胞死を阻害することを示唆する(McGeerらの論文、2001, B. C. Med. J. 43:138-141)。

10

#### 【0015】

治療が現在のところパーキンソン病に利用できないとはいえ、従来の治療は、脳内のドーパミン欠損の影響に回答することに集中していた。前記化合物がPDの症状を軽減することができることが発見された時に、ドーパミン前駆体であるレボドパを使用する治療が最適な治療となり、それによって、発症した患者の生活の質を改善した。残念ながら、長期間のレボドパの投与が副作用を有することが明らかになった(Caraceniらの論文、1994 Neurology, 41:380)。種々の治療方針が、PDの治療のために開発されてきた。特に、ドーパミンニューロンを損傷することが知られている神経毒、MPTPが、PDの影響のためのモデルとして一般に用いられている。1つの研究においては、研究者は、MPTPによって1週間前に処理された、線条体及びアカゲザルのSNに、グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)を配送するためにレンチウイルスベクターを用いた(Kordowerらの論文、2000, Science 290:767-773)。GDNFは、パーキンソン病の非ヒト霊長類モデルにおいて、黒質線条体ニューロンの退化に対する栄養作用を有することが知られている。前記研究の結果は、GDNFが、高齢のサルにおいてドーパミン作動性機能を増強させ、機能障害を無効にし、MPTPで処理されたサルにおいて黒質線条体の退化を防止することを示した。また、GDNF処理が、MPTPで処理されたサルにおいて運動障害を無効にすることを意味する。また、この研究は、GDNFの配送が、PDの霊長類モデルにおいて、黒質線条体の退化を防止し、ニューロンの再生を誘導できることを結論づけた(Kordowerらの論文、2000, Science 290:767-773)。

20

30

#### 【0016】

視床下核(STN)の電気的阻害及び薬理的抑制を用いた他の研究は、基本的な神経節ネットワーク活性の変化が、おそらくSNにおけるニューロンの発火活性を抑えることによって、PDにおける運動ネットワークを向上し得ることを証明した(Luoらの論文、Science 298:425-429)。研究者は、グルタミン酸デカルボキシラーゼを有するラットSTN中に興奮性グルタミン性ニューロンを形質導入するためにアデノ随伴性ウイルスを用い、変化が中毒性障害からドーパミン作動性細胞に対して神経保護を与えることを証明した。興味深いことに、形質導入された遺伝子を有するラットは、パーキンソン病の表現型からの重大な改善を示した。

40

#### 【0017】

##### (2.4 アルツハイマー病)

アルツハイマー病(AD)は、65歳以上の人の中の痴呆の全体のケースの約50%~60%を占める、神経変性のますます一般的な形式である。それは、現在世界中の約1500万人の人々に影響を及ぼし、高齢者の人々の相対的な増加のために、その流行は次の2~30年の間により増加しそうである。アルツハイマー病は臨床的な発症及び死の間に平均約8.5年の期間を有する、進行性の障害である。高次の精神機能と関連する脳の領域における錐体神経の死及びニューロンのシナプスの欠損が、認知機能の全体及び進行性の障害によって特徴づけられる、典型的な症状を引き起こす(Francisらの論文、1999, J

50

. *neurology*. *Neurosurg. Psychiatry* 66:137-147)。アルツハイマー病は、世界中で老人性痴呆及び初老期痴呆の両方から最も一般的であり、記憶と、知的機能の喪失及び言語障害の増加を伴って存在する冷酷な進行性の痴呆として臨床的に認識されている (Merrittの論文、1979, 神経学の教科書、第6版484-489, Lea及びFebiger, Philadelphia)。前記疾患自身は、通常は、世界中で、男女両方に等しく影響を及ぼす、ゆっくりとした潜行性の進行を有する。それは、穏やかに不適当な挙動、批判的でない記載、過敏症、壮大への傾向、幸福感及び仕事能力の悪化から始まり；それは、作業上の判断、洞察力の欠損、うつ病、最近の記憶の欠損の悪化を通して進行し；重症の失見当識、錯乱、歩行不能、全身の硬直及び失調症で終わる (Gilroy及びMeyerの論文、1979, *Medical Neurology*, pp. 175-179 MacMillan Publishing Co)。

10

**【0018】**

アルツハイマー病の原因は知られていない。遺伝的関与についての証拠は、家族性発生、系統図分析、一卵性及び二卵性双生児の研究及びダウン症候群との関連等のいくつかの重要な観察に由来する (Baraitserの論文、1990, 神経性疾患の遺伝学、第2版、pp. 85-88を参照)。それにもかかわらず、この証拠は決して決定的でなく、1以上の他の要因がまた必要であることは明らかである。アルツハイマー病で死亡した一部の人の脳内に高濃度のアルミニウムが見出され (Crapperらの論文、1976, *Brain*, 99:67-80)、及び1つのケースの報告は、アルツハイマー病を有する患者の組織内の顕著に高濃度のマンガンを実証し (Banta及びMarkesbergの論文、1977, *Neurology*, 27:213-216)、これらは、高濃度のこれらの金属が神経毒となり得ること、及びアルツハイマー病の発生を導くこと示唆する。アルミニウムイオンが脳の領域内の核染色質と主に関連することが見出され、アルツハイマー病において神経原線維変化を示すらしいことは興味深い。しかし、統計学的観点から、通常及びアルツハイマーの脳の間アルミニウム濃度の絶対的な差異は決して説得力のあるものではなかった。微小管結合蛋白のタウコンプレックスをコードするmRNAの転写性スプライシングにおける欠陥が起こること (Kosikの論文、1990, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2:101-104を参照)、及び/又はこれらの蛋白質の不適切なリン酸化が存在すること (Grundke-Igbakらの論文、1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:4913-4917; Wolozin及びDaviesの論文、1987, *Ann. Neurol.* 22:521-526; Hymanらの論文、1988, *Ann. Neurol.*, 23:371-379; Bancherらの論文、1989, *Brain Res.*, 477:90-99)が、最近示唆された。更に、アセチルコリンの合成に関わる酵素の減少がアルツハイマー病を抗コリン作動系の障害とする見解を導く (Danes及びMoloneyの論文、1976, *Lancet*, ii:1403-14)。しかし、コリン作動性ニューロンが、アルツハイマー病において一番危険にさらされているとしても、これらの酵素活性の減少が、原因となって関係するよりむしろ、二次的な退化的な過程自体であるように思われる。

