

【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】令和2年2月27日(2020.2.27)

【公表番号】特表2019-506387(P2019-506387A)

【公表日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-009

【出願番号】特願2018-537505(P2018-537505)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	9/26	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月17日(2020.1.17)

【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

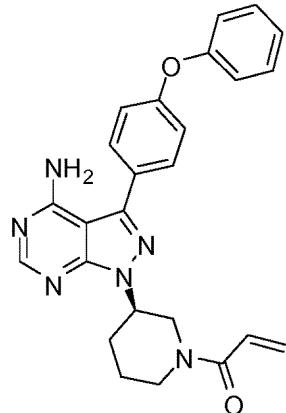
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イブルチニブを含む医薬組成物と、1種以上の追加の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む高配合固体錠剤製剤であって、イブルチニブが、化合物1

【化1】



化合物1

の構造を有する化合物であり、かつ前記医薬組成物が、前記医薬組成物の全重量を基準にして、i) 少なくとも50%w/wのイブルチニブと、ii) 約10~30%w/wの充填剤たとえばマイクロ結晶性セルロース(たとえばケイ化マイクロ結晶性セルロース)を含む賦形剤と、を含む、高配合固体錠剤製剤。

【請求項 2】

前記医薬組成物が、前記医薬組成物の全重量を基準にして5~20%w/wの崩壊剤(たとえばクロススポビドン)を含む賦形剤をさらに含む、請求項1に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 3】

前記賦形剤がマンニトールである充填剤を含まない(または、たとえば、前記マイクロ結晶性セルロースが前記医薬組成物の成分としての唯一の充填剤である)、請求項1または請求項2に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 4】

前記医薬組成物が、約50%w/w~約80%w/wのイブルチニブ、約60%w/w~約80%w/wのイブルチニブ、約60%w/w~約70%w/wのイブルチニブまたは約60%w/wまたは約70%w/wのイブルチニブを含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 5】

前記医薬組成物が顆粒内および顆粒外の成分を含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 6】

イブルチニブおよび前記充填剤(たとえばマイクロ結晶性セルロース)が顆粒内成分である、請求項1~5のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 7】

前記医薬組成物が、約10%w/w~約25%w/wの前記充填剤(たとえばマイクロ結晶性セルロース)、約22~23%w/wの前記充填剤(たとえばマイクロ結晶性セルロース)または約12%w/wの前記充填剤(たとえばマイクロ結晶性セルロース)を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 8】

クロススポビドンが顆粒内および顆粒外の成分である、請求項1~7のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、約 8 % w / w ~ 約 12 % w / w のクロスポビドンまたは約 10 % w / w のクロスポビドンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、(i) 約 60 % w / w のイブルチニブと、約 22 ~ 23 % w / w の充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）と、約 10 % w / w のクロスポビドンと、を含むか；または(ii) 約 70 % w / w のイブルチニブと、約 12 % w / w の充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）と、約 10 % w / w のクロスポビドンと、を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

【請求項 11】

前記医薬組成物が、乾式顆粒化法（たとえばローラーコンパクションプロセス）を用いて調製される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

【請求項 12】

(i) 前記 1 種以上の追加の賦形剤が約 7 % w / w ~ 約 13 % w / w の量で存在する；
(ii) 前記 1 種以上の追加の賦形剤が、結合剤、滑沢剤、流動化剤、および界面活性剤からなる群から選択される；

(i) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、界面活性剤である；
(ii) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、界面活性剤、例えば、ナトリウムラウリルスルフェートであり、例えば、約 0 ~ 約 10 % w / w、約 4 % w / w ~ 約 8 % w / w、または約 4 % w / w ~ 約 6 % w / w の量で存在する；

(v) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、流動化剤である；
(vi) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、シリカ（コロイドニ酸化ケイ素）である流動化剤であり、例えば、約 0 ~ 約 5 % w / w、0.1 % w / w ~ 約 1.5 % w / w、約 0.4 % w / w ~ 約 0.8 % w / w、または約 0.5 % w / w の量で存在する；

(vi) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、滑沢剤である；および/または
(vii) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、マグネシウムステアレートである滑沢剤であり、例えば、約 0.01 % w / w ~ 約 5 % w / w、0.01 % w / w ~ 約 2 % w / w、0.1 % w / w ~ 約 0.7 % w / w、または約 0.3 % w / w ~ 約 0.5 % w / w の量で存在する。

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

【請求項 13】

(i) 結合剤（たとえばポリビニルピロリドン）が前記製剤中に（賦形剤として）存在しない；

(ii) 錠剤の全重量が約 800 mg である；
(iii) イブルチニブが約 560 mg の量である；
(iv) イブルチニブがマイクロナイス形態である；
(v) 前記製剤が 1 日 1 回投与に使用される；および/または
(vi) 前記製剤が経口製剤である。

