

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-535871
(P2024-535871A)

(43)公表日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全68頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-517078(P2024-517078)				
(86)(22)出願日	令和4年9月16日(2022.9.16)				
(85)翻訳文提出日	令和6年5月14日(2024.5.14)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076579				
(87)国際公開番号	WO2023/044433				
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)				
(31)優先権主張番号	63/245,799				
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	524102224 アイジーシー ファーマ アイピー, エル エルシー I G C P H A R M A I P, L L C アメリカ合衆国 2 0 8 5 4 メリーラン ド州, ポトマック フォールズ・ロード 1 0 2 2 4				
(74)代理人	100121728 弁理士 井関 勝守				
(74)代理人	100165803 弁理士 金子 修平				
(74)代理人	100179648 弁理士 田中 咲江				
(74)代理人	100222885 弁理士 早川 康 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 アルツハイマー病による認知症を有する患者をT H Cとメラトニンとの組合せで処置するための組成物および方法

(57)【要約】

テトラヒドロカンナビノール（T H C）化合物およびメラトニン化合物を含む組成物および該組成物を組み込んだ製品（例えば、キット、医療デバイス、医薬）が提供される。また、組成物および製品を用いて処置するための方法、処置前または処置後に診断するための方法、ならびに組成物を製剤化するためのプロセスまたは製品を製造するためのプロセスも提供される。これらは、認知欠損および知覚欠損、精神神経症状、神経変性疾患、ならびに神経障害の新しい処置の必要性に対処するものである。治療有効量のT H Cおよびメラトニンが、アントラージュ効果の必要性またはカンナビジオール（C B D）および他のカンナビノイド化合物の要求なく患者を処置するために投与できることを、本発明者らは発見した。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要とするヒト患者における 1 つ以上の行動的および心理的症状を処置するための 1 日投与量であって、

(i) 有効量のテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物であって、その量が約 2.0 mg ~ 約 7.0 mg である、テトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物と、

(ii) 有効量のメラトニン化合物であって、その量が約 1.0 mg ~ 約 4.4 mg である、メラトニン化合物と、
を含む、1 日投与量。

【請求項 2】

前記 THC 化合物の前記量は、約 2.25 mg ~ 約 6.75 mg である、
請求項 1 に記載の 1 日投与量。

【請求項 3】

前記 THC 化合物の前記量は、約 2.5 mg ~ 約 6.5 mg である、
請求項 1 に記載の 1 日投与量。

【請求項 4】

前記 THC 化合物は、ドロナビノール、ナビロン、トランスデルター 8-THC (Δ 8-THC)、トランスデルター 9-THC (Δ 9-THC)、 Δ 9-THC 立体異性体、 Δ 9-THC カルボン酸 (THCA)、 Δ 9-THC-4-オイック酸 (THCA-A)、 Δ 9-THC-2-オイック酸 (THCA-B)、11-ヒドロキシ- Δ 9-THC (11-OH-THC)、11-ノル-9-カルボキシ- Δ 9-THC (11-COOH-THC)、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 6a, 10a-THC)、(9R, 10aR)-8, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 6a, 7-THC)、(6aR, 9R, 10aR)-6a, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 7-THC)、6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 10-THC)、および、(6aR, 10aR)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-6, 6-ジメチル-9-メチレン-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 9, 11-THC)、アナンアミド (anandamide)、2-アラキドノイルグリセロール、2-アラキドノイルグリセリルエーテル、およびそれらのすべての組合せ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 1 日投与量。

【請求項 5】

前記メラトニン化合物の前記量は、約 1.25 mg ~ 約 4.2 mg である、
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 6】

前記メラトニン化合物の前記量は、約 1.5 mg ~ 約 4.0 mg である、
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 7】

前記メラトニン化合物は、サーカディン、N-アセチル-5-メトキシトリプタミン、アゴメラチン、ラメルテオン、タシメルテオン、5-メトキシトリプタミン、N-アセチル-セロトニン、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、
請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 8】

約 0.3 mg ~ 約 1.5 mg の量であるクルクミン関連化合物をさらに含む、
請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

約 0.6 mg ～ 約 1.2 mg の量であるクルクミン関連化合物をさらに含む、
請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 10】

前記クルクミン関連化合物は、クルクミン、ターメリック、クルクミン以外のクルクミノイド、クルクミンの構造誘導体、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性または食味のために増強されたクルクミンの類似体、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 8 または 9 に記載の 1 日投与量。

【請求項 11】

約 0.3 mg ～ 約 1.5 mg の量であるルチン関連化合物をさらに含む、
請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

10

【請求項 12】

約 0.6 mg ～ 約 1.2 mg の量であるルチン関連化合物をさらに含む、
請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 13】

前記ルチン関連化合物は、ルチン、ルチン以外のケルセチン配糖体、ケルシトリン、ルチン以外のルチノシド、ヘスペリジン、ルチンの構造誘導体、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性または食味のために増強されたルチンの類似体、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 11 または 12 に記載の 1 日投与量。

20

【請求項 14】

1 つ以上のポリフェノール化合物をさらに含む、
請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 15】

前記ポリフェノール化合物は、ターメリック、クルクミノイド、クルクミン、クルクミン関連化合物、ケルセチン配糖体、ルチン、ルチノシド、ルチン関連化合物、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 14 に記載の 1 日投与量。

【請求項 16】

THC の安定性および溶解性を増強するために、少なくとも一部の THC が、アルコール水、油、界面活性剤を含むエマルションまたはリン脂質二重層において製剤化される、
液体担体における請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

30

【請求項 17】

前記界面活性剤は、ポリソルベート 80、およびビタミン E サクシネートのポリエチレングリコール 1000 エステル (TPGS) からなる群より選択される、

請求項 16 に記載の 1 日投与量。

【請求項 18】

約 2 % (wt / vol) 未満のカンナビジオール (CBD) を含む、
請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の 1 日投与量。

【請求項 19】

1 つ以上の行動的および心理的症状を処置する方法における使用のための医薬または部品のキットであって、該方法は、そうした処置を必要とするヒト患者に前記医薬を毎日投与することを含み、

40

(i) 有効量のテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物であって、その量が約 2.0 mg ～ 約 7.0 mg であるテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物と、

(ii) 有効量のメラトニン化合物であって、その量が約 1.0 mg ～ 約 4.4 mg であるメラトニン化合物と

を含む、医薬または部品のキット。

【請求項 20】

前記 THC 化合物の前記量は、約 2.25 mg ～ 約 6.75 mg である、

50

請求項 19 に記載の医薬またはキット。

【請求項 21】

前記 THC 化合物の前記量は、約 2.5 mg ～ 約 6.5 mg である、

請求項 19 に記載の医薬またはキット。

【請求項 22】

前記 THC 化合物は、ドロナビノール、ナビロン、トランスーデルター 8-THC (Δ 8-THC)、トランスーデルター 9-THC (Δ 9-THC)、 Δ 9-THC カルボン酸 (THCA)、 Δ 9-THC-4-オイック酸 (THCA-A)、 Δ 9-THC-2-オイック酸 (THCA-B)、11-ヒドロキシ- Δ 9-THC (11-OH-THC)、11-ノル-9-カルボキシ- Δ 9-THC (11-COOH-THC)、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 6a, 10a-THC)、(9R, 10aR)-8, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 6a, 7-THC)、(6aR, 9R, 10aR)-6a, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 7-THC)、6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 10-THC)、および、(6aR, 10aR)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-6, 6-ジメチル-9-メチレン-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール (Δ 9, 11-THC)、アナンダミド、2-アラキドノイル-グリセロール、2-アラキドノイル-グリセリルエーテル、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 19 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 23】

前記メラトニン化合物の前記量は、約 1.25 mg ～ 約 4.2 mg である、

請求項 19 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 24】

前記メラトニン化合物の前記量は、約 1.5 mg ～ 約 4.0 mg である、

請求項 19 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 25】

前記メラトニン化合物は、サーカディン、N-アセチル-5-メトキシトリプタミン、アゴメラチン、ラメルテオン、タシメルテオン、5-メトキシトリプタミン、N-アセチル-セロトニン、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、
請求項 19 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 26】

約 0.3 mg ～ 約 1.5 mg の量であるクルクミン関連化合物をさらに含む、

請求項 19 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 27】

約 0.6 mg ～ 約 1.2 mg の量であるクルクミン関連化合物をさらに含む、

請求項 19 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 28】

前記クルクミン関連化合物は、ターメリック、クルクミン、クルクミン以外のクルクミノイド、クルクミンの構造誘導体、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性または食味のために増強されたクルクミンの類似体、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 26 または 27 に記載の医薬またはキット。

【請求項 29】

約 0.3 mg ～ 約 1.5 mg の量であるルチン関連化合物をさらに含む、

請求項 19 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 30】

10

20

30

40

50

約 0.6 mg ～ 約 1.2 mg の量であるルチン関連化合物をさらに含む、
請求項 19 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 31】

前記ルチン関連化合物は、ルチン、ルチン以外のケルセチン配糖体、ケルシトリン、
ルチン以外のルチノシド、ヘスペリジン、ルチンの構造誘導体、少なくともより良好な吸
収、生物学的利用能、安定性または食味のために増強されたルチンの類似体、およびそれ
らのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 29 または 30 に記載の医薬またはキット。

【請求項 32】

1 つ以上のポリフェノール化合物をさらに含む、

請求項 19 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 33】

前記ポリフェノール化合物は、ターメリック、クルクミノイド、クルクミン、クルクミ
ン関連化合物、ケルセチン配糖体、ルチン、ルチノシド、ルチン関連化合物、およびそれ
らのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 32 に記載の医薬またはキット。

【請求項 34】

前記患者は、認知症、アルツハイマー病、重度神経認知障害、軽度認知障害、軽度神経
認知障害、認知症関連精神病、うつ、大うつ病性障害、不安障害、パニック障害、睡眠障
害、摂食障害、またはそれらの任意の組合せと診断された、

請求項 19 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 35】

処置は、記憶、学習、注意、情報処理速度、遂行機能、およびそれらのすべての組合せ
からなる群より選択される少なくとも認知能力を改善する、

請求項 19 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 36】

前記患者の症状は、幻覚、妄想、焦燥／攻撃性、うつ、不安、発揚／多幸感、無感情ま
たは無関心、脱抑制、易刺激性または不安定性、異常な運動行動、睡眠障害、食欲／摂食
障害、およびそれらのすべての組合せからなる群より選択される、

請求項 19 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 37】

処置は、前記症状の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なく
とも 4 つの重症度を低下させる、

請求項 36 に記載の医薬またはキット。

【請求項 38】

前記症状の重症度は、処置開始の 1 週間以内、2 週間以内、3 週間以内、または 1 か月
以内に低下する、

請求項 36 または 37 に記載の医薬またはキット。

【請求項 39】

前記患者の介護者は、前記患者の症状の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも
3 つ、または少なくとも 4 つによって負担を受けている、

請求項 35 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 40】

前記介護者の負担は、処置開始の 1 週間以内、2 週間以内、3 週間以内、または 1 か月
以内に減少する、

請求項 39 に記載の医薬またはキット。

【請求項 41】

前記患者の THC を代謝する能力は、少なくとも CYP2C9、CYP3A4、CYP
2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP1A1、CYP1A2、およびそれらの
すべての組合せからなる群より選択される少なくとも遺伝子における 1 つ以上の多型を同

10

20

30

40

50

定することによって評価される、

請求項 19～40 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 42】

前記患者は、処置開始前に、抗うつ剤、抗精神病剤、気分安定剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、および抗不安剤からなる群より選択される 1 つ以上の薬剤を投薬された、

請求項 19～41 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 43】

前記薬剤の 1 日投与量は、処置開始の 1 週間以内、2 週間以内、3 週間以内、または 1 か月以内に低下する、

請求項 42 に記載の医薬またはキット。

【請求項 44】

前記患者は、処置開始前に、少なくともアデュカヌマブ、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、またはソラネズマブを投薬されている、

請求項 19～43 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 45】

前記アデュカヌマブ、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、またはソラネズマブは、処置の 1 週間後、2 週間後、3 週間後、1 か月後、2 か月後、3 か月後、6 か月後、9 か月後、または 1 年後に前記患者によって摂取されていない、

請求項 44 に記載の医薬またはキット。

【請求項 46】

少なくとも前記 THC 化合物の前記量および少なくとも前記メラトニン化合物の前記量のすべては、一緒にまたは分けられて、毎日 1 回投与される、

請求項 19～45 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 47】

少なくとも前記 THC 化合物の前記量および少なくとも前記メラトニン化合物の前記量の約 40%～60% は、毎日 2 回のみ投与される、

請求項 19～45 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 48】

前記患者は、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 1 か月間、少なくとも 2 か月間、少なくとも 3 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 9 か月間、または少なくとも 1 年間、毎日処置される、

請求項 19～47 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 49】

約 2% (wt/vol) 未満のカンナビジオール (CBD) を含む、

請求項 19～48 のいずれか 1 項に記載の医薬またはキット。

【請求項 50】

部品のキットまたは医療デバイスであって、

(a) 1 つ以上の単位用量である医薬であって、各単位用量は、

(i) 有効量のテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物であって、その量が約 2.0 mg～約 7.0 mg であるテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物と、

(ii) 有効量のメラトニン化合物であって、その量が約 1.6 mg～約 4.4 mg であるメラトニン化合物とを有する、医薬、

(b) 複数の単位用量のためのパッケージまたは任意でディスペンサー、

(c) 前記医薬の処方情報を含む添付文書、

(d) 前記医薬の有効期限、

(e) 前記医薬を少なくとも改ざんしにくくするシールを含む、部品のキットまたは医療デバイス。

【請求項 51】

前記医薬は、約 2% (wt/vol) 未満のカンナビジオール (CBD) を含む、

10

20

30

40

50

請求項 50 に記載のキットまたは医療デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組成物、該組成物を製剤化するプロセス、処置および診断のための方法、製品（例えば、キット、医療デバイス、医薬）、ならびに、該製品を製造するためのプロセスに関する。これらは、認知欠損および知覚欠損、精神神経症状、神経変性疾患、ならびに神経障害の処置の必要性に対処するものである。

【背景技術】

【0002】

認知症は、身体障害または発達障害を有しない健康な成人が日常的に行っている基本的かつ不可欠な作業である日常生活の身体活動を妨げる深刻な認知低下を特徴とする疾患群を表す。最も一般的な種類の認知症（60%～80%）はアルツハイマー病（AD）である。あまり一般的でないものは、他の神経変性疾患の認知症（例えばパーキンソン病）、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、および混合型認知症である。軽度認知障害（MCI）の認知低下は、その名前から示唆されるように、通常に加齢で予想される認知低下を超えるが、認知症の認知低下ほどは重篤でない。MCIの症状は数年間安定したままであり得、または改善することさえあり得る。一方で、ADの認知低下は進行性かつ不可逆的である。MCIが認知症発症における移行期に相当し、認知症の重大な危険因子であるかどうかは不明である。

【0003】

ADの有病率は高齢者において著しく増加し、遅発性ADの最も重大な危険因子は高齢であるが、認知症およびADは通常に加齢の必然的な結果ではない。AD患者の脳内の特徴は、細胞間や脳動脈壁間におけるプラーク状の不溶性アミロイドの沈着、タウタンパク質の過剰リン酸化および不溶性神経原線維変化への凝集、神経細胞および神経結合性の喪失、血液脳関門の破壊、ならびに神経炎症を含む。これらはADの神経変性、認知障害および機能障害、ならびに精神神経症状を引き起こし得る。

【0004】

Bilkei-Gorzoら（Nature Med, 2017 Jun, 23:782-787）は、低用量のTHCが老齢マウスの認知機能を回復させることを報告した。3つのコホート（2か月齢の「幼若」マウス、12か月齢の「成熟」マウス、18か月齢の「老齢」マウス）は、処置群にはTHC（1日あたり3mg/kg体重）、またはコントロール群にはビヒクルのみのいずれかの連続放出を4週間受けた。THCで処置しなかった3つの群を試験したとき、成熟群および老齢群のマウスでは、幼若群のマウスよりも、様々な作業の実行が不十分であった。言い換えると、このコホートは認知機能の加齢性低下をモデル化していると認められた。THCで処置したマウスでは、幼若マウスはコントロール群の幼若マウスよりも実行が不十分であることを示した。これはまた、THCが幼若な動物およびヒトの認知に有害な作用を及ぼすという観察結果も反映している。THCで4週間処置した成熟群および老齢群のマウスでは、学習および記憶におけるそれらの失認が消え、幼若群のマウスと同様に実行した。この認知機能の加齢性低下の回復は、処置終了後も長く持続した。

【0005】

Cao（特許文献1）は、「超低」量のTHCを投与してアルツハイマー病を処置するための方法を提供している。一実施形態において、THCは患者の体重に対して少なくとも0.2μg/kgの量で投与される。THCは、患者の体重に対して約0.2μg/kg～約0.16mg/kgの量、好ましくは、患者の体重に対して約0.2μg/kg～約0.02mg/kgの量で投与される。他の実施形態において、患者の体重に対して少なくとも0.2μg/kgの量のTHCが、患者の体重に対して約0.11mg/kg～約1.1mg/kgのメラトニンと共に投与される。また、THCとメラトニンとの比が約1:400～約1:4000であることも教示されている。

10

20

30

40

50

【0006】

Mukundaら（特許文献2）は、体重70kgあたり約14μg～約10.0mg（好ましくは約14μg～約2.0mg）のTHC、体重70kgあたり約1.4mg～約20.0mgのメラトニン、および体重70kgあたり約0.35mg～約500mgのクルクミンを有する組成物を用いて、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの中枢神経障害を処置するための方法および組成物を提供している。好ましい実施形態において、体重70kgあたり約14μg～約200mgのCBDが、クルクミンありまたはなしで、特定の量のTHCおよびメラトニンと共に投与される。さらなる実施形態において、組成物は、体重70kgあたり約14μg～約2.0mgのTHC、および体重70kgあたり約14μg～約200mgのCBDを有する。他の組成物は、体重70kgあたり約14μg～約200mgのCBD、および体重70kgあたり約1.4mg～約20.0mgのメラトニンを有する。さらなる組成物は、メラトニンなしで、開示した量のクルクミンをそれぞれ伴う、THCまたはCBDを含む。実施例1は、30mlの製剤を作製するために、粉碎物として45mgのTHC、45mgのメラトニン、および30mgのクルクミンを提供する。実施例9は、30ml中の45mgのTHC、45mgのメラトニン、30mgのターメリック、および33mgのルチンを提供する。実施例10は、30ml中の0.25%のTHC、0.25%～5%のCBD、0.15%のメラトニン、0.05%のクルクミン、および0.05%のルチンを提供する。ADのバイオマーカーおよび症状に対するTHC、メラトニン、およびクルクミンの効果が議論された。

10

【0007】

カンナビスの有益な効果に対する社会的関心、低量のTHCを含む麻由来製品の利用可能性、および、すでに虚弱なAD患者をTHCによる害や中毒の既知のリスクにさらすことについての警戒から、新たな処置におけるカンナビス由来製剤の研究に注目が集まっている。すべての植物のカンナビノイドのなかでも、THCを精神神経障害の処置に用いることは反直感的と考えられるかもしれない。その理由は、「これが、多幸感、リラクゼーション、および知覚の変化などのカンナビスの特徴的な作用の要因となり、THCはまた、不機嫌、不安、および精神病症状を生じさせ得る」からである。Dos Santosら（Adv Exp Med Biol, 2020 Dec, 1264:19-45）を参照されたい。対照臨床試験において、カンナビス由来製品を用いた処置の効力は、よくても脆弱なエビデンスに裏付けられているものである。米国食品医薬品局（FDA）によってこのような処置が厳格に審査されることが予想される。85 FR 44305（2020）を参照されたい。www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbdによると、「FDAは、いずれの疾患または状態の処置のためのカンナビスの販売申請を承認していない。しかしながら、該機関は、エピディオレックス（カンナビジオール）である1つのカンナビス由来製剤と、マリノール（ドロナビノール）、シンドロス（ドロナビノール）、およびセサメット（ナビロン）である3つの合成カンナビス関連製剤とを承認している」。CBDは、レノックスガストー症候群またはドラベ症候群に関連する発作の処置に対して承認された。ドロナビノールは、がん化学療法に関連する悪心における使用、およびエイズ患者の体重減少に関連する食欲不振の処置に対して承認された。

20

30

40

【0008】

Pauliら（Front Pharmacol, 2020 Feb, 11:63）は、CBDに基づく薬剤に関与する、16個の完了した臨床試験を考察し、「CBD製剤は、鎮吐、制吐、抗腫瘍、抗炎症、抗うつ、抗精神病、および抗不安などの多様な医薬特性を有するとして、前臨床研究において試験されている。しかしながら、使用する製剤のばらつきや限られた症例数により、臨床応用におけるこれらの研究の有用性が低下している。」と結論づけた。Paunescuら（Am J Ther, 2020 May, 27:e249-e269）は、6つの臨床試験のメタ分析の後に、「ADの精神医学的症状

50

、特に焦燥および攻撃性の処置における精神賦活性カンナビノイドの有効性に対して、明確な結論は得られない」と記載した。Velayudhanら (PLOS Med, 2021 Mar, 18: e1003524) は、高齢者におけるカンナビノイドの安全性および忍容性について、46の臨床試験を検討した。

【0009】

van den Elsenら (Neurology, 2015 Jun, 84: 2338-2346) は、4.5mg/dayのTHCとプラセボとを比較した。精神神経症状は処置群とプラセボ群との両方において改善した。焦燥または精神神経症状評価 (Neuropsychiatric Inventory (NPI)) 総スコアのベースラインからの減少については差が示されなかった。Foresterら (Alzheimer's Dement, 2017 Jul, 13 Abstract Suppl: P3-026) およびRosenbergら (Am J Geriatric Psychiatry, 2020 Apr, 28: S121-S122) は、重篤な焦燥を有するAD患者におけるドロナビノールのパイロット臨床試験の募集について記載した。NCT02792257も参照されたい。Outenら (Am J Geriatric Psychiatry, 2021 Dec, 29: 1253-1263) は、ADにおける焦燥に寄与する可能性のある機序と、カンナビノイドの治療的関連性の可能性とについて議論した。

【0010】

症例報告において、DefrancescoおよびHofer (Front Psychiatry, 2020 May, 11: 413) は、「カンナビノイドの陽性の抗不安作用、疼痛緩和作用、および鎮静作用が知られている」ことから、重篤なアルツハイマー病を有する患者を、1日あたり4.9~6.7mgのドロナビノール、10mgのドネペジル、および50mgのセルトラリンで処置した。その情動状態および行動症状（すなわち、破壊的行動、攻撃性、および鎮静作用）に改善がみられた。患者のNPI総スコアは20から15に低下した。

【0011】

メタ分析において、Ruthirakuhanら (J Clin Psychiatry, 2019 Jan, 80: 18r12617) は、「AD患者における焦燥および攻撃性に対するカンナビノイドの効力は依然として結論が出ていないが、合成カンナビノイドの利益の可能性を示すシグナルがあるかもしれない」と結論づけた。Liuら (CNS Drugs, 2015 Aug, 29: 615-623) を比較されたい。Herrmannら (Am J Geriatric Psychiatry, 2019 Nov, 27: 1161-1173) は、中等度から重度のアルツハイマー病を有する患者において、ナビロンとプラセボとを比較した (NCT02351882)。ナビロンの1日投与量は最大2mgであった。ナビロンは、精神神経症状および介護者負担度（それぞれNPI-NH総スコアおよびNPI-NH介護者負担度）に対して利益がある可能性があり、焦燥の有効な処置であり得ることが示唆された。本願の優先権出願と同じ日にオンラインにて入手可能となった系統的レビューにおいて、Bosnjak Kuharicら (Cochrane Database Syst Rev, 2021 Sep, 9: CD012820) は、認知症の処置におけるカンナビノイドの無作為化対照試験（参加者126人）のメタ分析から、「カンナビノイド [THC] が認知症に任意の有益な作用または有害な作用を有するかどうかの確信が持てない」と結論づけている。

【0012】

軽度失認（例えば、MCI、健忘型MCI）を有するか、またはアルツハイマー病の早期段階（例えば、前臨床期AD、前駆期AD、ステージ1または2のAD、初期AD、軽度AD）の患者における、小さいが臨床的に重要な変化を識別する能力は重大な意味を持つ。認知低下および認知症のスクリーニングに使用される一般的な試験および評価尺度は、アルツハイマー病評価尺度-認知下位尺度 (ADAS-Cog)、臨床的認知症評価尺度の総合得点 (CDR-SOB)、総合診療医の認知評価 (General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG))、

10

20

30

40

50

記憶障害スクリーニング (Memory Impairment Screen (MIS))、Mini-Cog、ミニメンタルステート検査 (MMSE)、モントリオール認知評価 (MoCA)、および6項目の認知障害試験 (Six Item Cognitive Impairment Test)を含む。第III相臨床試験において新しいアルツハイマー病処置の失敗率が高いことから、規制当局はこれまでの薬剤承認プロセスを再考するようになった。RiordanおよびDrosopoulou (J Clin Stud, 2018 Apr, 10:20-22)ならびにSabbaghら (Alzheimers Dement, 2019 Jan, 5:13-19)を参照されたい。

【0013】

上述で引用した文献において、当該技術では、軽度認知障害および初期ADを含む認知症の処置におけるカンナビノイドの効力についての懐疑論、ならびに、特に虚弱な高齢患者に対して、THCの精神賦活活性による毒性の可能性についての警戒が示された。このような毒性は、THCの投与量を超低量に減らすこと、および／または大きいCBD:THCの比を特定すること(すなわち、1以上)によって対処されてきた。本明細書において、使用するTHCはカンナビス植物材料由来であるので、本発明者らの製剤には微量のCBDが存在し得、CBDは、その濃度が極めて低い(すなわち、1%wt/vol未満)ため、実質的に処置効果に寄与しない可能性がある。

【0014】

驚いたことに、中間投与量のTHCおよびメラトニンが、アントラージュ効果、CBD、および／または他の非THCカンナビノイド化合物を必要とすることなく、ADにおける複数の精神神経症状の処置に有効であることを、本発明者らは発見した。この成功は、これらの臨床適応症を処置するためのTHC化合物とメラトニン化合物との相乗的相互作用を反映するものであり得る。本明細書において、神経変性疾患および神経障害を処置し、精神神経症状を軽減または改善し、AD患者を対象とした臨床試験において、THCおよびメラトニンの中間投与量の効力を示した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】米国特許第11065225号明細書

