

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年6月23日(2011.6.23)

【公表番号】特表2010-526102(P2010-526102A)

【公表日】平成22年7月29日(2010.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2010-030

【出願番号】特願2010-506692(P2010-506692)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
C 0 7 D	207/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	9/06
C 0 7 D	207/12

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月2日(2011.5.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

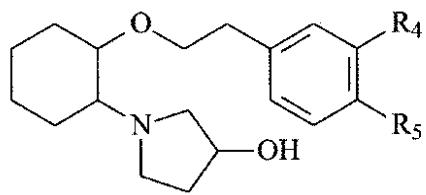
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

シトクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)であると判定された哺乳動物ではなく、シトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)であると判定された哺乳動物の不整脈を予防するための組成物であって、該組成物は治療有効量のイオンチャネル調節化合物を含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化18】

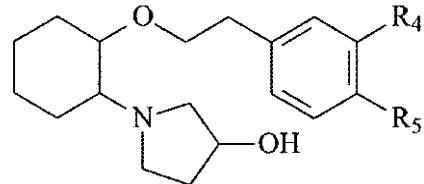


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択される、組成物。

【請求項2】

シトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)またはシトクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)であると判定された哺乳動物の不整脈を予防するための組成物であって、該組成物はイオンチャネル調節化合物を含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化20】

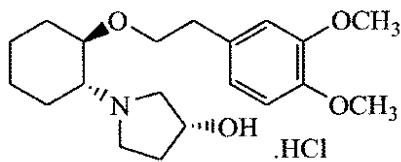


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択され、ここで、該組成物は、EMであると判定された哺乳動物に治療有効量で投与され、そしてPMであると判定された哺乳動物にはEMと比較して低減した量で投与されることを特徴とする、方法。

【請求項3】

前記組成物が、式：

【化19】



の一塩酸塩を含む、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記不整脈が心房性不整脈、心房性細動、心室性不整脈、心室性細動、急性虚血の際に起こる心室性細動、術後不整脈および以前に1回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の最大濃度(C_{max})約0.1μg/ml～約10μg/mlを達成するのに充分である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が

、約1ng/ml～約10μg/mlの平均トラフ濃度および/または約1ng/ml～約10μg/mlの定常状態濃度を有することが達成されるのに充分である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

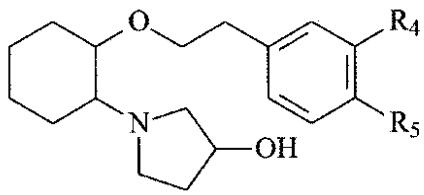
【請求項7】

前記組成物が、錠剤製剤の1回以上の用量で投与されることを特徴とし、該組成物は、カルボマー、マルトデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセテートからなる群より選択される少なくとも1種類の親水性マトリックス系ポリマーをさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

シトクロムP450によって代謝されるイオンチャネル調節化合物のバイオアベイラビリティを哺乳動物において増大させるための組成物であって、該組成物は、該イオンチャネル調節化合物と、有効量のシトクロムP450阻害化合物とを含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化18】

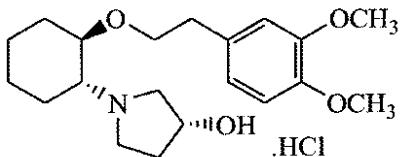


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択される、組成物。

【請求項9】

前記組成物が、式：

【化19】



の一塩酸塩を含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

哺乳動物の不整脈の予防のための制御放出錠剤製剤であって、塩酸ベルナカラントと1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含み、該製剤は、有効量で一定の期間にわたって哺乳動物に経口投与されることを特徴とする、制御放出錠剤製剤。

【請求項11】

前記1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤の少なくとも1種類が、カルボマー、マルトデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセテートからなる群より選択される親水性マトリックス系ポリマーである、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に1日2回の用量で投与され、各用量が約500mgの塩酸ベルナカラントを含むことを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項13】

前記不整脈が心房性不整脈、心房性細動、心室性不整脈、心室性細動、急性虚血の際に起こる心室性細動、術後不整脈および以前に1回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈からなる群より選択される、請求項10に記載の製剤。

【請求項14】

前記期間が48時間より長いか、1週間より長いか、30日間より長いか、または90日間より長い、請求項10に記載の製剤。

【請求項15】

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させるための組成物であって、該製剤は、有効量の塩酸ベルナカラントを含み、該組成物は、該哺乳動物に1日2回約500mgの該塩酸ベルナカラントの投薬量で経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項16】

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させるための組成物であって、該製剤は、有効量の塩酸ベルナカラントを含み、該組成物は、該哺乳動物に1日2回約300mgの該塩酸ベルナカラントの投薬量で経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項17】