20

30

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0019】**

現在、実績のあるアルツハイマー病の治療法はなく、前記疾病の進行を防止するのに確実に効果的な薬物もない。現在使用されている治療法の大部分は、ADの症状の管理に焦点をあてている。これらの戦略は、神経弛緩薬及びアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のみならず、抗精神薬も使用する。しかし、これらの薬物の副作用及び魅力のない投薬要求量のため、AD及びその症状を治療することのできる新規な方法及び化合物が大いに望まれている。

40

**【課題を解決するための手段】****【0020】**

本発明は、中枢神経系障害、又は関連疾患の治療又は予防方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、治療的又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を投与することを含む方法を含む。中枢神経系障害は、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、トゥーレット症候群などの他の神経免疫疾患、混

50

乱（短期間に起こる意識障害）、及び健忘症（他の中枢神経系の障害なしで起こる控え目な記憶障害）を含むが、これらに限定されない。本発明は、またこのような管理を必要とする患者に、予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を投与することを含む、神経変性中枢神経系障害の管理方法（例えば、症状の寛解時間を長くする）を含む。これらの方法は、特定の投与、又はサイクリング療法（cycling therapy）を含む投与計画を含む。

#### 【0021】

更に、本発明は中枢神経系の障害、好ましくはALSを治療、予防、及び/又は管理する際に用いるのに適した医薬組成物、単一ユニット製剤、及びキットを包含するものであり、これらはサリドマイド、又は、その医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、又は立体異性体を含むものである。

10

#### 【0022】

本発明の特定の実施態様においては、サリドマイドを使用、投与、又は1つ以上の第二の活性成分を配合して、中枢神経系の障害、好ましくはALSを治療、予防又は管理する。第二の活性成分の例は、ドーパミンアゴニスト、レボドパ、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO）等のレボドパ療法を補強するために用いられる化合物、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤（COMT）、アマタジン、コリンエステラーゼ阻害剤、グルタミン阻害剤、抗コリン作用薬、鎮吐薬、及び中枢神経系の障害の他の標準治療薬を含むが、これらに限定されない。他の実施例においては、前記第二の活性成分は、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、PDE-4阻害剤、Jun N末端キナーゼ阻害剤、メトトレキセート、レフルノミド、抗マラリア薬及びスルファサラジン、金塩、グルココルチコイド、免疫抑制剤、及びパーキンソン病及び関連疾患の他の標準治療薬を含む抗炎症剤であるが、これらに限定されない。

20

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

本発明の第一の実施態様は、ALSを含む中枢神経系障害の治療又は予防方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、治療的又は予防的に有効な量のサリドマイド、その医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体を投与することを含む方法を含む。中枢神経系の障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病；運動緩慢；筋硬直；パーキンソン病様振戦；パーキンソン病様歩行；運動凍結（motion freezing）；うつ病；痴呆；睡眠障害；姿勢の不安定；運動不足障害；CNS及び末梢神経の炎症；シヌクレイン疾患；多系統萎縮症；線条体黒質系変性症；オリブ橋小脳萎縮症；シャイ-ドレーガー症候群；パーキンソン病の症状を有する運動ニューロン疾患；レーヴィ小体痴呆；タウ病状疾患；進行性核上麻痺；大脳皮質基底核変性症；前頭側頭認知症；アミロイド病理学疾患；アルツハイマー病；パーキンソン病の症状を有するアルツハイマー病；パーキンソン病の症状を有する遺伝病；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脊髄小脳路失調症；X-染色体性筋緊張異常パーキンソン病；ハンチントン病；プリオン病；多動障害；舞踏病；舞踏病痙攣様運動；筋緊張異常振戦；トゥレット症候群を含むが限定されないチック障害；CNS心的外傷及び間代性筋痙攣を含むが、これらに限定されない。特定の中枢神経系の障害は、筋萎縮性側索硬化症である。

30

40

#### 【0024】

本発明の他の実施態様は、中枢神経系疾患の管理方法であって、このような管理を必要とする患者に、予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を投与することを含む方法を含む。

本発明の他の実施態様は、中枢神経系疾患の治療、予防及び/又は管理方法であって、このような治療、予防及び/又は管理を必要とする患者に、治療的及び/又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び治療的又は予防的に有効な量の第二の活性成分を投与することを含む方法を含む。

50

## 【0025】

本発明の他の実施態様は、中枢神経系の障害又は関連疾患で苦しんでいる患者に、中枢神経系の障害のための従来の治療薬の投与に関連する副作用を逆転し、軽減し又は回避する方法であって、このような逆転、軽減又は回避を必要とする患者に、治療的及び/又は予防的に有効な量のサリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を投与することを含む方法を含む。

## 【0026】

本発明の更なる他の実施態様は、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体、及び医薬として許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物であって、組成物が非経口、経口又は経皮投与に適合性があり、量が中枢神経系の障害、好ましくはALSを治療又は予防するのに十分であり、前記症状又は疾患の進行を改善する組成物を含む。

10

また、本発明は、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体を含む単一ユニット製剤を含む。

## 【0027】

第二の活性成分は、高分子（例えば、蛋白質）又は小分子（例えば、合成無機分子、有機金属、又は有機分子）であってもよい。第二の活性成分の例は、サイトカイン、造血成長因子、トポイソメラーゼ阻害剤等の抗ガン剤、抗血管形成剤、微小管安定剤、アポトーシス誘導因子、アルキル化剤及び医師用卓上参考書2002に記載された他の従来の化学療法剤；コリンエステラゼ阻害剤；抗ウイルス剤；抗真菌剤；抗生物質；抗炎症剤；免疫調整剤；シクロスポリン等の免疫抑制剤；及びALS、又はパーキンソン病患者に使用される公知又は従来の薬剤を含むが、これらに限定されない。特定の第二の活性成分は、ALSのためのリルゾール、パーキンソン病のためのドーパミンアゴニスト又はアンタゴニスト、又はアルツハイマー病のためのコリンエステラゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない。