【特許文献2】国際公開第2019/190608号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

目的は、少なくとも認知症、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、遅発性AD、前臨床期AD、前駆期AD、ステージ1のAD、ステージ2のAD、初期AD、軽度AD、軽度認知障害(mild cognitive impairment (MCI))、健忘型MCI、重度神経認知障害、軽度認知障害(mild cognitive disorder)、HIV関連認知症(HAD)、アミロイドーシス、認知症関連精神病、うつ、大うつ病性障害、不安障害、パニック障害、睡眠障害、神経変性疾患、または神経障害を処置することである。

【0017】

他の目的は、妄想、幻覚、焦燥、うつ、不安、易刺激性、異常な運動行動、睡眠障害、または摂食障害から選択される少なくとも1つの症状を改善することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

一態様において、処置を必要とする対象を処置するための製品(例えば、1日投与量、医薬、医療デバイス、または部品のキット)であって、約2.0mg~約7.0mgの範囲(または対象の体重に対して約0.0286mg/kg~約0.1000mg/kgの範囲)における任意の有効量のテトラヒドロカンナビノール(THC)化合物、および約1.0mg~約4.4mgの範囲(または対象の体重に対して約0.0143mg/kg

～約 0.0629 mg/kg の範囲)における任意の有効量のメラトニン化合物を含む製品を提供する。カンナビジオール (CBD)、または他の非 THC カンナビノイド化合物、例えば、カンナビクロメン (CBC)、カンナビゲロール (CBG)、またはカンナビノール (CBN) などは、製品に存在し得るまたは存在しなくともよい。したがって、製品はカンナビノイド化合物の混合物 (例えば、ナビキシモルス) を含まなくともよい。あるいは、製品は約 2% (wt/vol) を超える CBD および/または他の非 THC カンナビノイド化合物を含まなくともよい。

【0019】

他の態様において、処置を必要とする対象を処置するための方法であって、1日あたり、約 2.0 mg～約 7.0 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0286 mg/kg～約 0.1000 mg/kg の範囲)における任意の有効量のテトラヒドロカンナビノール (THC) 化合物、および約 1.0 mg～約 4.4 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0143 mg/kg～約 0.0629 mg/kg の範囲)における任意の有効量のメラトニン化合物を、処置を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。対象への THC 化合物およびメラトニン化合物の1日あたりの投与は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1か月、少なくとも2か月、少なくとも3か月、または少なくとも6か月、少なくとも9か月、または少なくとも1年間、継続され得る。カンナビジオール (CBD)、または他の非 THC カンナビノイド化合物 (CBC、CBG、CBN) は、投与され得るまたは投与されなくともよい。ナビキシモルスなどのカンナビノイド化合物の混合物を含むカンナビス抽出物は、投与され得るまたは投与されなくともよい。例えば、約 2% (wt/vol) 未満の CBD および/または他の非 THC カンナビノイド化合物を処置に使用し得る。

10

20

【0020】

THC 化合物は、約 2.25 mg～約 6.75 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0321 mg/kg～約 0.0964 mg/kg の範囲)における任意の量であり得る。THC 化合物は、約 2.5 mg～約 6.5 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0357 mg/kg～約 0.0929 mg/kg の範囲)における任意の量であり得る。THC 化合物は、約 2.75 mg～約 6.25 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0393 mg/kg～約 0.0893 mg/kg の範囲)における任意の量であり得る。THC 化合物は、約 3.0 mg～約 6.0 mg の範囲 (または対象の体重に対して約 0.0429 mg/kg～約 0.0857 mg/kg の範囲)における任意の量であり得る。

30

【0021】

THC 化合物は、ドロナビノール、ナビロン、トランスデルター 8-THC ($\Delta 8$ -THC)、シス- $\Delta 8$ -THC、トランスデルター 9-THC ($\Delta 9$ -THC)、シス- $\Delta 9$ -THC、それらの1つ以上の $\Delta 9$ -THC 立体異性体 (例えば、各エナンチオマー対のいずれかもしくは両方)、 $\Delta 9$ -THC カルボン酸 (THCA)、 $\Delta 9$ -THC-4-オイック酸 (THCA-A)、 $\Delta 9$ -THC-2-オイック酸 (THCA-B)、11-ヒドロキシ- $\Delta 9$ -THC (11-OH-THC)、11-ノル-9-カルボキシ- $\Delta 9$ -THC (11-COOH-THC)、アナンダミド、2-アラキドノイル-グリセロール、2-アラキドノイル-グリセリルエーテル、またはそれらの任意の組合せであり得る。THC 化合物は、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 6a$, 10a-THC)、(9R, 10aR)-8, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 6a$, 7-THC)、(6aR, 9R, 10aR)-6a, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 7$ -THC)、6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 10$ -THC)、(6aR, 10aR)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-6, 6-ジメチル-9-メチレン-3

40

50

ーペンチル－6H－ジベンゾ[b,d]ピラン－1－オール (Δ^9 , 11-THC) のいずれか1つ、2つ、4つ、またはすべてから選択され得る。より一般的には、THC化合物は、エンドカンナビノイド、THC生合成の前駆物質、THC代謝物、またはカンナビノイド受容体 (CB₁受容体またはCB₂受容体) の合成アゴニストであり得る、またはそれらでなくともよい。THC化合物の分子量が Δ^9 -THCと顕著に異なる場合、THC化合物の量は、 Δ^9 -THCと比較した、生物学的利用能および同等のカンナビノイド受容体シグナリング活性に対して、調整され得る。

【0022】

メラトニン化合物は、約1.25mg～約4.20mgの範囲（または対象の体重に対して約0.0179mg/kg～約0.0600mg/kgの範囲）における任意の量であり得る。メラトニン化合物は、約1.5mg～約4.0mgの範囲（または対象の体重に対して約0.0215mg/kg～約0.0571mg/kgの範囲）における任意の量であり得る。メラトニン化合物は、約1.75mg～約3.75mgの範囲（または対象の体重に対して約0.0250mg/kg～約0.0536mg/kgの範囲）における任意の量であり得る。メラトニン化合物は、約2.0mg～約3.5mgの範囲（または対象の体重に対して約0.0286mg/kg～約0.0500mg/kgの範囲）における任意の量であり得る。

【0023】

メラトニン化合物は、サーカディン、N-アセチル-5-メトキシトリプタミン、アゴメラチン、ラメルテオン、タシメルテオン、5-メトキシトリプタミン、N-アセチルセロトニン、またはそれらの任意の組合せであり得る。より一般的には、メラトニン化合物は、メラトニン生合成の前駆物質、メラトニン受容体 (MT₁受容体またはMT₂受容体) の合成アゴニスト、または神経伝達物質であり得る、またはそれらでなくともよい。メラトニン化合物の分子量がN-アセチル-5-メトキシトリプタミンと顕著に異なる場合、メラトニン化合物の量は、N-アセチル-5-メトキシトリプタミンと比較した、生物学的利用能および同等のメラトニン受容体シグナリング活性に対して、調整され得る。

【0024】

組成物および／または製品は、クルクミン関連化合物をさらに含み得る。同様に、方法は、約0.3mg～約1.5mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0215mg/kgの範囲）、または約0.6mg～約1.2mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0171mg/kgの範囲）、または約0.8mg～約1.0mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0114mg/kg～約0.0143mg/kgの範囲）における任意の量のクルクミン関連化合物を投与することをさらに含み得る。クルクミン関連化合物はクルクミンであり得、さらに、ターメリック、クルクミン以外のクルクミノイド、クルクミンの構造誘導体、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性もしくは食味のために増強されたクルクミンの類似体、またはそれらの任意の組合せであり得る、またはそれらでなくともよい。

【0025】

組成物および／または製品は、ルチン関連化合物をさらに含み得る。同様に、方法は、約0.3mg～約1.5mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0215mg/kgの範囲）、または約0.6mg～約1.2mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0171mg/kgの範囲）、または約0.8mg～約1.0mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.0114mg/kg～約0.0143mg/kgの範囲）における任意の量のルチン関連化合物を投与することをさらに含み得る。ルチン関連化合物はルチンであり得、さらに、ルチン以外のケルセチン配糖体（例えばケルシトリン）、ルチン以外のルチノシド（例えばヘスペリジン）、ルチンの構造誘導体、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性もしくは食味のために増強されたルチンの類似体、またはそれらの任意の組合せであり得る、またはそれらでなくともよい。

10

20

30

40

50

【0026】

組成物および／または製品は、1つ、2つ、またはそれ以上のポリフェノール化合物をさらに含み得る。あるいは、1つ、2つ、またはそれ以上のポリフェノール化合物を、THC化合物およびメラトニン化合物とは別に、組成物（例えば、2つ、3つ、または4つの異なる組成物）または製品（例えば、デバイスもしくは部品のキット内の異なる位置に配置）において提供し得る。同様に、方法は、1つ、2つ、またはそれ以上のポリフェノール化合物を投与することをさらに含み得る。これらは、少なくともTHC化合物および／またはメラトニン化合物と同時に投与され得るか、または、分けて投与され得る。ポリフェノール化合物は、ターメリック、クルクミノイド、クルクミン、クルクミン関連化合物、ケルセチン配糖体、ルチン、ルチノシド、ルチン関連化合物、またはそれらの任意の組合せから選択され得る。ビタミンE関連化合物は、有効性または安定性を増強するために含まれ得る。

10

【0027】

組成物および／または製品は、ビタミンE関連化合物をさらに含み得る。同様に、方法は、約20mg～約55mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.286mg/kg～約0.786mg/kgの範囲）、約30mg～約45mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.429mg/kg～約0.643mg/kgの範囲）、または約35mg～約40mgの範囲（もしくは対象の体重に対して約0.500mg/kg～約0.571mg/kgの範囲）におけるαトコフェロールの量と同等の任意の量のビタミンE関連化合物を投与することをさらに含み得る。ビタミンE関連化合物は、合成ビタミンE（例えば、d l-αトコフェロール）、植物油（例えば、オリーブ、ヒマワリ、トウモロコシ、ダイズ豆）由来の天然ビタミンE、トコフェロール（E306）、αトコフェロール（例えば、d-αトコフェロール）、βトコフェロール、γトコフェロール（例えば、d-γトコフェロール）、δトコフェロール、αトコフェロールおよびβトコフェロール、αトコフェロールおよびγトコフェロール、トコフェロールの構造誘導体（例えば、塩、エステル）、少なくともより良好な吸収、生物学的利用能、安定性、もしくは食味のために増強されたトコフェロールの類似体、またはそれらの任意の組合せであり得る。

20

【0028】

ビヒクルおよび／または担体は、少なくとも組成物もしくは製品に存在し得る、または方法において少なくとも投与され得る。THC化合物の少なくとも一部、メラトニン化合物の少なくとも一部、または両者の少なくとも一部は、化合物の安定性および溶解性を増強するために、アルコール（例えば、エタノール）、アルコール水（例えば、水中で約5%～20%のエタノール）、油（例えば、約70%以上の脂肪酸）、エマルジョン（例えば、ナノエマルジョン）、脂質二重層（例えば、リポソーム、ナノ粒子）、またはそれらの任意の組合せに可溶化され得る。

30

【0029】

また、賦形剤は、少なくとも組成物もしくは製品に存在し得る、または方法において少なくとも投与され得る。賦形剤は、保存剤（例えば、アスコルビン酸、エタノール、ハチミツ）、乳化剤（例えば、ポリソルベート80、αトコフェロールPEG1000サクシネートもしくはTPGS1000）、またはそれらの任意の組合せから選択される1つ以上であり得る。賦形剤の他の例は、本明細書の他の箇所に示されているか、または当該技術において既知である。

40

【0030】

上述の方法のいずれかにおいて、対象は、処置前に、少なくとも認知症、アルツハイマー病、重度神経認知障害、軽度認知障害、軽度神経認知障害、認知症関連精神病、うつ、大うつ病性障害、小うつ病性障害、不安障害、パニック障害、睡眠障害、または摂食障害と診断されていることがある。診断基準は、精神障害の診断および統計マニュアル（DSM）ならびに疾病および関連保健問題の国際統計分類（ICD）に記載されている。

【0031】

50

上述の方法のいずれかにおいて、処置は、記憶、学習、注意、情報処理速度、遂行機能、またはそれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない、少なくとも認知能力を改善し得る。認知障害は、当該技術において認められた試験および評価尺度、つまり、なかでも、ミニメンタルステート検査（MMSE）、Mini-Cog試験、アルツハイマー病評価尺度（ADAS-cog14）、ウェクスラー記憶尺度改訂版（WMS-R）を含む近時論理的記憶、遅延論理的記憶、数唱スパン、視覚記憶スパン試験を測定する他の試験、立方体組合せ、およびウェクスラー成人知能尺度第3版（WAIS-III）などの数字-符号コーディング（digit-symbol coding）試験、ストループ試験、トレイルメイキング試験（TMT）、モントリオール認知評価（MoCA）、および認知機能の神経心理試験バッテリー（NTB）によって評価され得る。また、BaldwinおよびFarias（Curr Protoc Neurosci, 2009 Oct, 49:20.3.1-20.3.8）ならびにRobertら（Alzheimer Res Ther, 2010 Aug, 2:24）に示されるものを参照されたい。

10

【0032】

上述の方法のいずれかにおいて、対象は、妄想、幻覚、焦燥／攻撃性、うつ、不安、発揚／多幸感、無感情、脱抑制、易刺激性、異常な運動行動、睡眠障害、食欲／摂食障害、またはそれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない、アルツハイマー病の行動変化である1つ以上の症状を経験し得る。行動変化は、当該技術において認められた試験および評価尺度、例えば、認知症の行動評価尺度、アルツハイマー病の行動病理学評価尺度、神経行動学的評価尺度、および精神神経症状評価などによって評価され得る。処置は、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの症状の重症度を低下させ得る、または低下させないことがある。少なくとも1つの症状の重症度は、処置開始の1週間以内、2週間以内、3週間以内、または1か月以内に低下し得る、または低下しないことがある。

20

【0033】

上述の方法のいずれかにおいて、対象の介護者は、処置の前に、対象の症状の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つによって負担を受け得る。介護者の負担は、処置開始の1週間以内、2週間以内、3週間以内、または1か月以内に減少し得る、または減少しないことがある。

【0034】

上述の方法のいずれかにおいて、対象のTHCを代謝する能力は、少なくともCYP2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP1A1、CYP1A2、またはそれらのいずれかの組合せにおける遺伝子多型を同定することによって、処置の前にアッセイされ得る。THCの有効量は、上述のシトクロムP450アイソエンザイムの1つ以上の発現から予測される対象の代謝に基づいて増加または低下させることができる。

30

【0035】

上述の方法のいずれかにおいて、対象は、処置前に、抗うつ剤、抗精神病剤、気分安定剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、または抗不安剤からの1つ以上の薬剤を投薬されていることがある。薬剤の1日投与量は、処置開始の1週間以内、2週間以内、3週間以内、または1か月以内に低下し得る、または低下しないことがある。

40

【0036】

上述の方法のいずれかにおいて、対象は、処置前に、少なくともアデュカナマブ、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、ソラネズマブ、またはそれらの任意の組合せを投薬されたことがある、または投薬されていなくともよい。そのように投薬された場合、少なくともアデュカナマブ、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、またはソラネズマブは、処置の1週間後、2週間後、3週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後、9か月後、または1年後に対象に投与され得る、または投与されなくともよい。あるいは、少なくともアデュカナマブ、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、またはソラネズマブの有効量を、処置前に対象が摂取

50

する量から、処置の1週間後、2週間後、3週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後、9か月後、または1年後に低下させ得る、または低下させなくともよい。

【0037】

上述の方法のいずれかにおいて、少なくともTHC化合物およびメラトニン化合物の有効量を、1日あたり1回のみ投与し得る。あるいは、少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、またはその両方の有効量の約40%～60%（例えば、約半分）を1日あたり2回（例えば、朝および晩）で投与する。

【0038】

上述の方法のいずれかにおいて、対象は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも6か月間、少なくとも9か月間、または少なくとも1年間、毎日処置され得る。

【0039】

本明細書において、1日投与量で投与され得る量または濃度の例の範囲を記載している。便宜上、THC化合物およびメラトニン化合物の1日投与量を1日あたり1回の単一用量で投与してもよいが、1日投与量を、約24時間（例えば、22～26時間）内にすべて投与される複数のより少ない用量に分割してもよい。1日あたり2つの用量である場合、相補的用量は、各化合物の1日投与量の約40%～60%（例えば、約半分）を含み、合計で両方の用量において100%としてもよい。あるいは、THC化合物の1日投与量全体を都合のよい時間（例えば、朝）に1回で投与し、メラトニン化合物の1日投与量全体を特定の時間（例えば、晩）に1回で投与してもよい。場合によっては約12時間（例えば、10～14時間）または少なくとも約8時間だけ離れた時間において、2つの用量を、1日あたり2回に分けて投与してもよい。場合によっては約8時間（例えば、7～9時間）または少なくとも約6時間だけ離れた時間において、3つの用量を、1日あたり3回に分けて投与してもよい。

【0040】

上述した本発明の改変形および変形は、当業者の技術内である。したがって、請求する発明の明らかな代替物は同等物の原則により保護される。以下の詳細な説明および実施例は、公衆による本発明の理解を助けるために提供されるものである。また、これらは、特許請求の範囲において限定を明細書から取り入れて明示的に記載しない限り、添付の特許請求の範囲を限定するものでもない。

【0041】

本発明者らの発見および発明における1つ以上の原理を適用することを意図した例である具体的な実施形態を以下において記載する。このような実施例は、本発明者らが発見した改良を実施するために必ずしも必要ではない。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本発明者らによって達成された特定の実施形態および実施例を以下に記載する。本発明の態様を適用する他の実施形態および実施例も考えられるが、本発明者らが発見した改良のいずれから利益を得るために、考えられるすべての実施形態または実施例の運用性が必ずしも必要であるとは考えられない。

【0043】

本明細書において他に規定しない限り、専門用語は、本発明に関連する医療技術の当業者（すなわち、老年科医、神経科医、または精神科医）によって理解され得るものと同じ意味を有する。技術に応じて、当業者はまた、化学、薬理学、生理学、および生物統計学の技術（すなわち、知識、訓練、および経験）を有し得る。

【0044】

「a」および「an」という用語は、「少なくとも1つ」および「1つ以上」と定義され、これらは本明細書において互換的に記載される。これらは、冠詞の名詞の単数形と複数形との両方を含むが、いずれかの形態がその名詞を使用する文脈と矛盾する場合は除く。本明細書において使用するように、これらは、「1つ、1つを超える、いずれか、もし

10

20

30

40

50

くは両方」または「1回、1回を超える、いずれか、もしくは両方」と同等であり、複数（例えば、2つまたは2回、3つまたは3回など）を除外するために「1つのみ」または「1回のみ」、単数を除外するために「1つを超える」または「1回を超える」と置き換えることによって、補正において限定され得る。単一、唯一、いくつか、多数、複数などの同様と認められる用語はそれらの通常の意味を有する。さらに、本明細書における代名詞の記載は、代名詞を使用する文脈に矛盾しない限り、「1つのみ」または「1つを超える」への限定を必ずしも示すことなく、代名詞の単数形および複数形の両方（1人および複数の人）を含む。

【0045】

本明細書において、機能または特性（例えば、年齢、量、化学式、濃度、密度、分子量、温度）の範囲を記載するとき、範囲のすべての組合せ（例えば、A～DおよびC～GはA～Gを示す）、下位の範囲の下位の組合せ（例えば、A～C、C～D、D～G）、ならびにその中の特定の実施形態（例えば、A、B、C、D、E、F、G）もまた、以下の本発明の記載の一部である。本明細書において使用するように、数値または数値範囲の文脈において使用するとき、「約」という用語は、その値または範囲が、例えば、測定および観察の変動（それぞれ、無作為または系統的な実験誤差）内などの状況下で妥当であると当業者によって理解される量だけ逸脱し得ることを意味する。あるいは、数値または数値範囲は、その値または範囲の限界の10%だけ変わり得る。例えば、「約23℃」は、温度計の実験誤差に対して20.7℃～25.3℃（または23℃±2.3℃）の範囲の温度を意味する一方、「約21～25℃」は18.9℃～27.5℃の範囲の温度を意味し得る。

【0046】

「含む (comprising)」および「構成される (comprised of)」という用語は、その後に挙げた少なくとも動作または要素を必要とするものとして定義されるが、言及されなかった他の動作／要素もまた、発生／存在し得る、または発生／存在しなくともよい。言い換えれば、Aを含むプロセスまたは製品は少なくともAを必要とするが、Bを言及していないからといって、Bの除外を示すものではない。この明細書において「含む (comprising)」または「構成される (comprised of)」を記載する場合は、請求項の補正をサポートするために、「包含する (containing)」もしくは「含める (including)」、または「包含される (contained)」もしくは「含められる (included in)」に置き換えられ得る。この明細書において「包含する (containing)」もしくは「含める (including)」、または「包含される (contained in)」もしくは「含められる (included in)」を記載する場合は、添付の請求項の補正をサポートするために、「含む (comprising)」または「構成される (comprised of)」に置き換えられ得る。動作／要素を「任意で」または「任意の」として示すことは、それが発生／存在し得る、または発生／存在しなくともよいことを意味する。

【0047】

この明細書において「含む (comprising)」、「構成される (comprised of)」、「包含する (containing)」、または「含める (including)」を記載する場合は、添付の請求項の補正をサポートするために、「からなること (consisting of)」または「からなる (consists of)」という用語に置き換えられ得る。「からなること (consisting of)」および「からなる (consists of)」という用語は、その後に挙げた動作または対象物のみを必要とし、言及されなかった他の動作または対象物の発生／存在を除外するものとして定義される。

【0048】

この明細書において「含む (comprising)」、「構成される (comprised of)」、「包含する (containing)」、または「含める (including)」を記載する場合は、添付の請求項の補正をサポートするために、「実質的に、からなること (consisting essentially of)」または「実質的に、からなる (consists essentially of)」という用語に置き換えられ得る。プロセスまたは製品に対する「実質的に、からなること (c

onsisting essentially of)」「実質的に、からなる (consists essentially of)」という用語は、少なくとも挙げた動作または対象物を必要とするものとして定義され、言及されなかった他の動作または対象物も、その発生／存在がプロセスまたは製品の基本的小よび新しい特性に具体的な影響を与えない場合に、発生／存在し得る、または発生／存在しなくともよい。

【0049】

「デバイス」は、物理的構造体（例えば、ディスペンサー）と、本明細書に記載するような少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物（例えば、THC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミン関連化合物およびルチン関連化合物など、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）を含む組成物（例えば、医薬）とから構成され、対象を処置するための有効量の少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物を供給するようにする。

「デバイス」を製造するプロセスは、組成物を物理的構造体に少なくとも関連付けること、例えば、組成物をディスペンサーのリザーバーに装填することに関与する。ディスペンサーの例は、包帯材およびパッチ、スポイトおよびピペット、浣腸ボトル、皮下注射器、埋め込み型デポおよびポンプ、注入ポンプ、吸入器、注射アンプルおよびバイアル、吹送器、カニューレ／カテーテルによる静脈内（IV）点滴、霧吹きおよび噴霧器、ネブライザー、ピルボトル、ピルボックス、坐剤、および気化器を含むが、これらに限定されない。

【0050】

「用量」は、各投与ステップにおいて対象に少なくとも与えられる、または対象によって少なくとも摂取される、医薬、治療活性化合物、または食品成分の量（例えば、質量による量または質量の範囲内の量）である。「単位用量」は、本明細書に記載するような物理的形態（すなわち、固体、半固体、または液体）の用量である。「投与量」は、医薬、治療活性化合物、もしくは食品成分の用量（例えば、質量による量または質量の範囲内の量）、または所定期間に投与される用量の数（例えば、1日あたり1回または毎日、朝晩など1日あたり2回、8時間あたり1回または8時間ごと、12時間あたり1回または12時間ごと）である。あるいは、1日における頻度は、1日あたり1回または2回（例えば、食事ありまたはなしで朝晩）とし得る。用量または投与量を濃度（例えば、質量％または体積あたりの質量）および体積であって、それらの積が量に等しい濃度および堆積として表すことは同等であり得る。「単一の単位用量」は、物理的形態（すなわち、固体、半固体、または液体）、例えば、アンプル、カプセル剤、薬包もしくは分包袋、チュアブルキャンディもしくはガム、崩壊性ストリップもしくはキャップ、ロゼンジもしくはトローチ剤、錠剤、またはピア（vias）などにおける投与量である。量は、体重に対して調整した（例えば、体重70kgの成人ヒト）、または一部の実施形態において体重に関係ない（例えば、任意の成人ヒト）、成人ヒト（男性または女性）用である。

【0051】

「医薬」は、本明細書に記載するような少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物、および薬学的に許容される賦形剤から構成される医薬組成物（より具体的には、単位用量、特に1日投与量）である。「医薬」は、THC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、および任意で少なくとも1つの化学療法剤を含む。「医薬」は、本明細書に記載するような少なくともTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で少なくともポリフェノール化合物、任意で少なくともビタミンE関連化合物、少なくとも薬学的に許容される賦形剤、任意で少なくともビヒクル、ならびに任意で少なくとも担体を同じ製剤に製剤化することによって製造され得る。適切な賦形剤の例は、保存剤、抗菌剤、抗酸化剤、安定剤、乳化剤、界面活性剤、可溶化剤、甘味料および他の香料、食用色素および他の着色剤、精油および他の臭気マスキング剤を含むが、これらに限定されない。

【0052】

「有効量」および「治療有効量」という用語は、有益な効果または治療的效果を受ける

対象を処置するために十分である、少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物（個々に、または合計として）の量を指す。該用語は、所定期間内に対象に投与される1つ以上の用量（すなわち、総用量）、特に1日あたり1回のみ投与される用量（すなわち、1日投与量）を指し得る。量は、専門的な判断、疾患の現在の症状および重症度、投与の経路および種類、共に投与される任意の他の化合物、ならびに、年齢、併存疾患およびその現在の症状、家族歴、健康状態、出生時の性別、遺伝子プロファイル、人種的背景、および体重を含むがこれらに限定されない対象の特性に基づいて調整され得る。総用量または1日投与量は、調整後に簡単に再計算される。