塩酸ベルナカラントの単位剤形であって、150mg～500mgの塩酸ベルナカラント、約250mgの塩酸ベルナカラント、約300mgの塩酸ベルナカラント、または約500mgの塩酸ベルナカラントを含む、単位剤形。

【請求項18】

前記単位剤形が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；微晶質セルロースおよびステアリン酸マグネシウムをさらに含む、請求項17に記載の単位剤形。

【請求項19】

約250mgの塩酸ベルナカラント；約100mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約25mgのアルファ化デンプン；約75mgのケイ化微晶質セルロース；約67.5mgのラクトースー水和物；約3.75mgのステアリン酸；および約3.75mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項20】

約300mgの塩酸ベルナカラント；約120mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約30mgのアルファ化デンプン；約90mgのケイ化微晶質セルロース；約81mgのラクトースー水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項21】

約300mgの塩酸ベルナカラント；約150mgのセトステアリールアルコール；約105mgのケイ化微晶質セルロース；約111mgのラクトースー水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項22】

約500mgの塩酸ベルナカラント；微晶質セルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；およびステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

さらなる実施形態において、本発明は、哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、前記塩酸ベルナカラントが哺乳動物に約500mgの投薬量で1日2回投与される、哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法を含む。一実施形態において、塩酸ベルナカラントは哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、該錠剤

の各々は、約250mgの塩酸ベルナカラント；約100mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約25mgのアルファ化デンプン；約75mgのケイ化微晶質セルロース；約67.5mgのラクトースー水和物；約3.75mgのステアリン酸；および約3.75mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

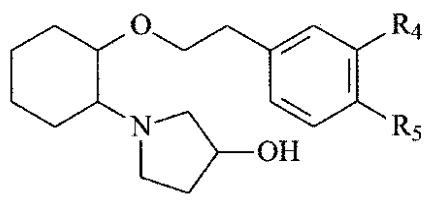
(項目1)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物が、シトクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)であるか、シトクロムP450(CYP)2D6高代謝群であるかを判定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化18】

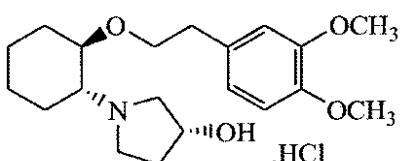


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択される、方法。

(項目2)

前記組成物が、式：

【化19】



の一塩酸塩を含む、項目1に記載の方法。

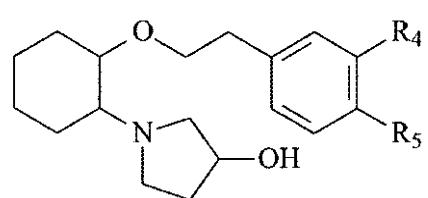
(項目3)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物が、シトクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)であるか、またはシトクロムP450(CYP)2D6高代謝群であるかを判定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、約0.1μg/ml～約10μg/mlの血漿濃度(Cmax)が少なくともある程度の期間、達成されるのに充分な量のイオンチャネル調節化合物を投与する工程を含み、該イオンチャネル調節化合物は、式：

【化20】

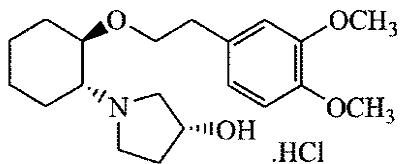


のイオンチャネル調節化合物を含み、該式は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択される、方法。

(項目4)

前記イオンチャネル調節化合物が、式：

【化21】



の一塩酸塩である、項目3に記載の方法。

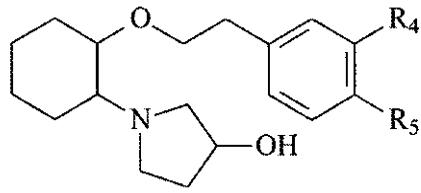
(項目5)

シトクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)である哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物がシトクロムP450(CYP)2D6 PMであると特定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化22】

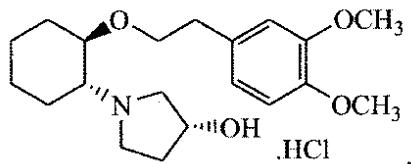


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄およびR₅は、独立して、ヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから選択される、方法。

(項目6)

前記組成物が、式：

【化23】



の一塩酸塩を含む、項目5に記載の方法。

(項目7)

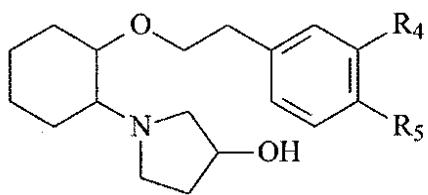
シトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)である哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物がシトクロムP450(CYP)2D6 EMであると特定する工程