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

【請求項 14】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の錠剤製剤。

【請求項 15】

自己免疫疾患；関節リウマチまたは狼瘡；異種免疫疾患；癌；B 細胞増殖障害である癌；瀰漫性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、または慢性リンパ球白血病；B 細胞悪性疾患である癌；慢性リンパ球白血病（CLL）/ 小リンパ球リンパ腫（SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、瀰漫性大 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、および多発性骨髄腫から選択される B 細胞悪性疾患；リンパ腫、白血病、または固形腫瘍である癌；瀰漫性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球リンパ腫、慢性リンパ球白血病、B 細胞前リンパ球白血病、リンパ形質細胞リンパ腫 / ワルデンシュトトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節

性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大 B 細胞リンパ腫、血管内大 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症；肥満細胞症；骨粗鬆症または骨吸収障害；炎症性疾患または病態；狼瘡；および／または異種免疫疾患または病態の治療において使用するための、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の錠剤製剤。

【請求項 1 6】

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の錠剤製剤の調製プロセスであって、イブルチニブと少なくとも 1 種の賦形剤とを含む乾式顆粒化法（たとえばローラー顆粒化法）によって調製することを含むプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0237

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0237】

さらなる生物学的実施例

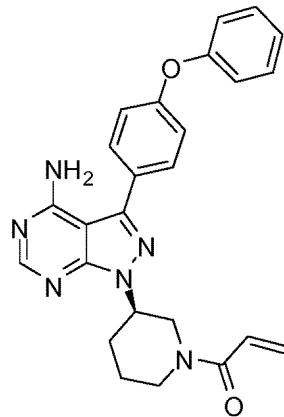
本明細書に定義される疾患（たとえば、慢性リンパ球白血病、再発性／難治性マントル細胞リンパ腫など）を有する被験者において本発明の製剤（とくに高配合 560 mg 製剤）の安全性、耐容性、および／または効力を試験するための研究を行う。組合せでかかる製剤を試験するための類似の研究も行いうる（本明細書に記載の通り）。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

【1】

イブルチニブを含む医薬組成物であって、イブルチニブが、化合物 1

【化 4】



化合物1

の構造を有する化合物であり、かつ前記医薬組成物が、前記医薬組成物の全重量を基準にして、i) 少なくとも 50% w/w のイブルチニブと、ii) 約 10～30% w/w の充填剤たとえばマイクロ結晶性セルロース（たとえばケイ化マイクロ結晶性セルロース）を含む賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【2】

前記医薬組成物が、前記医薬組成物の全重量を基準にして 5～20% w/w の崩壊剤（たとえばクロスポビドン）を含む賦形剤をさらに含む、上記【1】に記載の医薬組成物。

【3】

前記賦形剤がマンニトールである充填剤を含まない（または、たとえば、前記マイクロ結晶性セルロースが前記医薬組成物の成分としての唯一の充填剤である）、上記【1】または上記【2】に記載の医薬組成物。

[4]

医薬組成物が約 5.0 % w / w ~ 約 8.0 % w / w のイブルチニブを含む、上記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[5]

前記医薬組成物が約 6.0 % w / w ~ 約 8.0 % w / w のイブルチニブを含む、上記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[6]

前記医薬組成物が約 6.0 % w / w ~ 約 7.0 % w / w のイブルチニブを含む、上記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[7]

前記医薬組成物が約 6.0 % w / w または約 7.0 % w / w のイブルチニブを含む、上記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[8]

前記医薬組成物が顆粒内および顆粒外の成分を含む、上記 [1] ~ [7] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[9]

イブルチニブおよび前記充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）が顆粒内成分である、上記 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[10]

前記医薬組成物が約 1.0 % w / w ~ 約 2.5 % w / w の前記充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）を含む、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[11]

前記医薬組成物が約 2.2 ~ 2.3 % w / w の前記充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）を含む、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[12]

前記医薬組成物が約 1.2 % w / w の前記充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）を含む、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[13]

クロススポビドンが顆粒内および顆粒外の成分である、上記 [1] ~ [12] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[14]

前記医薬組成物が約 8 % w / w ~ 約 1.2 % w / w のクロススポビドンを含む、上記 [1] ~ [13] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[15]

前記医薬組成物が約 1.0 % w / w のクロススポビドンを含む、上記 [1] ~ [13] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[16]

前記医薬組成物が、約 6.0 % w / w のイブルチニブと、約 2.2 ~ 2.3 % w / w の充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）と、約 1.0 % w / w のクロススポビドンと、を含む、上記 [1] に記載の医薬組成物。

[17]

前記医薬組成物が、約 7.0 % w / w のイブルチニブと、約 1.2 % w / w の充填剤（たとえばマイクロ結晶性セルロース）と、約 1.0 % w / w のクロススポビドンと、を含む、上記 [1] に記載の医薬組成物。

[18]

前記医薬組成物が、乾式顆粒化法（たとえばローラーコンパクションプロセス）を用いて調製される、上記 [1] ~ [17] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[19]

少なくとも 1 種の追加の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、上記 [1] ~ [18] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[2 0]