【0053】

「処置」という用語は、認知もしくは知覚の欠損、精神神経症状、神経変性疾患、神経障害、またはそれらの任意の組合せを有する対象を、処置する対象の利益のために処置することを指す。一般に、化学的または生物学的化合物の1つまたは混合物を対象に投与するステップは、処置のための方法の特徴である。処置は、「治療的」処置、「予防的」処置、「抑止的」処置、「緩和的」処置、またはそれらの任意の組合せを包含する。対象は、少なくとも、認知症、軽度認知障害（MCI）、健忘型MCI、アルツハイマー病（AD）、早発性AD、遅発性AD、孤発例AD、家族性AD、前臨床期AD、前駆期AD、初期AD、軽度AD、ステージ1のAD、ステージ2のAD、またはそれらの任意の組合せと診断され得る、または診断されなくともよい。「治療的処置」の目的は、処置する対象のために、健康もしくはウェルネスを増進すること、少なくとも認知的もしくは機能的改善を促進すること、疾患によって引き起こされる症状の少なくとも頻度もしくは重症度を低下させること、またはそれらの任意の組合せであり得る。処置は完全かつ十分に回復するまで継続され得るが、慢性的または致死的な状態では達成されないこともある。「予防的処置」の目的は、処置する対象のために、疾患の少なくとも発生、今後の疾患の少なくとも再発、疾患によって引き起こされる症状の少なくとも再発、またはそれらの任意の組合せのリスクを低下させることであり得る。「抑止的処置」の目的は、処置する対象のために、疾患によって引き起こされる健康もしくはウェルネスの少なくとも悪化を防ぐこと、疾患の少なくとも発症を遅延すること、疾患によって引き起こされる症状の頻度もしくは重症度の少なくとも悪化を止めること、またはそれらの任意の組合せであり得る。「緩和的処置」の目的は、治癒を意図としない場合もあるが、処置する対象のために、疾患によって引き起こされる症状を改善すること、疾患によって引き起こされる少なくともストレスまたは痛みから気をそらすこと、疾患によって引き起こされる少なくとも不快感または痛みを軽減すること、幸福を促すこと、余命を延長すること、またはそれらの任意の組合せである。これらの目的のいずれか1つ以上を達成することが、処置の「治療的効果」とみなされ得る。有益な効果または治療的効果を達成することは、任意の特定の対象において実証することが困難であり得るが、同様の対象のコホートにおいて統計的に実証され得ることを、当業者は理解するであろう。当該技術において知られているように、処置の有益な効果または治療的効果は、必ずしも疾患を治癒するかまたは疾患を完全に予防することなく達成され得る。

【0054】

同様に、「治療」という用語は、処置を必要とするとともに、処置の前に、少なくとも認知症、重度神経認知障害、軽度認知障害（MCI）、健忘型MCI、軽度認知障害（mild cognitive disorder）、アルツハイマー病（AD）、早発性AD、遅発性AD、孤発例AD、家族性AD、前臨床期AD、前駆期AD、初期AD、中期AD、後期AD、軽度AD、中等度AD、重度AD、ステージ1のAD、ステージ2のAD、ステージ3のAD、ステージ4のAD、HIV関連認知症（HAD）、アミロイドーシス、認知症関連精神病、うつ、大うつ病性障害、気分変調症もしくは持続性うつ病性障害、小うつ病性障害、不安障害、パニック障害、睡眠障害、摂食障害、またはそれらの任意の組合せと診断されたことがある、または診断されていなくともよい対象を処置するための、言及することによって本明細書に組み込まれる、上記段落において記載するような治療的処置、予防的処置、抑止的処置、緩和的処置、またはそれらの任意の組合せを指

す。一般に、「治療」は、投与を必要とする対象に、有効量の化学的または生物学的化合物の1つまたは混合物を少なくとも投与することから構成される方法である。「治療」の目的は、言及することによって本明細書に組み込まれる上記段落に記載するような有益な効果または治療的効果のいずれか1つ以上を得ることである。当該技術において知られているように、有益な効果または治療的効果は、必ずしも疾患を治癒するかまたは疾患を完全に予防することなく得られ得る。

【0055】

「診断」という用語は、認知もしくは知覚の欠損、精神神経症状、神経変性疾患、神経障害、またはそれらの任意の組合せを有するとして対象を診断することを指す。対象の診断を決定する（または専門的な判断を行う）診断医は、医師、精神科医、または心理学者であり得、場合によっては、神経学、老年精神医学、または神経心理学において認定された委員会であり得る。認知症の診断は、例えば、身体検査、精神医学的評価、心理学的評価、脳イメージング、またはそれらの任意の組合せなどの包括的な評価を必要とする。また、診断は、追加の試験アッセイ、治療の提案、または処置の選択肢の推奨も含み得る。対象は、典型的に非侵襲的であるとともに、試験アッセイのためにサンプルを提出する必要はない、身体検査、精神医学的評価、心理学的評価、脳イメージング、またはそれらの任意の組合せに同意し得る。あるいは、対象は、典型的には体液または組織であるサンプルを提供することに同意し得、サンプルは、試験アッセイ、例えば、遺伝学的試験、神経病理学的試験、遺伝学的試験、神経病理学的試験、病原体培養または検出、他の臨床試験アッセイ、またはそれらの任意の組合せなどのために採取および提出される。例。

10

20

【0056】

一般に、試験アッセイステップは、（場合によっては、任意で分析ステップ、任意で比較ステップ、任意で決定ステップ、またはそれらの任意の組合せと共に）診断のための方法の特徴である。処置のための方法の投与ステップは、試験アッセイ（例えば、身体検査、精神医学的評価、心理学的評価、脳イメージング、遺伝学的試験、神経病理学的試験、病原体培養または検出、他の臨床試験アッセイ、例えば血球数およびタンパク質アッセイ）の前または後に行われ得る。サンプルは処置時に対象から採取され得るが、サンプルの採取は、試験アッセイステップの前に行われる診断のための方法のステップとみなすことができる。しかしながら、多くの場合、サンプルは、処置または診断のための方法とは別に、対象自身またはその介護者によって採取され得、そのサンプルはその後に試験アッセイのために提出される。しかし、単に対象からサンプルを「取得」もしくは「入手」すること、対象を診断するためにサンプルを「提供」もしくは「送付」すること、または試験アッセイのためにサンプルを「要求」もしくは「提出」することは、なかでも投与ステップと試験アッセイステップとの両方を含む複合的方法の請求項において、処置または診断のための方法のいずれかのステップとみなされ得る、またはみなされなくともよい。対象のサンプルの試験アッセイは結果を生じる。一般に、該結果は対象の特性についての情報である。該情報は診断を決定するために分析され得、該診断は、限定されるものではないが、処置についての決定を行うため、処置を評価するため、処置の効力を確認するため、処置による疾患の変化（例えば、寛解、再発）をモニタリングするために使用され得る。神経科医、精神科医、または心理学者が、診断を決定するために対象を検査し、分析し得る。しかし、試験アッセイステップならびに分析ステップおよび/または決定ステップは、別の人によって行われ得る。臨床試験所または病院施設（例えば、放射線科）が試験アッセイステップを行い得、そこから得られた情報が別の臨床医（例えば、染色スライドを読み取る病理医、PET-CTイメージを読み取る放射線科医）によって分析され得、該別の臨床医が診断医または対象を処置する臨床医に報告を提供し、協力する。

30

40

【0057】

「部品のキット」は、複数の成分、任意で少なくとも1つ以上の成分のディスペンサー、パッケージ、任意で成分を少なくとも改ざんしにくくするシール、任意で添付文書、任意で有効期限、および任意で包装から構成される。成分の1つ以上は、処置のための方法の少なくとも1つのステップ（すなわち、「医療補助キット」）、診断のための方法の少

50

なくとも1つのステップ（すなわち、「試験アッセイキット」）、または、診断および処置のための方法の少なくとも1つもしくは2つのステップ（すなわち、「複合キット」）を行うために使用され得る。一般に、複数の成分に関して、医薬または医薬化合物が医療補助キットの特徴である一方、診断用試薬が試験アッセイキットの特徴である。複合キットでは、医薬および診断用試薬はキットの同じコンパートメントに固定されないことがある。

【0058】

「プロトコール」および「システム」という用語は、全体として本発明（例えば、処置または診断のための方法、方法において使用される製品、およびそれらの製品を作製するためのプロセス、これらすべてが発明的概念を共有し、少なくとも1つの行動または精神神経症状、少なくとも1つの認知または機能障害、それらの任意の組合せを改善する、あるいはそうでなければ処置を必要とする対象に利益をもたらす目的を有する）を広く指す。それらは、処置がカンナビノイド受容体およびメラトニン受容体の結合およびシグナルリングを必要としなくても、可能な動作原理（例えば、カンナビノイド受容体、メラトニン受容体、およびこれらが恒常性を維持または回復するために相互作用する他のシグナルリング経路によるシグナリングの連携、任意の2つ以上の治療活性化合物の相乗作用）に関するプロトコールの発明的概念、および／または、要素（例えば、少なくともカンナビノイド受容体およびメラトニン受容体のリガンドであるTHC化合物とメラトニン化合物との組合せ、THC化合物とメラトニン化合物との間の相乗作用）に関するシステムの発明的概念によって区別される。

【0059】

本明細書において、処置される「対象」は、臨床試験において機能的および行動的な結果が重視されるため、女性または男性のヒト患者である。認知症に関連する動物モデルは、認知機能障害を評価するか、またはバイオマーカーの変化をアッセイすることができるのみである。対象は、成人（すなわち18歳以上）、若年成人（すなわち18歳から50歳）、中高年成人（すなわち50歳超）、または高齢成人（すなわち60歳以上）であり得る。対象は、65歳より前に診断された場合は早発性アルツハイマー病を有する、または、65歳以上で診断された場合は遅発性アルツハイマー病を有する。

【0060】

さらに、患者は処置される対象であるが、患者の介護者が処置による有益な効果の受け手となり得る。「介護者」は、患者が自宅に住んでいるとき、特に軽度認知障害または疾患の初期段階の、疾患の発症または患者の処置の前に、家族または友人として患者と関係があり得る。後期段階において、介護者は認知症または精神科の患者の看護提供において熟練した／経験のある（またはさらに認定された）専門家であり得る。

【0061】

少なくとも認知症、アルツハイマー病、うつ、不安障害、パニック障害、または睡眠障害の処置について承認されている薬剤は、本明細書に記載するプロトコールおよびシステムと組み合わせて使用され得る、または使用されなくともよい。このような薬剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、セルタリン（*sertaline*）、ボルチオキセチン）、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシبران、ベンラファキシン）、抗うつ剤（例えば、ミルタザピン、トラゾドン）、気分安定剤（例えば、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、トピラマート、バルプロ酸）、抗精神病剤（例えば、アリピプラゾール、ハロペリドール、オランザピン、ペルフェナジン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン）、抗不安剤（例えば、ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、タンドスピロン）、および、オレキシン受容体拮抗剤（例えば、レンボレキサント、スボレキサント）を含むが、これらに限定されない。一部の薬剤は複数の症状を処置する。対象を処置するための組成物および方法において、抗コリン剤、ベンゾジアゼピン、および睡眠剤（例えば、ゾルピデム、ゾピクロン、ザレプロン）を含む一部の薬剤は避けられ得る、または避けられなくともよ

い。

【0062】

テトラヒドロカンナビノール（THC）は、化学的に合成する（すなわち、人工または合成THC）、またはカンナビス・サティバ、カンナビス・インディカ、およびカンナビス・サティバとカンナビス・インディカとの交雑系統などの植物の乾燥した芽、花、種子、葉などから精製することができる。THC含有量が高いカンナビス植物および植物の部分が好ましい。純粋なTHCの化学合成の代替として、植物材料からTHCを単離するために、クロマトグラフィー、真空下での脱水または蒸留、差分抽出、沈殿、再結晶、溶媒分配、またはそれらの任意の組合せによる分離が使用され得る。カンナビスからのTHC含有乾燥植物材料は、溶媒（例えば、二酸化炭素、N-ブタン、エタノール）で抽出され得る。抽出物および溶媒は、回転式エバポレーター、流下膜式エバポレーター、または減圧蒸留（例えば、短行程蒸留、分別蒸留、ワイプトフィルム蒸留）を用いて、真空下で分離することができる。THC含有抽出物が回収され、任意で、粗抽出物は、脂肪およびワックスを凝固させるために冷エタノールで脱口ウすることによって脱脂および脱ワックスされ、その後、抽出物から固形物を除去するためにろ過されてから、残留溶媒を蒸留によって除去する。テトラヒドロカンナビノール酸（THCA）は、THCの最終収量を増加させるために、脱炭酸（例えば、乾燥植物材料または脱口ウ抽出物の加熱）によってTHCに変換することができる。THC留出物をさらに精製し、THCの純度を高め、混入物を除去することができる。

10

【0063】

THCは、市販されている抽出（例えば、閉ループ抽出器）および分離（例えば、減圧蒸留）のためのシステムを用いて、カンナビス植物材料から精製することができる。Apeks Supercritical（Johnstown, Ohio）製のTransformer 1500-20Lシステムは、植物材料を抽出するために、亜臨界または超臨界の二酸化炭素を溶媒として使用する。抽出は、超臨界（より高い温度および圧力）条件と亜臨界（より低い温度および圧力）条件の間で繰り返すことができ、様々な化合物が抽出されるので、抽出物をプールすることができる。圧力を解放し、ガスを蒸発させることによって、溶媒を抽出物から除去する。留出物は冷分離で回収される。Delta Separations（Cotati, Calif.）は、機械的かく拌および遠心分離を用いて冷却エタノールで植物材料を抽出するCUP抽出ユニット、抽出物からエタノールを除去するFFE流下膜式エバポレーターユニット、ならびに高温の蒸発表面との接触を最小限にし、凝縮表面において留出物を回収するRFDロールフィルム式蒸留ユニットを提供している。Luna Technologies（Portland, Oregon）製のIO Extractor 2.0は、植物材料を抽出するために炭化水素（すなわち、ブタンおよび／またはプロパン）を溶媒として使用し、ハッシュオイルまたはハニーオイルを生成し、これは残留溶媒を除去するために後処理され得る。

20

30

【0064】

化学合成によって作製された人工（純粋）THCおよび植物から単離された精製THC（すなわち、THC単離物）は、固体形態（すなわち、非晶質または結晶）であり得、カンナビジオール（CBD）を実質的に含まないものであり得、処置を必要とする対象への投与に適し得る。したがって、THCはTHC結晶として提供することができる。カンナビノイド化合物の混合物を有する粗抽出物または同様のカンナビス製剤において、THCは、クロマトグラフィー、分別蒸留、再結晶、またはそれらの任意の組合せを用いて、他のカンナビノイド化合物（例えば、CBD）とは別になるように、互いから分離および単離することによって精製されて、純度80%を超える、純度85%を超える、純度90%を超える、純度97%を超える、純度98%を超える、または純度99%を超えるTHC留出物を提供し得る。これまでの2つの段落に記載するようなTHC留出物、およびTHC濃縮物は、例えば、限定されないが、アンバーガラス状またはシャッター（固体形態）、バッドーまたはワックス（半固体形態）、ダイヤモンド状（すなわち結晶）、ダスト状（すなわち粉末）、およびハッシュオイルまたはハニーオイル（液体形態）などである。

40

50

固体形態のTHCを粉末へと粉砕して無水組成物において使用することができる。

【0065】

「THC化合物」は、限定されないが、ドロナビノール、ナビロン、トランスデルター-9-THC (Δ^9 -THC)、その異性体 (例えば、トランスデルター-8-THC もしくは Δ^8 -THC)、 Δ^9 -THCカルボン酸 (THCA)、 Δ^8 -THCカルボン酸、 Δ^9 -THC-4-オイック酸 (THCA-A)、 Δ^8 -THC-4-オイック酸、 Δ^9 -THC-2-オイック酸 (THCA-B)、 Δ^8 -THC-2-オイック酸、11-ヒドロキシ- Δ^9 -THC (11-OH-THC)、11-ヒドロキシ- Δ^8 -THC、11-ノル-9-カルボキシ- Δ^9 -THC (11-COOH-THC)、11-ノル-9-カルボキシ- Δ^8 -THC、カンナビノイド受容体アゴニスト (例えば、カンビソール、レボナントラドール、アラキドニル-2'-クロロエチルアミド、AM-087、AM-411、AM-2389、CP47, 497、CP55, 940、HU-210、HU-308、JWH-018、JWH-048、JWH-133、O-1812、WIN55, 212-2)、エンドカンナビノイド (例えば、N-アラキドノイル-エタノールアミド、2-アラキドノイル-グリセロール、2-アラキドノイル-グリセリルエーテル)、またはそれらの任意の組合せの1つ以上であり得る。THC化合物は、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 6a$, 10a-THC)、(9R, 10aR)-8, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 6a$, 7-THC)、(6aR, 9R, 10aR)-6a, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 7$ -THC)、6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 10$ -THC)、(6aR, 10aR)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-6, 6-ジメチル-9-メチレン-3-ペンチル-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール ($\Delta 9$, 11-THC) のいずれか1つ、2つ、4つ、またはすべてから選択され得る。THC化合物として、エンドカンナビノイド、THC前駆物質、THC代謝物、カンナビノイド受容体 (場合によってはCB₁もしくはCB₂のいずれかに特異的な、CB₁受容体もしくはCB₂受容体) の合成アゴニスト、またはオーファン受容体 (GPR3、GPR6、GPR12、GPR18、もしくはGPR55)、またはそれらの任意の組合せに置き換えることができ得る、またはできなくともよい。THC化合物の分子量が Δ^9 -THCと顕著に異なる場合、THC化合物の量は、 Δ^9 -THCと比較した、生物学的利用能および同等のカンナビノイド受容体シグナリング活性に対して、調整され得る。

【0066】

一実施形態において、THC化合物は、CBDもしくは他の非THCカンナビノイド化合物とともに投与され得、もしくは投与されなくともよく、CBDおよび非THCカンナビノイド化合物は、投与される組成物において検出でき得る、もしくは検出できなくともよく、または、少なくともそれらはTHC化合物と共投与されない。例えば、THCとCBDとの重量比またはモル比は、2:1を超え得る、9:1を超え得る、または99:1を超え得る、または超えなくともよい。他の実施形態において、THC化合物と非THCカンナビノイド化合物 (例えば、CBD、CBC、およびCBG) との重量比またはモル比は、2:1を超え得る、9:1を超え得る、または99:1を超え得る、または超えなくともよい。カンナビノイド化合物 (例えば、ナビキシモルス) の混合物を含む粗抽出物は、投与され得るまたは投与されなくともよい。あるいは、約1% (wt/vol) 未満のCBDを処置に使用し得るまたは使用しなくともよい。他の実施形態において、THC化合物は、検出不能またはほんの微量 (例えば、約1% wt/vol 未満) の非THCカンナビノイド化合物 (例えば、CBD、CBC、およびCBG) とともに投与され得る。THCAがカンナビノール酸 (CBNA) に変換され、これが脱炭酸されてCBNを形成することができるので、CBNが検出可能であり得る。

10

20

30

40

50

【0067】

疎水性THC化合物は、水および他の水溶液に難溶性である。これらは溶媒に分散または乳化させることができる。例えば、90%以上が500nm未満の最大寸法を有しても有し得る、または有しなくともよい（例えば、50%以上が約10nm～約300nmの間の最大寸法を有し得、または50%以上が約50nm～約200nmの間の最大寸法を有し得る）。Heilscher (Dan Eur Nano Sys Workshopp-ENS, 2005 Dec, 138-143)を参照されたい。該文献に記載されている従来のプロセスは、超音波キャビテーションを用いてTHC化合物および他の疎水性化合物を乳化して、安定した水中油型エマルションを作製するために、使用され得る。THC化合物（例えば、ナノTHC化合物）を溶媒に溶解する、コロイド液もしくは懸濁液に分散させる、または乳化させるための他の従来のプロセスが当該技術において知られている。

10

【0068】

メラトニンは栄養補助食品であり、概日リズムおよび睡眠覚醒サイクルの調節に関連している。メラトニンは親油性であるため、典型的には水に不溶性である。固体形態（すなわち、非晶質または結晶）である、化学合成によって作製された人工（純粋）メラトニンおよび植物から単離された精製メラトニン（メラトニン単離物）は、メラトニン結晶を投与することによる対象の処置に適し得る。固体形態のメラトニンを粉末へと粉碎することができる。

【0069】

「メラトニン化合物」は、限定されないが、サーカディン、N-アセチル-5-メトキシトリプタミン、メラトニン受容体アゴニスト（例えば、アゴメラチン、ラメルテオン、タシメルテオン）、メラトニン前駆物質（例えば、5-メトキシトリプタミン、N-アセチル-セロトニン）、またはそれらの任意の組合せの1つ以上であり得る。メラトニン化合物として、メラトニン生合成の前駆物質、メラトニン受容体（MT₁受容体またはMT₂受容体、場合によってはMT₂）の合成アゴニスト、神経伝達物質、またはそれらの任意の組合せに置き換えることができ得る、またはできなくともよい。メラトニン化合物の分子量がメラトニンと顕著に異なる場合、メラトニン化合物の量は、メラトニンと比較した、生物学的利用能および同等のメラトニン受容体シグナリング活性に対して、調整され得る。本明細書において、メラトニン化合物の有用性は、その同族受容体への結合の結果ではないことがある。

20

30

【0070】

疎水性メラトニン化合物は、水および他の水溶液に難溶性である。これらは溶媒に分散または乳化させることができる。例えば、90%以上が500nm未満の最大寸法を有しても有し得る、または有しなくともよい（例えば、50%以上が約10nm～約300nmの間の最大寸法を有し得、または50%以上が約50nm～約200nmの間の最大寸法を有し得る）。Heilscher (Dan Eur Nano Sys Workshopp-ENS, 2005 Dec, 138-143)を参照されたい。該文献に記載されている従来のプロセスは、超音波キャビテーションを用いてメラトニン化合物および他の疎水性化合物を乳化して、安定した水中油型エマルションを作製するために、使用され得る。メラトニン化合物（例えば、ナノメラトニン化合物）を溶媒に溶解する、コロイド液もしくは懸濁液に分散させる、または乳化させるための他の従来のプロセスが当該技術において知られている。

40

【0071】

少なくとも無水または低水分のTHC化合物および少なくとも無水または低水分のメラトニン化合物は、硬カプセル剤または錠剤（すなわち、複数の単位用量）の製造に適し得る。あるいは、少なくともTHC化合物および少なくともメラトニン化合物は、限定されないが、アルコール、エマルション（例えば、ナノTHC化合物、ナノメラトニン化合物）、グリセロール、ミセルおよび脂質小胞、マイクロスフィア、ナノ粒子、油およびワックス、水および他の水溶液、またはそれらの任意の組合せ（例えば、エタノール-水）の

50

いずれかに溶解され得る。固体、半固体、または液体の形態における少なくともTHC化合物および少なくともメラトニン化合物を有する組成物は、軟ゼラチンカプセル（すなわち、複数の単位用量）に封入され得る。

【0072】

本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、同時に共に、または異なる時間に分けて、投与され得る。例えば、連続して一方に続いて他方を続けざまに（すなわち、THC化合物に続いてメラトニン化合物、もしくはメラトニン化合物に続いてTHC化合物）、または一方を起床直後、および他方を睡眠直前に（すなわち、朝にTHC化合物、および晩にメラトニン化合物、もしくは朝にメラトニン化合物、および晩にTHC化合物）行う。THC化合物およびメラトニン化合物はそれぞれ、部品のキットの
10
同じコンパートメントに一緒になっている、異なるコンパートメントに分けられていてもよい。THC化合物およびメラトニン化合物を1日の異なる時間に投与するか、または1日あたり1回を超えて投与する場合は、分割用量が必要になり得る。

【0073】

クルクミンおよびルチンは、抗菌活性を有する植物由来のフラボノイドであり、組成物の保存剤として使用され得る。また、これらは抗酸化活性があるため、保存剤として組成物に含まれ得る。メラトニンのように、クルクミンおよびルチンは栄養補助食品である。それぞれの多量のものが、食品および医薬品において一般的に安全と認められている（GRAS）。クルクミンの高含有供給源はターメリックであり、これは数パーセントのクルクミノイド（主にクルクミンとその誘導体）を含んでいる。ルチンは、ケルセチンとルチ
20
ノースとを連結したケルセチン配糖体である。クルクミンおよびルチンなどのポリフェノール化合物は、水および他の水溶液にはもっぱら難溶性であるが、油、アルコール水（例えば、水中で約70%～95%のエタノールもしくはイソプロパノール）、エマルション（例えば、ナノクルクミン、ナノルチン）、または脂質（例えば、ミセル、小胞）には溶解し得る。ビタミンE関連化合物は、ポリフェノール化合物の有効性を増強し得る。

【0074】

クルクミンおよび／またはルチンを、他のポリフェノール化合物（例えば、フラボノイド）で置き換えることが可能であり得る。ターメリック、クルクミン以外のクルクミノイド、クルクミン異性体、クルクミンの構造誘導体、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン、ジヒドロクルクミン、テトラヒドロクルクミン、ヘキサヒドロクルクミン
30
、オクタヒドロクルクミン、またはシクロクルクミンは、クルクミンを置き換え得る、または置き換えなくともよい。したがって、「クルクミン関連化合物」は、少なくともクルクミン、ターメリック、クルクミノイド、クルクミン異性体、クルクミンの構造誘導体、またはそれらの任意の組合せから選択され得る。ルチン以外のケルセチン配糖体、ルチン以外のケルシトリン配糖体、ルチン以外のルチノシド、ルチン異性体、ルチンの構造誘導体、アビクラリン、ディディミン、ジヒドロキシエチルルトシド、ジオスミン、エリオシトリン、ヘスペリジン、ヒペロシド、イソラムネチン、イソケルセチン、モノキセルチン、ナルシシン、ナリルチン、ニコチフロリン、ケルシトリン、スピレオシド、テトラ
40
ヒドロキシエチルルトシド、またはトロキセルチンは、ルチンを置き換え得る、または置き換えなくともよい。したがって、「ルチン関連化合物」は、少なくともルチン、ケルセチン配糖体、ルチノシド、ルチン異性体、ルチンの構造誘導体、またはそれらの任意の組合せから選択され得る。

【0075】

少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくともクルクミン関連化合物、少なくともルチン関連化合物、および少なくともビタミンE関連化合物は、同時に共に、または異なる時間に分けて、投与され得る。例えば、連続して一方に続いて他方を続けざまに（例えば、クルクミン関連化合物に続いてルチン関連化合物、ルチン関連化合物に続いてクルクミン関連化合物）、または一方を起床直後、および他方を睡眠直前に（例えば、朝にクルクミン関連化合物、および晩にルチン関連化合物、朝にルチン関連化合物、および晩にクルクミン関連化合物）行う。少なくともTHC化合物、少なくともメラ
50

トニン化合物、少なくともクルクミン関連化合物、少なくともルチン関連化合物、および少なくともビタミンE関連化合物は、デバイスまたは部品のキットにおいて提供され得る。例えば、化合物は、デバイスの同じ位置（例えば、リザーバー）または異なる位置で提供され得る。あるいは、化合物は、部品のキットの同じコンパートメントにおいて一緒に、または異なるコンパートメントに分けられて配置され得る。クルクミン関連化合物およびルチン関連化合物を1日の異なる時間に投与するか、または1日あたり1回を超えて投与する場合は、分割用量が必要になり得る。