; および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化24】

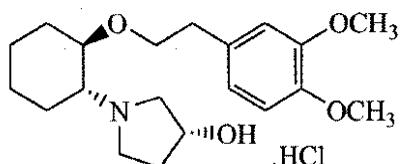


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、R₄ および R₅ は、独立して、ヒドロキシおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選択される、方法。

(項目8)

前記組成物が、式：

【化25】



の一塩酸塩を含む、項目7に記載の方法。

(項目9)

投与が、経口、局所、非経口、舌下、経直腸、経膣、および鼻腔内からなる群より選択される経路によるものである、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記非経口投与が、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、硬膜外注射、胸骨内注射、および注入からなる群より選択される、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記経口投与が、粉末剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、チューリンガム、オブラーート、およびロゼンジからなる群より選択される経口投薬形態を投与することを含む、項目9に記載の方法。

(項目12)

前記不整脈が心房性不整脈である、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

前記心房性不整脈が心房性細動である、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記不整脈が心室性不整脈である、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

前記心室性不整脈が心室性細動である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記心室性細動が急性虚血の際に起こるものである、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記不整脈が術後不整脈である、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記不整脈が、以前に1回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈である、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が、約1ng/ml～約10μg/mlの平均トラフ濃度および/または約1ng/ml～約10μg/mlの定常状態濃度を有することが達成されるのに充分である、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目20)

前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が、約0.3μg/ml～約3μg/mlの平均トラフ濃度および/または約0.3μg/ml～約3μg/mlの定常状態濃度を有する、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記イオンチャネル調節化合物が、2回以上の用量で投与される、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目22)

前記イオンチャネル調節化合物が、該イオンチャネル調節化合物と、カルボマー、マルトデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセテートからなる群より選択される少なくとも1種類の親水性マトリックス系ポリマーとを含む錠剤製剤の1回以上の用量で投与される、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

前記イオンチャネル調節化合物が、約50～1500mg/日の投薬量で投与される、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目24)

哺乳動物においてシトクロムP450によって代謝されるイオンチャネル調節化合物のバイオアベイラビリティを増大させる方法であって、該哺乳動物に、該イオンチャネル調節化合物と、有効量のシトクロムP450阻害化合物を投与する工程を含む、方法。

(項目25)

シトクロムP450(CYP)2D6によって代謝されるイオンチャネル調節化合物の長期投与に適した哺乳動物を特定する方法であって、該方法は：

(a) 不整脈のリスクがある哺乳動物を特定する工程；および
(b) 該哺乳動物がシトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)であると判定する工程を含む、方法。

(項目26)

前記不整脈が、再発性不整脈または術後不整脈である、項目25に記載の方法。

(項目27)

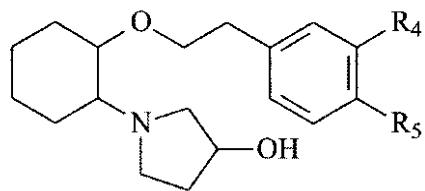
前記哺乳動物が、以前に1回以上の不整脈を経験したことがある、項目25に記載の方法。

(項目28)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 不整脈のリスクがある哺乳動物を特定する工程；
(b) 該哺乳動物がシトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)であると判定する工程；および
(c) 該哺乳動物に、構造：

【化26】



を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程
を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性
体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含
し、式中、R₄ および R₅ は、独立して、ヒドロキシおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選
択され、該化合物が該哺乳動物に長期間投与される、方法。

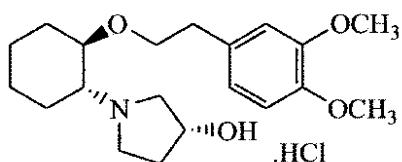
(項目29)

前記化合物が経口投与される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記組成物が、式：

【化27】



の一塩酸塩を含む、項目28に記載の方法。

(項目31)

シトクロムP450(CYP)2D6によって代謝されるイオンチャネル調節化合物の
長期投与から除外される哺乳動物を特定する方法であって、該哺乳動物がシトクロムP4
50(CYP)2D6低代謝群(PM)であると判定する工程を含む、方法。

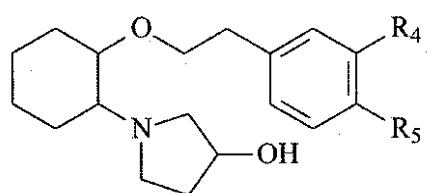
(項目32)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物を、シトクロムP450(CYP)2D6高代謝群(EM)またはシ
トクロムP450(CYP)2D6低代謝群(PM)であると特定する工程；および