20

## 【0028】

本発明は、また、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、又はそれらの立体異性体、第二の活性成分を含むキットを含む。

## 【0029】

サリドマイドは、セルゲンコーポレーション（ウォレン、ニュージャージー）から商業的に購入することができ、又は周知の方法に従って調製することができる。サリドマイドの塩、溶媒和物、水和物は、当業者に周知の方法を用いて合成することができる。更に、光学的に純粋な組成物は、非対称的に合成することができるか、又は公知の分割剤又はキラルカラム、他の標準的合成有機化学技術を用いて分割することができる。これらの異性体は、非対称的に合成することができるか、又はキラルカラム又はキラル分割剤等の標準技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J.らの論文、鏡像異性体、ラセミ化合物及び分割（Wiley-Interscience, New York, 1981）；Wilén, S. H.らの論文、Tetrahedron 33:2725(1977)；Elieil, E. L.の論文、炭素化合物の立体化学（McGraw-Hill, NY, 1962）；及びWilén, S. H., 分割剤及び光学分割の表, p.268 (E.L.Elíel編集、Univ. of Norte Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照。

30

40

## 【0030】

本明細書において用いられるように、特に示されない限りは、「医薬として許容し得る塩」は、該用語が適用される化合物の非毒性の酸及び塩基付加塩を含む。許容される、非毒性の酸付加塩は、当業界で公知の有機及び無機の酸又は塩基から由来するものを含み、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボル酸（embolic acid）、エナント酸等を含む。

## 【0031】

自然において酸性である化合物は、種々の医薬として許容し得る塩基と塩を形成し得る。このような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するために用い得る塩

50

基は、非毒性の塩基付加塩、例えば、薬理的に許容し得る陽イオンを含む塩、特に、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩及びカルシウム、マグネシウム、ナトリウム又はカリウム塩を含む塩を形成するものである。適切な有機塩基は、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルマイン (N - メチルグルカミン)、リシン及びプロカインを含むが、これらに限定されない。

#### 【0032】

サリドマイドは1以上のキラル中心を含み、鏡像異性体のラセミ混合物又はジアステレオマーの混合物として存在し得る。この発明は、サリドマイドの形態の混合物の使用と同様、サリドマイドの立体化学的に純粋な形態の使用を含む。例えば、等量又は等量でないサリドマイドの鏡像異性体を含む混合物が、本発明の方法及び組成物で用いられる可能性がある。本発明で開示された特定の化合物の純粋な(R)又は(S)鏡像異性体は、他の鏡像異性体を実質的に含まないで用いられる可能性がある。

10

#### 【0033】

本明細書で用いられるように、特に示されない限りは、「立体化学的に純粋」なる用語は、化合物の1種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ことを意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体化学的に純粋な組成物は、該化合物の逆の鏡像異性体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化学的に純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体化学的に純粋な化合物は、約80重量%を超える、化合物の1種の立体異性体、及び約20重量%未満の、化合物の他の立体異性体を含み、更に好ましくは、約90重量%を超える、化合物の1種の立体異性体、及び約10重量%未満の、化合物の他の立体異性体を含み、更に好ましくは、約95重量%を超える、化合物の1種の立体異性体、及び約5重量%未満の、化合物の他の立体異性体を含み、最も好ましくは、約97重量%を超える、化合物の1種の立体異性体、及び約3重量%未満の、化合物の他の立体異性体を含む。

20

#### 【0034】

本明細書で用いられるように、特に示されない限りは、「鏡像異性的に」なる用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体化学的に純粋な組成物を意味する。

表現された構造及びその構造に与えられた名前間に不一致がある場合、より多くの重さが表現された構造に与えられることになっていることに気づくべきである。更に、構造又は構造の一部の立体異性体が、例えば太字又は破線で示されていない場合、該構造又は該構造の一部は、その全ての立体異性体を含むとして解釈される。

30

#### 【0035】

##### 4.1 (第二の活性成分)

前記で議論したように、第二の活性成分又は物質は、本発明の方法及び組成物において、サリドマイド、特に中枢神経系の障害を治療又は管理するために用いられる従来の治療薬と共に用いられ得る。また、特定の第二の活性物質は、インビトロ又はインビボにおいて、関係した赤血球前駆細胞の分裂及び分化を促進する。

#### 【0036】

1つの実施態様においては、第二の活性成分は、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体と共に投与され得る。特定の実施態様においては、第二の活性成分はリルゾールである。1つの実施態様においては、第二の活性成分は、ドーパミンアゴニスト又はアンタゴニスト、例えば、レボドパ、L - DOPA、コカイン、 $\alpha$ -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、パーギリン、フェノドルパムメシラート、カベルゴリン、プラミペキソール二塩酸塩、ロピノロール、塩酸アマタジン、塩酸セレギリン、カルビドーパ、ペルゴリドメシラート、シネメットCR又はシミトレルであるが、これらに限定されない。

40

#### 【0037】

他の実施態様においては、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物

50

、水和物又はそれらの立体異性体と共に投与される第二の活性成分はM A O阻害剤、例えば、イブロニアジド、クロルジリン、フェネルジン及びイソカルボキサジドであるが、これらに限定されない。

【0038】

他の実施態様においては、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体と共に投与される第二の活性成分はC O M T阻害剤、例えば、トルカボン及びエンタカボンであるが、これらに限定されない。

【0039】

他の実施態様においては、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体と共に投与される第二の活性成分はコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エンドロホニウム、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であるが、これらに限定されない。

【0040】

他の実施態様においては、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又は立体異性体と共に投与される第二の活性成分は、例えば、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、スリダク、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、R H。 - D免疫グロブリン、ミコフェノレート酸モフェチル (mycophenolate)、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、パシリキシマブ、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、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルピプロフェン、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、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、オーラノフィン、メトトレキセート、コルヒチン、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タメタゾン及び他のグルココルチコイドを含む抗炎症剤であるが、これらに限定されない。