【0076】

少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくともクルクミン関連化合物、少なくともルチン関連化合物、少なくともビタミンE関連化合物、および、少なくとも2つ以上の薬学的に許容される賦形剤（これらは無水または低水分である、または容易に無水または低水分にすることができる）は、硬カプセル剤または錠剤（すなわち、複数の単位用量）の製造に適し得る。あるいは、少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくともクルクミン関連化合物、少なくともルチン関連化合物、少なくともビタミンE関連化合物、および、少なくとも2つ以上の薬学的に許容される賦形剤は、限定されないが、アルコール、エマルション（例えば、ナノエマルション）、グリセロール、ミセルおよび脂質小胞、マイクロスフィア、ナノ粒子、油およびワックス、水および他の水溶液、またはそれらの任意の組合せ（例えば、エタノール-水）のいずれかに溶解され得る。固体、半固体、または液体の形態におけるTHC化合物、メラトニン化合物、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物、ビタミンE関連化合物、および、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物は、軟ゼラチンカプセル（すなわち、複数の単位用量）に封入され得る。

【0077】

疎水性ポリフェノール化合物は、水および他の水溶液に難溶性である。これらは溶媒に分散または乳化させることができる。例えば、90%以上が500nm未満の最大寸法を有しても有し得る、または有しなくともよい（例えば、50%以上が約10nm~約300nmの間の最大寸法を有し得、または50%以上が約50nm~約200nmの間の最大寸法を有し得る）。Heilscher (Dan Eur Nano Sys Workshop-ENS, 2005 Dec, 138-143)を参照されたい。該文献に記載されている従来のプロセスは、超音波キャビテーションを用いてポリフェノール化合物および他の疎水性化合物を乳化して、安定した水中油型エマルションを作製するために、使用され得る。2つ以上のポリフェノール化合物（例えば、ナノポリフェノール化合物）を溶媒に溶解する、コロイド液もしくは懸濁液に分散させる、または乳化させるための他の従来のプロセスが当該技術において知られている。ビタミンE関連化合物は、ポリフェノール化合物の溶解性を増強し得る。

【0078】

少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくとも2つ以上のポリフェノール化合物（例えば、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物）、および少なくともビタミンE関連化合物は、同時に共に、または異なる時間に分けて、投与され得る。例えば、これらは、任意の順番で一方に続いて他方を連続して投与してもよい。あるいは、任意の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物を、起床直後に投与し、残りの化合物を睡眠直前に投与してもよい。少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくとも2つ以上のポリフェノール化合物（例えば、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物）、および少なくともビタミンE関連化合物はそれぞれ、部品のキットの同じコンパートメントと一緒にいても、異なるコンパートメントに分けられていてもよい。任意の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物を1日の異なる時間に投与するか、または1日あたり1回を超えて投与する場合は、分割用量が必要になり得る。

【0079】

少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくとも2つ以上のポリフ

エノール化合物（例えば、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物）、少なくともビタミンE関連化合物、および、少なくとも2つ以上の薬学的に許容される賦形剤（これらのすべては無水または低水分である、または容易に無水または低水分にすることができる）は、硬カプセル剤または錠剤（すなわち、複数の単位用量）の製造に適し得る。あるいは、少なくともTHC化合物、少なくともメラトニン化合物、少なくとも2つ以上のポリフェノール化合物（例えば、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物）、少なくともビタミンE関連化合物（例えば、 α -トコフェロール）、および、少なくとも2つ以上の薬学的に許容される賦形剤は、限定されないが、アルコール、エマルション（例えば、ナノエマルション）、グリセロール、ミセルおよび脂質小胞、マイクロスフィア、ナノ粒子、油およびワックス、水および他の水溶液、またはそれらの任意の組合せ（例えば、エタノール-水）のいずれかに溶解され得る。固体、半固体、または液体の形態におけるポリフェノール化合物を有する組成物は、軟ゼラチンカプセルに封入され得る。固体、半固体、または液体の形態におけるTHC化合物、メラトニン化合物、少なくとも2つ以上のポリフェノール化合物（例えば、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物）、ビタミンE関連化合物、および、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物は、軟ゼラチンカプセル（すなわち、複数の単位用量）に封入され得る。

10

【0080】

組成物の担体は、少なくともエマルション（例えば、ナノエマルション）、高分子ミセル、脂質小胞、固体粒子もしくは多孔性粒子（例えば、ナノ粒子）、またはそれらの任意の組合せであり得る。THC化合物、メラトニン化合物、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物、およびビタミンE関連化合物はすべて、同じ群の担体に関連し得る。例えば、粒子状担体が、任意の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物に関連し得る。あるいは、THC化合物、メラトニン化合物、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物、またはビタミンE関連化合物の1つ以上が、異なる担体に関連し得る。例えば、任意の化合物に関連する粒子状担体は、1つの化合物にのみ関連し得る。すべての化合物を混合し、混合物を担体に組み込むか、または封入してもよい。各化合物を別々に担体に組み込むか、または封入してから、異なる担体を共に混合してもよい。安定なエマルションまたは脂質小胞は、超高速せん断および超音波キャビテーションなどのプロセスによって製造され得る。1つ以上の疎水性化合物を溶媒（例えば、油）に溶解した後、ナノ粒子、例えば、液体コアおよびリン脂質二重層膜を有するナノリポソーム、疎水性固体コアおよびリン脂質単層膜を有するナノリポスフィア、液体脂質コアおよびリン脂質単層膜を有するナノエマルション、固体脂質コアおよびリン脂質単層膜を有する固体脂質ナノ粒子、液体／固体脂質コアおよびリン脂質単層膜を有するナノ構造脂質担体、親水性高分子シェルの有する高分子ナノ粒子、ならびに、ナノエマルションでコーティングした表面を有する金属ナノ粒子などを、そこから作製することができる。言及することによって本明細書に組み込まれるVegallo (Nanomaterials, 2020 Jun, 10: 1232)を参照されたい。

20

30

【0081】

乳化剤の例は、シクロデキストリン、脂肪アルコール、レシチンまたはリン脂質、ポロキサマー、ポリエチレングリコール（例えば、PEG1000）、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80またはTween80）、サポニン、およびソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ソルビタンオレートまたはSpan80）を含むが、これらに限定されない。界面活性剤は多くの場合乳化剤であり、また、乳化剤および界面活性剤は可溶化剤とみなされ得る。

40

【0082】

組成物のビヒクルは、水溶液もしくは非水溶液、または2つ以上の溶媒の混合物（例えば、 $H_2O + DMSO$ ）であり得る。水溶性（好ましくは親水性）化合物の溶媒として、水、生理食塩水、緩衝水溶液（場合によっては低張性または等張性）、およびジメチルスルホキシドを使用し得る。アルコール（場合によっては、投与用の最終濃度として約5%～20%または約10%～15%の水中エタノールへと希釈される）、N,N-ジメチル

50

アセトアミド、グリセロール、水素化植物油、鉱物油、植物油、PEG1000、ポリソルベート80、プロピレングリコール、中鎖トリグリセリド（MCTは、カプリル酸、カプリン酸、またはその両方であってもよい）、およびジメチルスルホキシドを、1つ以上の疎水性化合物の溶媒として使用し得る。

【0083】

組成物（医薬、医療デバイス、および部品のキット）

組成物は、（i）本明細書に記載するようなTHC化合物および（ii）メラトニン化合物（またはいずれかもしくは両方の化合物の塩、またはいずれかもしくは両方の化合物の水和物などの溶媒和物、または同じもしくは同様の治療特性を共有するいずれかもしくは両方の化合物の類似体、または同じもしくは同様の治療的効果を有するいずれかもしくは両方の化合物の構造誘導体、またはいずれかもしくは両方の化合物の立体異性体、またはいずれかもしくは両方の化合物の多形体、またはいずれかもしくは両方の化合物の代謝物、またはいずれかもしくは両方の化合物のプロドラッグ）、（iii）任意で、本明細書に記載するようなポリフェノール化合物（例えば、クルクミンおよびルチン、これらに関連する化合物）、（iv）任意で、本明細書に記載するようなビタミンE関連化合物（例えば、 α -トコフェロール）、（v）任意で少なくとも1つの化学療法剤（以下に示す例の薬剤を参照）、（vi）複数の薬学的に許容される賦形剤、（vii）任意で薬学的に許容されるビヒクル、ならびに、（viii）任意で薬学的に許容される担体を含み得る。

10

【0084】

組成物は、治療有効量である、（i）本明細書に記載するようなTHC化合物および（ii）メラトニン化合物（またはいずれかもしくは両方の化合物の塩、またはいずれかもしくは両方の化合物の水和物などの溶媒和物、または同じもしくは同様の治療特性を共有するいずれかもしくは両方の化合物の類似体、または同じもしくは同様の治療的効果を有するいずれかもしくは両方の化合物の構造誘導体、またはいずれかもしくは両方の化合物の立体異性体、またはいずれかもしくは両方の化合物の多形体、またはいずれかもしくは両方の化合物の代謝物、またはいずれかもしくは両方の化合物のプロドラッグ）、（iii）任意で、有効量である、本明細書に記載するようなポリフェノール化合物（例えば、クルクミンおよびルチン、これらに関連する化合物）、（iv）任意で、有効量である、本明細書に記載するようなビタミンE関連化合物（例えば、 α -トコフェロール）、（v）任意で有効量の少なくとも1つの化学療法剤（次の2つの段落に例の薬剤を示す）、（vi）複数の薬学的に許容される賦形剤、（vii）任意で薬学的に許容されるビヒクル、ならびに、（viii）任意で薬学的に許容される担体を含み得る。

20

30

【0085】

一部の実施形態において、少なくとも1つの化学療法剤は、神経精神症状または神経障害を処置するために、本明細書に記載するような少なくとも2つの化合物（すなわち、THC化合物およびメラトニン化合物）または本明細書に記載するような少なくとも5つの化合物（すなわち、さらに、クルクミンおよびルチンなどのポリフェノール化合物、ビタミンE、ならびにそれらに関連する化合物）と組み合わせることができる。化学療法剤は、限定されないが、抗うつ剤、抗精神病剤、気分安定剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、および抗不安剤から選択され得る。例えば、化学療法剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、セルタリン（sertaline）、ボルチオキセチン）、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシプラン、ベンラファキシン）、抗うつ剤（例えば、ミルタザピン、トラゾドン）、気分安定剤（例えば、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、トピラマート、バルプロ酸）、抗精神病剤（例えば、アリピプラゾール、ハロペリドール、オランザピン、ペルフェナジン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン）、抗不安剤（例えば、ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、タンドスピロン）、および、オレキシン受容体拮抗剤（例えば、レンボレキサント、ス

40

50

ボレキサント）であり得る。化学療法剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物（少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物を、1日あたり1回のみで同じ組成物において一緒に、1日あたり1回を超えて同一の分割組成物において同時に、1日あたり1回のみでそれ自体の組成物において分けて、または1日あたり2回の異なる時間にそれ自体の組成物において分けて）と共投与され得る。

【0086】

他の実施形態において、少なくとも1つの化学療法剤は、認知症またはアルツハイマー病を処置するために、本明細書に記載するような少なくとも2つの化合物（すなわち、THC化合物およびメラトニン化合物）または本明細書に記載するような少なくとも5つの化合物（すなわち、さらに、クルクミンおよびルチンなどのポリフェノール化合物、ビタミンE、ならびにそれらに関連する化合物）と組み合わせることができる。化学療法剤は、限定されないが、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、 β -アミロイドに結合する抗体、タウタンパク質に結合する抗体、 β -アミロイド凝集阻害剤、 β -セクレターゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、受容体拮抗剤、タウリン酸化阻害剤、およびタウタンパク質凝集阻害剤から選択され得る。化学療法剤は、アデユカヌマブ、アマンタジン、ペプラネマブ、プレクスピプラゾール、プリオスタチン、コロストリニン、ドナネマブ、ドネベジル、イチョウ抽出物EGb761、ガラントミン、ガンテスネルマブ（gantenesnerumab）、ゴスラネマブ、ラナベセスタット、レカネマブ、ロイコメチルチオニウム、レベチラセタム、メマンチン、メチルフェニデート、ネフラマピモド、ブラシネズマブ、リバスチグミン、セモリネマブ、ソラネズマブ、ティラボネマブ、トラミプロサート、トリカプリリン、ザゴテネマブ、またはそれらの任意の組合せであり得る。化学療法剤は、少なくとも2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の化合物と、1日あたり1回のみで同じ組成物において一緒に、1日あたり1回を超えて同一の分割組成物において同時に、1日あたり1回のみでそれ自体の組成物において分けて、または1日あたり2回の異なる時間にそれ自体の組成物において分けて、共投与され得る。

【0087】

医薬は薬学的に許容されるものであり、本明細書に記載するような組成物のいずれかを含み得る。医薬は、限定されないが、エアロゾル、カプセル剤、薬包および分包袋、チュアブルキャンディおよびガム、コロイド剤、崩壊性ストリップおよびタブ、滴剤、エリキシル剤、フォーム剤およびムース剤、ヒドロゲル剤、ロゼンジおよびトローチ剤、洗口剤およびオーラルリンス、溶液、懸濁液、錠剤、および強壮剤や、限定されないが、アンプル、プリスターパック（すなわち、プリスターカードもしくはプリスターパウチ）、ピルボトル、ピルボックス、もしくはバイアルなどの密封容器の内容物、または、限定されないが、吸入器、吹送器、霧吹きもしくは噴霧器、ネブライザー、坐剤、注射器、もしくは気化器などのデバイスの内容物のいずれかであり得る。医薬のための使用は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で、本明細書に記載するような選択的なポリフェノール化合物（例えば、クルクミンおよびルチン、これらに関連する化合物）、任意で、本明細書に記載するような少なくとも1つの化学療法剤、任意で薬学的に許容される賦形剤、任意で薬学的に許容されるビヒクル、ならびに任意で薬学的に許容される担体を、限定されないが、少なくとも経腸投与、非経口投与、経粘膜投与、経肺投与、またはこれらの任意の組合せなどの任意の経路によって投与することであり得る。

【0088】

少なくとも1つの化学療法剤は、本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物）と一緒に、またはこれらとは別個に、投与され得る。少なくとも1つの化学療法剤は、循環に入った後の全身作用のために、経腸（すなわち、消化管において消化および吸収され、経口である可能性が高い）または非経口（すなわち、他のすべての経路）で投与され得る。少なくとも1つの化学療法剤の経腸投与は、カプセル剤、チュアブルキャンディもしくはガム、崩壊性ストリップもしくはタブ、エリキシル剤、ロゼンジもしくはトローチ剤、錠剤、またはチンキ

剤を用い得る。少なくとも1つの化学療法剤の非経口投与は、皮下注射器（例えば、筋肉内、静脈内、皮下）、埋め込み型デポ、埋め込み型ポンプ、注入ポンプ、またはカニューレ／カテーテルによる静脈内点滴を用いることができる。

【0089】

少なくとも1つの化学療法剤の経肺投与（例えば、吸入、吹送）は、肺における局所作用、または、肺胞上皮を介して直接的に循環へと吸収し、また、初回通過肝代謝を迂回することによる全身作用を達成することができる。他の投与経路の例は、点耳剤のための耳、点眼剤のための目、点鼻剤および噴霧剤のための鼻、経直腸浣腸剤および坐剤のための直腸、ならびに経膣浣腸剤および坐剤のための膣を含むが、これらに限定されない。

【0090】

特に対象の賦形剤は、組成物を製剤化し、かつ製品を製造するために望ましい特性を有し得、例えば、保存剤（例えば、抗菌剤、酸化防止剤、安定剤）、乳化剤、可溶化剤、界面活性剤、および一般的に安全と認められている（GRAS）他の食品成分などであり得る。薬学的に許容される賦形剤として組成物および製品における使用に適し得る化学物質の例は、限定されないが、1つ以上のアセテート、アルコール（例えば、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール）、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、メチオニン）、アスコルビン酸（ビタミンC）、 β -カロチン、カルボマー、デンドリマー、脂肪酸エステル（例えば、パルミチン酸セチル、リノール酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル）、脂肪アルコール（例えば、セチルアルコール、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール）、フォーマット、遊離脂肪酸（例えば、カプリル酸、カプリン酸、ミリスチン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸）、ゼラチン、水素化植物油、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、中鎖トリグリセリド（MCT）、非還元糖（例えば、ラフィノース、スクロース、トレハロース）、リン脂質（例えば、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン）、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリグリセロールエステル、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体、ポリメタクリレート、ポロクサマー、ポリプロピレングリコール、ポリソルベート、ポリビニルアルコール、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルピロリドン、プロピレングリコール、還元糖（例えば、フルクトース、ガラクトース、ラクトース、マルトース）、レチナール（ビタミンA）、糖類（例えば、カンテン、アルジネート、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、カラゲニン、酢酸セルロース、キトサン、コンドロイチンサルフェート、シクロデキストリン、デキストラン、デキストリン、エチルセルロース、グアーガム、トラガントガム、ヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、微結晶セルロース、粉末セルロース、アルファー化デンプン、ヒアルロン酸ナトリウム、デンプン、キサンタンガム）、塩類（例えば、陽イオンの Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、もしくは NH_4^{+} 、および陰イオンの $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^{-}$ 、 HCO_3^{-} 、 Cl^{-} 、 NO_2^{-} 、もしくは PO_4^{3-} の任意の組合せ）、サポニン、シリコーン油、安息香酸ナトリウム、糖アルコール（例えば、エリスリトール、グリセロール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール）、シロップ（例えば、アガベ、トウモロコシ、ナツメヤシ、ハチミツ、麦芽抽出物、トウミツ）、二酸化チタン、トコフェロール、植物油、白色ワセリン、ステアリン酸亜鉛、またはそれらの任意の組合せである。薬学的に許容される賦形剤としての使用に適する化学物質は、組成物を製剤化し、かつ製品を製造するために望ましい複数の（場合によっては重複する）特性を有しうることに留意されたい。Sheskeyら（Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ninth Ed, 2020 Oct, Pharmaceutical Press）が参照され、これは、その示されている賦形剤およびその説明に関して、言及することによって本明細書に組み込まれる。

【0091】

一部の実施形態において、組成物は、1つ以上のビヒクル、例えば水性溶媒、非水性溶媒、およびそれらの混合物（例えば、アルコール水、アルコール、緩衝液、好ましくは低張液もしくは等張液、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、脂肪、グリセロール、鉱物油、植物バター、生理食塩水、シリコン油、植物油、白色ワセリン、水）、ならびに／または1つ以上の種類の担体（例えば、エマルジョン、ミセル、粒子、小胞）をさらに含み得る。例えば、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、少なくともTHC化合物およびメラトニン化合物の溶解性、安定性、生物学的利用能、またはそれらの任意の組合せを向上するために、少なくとも高分子ミセル、ナノ粒子、水中油型ナノエマルジョン、または脂質小胞内に製剤化され得る。

【0092】

滅菌組成物は、有効量の本明細書に記載するような化合物を、必要に応じて他のビヒクル、担体、および／または賦形剤とともに、適切な溶媒に溶解し、続いてフィルター滅菌することによって調製され得る。あるいは、本明細書に記載するような滅菌化合物を、溶解媒体である無菌ビヒクルに溶解することによって、溶液を調製し得る。本明細書に記載するような滅菌化合物を、コロイド媒体である無菌ビヒクルに分散させることによって、コロイド液を調製し得る。本明細書に記載するような滅菌化合物を、懸濁媒体である無菌ビヒクルに分散させることによって、懸濁液を調製し得る。滅菌の注入液または注射液を調製するために使用される固体形態の化合物では、蒸発または凍結による乾燥によって、任意の賦形剤とともに本明細書に記載するような化合物を含む固体形態（例えば、顆粒）を生成することができ、これを、すべて無菌条件下において滅菌のビヒクルで再構成し得る。それによって全身作用が得られ得る。

【0093】

「仕上」げた組成物は、対象を処置する場所に輸送される前に、固体、半固体、または液体の形態に製剤化される。仕上げた組成物は、好ましくは、選択された投与モードおよび投与経路に適合し、生理学的レベルのpHおよび浸透圧において実質的に安定であり、検出可能な病原体および発熱物質がないことが確認されている。

【0094】

製剤

組成物は、限定されないが、任意のエアロゾル、カプセル剤、薬包もしくは分包袋、チュアブルキャンディもしくはガム、コロイド剤、クリーム剤、崩壊性ストリップもしくはタブ、滴剤、エリキシル剤、フォーム剤もしくはムース剤、ヒドロゲル剤、ロゼンジもしくはトローチ剤、洗口剤もしくはオーラルリンス、軟膏剤、懸濁液、錠剤、またはチンキ剤から選択される任意の形態であり得、限定されないが、少なくとも経口、経腸、経粘膜（例えば、経口腔、唇下、舌下）、もしくは経肺（すなわち、吸入、吹送、滴下）から選択される経路によって投与され得、または、限定されないが、任意の包帯材もしくはパッチ、スポイトもしくはピペット、浣腸ボトル、埋め込み型デポもしくはポンプ、注入ポンプ、吸入器、吹送器、静脈内（IV）バッグもしくはボトル、ミ霧吹きおよび噴霧器、ネブライザー、ピルボトル、ピルボックス、坐剤、注射器、もしくは気化器から選択されるディスペンサーによって送達され得る。それによって全身作用または局所作用が得られ得る。

【0095】

薬学的に許容されるビヒクルの例は、水溶液（例えば、生理食塩水、注射用水）、アルコール（例えば、エタノール）、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコール、植物油、およびこれらの混合物（例えば、アルコール水）を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される担体の例は、シクロデキストリン、デンドリマー、脂質小胞、マイクロスフィア、ナノ粒子、ナノファイバー、高分子ミセル、および安定エマルジョンを含むが、これらに限定されない。一部のビヒクルおよび一部の担体も賦形剤とみなされ得ることに留意されたい。

【0096】

組成物は、保存剤（例えば、アスコルビン酸、エタノール、グリセロール、安息香酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム)、乳化剤(例えば、グリセロール、ポリソルベート80、PEG1000)、結合剤、希釈剤または充填剤、崩壊剤、滑剤または潤滑剤、緩衝剤(例えば、クエン酸ナトリウム)、および等張化剤(例えば、デキストロース、カリウム塩、ナトリウム塩)を含むが、これらに限定されない、少なくとも2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。一部の賦形剤は、例えば乳化剤が界面活性剤と可溶化剤として機能するなど、複数の、場合によっては重複する機能を有し得ることに留意されたい。

【0097】

組成物を製剤化する方法は、本明細書に記載するような2つ以上の化合物(例えば、THC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤)、ならびに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤に関連させる(すなわち、異なる化合物の間で直接的または間接的に接触させる)1つ以上のステップを含み得る。一部の実施形態において、組成物は、治療有効量である、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物、任意で有効量のビタミンE関連化合物、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、任意で少なくともビヒクルおよび/または担体に関連させる1つ以上のステップによって製剤化することができる。液体形態は、当該技術において知られているような従来のプロセス(例えば、蒸発、凍結乾燥)によって組成物を乾燥させるプロセスを介在させて、または介在させずに、滅菌容器に無菌で分配され得る。あるいは、固体形態は、組成物を複数の単位用量に形成するプロセスを介在させて、または介在させずに、滅菌容器に無菌で分配され得る。

10

20

【0098】

上記段落に記載するように、液体形態の化合物を乾燥させることができ、あるいは固体形態の化合物を組み合わせて無水組成物を提供することができる。他の実施形態において、組成物は、少なくとも製造、仕上げ、保管、またはそれらの組合せの間に水分および/または湿度との実質的な接触が予想されるかまたは起こり得る場合、無水とすることができる。したがって、無水組成物は、低水分化合物から低湿度条件で製剤化され、その後、真空中で緩やかに加熱され、残留水分および揮発物を確実に飛ばすことができる。無水組成物は、その無水特性が維持されるように、製剤化、輸送、および保管され得る。同様に、組成物は、空気および湿気に曝されることを防ぐために、バリア材料を使用して「仕上げ」られ得る。無水組成物が固体形態である場合、組成物は、固体形態において、または無菌条件下にて滅菌ビヒクルで再構成した後、液体形態において投与され得る。アンプル、プリスターカード、薬包または分包袋、ピルボトル、ピルボックス、およびバイアルは、無水組成物を保持することができる。

30

【0099】

長期保管をシミュレートする手段として無水製剤に水を加え、その安定性、輸送および/または保管後の有効性、ならびに有効期間を試験することができる。酸素との接触および酸素付加は、充填および他のプロセス時に不活性ガスを充填または不活性ガスで除去することによって回避することができる。ウイルス、発熱物質、または他の混入物がないことを確認するために、ロット試験が行われ得る。

40

【0100】

無水組成物は、本明細書に記載するような2つ以上の化合物(例えば、THC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤)を含み得る。無水組成物は、限定されないが、アンプルもしくはバイアル、静脈内(IV)バッグもしくはボトル、または、無菌条件下にて滅菌ビヒクルで再構成され、その後に重力点滴、ポンプ、もしくは注射器で送達され得る同様のものなどの密封容器に保持され得る。

【0101】

50

医薬を製剤化するプロセス、または川下製品のさらなる処理、製造によるプロセスには、ブリストアカード、薬包もしくは分包袋、チュアブルキャンディもしくはガム、コーティング錠剤もしくは非コーティング錠剤、崩壊性ストリップもしくはタブ、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、または、ロゼンジもしくはトローチ剤を含むがこれらに限定されない、固体形態の単位用量を含む。

【0102】

カプセル剤または錠剤は、当該技術において知られているような従来の機械で製造され得る。カプセル剤は硬性または軟性であり得る。カプセル剤および錠剤はコーティングされているか、またはコーティングされていないことがある。コーティングは、少なくとも樹脂性材料または高分子材料を含み得、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物の放出を制御することができる。経腸投与のための組成物は、希釈剤もしくは充填剤（例えば、炭酸カルシウム）と混合した、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を含む腸溶コーティングカプセル剤もしくは錠剤として、または、ビヒクル（例えば、アルコール、アルコール水、油、水）と混合した、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を含む腸溶コーティングカプセル剤として提供され得る。カプセル剤または錠剤上のコーティングは、主に、それらの放出特性および生物学的利用能を決定し得る。好ましくは、カプセル剤または錠剤は、胃（およびその消化液）を迂回するとともに、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を吸収するであろう小腸（例えば、十二指腸）の近位端部を標的として、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を送達するための、腸溶コーティングを有する。

