

【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

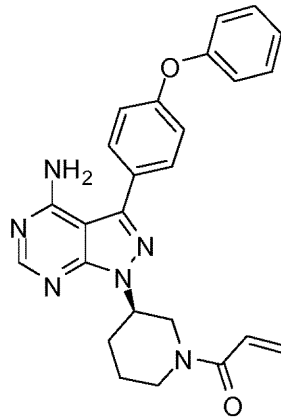
【補正の内容】

【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、を含む高配合固形錠剤製剤であって、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、高配合固形錠剤製剤。

【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 に記載の高配合固形錠剤製剤。

【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 に記載の高配合固形錠剤製剤。

【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形錠剤製剤。

【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形錠剤製剤。

【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形錠剤製剤。

【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形錠剤製剤。

【請求項 8】

クロ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形錠剤製剤。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、約 8 % w / w ~ 約 12 % w / w のクロスボドンまたは約 10 % w / w のクロスボドンを含む、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 のクロスボドンと、を含むか；または (i i) 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 のクロスボドンと、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；
(i i) 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 i i) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、界面活性剤である；
(i v) 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；
(v i) 少なくとも 1 種の追加の賦形剤が、シリカ（コロイド二酸化ケイ素）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；

(v i i) 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
(v i i i) 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；

(i i) 錠剤の全重量が約 800 m g である；
(i i i) イブルチニブが約 560 m g の量である；
(i v) イブルチニブがマイクロナイズ形態である；
(v) 前記製剤が 1 日 1 回投与に使用される；および / または
(v i) 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、パーキットリンパ腫／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16】

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。

【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

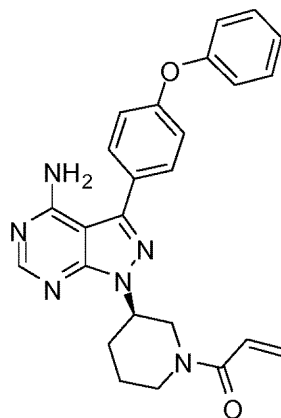
本明細書に定義される疾患（たとえば、慢性リンパ球白血病、再発性／難治性マントル細胞リンパ腫など）を有する被験者において本発明の製剤（とくに高配合560mg製剤）の安全性、耐容性、および／または効力を試験するための研究を行う。組合せでかかる製剤を試験するための類似の研究も行いうる（本明細書に記載の通り）。

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 50 % w / w ~ 約 80 % w / w のイブランチニブを含む、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 60 % w / w ~ 約 80 % w / w のイブランチニブを含む、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 60 % w / w ~ 約 70 % w / w のイブランチニブを含む、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 60 % w / w または約 70 % w / w のイブランチニブを含む、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]

イブラン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 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）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 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）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 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、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[13]

クロスボ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 12 % w / w のクロスボビドンを含む、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 10 % w / w のクロスボビドンを含む、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 60 % w / w のイブランチニブと、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 のクロスボビドンと、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 70 % w / w のイブランチニブと、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 のクロスボビドンと、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 1 3 % 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 1 0 % 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 . 0 1 % w / w ~ 約 5 % w / w、0 . 0 1 % 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 8 0 0 m g 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]

イブチニブが約 5 6 0 m g の量である、上記 [2 0] ~ [3 4] のいずれか一項に記載

載の高配合固形錠剤製剤。

[3 6]

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

[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形錠剤製剤。

[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形錠剤製剤。

[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、または固形腫瘍である、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、パーキットリンパ腫 / 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〔 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、肥満細胞症の治療方法。

〔 5 1 〕

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、骨粗鬆症または骨吸収障害の治療方法。

〔 5 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、炎症性疾患または病態の治療方法。

〔 5 3 〕

治療を必要とする被験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を含有する組成物または上記〔 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、狼瘡の治療方法。

〔 5 4 〕

治療を必要とする被験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を含有する組成物または上記〔 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。

〔 5 5 〕

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。