(b) 該哺乳動物がシトクロムP450(CYP)2D6 EMと特定された場合は、
該哺乳動物に、構造：

【化28】



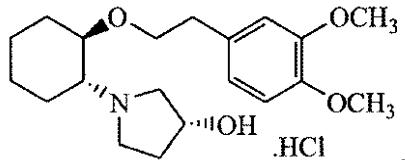
を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程
を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性
体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含
し、式中、R₄ および R₅ は、独立して、ヒドロキシおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選

択される、方法。

(項目33)

前記組成物が、式：

【化29】



の一塩酸塩を含む、項目32に記載の方法。

(項目34)

哺乳動物に、塩酸ベルナカラントと1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む制御放出錠剤製剤の有効量を一定の期間、経口投与する工程を含む、哺乳動物の不整脈の予防方法。

(項目35)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が600mg/日より多い、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が600mg/日～1800mg/日である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が約1000mg/日である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤の少なくとも1種類が、カルボマー、マルトデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセテートからなる群より選択される親水性マトリックス系ポリマーである、項目34に記載の方法。

(項目39)

前記制御放出錠剤製剤が、約250mgの塩酸ベルナカラント；約100mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約25mgのアルファ化デンプン；約75mgのケイ化微晶質セルロース；約67.5mgのラクトースー水和物；約3.75mgのステアリン酸；および約3.75mgのステアリン酸マグネシウムを含む、項目34に記載の方法。

(項目40)

前記制御放出錠剤製剤が、約300mgの塩酸ベルナカラント；約120mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約30mgのアルファ化デンプン；約90mgのケイ化微晶質セルロース；約81mgのラクトースー水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、項目34に記載の方法。

(項目41)

前記制御放出錠剤製剤が、約300mgの塩酸ベルナカラント；約150mgのセトステアリールアルコール；約105mgのケイ化微晶質セルロース；約111mgのラクトースー水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、項目34に記載の方法。

(項目42)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が約1000mg/日である、項目39～41いずれか1項に記載の方法。

(項目43)

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に1日2回以上の用量で投与される、項

目 3 4 に記載の方法。(項目 4 4)

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に 1 日 2 回の用量で投与され、各用量が約 500 mg の塩酸ベルナカラントを含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記不整脈が再発性不整脈である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記不整脈が術後不整脈である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記期間が 48 時間より長い、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記期間が 1 週間より長い、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記期間が 30 日間より長い、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記期間が 90 日間より長い、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法であって、該方法は、該哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、該塩酸ベルナカラントが該哺乳動物に約 500 mg の投薬量で 1 日 2 回投与される、方法。

(項目 5 2)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、該錠剤が各々、約 250 mg の塩酸ベルナカラント；約 100 mg のヒドロキシプロピルメチセルロース；約 25 mg のアルファ化デンプン；約 75 mg のケイ化微晶質セルロース；約 67.5 mg のラクトース一水和物；約 3.75 mg のステアリン酸；および約 3.75 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法であって、該哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、該塩酸ベルナカラントが該哺乳動物に約 300 mg の投薬量で 1 日 2 回投与される、方法。

(項目 5 4)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、各々の錠剤が、約 300 mg の塩酸ベルナカラント；約 120 mg のヒドロキシプロピルメチセルロース；約 30 mg のアルファ化デンプン；約 90 mg のケイ化微晶質セルロース；約 81 mg のラクトース一水和物；約 4.5 mg のステアリン酸；および約 4.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、各々の錠剤が、約 300 mg の塩酸ベルナカラント；約 150 mg のセトステアリールアルコール；約 105 mg のケイ化微晶質セルロース；約 111 mg のラクトース一水和物；約 4.5 mg のステアリン酸；および約 4.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

150 mg ~ 500 mg の塩酸ベルナカラントを含む、塩酸ベルナカラントの単位剤形。

(項目 5 7)

約 250 mg の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 5 8)

約 300 mg の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 5 9)

約 5 0 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 6 0)

約 2 5 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 0 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 2 5 m g のアルファ化デンプン；約 7 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 6 7 . 5 m g のラクトースー水和物；約 3 . 7 5 m g のステアリン酸；および約 3 . 7 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

(項目 6 1)

約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 2 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 3 0 m g のアルファ化デンプン；約 9 0 m g のケイ化微晶質セルロース；約 8 1 m g のラクトースー水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

(項目 6 2)

約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 5 0 m g のセトステアリールアルコール；約 1 0 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 1 1 1 m g のラクトースー水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。