10

20

【0103】

投与量

本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）は、所定量の各化合物、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤、ならびに任意で薬学的に許容されるビヒクルおよび／または担体を含む組成物の形態で送達することができる。

【0104】

本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、および／または賦形剤と一緒に製剤化した、治療有効量のTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意で有効量のビタミンE関連化合物、ならびに、任意で有効量の少なくとも1つの化学療法剤を含む組成物の形態で送達することができる。

30

【0105】

一部の実施形態において、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、ポリフェノール化合物、ビタミンE関連化合物、ならびに少なくとも1つの化学療法剤は、別個の組成物で投与され、化合物の物理的および／または化学的特性が異なるため、異なるモードおよび／または経路で投与することができる（例えば、一方の化合物は経腸で投与される一方、他方の化合物は非経口で投与される）。他の実施形態において、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、ポリフェノール化合物、ならびに少なくとも1つの化学療法剤は、別個に投与されるが、同じ経路で（例えば、両方とも経腸、両方とも吸入、両方とも非経口によって）投与することができる。便宜上、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、2つ以上のポリフェノール化合物、ならびに少なくとも1つの化学療法剤は、経口および／または経鼻経路によって同じ組成物で投与されることが予想される。

40

【0106】

選択される投与量レベルは、例えば、特定の化合物の活性、投与の経路、投与の時間、特定の化合物の排泄速度または代謝速度、その吸収速度および吸収の程度、処置の期間、

50

特定の化合物に組み合わせて用いる他の化合物および／または材料、処置する対象の年齢、性別、体重、病態、一般的健康状態、およびこれまでの病歴、ならびに医学技術において周知の同様の要因を含む多様な要因によって決まり得る。

【0107】

テトラヒドロカンナビノール（THC）化合物の適切な量は1日あたり約2.0mg～約7.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0286mg/kg～約0.1000mg/kgの1日投与量であり得る。THC化合物の適切な量は1日あたり約2.25mg～約6.75mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0321mg/kg～約0.0964mg/kgの1日投与量であり得る。THC化合物の適切な量は1日あたり約2.5mg～約6.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0357mg/kg～約0.0929mg/kgの1日投与量であり得る。THC化合物の適切な量は1日あたり約2.75mg～約6.25mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0393mg/kg～約0.0893mg/kgの1日投与量であり得る。THC化合物の適切な量は1日あたり約3.0mg～約6.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0429mg/kg～約0.0857mg/kgの1日投与量であり得る。

10

【0108】

メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.0mg～約4.4mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0143mg/kg～約0.0629mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.6mg～約4.4mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0229mg/kg～約0.0629mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.25mg～約4.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0179mg/kg～約0.0600mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.6mg～約4.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0229mg/kg～約0.0600mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.0mg～約4.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0143mg/kg～約0.0600mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.25mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0179mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.6mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0229mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.5mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0215mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.75mg～約3.75mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0250mg/kg～約0.0536mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約1.75mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0250mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。メラトニン化合物の適切な量は1日あたり約2.0mg～約3.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0286mg/kg～約0.0500mg/kgの1日投与量であり得る。

20

30

40

【0109】

クルクミン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約1.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0215mg/kgの1日投与量であり得る。クルクミン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約1.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0171mg/kgの1日投与量であり得る。クルクミン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約1.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0171mg/kgの1日投与量であり得る。クルク

50

ミン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約1.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0215mg/kgの1日投与量であり得る。

【0110】

ルチン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約1.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0215mg/kgの1日投与量であり得る。ルチン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約1.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0171mg/kgの1日投与量であり得る。ルチン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約1.2mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0171mg/kgの1日投与量であり得る。ルチン関連化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約1.5mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0215mg/kgの1日投与量であり得る。

10

【0111】

2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.1mg～約5.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0014mg/kg～約0.0714mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約5.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0714mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.1mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0014mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.3mg～約3.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0043mg/kg～約0.0429mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約5.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0714mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約3.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0429mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.6mg～約2.4mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0086mg/kg～約0.0343mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.9mg～約5.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0129mg/kg～約0.0714mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.9mg～約4.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0129mg/kg～約0.0571mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約0.9mg～約3.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0129mg/kg～約0.0429mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約1.2mg～約2.4mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0171mg/kg～約0.0343mg/kgの1日投与量であり得る。2つ以上のポリフェノール化合物の適切な量は1日あたり約1.2mg～約3.0mgであり得、または、該量は対象の体重に対して約0.0171mg/kg～約0.0429mg/kgの1日投与量であり得る。ポリフェノール化合物は、おおよそ同じ量の1つのみのクルクミン関連化合物および1のみ

20

30

40

50

のルチン関連化合物であり得る（例えば、1. 1 : 1、1. 2 : 1、1. 5 : 1、1. 7 : 1、1. 8 : 1、1 : 1、1 : 1. 8、1 : 1. 7、1 : 1. 5、1 : 1. 2、1 : 1. 1、1 ~ 1. 8 : 1 ~ 1. 8、または1. 8 : 1 ~ 1 : 1. 8、1. 9 : 1 ~ 1 : 1. 9、1. 7 : 1 ~ 1 : 1. 7、1. 5 : 1 ~ 1 : 1. 5、1. 2 : 1 ~ 1 : 1. 2、1. 1 : 1 ~ 1 : 1. 1）。

【0112】

ビタミンE関連化合物の任意の適切な量は、1日あたり約20mg～約55mgの α -トコフェロールの量と同等であり得、または、該量は、対象の体重に対して約0.286mg/kg～約0.786mg/kgの α -トコフェロールの量と同等の1日投与量であり得る。ビタミンE関連化合物の適切な量は、1日あたり約30mg～約45mgの α -トコフェロールの量と同等であり得、または、該量は、対象の体重に対して約0.429mg/kg～約0.643mg/kgの α -トコフェロールの量と同等の1日投与量であり得る。ビタミンE関連化合物の適切な量は、1日あたり約35mg～約40mgの α -トコフェロールの量と同等であり得、または、該量は、対象の体重に対して約0.500mg/kg～約0.571mg/kgの α -トコフェロールの量と同等の1日投与量であり得る。

10

【0113】

本明細書に記載するような化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、およびそれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）の有効量は、毒性または有害性なく、特定の対象および投与モードに対する望ましい治療応答を達成することのために有効である化合物の量を得るように、変わり得る。一部の実施形態において、上述の範囲の下限未満の投与量は治療上有効であるために十分であるが、その上限を超える投与量は、例えば、大きい投与量を多くの小さい用量に分割して、期間内でより頻繁に投与することによって、有害作用なく投与され得る。

20

【0114】

本明細書に記載するような化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）は、循環に入った後の全身作用のために、1つ以上の組成物として、経腸（消化管における消化および吸収、経口である可能性が高い）または非経口（他のすべての経路）で投与され得る。特に、カプセル剤、チュアブルキャンディもしくはガム、崩壊性ストリップもしくはタブ、エリキシル剤、錠剤、またはチンキ剤を経腸で投与することができる。あるいは、皮下注射器（例えば、筋肉内、静脈内、皮下）、埋め込み型デポもしくはポンプ、注入ポンプ、静脈内（IV）点滴、または同様のものを非経口投与のために用いることができる。

30

【0115】

一般に、化学療法剤の適切な量は、所望の治療的効果をもたらすために有効な最低量であり得る。適切な量は一般に、上述に記載したものなどの要因によって決まる。70kgの対象における化学療法剤の1日投与量は、約0.0001mg～約1000mg、または約0.01mg～約1000mg、または約1mg～約1000mg、または約0.0001mg～約500mg、または約0.01mg～約500mg、または約0.1mg～約500mg、または約1mg～約500mg、または約0.01mg～約100mg、または約0.1mg～約100mg、または約1mg～約100mg、または約0.0001mg～約50mg、または約0.01mg～約50mg、または約0.1mg～約50mg、または約1mg～約50mg、または約0.0001mg～約10mg、または約0.01mg～約10mg、または約0.1mg～約10mg、または約1mg～約10mgであり得る。

40

【0116】

化学療法剤は、毎日（好ましくは1回のみ）、隔日、毎週、隔週、または毎月で投与され得る。投薬スケジュールは「薬剤休日（drug holiday）」を含むことがで

50

き、例えば、化学療法剤は、2週間オン、1週間オフ、または3週間オン、1週間オフ、または4週間オン、1週間オフなど、または、薬剤休日なしで連続的に投与することができる。一部の実施形態において、化学療法剤の治療有効量は、組合せ治療で投与される場合には低下し得る。

【0117】

化学療法剤は、単一の単位用量または所定期間内の複数の単位用量において投与される。一般に、用量は、少なくとも対象に与えられるまたは対象が摂取する1日の量である。例えば、1日あたり1回、2回、3回、4回、または6回である。投薬は、月に約1回、2週毎に約1回、週に約1回、または1日おきに約1回とすることができる。化学療法剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物とともに、1日あたり1回（毎日）から1日あたり6回の範囲の頻度で共投与され得る。他の実施形態において、これらは、約7日未満、約6日を超えて、約10日未満、約2週を超えて、約15日未満、約3週を超えて、約30日未満、約1か月を超えて、約60日未満、約2か月を超えて、約90日未満、約3か月を超えて、約120日未満、約6ヶ月を超えて、約360日未満、または約1年を超えて、同時に共投与することができる。一部の場合において、有益な効果を得るために、投薬を必要な限り継続する。他の場合において、全身における治療有効量、または治療上の利益を得た後に、投薬を減らす。

10

【0118】

本明細書において提供するような組成物の投与は、必要な限り継続することができる。一部の実施形態において、化学療法剤は、約1日を超えて、約1週を超えて、約2週を超えて、約3週を超えて、約1か月を超えて、約2か月を超えて、約3か月を超えて、約6か月を超えて、または約1年を超えて投与される。一部の実施形態において、組成物は、約28日未満、約30日未満、約60日未満、約120日未満、または約360日未満において投与される。一部の実施形態において、化学療法剤は、約1日、約1週、約2週、約1か月、約2か月、約3か月、約6か月、または約1年において投与される。一部の実施形態において、化学療法剤は、例えば慢性的な影響の処置のために、持続的に長期で投与される。

20

【0119】

本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、他の処置（例えば、心理カウンセリング、心理療法、外科的処置、さらなる化学療法剤の同時投与）と組み合わせて投与することができるので、各化合物の用量または処置の頻度は、対応する単一薬剤治療の用量よりも低くすることができる。あるいは、化学療法剤の1日投与量は、対象の体重キログラムあたり約0.0001mg～約200mg、または約0.001mg～約100mg、または約0.01mg～約100mg、または約0.1mg～約100mg、または約1mg～約50mgの量であり得る。

30

【0120】

部品のキット

本明細書の他の箇所に記載するような組成物、その成分、その製剤、およびその投与量は、言及することによって本明細書に組み込まれ、以下のキットの内容物をさらに説明するために用いられ得る。

40

【0121】

キットは、本明細書に記載するような方法（例えば、処置および／または診断のための方法）におけるその内容物の少なくとも一部を用い得る。キットは、複数の成分、任意で1つ以上の成分のディスペンサー、パッケージ、任意で成分およびその使用を記載する添付文書、任意で成分を少なくとも改ざんしにくくするシール、任意で有効期限、および任意で包装から構成され得る。パッケージは、開ける前にその内容物（例えば、1つ以上の成分）へのアクセスを制限する任意のケース（例えば、カートン、袋）を含む。ケースはつぶれにくいものであり得る。ケースは、開けた後、いずれの残りの内容物へのアクセスも制限するために閉じられ得る。ケースを開けて閉じるサイクルを多数回繰り返すことが可能であり得る、または可能でなくともよい。パッケージは、任意でディスペンサーを含

50

み得る。任意的な添付文書は、例えば、医薬の使用の仕方、投与の用量および経路、処置のリスクおよびベネフィット、医学文献の引用および臨床研究の考察、任意の薬剤相互作用もしくは他の有害作用、コンパニオン診断検査の指示、検査アッセイ結果の分析に従った処置対象の選択の仕方、または規制当局（例えば、米国FDA、欧州医薬品庁）によって承認されたおよび／もしくは規制当局の要件を満たすそれらの任意の組合せなどの情報を含み得る。任意的なシールは、パッケージ自体またはキットの一部に取り付けられた、改ざんしにくくする接着ラベルおよび／またはホログラムを含み得る。パッケージを開けて、その内容物にアクセスするとき、このことによってシールを破ることになり、破られたシールが改ざんの証拠となり得る。シールが損なわれていない場合、誰も成分を改ざんしていないことがユーザーに保証されることになる。任意的な有効期限は、キットまたはパッケージ自体に取り付けられたラベルに印刷され、好ましくは、パッケージの包装を解いた後かつその内容物を使用する前に処分される任意的な包装のいかなる部分にも印刷されない、今後の日付を含み得る。

10

【0122】

キットは、少なくとも複数の成分、任意でディスペンサー、および任意で添付文書を封入することによって製造され得る。これらを、開いたケースに挿入することができ、または、これらをケース内に入れてケースを組み立てることができる。製造時に、少なくとも1つの成分（または1つ以上の成分を保持する少なくとも1つのディスペンサー）をパッケージのコンパートメントに固定することができる。数日間にわたる処置および／またはコンパニオン診断検査に使用可能なキットでは、複数の1日投与量の医薬および／または少なくとも1つの診断用試薬は、少なくとも1つの成分がその成分の固定された別のコピーとは分離して固定されるように、分けられたコンパートメントに固定され得る。あるいは、複数の1日投与量の医薬を有するディスペンサーは、それ自体のコンパートメントに固定することができる。任意の順序で、任意的なシールを貼り、任意的な有効期限を追加し、パッケージを包装することができる。好ましくは、包装は透明であり、パッケージは（場合によっては、シールおよび／または任意的な有効期限も）外側から見えるものである。任意的なシールは、任意的なディスペンサー、ケース、パッケージ、および／または任意的な包装（これ自体がシールを含み得る、またはシールからなり得る）の一部分に貼ることができる。パッケージは、少なくとも保管時に環境から、荒い取り扱いもしくは輸送時に、またはそれらの任意の組合せの時に、保護するために任意で包装することができる。パッケージおよび／またはその包装は、キット、その出所（例えば、製造業者もしくはその製造国）、内容物（例えば、医薬もしくは診断用試薬）、他の情報（例えば、製造業者のURLもしくはTCP/IPアドレス）、またはそれらの任意の組合せを少なくとも特定する印刷を有し得る。包装されたパッケージを持つと、任意的なシールおよび／または任意的な有効期限が、外部の観察者から見え得る。

20

30

【0123】

一部の実施形態において、キットは、(i) 1日投与量における1つ以上の用量で投与され得る、1つのみの医薬組成物（例えば、単一の単位用量または複数の単位用量）としての、少なくとも2つの異なる別個の医薬組成物での、少なくとも3つの異なる別個の医薬組成物での、少なくとも4つの異なる別個の医薬組成物での、または少なくとも5つの異なる別個の医薬組成物での、固体、半固体、または液体の形態における、THC化合物（例えば、単離されたTHCまたは純粋なTHC）およびメラトニン化合物（例えば、メラトニン）、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミン関連化合物（例えば、クルクミン、ターメリック）およびルチン関連化合物（例えば、ルチン）、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、薬学的に許容される賦形剤、任意で薬学的に許容されるビヒクル、および任意で薬学的に許容される担体を含む、医薬、(ii) 任意で1つ以上の医薬のディスペンサー、(iii) 密封パッケージ、(iv) 規制当局（例えば、FDA、EMA）によって承認されたおよび／または規制当局の要件を満たす、処方情報（例えば、医薬の使用の仕方、投与の用量および経路、処置のベネフィットおよびリスク、医学文献の引用および臨床研究の考察、任意の薬剤相互作用または他の

40

50

有害作用)を含む添付文書、(v)改ざんしにくくするシール、(v i)医薬の有効期限、ならびに、(v i i)任意で包装、から構成される。任意的なディスペンサーは、限定されないが、密封ブリスターパック(例えば、カプセル剤または錠剤を有するブリスターカード、クリーム剤もしくは軟膏剤を有するブリスターパウチ、クリーム剤もしくは軟膏剤を有する剥離可能なブリスターパウチのストリップ)、密封アンプルもしくは密封バイアルを有する容器、カプセル剤もしくは錠剤を有する密封容器(例えば、ピルボトル、ピルボックス)、または同様のもののいずれかであってもよい。液体形態における複数の単位用量を含む任意的なディスペンサー(例えば、ふた付きボトル)は、任意で、1つ以上の単位用量の体積を計量するためのツール(例えば、スポイト、ピペット)をさらに含み得る。密封パッケージは、任意でディスペンサーを含み得る。上記2つの段落におけるキットおよびその製造の記載は、言及することによって本明細書に組み込まれる。

10

【0124】

他の実施形態において、キットは、(i)本明細書に記載するような複数の化合物(例えば、THC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミン関連化合物およびルチン関連化合物、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、薬学的に許容される賦形剤、任意で薬学的に許容されるビヒクル、および任意で薬学的に許容される担体)であって、医薬組成物(例えば、単一の単位用量または複数の単位用量)として固体、半固体、または液体の形態に製剤化したそうした化合物を含む医薬であり得る、本明細書に記載するような複数の化合物、(i i)任意で1つ以上の化合物または医薬のディスペンサー、(i i i)少なくとも1つの診断用試薬(例えば、一式の試験アッセイ試薬)、および、任意で、サンプル(例えば、生物流体、組織)を採取するための容器、(i v)密封パッケージ、(v)医薬の処方情報を含む添付文書、および、任意で、コンパニオン診断デバイスとしての使用を含む試験アッセイのための添付文書、(v i)改ざんしにくくするシール、(v i i)医薬の有効期限、および、任意で、少なくとも1つの診断用試薬の有効期限、ならびに、(v i i i)任意で包装、から構成される。複数の単位用量は、限定されないが、密封ブリスターパック(例えば、カプセル剤または錠剤を有するブリスターカード、クリーム剤もしくは軟膏剤を有するブリスターパウチ、クリーム剤もしくは軟膏剤を有する剥離可能なブリスターパウチのストリップ)、密封アンプルもしくは密封バイアルを有する容器、カプセル剤もしくは錠剤を有する密封容器(例えば、ピルボトル、ピルボックス)、または同様のものから選択される任意的なディスペンサーにおいて提供され得る。密封パッケージは、任意的なディスペンサー、密封アンプルもしくは密封バイアルを有する容器、カプセル剤もしくは錠剤を有する密封容器(例えば、ピルボトル、ピルボックス)、または同様のものを含み得る。液体形態における複数の単位用量を含む任意的なディスペンサー(例えば、ふた付きボトル)は、任意で、1つ以上の単位用量の体積を計量するためのツール(例えば、スポイト、ピペット)をさらに含み得る。医薬および診断用試薬がパッケージのコンパートメントに固定されている場合、それらは分けられたコンパートメントにあることが好ましい。上記の段落に組み込まれるキットおよびその製造の記載もまた、言及することによって本明細書に組み込まれる。

20

30

【0125】

医薬を含むキットでは、注意喚起または使用上の指示は、医薬自体に、または医薬を固定する任意的なコンパートメントに隣接して、印刷された表示(例えば、文字、数字、ピクトグラム、または表語文字)として提供することができる。注意喚起または使用上の指示は、投薬スケジュール、例えば、所定期間内(例えば、1日あたり)に投与される用量の数および/または順序、用量が投与されるべき時刻または曜日、ならびに同様のものに相当し得る。投与量は、単一の単位用量、すべて一度での複数の単位用量(例えば、THC化合物を含む第1の単位用量およびメラトニン化合物を含む第2の単位用量)、または異なる時間における複数の単位用量(例えば、朝にTHC化合物を含む第1の単位用量および晩にメラトニン化合物を含む第2の単位用量)として、所定期間内(例えば、毎日)に投与するために、キットにおいて提供することができる。24時間以内に投与された単

40

50

位用量はすべて、1日投与量を構成し得る。

【0126】

任意的な少なくとも1つの化学療法剤は、認知症またはアルツハイマー病を処置するために使用される薬剤（例えば、アデュカヌマブ、アマンタジン、ペプラネマブ、ブレクスピブラゾール、プリオスタチン、コロストリニン、ドナネマブ、ドネペジル、イチョウ抽出物EGb761、ガラントミン、ガントスネルマブ（gantenesnerumab）、ゴスラネマブ、ラナベセスタット、レカネマブ、ロイコメチルチオニウム、レベチラセタム、メマンチン、メチルフェニデート、ネフラマピモド、プラシネズマブ、リバスチグミン、セモリネマブ、ソラネズマブ、ティラボネマブ、トラミプロサート、トリカプリリン、ザゴテネマブ、またはそれらの任意の組合せ）であり得る。任意的な少なくとも1つの化学療法剤は、限定されないが、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、 β -アミロイドに結合する抗体、タウタンパク質に結合する抗体、 β -アミロイド凝集阻害剤、 β -セクレターゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、受容体拮抗剤、タウリン酸化阻害剤、タウタンパク質凝集阻害剤、またはそれらの任意の組合せから選択され得る。

10

【0127】

本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で2つ以上のポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意でビタミンE関連化合物、ならびに、任意で少なくとも1つの化学療法剤は、キットの2つ以上の分けられたコンパートメントにおいて提供され得る。あるいは、これらは、キットの同じコンパートメントにおいて一緒に提供され得る。適切なパッケージおよび使用のためのさらなる物品（例えば、半固体または液体の形態のための予め計量されたビヒクルおよび／または担体、空気および湿気に曝されることを最小限にするための箔包装）は当該技術において知られており、キットはそれらをさらに含んでもよい。キットは、ブリスターカードまたは分離可能なブリスターパウチのストリップとして複数の単位用量を含むブリスターパックを含み得る。キットは、複数の単位用量がそれぞれ、密封アンプルもしくは密封バイアル、液体内容物（例えば、コロイド剤、エリキシル剤、ヒドロゲル剤、チンキ剤）を有する耐漏性バッグもしくはボトル、カプセル剤もしくは錠剤を有する密封容器（例えば、ピルボトル、ピルボックス）、または同様のものに入った容器を含み得る。キットは、少なくとも、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で2つ以上のポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意でビタミンE関連化合物、ならびに、任意で少なくとも1つの化学療法剤を投与するために使用されるディスペンサーをさらに含み得る。ディスペンサーの例は、包帯材およびパッチ、スポイトおよびピペット、吸入器、吹送器、静脈内（IV）点滴、霧吹きおよび噴霧器、ネブライザー、坐剤、および気化器を含むが、これらに限定されない。キットは、医療提供者（例えば、薬剤師、医師、看護師）および介護者に提供することができる。

20

30

【0128】

固体形態（例えば、カプセル剤、錠剤）のためのブリスターカードは、硬質だが変形可能である、好ましくは透明な材料のシートであって、そこに形成される窪みが、その窪みに配置される固体形態のサイズおよび形状を有する、シートを含み得る。また、ブリスターカードは、裂けやすい材料、好ましくはコーティング紙または金属箔のシートを含み得る。両方のシートが、実質的に同じサイズおよび形状を有する。これらは位置合わせされ、一緒に押圧され、各窪みの縁部周りで密封されて、単一の固体形態が各窪みに固定されるように、ブリスターカードの対向する上面および底面を形成する。結果として、固体形態がブリスターカードに封入される。第1のシートの任意の窪みを手で押すことによって、その窪みが平らになり、固体形態が第2のシートの抵抗に遭うまで押され、その固体形態は第2のシートの開口部を裂き、固体形態が他の窪みの固体形態を妨害することなく開口部を介して取り出される。

40

【0129】

半固体または液体の形態（例えば、コロイド剤、クリーム剤、ヒドロゲル剤、懸濁液）

50

のためのプリスターパウチは、ストリップに配置された複数のパウチの1つとなり得る、裂けやすい材料、好ましくはコーティング紙または金属箔を含み得る。例えば、各パウチには単位用量が充填され、その後密封され得る。結果として、プリスターパウチのストリップは、各プリスターパウチに半固体または液体の単一の単位用量を含むことができる。ストリップにおけるパケットは、切り取り線を介して裂くことによって、次のものから分離され得る。各パケットは、該パケットを開封するために裂くことができる切り目を有する。組成物は、パケットをその切り目において裂いて開け、パケットを平らにし、半固体または液体を開口部から出すことによって供給することができる。

【0130】

キットは、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を投与するために使用することができる薬学的に許容されるビヒクルおよび／または薬学的に許容される担体をさらに含むことができる。例えば、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物が固体形態において提供される場合、これらは、投与前に滅菌ビヒクルおよび／または滅菌担体で再構成する必要がある。キットは、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を移して、任意で、投与に適した滅菌ビヒクルでそれらを再構成できる、密封容器をさらに含み得る。薬学的に許容されるビヒクルの例は、注射用水および他の水溶液（例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、乳酸リンゲル注射液）を含むが、これらに限定されない。密封容器の例は、アンプル、バッグ、プリスターカード、プリスターパウチ、ボトル、ピルボックス、およびバイアルを含むが、これらに限定

10

20

【0131】

疾患のリスク増加に関連する遺伝子マーカーの遺伝は、診断または処置のための方法のステップとして決定され得る。対象の遺伝子は、APOE、APP、PSEN1、PSEN2、ABCA7、ADAM10、AKAP9、BIN1、CASS4、CD2AP、CD33、CELF1、CLU、CR1、CYP2C9、CYP3A4、DSG2、EPHA1、FERMT2、HLA-DRB5-HLA-DRB1、INPP5D、MAPT、MEF2C、MS4A6A/MS4A4E、NME8、PICALM、PLD3、PTK2B、SLC24A4、SORL1、TREM2、UNC5C、ZCWPW1、またはそれらの任意の組合せを含むが、これらに限定されない。特に、早発性アルツハイマー病は、上述の遺伝子または新たに発見された他の遺伝子のまれな突然変異によって引き起こされ得る。対象は、アルツハイマー病の発症リスクの増加または減少に関連する遺伝子突然変異の存在または非存在によって処置のために選択され得る。