上記 [1] ~ [1 8] のいずれか一項に記載の医薬組成物と、1種以上の追加の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む高配合固形錠剤製剤。

[2 1]

前記1種以上の追加の賦形剤が約7%w/w~約13%w/wの量で存在する、上記 [2 0] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 2]

前記1種以上の追加の賦形剤が、結合剤、滑沢剤、流動化剤、および界面活性剤からなる群から選択される、上記 [2 0] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 3]

少なくとも1種の追加の賦形剤が界面活性剤である、上記 [2 0] ~ [2 2] のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 4]

前記界面活性剤がナトリウムラウリルスルフェートである、上記 [2 3] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 5]

前記ナトリウムラウリルスルフェートが、約0~約10%w/w、約4%w/w~約8%w/w、または約4%w/w~約6%w/wの量で存在する、上記 [2 4] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 6]

前記ナトリウムラウリルスルフェートが約4%w/wまたは約5%w/wの量で存在する、上記 [2 4] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 7]

少なくとも1種の追加の賦形剤が流動化剤である、上記 [2 0] ~ [2 4] のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 8]

前記流動化剤がシリカ(コロイド二酸化ケイ素)である、上記 [2 7] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[2 9]

前記シリカ(コロイド二酸化ケイ素)が、約0~約5%w/w、0.1%w/w~約1.5%w/w、約0.4%w/w~約0.8%w/w、または約0.5%w/wの量で存在する、上記 [2 8] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 0]

少なくとも1種の追加の賦形剤が滑沢剤である、上記 [2 0] ~ [2 9] のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 1]

前記滑沢剤がマグネシウムステアレートである、上記 [3 0] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 2]

前記マグネシウムステアレートが、約0.01%w/w~約5%w/w、0.01%w/w~約2%w/w、0.1%w/w~約0.7%w/w、または約0.3%w/w~約0.5%w/wの量で存在する、上記 [3 1] に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 3]

結合剤(たとえばポリビニルピロリドン)が前記製剤中に(賦形剤として)存在しない、上記 [2 0] ~ [3 2] のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 4]

錠剤の全重量が約800mgである、上記 [2 0] ~ [3 3] のいずれか一項に記載の高配合固形錠剤製剤。

[3 5]

イブルチニブが約560mgの量である、上記 [2 0] ~ [3 4] のいずれか一項に記

載の高配合固体錠剤製剤。

[3 6]

イブルチニブがマイクロナイス形態である、上記 [2 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

[3 7]

前記製剤が 1 日 1 回投与に使用される、上記 [2 0] ~ [3 6] のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

[3 8]

前記製剤が経口製剤である、上記 [2 0] ~ [3 7] のいずれか一項に記載の高配合固体錠剤製剤。

[3 9]

治療有効量の上記 [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [2 0] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における前記疾患の治療方法。

[4 0]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [2 0] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、自己免疫疾患または病態の治療方法。

[4 1]

前記自己免疫疾患が関節リウマチまたは狼瘡である、上記 [4 0] に記載の方法。

[4 2]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [2 0] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、異種免疫疾患または病態の治療方法。

[4 3]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [2 0] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、癌の治療方法。

[4 4]

前記癌が B 細胞増殖障害である、上記 [4 3] に記載の方法。

[4 5]

前記 B 細胞増殖障害が、瀰漫性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、または慢性リンパ球白血病である、上記 [4 4] に記載の方法。

[4 6]

前記癌が B 細胞悪性疾患である、上記 [4 5] に記載の方法。

[4 7]

前記癌が、慢性リンパ球白血病 (C L L) / 小リンパ球リンパ腫 (S L L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、瀰漫性大 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、および多発性骨髄腫から選択される B 細胞悪性疾患である、上記 [4 6] に記載の方法。

[4 8]

前記癌が、リンパ腫、白血病、または固体腫瘍である、上記 [4 3] に記載の方法。

[4 9]

前記癌が、瀰漫性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球リンパ腫、慢性リンパ球白血病、B 細胞前リンパ球白血病、リンパ形質細胞リンパ腫 / ワルデンシュターレムマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大 B 細胞リンパ腫、血管内大 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫 / 白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症である、上記 [4 3] に記載の方法。

[5 0]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の医薬組成

物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、肥満細胞症の治療方法。

[51]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、骨粗鬆症または骨吸収障害の治療方法。

[52]

必要とする患者に治療有効量の上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、炎症性疾患または病態の治療方法。

[53]

治療を必要とする被験者に治療有効量の上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する組成物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、狼瘡の治療方法。

[54]

治療を必要とする被験者に治療有効量の上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する組成物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤を投与することを含む、異種免疫疾患または病態の治療方法。

[55]

上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物または上記 [20] ~ [38] のいずれか一項に記載の錠剤製剤の調製プロセスであって、イブルチニブと少なくとも1種の賦形剤とを含む乾燥顆粒を乾式顆粒化法（たとえばローラー顆粒化法）によって調製することを含むプロセス。