【0041】

他の実施態様においては、サリドマイド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体と共に投与される第二の活性成分は、鎮吐剤、例えば、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロラベラジン、プロメタジン、クロロプロマジン、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、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシパーンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルベラジン、チオプロベラジン、トロピセトロン及びそれらの混合物であるが、これらに限定されない。

【0042】

4.2 (治療及び管理方法)

本発明の方法は、中枢神経系の障害、好ましくは、ALS、パーキンソン病、トゥーレット症候群等の神経免疫疾患、アルツハイマー病の治療及び/又は管理方法を含む。本明細書で用いられるように、特に示されない限りは、「予防」なる用語は、神経変性中枢神経系障害に関連する症状の阻害又は回避を含むが、これらに限定されない。中枢神経系障害は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ; 進行性運動障害 ; CNS 心的外傷 ; 運動不足障害

10

20

30

40

50

；動作緩慢；運動の緩慢；運動不足；器用さの障害；発声不全；単調な話し方；筋硬直；仮面顔貌；まばたきの減少；停止した姿勢；歩行時の腕振りの減少；小書症；パーキンソン病様振戦；パーキンソン病様歩行；姿勢の不安定；加速歩行；運動凍結；認知、気分、感覚、睡眠又は自律機能の障害；痴呆；うつ病及び睡眠障害を含むが、これらに限定されない。本明細書で用いられるように、特に示されない限りは、「治療」なる用語は、中枢神経系障害、好ましくはパーキンソン病又は関連障害の症状の発症後の組成物の投与を意味するのに対し、「予防」なる用語は、症状の発症前、特に、中枢神経系障害、好ましくはパーキンソン病又は関連障害の危険を有する患者への投与を意味する。本明細書で用いられるように、特に示されない限りは、「管理」なる用語は、中枢神経系障害で苦しむ患者における中枢神経系障害の症状の再発の防止、中枢神経系障害で苦しむ患者における病状の回復の状態を長くし、及び／又は中枢神経系障害で苦しむ危険を有する患者における中枢神経系障害の発生を防止することを含む。

#### 【0043】

特定の実施態様においては、予防、治療及び／又は管理すべき中枢神経系障害は、パーキンソン病でなく、アルツハイマー病、痴呆、うつ病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、神経免疫性障害又はCNS心的外傷である。

#### 【0044】

本発明は、中枢神経系障害、好ましくはALS、パーキンソン病又はアルツハイマー病の治療又は予防方法を含む。1つの実施態様において、本発明の方法は、進行性運動機能低下、緩慢な実行又は動作緩慢、運動不足又は運動不能、微細な運動制御及び指の器用さを損なう運動障害、及び発声不全及び単調な話し方等の、非限定的な他の運動緩慢の発現を含む、運動に関する障害を治療又は予防するために用いられるが、これらに限定されない。他の実施態様においては、本発明の方法は、受動運動に対する抵抗力の様な増加、受動運動に対する妨害、及び硬直及び筋緊張異常の組み合わせを含む、筋硬直に関連する疾患を治療又は予防するために用いられるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、本発明の方法は、パーキンソン病に関連する疾患に関連する炎症を治療するために用いられる。本発明の他の実施態様においては、顔、顎、舌、姿勢の振戦、及び休息時にあり運動に弱まる他の振戦を含む、非限定的なパーキンソン病振戦に類似する障害が、本発明の方法によって治療又は予防される。他の実施態様においては、本発明の方法は、パーキンソン病様歩行、ひきずった歩行、歩幅が短い歩行、そろって向きを変える（turn en bloc）傾向及び加速歩行を含む、非限定的な、歩行における障害を治療又は予防するために用いられる。本発明の他の実施態様においては、気分、認知、感覚、睡眠、痴呆の障害及びうつ病を非限定的に含む、非運動性症状は、本発明の方法を用いて治療又は予防される。発明の他の実施態様において、薬物誘発性パーキンソン症候群、血管性パーキンソン症候群、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、原発性タウ病状、皮質基底核変性、痴呆を伴うパーキンソン症候群、多動障害、舞蹈病、ハンチントン病、筋緊張異常、ウィルソン病、トゥレット症候群、本態性振戦、間代性筋痙攣、及び遅発性運動障害を含むが、これらに限定されないパーキンソン症候群の第二の型は、本発明の方法によって治療又は予防される。本発明の他の実施態様においては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）及びCNS心的外傷を含むが、これらに限定されない他の中枢神経系障害は、本発明の方法によって治療又は予防される。

#### 【0045】

本発明によって包含される方法は、サリドマイド、又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を、中枢神経系障害で苦しんでいるか、苦しんでいると思われる患者（例えば、人間）に投与することを含む。

#### 【0046】

他の方法は、1）サリドマイド、又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び2）第2の活性薬剤又は活性成分を投与することを含む。第二の活性薬剤の例は、また、本明細書に開示した（例えば、セクション4.2を参照）。

## 【0047】

サリドマイド及び第二の活性薬剤の投与は、同一又は異なる投与経路により、同時、又は連続的に行われる。特定の活性薬剤について用いられる特定の投与経路の適合性は、活性薬剤自身に依存し（例えば、血流に入る前に分解されずに経口で投与できるかどうか）、疾病が治療される。サリドマイドの好ましい投与経路は経口である。本発明の第二の活性薬剤の好ましい投与経路は当業者には公知である。例えば、医師用卓上参考書、1755-1760（56版、2002）を参照。

## 【0048】

本発明の1つの実施態様においては、本明細書で開示した状態についてのサリドマイドの毎日の推奨投与量は、1日あたり約1mg～約10,000mgの範囲にあり、1日1回の投与又は好ましくは1日を通じて分けて与えられる。更に特異的には、毎日の投与量は、等しく分けられた投与量を1日に2回投与する。特に、毎日の投与量は、1日あたり約1mg～約5,000mgの範囲であり、更に、1日あたり約10mg～2,500mgであり、1日あたり約100mg～約800mgであり、1日あたり約100mg～約1,200mgであり、又は1日あたり約25mg～約2,500mgである。患者の管理において、治療は低い濃度、たぶん約1mg～約2,500mgで開始し、必要であれば、患者の全体的な反応に依存し、1回投与又は分割した投与で、1日あたり約200mg～約5,000mgに増加させるべきである。特定の実施態様においては、サリドマイドは、好ましくは1日約400、800、1,200、2,500、5,000又は10,000mgの量を2回に分けて投与することができる。

## 【0049】

他の実施態様においては、サリドマイドは第二の活性薬剤とともに投与される。該第二の活性薬剤は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で、1日に1回又は2回、経口、静脈又は皮下的に投与される。前記第二の活性薬剤の特定の量は、用いられる特定の薬剤、治療又は管理される疾患、中枢神経系障害の重傷度及び進行度、患者に投与されるサリドマイド及び任意の付加的な活性薬剤の量に依存するだろう。

## 【0050】

特定の実施態様においては、本発明の予防薬又は治療薬は、患者に繰り返して投与される。サイクリング治療（cycling therapy）は、第一の薬剤の一時期の投与、それに続く該薬剤及び/又は第二の薬剤の一時期の投与、及びこの連続的な投与の繰り返しの必要とする。サイクリング治療は、1以上の治療薬に対する耐性の発達を減少することができ、1種の治療薬の副作用を回避又は減少することができ、及び/又は治療効果を向上させることができる。

## 【0051】

好ましい実施態様においては、予防又は治療薬は、毎日約1～2回、約24週間のサイクルで投与される。1回のサイクルは、治療又は予防薬の投与、及び少なくとも1～3週間の休息を含み得る。投与されるサイクル数は、約1～約12サイクル、更に典型的には約2～約10サイクルであり、更に典型的には約2～約8サイクルである。

## 【0052】

## 4.3（医薬組成物及び単一ユニット製剤）

医薬組成物は、個々の、単一ユニット製剤の調製において用いることができる。本発明の医薬組成物及び製剤は、サリドマイド、その医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を含む。本発明の医薬組成物及び製剤は、更に1以上の賦形剤を含む。

## 【0053】

本発明の医薬組成物及び製剤は、また1以上の付加的な活性成分を含む。従って、本発明の医薬組成物及び製剤は、本明細書で開示された活性成分（例えば、サリドマイド、その医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体、及び第二の活性成分）を含む。任意の付加的な活性成分の例は本明細書で開示する（例えば、セ

クション 4 . 2 を参照 ) 。

【 0 0 5 4 】

本発明の単一ユニット製剤は、経口、粘膜（例えば、経鼻、舌下、膣、経頬又は直腸）、又は非経口的（例えば、皮下、静脈、急速静注、筋肉内、又は静脈内）経皮的（transdermal）又は経皮的（transcutaneous）に適している。製剤の例は、錠剤；カプレット；軟ゼラチンカプセル等のカプセル剤；カシエ剤；トローチ；薬用ドロップ；分散剤；座薬；粉末；エアロゾル（例えば、経鼻スプレー又は吸入剤）；ゲル；懸濁液を含む患者への経口又は粘膜投与に適した（例えば、水性又は非水性懸濁液、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤）、溶液及びエリキシル剤等；患者への非経口投与に適した液体製剤；及び再構成されて、患者への非経口投与に適した液体製剤を提供する無菌固体（例えば結晶又は非晶質固体）を含むが、これらに限定されない。

10

【 0 0 5 5 】

本発明の製剤の組成、形状及びタイプは、通常、その使用方法によって変化する。例えば、疾患の急性の治療において用いられる製剤は、同じ疾患の慢性治療において用いられる製剤に含まれる活性成分よりも、大量の 1 以上の活性成分を含んでいてもよい。同様に、非経口的な製剤は、同じ疾患を治療するために用いられる経口投与製剤よりも少ない量の 1 以上の活性成分を含んでいてもよい。本発明によって含まれる特定の製剤における、これらの及び他の方法はそれぞれ異なるであろうし、当業者にとって容易に明らかであろう。例えば、レミントンの薬学、第 18 版、Mack Publishing, Easton PA(1990)を参照。

【 0 0 5 6 】

典型的な医薬組成物及び製剤は 1 以上の賦形剤を含有する。適当な賦形剤は、薬学の分野の当業者に周知であり、適当な賦形剤の非限定的な例は本明細書に規定される。特定の賦形剤が、医薬組成物又は製剤に組み入れられるのに適しているかどうかは、製剤が患者に投与される方法を含むが、これに限定されない、当業者に周知の種々の要因に依存している。例えば、錠剤等の経口投与製剤は、非経口的製剤において用いられるのに適していない賦形剤を含有する。特定の賦形剤の適合性は、また製剤中の特定の活性成分に依存する。例えば、いくつかの活性成分の分解は、乳糖等のいくつかの賦形剤によって、又は水にされされた時に促進される可能性がある。一級又は二級アミンを含む活性成分は、このような加速された分解に特に影響されやすい。従って、この発明は、たとえあるとしても、乳糖、他のモノ又はジサッカライドを少量含む医薬組成物及び製剤を含む。本明細書で

20

30

【 0 0 5 7 】

本発明の乳糖フリーの組成物は、当業界で周知である賦形剤を含有し、例えば、米国薬局方（USP）25 - NF 20（2002）に記載されている。一般に、乳糖フリーの組成物は、活性成分、バインダー/充填材、及び滑沢剤を、医薬として適用され、医薬として許容される量で含有する。好ましい乳糖フリーの製剤は、活性成分、微結晶性セルロース、予めゼラチン化されたデンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

【 0 0 5 8 】

水は、いくつかの化合物の分解を促進するので、本発明は更に、活性成分を含有する無水医薬組成物及び製剤を含む。例えば、水の付加（例えば、5%）は、時間とともに、製剤の貯蔵寿命又は安定性等の特徴を判定するために、長期間の貯蔵をシミュレートする手段として、薬学分野において広く受け入れられている。例えば、Jens T.Carstensenの論文、薬物安定性：原理及び実践、第 2 版、Marcel Dekker編集、NY, NY, 1995, pp,379-80 を参照。事実上、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を促進する。従って、水分及び/又は湿気は、一般に、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、輸送及び使用の際に遭遇するので、製剤における水の影響は非常に重大であり得る。

40

【 0 0 5 9 】

本発明の無水医薬組成物及び製剤は、低水分又は低湿度の条件下で、無水又は低水分含有成分を用いて調製することができる。製造、包装及び/又は貯蔵の際の水分及び/又は

50

湿気との実質的な接触が予想されるなら、乳糖、及び一級又は二級アミンを含む少なくとも1種の活性成分を含有する医薬組成物及び製剤は好ましくは無水である。

【0060】

無水医薬組成物は、無水の性質が維持されるように調製及び貯蔵されるべきである。従って、無水組成物は、適当な処方キット中へ含まれるように、水への露出を防止することが知られている材料を用いて包装することが好ましい。適当な包装の例は、密封されたホイル、プラスチック、単位服用容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、及びストリップパックを含むが、これらに限定されない。

【0061】

更に、本発明は、活性成分が分解する速度を減少させる1以上の化合物を含有する医薬組成物及び製剤を含む。本発明において「安定剤」と呼ばれる、このような化合物は、アスコルビン酸等の酸化防止剤、pH緩衝剤又は塩緩衝剤を含むが、これらに限定されない。

【0062】

賦形剤の量及びタイプのように、製剤中の活性成分の量及びタイプは、患者へ投与方法等の因子に依存して変わるが、これらに限定されない。しかし、本発明の典型的な製剤は、サリドマイド、その医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を、約1～約1,200mgの量で含有する。典型的な製剤は、サリドマイド、その医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を、約1、2、5、10、25、50、100、200、400、800、1,200、2,500、5,000又は10,000mgの量で含有する。特定の実施態様においては、好ましい製剤はサリドマイドを、約400、800又は1,200mgの量で含有する。典型的な製剤は、第二の活性成分を、1～約100mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で含有する。もちろん、第二の活性成分の特定の量は、用いられる特定の薬剤、治療又は管理される障害、及びサリドマイドの量、及び患者に同時に投与される任意に付加される活性成分に依存する。

【0063】

4.3.1（経口製剤）

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、錠剤（例えば、チュアブル錠）、カプレット、カプセル剤、及び液体（例えば、香りのあるシロップ）等の個別の製剤として存在するが、これらに限定されない。このような製剤は所定量の活性成分を含有し、薬学の分野の当業者に公知の方法によって調製される。一般に、レミントンの薬学、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)を参照。

【0064】

本発明の典型的な経口製剤は、従来 of 医薬品配合技術に従って、活性成分を、少なくとも1種の賦形剤と均質に混合して一緒にすることによって調製される。賦形剤は、投与のために要求される調製の形式に依存し、多種多様の形式をとることができる。例えば、経口液体又はエアゾールに用いるのに適した賦形剤は、水、グリコール、油、アルコール、香料、保存剤及び着色剤を含むが、これらに限定されない。固体経口製剤（例えば、粉末、錠剤、カプセル剤及びカプレット）に用いるのに適した賦形剤の例は、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、バインダー及び崩壊剤を含むが、これらに限定されない。

【0065】

投与の容易さのため、錠剤及びカプセル剤は、固体の賦形剤が用いられる場合に、最も有利な経口投与製剤を示す。所望であれば、錠剤は、標準の水性又は非水性技術によりコーティングすることができる。このような製剤はどのような薬学の方法によっても製造することができる。一般に、医薬組成物及び製剤は、活性成分を、液体担体、微粉担体又は両方と均一に、及び均質に混合し、必要により、所望の状態に生成物を成形することによって製造される。

【0066】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮された錠剤は、適当な機械に圧縮することによって、活性成分を、粉末又は顆粒等のフリーフローの形態に圧縮することにより、また、任意に賦形剤と混合することにより製造される。成形錠剤は、湿らせた粉末化合物、及び不活性液体希釈剤の混合物を適当な機械の中で型成形することによって製造することができる。

**【0067】**

本発明の経口製剤中に用いることのできる賦形剤の例は、バインダー、充填材、崩壊剤及び滑沢剤を含むが、これらに限定されない。医薬組成物及び製剤中に用いるのに適したバインダーは、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴム等の天然及び合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末トラガカントゴム、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、前もってゼラチン化されたデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、No. 2208、2906、2910）、微結晶性セルロース及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

**【0068】**

微結晶性セルロースの適当な形態は、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105として市販されている材料（FMCコーポレーション、アメリカンビスコースディビジョン、アビセルセールス、マーカスフック、PAから入手可能）及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。特定のバインダーは、AVICEL RC-581として市販されている微結晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。適当な、無水又は低水分賦形剤又は添加物は、AVICEL-PH-103（登録商標）及びStarck h 1500 LMを含む。

20

**【0069】**

本明細書に開示される医薬組成物及び製剤中に用いるのに適した充填材の例は、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrate）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、予めゼラチン化されたデンプン、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

30

本発明の医薬組成物中のバインダー又は充填材は、典型的には、医薬組成物又は製剤の約50～約99重量%存在する。

**【0070】**

崩壊剤は、水性環境下に曝されたときに錠剤が崩壊されるように、本発明の組成物中に用いられる。あまりに多くの崩壊剤を含む錠剤は貯蔵中に崩壊されるかもしれない、その一方で、ほとんど含まないものは、所望の速度で、又は所望の状況で崩壊されないかもしれない。従って、活性成分の放出を変化させるために、多くも少なくもなく有害でないのに十分な量の崩壊剤を、本発明の固体経口製剤を形成に用いるべきである。用いられる崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変化し、普通の当業者に容易に識別できる。通常、医薬組成物は、約0.5～約15重量%の崩壊剤、好ましくは約1～約5重量%の崩壊剤を含有する。

40

**【0071】**

本発明の医薬組成物及び製剤に用いることのできる崩壊剤は、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポテト又はタピオカデンプン、他のデンプン、予めゼラチン化されたデンプン、他のデンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

**【0072】**

本発明の医薬組成物及び製剤中に用いることのできる滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール

50

、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水添植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、とうもろこし油、及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。付加的な滑沢剤は、例えば、syloidシリカゲル（AEROSIL 200、メリーランド、バルチモアのW. R. Grace Co. 製）、合成シリカの凝固エアゾール（テキサス、プラノのDeguss co.によって市販されている）、CAB-0-SIL（マサチューセッツ、ボストンのCabot Co.によって市販されている発熱性二酸化ケイ素生成物）、及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。少しでも用いる場合、滑沢剤は、通常は医薬組成物又は製剤の約1重量%未満である。

#### 【0073】

本発明の好ましい、固体経口製剤は、サリドマイド、無水乳糖、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド性無水シリカ及びゼラチンを含有する。

#### 【0074】

##### 4.3.2（遅延型製剤）

本発明の活性成分は、当業者に周知である、制御放出手段又は配送装置によって投与することができる。本出願に引用により取り込まれている例は、米国特許第3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123及び4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556及び5,733,566に開示されたものを含むが、これらに限定されない。このような製剤は、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過性の膜、浸透システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組み合わせを用いて、所望の放出プロファイルを種々の割合で提供し、1以上の活性成分の遅延又は制御放出を提供するために用いられる。本発明の開示に含まれる、当業者に公知の適当な制御放出製剤は、本発明の活性成分と共に用いられるのに容易に選択され得る。従って、本発明は、制御放出に適合する錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、及びカプレット等の、経口投与に適した単一投与形態を含むが、それらに限定されない。

#### 【0075】

全ての制御放出医薬生成物は、非制御医薬組成物によって達成される治療を超えて、薬物治療を向上させるという共通の目的を有している。理想的には、医療において最適に設計された制御放出製剤の使用は、最小の時間で健康状態を治療又は制御するために用いられる薬物の最小値によって特徴づけられる。制御放出製剤の利点は、薬物の長時間の活性、投与回数の減少、及び患者の服薬率の上昇を含む。更に、制御放出製剤は、発症の時間や、薬物の血中濃度等の他の特徴に影響を及ぼすために用いることができ、そのため、副作用の発生に影響を及ぼすことができる。

#### 【0076】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を即座に引き起こして薬物（活性成分）の量を初期に放出し、長時間にわたって、このレベルの治療又は予防効果を維持するための薬物の他の量をゆっくりと、かつ連続的に放出するように設計される。この体内の薬物の一定濃度を維持するために、体内から代謝され、排出される薬物量を置換する速度で、薬物が製剤から放出されなければならない。種々の条件によって促進され得る活性成分の制御放出は、pH、温度、酵素、水、又は他の生理学条件又は化合物によって促進されるが、これらに限定されない。

#### 【0077】

##### 4.3.3（非経口製剤）

非経口製剤は、皮下、静脈（急速静注を含む）、筋肉及び動脈注射を含むが、これらに限定されない、種々の経路によって患者に投与される。それらの投与は、通常は、汚染物質に対する、患者が生まれつき有する防御を回避するので、非経口投与製剤は、好ましくは無菌であるか、患者へ投与する前に滅菌することができるものである。非経口投与の例は、注射の準備ができた溶液、注射用の医薬として許容される溶媒に溶解、又は懸濁する

10

20

30

40

50

準備のできた乾燥製品、注射の準備のできた懸濁液及びエマルジョンを含むが、これらに限定されない。

【0078】

本発明の非経口製剤を提供するために用いることのできる、適当な溶媒は、当業者に周知である。具体例は、注射用水USP；塩化ナトリウム注射剤、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射剤及び乳酸リンゲル注射液等の限定的でない水性溶媒；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール等の限定的でない水混和性溶媒；及びトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツオイル、ごま油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及び安息香酸ベンジル等の限定的でない非水性溶媒等含むが、これらに限定されない。

10

【0079】

本発明で開示された活性成分の1種以上の溶解度を向上する化合物は、また、本発明の非経口投与製剤に組み入れることができる。例えば、サリドマイドの溶解度を向上させるために、シクロデキストリン及びその誘導体を用いることができる。例えば、本出願に引用により取り込まれている、米国特許第5,134,127号明細書を参照。

【0080】

4.3.4 (局所及び粘膜製剤)

本発明の局所及び粘膜製剤は、スプレー、エアゾール、溶液、乳液、懸濁液、又は当業界で公知の他の形態を含むが、これらに限定されない。例えば、レミントンの薬学、第16版及び第18版、Mack Publishing, Easton PA(1980及び1990)；及び薬学製剤の紹介、第4版、Lea及びFebiger,フィラデルフィア(1985)を参照。口腔内の粘膜組織を治療するのに適した製剤は、マウスウォッシュ又は経口ゲルとして配合される。

20

【0081】

本発明に含まれる局所及び粘膜製剤を提供するために用いることのできる、適当な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)及び他の材料は、薬学の分野における当業者によく知られており、投与された医薬組成物又は製剤が適用される特定の組織に依存する。その事実をふまえて、典型的な賦形剤は、非毒性であり医薬として許容される溶液、乳液又はゲルを形成するための、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びそれらの混合物を含むがこれらに限定されない。所望であれば、医薬組成物及び製剤に、保湿剤又は湿潤剤も添加される。このような付加的な成分の例は当業界で公知である。例えば、レミントンの薬学、第16版及び第18版、Mack Publishing, Easton PA(1980及び1990)を参照。

30

【0082】

また、医薬組成物又は製剤のpHを調整して1以上の活性成分の配送を向上させてもよい。同様に、配送を向上させるために、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張度を調整することができる。また、医薬組成物又は製剤に、ステアリン酸塩等の化合物を添加して、配送を向上させるように、1以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変化させることができる。この点について、ステアリン酸塩は、組成物の脂質媒体として、乳化剤又は界面活性剤として、及び配送向上剤又は浸透向上剤として役立つ。得られる組成物の性質を更に調整するために、活性成分の種々の塩、水和物又は溶媒和物を用いることができる。

40

【0083】

4.3.5 (キット)

通常は、本発明の活性成分は、好ましくは、同時に、又は同じ経路によって投与されない。従って、本発明は、医師が用いる時に、適当な量の活性成分を患者に投与することを簡略化することのできるキットを含む。

【0084】

本発明の典型的なキットは、サリドマイド、その医薬として許容される塩、溶媒和物、水和物又はそれらの立体異性体を含有する。本発明のキットは、更に付加的な活性成分を

50

含有する。付加的な成分の例は、本明細書で開示されるものを含む（例えば、セクション 4.2を参照）が、これらに限定されない。

【0085】

本発明のキットは、更に、活性成分を投与するために用いられる装置を含む。このような装置の例は、注射器、ドリップバッグ、パッチ及び吸入器を含むが、これらに限定されない。

【0086】

本発明のキットは、更に1以上の活性成分を投与するために用いることのできる、医薬として許容される担体を含む。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されるべき固体形態で提供される場合、キットは、非経口投与に適した、微粒子を含まない無菌溶液を形成するために活性成分を溶解することのできる、適当な媒体のシール容器を含むことができる。医薬として許容される担体の例は、注射用水USP；塩化ナトリウム注射剤、リンゲル液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射剤及び乳酸リンゲル注射液等の限定的でない水性溶媒；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール等の限定的でない水混和性溶媒；及びトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツオイル、ごま油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及び安息香酸ベンジル等の限定的でない非水性溶媒等を含むが、これらに限定されない。

10

【0087】

4.4（中枢神経系障害におけるサイクリング療法）

特定の実施態様においては、サリドマイドは、中枢神経系障害を有する患者に、循環的に投与される。サイクリング治療は、一時期の第一の薬剤の投与、それに続く、一時期の薬剤及び/又は第二の薬剤の投与、及びこの連続的投与の繰り返しを含む。サイクリング療法は、1以上の治療薬に対する耐性の発達を減少することができ、治療薬の1種の副作用を回避又は減少することができ、及び/又は治療効果を向上させることができる。

20

【0088】

特定の実施態様においては、約400、800又は1200mgの予防又は治療薬が、約24週のサイクルで、約1～2日に一回、投与される。1回のサイクルは、予防薬における治療的な投与、及び少なくとも1（1）、2（2）又は3（3）週間の休養を含むことができる。投与されるサイクルの数は、約1～約12サイクルであり、更に典型的には約2～約10サイクルであり、更に典型的には約2～8サイクルである。

30

【0089】

5.（実施例）

以下の研究は、範囲を限定することなく、本発明を更に説明することを意図する。

5.1（筋萎縮性側索硬化症における研究）

筋萎縮性側索硬化症のモデルにおけるサリドマイドの効果をマウスで研究した。Cu-Znスーパーオキシドジスムターゼ（mSOD1）のヒト突然変異形態（G93A）（Science, 302, 113-117, 2003）を過剰発現するオスのトランスジェニックマウスに、サリドマイドを、毎日1～2回、14日間投与した。参考化合物であるリルゾールと比較し、運動ニューロンの救済、又は生存の延長を測定することにより、サリドマイドの抗-ALS活性を評価した。

40

【0090】

5.2（パーキンソン病における研究）

パーキンソン病のモデルにおけるサリドマイドの効果を、マウスで研究した。オスのC57/BL6マウスに、MPTPを、1日1回、7日間注射した（30mg/kg、腹腔内）。サリドマイドを、毎日1～2回、14日間投与した。28日目に、線条体を除去し、過塩素酸中に均質化し、遠心した。上清を除去し、逆相HPLC及び電気化学的検出により、ドーパミン及びセロトニン等のその他のモノアミンについての解析を行った。参考化合物であるセレジリンと比較し、サリドマイドの抗-パーキンソン活性を評価した。

【0091】

5.3（アルツハイマー病における研究）

50

アルツハイマー病のモデルにおけるサリドマイドの効果を、ラットPC12褐色細胞腫細胞中で調べた。ドーパミン、D1ドーパミン受容体アゴニスト、アデノシン、アデノシンA2a受容体アゴニスト、ニコチン又はアルファ7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、及びサリドマイドの存在下にPC12細胞の培養を行った。24時間後、細胞上清を集め、エルマン法(Hawkins及びKnittleの論文、Anal Chem 44:416-417,1972)によりアセチルコリンエステラーゼ活性についてアッセイを行った。参考化合物のタクリンと比較し、サリドマイドによるアセチルコリンエステラーゼ活性レベルの抑制が評価された。

【0092】

5.4(中枢神経系障害におけるサイクリング療法)

10

24週のサイクルにおける1日目、ALSを有する患者に、血液製剤の投与を行った。10日目、800mg/日のサリドマイドを開始した。30日目、血液製剤を投与した。34日目、800mg/日のサリドマイドの投与を停止した。59日目、400mg/日のサリドマイドを開始した。

【0093】

本明細書で開示された本発明の実施態様は、単に、本発明の範囲の見本である。本発明の全ての範囲は、添付された特許請求の範囲に関連してよりよく理解される。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/43925
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/445 US CL : 4514/315, 320, 323 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 4514/315, 320, 323 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)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,434,170 A (ANDRULIS, JR) 18 July 1995 (18.07.1995) abstract, claims.	1-19
X	WO 95/17154 A2 (ANDRULIS PHARMACEUTICALS CORPORATION) 29 June 1995 (29.06.1995), abstract, pages 1-7, claims.	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 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 23 September 2003 (23.09.2003)		Date of mailing of the international search report <b>15 NOV 2005</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Sreenivasan Padmanabhan Telephone No. 571-272-1600

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 21/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/04	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 25/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/02	1 0 1
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/14	
	A 6 1 P 25/18	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ベテル エイチ . スチャフェル  
 アメリカ合衆国 0 8 8 7 3 ニュージャージー州 ソメルセット ジョフン イー . ブスク ア  
 ベニュー 1 2 6

(72) 発明者 ヘルベルト ファレク  
 アメリカ合衆国 0 7 0 5 2 ニュージャージー州 ウエスト オランゲ ラケビエウ ドライブ  
 1 9

Fターム(参考) 4C063 BB02 CC10 DD07 EE01  
 4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15  
 ZA16 ZA18 ZA22 ZA94