30

【0132】

限定されないが、上述の段落に示したものなどの対象の遺伝子についての試験は、好ましくはAABB認可またはCLIA認定の遺伝子試験所において行われ得る。遺伝子試験は、限定されないが、診断用試薬（例えば、CRISPRヌクレアーゼおよびそのRNAガイド、対象領域に隣接する核酸プライマーおよび対象領域を検出するプローブ、核酸ポリメラーゼ）ならびに機器（例えば、核酸合成機、蛍光光度計または分光光度計、マイクロアレイスキャナー、NGSまたはDNAシーケンシングシステム、核酸増幅器、核酸抽出システム）を用いた、突然変異または多型の検出、エピゲノミクス、遺伝子発現、遺伝子プロファイルまたは遺伝子型判定、薬理ゲノミクスまたは精密医療、およびトランスクリプトミクスから選択され得る。例えば、遅発性疾患を有することが疑われる患者はAPOEアレルについて試験され得る一方、早発性疾患を有することが疑われる患者はAPP、PSEN1、またはPSEN2突然変異について試験され得る。1つ以上の対象の遺伝子におけるAPOE4アレルまたは突然変異の存在または非存在は、処置から利益を得る可能性の高い患者を選択するために使用され得る。CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP1A1、CYP1A2、またはそれらの任意の組合せの発現が試験され得る。THCの有効量は、上述のシトクロムP450アイソエンザイムの発現に基づいて増加または低下させることができる。遺伝子編集は、神経変性疾患または神経障害の発症

40

50

のリスク増加または防御に関連するヒトの突然変異を、モデル生物体に導入し、突然変異の作用または処置の効果を研究するために使用することができる。遺伝子型判定によるAPOEアレルの検出のほかに、これらを異なるタンパク質アイソフォームとして識別することもできる。

【0133】

中枢神経系(CNS)組織の神経病理学的試験は、限定されないが、病理組織学的検査(例えば、色素、染色)、免疫測定法(例えば、分析物または抗原、抗体)、および免疫組織化学的検査が含まれる。生存患者からの生物流体および生検を検査することもあり得るが、多くの組織は臨床診断を確認するために死後に剖検において得られる。この結果は、生検を行った患者の処置または今後の患者の処置をガイドするものとなり得る。試験は、好ましくはAABB認可またはCLIA認定の神経病理学試験所において行われ得る。病理学試験は、限定されないが、拡散性または高密度コアプラーク、顆粒空胞変性変性、ヒラノ小体、不溶性アミロイド線維、神経突起斑、シナプス喪失、タウ神経原線維変化、タウ対らせん状細線維、またはそれらの任意の組合せのいずれかを、少なくとも同定し、少なくとも組織内に局在化させ、または少なくとも定量することができる。試験アッセイキットは、病理学的検査のために組織サンプルを保存するための固定液(例えば、ホルムアルデヒド)を有する、再密封可能で漏れにくい容器を含み得る。アミロイドプラークおよび神経原線維変化を可視化するために、A β またはタウに特異的に結合する染色または色素(例えば、ボディアンプロタルゴール、コンゴレッド、ガリアスプラーク銀、チオフラビン)、および抗体を使用することができる。組織学的プロセス、染色、および免疫組織化学的検査は、少なくともいくつかのステップに自動化され得る。並行して、異常な構造を有するスライドを分析し、異常な構造を有する領域とおよびコントロールから核酸を調製し、その核酸において遺伝子試験を行うことができる。試験アッセイキットでは、少なくとも1つ以上のコピーの診断用試薬は、限定されないが、ボディアンプロタルゴール染色、コンゴレッド色素、ガリアスプラーク銀染色、チオフラビンT色素、抗A β 抗体、抗タウ抗体、および対象の組織サンプルを採取するための保存剤を含む漏れにくい容器から選択され得る。疾患および/または疾患の発症を改変する処置の効果は、アルツハイマー病の組織学的特徴の変化によって決定され得る。

【0134】

臨床試験所は、患者の生物流体サンプル(例えば、血漿、血清、全血、尿、脳脊髄液またはCSF)における1つ以上のバイオマーカーを少なくとも検出(例えば、存在もしくは非存在)または少なくとも測定(例えば、量、濃度、レベル)するために、当該技術において知られている試験およびアッセイを使用し得る。Ruanら(Mol Med Rep, 2016 Oct, 14: 3184-3198)およびMcGrowderら(Brain Sci, 2021 Feb, 11: 215)が参照され、これらは、バイオマーカーのリスト、ならびに、疾患の発症および相互に疾患プロセスを改変する処置の能力をモニタリングするそれらの使用について、言及することによって本明細書に組み込まれる。血液、尿、またはCSFにおける β アミロイドペプチド(A β 42)、リン酸化タウタンパク質(P-tau)、総タウタンパク質(T-tau)、神経細線維軽鎖(NfL)、A β 42/P-tauの比、A β 42/T-tauの比、またはA β 42/A β 40の比をアッセイすることができる。限定されないが、血漿におけるA β 40/A β 42、CSFにおけるA β 40、A β 42、P-tau、T-tau、A β 42/P-tau、またはA β 42/T-tauの、少なくとも1つ以上のレベルの低下は、処置が疾患の発症を少なくとも遅延し、止め、または回復させるかどうかを決定するための代替バイオマーカーとして使用され得る。タンパク質は、特異的抗体もしくは任意でその同族抗原との競合、ビーズもしくはプレート免疫測定法、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、質量分析(MS)、またはそれらの任意の組合せ(例えば、HPLC-MS、HPLC-MS/MS)を用いて、少なくとも同定、単離、定量、または分離され得る。免疫測定法によるバイオマーカー(例えば、A β 40、A β 42、APOE4)の定量のほかに、HPLC-タンデムMSを定量に用いることができる。例えば、言及することによって本明

細書に組み込まれる、Westら (Mol Neurodegener, 2021 May, 16:30) を参照されたい。疾患および／または疾患の発症を改変する処置の効果は、バイオマーカー（例えば、 $A\beta 42/A\beta 40$ ）、特に、アルツハイマー病の発症リスクの増加または低下に関連したその変化を定量することによって決定され得る。試験アッセイキットでは、少なくとも1つ以上のコピーの診断用試薬は、限定されないが、抗 $A\beta$ 抗体、抗タウ抗体、抗NfL抗体、抗APOE抗体、またはそれらの任意の組合せ、血液（抗凝固剤有りまたは無し）、尿、またはCSFからのサンプルを採取するための漏れにくい容器、 $A\beta 40$ 、 $A\beta 42$ 、P-tau、T-tau、NfL、APOEアイソフォーム、またはそれらの任意の組合せの既知の量から選択され得る。

【0135】

脳イメージング（またはスキャン）は、コンピュータ断層撮影法、磁気共鳴画像法（MRI）、陽電子放出断層撮影法（PET）、および単一光子放射コンピュータ断層撮影法（SPECT）を含むが、これらに限定されない放射線試験アッセイである。脳萎縮症、脳アミロイド血管症、脳室拡大、および白質の拡散テンソル画像は、神経変性をモニタリングする構造的MRIで見ることができる。脳におけるシナプス活動（疾患では低下）は、PETおよびグルコース代謝（代謝低下）に反応するフルオロデオキシグルコース（FDG）を用いて可視化され得る。さらに興味深い点として、脳回路および脳ネットワークの活動は、安静時の血中酸素濃度依存性（BOLD）コントラストの変化を測定する機能的MRI（fMRI）を用いて評価され得る。アミロイド（例えば、フロルベタベンF-18、フロルベタビルF-18、フルメタモルF-18）およびタウ（例えば、フロルタウシビルF-18）に対するプローブは、アミロイドおよびタウ病態を検出するためにPETと共に使用され得る（例えば、皮質アミロイドまたはタウPET）。脳イメージングにおける変化は、例えばアミロイドおよび／またはタウに対するFDG、PET、およびSPECTプローブなどの少なくとも1つ以上のコピーの診断用試薬を用いて、処置する患者（例えば、変化の非存在もしくは存在はアルツハイマー病のリスク増加を示すもしくは関連する）または処置による疾患改変を選択するために使用され得る。

【0136】

試験アッセイキットは、診断方法の1つ以上の試験アッセイステップにおける使用のための1つ以上の診断用試薬（例えば、一式の試験アッセイ試薬）を含み得、これには、任意で酵素、任意で試験アッセイのための複数の標準物質、任意で少なくとも1つもしくは2つのコントロール（例えば、試験アッセイにおいてそれぞれシグナルを生じるかもしくは生じない陽性コントロールおよび／もしくは陰性コントロール）、またはそれらの任意の組合せを含む。標準物質は、分析物を定量する試験アッセイの能力を少なくとも校正、確認、または検証するために、既知の量の分析物および／または標識を含み得る。診断方法の試験アッセイステップは、対象に医薬組成物もしくは医薬を投与しておらず（すなわち、請求する処置の方法および請求する製品の投与）、ならびに、対象との接触によってそこからサンプルを得る程度の者によって、または、同じものを提供する対象によって、処置の方法とは別に行われ得る。試験アッセイステップの結果、または、任意でサンプル（もしくはサンプルが得られた対象）に関連する情報は、対象を診断するため、処置する対象を選択するため、処置結果（例えば、バイオマーカーの減少、阻害、悪化、もしくは回復）を判断もしくは評価するため、またはそれらの任意の組合せのために、分析および／または決定ステップにおいて使用され得る。

【0137】

経腸投与のための製剤

経腸投与のための組成物は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、ならびに経腸投与に適した1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。一部の実施形態において、経腸投与のための組成物は、治療有効量である、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、ならびに、任意で、経腸投与に適した、薬学的に許容されるビヒクルおよび／または担体を含

み得る。適切な賦形剤の例は、抗菌剤、抗酸化剤、乳化剤、可溶化剤、安定剤、および界面活性剤を含むが、これらに限定されない。他の実施形態において、経腸投与のための組成物は、有効量の少なくとも1つの化学療法剤をさらに含み得る。

【0138】

経腸投与のための組成物は、所定量である、本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）を含む。これらは、個別の単位用量の形態、例えば、限定されないが、カプセル剤、薬包もしくは分包袋、チュアブルキャンディもしくはガム、崩壊性ストリップもしくはタブ、ロゼンジもしくはトローチ剤、または錠剤などで提供され得る。複数の単位用量は、限定されないが、医薬（例えば、カプセル剤、錠剤）を含む密封ブリスターカード、医薬（例えば、チュアブルキャンディまたはガム、崩壊性ストリップまたはタブ、ロゼンジまたはトローチ剤）を含む密封容器、および医薬（例えば、カプセル剤、錠剤）を含む密封ピルボトルまたはピルボックスなどのディスペンサーに保持することができる。他の経腸組成物は、固体形態（例えば、粉末）、半固体形態（例えば、泥膏剤、スラリー）、または液体形態、例えば、限定されないが、エアロゾル、コロイド剤、滴剤もしくは他の経口摂取可能な溶液、エリキシル剤、洗口剤もしくはオーラルリンス、懸濁剤、およびチンキ剤などにおいて提供され得る。経腸投与では、投与経路は通常、経口または経食道であるが、組成物が消化され、少なくとも一部の化合物が消化管で吸着されるのであれば、他の経路も可能である。

10

20

【0139】

組成物は、当該技術において知られているような従来のプロセスによって製剤化され得る。例えば、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で2つ以上のポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、ならびに、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤は、固体形態（例えば、顆粒）、半固体形態（例えば、泥膏、スラリー）、または液体形態であり得る、物質の中間状態において、均一かつ密に一緒に混合される。組成物は、ビヒクルおよび／または担体をさらに含み得る。製剤化は、少なくともビヒクルおよび／もしくは担体との混合、コロイド液もしくは懸濁液への分散、粒子への封入、ミセルもしくは脂質小胞への組み込み、エマルションもしくは溶液への可溶化、またはそれらの任意の組合せをさらに含み得る。

30

【0140】

必要に応じて、本明細書に記載するような化合物をカプセルに充填すること、またはそれらを錠剤に圧縮することによって、仕上がっていない組成物から単位用量の製剤化をすることができる。例えば、カプセル剤または錠剤は、それぞれ、カプセル化機または打錠機において、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、ならびに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤（例えば、保存剤、崩壊剤、希釈剤または充填剤）の混合物を含む流動性の顆粒または微粉末（例えば、約40～200メッシュ）を供給して、空のカプセルに充填するか、または錠剤に成形することによって製造され得る。あるいは、流動性の溶液、油、またはシロップを提供することによって、空のカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのシェル）に、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、ならびに1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、および／または賦形剤（例えば、保存剤、乳化剤、希釈剤もしくは充填剤）を含む組成物の半固体または液体の形態（例えば、アルコール水、グリセロール、ハチミツ、油）を充填することができる。カプセルのサイズは、000（1.4mL）、00（0.9mL）、または0（0.7mL）が好ましい。製剤化時に少なくとも本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を化学的に安定化させるため、ならびに／または、「仕上」げた組成物をその輸送および処置における使用前に物理的に安定化させるために、任意で賦形剤をカプセル剤または錠剤に添

40

50

加することができる。例えば、少なくとも本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、微細に分割された固体担体と均一かつ密に混合され得る。

【0141】

カプセル剤は、カプセル化の機械において、その空のシェルに、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤、ならびに任意で薬学的に許容される担体を含む混合物を充填することによって、固体または半固体の形態で製造され得る。製造プロセスを補助するために、滑剤および潤滑剤が使用され得る。保管または薬剤送達の向上が望ましい場合、カプセル剤は、1つ以上のコーティングを施して、制御、遅延、または持続した放出を行い得る。製造プロセスを補助するために、滑剤および潤滑剤が使用され得る。液体形態における経腸組成物は、半固体形態の軟ゼラチンカプセル剤として封入され得る。カプセル剤は、硬シェルもしくは軟シェル、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されたシェル、腸溶コーティング、またはそれらの任意の組合せを含み得る。

10

【0142】

錠剤は、打錠の機械において、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤、ならびに任意で薬学的に許容される担体を含む組成物を圧縮または成形することによって、固体形態で製造され得る。製造プロセスを補助するために、滑剤および潤滑剤が使用され得る。崩壊剤（例えば、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）および可溶化剤（例えば、シクロデキストリン、ポリプロピレングリコール）は、薬剤送達を増強するために添加され得る。保管または薬剤送達の向上が望ましい場合、多層錠剤および／または多層コーティング錠剤が、制御、遅延、または持続した放出を行うために製造され得る。マトリックス錠剤または腸溶コーティング錠剤は、薬剤送達を目的とし得る。

20

【0143】

本明細書に記載するような化合物は、1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、および／または賦形剤と組み合わせられ、その後、当該技術において知られている従来のプロセスを用いて製剤化することができる。担体は、投与に望まれる組成物の形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。経口での使用のための経腸組成物を製剤化するとき、通常の薬学的に許容される媒体のいずれもが、例えば、アルコール、エマルション、グリセロール、脂質小胞、ミセル、油、微粒子、または液体形態の経腸投与用組成物（例えば、コロイド剤、エリキシル剤、経口摂取可能な溶液、懸濁剤、チンキ剤）の場合の水などが、ビヒクルおよび／または担体として利用され得る。賦形剤、例えば、セルロース誘導体、微結晶または粉末セルロース、アルファ化デンプン、デンプン、糖、シロップ、結合剤、希釈剤または充填剤、および崩壊剤は、固体形態の経腸投与用組成物の場合に使用することができる。例えば、経腸投与に適した固体形態は、カプセル剤および錠剤を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態において、固体形態は、当該技術において知られているような従来のプロセスによって、コーティングするもしくはコーティングしない、ゼラチンもしくは他の高分子で封入する、または不均一に分布させる（例えば、それぞれが異なる放出特性を有する多層、もしくは錠剤のマトリックスへの埋め込み）ことができる。カプセル剤または錠剤は、好ましくは腸溶コーティングされている。

30

40

【0144】

経腸投与のために、コロイド剤、エリキシル剤、経口摂取可能な溶液、懸濁剤、チンキ剤、または同様のものが望まれるとき、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、任意でポリフェノール化合物（例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物）、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、任意でビヒクル（例えば、エタノール、グリセロール、水）、任意で担体（例えば、

50

脂質小胞、ミセル、ナノエマルジョン、ナノ粒子)、ならびに賦形剤(例えば、保存剤、乳化剤)と混合することができる。半固体形態(例えば、泥膏剤、スラリー)または液体形態における経腸組成物は、軟ゼラチンカプセルに封入され得る。

【0145】

組成物は、THC化合物、メラトニン化合物、クルクミン関連化合物、ルチン関連化合物、ビタミンE関連化合物、任意で薬学的に許容されるビヒクル(例えば、アルコール水、アルコール、グリセロール、植物油)、任意で薬学的に許容される担体(例えば、ナノエマルジョン)、ならびに、保存剤(例えば、アスコルビン酸、グリセロール、安息香酸ナトリウム)、乳化剤(例えば、グリセロール、ポリソルベート80、プロピレングリコール)、希釈剤または充填剤(例えば、炭酸カルシウム)、着色剤(例えば、茶色E150、酸化チタン、黄色E110)、香料(例えば、ハチミツ、メントール、ソルビトール)、および緩衝剤(例えば、クエン酸ナトリウム)を含むが、これらに限定されない、薬学的に許容される賦形剤を組み合わせることによって、経腸投与のために製剤化され得る。カプセル剤および錠剤は、少なくとも、生物学的利用能を増強し、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を安定化させるため、胃酸での分解を回避するとともに、胃を通過するまで放出を遅延させる、当該技術において知られているような従来のプロセスによってコーティングすることができる。カプセル剤は、セルロース(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ゼラチン、シェラック、または同様のもののシェルを含み得る。あるいは、カプセル剤および錠剤は、陽イオン性ポリメタクリレート(例えば、Eudragit(登録商標))、セルロースアセテートフタレート(例えば、Aquateric(登録商標))、ポリビニルアセテートフタレート(例えば、Coaterir)、モノステアリン酸グリセリン、ジステアリン酸グリセリル、または同様のもののコーティングを含み得る。カプセル剤または錠剤のコーティングは、その放出特性および生物学的利用能の主な決定要因となり得る。好ましくは、カプセル剤または錠剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を、それらが吸収される消化管に送達するための、腸溶コーティングを含む。それらは体循環に入る前に肝酵素によって代謝される。

10

20

【0146】

保存剤は、抗菌剤、抗酸化剤、および安定剤の1つ以上であり得る。適切な抗菌剤は、ベンザルコニウム塩、安息香酸、ベンジルアルコール、ホウ酸、クロロキシレノール、エタノール、グリセロール、安息香酸ナトリウム、およびソルビン酸を含むが、これらに限定されない。適切な抗酸化剤は、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、 β -カロチン、モノチオグリセロール、亜硫酸水素カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、およびトコフェロールを含むが、これらに限定されない。安定剤は、セルロース、クエン酸、シクロデキストリン、エドト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、ポリエチレングリコール、ポリオール、プロピレングリコール、デンプン、およびトレハロースを含むが、これらに限定されない。

30

【0147】

乳化剤は、組成物を形成するために使用することができる。適切な乳化剤は、限定されないが、親水性界面活性剤および親油性界面活性剤から選択される。親水性界面活性剤の混合物を利用することができ、親油性界面活性剤の混合物を利用することができ、または、少なくとも1つの親水性界面活性剤と少なくとも1つの親油性界面活性剤との混合物を利用することができる。親水性界面活性剤はイオン性または非イオン性であり得る。

40

【0148】

適切なイオン性界面活性剤は、アシルラクチレート(acyl lactylate)、アルキルアンモニウム塩、アルキル硫酸塩、カルニチン脂肪酸エステル塩、モノーおよびジグリセリドのクエン酸エステル、脂肪酸塩や、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体、フシジン酸塩や、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体、脂肪酸のラクチルエステル、リゾリン脂質およびその誘導体、

50

モノーおよびジグリセリドのモノーおよびジアセチル酒石酸エステル、リン脂質およびその誘導体、ならびにサクシニル化モノーおよびジグリセリドを含むが、これらに限定されない。特に、イオン性界面活性剤は、コリルサルコシンや、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、またはそれらの塩、カプレート、カプロアート、カプリレート、ラウレート、リノレート、ミリスレート、オレアート、パルミレート、またはそれらの塩、PEG—またはPVP—ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、またはホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、またはリゾホスファチジルセリン、ドクサートナトリウム、およびステアロイル-2-ラクチレートまたはステアロイルラクチレートであり得る。

10

【0149】

親水性の非イオン性界面活性剤は、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル、ポリエチレングリコールグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えば、ポリグリセリル-3オレアート、ポリグリセリル-10ラウレート、ポリグリセリル-10オレアート）、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 200、PEG 400、PEG 600、PEG 1000）、ポリオキシエチル化ビタミン（例えば、 α -トコフェロールPEG 1000サクシネート）、ポリオキシエチレンステロール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（例えば、ポロクサマー188、ポロクサマー238）、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン）、モノステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース、およびモノパルミチン酸スクロースを含むが、これらに限定されない。

20

【0150】

適切な親油性界面活性剤は、脂肪アルコール、グリセリン脂肪酸エステル、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ステロールおよびその誘導体、ポリオキシエチル化ステロールおよびその誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、ならびに油溶性ビタミンまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない。親油性界面活性剤の他の例は、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびポリオールと植物油またはトリグリセリドとの疎水性エステル交換生成物（例えば、Cremophor（登録商標）またはKolliphor（登録商標））を含むが、これらに限定されない。

30

【0151】

結合剤は、異種の成分を共に結合させることによって固体形態の組成物を製剤化するために使用され得る。結合剤として使用され得る適切な賦形剤の例は、アルジネート、アルギン酸、カラゲニン、セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロース、エチルセルロース、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、粉末セルロース、微結晶セルロース）、架橋ポリビニルピロリドン、ゼラチン、グアーガム、ガムトラガント、ポリビニルピロリドン、アルファー化デンプン、デンプン、ならびにキサンタムガム（xanthan gum）を含むが、これらに限定されない。

40

【0152】

希釈剤または充填剤は、適切なサイズを得るように固体形態の組成物を製剤化するために使用され得る。この賦形剤は、製剤化時に少量の治療活性化合物を増量し、仕上げた単位用量の体積に主に寄与することから、増量剤とみなされ得る。希釈剤または充填剤として使用され得る適切な賦形剤の例は、ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、リン酸水素

50

カルシウム二水和物、デキストレート（dextrate）、ラクトース、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、アルファー化デンプン、ソルビトール、スクロース、およびデンプンを含むが、これらに限定されない。

【0153】

崩壊剤は、消化管に曝露されたときに組成物の固体形態（例えば、カプセル剤、錠剤）の崩壊を促進するために使用され得る。崩壊剤が多すぎると輸送時に壊れやすい固形形態が作製され得る一方、少なすぎると崩壊が生じるために不十分となり得る。したがって、作用範囲外の量の崩壊剤を使用すると、本明細書に記載するような化合物の1つ以上の放出速度および放出程度が変化し得る。経腸投与が経口投与であると仮定すると、崩壊剤の量は、組成物の固体形態の製造を可能にするとともに、実質的に消化可能であるために十分な量であり、これは他の賦形剤および任意のコーティングの化学的性質によって決まり得る。崩壊剤として使用され得る適切な賦形剤の例は、アルギン酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム二水和物、カルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、グアーガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびデンプンを含むが、これらに限定されない。

10

【0154】

滑剤および潤滑剤は、組成物の固体形態（例えば、カプセル剤、錠剤）の製造時に、機械内での無水もしくは低水分の成分の流動を容易にするため、またはカプセル剤および錠剤が機械の表面に付着することを防止するために、それぞれ使用される。滑剤は、微粒子間の摩擦を減らすことによって、空のシェル（その後、内容物が密封されてカプセル剤を形成する）およびダイキャビティ（その後、内容物が圧縮されて錠剤を形成する）への充填物を滑らかかつ均等にする。適切な滑剤は、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸カルシウム、コロイダルシリカ、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、およびタルクから選択され得るが、これらに限定されない。潤滑剤は、新しく製造されたカプセル剤および錠剤と機械の表面との間の摩擦を減らすことによって、該カプセル剤および錠剤を、それらが機械に保持されているところから取り出すことを容易にする。適切な潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、およびステアリン酸亜鉛から選択され得るが、これらに限定されない。滑剤および潤滑剤は、付着防止賦形剤とともに、潤滑物質とみなされ得る。一般に、滑剤および潤滑剤は、組成物の固体形態の製造時に少量で使用されるのみであり、最終製品まで持ち越されないことがあり得る。

20

30

【0155】

組成物は、本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メルトニン化合物、ポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、ビタミンE、およびこれらに関連する化合物、少なくとも1つの化学療法剤）を確実に適切に分散および溶解するとともに、任意の化合物の沈殿を最小化するために、可溶化剤を含むことができる。これは、非経口使用の組成物（例えば、注射用組成物）において特に重要であり得る。また、可溶化剤は、親水性化合物および／もしくは他の成分、例えば界面活性剤などの溶解性を高めるため、または組成物を安定もしくは均質な溶液として維持するために、添加することもできる。

40

【0156】

適切な可溶化剤は、アルコールおよびポリオール（例えば、ベンジルアルコール、シクロデキストリン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、プロピレングリコール）、アミドおよび他の窒素含有化合物（例えば、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、2-ピロリドン、2-ピペリドン、ポリビニルピロリドン）、ならびにエステル（例えば、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、β-ブチロラ

50

クトン、 δ -バレロラクトン、酪酸エチル、カプリル酸エチル、オレイン酸エチル、プロピオン酸エチル、グリセリン三酢酸、N-2-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコールジアセテート、プロピレングリコールモノアセテート、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル）から選択され得る。適切な可溶化剤のさらなる例は、ベンジルアルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセロール、グリセリン三酢酸、PEG 400、ポリソルベート 80、およびプロピレングリコールを含むが、これらに限定されない。適切な可溶化剤の量は、当業者が容易に確認することができる。一部の状況において、例えば薬剤の濃度を最大にするために、薬学的に許容される量をはるかに超える量の可溶化剤を含むことが有利であり得、過剰な可溶化剤は、当該技術において知られているような従来のプロセス（例えば、蒸留、蒸発）を用いて組成物を対象に提供する前に取り除かれる。

10

【0157】

疎水性化合物の溶媒は、アルコール、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、グリセロール、鉱物油、シリコン油、および植物油を含むが、これらに限定されない。植物油は、植物、例えば、限定されないが、アボカド、ババス、カカオ、キャンドルナッツ、ヒマシ、ココナッツ、トウモロコシ、ヘーゼルナッツ、マカダミア、オリーブ、パーム、パーム核、ピーナッツ、ナタネ、米ぬか、ベニバナ、ゴマ、ダイズ、ヒマワリ、スイートアーモンド、クルミ、コムギ胚芽などから作られる。カルナウバワックス、カカオバター、ホホバワックス、マンゴバター、パラフィンワックス、シアバター、シリコンワックス、ダイズワックス、ステアリルアルコール、および白色ワセリンは、軟膏剤、懸濁剤、および同様のものを製剤化するために使用され得る。

