

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年3月19日(2020.3.19)

【公表番号】特表2019-504859(P2019-504859A)

【公表日】平成31年2月21日(2019.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-007

【出願番号】特願2018-542269(P2018-542269)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/46	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/28	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/46	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/00	

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月4日(2020.2.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1の医薬ビーズ組成物及び第2の医薬ビーズ組成物を含む医薬組成物であって、前記第1の医薬ビーズ組成物が、腸溶性コーティングされた即時放出組成物であり、前記第2の医薬ビーズ組成物が、腸溶性コーティングされた制御放出組成物であり、前記第1の医薬ビーズ組成物及び前記第2の医薬ビーズ組成物の両方が、フマル酸ジメチルを含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

(1) 前記第1の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層がフマル酸ジメチル及びバインダーを含む、前記第1の層；及び

前記第1の層を囲む腸溶性コーティング；を含み、

(2) 前記第2の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層がフマル酸ジメチル及びバインダーを含む、前記第1の層；

前記第1の層を囲む腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される1種以上の不活性物質を含み、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される1種以上の不活性物質を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の15%～30%、16%～26%、16%～22%または20%～24%であり、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の15%～30%、16%～26%、16%～22%または20%～24%である、請求項2または3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、200～850μm、250～350μm、500～600μmまたは700～850μmの直径を有する球体であり、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、200～850μm、250～350μm、500～600μmまたは700～850μmの直径を有する球体である、請求項2～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記第1の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の60%～80%、72%～76%、74%、68%～72%または70%であり、前記第2の医薬ビーズ組成物中のフ

マル酸ジメチルの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の60%～80%、72%～76%、74%、68%～72%または70%である、請求項2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダー及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、アカシア、寒天、アルギン酸、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー分散体、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマーコポリマー、カルボマーホモポリマー、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、シリカ化微結晶性セルロース、水素化ココナッツ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固体物、デキストトレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルのコポリマー分散体、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールのグラフトコポリマー、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、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、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースアセテートスクシネット、イヌリン、アルファ-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー分散体、メタクリル酸とアクリル酸エチルのコポリマー分散体、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポリビドン、ブルラン、アクリル酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンデンプン、ヒドロキシプロピルコーンデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンデンプン、エンドウデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、コムギデンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネット、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギネット、アクリル酸ナトリウム、アクリル酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及び含水ラクトースからなる群から独立に選択される、請求項2～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の1%～20%、5%～10%または7%であり、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の1%～20%、5%～10%または7%である、請求項2～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、ヒプロメロースフタレート(HPMCP)、セルロースアセテートフタレートからなる群から選択される賦形剤を含み、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、ヒプロメロースフタレート(HPMCP)、セルロースアセテートフタレートからなる群から選択される賦形剤を含む、請求項2～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティング及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、可塑剤を含み、前記可塑剤は、クエン酸アセチルト

リブチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、ブルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEからなる群から選択される、請求項2～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～15%、10～15%または12%であり、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～15%、10～15%または12%である、請求項2～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングは、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレンオキシド(PEO)、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシルプロピルメチルセルロース(HPMC)、SoluPlus、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アセテートスクシネット(HPMCAS)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、メタクリレート(Eudragit(商標))、酢酸酯酸セルロース(CAB)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(酢酸ビニル)(PVAc)、ポリラクチド(PLA)、ポリグリコリド(PGA)、PLA/PGAとポリカプロラクトン(PCL)とのコポリマー、ポリビニルピロリドン-コ-酢酸ビニル(KolidonVA-64)、ポリレタン、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(無水物-イミド)、ポリ(無水物-エステル)、ポリ(イミノカルボネート)、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(ホスホエステル)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、アルギン酸、カルボマーコポリマー、カルボマー-ホモポリマー、カルボマー-インター-ポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブレート、エチルセルロース水性分散体、エチルセルロース分散体タイプB、モノオレイン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散体、シェラック、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン及びキサンタンガムからなる群から選択される1種以上の賦形剤を含む、請求項2～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記機能性コーティングは、エチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物を含み、ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、70：30～50：50もしくは65：35～55：45であるか、またはヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、60：40もしくは65：35である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4～12%、4.0～5.0%、4.5%、4.5～5.5%、5.0～6.0%または11.5～12.5%である、請求項2～13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

A.(1)前記第1の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び

前記第1の層の総重量の5～10%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；を含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の16～22%であり；

(2) 前記第2の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～10%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4%～12%である、前記機能性コーティングを含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の16～22%である；

B. (1) 前記第1の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の68%～72%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～10%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；を含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の20%～24%であり；

(2) 前記第2の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の68%～72%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～10%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4%～12%である、前記機能性コーティングを含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の20～24%である；または

C. (1) 前記第1の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び

前記第1の層の総重量の6～8%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；を含み、

(2) 前記第2の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の6～8%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.0%～5.0%である、前記機能性コーティングを含む、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、スクロースまたはデンプンを含み；前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、HPCであり；前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーを含み、前記コポリマー中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比は、1:1であり；前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングは、エチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物を含み、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)の重量比は、70:30～50:50もしくは65:35～55:45であるか、または前記重量比は、65:35もしくは60:40である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、10:1～1:1、5:1～1.5:1、もしくは4:1～2:1であるか、または前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、3:1である、請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記第1の医薬ビーズ組成物及び前記第2の医薬ビーズ組成物は、カプセル内にある、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

多発性硬化症を有する対象の治療において使用するための、請求項1～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

1日当たり240mgまたは480mgの活性物質が前記対象に投与される、請求項1～9に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記対象に、前記医薬組成物の有効量が1日当たり1回経口投与される、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

第2の治療剤と組み合わせて使用される、請求項19または20に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記第2の治療剤は、Nrf-2モジュレータである、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記対象は、再発型の多発性硬化症を有するか、または前記対象は、再発寛解型多発性硬化症を有する、請求項 1 9 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 3 7】

実施例 5 . 流動床球状化によるビーズ製剤の調製方法

本発明のビーズ製剤は、G l a t t の C P S ユニットを利用して、フマル酸ジメチル及び賦形剤 (M C C 及び崩壊剤) を溶媒 (水、エタノールまたは A P I) を用いて球状化して 5 0 0 μ m ~ 1 . 5 m m の範囲のサイズを有する球体とすることで調製することができる。

発明の態様

[態様 1] 第 1 の医薬ビーズ組成物及び第 2 の医薬ビーズ組成物を含む医薬組成物であって、前記第 1 の医薬ビーズ組成物が、腸溶性コーティングされた即時放出組成物であり、前記第 2 の医薬ビーズ組成物が、腸溶性コーティングされた制御放出組成物であり、前記第 1 の医薬ビーズ組成物及び前記第 2 の医薬ビーズ組成物の両方が、フマル酸ジメチルを含む、前記医薬組成物。

[態様 2] (1) 前記第 1 の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第 1 の層であって、前記第 1 の層がフマル酸ジメチル及びバインダーを含む、前記第 1 の層；及び

前記第 1 の層を囲む腸溶性コーティング；を含み、

(2) 前記第 2 の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第 1 の層であって、前記第 1 の層がフマル酸ジメチル及びバインダーを含む、前記第 1 の層；

前記第 1 の層を囲む腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングを含む、態様 1 に記載の医薬組成物。

[態様 3] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物のための前記不活性コア、前記第 1 の層及び / または前記腸溶性コーティングは、前記第 2 の医薬ビーズ組成物のための前記不活性コア、前記第 1 の層及び / または前記腸溶性コーティングとは異なる、態様 2 に記載の医薬組成物。

[態様 4] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物のための前記不活性コア、前記第 1 の層及び / または前記腸溶性コーティングは、前記第 2 の医薬ビーズ組成物のための前記不活性コア、前記第 1 の層及び / または前記腸溶性コーティングと同じである、態様 2 に記載の医薬組成物。

[態様 5] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される 1 種以上の不活性物質を含む、態様 2 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 6] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、スクロースまたはデンプンを含む、態様 2 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 7] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 5 ~ 3 0 % である、態様 2 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 8] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 6 % ~ 2 6 % である

、態様 7 に記載の医薬組成物。

[態様 9] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 16 % ~ 22 % である、態様 7 に記載の医薬組成物。

[態様 10] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 20 % ~ 24 % である、態様 7 に記載の医薬組成物。

[態様 11] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、200 ~ 850 μm の直径を有する球体である、態様 2 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 12] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの前記球体は、250 ~ 350 μm 、500 ~ 600 μm または 700 ~ 850 μm の直径を有する、態様 11 に記載の医薬組成物。

[態様 13] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 60 % ~ 80 % である、態様 2 ~ 12 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 14] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 72 % ~ 76 % である、態様 13 に記載の医薬組成物。

[態様 15] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 74 % である、態様 13 に記載の医薬組成物。

[態様 16] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 68 % ~ 72 % である、態様 13 に記載の医薬組成物。

[態様 17] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 70 % である、態様 13 に記載の医薬組成物。

[態様 18] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、アカシア、寒天、アルギン酸、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー分散体、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー、カルボマー、カルボマー-ホモポリマー、カルボマー-インターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、シリカ化微結晶性セルロース、水素化ココナッツ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固形物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルのコポリマー分散体、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールのグラフトコポリマー、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グーガム、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、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースアセテートスクシネート、イヌリン、アルファ-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー分散体、メタクリル酸とアクリル酸エチルのコポリマー分散体、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポリビドン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンデンプン、ヒドロキシプロピルコーンデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンデンプン、エンドウデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、コムギデンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ポリビニルピロリドン (P V P)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロ

ースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギネート、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及び含水ラクトースからなる群から選択される、態様2～17のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様19]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、態様18に記載の医薬組成物。

[態様20]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の1%～20%である、態様2～19のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様21]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5%～10%である、態様20に記載の医薬組成物。

[態様22]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の7%である、態様20に記載の医薬組成物。

[態様23]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、ヒプロメロースフタレート(HMCP)、セルロースアセテートフタレートからなる群から選択される賦形剤を含む、態様2～22のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様24]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーを含む、態様23に記載の医薬組成物。

[態様25]前記コポリマー中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比は、0.8：1～1.2：1である、態様24に記載の医薬組成物。

[態様26]前記コポリマー中の前記メタクリル酸の前記メタクリル酸メチルに対する比は、1：1である、態様24に記載の医薬組成物。

[態様27]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、可塑剤を含む、態様2～26のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様28]前記可塑剤は、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、ブルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEからなる群から選択される、態様27に記載の医薬組成物。

[態様29]前記可塑剤は、クエン酸トリエチルである、態様28に記載の医薬組成物。

[態様30]前記第1の医薬ビーズ組成物の前記腸溶性コーティング中の前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーに対する前記クエン酸トリエチルの重量比は、1：1～1：20である、態様29に記載の医薬組成物。

[態様31]前記第1の医薬ビーズ組成物の前記腸溶性コーティング中の前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーに対する前記クエン酸トリエチルの重量比は、1：5である、態様29に記載の医薬組成物。

[態様32]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～15%である、態様2～31のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様33]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の10～15%である、態様32に記載の医薬組成物。

[態様34]前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第1の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の12%である、態様33に記載の医薬組成物。

[態様 3 5] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される 1 種以上の不活性物質を含む、態様 3 ~ 3 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 3 6] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、スクロースまたはデンプンを含む、態様 2 ~ 3 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 3 7] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 5 % ~ 3 0 % である、態様 2 ~ 3 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 3 8] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 6 % ~ 2 6 % である、態様 3 7 に記載の医薬組成物。

[態様 3 9] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 6 % ~ 2 2 % である、態様 3 7 に記載の医薬組成物。

[態様 4 0] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 2 0 % ~ 2 4 % である、態様 3 7 に記載の医薬組成物。

[態様 4 1] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、2 0 0 ~ 8 5 0 μm の直径を有する球体である、態様 2 ~ 4 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 4 2] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアの前記球体は、2 5 0 ~ 3 5 0 μm 、5 0 0 ~ 6 0 0 μm または 7 0 0 ~ 8 5 0 μm の直径を有する、態様 4 1 に記載の医薬組成物。

[態様 4 3] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、態様 2 ~ 4 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様 4 4] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 7 2 % ~ 7 6 % である、態様 4 3 に記載の医薬組成物。

[態様 4 5] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 7 4 % である、態様 4 3 に記載の医薬組成物。

[態様 4 6] 前記第 1 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 1 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 6 8 % ~ 7 2 % である、態様 4 3 に記載の医薬組成物。

[態様 4 7] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中のフマル酸ジメチルの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 7 0 % である、態様 4 3 に記載の医薬組成物。

[態様 4 8] 前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、アカシア、寒天、アルギン酸、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー分散体、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー、カルボマー、カルボマー-ホモポリマー、カルボマー-インター-ポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、シリカ化微結晶性セルロース、水素化ココナッツ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固形物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルのコポリマー分散体、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールのグラフトコポリマー、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グーガム、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、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースアセテートスクシネット、イヌリン、アルファ-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー分散体、メタクリル酸とアクリル酸エチルのコポリマー分散体、メチルセルロース、

水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポリビドン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンデンプン、ヒドロキシプロピルコーンデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンデンプン、エンドウデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、コムギデンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネット、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギネット、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及び含水ラクトースからなる群から選択される、態様2～47のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様49]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、態様48に記載の医薬組成物。

[態様50]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の1%～20%である、態様2～49のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様51]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5%～10%である、態様50に記載の医薬組成物。

[態様52]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の7%である、態様50に記載の医薬組成物。

[態様53]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、ヒプロメロースフタレート(HPMCP)、セルロースアセテートフタレートからなる群から選択される賦形剤を含む、態様2～52のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様54]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーを含む、態様53に記載の医薬組成物。

[態様55]前記コポリマー中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比は、0.8：1～1.2：1である、態様54に記載の医薬組成物。

[態様56]前記コポリマー中の前記メタクリル酸の前記メタクリル酸メチルに対する比は、1：1である、態様54に記載の医薬組成物。

[態様57]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、可塑剤を含む、態様2～56のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様58]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記可塑剤は、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEからなる群から選択される、態様57に記載の医薬組成物。

[態様59]前記可塑剤は、クエン酸トリエチルである、態様58に記載の医薬組成物。

[態様60]前記第2の医薬ビーズ組成物の前記腸溶性コーティング中の前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーに対する前記クエン酸トリエチルの重量比は、1：1～1：20である、態様59に記載の医薬組成物。

[態様61]前記第2の医薬ビーズ組成物の前記腸溶性コーティング中の前記メタクリル

酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーに対する前記クエン酸トリエチルの重量比は、1:5である、態様59に記載の医薬組成物。

[態様62]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5~15%である、態様2~61のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様63]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の10~15%である、態様62に記載の医薬組成物。

[態様64]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の12%である、態様63に記載の医薬組成物。

[態様65]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングは、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレンオキシド(PEO)、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシルプロピルメチルセルロース(HPMC)、SoluPlus、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アセテートスクシネット(HPMCAS)、エチレン酢酸ビニル(EEVA)、メタクリレート(Eudragit(商標))、酢酸酪酸セルロース(CAB)、酢酸タル酸セルロース(CAP)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(酢酸ビニル)(PVAc)、ポリラクチド(PLA)、ポリグリコリド(PGA)、PLA/PGAとポリカブロラクトン(PCL)とのコポリマー、ポリビニルピロリドン-コ-酢酸ビニル(Kolidon VA-64)、ポリレタン、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(無水物-イミド)、ポリ(無水物-エステル)、ポリ(イミノカルボネート)、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(ホスホエステル)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、アルギン酸、カルボマーコポリマー、カルボマー-ホモポリマー、カルボマー-インター-ポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブレート、エチルセルロース水性分散体、エチルセルロース分散体タイプB、モノオレイン酸グリセリル、グーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散体、シェラック、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン及びキサンタンガムからなる群から選択される1種以上の賦形剤を含む、態様2~64のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様66]前記機能性コーティングは、エチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物を含む、態様65に記載の医薬組成物。

[態様67]前記機能性コーティングは、ETHOCEL(商標)10(80%のトルエン及び20%のエタノール中の5重量%溶液で9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(水中の5重量%溶液で150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含む、態様66に記載の医薬組成物。

[態様68]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、70:30~50:50である、態様66または67に記載の医薬組成物。

[態様69]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、65:35~55:45である、態様68に記載の医薬組成物。

[態様70]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、60:40である、態様68に記載の医薬組成物。

[態様71]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比は、65:35である、態様68に記載の医薬組成物。

[態様72]前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4~12%である、態様2~71のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様73]前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.0~5.0%である、態様72に記載の

医薬組成物。

[態様 7 4] 前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 4 . 5 % である、態様 7 3 に記載の医薬組成物。

[態様 7 5] 前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 4 . 5 ~ 5 . 5 % である、態様 7 2 に記載の医薬組成物。

[態様 7 6] 前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 5 . 0 ~ 6 . 0 % である、態様 7 2 に記載の医薬組成物。

[態様 7 7] 前記機能性コーティングの重量百分率は、前記第 2 の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 1 . 5 ~ 1 2 . 5 % である、態様 7 2 に記載の医薬組成物。

[態様 7 8] (1) 前記第 1 の医薬ビーズ組成物は :

不活性コア ;

前記不活性コアを取り囲む第 1 の層であって、前記第 1 の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 7 2 % ~ 7 6 % であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 5 ~ 1 0 % である、前記第 1 の層 ;

前記第 1 の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 1 ~ 1 3 % である、前記腸溶性コーティング ; を含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 6 ~ 2 2 % であり ;

(2) 前記第 2 の医薬ビーズ組成物は :

不活性コア ;

前記不活性コアを取り囲む第 1 の層であって、前記第 1 の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 7 2 % ~ 7 6 % であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 5 ~ 1 0 % である、前記第 1 の層 ;

前記第 1 の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 1 ~ 1 3 % である、前記腸溶性コーティング ; 及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 4 % ~ 1 2 % である、前記機能性コーティングを含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 6 ~ 2 2 % である、態様 1 に記載の医薬組成物。

[態様 7 9] (1) 前記第 1 の医薬ビーズ組成物は :

不活性コア ;

前記不活性コアを取り囲む第 1 の層であって、前記第 1 の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 6 8 % ~ 7 2 % であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 5 ~ 1 0 % である、前記第 1 の層 ;

前記第 1 の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 1 1 ~ 1 3 % である、前記腸溶性コーティング ; を含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第 1 の層の総重量の 2 0 % ~ 2 4 % であり ;

(2) 前記第 2 の医薬ビーズ組成物は :

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の68%～72%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5～10%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4%～12%である、前記機能性コーティングを含み、

前記不活性コアの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の20～24%である、態様1に記載の医薬組成物。

[態様80]前記第2の医薬ビーズ組成物について、前記機能性コーティングの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.0%～5.0%である、態様78または79に記載の医薬組成物。

[態様81]前記第2の医薬ビーズ組成物について、前記機能性コーティングの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.5%である、態様78または79に記載の医薬組成物。

[態様82]前記第2の医薬ビーズ組成物について、前記機能性コーティングの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.5%～5.5%である、態様78または79に記載の医薬組成物。

[態様83]前記第2の医薬ビーズ組成物について、前記機能性コーティングの重量百分率は、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の5.0%である、態様78または79に記載の医薬組成物。

[態様84]（1）前記第1の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の6～8%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；を含み、

（2）前記第2の医薬ビーズ組成物は：

不活性コア；

前記不活性コアを取り囲む第1の層であって、前記第1の層が、フマル酸ジメチル及びバインダーを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の72%～76%であり、前記バインダーの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の6～8%である、前記第1の層；

前記第1の層を取り囲む腸溶性コーティングであって、前記腸溶性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の11～13%である、前記腸溶性コーティング；及び

前記腸溶性コーティングを取り囲む機能性コーティングであって、前記機能性コーティングの重量百分率が、前記不活性コア及び前記第1の層の総重量の4.0%～5.0%である、前記機能性コーティングを含む、態様1に記載の医薬組成物。

[態様85]前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記不活性コアは、スクロースまたはデンプンを含み；前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記バインダーは、HPMCであり；前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーを含み、前記コポリマー中の

メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比は、1：1であり；前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングは、エチルセルロース（E C）とヒドロキシプロピルセルロース（H P C）との混合物を含み、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）に対するエチルセルロース（E C）の重量比は、70：30～50：50である、態様78～84のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様86]ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）に対するエチルセルロース（E C）の重量比は、65：35～55：45である、態様85に記載の医薬組成物。

[態様87]ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）に対するエチルセルロース（E C）の重量比は、65：35である、態様85に記載の医薬組成物。

[態様88]ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）に対するエチルセルロース（E C）の重量比は、60：40である、態様85に記載の医薬組成物。

[態様89]前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、クエン酸トリエチルを更に含む、態様78～88のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様90]前記第1及び前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記腸溶性コーティングは、クエン酸トリエチルを更に含み、クエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーの重量比は、5：1であり；前記第2の医薬ビーズ組成物中の前記機能性コーティングは、E T H O C E L（商標）10（80%のトルエン及び20%のエタノール中の5重量%溶液で9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー）とJ F K l u c e l（登録商標）（水中の5重量%溶液で150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー）との混合物を含み、J F K l u c e l（登録商標）に対するE T H O C E L（商標）10の重量比は、60：40である、態様89に記載の医薬組成物。

[態様91]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：1～99：1である、態様1～90のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様92]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、10：1～1：1である、態様91に記載の医薬組成物。

[態様93]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、5：1～1.5：1である、態様91に記載の医薬組成物。

[態様94]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、4：1～2：1である、態様91に記載の医薬組成物。

[態様95]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、3：1である、態様91に記載の医薬組成物。

[態様96]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：1～1：99である、態様1～90のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様97]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：1～1：10である、態様96に記載の医薬組成物。

[態様98]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：1.5～1：5である、態様96に記載の医薬組成物。

[態様99]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：2～1：4である、態様96に記載の医薬組成物。

[態様100]前記第2の医薬ビーズ組成物に対する前記第1の医薬ビーズ組成物の重量比は、1：3である、態様96に記載の医薬組成物。

[態様101]前記第1の医薬ビーズ組成物及び前記第2の医薬ビーズ組成物は、カプセル内にある、態様1～100のいずれかに記載の医薬組成物。

[態様102]多発性硬化症を有する対象を治療する方法であって、態様1～101のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む、前記方法。

[態様103]1日当たり240mgの活性物質が前記対象に投与される、態様102に記載の方法。

[態様104]1日当たり480mgの活性物質が前記対象に投与される、態様102に記載の方法。

[態様 1 0 5] 前記対象に、前記医薬組成物の有効量が 1 日当たり 1 回経口投与される、
態様 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 0 6] 前記対象に、第 2 の治療剤が投与される、態様 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 0 7] 前記第 2 の治療剤は、N r f - 2 モジュレータである、態様 1 0 6 に記載の方法。

[態様 1 0 8] 前記対象は、再発型の多発性硬化症を有する、態様 1 0 2 ~ 1 0 7 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 0 9] 前記対象は、再発寛解型多発性硬化症を有する、態様 1 0 8 に記載の方法。