20

【0158】

さらに、プロセスを容易にするため、安定性を増強するため、または他の理由のため、塩基および／または酸を組成物に組み込むことができる。薬学的に許容される塩基の例は、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ハイドロカルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン、および同様のものを含む。他の適切な塩基は、薬学的に許容される酸の塩であり、例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキンスルホン酸（hydroquinosulfonic acid）、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、および尿酸の塩である。また、多塩基酸の塩、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムなども使用できる。塩基が塩であるとき、その陽イオンは、薬学的に許容される任意の陽イオン、例えば、アンモニウム、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム）、またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム）などであり得る。

30

40

【0159】

酸は有機酸または無機酸であり得る。薬学的に許容される無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸、および同様のものを含む。薬学的に許容される有機酸の例は、例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキンスルホン酸（hydroquinosulfonic acid）、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、ト

50

ルエンシルホン酸、尿酸、および同様のものを含む。

【0160】

非経口投与のための製剤

非経口投与のための組成物は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、ならびに非経口投与に適した1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。一部の実施形態において、非経口投与のための組成物は、治療有効量である、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物、任意で有効量のビタミンE関連化合物、ならびに、非経口投与に適した、1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、および／または賦形剤を含み得る。賦形剤の例は、保存剤（例えば、抗菌剤、抗酸化剤、安定剤）、乳化剤、可溶化剤、および界面活性剤を含むが、これらに限定されない。他の実施形態において、非経口投与のための組成物は、有効量の少なくとも1つの化学療法剤をさらに含み得る。

10

【0161】

液体形態の非経口組成物（例えば、注入液または注射液）は、注入または注射によって投与され得る。非経口組成物が固体形態である場合、これは、好ましくは滅菌の、薬学的に許容されるビヒクルで、無菌条件下において、エアロゾル、コロイド剤、クリーム剤、フォーム剤もしくはムース剤、ヒドロゲル剤、溶液、または懸濁液として再構成され得る。賦形剤、例えば、乳化剤、可溶化剤、界面活性剤、消泡剤、および湿潤剤などが、非経口組成物の製剤化時に含まれ得る。

20

【0162】

組成物は、ポリソルベート、ソルビタンエステル、ステアリン酸ポリオキシシル、およびポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマーから選択される少なくとも1つの界面活性剤を含み得る。また、界面活性剤は、ソルビタン脂肪酸のポリオキシエチレンエステル（例えば、モノオレイン酸PEGソルビタン）およびポリオキシエチル化ビタミン（例えば、 α -トコフェロールPEG1000サクシネート）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）、またはそれらの任意の組合せも含む。他の適切な賦形剤（例えば、保存剤、抗菌剤、抗酸化剤、安定剤、乳化剤、可溶化剤、界面活性剤、希釈剤または充填剤）は、経腸組成物について上述したとおりである。これらの賦形剤およびその記載は、言及することによって本明細書に組み込まれる。

30

【0163】

非経口投与のための薬学的に許容されるビヒクルは、滅菌水溶液、例えば、注射用水USP、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、ならびに乳酸リンゲル注射液であり得るが、他の生理食塩等張液または緩衝等張液も適切であり得る。非経口組成物は、賦形剤、例えば、限定されないが、アルブミン、ゼラチン、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、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、メチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース）、緩衝剤（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム）、等張化剤（例えば、デキストロース、カリウム塩、ナトリウム塩）、ポリオール（例えば、架橋ポリアクリレート、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコール、ポリアクリル酸ナトリウム）、多糖類（例えば、キトサン、コンドロイチンサルフェート、ヒアルロン酸、ラクトース、マルトース、マンニトール、ヒアルロン酸ナトリウム、ソルビトール、トレハロース）、ポリビニル（例えば、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、クロロキシレノール、エタノール、安息香酸ナトリウム）、乳化剤（例えば、グリセロール、ポリソルベート80、プロピレングリコール）、またはそれらの任意の組合せの1つ以上を含み得る。

40

【0164】

50

非経口組成物は、所定量である、本明細書に記載するような2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、ポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、ビタミンE、およびこれらに関連する化合物、少なくとも1つの化学療法剤）をそれぞれが含む、アンプル、プリスターパウチ、スポイトボトル、バイアル、または同様のものにおける単一の単位用量として提供され得る。あるいは、本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤を含む非経口組成物は、限定されないが、エアロゾル、コロイド剤、クリーム剤、フォーム剤またはムース剤、ヒドロゲル剤、溶液、および懸濁液などの半固体または液体の形態に製剤化

10

10

非経口組成物は、コロイド液もしくは懸濁液に分散させる、粒子に封入する、ミセルもしくは脂質小胞に組み込む、またはエマルションもしくは溶液に可溶化することができる。製剤化は、少なくともビヒクルおよび／もしくは担体との混合、コロイド液もしくは懸濁液への分散、粒子への封入、ミセルもしくは脂質小胞への組み込み、エマルションもしくは溶液への可溶化、またはそれらの任意の組合せをさらに含み得る。

【0165】

非経口投与の経路は、経粘膜（例えば、経口腔、経鼻咽頭、唇下、舌下）、経肺（例えば、吸入、吹送、滴下）、またはそれらの任意の組合せであり得る。複数の単位用量は、限定されないが、医薬（例えば、注射液）を含む密封アンプルまたは密封バイアル、医薬（例えば、コロイド剤、滴剤、注入液、懸濁液）を含む密封バッグまたはボトル、および

20

20

医薬を含む密封タブまたはチューブなどのディスペンサーに保持することができる。非経口投与は、限定されないが、吸入器、吹送器、霧吹きまたは噴霧器、ネブライザー、および気化器などのディスペンサーによって行われ得る。

【0166】

経肺投与のための製剤

経肺投与のための組成物は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤、ならびに経肺投与に適した1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。一部の実施形態において、経肺組成物は、治療有効量である、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、ビタミンE、およびその関連化合物、任意で有効量の少なくとも1つの化学療法剤、ならびに、経肺投与に適した、1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、および／または賦形剤を含み得る。賦形剤の例は、保存剤、抗菌剤、抗酸化剤、および安定剤や、乳化剤、可溶化剤、ならびに界面活性剤を含むが、これらに限定されない。他の適切な賦形剤は、経腸組成物および非経口組成物について上述したとおりである。これらの賦形剤およびその記載は、言及することによって本明細書に組み込まれる。

30

30

【0167】

経肺組成物は、固体形態（例えば、顆粒）または液体形態であり得る。それらは、固体形態の場合、投与前に液体として再構成され得る、または少なくともよい。一部の実施形態において、それらは、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物が薬学的に許容されるビヒクル（例えば、水溶液、有機溶媒）中で製剤化（例えば、溶解、分散、乳化、封入、懸濁）されたエアロゾル、コロイド剤、液滴、または懸濁剤であり得る。液体形態の組成物、または固体形態から滅菌ビヒクルで再構成した溶液としての組成物は、エマルション（例えば、ナノエマルション）、ミセルもしくは脂質小胞、多孔性粒子もしくは固体粒子（例えば、ナノ粒子）、またはそれらの任意の組合せから選択される薬学的に許容される担体をさらに含み得る。経肺組成物は、全身作用のために、経口または経鼻経路を介して吸入または吹送によって投与され得る。

40

40

【0168】

組成物の経肺投与は、口および／または鼻からの吸入または吹送であり得る。特に、吸

50

50

入器、霧吹きもしくは噴霧器、ネブライザー、または気化器からエアロゾルを生成するために、供給デバイスを使用することができる。「仕上」げた組成物は、固体形態（例えば、顆粒）または液体形態で提供され得、これらはそれぞれ、エアロゾル粒子または液滴が口および／または鼻に投与されるように、経肺投与の際にエアロゾル化される。経肺投与の目標は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、2つ以上の薬学的に許容される賦形剤、任意で少なくとも1つの化学療法剤、ならびに任意でビヒクルおよび／または担体が、肺特有の生理学的利点のため、肺胞上皮によって吸収されるように、組成物を上気道から下気道へと送達することである。あるいは、液体組成物は、該組成物を気管に直接的に滴下することによって、より効率的に送達することができる。経肺投与は、肺における局所作用、または、呼吸器粘膜を介して直接的に循環へと吸収し、初回通過肝代謝を迂回することによる全身作用を提供し得る。

10

【0169】

放出制御投与のための製剤

放出制御投与（例えば、遅延、徐放、持続）のための組成物は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、ならびに放出制御投与に適した1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。一部の実施形態において、放出制御のための組成物は、治療有効量である、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意で有効量の2つ以上のポリフェノール化合物、任意で有効量のビタミンE関連化合物、ならびに、放出制御投与に適した、1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、または賦形剤を含み得る。賦形剤の例は、保存剤、抗菌剤、抗酸化剤、および安定剤や、乳化剤、可溶化剤、ならびに界面活性剤を含むが、これらに限定されない。他の実施形態において、放出制御投与のための組成物は、有効量の少なくとも1つの化学療法剤をさらに含み得、これは、認知症またはアルツハイマー病を処置するために使用される薬剤（例えば、アデユカヌマブ、アマンタジン、ペプラネマブ、プレクスピプラゾール、ブリオスタチン、コロストリニン、ドナネマブ、ドネベジル、イチヨウ抽出物EGb761、ガランタミン、ガンテスネルマブ（gantenesnerumab）、ゴスラネマブ、ラナベセスタット、レカネマブ、ロイコメチルチオニウム、レベチラセタム、メマンチン、メチルフェニデート、ネフラマピモド、プラシネズマブ、リバスチグミン、セモリネマブ、ソラネズマブ、ティラボネマブ、トラミプロサート、トリカプリリン、ザゴテネマブ、またはそれらの任意の組合せ）であり得る。これは、限定されないが、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、 β -アミロイドに結合する抗体、タウタンパク質に結合する抗体、 β -アミロイド凝集阻害剤、 β -セクレターゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、受容体拮抗剤、タウリン酸化阻害剤、およびタウタンパク質凝集阻害剤から選択され得る。それによって全身作用が得られ得る。

20

30

【0170】

放出制御組成物は、エマルション、ミセルもしくは脂質小胞、ナノエマルション、ナノ粒子、固体もしくは多孔性粒子、または当該技術において知られているような放出制御のための他の従来の手段（例えば、固体形態の組成物の腸溶コーティング）などだが、これらに限定されない担体を用いて、放出遅延、徐放性放出、持続性放出、または他の放出制御によって投与され得る。注入または注射された組成物の吸収は、吸収を遅延させる賦形剤を含むことによって制御することができる。放出制御は、例えば注入ポンプなどのディスペンサーを使用し得る。コーティングまたは多層構造によって放出制御に適合したカプセル剤および錠剤などだが、これらに限定されない、経腸投与に適した単位用量を使用することによって、化合物の所望の放出プロファイルを提供するために、本明細書に記載するものを含む、適切な放出制御製剤が当該技術において知られている。

40

【0171】

放出制御組成物は、非放出制御組成物によって得られる処置よりも処置を向上し得る。一部の実施形態において、処置における放出制御製剤の使用は、本明細書に記載するよう

50

なTHC化合物およびメラトニン化合物の最小量が、神経変性疾患または神経障害を最短時間で処置するために投与されることを特徴とする。放出制御組成物の利点は、少なくとも化合物の生物活性もしくは生物学的利用能の増加、投与頻度の低下、または処置プロトコールに対する患者のコンプライアンスの向上を含む。さらに、放出制御組成物は、作用開始時間、または薬剤の血中レベルなどの他の特性に影響を与えるように使用することができ、したがって、有害な副作用の発生に影響を与えることができる。

【0172】

放出制御組成物は、負荷段階において少なくとも所望の治療的、予防的、抑止的、緩和的、または他の有益な効果を即座に生じるとともに、より低量の本明細書に記載するような化合物を徐々に放出して、維持段階においてこのレベルの有益な効果を長期にわたって維持する、有効量の本明細書に記載するような化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）を最初に放出するように設計され得る。身体において、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、任意でビタミンE関連化合物、ならびに任意で少なくとも1つの化学療法剤の有効レベルを維持するため、代謝されて身体から排出される量を置き換え得る速度で、これらを放出することができる。本明細書に記載するような化合物の放出制御は、pH、塩、温度、および他の生理学的条件を含むがこれらに限定されない様々な条件によって変化させることができる。例えば、腸溶性カプセル剤または錠剤は、消化管のpHに反応して分解する高分子コーティングを有している。あるいは、腸溶コーティングカプセル剤ではなく、カプセルシェル自体が腸溶性材料から作製され得る、または、カプセル内容物が微粒子状であり、粒子に腸溶コーティングを有し得る。

10

20

【0173】

組成物は、注入ポンプ、浸透促進剤を有する経皮パッチ、ナノエマルション、高分子もしくは金属ナノ粒子、ミセルもしくは脂質小胞、または放出制御投与のための他の手段を用いて投与することができる。Pons-Faudoaら、Biomed Microdevices、2019年5月、21:47、RahnfeidおよびLuciani、Pharmaceutics、2020年6月、12:0567、Nkangaら、Adv Drug Deliv Rev、2020年12月、167:19-46を参照されたい。他の実施形態において、埋め込み型高分子材料または注射可能なデポが、組成物を送達するために対象の適切な部位に配置され得る。本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、固体マトリックスから拡散し、制御放出ステップにおいて体循環に入り得る。

30

【0174】

また、本明細書に記載するような化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物、任意で少なくとも1つの化学療法剤）の分解の低下、ならびに／または、それらの経腸吸収の増加も、それらを脂肪小胞に封入することによって得られ得る。集団内のサイズの分布において、90%以上の脂肪小胞が500nm未満の直径を有し得る、または有さなくともよい（例えば、50%を超えるものが約10nm～約300nmの間の直径を有し得、または50%を超えるものが約50nm～約200nmの間の直径を有し得る）。脂肪小胞はコーティングまたは安定化され得る。

40

【0175】

脂質小胞は、その脂質二重層の特性のため、薬物送達に使用される。溶解した親水性溶質は容易に脂質を通過することができない。疎水性化学物質は脂質二重層に溶解することができ、このようにして脂質小胞は疎水性分子と親水性分子との両方を運ぶことができる。本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を身体の部位に送達するために、脂質二重層は細胞膜と融合して、脂質小胞の内容物を送達することができる。本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物を含む溶液中において脂

50

質小胞を調製することによって、これらは消化器系を覆う細胞に送達される。

【0176】

また、脂質小胞は、本明細書に記載するような化合物を他の方法で送達するように設計することもできる。脂質小胞内においてpHは中性である（プロトンがその脂質二重膜を通過できる）ので、化合物は中和され、脂質二重膜を自由に通過することができ得る。これらの脂質小胞は、本明細書に記載するような化合物を、直接的な融合ではなく拡散によって送達するように作用する。薬剤送達の他の方策は、エンドサイトーシス事象を標的とすることである。脂質小胞は、マクロファージによる自然な食作用の実行可能な標的となる特定のサイズの範囲において作製することができる。これらの脂質小胞は、細胞のファゴソーム内にある間に消化され、本明細書に記載するようなTHC化合物および／またはメラトニン化合物を放出し得る。また、脂質小胞は、他の細胞型におけるエンドサイトーシスを活性化するために、オプソニンおよびリガンドで装飾することもできる。

10

【0177】

脂肪小胞は、当該技術において知られているような従来のプロセスを用いて調製され得る。脂質小胞は、容器中の溶媒に脂質を溶解することによって調製することができる。容器は、予想される脂質小胞の懸濁液の体積の10倍を超える体積を有し得る。溶媒は、ロータリーエバポレーターを用いて、陰圧下において約40℃で除去される。溶媒は通常、脂質小胞の所望の体積に応じて、約5分から2時間以内に除去される。組成物は、デシケーター内において真空下でさらに乾燥させることができる。乾燥させた脂質は、脂質膜が実質的に再懸濁されるまで振とうすることによって、滅菌した発熱物質非含有水中において、約25mM～50mMのリン脂質において、水和させることができる。その後、水溶液中の脂質小胞をアリコートに分け、それぞれをバイアルに入れ、凍結乾燥し、真空下で密封することができる。

20

【0178】

ミセルおよび脂質小胞は、それらのリン脂質二重層の両側において水溶液と接触しているので、それらの両親媒性リン脂質は疎水性の尾部が互いに向き合い、親水性の極性頭部が水と接触している。脂質は、ステロール脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、グリセロ脂質（例えば、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド）、リン脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、プレノール脂質、糖脂質、ポリケタイド、またはそれらの任意の組合せから選択され得る。脂質は多価不飽和脂肪酸またはアルコールであり得る。多価不飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪アルコールという用語は、それぞれ、炭化水素鎖に2つ以上の炭素間二重結合を有する脂肪酸またはアルコールを意味する。また、脂質は高度不飽和脂肪酸またはアルコールであり得る。高度多価不飽和脂肪酸および高度多価不飽和脂肪アルコールという用語は、少なくとも18個の炭素原子および少なくとも3つの二重結合を有する、それぞれ脂肪酸またはアルコールを意味する。脂質またはリン脂質は、ポリエチレングリコール（PEG）とコンジュゲートされ得る。PEGコンジュゲートの脂質部分は、ジアシルグリセロール、ジアルキルアミン、ジアルキルグリセロール、ホスファチジン酸、またはホスファチジルエタノールアミンであり得る。

30

【0179】

脂質の具体的な例は、1,3-プロパンジオールジカプリレート／ジカプレート、10-ウンデセン酸、1-ドトリアコンタノール、1-ヘプタコサノール、1-ノナコサノール、2-エチルヘキサノール、アンドロスタン、アラキジン酸、アラキドン酸、アラキジルアルコール、ベヘン酸、ベヘニルアルコール、カプリン酸、カプリンアルコール、カプリルアルコール、カプリル酸、飽和脂肪アルコールC₁₂-C₁₈のカプリル酸／カプリン酸エステル、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、セラミドホスホリルコリン、セラミドホスホリルエタノールアミン、セラミドホスホリルグリセロール、セロプラスチン酸、セロチン酸、セロチン酸、セリルアルコール、セテアリルアルコール、セチルアルコール、コラン、コレスタン、コレステロール、シス-11-エイコセン酸、シス-11-オクタデセン酸、シス-13-ドコセン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、エイコセン酸、エライジン酸、エライドリノ

40

50

レニルアルコール、エライドリノレイルアルコール、エライジルアルコール、エルカ酸、エルシルアルコール、エストラン、ジステアレート、ゲダ酸、ゲジルアルコール、トリカプリル酸グリセロール／カプリン酸グリセロール、トリカプリル酸グリセロール／カプリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセリル、三酢酸グリセリル、トリカプリル酸グリセリル、トリカプリル酸グリセリル／カプリン酸グリセリル／ラウリン酸グリセリル、トリカプリル酸グリセリル／トリカプリン酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリル、ヘナトリアコンチル酸、ヘンイコシルアルコール、ヘンイコシル酸、ヘプタコシル酸、ヘプタデカン酸、ヘプタデシルアルコール、ヘキサトリアコンチル酸、イソステアリン酸、イソステアリルアルコール、ラッセル酸、ラウリン酸、ラウリルアルコール、リグノセリン酸、リグノセリルアルコール、リノエライジン酸、リノール酸、リノレニルアルコール、リノレイルアルコール、マルガリン酸、メリシン酸、メリシルアルコール、モンタン酸、モンタニルアルコール、ミリシルアルコール、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、ミリスチルアルコール、ネオデカン酸、ネオヘプタン酸、ネオノナン酸、ネルボン酸、ノナコシル酸、ノナデシルアルコール、ノナデシル酸、ノナデシル酸、オレイン酸、オレイルアルコール、パルミチン酸、パルミトレイン酸、パルミトレイルアルコール、ペラルゴン酸、ペラルゴンアルコール、ペンタコシル酸、ペンタデシルアルコール、ペンタデシル酸、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリグリセリル-6-ジステアレート、プレグナン、ジカプリン酸プロピレングリコール、プロピレングリコールジカプリロカプレート、プロピレングリコールジカプリロカプレート、プシリン酸、レシノレイン (recinoleic) 酸、レシノレイル (recinoleyl) アルコール、サピエン酸、ステアリン酸、ステアリドン酸、ステアリルアルコール、トリコシル酸、トリデシルアルコール、トリデシル酸、ウンデシルアルコール、ウンデシレン酸、ウンデシル酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、またはそれらの任意の組合せを含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0180】

リン脂質の具体的な例は、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルセリン、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルホスファチジルセリン、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルパルミトイルホスファチジルコリン、またはそれらの任意の組合せを含むが、これらに限定されない。

【0181】

組合せ治療

本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、1つ以上の他の処置または治療と組み合わせて投与され得る。例えば、カンナビノイド受容体およびメラトニン受容体に関連するシグナリング経路以外の少なくともシグナリング経路、またはカンナビノイドもしくはメラトニンのシグナリング経路の成分さえも調節することが知られている少なくとも1つの化学療法剤を、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、またはいずれかの化合物もしくは両方の化合物の薬学的に許容される形態（例えば、本明細書に記載するようなTHC化合物および／もしくはメラトニン化合物の1つ以上の薬学的に許容される塩、THC化合物および／もしくはメラトニン化合物の1つ以上の薬学的に許容される溶媒和物、例えば、THC化合物および／もしくはメラトニ

ン化合物の水和物など、THC化合物および／もしくはメラトニン化合物の1つ以上の薬学的に許容される異性体、THC化合物および／もしくはメラトニン化合物の1つ以上の薬学的に許容されるプロドラッグ)との組合せ治療において使用する、組合せ治療のための方法が本明細書において提供される。本発明のシステムおよびプロトコルは、少なくとも治療的効果、予防的効果、抑止的効果、緩和的効果、または他の治療的効果を提供するために、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物(および任意選択でポリフェノール化合物)の組合せを、少なくとも1つの化学療法剤(低分子薬剤、抗体、その他の生物製剤を含むが、これらに限定されない)と共に使用することを含むが、これらに限定されない。

【0182】

「組合せ治療」および「組合せの投与」という用語は、互換的に使用される。これらは、処置を必要とする対象に、少なくとも、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物(例えばクルクミンおよびルチン、それらに関連する化合物)、任意でビタミンE関連化合物、ならびに、少なくとも1つの化学療法剤を、共に、同時に、同時でなく、または連続して投与することを含む。本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、ならびに少なくとも1つの化学療法剤は、治療活性化合物である。また、ポリフェノール化合物およびビタミンE関連化合物も治療活性化合物とみなされ得るが、必ずしもそうした能力において有効に機能しているわけではない。特定の実施形態において、組合せ治療は、処置を必要とする対象に、少なくとも2つ、3つ、もしくは4つの別の組成物において治療活性化合物を投与すること、2つ、3つ、もしくは4つの別の組成物において2つ、3つ、もしくは4つの異なる時間にそれらを投与すること、または、2つ、3つ、もしくは4つの別の組成物において、それぞれ少なくとも1時間もしくは2時間ずつ隔てた2つ、3つ、もしくは4つの異なる時間にそれらを投与することを含む。

【0183】

「組み合わせて」とは、少なくとも1つの化学療法剤が、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物とともに同時に投与される、ならびに／または、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物とともに送達するために製剤化される必要があることを意味することを意図しないが、これらの送達の方法は組合せ治療の範囲内である。本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物は、1つ以上のさらなる化学療法剤を用いる他の処置と同時に、その前(例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、もしくは12時間前)に、または、その後(例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、もしくは12時間後)に投与することができる。一般に、各化学療法剤は、処置前にその特定の化学療法剤について決定された1日投与量および投薬スケジュールにおいてなされ得る。少なくとも1つの化学療法剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物と共に、同じ組成物において、または異なる組成物において分けて、投与することができる。

【0184】

一般に、本明細書に記載するようなプロトコルと組み合わせで使用される任意のさらなる化学療法剤は、それら自体で利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。一部の実施形態において、組み合わせで利用されるレベルは、それら自体で利用されるものよりも低くなり得る。

【0185】

他の実施形態において、疾患を処置するための組成物は、認知症またはアルツハイマー病を処置するために使用される、治療有効量の少なくとも1つの化学療法剤(例えば、アデュカヌマブ、アマンタジン、ペプラネマブ、プレクスピプラゾール、プリオスタチン、コロストリニン、ドナネマブ、ドネベジル、イチョウ抽出物EGb761、ガラントミン、ガンテスネルマブ(gantesnerumab)、ゴスラネマブ、ラナベセスタット、レカネマブ、ロイコメチルチオニウム、レベチラセタム、メマンチン、メチルフェニ

デート、ネフラマピモド、ブラシネズマブ、リバスチグミン、セモリネマブ、ソラネズマブ、ティラボネマブ、トラミプロサート、トリカプリリン、ザゴテネマブ、またはそれらの任意の組合せ）と組み合わせた、治療有効量である本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物、または、それらの薬学的に許容される形態（例えば、塩、溶媒和物、水和物、溶媒和物もしくは水和物の塩）であり得る。代替の化学療法剤としては、適応外使用について当該技術において知られている、または、処置について医療規制当局によって承認された、認知症、アルツハイマー病、うつ病、不安障害、パニック障害、または睡眠障害を処置するための化学的および生物学的化合物のいずれかである。化学療法剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物と組み合わせて使用され得る、または使用されなくともよい。

10

【0186】

少なくとも1つの化学療法剤は、本明細書に記載するような2つ以上の化合物（例えば、THC化合物、メラトニン化合物、任意でポリフェノール化合物、例えばクルクミンおよびルチン、任意でビタミンE、およびこれらに関連する化合物）と組み合わせることができる。化学療法剤は、抗うつ剤、抗精神病剤、気分安定剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、および抗不安剤の1つ以上から選択され得る。例えば、化学療法剤は、限定されないが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、セルタリン（sertaline）、ボルチオキセチン）、セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシプラン、ベンラファキシン）、抗うつ剤（例えば、ミルタザピン、トラゾドン）、気分安定剤（例えば、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、トピラマート、バルプロ酸）、抗精神病剤（例えば、アリピプラゾール、ハロペリドール、オランザピン、ペルフェナジン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン）、抗不安剤（例えば、ブスピロン、ゲピロン、イブサピロン、タンドスピロン）、および、オレキシン受容体拮抗剤（例えば、レンボレキサント、スボレキサント）から選択され得る。化学療法剤は、本明細書に記載するようなTHC化合物およびメラトニン化合物と組み合わせて使用され得る、または使用されなくともよい。

20

【0187】

本発明者らは、THCおよびメラトニンを中間投与量において投与することによって、神経疾患の特定の症状が改善されることを以下に示す。

30

【実施例】

【0188】

非限定的な実施例

npiTEST.netによれば、その精神神経症状評価（NPI）は、認知症を処置する薬剤の臨床試験において最も広く使用されている評価基準である。認知症およびアルツハイマー病に関連する患者の行動は、NPIおよび同様の試験によって評価することができ、それらの評価尺度を用いて変化を定量することができる。臨床試験では、抗認知症薬剤処置の有効性を、10個の精神神経症状（すなわち、妄想、幻覚、焦燥／攻撃性、うつ、不安、発揚／多幸感、無感情、脱抑制、易刺激性、および異常な運動行動）ならびに2つの自律神経症状（すなわち、睡眠障害および食欲／摂食障害）である行動ドメインにおけるアルツハイマー病の症状を改善する能力によって評価するために、NPIを採用した。

40

【0189】

Cummingsは、NPIが認知症を有する患者における精神病理学の包括的な評価となると述べている。精神神経疾患は、行動の変化などの特徴的な症状、および特定のNPIプロファイルから診断され得る。認知症およびアルツハイマー病を示す行動症状を評価するためのNPIの信頼性、再現性、および妥当性は独立して確認されている。異常なNPIを示すカットオフスコアはない。

【0190】

50

精神神経症状評価－質問票（NP I－Q）は、精神神経症状評価から適応させたものであり、患者を介護し、過去1ヵ月間のその行動を熟知している情報提供者との面接によって、患者の簡単な評価を行うものである。NP I－Qは、上術で示した12個の行動ドメインにおけるアルツハイマー病症状に関する質問を含む。各行動の頻度および重症度は、患者の介護者によって等級づけされる。介護者はまた、患者の行動によって引き起こされた自身の負担度も等級づけする。調査の回答は集計され、患者総スコア、介護者負担度スコア、および12個の問題行動それぞれのスコアであるスコアを算出した。NP Iは、認知症症候群の精神神経徴候および症状の研究、認知症症候群のなかでの診断および識別、ならびに、アルツハイマー病の自然経過に対する研究的処置の有効性の評価のための、信頼性、再現性、および妥当性のある評価手段である。これは処置効果に感度が高く、臨床試験において、コリン作用薬剤がアルツハイマー病患者の行動症状を改善できることを実証している。

10

【0191】

1日投与量を上昇させ、プラセボのコントロールを有する、無作為化および三重盲検化したクロスオーバー臨床試験（NCT04749563）から、最初の結果を得た。この第1相研究では、アルツハイマー病による認知症を有する12人の患者の同じ群における3つの用量漸増コホートで安全性および忍容性を評価した。研究個体群の脆弱性を考慮して、安全性コホート（2人の患者が有効、1人の患者がプラセボ）は、有害事象の早期検出のため、他の患者より1日前に毎回の投与を開始した。一次評価基準として、3つの用量における安全性および忍容性を選択した。ベースラインからのNP Iスコアの変化を二次評価基準として選択した。NP Iにおける患者総スコアまたは介護者負担度スコアの変化を、抗認知症薬剤（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）の臨床試験において、患者の転帰の高感度の尺度として用いた。

20

【0192】

介護者に、書かれたとおり正確に各質問を読んだ。介護者が質問を理解できなかった場合は、それを繰り返すか、または別の言葉で尋ねる。選別用の質問を読んだ後、介護者に、説明された行動があるかどうかを尋ねる。答えが「いいえ」の場合、臨床医は次のセクションに進み、次の選別用の質問を読む。しかし、答えが「はい」の場合、さらなる質問を読み、「はい」または「いいえ」の回答を得る。介護者に、患者の最も異常な行動の頻度（すなわち、時々、しばしば、頻繁、または非常に頻繁）および重症度（すなわち、軽度、中等度、または重度）を等級づけするように求める。各行動の頻度および重症度が決定された後、臨床医が次の行動ドメインに進む前に、介護者に、その行動に関連する自身の負担を等級づけするように求める（すなわち、負担なし、最小、軽度、中等度、中等度から重度、または非常に重度もしくは極度）。

30

【0193】

患者の行動の頻度

- 1 = 時々（1週あたり1回未満）
- 2 = しばしば（1週あたり約1回）
- 3 = 頻繁（毎日ではないが1週あたり数回）
- 4 = 非常に頻繁（毎日、または実質的に継続的にある）

40

患者の行動の重症度

- 1 = 軽度（目立つが、行動に大きな変化はない）
- 2 = 中等度（顕著だが、行動に劇的な変化はない）
- 3 = 重度（非常に顕著または突出、劇的な変化）

介護者負担度

（「この行動をどの程度精神的に負担に思いますか？」に対する回答）

- 0 = 負担なし
- 1 = 最小
- 2 = 軽度
- 3 = 中等度

50

4 = 中等度から重度

5 = 非常に重度または極度

頻度、重症度、および介護者負担度を上述の評価尺度に従ってスコア化した。NPISコアは、各症状（すなわち、妄想、幻覚、焦燥／攻撃性、うつ、不安、発揚／多幸感、無感情、脱抑制、易刺激性、異常な運動行動、睡眠障害、および食欲／摂食障害）における頻度と重症度との積として算出された。患者総スコアは、12個の行動ドメインにおける、頻度×重症度の積の合計として算出された。

【0194】

患者には1日あたり1つ、2つ、または3つのカプセル剤を経腸投与した。各1mlカプセル剤は、2.5mgのTHC、1.5mgのメラトニン、0.5mgのクルクミン、0.5mgのルチン、10mgのアスコルビン酸、0.025mlのビタミンE TPGS（約18.75mgのd- α -トコフェロール）、0.01mlのTween 80（ポリソルベート80）、0.12mlのエタノール、0.2mlのハチミツ、および、総容量の1mlまでの水からなる。アルツハイマー病を有する12人の患者のコホートを、低用量の1×1日投与量によって2週間処置し、その後4日間の休薬期間が続いた。その後、同じコホートに、中用量の2×1日投与量を2週間投与し、その後新たな4日間の休薬期間が続いた。最後に、コホートに、高用量の3×1日投与量を2週間投与した。12人の患者のコホートのうち、2人にプラセボを投与した。

10

【0195】

I. 低用量は、2週間における1日あたり2.5mgのTHCおよび1.5mgのメラトニンの1用量であった。

20

【0196】

II. 中用量は、2週間における1日あたり5mgのTHCおよび3mgのメラトニンの1用量であった。

【0197】

III. 高用量は、2週間における1日あたり7.5mgのTHCおよび4.5mgのメラトニンの1用量であった。

【0198】

対応する行動ドメインにおける平均NPISコアのベースラインからの変化に統計学的な有意差（減少）がある場合、患者の精神神経症状が改善したとみなした。平均患者総変化スコアおよび／または平均介護者負担度変化スコアのいずれかに統計学的に有意な減少がある場合、二次評価基準が満たされたとみなした。各行動ドメインのNPISコアを、1日目（処置前またはベースライン）、10日目（処置中）、および15日目（処置終了）における面接にて得た。各患者について、処置の1週間後および2週間後の変化スコアを算出し、処置群の平均変化スコアを算出した。平均NPISコアにおける統計的な有意差（すなわち、ベースラインからの変化）によって、帰無仮説は棄却される。処置群の平均NPIS変化スコアにおいて有意な減少がある場合、症状は処置によって改善したとみなされる。処置群の平均NPIS変化スコアにおける有意な増加は、症状の悪化とみなされ得た。

30

【0199】

NPISコアは処置によっていずれかの方向に変化し得た（すなわち、症状が改善または悪化）ので、両側検定が用いられた。両側検定では、帰無仮説を処置による差なしとして、「1日目対10日目」および「1日目対15日目」の変化スコアを比較した。有意水準が0.05（5％）では、両側検定は、半分（すなわち0.025または2.5％）を一方向（症状が改善）の有意性の検定に、半分を他方向（症状が悪化）の有意性の検定に割り当てる。p値<0.025によって帰無仮説が棄却される。低用量の1日投与量による処置のp値を表1に示し、中用量の1日投与量による処置のp値を表2に示し、高用量の1日投与量による処置のp値を表3に示す。

40

【0200】

2.5mgのTHCおよび1.5mgのメラトニンの低用量の1日投与量において、処

50

置の1週間後に、12個の行動ドメインのうちの2つにおいて帰無仮説が棄却された。うつおよび不安において有意な改善があった。また、うつの低用量の1日投与量による処置の2週間後においても、帰無仮説は棄却された。また、ベースラインからの平均患者総スコアの変化（すなわち、患者総スコア）も、低用量の1日投与量による処置の1週間後に改善し、処置終了時に改善したままであった。ベースラインスコアからの平均介護者負担度スコアの変化（すなわち、介護者負担度スコア）に同じパターンが見られた。

【0201】

5.0mgのTHCおよび3.0mgのメラトニンの中用量の1日投与量において、処置の1週間後に、12個の行動ドメインのうちの3つにおいて帰無仮説が棄却された。また、うつの中用量の1日投与量による処置の2週間後においても、帰無仮説は棄却された。患者総スコアは、中用量の1日投与量による処置の1週間後に改善し、処置終了時に改善したままであった。介護者負担度スコアに改善の同じパターンが見られた。一般に、中用量の1日投与量による処置は、低用量の1日投与量よりもアルツハイマー病に利益があった。

10

【0202】

7.5mgのTHCおよび4.5mgのメラトニンの高用量の1日投与量において、処置の1週間または2週間後に、12個の行動のいずれにおいても帰無仮説が棄却されなかった。驚いたことに、THCおよびメラトニンの量を増やしても、2つのより低い用量で見られたアルツハイマー病患者への有益性は増加しなかった。患者総スコアは、高用量の1日投与量による処置の2週間後にのみ改善した。介護者負担度スコアは改善されなかった。

20

【0203】

表4は、各処置の1週間後（1日目引く10日目）および2週間後（1日目引く15日目）における平均患者総スコアおよび平均介護者負担度スコアのベースラインからの変化のまとめである。便宜上、低用量、中用量、および高用量の1日投与量による処置を突き合わせて比較するため、表1～表3のp値を表4に繰り返して示している。上述したように、低用量および中用量の1日投与量による処置のため、患者総スコアおよび介護者負担度スコアに著しい改善があった。患者総スコアの改善は、処置の1週間ほども急速に見られ、処置の第2週後も継続した。同様に、介護者負担度スコアは、低用量および中用量の1日投与量による処置のため改善した。しかし、高用量の1日投与量において、患者総スコアは処置の2週間後まで改善せず、介護者負担度スコアは改善しなかった。

30

【0204】

患者の転帰に対する最も劇的な効果は、この試験で達した最大レベルよりも低い1日投与量における処置によって得られたという結論となる。その改善は急速かつ持続的だった。また、処置群の平均スコアの変化は、他方向（すなわち悪化）には向かわなかったことにも注目すべきである。したがって、処置は、高用量の1日投与量であっても、この試験で評価した12個の精神神経症状のいずれも悪化させなかった。

【0205】

Howardら（Int J Geriatric Psychiatry, 2011 Aug, 26: 812-817）は、患者総スコアの臨床的に重要な最小差を8（すなわち、ベースラインからの変化における0.4の標準偏差）と掲載した。表4において、変化スコアにおける統計的な有意差は、Howardの基準を満たしている。

40

【0206】

npiTEST.netは、薬剤-プラセボ差の臨床的意義は、ベースラインの行動変化の重症度および影響する行動ドメインに従って変わるであろうと記載した。npiTEST.netによれば、「一般的なルールとして、ベースラインスコアが4点低下するか、または30%低下すれば、臨床的意義があるとみなされ得る」。「しかし、焦燥などの一部の症状におけるより小さな変化は、介護者にとっては重要と捉えられ得る、または重要な薬効を示すものであり得る。これは個々の場合に基づいて考慮される必要があり、分析において最適になるように事前に指定される。」本明細書において、処置群とプラセボ

50

群との間に統計学的な有意差は算出されなかった。患者数が少なく、そのNPISコアの分散が大きいことにより、処置による変化が統計学的有意性とならなかった可能性がある。誰が処置から利益を得るかを予測するために用いられ得る患者の特徴はあるだろうか？このような基準を用いて患者を募集することによって、そのベースラインスコアおよび変化スコアの分散を減らせ得る。より多くの患者を募集して症例数を増やすことによって（例えば、プラセボ群および処置群の両方）、信頼区間の幅は小さくなるはずである。したがって、より若く、重篤な併存疾患がなく、その他の点では健康で良好である、もしくはそれらの任意の組合せである、または、その症状、認知欠損、機能障害、もしくはそれらの任意の組合せが軽度である、遅発性アルツハイマー病を有する患者を募集し、ならびに、処置群とプラセボ群との両方を拡大することで、最小の重要な差を識別でき得る。

10

【0207】

表1は、2.5mgのTHCおよび1.5mgのメラトニンの低用量による改善を示す（ $p < 0.025$ ）。

【0208】

【表1】

患者 行動ドメイン	1日目対 10日目	1日目対 15日目	介護者 行動ドメイン	1日目対 10日目	1日目対 15日目
妄想	0.17	0.06	妄想	0.22	0.05
幻覚	0.41	0.07	幻覚	0.56	0.14
焦 燥 / 攻 撃性	0.06	0.05	焦 燥 / 攻 撃性	0.04	0.02
うつ	0.02	0.01	うつ	0.03	0.07
不安	0.02	0.09	不安	0.01	0.02
発 揚 / 多 幸感	0.34	0.34	発 揚 / 多 幸感	0.34	0.34
無感情	0.23	0.11	無感情	0.31	0.08
脱抑制	0.48	0.38	脱抑制	0.49	0.64
易刺激性	0.04	0.12	易刺激性	0.10	0.44
異 常 な 運 動行動	0.12	0.10	異 常 な 運 動行動	0.09	0.43
睡眠障害	0.11	0.08	睡眠障害	0.15	0.09
食 欲 / 摂 食障害	0.05	0.01	食 欲 / 摂 食障害	0.03	0.07
合計	0.004	0.01	負担度	0.01	0.01

20

30

40

【0209】

表2は、5mgのTHCおよび3mgのメラトニンの中用量による改善を示す（ $p < 0.025$ ）。

【0210】

50

【表 2】

患者 行 動 ド メ イ ン	1 日 目 対 1 0 日 目	1 日 目 対 1 5 日 目	介 護 者 行 動 ド メ イ ン	1 日 目 対 1 0 日 目	1 日 目 対 1 5 日 目
妄想	0.17	0.83	妄想	0.18	0.50
幻覚	0.19	0.17	幻覚	0.19	0.19
焦 燥 / 攻 撃 性	0.24	0.06	焦 燥 / 攻 撃 性	0.10	0.04
うつ	0.01	0.01	うつ	0.05	0.01
不安	0.01	0.27	不安	0.05	0.05
発 揚 / 多 幸 感	0.34	0.34	発 揚 / 多 幸 感	0.34	0.34
無感情	0.49	0.13	無感情	0.05	0.03
脱抑制	0.77	0.19	脱抑制	0.56	0.28
易刺激性	0.02	0.04	易刺激性	0.03	0.05
異 常 な 運 動 行 動	0.06	0.52	異 常 な 運 動 行 動	0.11	0.28
睡眠障害	0.30	0.30	睡眠障害	0.56	0.56
食 欲 / 摂 食 障 害	0.05	0.32	食 欲 / 摂 食 障 害	0.07	0.18
合計	0.003	0.01	負担度	0.01	0.01

【0 2 1 1】

表 3 は、7 . 5 m g の T H C お よ び 4 . 5 m g の メ ラ ト ニ ン の 高 用 量 に よ る 改 善 を 示 す ($p < 0 . 0 2 5$) 。

【0 2 1 2】

10

20

30

40

50

【表 3】

患者 行 動 ド メ イン	1 日 目 対 1 0 日 目	1 日 目 対 1 5 日 目	介護者 行 動 ド メ イン	1 日 目 対 1 0 日 目	1 日 目 対 1 5 日 目
妄想	0.19	0.15	妄想	0.18	0.34
幻覚	0.17	0.17	幻覚	0.19	0.19
焦 燥 / 攻 撃性	0.87	0.06	焦 燥 / 攻 撃性	0.34	0.07
うつ	0.73	0.15	うつ	0.19	0.11
不安	0.55	0.18	不安	0.19	0.18
発 揚 / 多 幸感	0.34	0.34	発 揚 / 多 幸感	0.34	0.34
無感情	0.59	0.22	無感情	0.76	0.68
脱抑制	0.34	0.34	脱抑制	0.34	0.68
易刺激性	0.90	0.22	易刺激性	0.84	0.11
異 常 な 運 動行動	0.68	0.73	異 常 な 運 動行動	1.00	0.44
睡眠障害	0.39	0.06	睡眠障害	0.56	0.18
食 欲 / 摂 食障害	0.05	0.17	食 欲 / 摂 食障害	0.59	0.68
合計	0.72	0.01	負担度	0.61	0.03

10

20

【 0 2 1 3 】

表 4 は、改善された患者総スコアと介護者負担度スコアとの比較を示す。

【 0 2 1 4 】

30

【表 4】

患者総計	1 週	2 週	介護者負担度	1 週	2 週
低用量	↓ 15	↓ 17	低用量	↓ 8	↓ 7
p 値	0.004	0.01	p 値	0.01	0.01
中用量	↓ 12	↓ 10	中用量	↓ 7	↓ 7
p 値	0.003	0.01	p 値	0.01	0.01
高用量	↓ 1	↓ 8	高用量	↓ 1	↓ 3
p 値	0.72	0.01	p 値	0.61	0.03

40

【 0 2 1 5 】

表 5 は、請求する 1 日投与量と国際公開第 2 0 1 9 / 1 9 0 6 0 8 号の実施例との比較を示す。

【 0 2 1 6 】

50

【表 5】

成分	実施例 1- 1ml	実施例 9- 1ml	実施例 10- 1ml	請求する 1 日 投与量
THC	1.5 mg	1.5 mg	7.5 mg	2mg - 7mg
CBD	なし	なし	7.5mg - 150mg	なし
メラトニン	1.5 mg	1.5 mg	4.5 mg	1.0mg - 4.4mg
クルクミン	1.0 mg	1.0 mg	1.5 mg	0.3mg - 1.5mg
ルチン	なし	1.1 mg	1.5 mg	0.3mg - 1.5mg

10

【0217】

参考文献

1. CANEVELLI et al. "Behavioral and psychological subsyndromes in Alzheimer's disease using the Neuropsychiatric Inventory" Intl J Geriatr Psychiatry, 2013 Aug, 28: 795-803.
2. CONNORS et al. "The stability of neuropsychiatric subsyndromes in Alzheimer's disease" Alzheimers Dement, 2018 Jul, 14: 880-888.
3. CUMMINGS et al. "The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia" Neurology, 1994 Dec, 44: 2308-2314.
4. CUMMINGS "The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients" Neurology, 1997 May, 48: S10-S16.
5. CUMMINGS & McPHERSON "Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias" Aging, 2001 Jun, 13: 240-246.
6. CUMMINGS & ZHONG "Trial design innovations: Clinical trials for treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease" Clin Pharmacol Ther, 2015 Nov, 98: 483-485.
7. CUMMINGS "The Neuropsychiatric Inventory: Development and applications" J Geriatr Psychiatry Neurol, 2020 Mar, 33: 73-84.
8. EIKELBOOM et al. "Neuropsychiatric and cognitive symptoms across the Alzheimer disease clinical spectrum: Cross-sectional and longitudinal associations" Neurology, 2021 Aug, 97: e1276-e1287, doi: 10.1212/WNL.00000000000012598.
9. FRISONI et al. "Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: Description and correlates" Dement Geriatr Cogn Disord, 1999 Mar, 10: 130-138.
10. KAUFER et al. "Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale" J Am Geriatr Soc, 1998 Feb, 46: 210-215.
11. KAUFER et al. "Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory" J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000 Spring, 12: 233-239.
12. LAI "The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory and an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders" Clin Interv Aging, 2014 Jul, 9: 1051-1061.
13. LANCTOT et al. "Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms" Alzheimers Dement, 2017 Aug, 3: 440-449.
14. de MEDEIROS et al. "The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): Reliability and validity of a revised assessment of neur

20

30

40

50

opsychiatric symp-toms in dementia” Int Psychgeriatr, 2010 Sep, 22: 984-994.

15. SAARI et al. “Psychometric properties of the Neuropsychiatric Inventory” J Alzheimer Dis, 2020 Aug, 86: 1485-1499, doi: 10.3233/JAD-200739.

上述で引用した刊行物は、NPIの様々なバージョン、その検証、およびアルツハイマー病を有する患者の症状評価におけるその使用について記載している。引用したすべての刊行物および米国特許出願第63／245,799号明細書は、言及することによって本明細書に組み込まれる。

【0218】

表5は、以下の請求項1、請求項18、および請求項48の1日投与量を、本発明者らの国際公開第2019／190608号の実施例における組成物と比較するものである。請求する1日投与量は、低用量および中用量の1日投与量を含むが、高用量は含まない。結果として、請求するTHCの範囲は、国際公開第2019／190608号に開示されたTHCの量を除外している。言い換えると、「約2mg（またはそれを超える）～約7mg（またはそれ未満）」のTHCは、約1.5mgおよび約7.5mgのTHCを除外する。同様に、「約1.6mg（またはそれを超える）～」メラトニンは約1.5mgのメラトニンを除外し、「～約4.4mg（またはそれ未満）」のメラトニンは約4.5mgのメラトニンを除外する。

【0219】

本発明者らの発見および発明の態様、動作原理における推察、ならびに、まだ請求していない特徴については上述のとおりである。本発明の態様を適用した特定の実施形態が考慮されているが、本発明者らの発見から利益を得るためには、考慮されたすべての実施形態を完全に実施する必要はない。同様に、本発明者らの動作原理についての推察は、それが実証されようとされまいと、請求する発明の有用性および実施をいかようにも打ち消すものではない。

【0220】

この説明は、特定の代替的な要素もしくは材料、設計上の選択もしくは装飾的設計、機能的制限、目標もしくは目的、手段もしくはステップ、任意で配置もしくは構成、優先度、相対的もしくは主観的な用語、知覚（例えば、色、風味、匂い、音、質感）、形状もしくはサイズ、または同様のものを指し得るが、本発明者らの発見および発明は、一般的にその動作原理に従うこと、ならびに、本発明が属する技術分野において慣用的な実施である、または公知であり、本明細書において上述した中心的特徴に適用され得、本発明の範囲内および本明細書に添付または後述する特許請求の範囲の限界内に該当するような、本説明からの逸脱を含むことによって、適合または改変され得ることが理解されよう。したがって、特許請求の範囲は、本明細書に記載する特定の実施形態および実施例に、その保護範囲を限定すべきではない。

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No PCT/US2022/076579
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K31/05	A61K31/12	A61K31/352	A61K31/4045	A61K31/7048
	A61K45/06	A61P25/00	A61P25/22	A61P25/24	A61P25/28
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
A61K A61P					
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)					
EPO-Internal, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	US 2020/037638 A1 (FARACI WILLIAM STEPHEN [US] ET AL) 6 February 2020 (2020-02-06)				1-4, 16, 17, 19-22, 35-40
Y	paragraphs [0199], [0213] -----				1-51
X	US 2020/246404 A1 (YUCEL TUNA [US] ET AL) 6 August 2020 (2020-08-06)				1-4, 16
Y	paragraphs [0170], [0120] -----				1-51
Y	WO 2019/190608 A1 (INDIA GLOBALIZATION CAPITAL INC [US]) 3 October 2019 (2019-10-03) cited in the application paragraphs [0055] - [0059]; claims 1-19; examples 1-10 -----				1-51
----- -/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
1 December 2022			09/12/2022		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-8016			Authorized officer Estañol, Inma		

2

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 11 065 225 B1 (CAO CHUANHAI [US]) 20 July 2021 (2021-07-20) cited in the application claims 1-4; example 7 -----	1-51
X	WO 2019/036243 A1 (MOLECULAR INFUSIONS LLC [US]) 21 February 2019 (2019-02-21) page 32, lines 26-38; claims 1-138, 153-179 -----	1-4, 16
Y	US 2018/133272 A1 (CROWLEY KENTON L [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) claims 1-21 -----	1-51
Y	WO 2021/011421 A1 (UNIV SOUTH FLORIDA [US]) 21 January 2021 (2021-01-21) claims 1-39 -----	1-51

2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/076579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020037638 A1	06-02-2020	AU 2018221739 A1 CA 3053158 A1 CN 110636834 A CO 2019009986 A2 EP 3582755 A1 IL 268697 A JP 2020509081 A US 2020037638 A1 WO 2018152334 A1	29-08-2019 23-08-2018 31-12-2019 30-09-2019 25-12-2019 31-10-2019 26-03-2020 06-02-2020 23-08-2018
US 2020246404 A1	06-08-2020	NONE	
WO 2019190608 A1	03-10-2019	BR 112020019768 A2 CA 3095729 A1 CO 2020013182 A2 EP 3773527 A1 US 2021023053 A1 WO 2019190608 A1	26-01-2021 03-10-2019 10-11-2020 17-02-2021 28-01-2021 03-10-2019
US 11065225 B1	20-07-2021	US 11065225 B1 US 2022265599 A1	20-07-2021 25-08-2022
WO 2019036243 A1	21-02-2019	NONE	
US 2018133272 A1	17-05-2018	AU 2017357164 A1 CA 3043605 A1 EP 3538122 A2 US 2018133272 A1 WO 2018090022 A2	30-05-2019 17-05-2018 18-09-2019 17-05-2018 17-05-2018
WO 2021011421 A1	21-01-2021	CN 114555066 A EP 4025199 A1 US 2022280613 A1 WO 2021011421 A1	27-05-2022 13-07-2022 08-09-2022 21-01-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K	31/343	
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/12	
A 6 1 K	31/7048(2006.01)	A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S P A N

(74)代理人 100140338

弁理士 竹内 直樹

(74)代理人 100227695

弁理士 有川 智章

(74)代理人 100170896

弁理士 寺菌 健一

(74)代理人 100219313

弁理士 米口 麻子

(74)代理人 100161610

弁理士 藤野 香子

(72)発明者 ムクンダ, ラーマチャンドラ

アメリカ合衆国 2 0 8 5 4 メリーランド州, ポトマック タッカーマン・レーン 8 9 0 9

(72)発明者 ラオ, ジャガディッシュ, エス

アメリカ合衆国 2 0 1 4 7 バージニア州, アッシュバーン ボックスウッド・プレイス 2 0 1 0 4

F ターム (参考) 4C076 AA17 CC01 DD09 DD37 DD46F DD63 EE51

4C086 AA01 AA02 BA06 BA08 BC13 EA11 MA02 MA03 MA04 MA05
MA22 NA05 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZC75

4C206 AA01 AA02 CB14 GA02 GA28 MA02 MA03 MA04 MA05 MA42
NA05 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZC75