

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6562907号  
(P6562907)

(45) 発行日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日(2019.8.2)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>A61K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/5377
<b>A61K 47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/36
<b>A61K 47/26</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/26
<b>A61K 47/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/12
<b>A61K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 9/48

請求項の数 58 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-521344 (P2016-521344)  
 (86) (22) 出願日 平成26年10月7日 (2014.10.7)  
 (65) 公表番号 特表2016-532657 (P2016-532657A)  
 (43) 公表日 平成28年10月20日 (2016.10.20)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/059424  
 (87) 國際公開番号 WO2015/054199  
 (87) 國際公開日 平成27年4月16日 (2015.4.16)  
 審査請求日 平成29年10月5日 (2017.10.5)  
 (31) 優先権主張番号 61/888,419  
 (32) 優先日 平成25年10月8日 (2013.10.8)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73) 特許権者 509307635  
 セルジーン コーポレイション  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー O 7  
 9 0 1, サミット, モ里斯 アベニュー  
 8 6  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 ダルシャン パリクフ  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O  
 8 8 0 7 ブリッジウォーター ブルーム  
 ドライブ 1 6 0 5  
 (72) 発明者 アニル メノン  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O  
 8 8 3 6 マーティンスビル メリアム  
 ドライブ 1 7 1 7

最終頁に続く

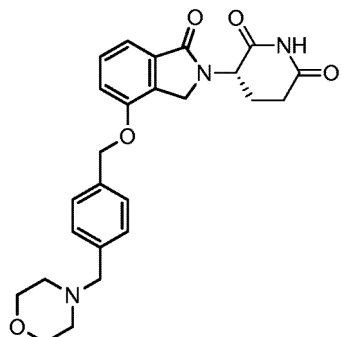
(54) 【発明の名称】 (S) - 3 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) - 1 - オキソイソインド  
 リン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンの製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

カプセル形態の経口製剤であって、1)該製剤の総重量の約0.1乃至約3重量%の量の下記構造の化合物A:

## 【化1】



10

又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物と；2)該製剤の総重量の約90乃至99.9重量%の量の担体又は賦形剤であって、澱粉と乳糖との混合物である前記担体又は賦形剤と；3)滑沢剤であって、ステアリン酸である前記滑沢剤とを含む、前記経口製剤。

20

## 【請求項 2】

化合物Aが、前記製剤の総重量の約0.1乃至約1重量%の量で存在する、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 3】

前記担体又は賦形剤が、前記製剤の総重量の約95乃至約99.9重量%の量で存在する、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 4】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約1:1乃至約5:1である、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 5】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約3:1である、請求項4記載の経口製剤。

## 【請求項 6】

前記澱粉が、アルファ化澱粉である、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 7】

前記乳糖が、無水乳糖である、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 8】

前記滑沢剤が、前記製剤の総重量の0.01乃至1重量%の量で存在する、請求項1記載の経口製剤。

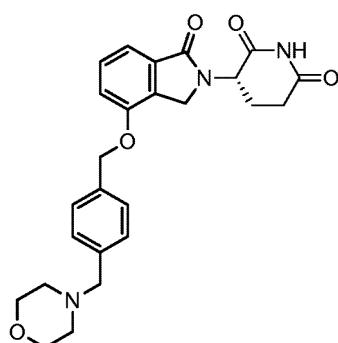
## 【請求項 9】

前記滑沢剤が、前記製剤の総重量の0.1乃至0.5重量%の量で存在する、請求項8記載の経口製剤。

## 【請求項 10】

約75mgの重さがあり、且つ、1)0.3mgの化合物Aを提供する量の、下記構造の化合物A：

## 【化 2】



又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物と；2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤であって、澱粉と乳糖との混合物である前記担体又は賦形剤と；3)滑沢剤であって、ステアリン酸である前記滑沢剤とを含む、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項 11】

前記澱粉が、アルファ化澱粉である、請求項10記載の経口製剤。

## 【請求項 12】

前記アルファ化澱粉が、約18.075mgの量で存在する、請求項11記載の経口製剤。

## 【請求項 13】

前記ステアリン酸が、約0.225mgの量で存在する、請求項10記載の経口製剤。

## 【請求項 14】

前記乳糖が、無水乳糖である、請求項10記載の経口製剤。

## 【請求項 15】

前記無水乳糖が、前記製剤の総重量を約75mgとする量で存在する、請求項14記載の経

10

20

30

40

50

口製剤。

【請求項 1 6】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約1:1乃至約5:1である、請求項 1 0 記載の経口製剤。

【請求項 1 7】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約3:1である、請求項 1 6 記載の経口製剤。

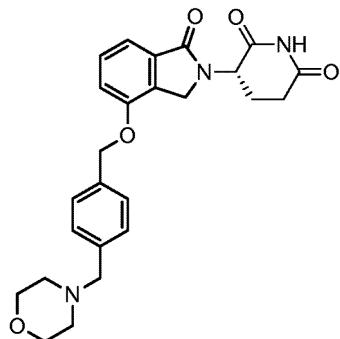
【請求項 1 8】

サイズ4以上のカプセルの形態である、請求項 1 0 記載の経口製剤。

【請求項 1 9】

約75mgの重さがあり、且つ、1)0.1mgの化合物Aを提供する量の、下記構造の化合物A：

【化 3】



10

20

又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物と；2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤であって、澱粉と乳糖との混合物である前記担体又は賦形剤と；3)滑沢剤であって、ステアリン酸である前記滑沢剤とを含む、請求項 1 記載の経口製剤。

【請求項 2 0】

前記澱粉が、アルファ化澱粉である、請求項 1 9 記載の経口製剤。

【請求項 2 1】

前記アルファ化澱粉が、約18.75mgの量で存在する、請求項 2 0 記載の経口製剤。

30

【請求項 2 2】

前記ステアリン酸が、約0.225mgの量で存在する、請求項 1 9 記載の経口製剤。

【請求項 2 3】

前記乳糖が、無水乳糖である、請求項 1 9 記載の経口製剤。

【請求項 2 4】

前記無水乳糖が、前記製剤の総重量を約75mgとする量で存在する、請求項 2 3 記載の経口製剤。

【請求項 2 5】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約1:1乃至約5:1である、請求項 1 9 記載の経口製剤。

40

【請求項 2 6】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約3:1である、請求項 2 5 記載の経口製剤。

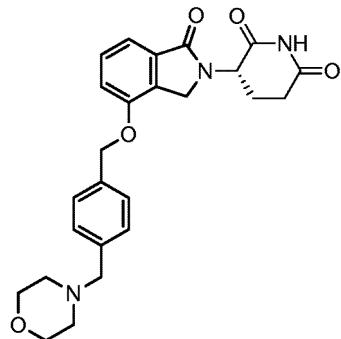
【請求項 2 7】

サイズ4以上のカプセルの形態である、請求項 1 9 記載の経口製剤。

【請求項 2 8】

約150mgの重さがあり、且つ、1)0.2mgの化合物Aを提供する量の、下記構造の化合物A：

## 【化4】



10

又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物と；2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤であって、澱粉と乳糖との混合物である前記担体又は賦形剤と；3)滑沢剤であって、ステアリン酸である前記滑沢剤とを含む、請求項1記載の経口製剤。

## 【請求項29】

前記澱粉が、アルファ化澱粉である、請求項28記載の経口製剤。

## 【請求項30】

前記アルファ化澱粉が、約37.5mgの量で存在する、請求項29記載の経口製剤。

20

## 【請求項31】

前記ステアリン酸が、約0.45mgの量で存在する、請求項28記載の経口製剤。

## 【請求項32】

前記乳糖が、無水乳糖である、請求項28記載の経口製剤。

## 【請求項33】

前記無水乳糖が、前記製剤の総重量を約150mgとする量で存在する、請求項32記載の経口製剤。

## 【請求項34】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約1:1乃至約5:1である、請求項28記載の経口製剤。

30

## 【請求項35】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約3:1である、請求項34記載の経口製剤。

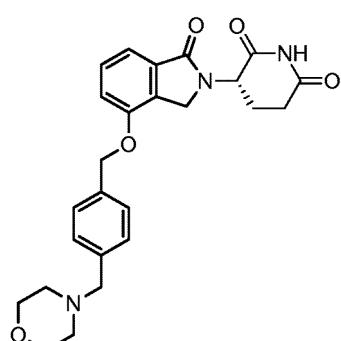
## 【請求項36】

サイズ3以上のカプセルの形態である、請求項28記載の経口製剤。

## 【請求項37】

約125mgの重さがあり、且つ、1)0.5mgの化合物Aを提供する量の、下記構造の化合物A：

## 【化5】



40

又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしく

50

はラセミ混合物と；2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤であって、澱粉と乳糖との混合物である前記担体又は賦形剤と；3)滑沢剤であって、ステアリン酸である前記滑沢剤とを含む、請求項1記載の経口製剤。

【請求項38】

前記澱粉が、アルファ化澱粉である、請求項37記載の経口製剤。

【請求項39】

前記アルファ化澱粉が、約31.25mgの量で存在する、請求項38記載の経口製剤。

【請求項40】

前記ステアリン酸が、約0.375mgの量で存在する、請求項37記載の経口製剤。

【請求項41】

前記乳糖が、無水乳糖である、請求項37記載の経口製剤。

10

【請求項42】

前記無水乳糖が、前記製剤の総重量を約125mgとする量で存在する、請求項41記載の経口製剤。

【請求項43】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約1:1乃至約5:1である、請求項37記載の経口製剤。

【請求項44】

前記製剤中における乳糖：澱粉の重量比率が、約3:1である、請求項43記載の経口製剤。

20

【請求項45】

サイズ3以上のカプセルの形態である、請求項37記載の経口製剤。

【請求項46】

疾患又は障害を治療、予防、又は管理するための方法における使用のための請求項1乃至45のいずれか一項記載の経口製剤であって、当該方法は、患者に当該経口製剤を投与することを含み、当該疾患又は障害は、癌、ループス、強皮症、凍傷状狼瘡、又はサルコイドーシスである、経口製剤。

【請求項47】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、血液感染性腫瘍である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

30

【請求項48】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、骨髄腫、白血病、又はリンパ腫である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

【請求項49】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、固体腫瘍である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

【請求項50】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、腋窩癌、又は腎臓癌である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

【請求項51】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽細胞腫である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

40

【請求項52】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、非ホジキンリンパ腫である、請求項46記載の使用のための経口製剤。

【請求項53】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項52記載の使用のための経口製剤。

【請求項54】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化されたB細胞のフェノタイプを有するリ

50

ンパ腫である、請求項 5 3 記載の使用のための経口製剤。

【請求項 5 5】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8又はOCI-Ly10細胞株中で過剰発現された1種以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられている、請求項 5 4 記載の使用のための経口製剤。

【請求項 5 6】

前記疾患又は障害が、癌であり、該癌が、多発性骨髄腫である、請求項 4 6 記載の使用のための経口製剤。

【請求項 5 7】

前記癌が、再発したか又は難治性である、請求項 4 6 乃至 5 6 のいずれか一項記載の使用のための経口製剤。

10

【請求項 5 8】

前記癌が、薬物抵抗性である、請求項 4 6 乃至 5 7 のいずれか一項記載の使用のための経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2013年10月8日に出願された米国仮出願第61/888,419号に対して優先権を主張しており、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【0 0 0 2】

20

1. 技術分野

本明細書において提供されるのは、(S)-3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン又はCC-220の製剤及び剤形である。当該製剤及び剤形の使用方法も、本明細書において提供される。

【背景技術】

【0 0 0 3】

2. 背景

薬物は、通常は、多様で且つ特異的な薬剤機能を果たす1つ以上の他の薬剤との組み合わせにおいて、製剤の一部として投与される。様々なタイプの剤形が、医薬品賦形剤の選択的使用を通じて作製され得る。医薬品賦形剤は様々な機能を有しており且つ多くの異なる方法、例えば、可溶化、希釈、増粘、安定化、防腐、着色、着香、その他で医薬品製剤に貢献する。活性薬物を製剤化する際に一般的に考慮される性質は、剤形の生物学的利用能、製造の容易さ、投与の容易さ、及び安定性を含む。製剤化される活性薬物の様々な性質のために、剤形は、通常は、有利な物理的且つ薬剤学的性質を達成するために、活性薬物に特異的に合うように調整する医薬品賦形剤を必要とする。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

CC-220としても知られている(S)-3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(「化合物A」)は、LPSで刺激されたhPBMC及びヒト全血中において、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、及び他の炎症性サイトカイン類を著しく阻害する免疫調節化合物である。TNF- $\alpha$ は、急性炎症の間にマクロファージ及び単球によって生産され且つ細胞内における様々なシグナル伝達事象の原因である炎症性サイトカインである。TNF- $\alpha$ は、癌、炎症性及び免疫関連疾患において、病理学的役割を果たす。理論によって制限されることなしに、化合物Aによって発揮される生物学的効果の1つは、TNF- $\alpha$ の合成の低減である。化合物Aは、これらの状況下において、TNF- $\alpha$  mRNAの分解を亢進させ且つまたIL-1 $\beta$ を強く阻害し且つIL-10を刺激する。さらに、何らかの具体的理論によって制限されることなく、化合物Aは、T細胞の強力な共刺激剤であり且つ適切な状況下において用量依存的方法で細胞増殖を亢進させる。加えて、理論によって制限されることなしに、化合物Aによって発揮される生物学的効果は、これらに限定されないが、

40

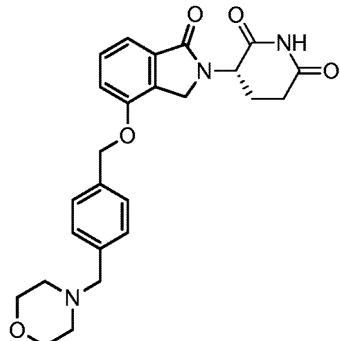
50

血管新生阻害及び免疫調節効果を包含する。

【0005】

(S)-3-((4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン及びその製造方法は、例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている米国特許公開第2011/0196150号に記載されている。化合物Aは、次の構造を有する：

【化1】



10

化合物A

【0006】

20

その多様な薬理学的特性のために、化合物Aは、様々な疾患又は障害を治療し、予防し、及び／又は管理するにおいて有用である。しかしながら、化合物Aは、加水分解され易く且つ化学安定性の課題をもたらす。それゆえ、有利な物理的且つ薬剤学的性質を有する化合物Aの剤形に関して、必要が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

3. 要約

本明細書において提供されるのは、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物の薬学的剤形である。

30

【0008】

また、本明細書において提供されるのは、本明細書に記載された剤形において、治療有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を投与することを含む、免疫関連疾患及び炎症性疾患に関連した疾患、障害及び／又は状態を治療、管理、改善及び／又は予防する方法である。

【0009】

本明細書に記載された剤形において、治療又は予防に有効な量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を投与することにより、治療、管理、又は予防され得る、炎症性及び免疫関連疾患又は障害の例は、これらに限定されないが、ループス、強皮症、凍傷状狼瘡、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、ANCA誘導脈管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、シェーグレン症候群、ANCA誘導脈管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群（原発性又は続発性）、喘息、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋ミオパチー、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髓性多発神経炎、良性粘膜類天疱瘡（cicatrical pemphigoid）（例えば、粘膜類天疱瘡）、寒冷凝集素症、デゴス病、ヘルペス状皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、本態性混合型クリオグロブリン血症、グッドパスチャー症候群、グレーブ

40

50

ス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎（橋本病；自己免疫性甲状腺炎）、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性関節炎、扁平苔癬、メニエール病、混合性結合組織病、限局性強皮症（morephea）、ナルコレプシー、神経性筋緊張病、小児自己免疫性神経精神疾患（PANDAs）、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、レイノー病（レイノー現象）、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身硬直症候群（メルシュ・ヴォルトマン症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、ブドウ膜炎、脈管炎（例えば、エリテマトーデスに関連していない脈管炎）、白斑、及び／又はウェゲナー肉芽腫症を包含する。

## 【0010】

10

また、本明細書において提供されるのは、原発性及び転移性の癌も、難治性、再発性又は従来の化学療法に対して抵抗性の癌も含めて、癌を治療、管理、改善及び／又は予防する方法であり、当該方法は、そのような治療又は予防が必要な患者に、治療又は予防に有効な量の(S)-3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、即ち化合物Aを、本明細書に記載された剤形において投与することを含む。

## 【0011】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、及び固体腫瘍の治療又は管理のための方法である。

## 【0012】

20

リンパ腫は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、AIDS関連リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、バーキット様リンパ腫（小非開裂細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、鼻T細胞リンパ腫、小児リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、形質転換リンパ腫、治療に関連したT細胞リンパ腫及びヴァルデンストレームのマクログロブリン血症からなる群から選択される。

## 【0013】

白血病は、急性骨髓性白血病（AML）、T細胞白血病、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）及び急性リンパ性白血病（ALL）からなる群から選択される。

30

## 【0014】

固体腫瘍は、黒色腫、頭頸部腫瘍、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、及び肝細胞癌からなる群から選択される。

## 【0015】

癌は、進行性悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、膠芽細胞腫多形型、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成性乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューカスC&D大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髓芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァンデンストレームのマクログロブリン血症、くすぶり型骨髓腫、無痛性骨髓腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、又は平滑筋腫である。

40

## 【0016】

本発明の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、本明細書に開示さ

50

れたすべての疾患、障害又は状態の治療における使用のために意図されている。

【0017】

3.1. 定義

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、ある化合物を「実質的に含まない」組成物は、約20重量%未満、好ましくは約15重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、より好ましくは約7重量%未満、さらにより好ましくは約5重量%未満、そして最も好ましくは約3重量%未満の当該化合物を含む組成物を意味する。

【0018】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「立体異性的に純粋」という用語は、ある化合物の1つの立体異性体を含み且つ当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有するある化合物の立体異性的に純粋な組成物は、当該化合物の反対の光学異性体を実質的に含まないであろう。2つのキラル中心を有するある化合物の立体異性的に純粋な組成物は、当該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないであろう。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、当該化合物の1つの立体異性体を約80重量%超で且つ当該化合物の他の立体異性体を約20重量%未満で、好ましくは当該化合物の1つの立体異性体を約85重量%超で且つ当該化合物の他の立体異性体を約15重量%未満で、より好ましくは当該化合物の1つの立体異性体を約90重量%超で且つ当該化合物の他の立体異性体を約10重量%未満で、さらにより好ましくは当該化合物の1つの立体異性体を約95重量%超で且つ当該化合物の他の立体異性体を約5重量%未満で、そして最も好ましくは当該化合物の1つの立体異性体を約97重量%超で且つ当該化合物の他の立体異性体を約3重量%未満で含む。

【0019】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「光学異性的に純粋」という用語は、1つのキラル中心を有するある化合物の立体異性的に純粂な組成物を意味する。

【0020】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「ラセミ混合物」という用語は、一対の光学異性体の等モル混合物を示している。

【0021】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本明細書において使用される場合、これらに限定されないが、サリドマイドの酸性又は塩基性部分の塩を包含する。塩基性部分は、様々な無機及び有機酸とともに、様々な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容され得る酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性酸付加塩、即ち、薬学的に許容され得る陰イオンを含む塩を形成するものである。適切な有機酸は、これらに限定されないが、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、酢酸、ギ酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、桂皮酸、オレイン酸、タンニン酸、アスペラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルクロン酸(glucaronic)、糖酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、又はパモン酸(即ち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)を包含する。適切な無機酸は、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、又は硝酸を包含する。アミン部分を含む化合物は、上で言及した酸に加え、様々なアミノ酸とともに、薬学的に許容され得る塩を形成できる。その性質が酸性である化学的部分は、様々な薬学的に許容され得る陽イオンとともに、塩基性塩を形成することができる。そのような塩の例は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、具体的には、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、又は鉄塩である。

【0022】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「溶媒和物」という用語は

10

20

30

40

50

、本明細書において提供される化合物又はその塩を意味し、それはさらに、化学量論量又は非化学量論量の非共有分子間力によって結合された溶媒を含む。当該溶媒が水である場合、当該溶媒和物は水和物である。

【 0 0 2 3 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「互変異性体」という用語は、容易に相互交換できる (interconvertible) 本明細書で提供される化合物又はその塩の構造異性体を示している。ある化合物は、単一の互変異性体として又は互変異性体の混合物として存在し得る。これは、例えば、イミノ、ケト、又はオキシム基を含む当該化合物中において、プロトン互変異性の；あるいは、芳香族部分を含む当該化合物中において、いわゆる原子価互変異性の形態をとり得る。そのことから、単一の化合物が二以上のタイプの異性を示し得ることが分かる。 10

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「包接化合物 (clathrate)」という用語は、本明細書において提供される化合物又はその塩が、ホスト分子又はホスト分子の格子によって形成されたカゴの中に存在する包接化合物 (an inclusion compound) を示している。

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「プロドラッグ」という用語は、生物学的状態下 (イン・ビトロ又はイン・ビボ) において、加水分解し、酸化し、あるいはさもなくば反応し得るある化合物の誘導体であって、当該化合物を提供するものを意味する。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カーボネート、生物加水分解性ウレイド、及び生物加水分解性ホスフェイト類似体のような生物加水分解性部分を含むサリドマイドの誘導体を包含する。プロドラッグの他の例は、-NO部分、-NO<sub>2</sub>部分、-ONO部分、又は-ONO<sub>2</sub>部分を含むサリドマイドの誘導体を包含する。 20

【 0 0 2 6 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「生物加水分解性カルバメート」、「生物加水分解性カーボネート」、「生物加水分解性ウレイド」、「生物加水分解性ホスフェイト」という用語は、1)当該化合物の生物活性を妨げず、しかし、イン・ビボにおいて、摂取、作用の持続、又は作用の発現のような当該化合物に有利な性質を授け得るか；又は2)生物学的に不活性であるが、イン・ビボにおいて生物学的に活性な化合物に変換される、ある化合物の、それぞれ、カルバメート、カーボネート、ウレイド、又はホスフェイトを意味する。生物加水分解性カルバメートの例は、これらに限定されないが、低級アルキルアミン、置換されたエチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式及び複素環式芳香族アミン、及びポリエーテルアミンを包含する。 30

【 0 0 2 7 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「生物加水分解性エステル」という用語は、1)当該化合物の生物活性を妨げず、しかし、イン・ビボにおいて、取込み、作用の持続、又は作用の発現のような当該化合物に有利な性質を授け得るか；又は2)生物学的に不活性であるが、イン・ビボにおいて生物学的に活性な化合物に変換される、ある化合物のエステルを意味する。生物加水分解性エステルの例は、これらに限定されないが、低級アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、及びコリンエステルを包含する。 40

【 0 0 2 8 】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「生物加水分解性アミド」という用語は、1)当該化合物の生物活性を妨げず、しかし、イン・ビボにおいて、取込み、作用の持続、又は作用の発現のような当該化合物に有利な性質を授け得るか；又は2)生物学的に不活性であるが、イン・ビボにおいて生物学的に活性な化合物に変換される、ある化合物のアミドを意味する。生物加水分解性アミドの例は、これらに限定されないが、低級アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、及びアルキルアミ 50

ノアルキルカルボニルアミドを包含する。

【0029】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「治療する」、「治療している」及び「治療」という用語は、患者がある特定の疾患又は障害に罹患している間に生じるある作用を意図するものであり、その作用は、当該疾患もしくは障害の重症度を低減する、又は、当該疾患もしくは障害の進行を遅らせるかもしくはゆっくりとさせる。

【0030】

本明細書において使用される場合、別途特定されなければ、「予防する」、「予防している」及び「予防」という用語は、疾患もしくは障害の、又はその一もしくは二以上の症状の、発現、再発もしくは広がりの予防を指す。「予防する」、「予防している」及び「予防」という用語は、患者がある特定の疾患又は障害に罹患し始める前に生じるある作用を意図するものであり、その作用は、当該疾患もしくは障害を阻害するか又はその重症度を低減するのである。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、別途特定されなければ、「管理する」、「管理している」及び「管理」という用語は、すでに特定の疾患もしくは障害に罹患しているある患者において、当該特定の疾患もしくは障害の再発を予防すること、及び／又は、特定の疾患もしくは障害に罹患しているある患者が寛解にとどまっている時間を長くすることを包含する。その用語は、当該疾患もしくは障害の閾値、進行及び／又は持続時間を調節すること、又は、ある患者が当該疾患もしくは障害に対応する方法を変更することを包含する。

20

【0032】

本明細書で使用される場合、別途特定されなければ、「約」という用語は、投薬量、量、又はある組成物もしくは剤形の成分の重量%との関係において使用されるとき、当業者によって、特定の投薬量、量、又は重量%から得られるものと同等の薬学的效果を提供すると認識される投薬量、量、又は重量%が包含されることを意味する。具体的には、「約」という用語は、特定の投薬量、量、又は重量%の30%、25%、20%、15%、10%、又は5%以内の投薬量、量、又は重量%が包含されることを意図する。

【0033】

本明細書で使用される場合、別途特定されなければ、「安定な」という用語は、製剤又は剤形との関係で使用されるとき、当該製剤又は剤形の活性成分が、その所望の形態のままであること、例えば、活性成分が、特定の時間可溶化されたままであり、且つ、著しく分解もしくは凝集せず、又はさもなければ変質しないこと（例えば、例えばHPLCによって測定されたとき）を意味する。いくつかの実施態様において、化合物の約70%以上、約80%以上又は約90%以上が、特定の時間の後で可溶化されたままである。本明細書で使用される場合、別途特定されなければ、「治療又は予防有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を投与することを含む、以下に記載された疾患、障害及び／又は状態を治療、管理、改善及び／又は予防する方法」という用語は、治療又は予防有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物が、以下に記載された疾患、障害及び／又は状態を治療、管理、改善及び／又は予防する方法のために使用され得ることをも意味する。

30

【発明を実施するための形態】

【0034】

4. 詳細な説明

本明細書において提供されるのは、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物の医薬組成物及び剤形である。いくつかの実施態様において、当該組成物及び剤形は、患者への経口投与に適する。他の実施態様において、本明細書において提供される当該組成物及び剤形は、有利な物理的及び／又は薬理学的性質を示す。そのような性質は、こ

40

50

れらに限定されないが、アッセイの容易さ、含有量の均一性、製造のための流動特性、崩壊及び生物学的利用能、並びに安定性を包含する。ある種の実施態様において、本明細書において提供される当該組成物及び剤形は、冷却なしに、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月、少なくとも約30ヶ月、又は少なくとも約36ヶ月の保存可能期間を有する。ある種の実施態様において、「冷却なしに」は、20 以上の温度を示す。

#### 【 0 0 3 5 】

また、本明細書において提供されるのは、本明細書において提供される医薬組成物及び剤形を含むキットである。また、本明細書において提供されるのは、疾患又は障害を治療、管理、及び／又は予防する方法であり、当該方法は、それが必要である患者に、本明細書において提供される医薬組成物又は剤形を投与することを含む。

10

#### 【 0 0 3 6 】

##### 4 . 1 組成物及び剤形

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、約0.01、0.02、0.03、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、17、18又は20mg以上の量の活性成分；及び薬学的に許容され得る賦形剤を含み；当該活性成分は、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物である、ヒトへの経口投与に適する単一単位の剤形である。いくつかの実施態様において、活性成分の量は、約0.01乃至約20mg、約0.03乃至約15mg、約0.05乃至約10mg、約0.08乃至約5mg、約0.1mg乃至約10mg、約0.1mg乃至約2mg、又は約0.1乃至約1mgである。一実施態様において、活性成分の量は約0.3mgである。他の実施態様において、活性成分の量は約0.1mgである。他の実施態様において、活性成分の量は約0.2mgである。他の実施態様において、活性成分の量は約0.3mgである。他の実施態様において、活性成分の量は約0.5mgである。

20

#### 【 0 0 3 7 】

本明細書において提供される医薬組成物及び製剤は、それぞれが予め決定された量の活性成分を、粉末として又は顆粒、溶液、又は水性もしくは非水性液体中の懸濁液、水中油型乳化物もしくは油中水型液体乳化物中に含む、カプセル（例えば、ジェルキャップ）、カプレット、錠剤、トローチ、薬用キャンディー、分散剤、及び座薬のような個別の剤形として提供され得る。投与の容易さのために、錠剤、カプレット、及びカプセルが、好ましい経口投薬単位形態の代表である。

30

#### 【 0 0 3 8 】

錠剤、カプレット、及びカプセルは、典型的には、約50mg乃至約500mgの医薬組成物（即ち、活性成分及び賦形剤）を含む。カプセルは、いかなる大きさをもとり得る。標準的なサイズの例は、#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4、及び#5を包含する。例えば、参照によって組み込まれているレミントンの薬科学、1658乃至1659頁（Alfonso Gennaro編、マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルベニア州、第18版、1990）を参照されたい。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるカプセルは、サイズが#1以上、#2以上、#3以上、又は#4以上である。

40

#### 【 0 0 3 9 】

また、本明細書において提供されるのは、活性成分を含む、無水の医薬組成物及び剤形である。水は、いくつかの化合物の分解を促進し得るからである。例えば、水の添加（例えば5%）は、保存可能期間又は経時による製剤の安定性のような特徴を決定するために、保存可能期間、即ち、長期にわたる保存をシミュレーションするための手段として、調剤の分野において広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、Drug Stability: Principles & Practice、第二版、マーセル・デッカー、ニューヨーク、ニューヨーク州、1995、379-80頁を参照されたい。実際、水と熱は、分解を促進する。したがって、製造、処理、包装、貯蔵、輸送、及び製剤の使用の間に、水分及び／又は湿分には一般的に遭遇するので、製剤における水の影響は大きな意義を有し得る。特定の理論によ

50

って制限されることなしに、化合物Aは、加水分解によって容易に分解されることが見いだされており、したがって、剤形におけるすべての成分が無水であるか又は非常に小さい水分含有量を有することが、決定的に重要な意味を持つ。

【0040】

無水の医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製され且つ貯蔵されなければならない。つまり、いくつかの実施態様において、無水の組成物は、水への曝露を防ぐことが知られている材料を使用して包装されて、無水の組成物は適切な方式のキットに組み入れられ得る。適切な包装の例は、これらに限定されないが、密封されているフォイル、プラスチック等、単位用容器、ブリスター包装、及びストリップ包装を包含する。

【0041】

また、この関連で本明細書において提供されるのは、活性成分と賦形剤とを無水又は低水分 / 湿分状況下において混ぜることを通して、活性成分を含む固体の医薬製剤を調製する方法であって、当該成分は実質的に水を含まない方法である。当該方法は、さらに、無水又は非吸湿性の固体製剤を、低水分状況下で包装することを包含し得る。そのような状況を使用することにより、水と接触するリスクが低減され、且つ、活性成分の分解が防止され得るか又は実質的に低減され得る。

【0042】

一実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約10重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約5重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約3重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約3重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約1重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.1乃至約0.5重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.14重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.144重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.4重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.43重量%を構成する。他の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、組成物の総重量の約0.432重量%を構成する。

【0043】

一実施態様において、活性成分及び担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、本明細書の他の個所に記載されているように、直接ブレンドされる。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び / 又は澱粉を含む。一実施態様において、乳糖

10

20

30

40

50

は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

【0044】

一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約70乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約80乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約85乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約90乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の約95乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約99乃至約99.9重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約99.6重量%を構成する。他の実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、組成物の総重量の約99.9重量%を構成する。

【0045】

一実施態様において、本明細書において提供される剤形は、乳糖と澱粉の両者を含む。一実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約70乃至約99.5重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約80乃至約99.5重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約85乃至約99重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約90乃至約99.5重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約95乃至約99.3重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約99乃至約99.5重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約99.3重量%を構成する。他の実施態様において、乳糖と澱粉は、組成物の総重量の約99.5重量%を構成する。

【0046】

一実施態様において、剤形中における乳糖：澱粉の比率は、約1:1乃至約5:1である。一実施態様において、剤形中における乳糖：澱粉の比率は、約3:1である。

【0047】

他の実施態様において、剤形は、滑沢剤を含む。一実施態様において、剤形は、約0.2mgの滑沢剤を含む。他の実施態様において、剤形は、約0.22mgの滑沢剤を含む。他の実施態様において、剤形は、0.225mgの滑沢剤を含む。一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。

【0048】

他の実施態様において、剤形は、滑沢剤を含む。一実施態様において、剤形は、約0.4mgの滑沢剤を含む。他の実施態様において、剤形は、約0.37mgの滑沢剤を含む。他の実施態様において、剤形は、0.375mgの滑沢剤を含む。他の実施態様において、剤形は、約0.45mgの滑沢剤を含む。一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。

【0049】

一実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.01乃至約5重量%を構成する。他の実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.01乃至約1重量%を構成する。他の実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.1乃至約1重量%を構成する。他の実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.1乃至約0.5重量%を構成する。他の実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.2乃至約0.3重量%を構成する。他の実施態様において、滑沢剤、例えば、ステアリン酸は、組成物の総重量の約0.3重量%を構成する。

【0050】

いくつかの実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を100%未満の純度で得ることは一般的であるので、本明細書において提供される製剤又は剤形は

、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を、特定量の100%純粋な化合物Aの効能を提供する量で含む組成物、製剤、又は剤形として定義され得る。

【0051】

例えは、一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1) 化合物A約0.3mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2) 約74.7mgの担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤をそれぞれ含む単一単位の剤形である。一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤の量は、約75mgである。

【0052】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1) 化合物A約0.3mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2) 薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、剤形の総重量は約75mgである。一実施態様において、剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

10

【0053】

剤形の総重量は約75mgであるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約18.075mgの澱粉を含み、且つ、残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

20

【0054】

剤形の総重量は約75mgであり且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は、約0.2mgの量で存在する。一実施態様において、ステアリン酸は、約0.225mgの量で存在する。

【0055】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1) 化合物A約0.3mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得る立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物もしくは包接化合物；2) 約18.075mgのアルファ化澱粉；3) 約0.225mgのステアリン酸、及び4) 剤形の総重量を75mgにする量の無水乳糖を含む剤形である。一実施態様において、剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。

30

【0056】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1) 化合物A約0.1mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2) 約74.9mgの担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤をそれぞれ含む単一単位の剤形である。一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤の量は、約75mgである。

【0057】

40

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1) 化合物A約0.1mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2) 薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、剤形の総重量は、約75mgである。一実施態様において、当該剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

【0058】

剤形の総重量は約75mgであるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両

50

者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約18.75mgの澱粉を含み、且つ残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

#### 【0059】

剤形の総重量は約75mgであり且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は、約0.22mgの量で存在する。一実施態様において、ステアリン酸は、約0.225mgの量で存在する。

#### 【0060】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.1mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；2)約18.75mgのアルファ化澱粉；3)約0.225mgのステアリン酸；及び4)剤形の総重量を75mgにする量の無水乳糖を含む剤形である。一実施態様において、剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。

10

#### 【0061】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.2mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)約149.8mgの担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤をそれぞれ含む単一単位の剤形である。一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤の量は、約150mgである。

20

#### 【0062】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.2mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、剤形の総重量は約150mgである。一実施態様において、剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

#### 【0063】

剤形の総重量は約150mgであるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約37.5mgの澱粉を含み、且つ残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

30

#### 【0064】

剤形の総重量は約46.3mgであり且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は約0.4mgの量で存在する。一実施態様において、ステアリン酸は約0.45mgの量で存在する。

#### 【0065】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.2mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；2)約37.5mgのアルファ化澱粉；3)約0.45mgのステアリン酸；及び4)剤形の総重量を150mgとする量の無水乳糖を含む剤形である。一実施態様において、剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。

40

#### 【0066】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.5mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)約124.5mgの担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤をそれぞれ含む単一単位の剤形である。一実施態様に

50

おいて、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤の量は、約125mgである。

【0067】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.5mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、剤形の総重量は、約125mgである。一実施態様において、剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

【0068】

剤形の総重量は約125mgであるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約31.25mgの澱粉を含み、且つ残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

【0069】

剤形の総重量は約125mgであり且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は約0.37mgの量で存在する。一実施態様において、ステアリン酸は約0.375mgの量で存在する。

【0070】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.5mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；2)約31.25mgのアルファ化澱粉；3)約0.375mgのステアリン酸；及び4)剤形の総重量を125mgとする量の無水乳糖を含む剤形である。一実施態様において、剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。

【0071】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.432重量%の効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

【0072】

化合物Aの総重量%は0.432%であるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約25.0重量%の澱粉を含み、且つ残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。

【0073】

化合物Aの総重量%は0.432%であり且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は0.300%の重量%で存在する。

【0074】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.432重量%を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；2)約25.0重量%のアルファ化澱粉；3)約0.300重量%のステアリン酸；及び4)総重量%を100%とする量の無水乳糖を含む剤形である。

【0075】

10

20

30

40

50

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.144重量%を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る賦形剤を含む剤形である。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤を含む。一実施態様において、賦形剤は、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤と、滑沢剤とを含む。

#### 【0076】

化合物Aの総重量%は0.144%であるという一実施態様において、担体、希釈剤、結合剤、又は充填剤は、乳糖及び／又は澱粉を含む。一実施態様において、賦形剤は、乳糖と澱粉の両者を含む。剤形中に乳糖と澱粉の両者が存在するという一実施態様において、剤形は、約25.0重量%の澱粉を含み、且つ残りの重量は乳糖で満たされている。一実施態様において、乳糖は無水乳糖である。他の実施態様において、澱粉はアルファ化澱粉である。10

#### 【0077】

化合物Aの総重量%は0.144%であり、且つ滑沢剤が存在するという一実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。一実施態様において、ステアリン酸は、0.300%の重量%で存在する。

#### 【0078】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.432重量%を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；2)約25.0重量%のアルファ化澱粉；3)約0.300重量%のステアリン酸；及び4)総重量%を100%とする量の無水乳糖を含む剤形である。20

#### 【0079】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、化合物A約0.3mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を含む剤形であり、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。いくつかの実施態様において、剤形は、乳糖及び／又は澱粉を含む。剤形中に澱粉と乳糖の両者が存在するという一実施態様において、澱粉は約18mgの量で存在し、且つ、乳糖は組成物の総重量を約75mgとする量で存在する。いくつかの実施態様において、剤形は、さらに、約0.22mg又は約0.225mgの量でステアリン酸を含む。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.3mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物、約18.075mgのアルファ化澱粉；約0.225mgのステアリン酸；及び剤形の総重量を75mgとする量の無水乳糖を含む剤形であり；ここで、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。一実施態様において、剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。30

#### 【0080】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、化合物A約0.1mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を含む剤形であり、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。いくつかの実施態様において、剤形は、乳糖及び／又は澱粉を含む。剤形中に澱粉と乳糖の両者が存在するという一実施態様において、澱粉は約18.75mgの量で存在し、且つ、乳糖は組成物の総重量を約75mgとする量で存在する。いくつかの実施態様において、剤形は、さらに、約0.22mg又は約0.225mgの量でステアリン酸を含む。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.1mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物、約18.75mgのアルファ化澱粉；約0.225mgのステアリン酸；及び剤形の総重量を75mgとする量の無水乳糖を含む剤形であり；ここで、4050

当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。一実施態様において、当該剤形は、サイズ#4以上のカプセル中での投与に適する。

#### 【0081】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、化合物A約0.2mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を含む剤形であり、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。いくつかの実施態様において、剤形は、乳糖及び/又は澱粉を含む。剤形中に澱粉と乳糖の両者が存在するという一実施態様において、澱粉は約37.5mgの量で存在し、且つ、乳糖は組成物の総重量を約150mgとする量で存在する。いくつかの実施態様において、剤形は、さらに、約0.4mg又は約0.45mgの量のステアリン酸を含む。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.2mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物、約37.5mgのアルファ化澱粉；約0.45mgのステアリン酸；及び剤形の総重量を150mgとする量の無水乳糖を含む剤形であり；ここで、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。一実施態様において、当該剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。

10

#### 【0082】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、化合物A約0.5mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を含む剤形であり、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。いくつかの実施態様において、剤形は、乳糖及び/又は澱粉を含む。剤形中に澱粉と乳糖の両者が存在するという一実施態様において、澱粉は約31.25mgの量で存在し、且つ、乳糖は組成物の総重量を約125mgとする量で存在する。いくつかの実施態様において、剤形は、さらに、約0.37mg又は約0.375mgの量のステアリン酸を含む。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるのは、1)化合物A約0.5mgの効能を提供する量で存在する化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物、約31.25mgのアルファ化澱粉；約0.375mgのステアリン酸；及び剤形の総重量を125mgとする量の無水乳糖を含む剤形であり；ここで、当該剤形は、冷却なしで、少なくとも約12、約24、又は約36ヶ月の期間、安定である。一実施態様において、剤形は、サイズ#3以上のカプセル中での投与に適する。

20

#### 【0083】

##### 4.1.1 第二の活性薬剤

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物の組成物及び剤形であり、当該組成物又は剤形は、さらに、1つ以上の第二の活性薬剤を含み得る。ある種の組み合わせが、特定のタイプの疾患又は障害、並びにそのような疾患又は障害と関連した状態及び症状の治療において、相乗的に働き得る。化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物は、ある種の第二の活性薬剤に関連する副作用を緩和するようにも働き得、そしてその逆も同様である。

30

#### 【0084】

本明細書において提供される製剤及び剤形に含まれ得る具体的な第二の活性化合物は、治療され、予防され又は管理される具体的な症状に応じて多様である。

40

#### 【0085】

例えば、第3節以下において言及されているような疾患、障害もしくは状態、例えば、癌、の治療、予防もしくは管理のための第二の活性薬剤は、これらに限定されないが：セマクサニブ；シクロスボリン；エタネルセプト；ドキシサイクリン；ボルテゾミブ；アシビシン；アクラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイ

50

キン；アルトレタミン；アムボマイシン；酢酸アメタントロン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマstattt；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビサントレン；ニメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキュイナール・ナトリウム；プロピリミン；ブルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼレシン；セデフィンゴル；セレコキシブ；クロルアンプシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルブロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチン・ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトブリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロックスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソール・ナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサンtron；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトレキサート；メトレキサート・ナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン(mitomalcin)；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガセ；ペリオマイシン；ペントムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマー・ナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴル；塩酸サフィンゴル；セムスチン；シムトラゼン；スバルホセート・ナトリウム；スバルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガラン・ナトリウム；タキソテール；テガファー；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリビン；トリメトレキサート；グルクロロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブロゾール；ウラシル・マスター；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンプラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネット；硫酸ビンリューロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及び塩酸ゾルビシンを包含する。

## 【0086】

他の第二の活性薬剤は、これらに限定されないが：20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TK拮抗薬；アルトレタミン；アムバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；拮抗薬D；拮抗薬G；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンス・オリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アポトーシス遺伝子調節剤；アポトーシス制御剤；アプリン酸；ara-CDP-DL-P

TBA ; アルギニン・デアミナーゼ ; アスラクリン ; アタメスタン ; アトリムスチン ; アキシナスタチン1 ; アキシナスタチン2 ; アキシナスタチン3 ; アザセトロン ; アザトキシン ; アザチロシン ; バッカチンIII誘導体 ; バラノール ; バチマstatt ; BCR/ABL拮抗薬 ; ベンゾクロリン ; ベンゾイルスタウロスボリン ; -ラクタム誘導体 ; -アレチン ; ベタクラマイシンB ; ベツリン酸 ; b-FGF阻害剤 ; ビカルタミド ; ビサントレン ; ビスアジリジニルスペルミン ; ビスナファイド ; ビストラテンA ; ビゼレシン ; ブレフレート ; プロピリミン ; ブドチタン ; ブチオニンスルフォキシミン ; カルシポトリオール ; カルホスチンC ; カンプトテシン誘導体 ; カペシタビン ; カルボキサミド-アミノ-トリアゾール ; カルボキシアミドトリアゾール ; CaRest M3;CARN 700 ; 軟骨組織由来阻害剤 ; カルゼレシン ; カゼイン・キナーゼ阻害剤(ICOS) ; カスタノスペルミン ; セクロピンB ; セトロレリクス ; クロルランズ(chlorIns) ; クロロキノキサリン・スルホンアミド ; シカプロスト ; シス-ポルフィリン ; クラドリビン ; クロミフェン類似体 ; クロトリマゾール ; コリスマイシンA ; コリスマイシンB ; コムブレタスタンA4 ; コムブレタスタン類似体 ; コナゲニン ; クラムベシジン816 ; クリスナトール ; クリプトフィシン8 ; クリプトフィシンA誘導体 ; キュラシンA ; シクロペニタントラキノン ; シクロプラタム ; シペマイシン ; シタラビン・オクホスフェート ; 細胞溶解因子 ; シトスタン ; ダクリキシマブ ; デシタビン ; デヒドロジデムニンB ; デスロレリン ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド ; デクスラゾキサン ; デクスペラパミル ; ジアジクオン ; ジデムニンB ; ジドックス(didox) ; ジエチルノルスペルミン ; ジヒドロ-5-アザシチジン ; ジヒドロタクソール、9- ; ジオキサマイシン ; ジフェニル・スピロムスチン ; ドセタキセル ; ドコサノール ; ドラセトロン ; ドキシフルリジン ; ドキソルビシン ; ドロロキシフェン ; ドロナビノール ; デュオカルマイシンSA ; エブセレン ; エコムスチン ; エデルフォシン ; エドレコロマブ ; エフロルニチン ; エレメン ; エミテフル ; エピルビシン ; エプリステリド ; エストラムスチン類似体 ; エストロゲン作動薬 ; エストロゲン拮抗薬 ; エタニダゾール ; リン酸エトポシド ; エキセメスタン ; ファドロゾール ; ファザラビン ; フェンレチニド ; フィルグラスチム ; フィナステリド ; フラボピリドール ; フレゼラスチン ; フルアステロン ; フルダラビン ; 塩酸フルオロダウノルニシン ; フォルフェニメクス ; フォルメスタン ; フォストリエシン ; フォテムスチン ; ガドリニウム・テキサフィリン ; 硝酸ガリウム ; ガロシタビン ; ガニレリクス ; ゼラチナーゼ阻害剤 ; ゲムシタビン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルファム ; ヘレグリン ; ヘキサメチレン・ビスマセタミド ; ヒペリシン ; イバンドロン酸 ; イダルビシン ; イドキシフェン ; イドラマントン ; イルモフォシン ; イロマstatt ; イマチニブ(Gleevec(登録商標))、イミキモド ; 免疫刺激ペプチド ; インスリン様成長因子-1受容体阻害剤 ; インターフェロン作動薬 ; インターフェロン ; インターロイキン ; イオベングアン ; ヨードドキソルビシン ; イポメアノール、4- ; イロプラクト ; イルソグラジン ; イソベンガゾール ; イソホモハリコンドリンB ; イタセトロン ; ジャスプラキノリド ; カハラリドF ; 三酢酸ラメルラリン-N ; ランレオチド ; レイナマイシン ; レノグラスチム ; 硫酸レンチナン ; レプトルスタチン ; レトロゾール ; 白血病阻害因子 ; 白血球 インターフェロン ; リュープロリド+エストロゲン+プロゲステロン ; リュープロレリン ; レバミゾール ; リアロゾール ; 線状ポリアミン類似体 ; 親油性二糖ペプチド ; 親油性白金化合物 ; リッソクリンアミド7 ; ロバプラチン ; ロムブリシン ; ロメトレクソール ; ロニダミン ; ロソキサントロン ; ロキソリビン ; ラルトテカン ; ルテチウム・テキサフィリン ; リソフィリン ; 細胞溶解性ペプチド ; マイタンシン ; マンノスタンA ; マリマstatt ; マソプロコール ; マスピン ; マトリリシン阻害剤 ; マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤 ; メノガリル ; メルバロン ; メテレリン ; メチオニナーゼ ; メトクロプラミド ; MIF阻害剤 ; ミフェプリストン ; ミルテフォシン ; ミリモスチム ; ミトグアゾン ; ミトラクトール ; ミトマイシン類似体 ; ミトナフィド ; マイトトキシン線維芽細胞成長因子-サポリン ; ミトキサンtron ; モファロテン ; モルグラモスチム ; エルビタックス、ヒト絨毛性ゴナドトロピン ; モノホスホリルリピドA+ミオバクテリウム(myobacterium)細胞壁sk ; モピダモール ; マスター抗癌剤 ; ミカペルオキシドB ; マイコバクテリアの細胞壁抽出物 ; ミリアポロン ; N-アセチルジナリン ; N-置換ベンズアミド ; ナファレリン ; ナグレスチップ ; ナロキ

10

20

30

40

50

ソン + ペンタゾシン ; ナパビン ; ナフテルピン ; ナルトグラスチム ; ネダプラチン ; ネモルビシン ; ネリドロン酸 ; ニルタミド ; ニサマイシン ; 一酸化窒素調節剤 ; 窒素酸化物抗酸化剤 ; ニツルリン(nitrullyn) ; オブリメルセン (GenaSense (登録商標)) ; 06-ベンジルグアニン ; オクトレオチド ; オキセノン ; オリゴヌクレオチド ; オナブリストン ; オンダンセトロン ; オンダンセトロン ; オラシン ; 口腔サイトカイン誘導物質 ; オルマプラチン ; オサテロン ; オキサリプラチン ; オキサウノマイシン ; パクリタキセル ; パクリタキセル類似体 ; パクリタキセル誘導体 ; パラウアミン ; パルミトイールリゾキシン ; パミドロン酸 ; パナキシトリオール ; パノミフェン ; パラバクチン ; パゼルリブチン ; ペガスバルガセ ; ペルデシン ; ペントサン・ポリ硫酸ナトリウム ; ペントスタチン ; ペントロゾール ; ペルフルプロン ; ペルホスファミド ; ペリリルアルコール ; フェナジノマイシン ; フエニル酢酸 ; ホスファターゼ阻害剤 ; ピシバニール ; 塩酸ピロカルピン ; ピラルビシン ; ピリトレキシム ; プラセチンA ; プラセチンB ; プラスミノーゲン活性化物質阻害剤 ; 白金複合体 ; 白金化合物 ; 白金-トリアミン複合体 ; ポルフィマー・ナトリウム ; ポルフィロマイシン ; ブレドニゾン ; プロピルビス-アクリドン ; プロスタグラジンJ2 ; プロテアソーム阻害剤 ; プロテインAに基づく免疫調節薬 ; プロテイン・キナーゼC阻害剤 (単数) ; プロテイン・キナーゼC阻害剤 (複数) ; ミクロアルガル ; プロテイン・チロシン・ホスファターゼ阻害剤 ; プリン・ヌクレオシド・ホスフォリラーゼ阻害剤 ; ブルプリン ; ピラゾロアクリジン ; ピリドキシル化ヘモグロビン・ポリオキシエチレン接合体 ; raf拮抗薬 ; ラルチトレキセド ; ラモセトロン ; rasファルネシル・タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤 ; ras阻害剤 ; ras-GAP阻害剤 ; 脱メチル化レティリブチン ; レニウムRe186エチドロネート ; リゾキシン ; リボザイム ; RIIレチナミド ; ロヒツキン ; ロムルチド ; ロキニメックス ; ルビギノンB1 ; ルボキシル ; サフィンゴル ; サイントピン ; SarCNU ; サルコフィトールA ; サルグラモスチム ; Sdi 1模倣薬 ; セムスチン ; 老化由来阻害剤1 ; センス・オリゴヌクレオチド ; シグナル伝達阻害剤 ; シゾフィラン ; ソブゾキサン ; ボロカブティト・ナトリウム ; フェニル酢酸ナトリウム ; ソルベロール ; ソマトメジン結合タンパク質 ; ソネルミン ; スバルフォス酸 ; スピカマイシンD ; スピロムスチン ; スプレノベンチン ; スポンギスタチン1 ; スクアラミン ; スチピアミド ; ストロメリシン阻害剤 ; スルフィノシン ; 超活性血管作動性腸管ペプチド拮抗薬 ; スラジスタ ; スラミン ; スワインソニン ; タルリムスチン ; タモキシフェン・メチオダイド ; タウロムスチン ; タザロテン ; テコガラン・ナトリウム ; テガファー ; テルラビリリウム ; テロメラーゼ阻害剤 ; テモポルフィン ; テニポシド ; テトラクロロデカオキシド ; テトラゾミン ; タリプラスチン ; チオコラリン ; トロンボポエチン ; トロンボポエチン模倣薬 ; チマルファシン ; チモポエチン受容体作動薬 ; チモトリナン ; 甲状腺刺激ホルモン ; エチルエチオブルブリニ錫 ; チラバザミン ; チタノセン・ビクロリド ; トプセンチン ; トレミフェン ; 翻訳阻害剤 ; トレチノイシン ; トリアセチルウリジン ; トリシリビン ; トリメトレキサート ; トリプトレリン ; トロピセトロン ; ツロステリド ; チロシン・キナーゼ阻害剤 ; チルホスチン ; UBC阻害剤 ; ウベニメクス ; 尿生殖洞由来成長阻害因子 ; ウロキナーゼ受容体拮抗薬 ; バブレオチド ; バリオリンB ; ベラレソール ; ベラミン ; ベルディンス(verdins) ; ベルテポルフィン ; ビノレルビン ; ビンキサルチン ; ビタキシン ; ボロゾール ; ザノテロン ; ゼニプラチン ; ジラスコルブ ; 及びジノスタンチン・スチマラマーを包含する。

#### 【0087】

さらに他の第二の活性薬剤は、これらに限定されないが、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、多発性骨髄腫細胞における細胞死の誘導剤 (例えば、TRAILのようなもの)、スタチン、セマクサニブ、シクロスボリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリメルセン (GenaSense (登録商標))、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン (Decadron (登録商標))、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチン、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、Arisa (登録商標)、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、リューコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロン、ペグ化イ

10

20

30

40

50

ンターフェロン（例えば、PEG INTRON-A）、カペシタピン、シスプラチン、チオテバ、フルダラбин、カルボプラチン、リポソームのダウノルビシン、シタラピン、ドキセタキソール (doxetaxol)、パシリタキセル、ビンプラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロネット、ビアキシン、ブルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキソルビシン (Doxil (登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチン・ナトリウム (Emcyt (登録商標))、スリンダク、及びエトポシドを包含する。

#### 【 0 0 8 8 】

他の実施態様において、治療、予防又は管理される症状による具体的な第二の薬剤の例は、次の参照文献であって、それらのすべてがそれらの全体において本明細書に組み入れられているものの中に見出され得る：米国特許第6,281,230号及び同第5,635,517号；米国公開第2004/0220144号、同第2004/0190609号、同第2004/0087546号、同第2005/0203142号、同第2004/0091455号、同第2005/0100529号、同第2005/0214328号、同第2005/0239842号、同第2006/0154880号、同第 2006/0122228号、及び同第2005/0143344号；並びに米国仮出願第60/631,870号。

#### 【 0 0 8 9 】

第3節において言及されているような、例えば痛みの疾患、障害もしくは状態の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、抗うつ薬、抗痙攣薬、降圧剤、抗不安薬、カルシウム・チャンネル遮断薬、筋弛緩薬、非麻薬性鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、抗炎症薬、COX-2阻害薬、免疫調節薬、-アドレナリン受容体作動薬又は拮抗薬、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔薬、NMDA拮抗薬、及び例えば医師用卓上参考書2003に収載されている他の治療薬のような、痛みを治療又は予防するために使用されていた従来の治療薬を包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、サリチル酸酢酸塩 (Aspirin (登録商標))、セレコキシブ (Celebrex (登録商標))、エンブレル (登録商標)、ケタミン、ガバペンチン (Neurontin (登録商標))、フェニトイン (Dilantin (登録商標))、カルバマゼピン (Tegretol (登録商標))、オクスカルバゼピン (Trileptal (登録商標))、バルブロ酸 (Depakene (登録商標))、硫酸モルヒネ、ヒドロモルフォン、プレドニゾン、グリセオフルピン、ペントニウム、アレンドロン酸塩、ジフェンヒドラミド、グアネチジン、ケトロラク (Acular (登録商標))、サイロカルシトニン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、クロニジン (Catapress (登録商標))、ブレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、ブピバカイン、リドカイン、アセトアミノフェン、ノルトリップチリン (Pamelor (登録商標))、アミトリップチリン (Elavil (登録商標))、イミプラミン (Tofranil (登録商標))、ドキセピン (Sinequan (登録商標))、クロミプラミン (Anafranil (登録商標))、フルオキセチン (Prozac (登録商標))、セルトラリン (Zoloft (登録商標))、ナプロキセン、ネファゾドン (Serzone (登録商標))、ベンラファクシン (Effexor (登録商標))、トラゾドン (Desyrel (登録商標))、ブプロピオン (Wellbutrin (登録商標))、メキシレチン、ニフェジピン、プロプラノロール、トラマドール、ラモトリジン、バイオックス、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトルファン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、チザニジン及びフェノキシベンザミンを包含する。

#### 【 0 0 9 0 】

黄斑変性及び関連する症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、ステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養 (neurotrophic) 因子、血管新生調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、植物エストロゲン、抗炎症化合物もしくは抗血管新生化合物、又はその組み合わせを包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、ベルテポルフィン、パーリーチン (purlytin)、血管新生抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、ペントキシフィリン、エチオプルブリン錫、モテキサフィン、ルセンティス、ルテチウム、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-

10

20

30

40

50

16,17-1-メチルエチリジンビス(オキシ)ブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、ラタノプロスト(米国特許第6,225,348号を参照されたい)、テトラサイクリン及びその誘導体、リファミキシン及びその誘導体、マクロライド、メトロニダゾール(米国特許第6,218,369号及び同第6,015,803号)、ゲニステイン、ゲニスチン、6' 0 Malゲニスチン、6' 0 Acゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6' 0 Malダイジン、6' 0 Acダイジン、グリシテイン、グリシチン、6' 0 Malグリシチン、バイオカニンA、ホルモノネチン(米国特許第6,001,368号)、トリアムシノロン・アセトミド(acetomide)、デキサメタゾン(米国特許第5,770,589号)、サリドマイド、グルタチオン(米国特許第5,632,984号)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、形質転換増殖因子b(TGF-b)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、プラスミノーゲン活性化因子2型(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、ミラバント、及びRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)を包含する。本明細書において参照された参考文献のすべては、参考により、それらの全体が組み込まれている。

#### 【0091】

皮膚疾患の治療、予防及び/又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、角質溶解薬、レチノイド、-ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、ステロイド、及び免疫調節薬を包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、5-フルオロウラシル、マソプロコール、トリクロロ酢酸、サリチル酸、乳酸、乳酸アンモニウム、尿素、トレチノイン、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、トランスレチノイン酸並びにヒト胎盤コラーゲン、動物胎盤コラーゲン、Dermalogen、Alloderm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast、及びIsolagenのようなコラーゲンを包含する。

#### 【0092】

肺高血圧症及び関連する障害の治療、予防及び/又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、抗凝血剤、利尿薬、強心配糖体、カルシウム・チャンネル遮断薬、血管拡張剤、プロスタサイクリン類似体、エンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例えば、PDE V阻害薬)、エンドペプチダーゼ阻害薬、脂質異常症治療薬、トロンボキサン阻害薬、及び肺動脈圧を低下させることが知られている他の治療薬を包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、ワルファリン(Coumadin(登録商標))、利尿薬、強心配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、プロスタサイクリン(例えば、プロスタグランジン I2(PGI2))、エポプロステノール(EPO、Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、一酸化窒素(NO)、ボセンタン(Tracleer(登録商標))、アムロジピン、エポプロステノール(Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、プロスタサイクリン、タダラフィル(シアリス(登録商標))、シンバスタチン(Zocor(登録商標))、オマバトリラト(Vanlev(登録商標))、イルベサルタン(Avapro(登録商標))、プラバスタチン(Pravachol(登録商標))、ジゴキシン、L-アルギニン、イロプロスト、ベタプロスト(beta-prost)、及びシルデナフィル(Viagra(登録商標))のような血管拡張剤を包含する。

#### 【0093】

石綿に関連する障害の治療、予防及び/又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、アントラサイクリン、白金、アルキル化剤、オブリメルセン(Genasense(登録商標))、シスプラチン、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチニン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、タキソテール、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテバ、フルダラビン、カルボプラチニン、リポソームのダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール(doxetaxol)、パクリタキセル(paclitaxel)、ピンプラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート(palmitronate)、バイアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン

、ドキソルビシン (Doxil (登録商標)) 、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、マイトイマイシンC、メパクリン、チオテパ、テトラサイクリン及びゲムシタビンを包含する。

【0094】

寄生虫性疾患の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、クロロキン、キニーネ、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メフロキン、ハロファントリン、ブリマキン、ヒドロキシクロロキン、プログアニル、アトバクオン、アジスロマイシン、スラミン、ペニタミジン、メラルソプロール、ニフルチモックス、ベンズニダゾール、アンフォテリシンB、五価アンチモン化合物（例えば、スチボグルクロン酸ナトリウム）、インターフェロン、イトラコナゾール、死んだ前鞭毛虫とBCGとの組み合わせ、ロイコボリン、副腎皮質ステロイド、スルフォンアミド、スピラマイシン、IgG（血清学）、トリメトプリム、及びスルファメトキサゾールを包含する。

【0095】

免疫不全疾患の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが：アンピシリン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナマイシン、及びエリスロマイシンのような、しかしこれらに限定されない抗生物質（治療用又は予防用）；アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリンのような、しかしこれらに限定されない抗ウイルス薬；免疫グロブリン；血漿；レバミ・ゾール及びイソブリノシンのような、しかしこれらに限定されない免疫学的増強剤；ガンマグロブリン、伝達因子、インターロイキン、及びインターフェロンのような、しかしこれらに限定されない生物製剤；胸腺ホルモンのような、しかしこれらに限定されないホルモン；並びにB細胞刺激剤（例えば、BAFF/BlyS）、サイトカイン（例えば、IL-2、IL-4、及びIL-5）、成長因子（例えば、TGF-）、抗体（例えば、抗-CD40及びIgM）、メチル化されていないCpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド、及びワクチン（例えば、ウイルス性及び腫瘍ペプチドワクチン）のような、しかしこれらに限定されない他の免疫学薬剤を包含する。

【0096】

CNSの障害の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが：オピオイド；レボドバ、L-DOPA、コカイン、-メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン（benzotropine）、パーギリン、メシル酸フェノドルパム（fenodolpam mesylate）、カベルゴリン、プラミペキソール二塩酸塩、ロピノロール（ropinorole）、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドバ、メシル酸ペルゴリド、シネメットCR、及びシンメトトレルのような、しかしこれらに限定されないドーパミン作動薬又は拮抗薬；イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン及びイソカルボキサジドのような、しかしこれらに限定されないMAO阻害薬；トルカポン及びエンタカポンのような、しかしこれらに限定されないCOMT阻害薬；サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン（meostigmine bromide）、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロフォニウム（endrophonium）、ピリドスチグミン、及びデメカリウムのような、しかしこれらに限定されないコリンエステラーゼ阻害薬；ナプロキセン・ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコクシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ（refecoxib）、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、ミコフェニル酸モフェチル（mycophenylate mofetil）、シクロスボリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラ

10

20

30

40

50

ク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン (flurbiprofen)、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム (pivoxicam)、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロンもしくはベタメタゾン及び他の糖質コルチコイドのような、しかしこれらに限定されない抗炎症薬；並びにメトクロプロミド (metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン、モノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン、プロモブリド、バクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタルラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物のような、しかしこれらに限定されない抗嘔吐薬を包含する。

【0097】

CNS損傷及び関連する症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、免疫調節薬、免疫抑制薬、抗高血圧剤、抗痙攣剤、線維素溶解薬、抗血小板薬、抗精神病薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アマンタジン、並びにCNS損傷／障害及び関連する症候群の患者に使用されている他の公知又は従来の薬剤を包含する。具体的な例は、これらに限定されないが：ステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン及びベタメタゾンのような、しかしこれらに限定されない糖質コルチコイド）；ナプロキセン・ナトリウム、ジクロフェナク・ナトリウム、ジクロフェナク・カリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトロン、レフェコキシブ、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、PHo-D免疫グロブリン、ミコフェニル酸モフェチル (mycophenylate mofetil)、シクロスボリソルブ、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン (flurbiprofen)、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロンを含むがこれらに限定されない抗炎症薬；db-cAMPを含むがこれに限定されないcAMP類似体；1-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dL-トレオ-メチルフェニデート、1-エリスロ-メチルフェニデート、d-エリスロ-メチルフェニデート、dL-エリスロ-メチルフェニデート、及びそれらの混合物を含むメチルフェニデート薬物を含む薬剤；並びにマンニトール、フロセミド、グリセロール及び尿素のような、しかしこれらに限定されない利尿薬を包含する。

【0098】

機能障害性睡眠及び関連する症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗てんかん薬（ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、レビチラセタム (levitiracetam)、トピラマート）、抗不整脈薬 (antiarrhythmic agent)、ナトリウム・チャンネル阻害薬、選択的炎症性メディエーター阻害薬、オピオイド薬、第二免疫調節化合物、併用剤、及び睡眠療法で使用されている他の公知又は従来の薬剤を包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、ニューロンチ

10

20

30

40

50

ン、オキシコンチン、モルヒネ、トピラマート、アミトリプチリン (amitriptyline)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、カルバマゼピン、レボドパ、L-DOPA、コカイン、-メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン (benzotropine)、パーギリン、メシル酸フェンドルカム (fenadolpam mesylate)、カベルゴリン、プラミペキソール二塩酸塩、ロピノロール (ropinorole)、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドパ、メシル酸ペルゴリド、シネメット CR、シンメトレル、イプロニアジド、クロルジリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、サリチル酸フィゾスチグミン (physostigmine salicilate)、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン (meostigmine bromide)、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム (ambenonium chloride)、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化ブラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム (diacetyl monoxim)、エンドロホニウム (endrophonium)、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロキセン・ナトリウム、ジクロフェナク・ナトリウム、ジクロフェナク・カリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ (refecoxib)、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、RHO-D免疫グロブリン、ミコフェニル酸モフェチル (mycophenylate mofetil)、シクロスボリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン (flurbiprofen)、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アバゾン、ジレウトン、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、メタゾン及び他の糖質コルチコイド、メトクロプロミド (metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン・モノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン、プロモブリド、バクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタルラタール、メトビマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びこれらの混合物を包含する。

#### 【0099】

異常ヘモグロビン血症及び関連する障害の治療、予防及び/又は管理のために使用され得る第二の活性薬剤の例は、これらに限定されないが：IL-2 (組換えIL-2 (「rIL2」) 及びカナリア痘IL-2を含む)、IL-10、IL-12、及びIL-18のようなインターロイキン；インターフェロン -2a、インターフェロン -2b、インターフェロン -n1、インターフェロン -n3、インターフェロン -1a、及びインターフェロン -1bのようなインターフェロン；及びG-CSF；ヒドロキシ尿素；酪酸塩又は酪酸塩誘導体；亜酸化窒素；ヒドロキシ尿素；HEMOXIN (商標) (NIPRISAN (商標)；米国特許第5,800,819号を参照されたい)；クロトリマゾール及びトリアリールメタン誘導体ののようなガルドス (Gardos) チャンネル拮抗薬；デフェロキサミン；プロテインC；及び血液の輸血、又はHemospan (商標) もしくはHemospan (商標) PS (Sangart) のような代用血液の輸血を包含する。

#### 【0100】

##### 4.2. 剤形の製造方法

本明細書において提供される剤形は、調剤学の方法のいずれかによって調製され得、しかし、すべての方法は、活性成分を賦形剤と関連付けさせる工程を包含し、当該賦形剤は、一種以上の必要な成分を構成している。一般的に、組成物は、活性成分を、液体の賦形

10

20

30

40

50

剤もしくは微粉化した固体賦形剤と、又はその両者と、均一に混ぜ（例えば、直接ブレンド）、且つその後必要であれば生成物を所望の体裁に成形すること（例えば、ローラー圧縮のような圧縮）によって調製される。所望であれば、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によって被覆され得る。

#### 【0101】

本明細書において提供される剤形は、任意に一種以上の副成分を伴って、圧縮又は成形によって調製され得る。圧縮された錠剤は、任意に上記のような賦形剤及び／又は界面活性剤もしくは分散剤と混合された、粉末や細粒のような自由流動形態にある活性成分を、適切な機械中で圧縮することによって調製され得る。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らされた粉末状化合物の混合物を、適切な機械中で成形することによって製造され得る。本明細書において提供される剤形のカプセル充填は、メチルセルロース、アルギン酸カルシウム、又はゼラチンのカプセルを使用して実施され得る。

10

#### 【0102】

いくつかの実施態様において、活性成分と賦形剤は、直接ブレンドされ且つ例えばカプセルに充填されるか、又は、直接的に錠剤となるよう圧縮される。直接ブレンドされた剤形は、場合によっては圧縮された（例えば、ローラー圧縮された）剤形よりも、より有利であり得る。直接ブレンドは、圧縮工程を使用する製造の間に成分の浮遊微小粒子によって引き起こされ得る、有害な健康への影響を低減又は取り除くことができるからである。

#### 【0103】

直接ブレンド製剤は、場合によっては有利であり得る。その理由は、直接ブレンド製剤は、最終剤形、例えば、錠剤又はカプセルへと加工する前に、一つのブレンド工程、活性成分と賦形剤のブレンド工程、のみを必要とするからである。これは、浮遊微小粒子又は細粉の生成量を最少に低減することができ、一方、ローラー圧縮プロセスは、細粉を生成する傾向にあり得る。ローラー圧縮プロセスにおいて、圧縮された物質は、しばしば、さらなる加工のために、より小さな粒子となるよう製粉される。製粉作業は、著しい量の浮遊微粒子を生じ得る。製造におけるこの工程の目的が、物質の粒子径を低減することにあるからである。製粉された物質は、その後、最終剤形を製造する前に、他の成分とブレンドされる。

20

#### 【0104】

ある種の活性成分のために、特に、溶解性に乏しい化合物のために、活性成分の溶解速度を高めるのを補助するため、活性成分の粒子径は、微粉となるよう低減される。溶解速度の増加は、活性成分が消化管中において有効に吸収されるために、しばしば必要である。しかしながら、微粉が直接ブレンドされ且つカプセルに充填されるために、賦形剤は、成分を直接ブレンド工程に適する状態にさせるある種の特徴を、好ましくは提供すべきである。そのような特徴の例は、これに限定されないが、容認できる流動特性を包含する。それゆえ、一実施態様において、本明細書において提供されるのは、結果として得られる混合物を直接ブレンド工程に適する状態、例えば、良好な流動特性にさせる特徴を提供し得る賦形剤の使用及び当該賦形剤を含む組成物である。

30

#### 【0105】

4.2.1. 篩分け  
本発明の医薬組成物を製造するための方法は、好ましくは、活性成分及び賦形剤の篩分けを包含する。一実施態様において、活性成分は、約200ミクロン乃至約750ミクロンの目開きを有する篩を通過させられる。他の実施態様において、活性成分は、約200ミクロン乃至約400ミクロンの目開きを有する篩を通過させられる。一実施態様において、活性成分は、約300乃至約400ミクロンの目開きを有する篩を通過させられる。使用する賦形剤に応じて、篩の目開きは多様である。例えば、崩壊剤と結合剤は、約430ミクロン乃至約750ミクロンの、約600ミクロン乃至約720ミクロンの、又は約710ミクロンの目開きを通過させられる。滑沢剤は、一般的にはより小さな目開き、例えば、約150ミクロン乃至約250ミクロンの篩を通過させられる。一実施態様において、滑沢剤は、約210ミクロンの篩目開きを通過させられる。

40

50

## 【0106】

## 4.2.2. プレブレンディング

成分が篩分けされた後、賦形剤及び活性成分は、拡散ミキサー中で混合される。一実施態様において、攪拌時間は、約1分乃至約50分、約5分乃至約45分、約10分乃至約40分、約10分乃至約30分、又は約10分乃至約25分である。他の実施態様において、混合時間は約15分である。

## 【0107】

二種以上の賦形剤が使用されるとき、当該賦形剤は、活性成分との混合前に、転倒式ブレンダ 中で、約1分乃至約20分、又は約5分乃至約10分混ぜられ得る。

## 【0108】

## 4.2.3. ローラー圧縮

10

一実施態様において、事前ブレンド物は、任意に、ローラー圧縮機であって当該圧縮機の排出口に取り付けられたハンマー・ミルを有するものを通過させられ得る。

## 【0109】

## 4.2.4. 最終ブレンド

滑沢剤、例えば、ステアリン酸、が使用される際には、滑沢剤は、工程の最後に事前ブレンド物と混合され、医薬組成物が完成する。この追加の混合は、約1分乃至約10分、又は約3分乃至約5分である。

## 【0110】

## 4.2.5. カプセル充填

20

製剤混合物は、その後、例えば、カプセル充填機又は回転式圧縮製錠機を使用して、所望の大きさのカプセル殻に充填される。

## 【0111】

## 4.3. キット

本明細書において提供される医薬組成物又は剤形を含む医薬パック又はキットも、提供される。キットの一例は、医薬又は生物製剤の製造、使用又は販売を規制している政府機関によって規定された形式における通知を含み、当該通知は、ヒトへの投与のための製造、使用又は販売の当該政府機関による承認を反映している。

## 【0112】

## 4.4. 治療、予防、及び管理方法

30

本明細書において提供されるのは、治療有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、それが必要である患者に投与することを含む、免疫関連疾患及び炎症性疾患に関連した疾患、障害及び/又は状態を治療、予防、及び/又は管理する方法である。ある種の実施態様において、疾患又は障害は、ループス、強皮症、シェーグレン症候群、ANCA誘発性脈管炎、抗リン脂質症候群及び重症筋無力症から選択される。ある種の実施態様において、疾患又は障害はループス又は強皮症である。

## 【0113】

化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物の感度は、全身性エリテマトーデスのMRL/MpJ-Fa s1pr/Jマウス・モデル、全身性エリテマトーデスのNZBWF1/Jマウス・モデル、ブレオマイシン誘発性皮膚線維症モデル、及びネズミの強張った皮膚-1 (Tsk-1) マウス・モデルを包含するがこれらに限定されない、免疫関連疾患及び炎症性疾患のために当業者に公知の動物モデルを含む、様々なイン・ビボ及びイン・ビトロのアッセイで研究され得る。

40

## 【0114】

## 4.4.1 強皮症の治療

本明細書において提供されるのは、治療有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、強皮症の患者に投与することを含む、強皮症又はその症状を治療、予防、及び/又は管理する方法である。

50

## 【0115】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、治療有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、強皮症のリスクのある患者に投与することを含む、強皮症又はその症状を予防する方法である。

## 【0116】

ある種の実施態様において、強皮症は、限局性 (localized)、全身性、限局性 (limited) 又はびまん性強皮症である。

## 【0117】

ある種の実施態様において、全身性強皮症は、CREST症候群（石灰沈着症、レイノー症候群、食道の（esophageal）機能障害又は運動障害、手指硬化、毛細血管拡張症）を含む。強皮症はまた、全身性硬化症又は進行性全身性硬化症としても知られている。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、レイノー病又は症候群を治療又は予防する方法である。ある種の実施態様において、全身性硬化症は、強皮症肺疾患、強皮症腎クリーゼ、心臓の症状、筋肉の衰弱（疲労又は限局性CRESTを含む）、消化管運動障害及び痙攣、並びに中枢、末梢及び自律神経系の異常（毛根管症候群及びその後に続く三叉神経痛を含む）を含む。全身性硬化症はまた、うつ病を含む一般的な身体障害、及び生活の質への影響も包含する。

10

## 【0118】

具体的には、限局性強皮症は、手、顔、首又はそれらの組合せに限定される。

20

## 【0119】

さらに、びまん性強皮症は、皮膚の拘縮を含み、また、手首（又は肘）の上で生じる。びまん性全身性強皮症は、強皮症状なしであり得、内臓器官線維症を含み、しかし皮膚の拘縮を含まず；又は家族性進行性全身性硬化症であり得る。

## 【0120】

一実施態様において、強皮症は、疾患関連萎縮のような萎縮とは関連していない。

## 【0121】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物Aを、それが必要な患者に投与することを含む、強皮症の次の症状の一種以上の低減、阻害、又は予防のための方法である：(i) 皮膚の漸次の硬化、肥厚、及び拘縮（例えば、手、顔、及び足のような先端において）；(ii) 皮膚の変色；(iii) 四肢のしびれ；(iv) つややかな皮膚；(v) 粉を吹いた白色流動体に移る皮膚表面下の小さい白色のしこり；(vi) レイノーの食道機能不全（寒冷又は情緒的ストレスにさらされたときに、血管の痙攣によって引き起こされた手の痛み、しびれ、及び/又は変色）；(vii) 毛細血管拡張症（例えば、手、掌、前腕、顔、及び唇の上の赤色の点）；(viii) 関節の痛み及び/又は硬直；(ix) 手及び足の腫れ；(x) 皮膚の搔痒感；(xi) 指の硬直及び湾曲；(xii) 手首及び肘のようなある種の関節の外側の上における潰瘍（ただれ）；(xiii) 消化の問題、例えば、胸焼け、嚥下困難、下痢、過敏性大腸、及び便秘；(xiv) 疲労及び衰弱；(xv) 息切れ；(xvi) 関節炎；(xvii) 抜け毛；(xviii) 内臓器官の問題；(xix) 指先の潰瘍；又は(xx) 指先の自動切斷。

30

## 【0122】

いずれかの具体的な理論に結び付けられることなしに、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物が、Th1免疫応答を高め、且つTh2免疫応答を抑制すると考えられており、これは、皮膚における抗線維化効果をもたらし得る。

40

## 【0123】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の皮膚の厚さを改善又は低減するための方法である。一実施態様において、皮膚の厚さは、約20%、約25%、約30%、約40%、約

50

50%、約60%、約70%、約80%、約90%又はそれを超えて低減される。一実施態様において、皮膚の厚さは、約20%、約25%、約30%、又は約40%低減される。一実施態様において、皮膚の厚さは、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%又はそれを超えて低減される。

【0124】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物をそれが必要な患者に投与することを含む、強皮症に関連する一以上の臨床的評価項目（エンドポイント）を達成するための方法である。

【0125】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の全生存、客観的奏功率、無憎悪期間、無憎悪生存率及び／又は治療成功期間を高めるための方法である。

【0126】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の死亡率、気道死亡率及び／又は気道入院期間を低減するための方法である。

【0127】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の改変されたロドナンのスキン・スコアを改善するための方法である。一実施態様において、改変されたロドナンのスキン・スコアにおける改善は、5、10、15ないしは20ポイント又はそれらを超える。

【0128】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の皮膚硬化を改善又は低減するための方法である。

【0129】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の皮膚科学の生活の質指数を改善するための方法である。

【0130】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の肺機能を改善するための方法である。

【0131】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の一酸化炭素拡散能力を改善するための方法である。一実施態様において、患者の一酸化炭素拡散能力は、約10%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%又はそれらを超える一酸化炭素のための肺の拡散能力（ $D_{LCO}$ ）における改良によって改善される。

【0132】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者のマーラーの呼吸困難（Dyspnea）指数を改善するための方法である。一実施態様において、マーラーの呼吸困難（Dyspnea）指

10

20

30

40

50

数の改善は、4、5、6、7、8、9もしくは10点又はそれらを超える。

【0133】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者のセントジョージの呼吸器質問票のスコアを改善するための方法である。一実施態様において、セントジョージの呼吸器質問票のスコアの改善は、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52点又はそれらを超える。

【0134】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者のUCLA強皮症臨床試験コンソーシアムの消化管スコアを改善するための方法である。患者のUCLA強皮症臨床試験コンソーシアムの消化管スコアの決定は、例えば、Khanna, D.らの文献、Arthritis & Rheumatism, 2009, 61:1257-1263に記載されている。

10

【0135】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者又は患者集団の指潰瘍を治療又は予防するための方法である。

20

【0136】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の血流依存性血管拡張反応を改善するための方法である。

【0137】

さらに、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を患者に投与することを含む、強皮症の患者の6分間歩行距離を改善又は増加させるための方法である。一実施態様において、6分間歩行距離の改善は、約200m、約250m、約300m、約350m、約400m又はそれらを超える。

30

【0138】

#### 4.4.2 エリテマトーデスの治療

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、治療有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、エリテマトーデスの患者に投与することを含む、エリテマトーデス又はその症状を治療、予防、及び／又は管理する方法である。

【0139】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、エリテマトーデスを有しているというリスクの患者に投与することを含む、エリテマトーデス又はその症状を予防する方法である。

40

【0140】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(CLE)又は薬剤誘発性ループスを治療、予防、及び／又は管理する方法である。

【0141】

「全身性エリテマトーデス」という言い回しは、本明細書において、SLE及びループスと区別しないで使用され、且つ、(寛解及び再発を含む)当該技術分野で公知の当該疾患のすべての兆候を示している。SLEにおいて、Bリンパ球の異常な活動過剰及びイムノ

50

グロブリン (IgG) 自己抗体の大量で異常な生成は、鍵となる役割を果たしている。この病的なプロセスは、Igで被覆された細胞の隔離及び破壊、補体タンパク質の固定及び切断、並びに組織へのケモタキシン、血管作動性ペプチド及び破壊酵素の放出をもたらす (Hahn BH. 全身性エリトマトーデス、Kasper DL、Braunwald E、Fauci AS、Hauser SL、Longo DL、Jameson, JL編、ハリソンの内科学の原理 (第16版)、ニューヨーク (アメリカ合衆国)、マグロウヒル、2005、1960-1967頁)。

#### 【0142】

SLEの症状は、人によって多様であり、且つ症状が現れたり消えたりし得る。多くの患者において、症状は、関節の痛み及び腫れを包含する。頻繁に侵される関節は、指、手、手首、及び膝である。一部の患者は、関節炎を発症する。他の一般的な症状は、次のものを包含する：他に原因がなく、深呼吸、疲労、発熱をした時の胸郭の痛み、全身の不快感、不安、又は不信感 (不快感)、抜け毛、口内の痛み、リンパ節の腫れ、日光過敏症、皮膚発疹 - 頬及び鼻梁にわたる「蝶」発疹は、SLE患者の約半数に影響を与え、一部の患者では、発疹は太陽光中で悪化し且つ発疹もいっぱいに広がり得る。

10

#### 【0143】

他の症状は、体のどの部分が影響を受けたかに依存し、且つ次のものを包含し得る：

脳及び神経系： 頭痛、しびれ、ヒリヒリ感、発作、視覚問題、人格変化、

消化管： 腹痛、吐き気、及び嘔吐、

心臓： 異常な心臓の鼓動 (不整脈)、

肺： 喀血及び呼吸困難、及び

20

皮膚： まだら状の皮膚色、冷たい時に色が変化する指 (レイノー現象)。

#### 【0144】

一部の患者は、皮膚症状のみを有する。これは、円盤状ループスと呼ばれている。

#### 【0145】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、中程度の、重症の又は非常に重症のSLEを治療する方法である。「重症のSLE」という用語は、本明細書において使用されるとき、患者が一つ以上の重症な又は生命にかかる症状 (溶血性貧血、広範な心臓又は肺合併症、腎疾患、又は中枢神経系合併症のようなもの) を有しているSLEの状態を指す。

#### 【0146】

30

さらに本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、それが必要な患者に投与することを含む、SLEに関連する一つ以上の臨床評価項目 (エンドポイント) を達成するための方法である。

#### 【0147】

さらに本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、患者に投与することを含む、SLEの患者の全生存、客観的奏功率、無憎悪期間、無憎悪生存率及び/又は治療成功期間を高めるための方法である。

#### 【0148】

40

ある種の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物は、形質芽球ステージへの原発性ヒト記憶CD19+ B細胞分化の阻害剤として作用する。いずれかの具体的な理論に結び付けられることなしに、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物が、細胞を未成熟ステージで妨害し、それによって、イムノグロブリンを高レベルで产生できる形質芽球の数を減少させることが信じられている。この影響の機能的結果は、これらの分化培養における低減されたイムノグロブリンG (IgG) 及びイムノグロブリンM (IgM) 产生である。

#### 【0149】

ある種の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、

50

水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物は、形質芽球ステージへの原発性ヒト記憶CD19<sup>+</sup> B細胞分化の能力を阻害する。ある種の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物は、短時間の培養において、成熟したCD138<sup>+</sup> 形質細胞に著しい影響を与えない。ある種の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物は、インターフェロン調節因子4 (IRF4)、リンパ球誘導性成熟タンパク質 (BLIMP)、X-ボックス-タンパク質-1(XBP-1) 及びB細胞リンパ腫6 (Bcl6) を包含するB細胞分化因子を阻害する。

## 【0150】

10

## 4.4.3 他の免疫関連疾患又は障害の治療

さらに本明細書において提供されるのは、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を使用して、他の免疫に関連する疾患又は状態を治療、管理、又は予防する方法である。ある種の実施態様において、例えば、本明細書において提供されるのは、ある疾患又は障害を有する個人を治療する方法であり、ここで、当該疾患又は障害は、不適切な又は望ましくない免疫応答によって引き起こされるか又はそれに関連しているもの、例えば、免疫抑制によって有益に治療され得る疾患、障害又は状態であり、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはラセミ混合物を当該個人に投与することを含む。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、ある疾患又は障害を有する個人を治療する方法であり、ここで、当該疾患又は障害は、不適切な又は望ましくない免疫応答によって引き起こされるか又はそれに関連しているもの、例えば、免疫抑制によって有益に治療され得る疾患、障害又は状態であり、(S)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチルベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインド-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン又はその薬学的に許容され得る塩を当該個人に投与することを含む。

20

## 【0151】

様々な具体的実施態様において、前記の免疫関連疾患は、シェーグレン症候群、ANCA誘導脈管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群(原発性又は続発性)、喘息、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋ミオパチー、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髓性多発神経炎、良性粘膜類天疱瘡(cicatrical pemphigoid)(例えば、粘膜類天疱瘡)、寒冷凝集素症、デゴス病、ヘルペス状皮膚炎(dermatitis herpetiformis)、本態性混合型クリオグロブリン血症、グッドパスチャーリー症候群、グレープス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎(橋本病;自己免疫性甲状腺炎)、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性関節炎、扁平苔癬、メニエール病、混合性結合組織病、限局性強皮症(morphea)、ナルコレプシー、神経性筋緊張病、小児自己免疫性神経精神疾患(PANDAs)、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガングロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、レイノー病(レイノー現象)、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身硬直症候群(メルシュ-ヴォルトマン症候群)、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、ブドウ膜炎、脈管炎(例えば、エリテマトーデスに関連していない脈管炎)、白斑、及び/又はウェゲナー肉芽腫症から選択される一種以上である。

30

## 【0152】

40

ある種の実施態様において、前記の免疫関連疾患は、喘息、ベーチェット病、慢性炎症性脱髓性多発神経炎、及び/又は特発性肺線維症である。

## 【0153】

## 4.4.4 腎臓機能障害の患者の治療

50

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、損なわれた腎臓機能を有する患者において、本明細書において提供される疾患を治療、予防、及び／又は管理する方法である。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、これらには限定されないが、疾患、加齢、又はその他の患者の因子に起因して、損なわれた腎臓機能を有する患者のために、適切な用量の調節を提供する方法である。

#### 【0154】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、治療有効量の本発明において提供される化合物を損なわれた腎臓機能を有する患者に投与することを含む、損なわれた腎臓機能を有する患者において、本明細書において提供される疾患、又はその症状を治療、予防、及び／又は管理する方法である。

10

#### 【0155】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、有効量の本明細書において提供される化合物を、再発しているリスクがある損なわれた腎臓機能を有する患者に投与することを含む、損なわれた腎臓機能を伴う患者において、再発を予防する方法である。

#### 【0156】

本明細書において提供される実施態様のすべてにおいて、腎臓が障害されている患者が治療される際には、正常な患者（例えば、腎臓障害のない患者）に投与される用量よりも少ない用量の当該化合物を、当該腎臓が障害されている患者に投与する必要がある。ボマリドミド又はその代謝産物の排泄における、腎臓が障害されている患者の低下した能力のためである。したがって、一実施態様において、本明細書において提供されるのは、正常な患者に投与される用量よりも少ない用量の本明細書において提供される化合物を使用して、腎臓が障害されている患者を治療する方法である。

20

#### 【0157】

ある種の実施態様において、当該化合物の治療又は予防有効量は、約0.005乃至約1,000mg／日、約0.01乃至約500mg／日、約0.01乃至約250mg／日、約0.01乃至約100mg／日、約0.1乃至約100mg／日、約0.5乃至約100mg／日、約1乃至約100mg／日、約0.01乃至約50mg／日、約0.1乃至約50mg／日、約0.5乃至約50mg／日、約1乃至約50mg／日、約0.02乃至約25mg／日、又は約0.05乃至約10mg／日である。ある種の実施態様において、当該化合物の治療又は予防有効量は、約0.005乃至約1,000mg／日、約0.01乃至約500mg／日、約0.01乃至約250mg／日、約0.01乃至約100mg／日、約0.1乃至約100mg／日、約0.5乃至約100mg／日、約1乃至約100mg／日、約0.01乃至約50mg／日である。ある種の実施態様において、当該化合物の治療又は予防有効量は、約0.1乃至約100mg／日、約0.5乃至約100mg／日、約1乃至約100mg／日、約0.02乃至約25mg／日、又は約0.05乃至約10mg／日である。

30

#### 【0158】

##### 4.4.5 癌患者の治療

また、本明細書において提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であり、当該方法は、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体、を患者に投与することを含む。

40

#### 【0159】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、癌を管理する方法であり、当該方法は、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体、を患者に投与することを含む。

本明細書において提供されるのは、リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫を、治療又は管理する方法である。いくつかの実施態様において、本明細書において提供されるのは、予後因子を用いる、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を包含するがこれに限定されない非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療又は管理のための方法である。

#### 【0160】

50

また、本明細書において提供されるのは、癌について、従前に治療されたが標準的治療に対して反応しない患者も、従前に治療されていない患者をも治療する方法である。本発明は、いくつかの疾患又は障害は、ある年齢群においてより一般的であるけれども、患者の年齢にかかわらず、患者を治療する方法にも及ぶ。本発明は、さらに、問題となっている疾患又は障害を治療しようとして手術を受けた患者も、手術を受けていない患者をも治療する方法に及ぶ。癌患者は、不均一の臨床症状及び多様な臨床転帰を有しているので、患者の予後によって、患者に与えられる治療は多様であり得る。熟練した臨床医は、過度の試験なしに、癌を有する個々の患者を治療するために有効に使用され得る具体的な第二の薬剤、手術のタイプ、及び薬物を基礎としない標準治療のタイプを容易に決定することができるであろう。

10

#### 【0161】

本明細書において使用される場合、「癌」という用語は、これらに限定されないが、固体腫瘍及び血液由来の腫瘍(blood born tumors)を包含する。「癌」という用語は、膀胱、骨、血液、脳、乳房、頸部、胸郭、結腸、子宮内膜、食道、目、頭、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口、首、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽喉、及び子宮の癌を包含するがこれらに限定されない、皮膚組織、臓器、血液、及び血管の疾患を指す。具体的な癌は、これらに限定されないが、進行性悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髓膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、膠芽細胞腫多形型、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成性乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューケスC&D大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、力ポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァンデンストレームのマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、及び平滑筋腫を包含する。

20

#### 【0162】

ある種の実施態様において、癌は血液感染性腫瘍である。ある種の実施態様において、血液感染性腫瘍は転移性である。ある種の実施態様において、血液感染性腫瘍は薬物抵抗性である。ある種の実施態様において、癌は骨髄腫又はリンパ腫である。

30

#### 【0163】

ある種の実施態様において、癌は固体腫瘍である。ある種の実施態様において、固体腫瘍は転移性である。ある種の実施態様において、固体腫瘍は薬物抵抗性である。ある種の実施態様において、固体腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽細胞腫である。

#### 【0164】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、損なわれた腎臓機能を伴う患者において、疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法である。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、損なわれた腎臓機能を伴う患者において、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法である。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、これらに限定されないが、疾患、加齢、又は他の患者の因子のために損なわれた腎臓機能を伴う患者に、適切な用量調整を提供する方法である。

40

#### 【0165】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、治療有効量の化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはそのラセミ混合物を、損なわれた腎臓機能を伴う、再発した/難治性の多発性骨髄腫の患者に投与することを含む、損なわれた腎臓機能を伴うか又はその症状の患者において、再発した/難治性の多発

50

性骨髄腫を治療、及び／又は管理する方法である。

【0166】

一実施態様において、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはそのラセミ混合物を、損なわれた腎臓機能を伴う、再発した／難治性の多発性骨髄腫を有しているリスクのある患者に投与することを含む、損なわれた腎臓機能を伴うか又はその症状の患者において、再発した／難治性の多発性骨髄腫を予防する方法である。

【0167】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、損なわれた腎臓機能を伴う患者において、再発した／難治性の多発性骨髄腫を治療、予防、及び／又は管理する方法である。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、有効量の化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体もしくはそのラセミ混合物を患者に投与することを含む、患者において再発した／難治性の多発性骨髄腫を治療、予防、及び／又は管理する方法である。

10

【0168】

ある種の実施態様において、化合物Aの治療又は予防有効量は、約0.005乃至約1,000mg／日、約0.01乃至約500mg／日、約0.01乃至約250mg／日、約0.01乃至約100mg／日、約0.1乃至約100mg／日、約0.5乃至約100mg／日、約1乃至約100mg／日、約0.01乃至約50mg／日、約0.1乃至約50mg／日、約0.5乃至約50mg／日、約1乃至約50mg／日、約0.02乃至約25mg／日、又は約0.05乃至約10mg／日である。

20

【0169】

ある種の実施態様において、化合物Aの治療又は予防有効量は、約0.005乃至約1,000mg／日、約0.01乃至約500mg／日、約0.01乃至約250mg／日、約0.01乃至約100mg／日、約0.1乃至約100mg／日、約0.5乃至約100mg／日、約1乃至約100mg／日、約0.01乃至約50mg／日、約0.1乃至約50mg／日、約0.5乃至約50mg／日、約1乃至約50mg／日、約0.02乃至約25mg／日、又は約0.05乃至約10mg／一日おきである。

【0170】

ある種の実施態様において、化合物Aの治療又は予防有効量は、約0.1、約0.2、約0.3、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約60、約70、約80、約90、約100、又は約150mg／日である。

30

【0171】

一実施態様において、本明細書において記載された状態のための、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の推奨される1日当たりの用量範囲は、約0.5mg乃至約50mg／日の範囲内にあり、それは、好ましくは単回投与の1日1回用量として、又は1日を通して分割された用量において与えられる。いくつかの実施態様において、その用量は約1mg乃至約50mg／日の範囲である。他の実施態様において、その用量は、約0.5乃至約5mg／日の範囲である。1日当たりの具体的用量は、0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50mg／日を包含する。

40

【0172】

具体的な実施態様において、推奨される当初の用量は、0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25又は50mg／日であり得る。他の実施態様において、推奨される当初の用量は、0.5、1、2、3、4、又は5mg／日であり得る。当該用量は、15、20、25、30、35、40、45及び50mg／日に段階的に增量され得る。具体的な実施態様において、当該化合物は、NHL（例えば、DLBCL）の患者に、約25mg／日の量で投与され得る。特定の実施態様において、化合物Aは、NHL（例えば、DLBCL）の患者に、約10mg／日の

50

量で投与され得る。

【0173】

ある種の実施態様において、治療又は予防有効量は、約0.001乃至約100 mg / kg / 日、約0.01乃至約50mg / kg / 日、約0.01乃至約25mg / kg / 日、約0.01乃至約10mg / kg / 日、約0.01乃至約9 mg / kg / 日、0.01乃至約8mg / kg / 日、約0.01乃至約7mg / kg / 日、約0.01乃至約6 mg / kg / 日、約0.01乃至約5mg / kg / 日、約0.01乃至約4mg / kg / 日、約0.01乃至約3mg / kg / 日、約0.01乃至約2mg / kg / 日、又は約0.01乃至約1mg / kg / 日である。

【0174】

投薬量は、mg / kg / 日以外の単位においても表現され得る。例えば、非経口投与のための用量は、mg / m<sup>2</sup> / 日として表現され得る。当業者は、被験者の身長もしくは体重、又は両方が与えられれば、用量をmg / kg / 日からmg / m<sup>2</sup> / 日に如何にして変換するかを容易に知るであろう (www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htmを参照されたい)。例えば、6 5kgのヒトについての1mg / kg / 日という用量は、38mg / m<sup>2</sup> / 日にほぼ等しい。

10

【0175】

ある種の実施態様において、投与される化合物Aの量は、定常状態における当該化合物の、約0.001乃至約500 μM、約0.002乃至約200 μM、約0.005乃至約100 μM、約0.01乃至約50 μM、約0.02乃至約25 μM、約0.05乃至約20 μM、約0.1乃至約20 μM、約0.5乃至約20 μM、又は約1乃至約20 μMという範囲の血漿濃度を提供するのに十分である。

【0176】

他の実施態様において、投与される化合物Aの量は、定常状態における当該化合物の、約5乃至約100nM、約5乃至約50nM、約10乃至約100nM、約10乃至約50nM又は約50乃至約100nMという範囲の血漿濃度を提供するのに十分である。

20

【0177】

本明細書において使用される場合、「定常状態における血漿濃度」という用語は、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の投与の一定期間後に到達した濃度である。一旦定常状態に到達すると、当該化合物の血漿濃度の時間依存性曲線上には、微小のピークと谷がある。

【0178】

ある種の実施態様において、投与される当該化合物の量は、約0.001乃至約500 μM、約0.002乃至約200 μM、約0.005乃至約100 μM、約0.01乃至約50 μM、約0.02乃至約25 μM、約0.05乃至約20 μM、約0.1乃至約20 μM、約0.5乃至約20 μM、又は約1乃至約20 μMの範囲の、当該化合物の最高血漿濃度（ピーク濃度）を提供するのに十分である。

30

【0179】

ある種の実施態様において、投与される当該化合物の量は、約0.001乃至約500 μM、約0.002乃至約200 μM、約0.005乃至約100 μM、約0.01乃至約50 μM、約0.02乃至約25 μM、約0.05乃至約20 μM、約0.1乃至約20 μM、約0.2乃至約20 μM、又は約0.01乃至約20 μMの範囲の、当該化合物の最低血漿濃度（谷濃度）を提供するのに十分である。

40

【0180】

ある種の実施態様において、投与される当該化合物の量は、約100乃至約100,000ng \* 時間 / mL、約1,000乃至約50,000ng \* 時間 / mL、約5,000乃至約25,000ng \* 時間 / mL、又は約5,000乃至約10,000 ng \* 時間 / mLの範囲内の、当該化合物の曲線下面積（AUC）を提供するのに十分である。

【0181】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される方法の一つで治療される患者は、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の投与前に、抗癌療法で治療されていない。ある種の実施態様において、本明細書において提供される方法

50

の一つで治療される患者は、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の投与前に、抗癌療法で治療されている。ある種の実施態様において、本明細書において提供される方法の一つで治療される患者は、抗癌療法に対して薬物抵抗性が生じている。

#### 【0182】

いくつかの疾患又は障害は、ある年齢群においてより一般的であるけれども、本明細書において提供される方法は、患者の年齢にかかわらず、患者を治療することを包含する。さらに、本明細書において提供されるのは、問題となっている疾患又は障害を治療しようとして手術を受けた患者も、手術を受けていない患者をも、治療する方法である。癌を患っている被験者は、均一ではない臨床症状及び多様な臨床転帰を有するので、具体的な被験者になされる治療はその者の予後によって多様であり得る。熟練した臨床医は、過度の実験なしに、癌を有する個々の被験者を治療するために有効に使用され得る、具体的な第二の薬剤、手術のタイプ、及び薬物に基づかない標準治療のタイプを、容易に決定することができるであろう。

10

#### 【0183】

治療される疾患及び被験者の状態によって、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、投与の経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CI V、囊内の注入又は点滴、皮下注射、又は埋め込み）、吸入、経鼻、腔内、直腸、舌下、又は局所の（例えば、経皮的又は局部的な）投与ルートで投与され得る。化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、単独で又は共に、薬学的に許容され得る賦形剤、担体、アジュvant及びビヒクリを伴って適切な用量単位において、各投与ルートに適切に製剤化され得る。

20

#### 【0184】

一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、経口で投与される。他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、非経口で投与される。さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、静注で投与される。

30

#### 【0185】

化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、例えば、単回の急速静注法、又は経口錠剤もしくは丸薬のような単回用量で；又は、例えば時間をかけた持続注入又は時間をかけて分割されたボーラス投与のように長い時間をかけて、送達され得る。当該化合物は、必要であれば、例えば患者が安定した疾患であるかもしくは寛解であると感じるまで、又は患者が疾患の進行もしくは許容できない毒性を感じるまで、繰り返し投与され得る。例えば、固体腫瘍の安定した疾患は、一般的に、測定可能な病変の直交する直径が、最後の測定時から25%以上増加していないことを意味する。固体癌における反応評価基準（RECIST）ガイドライン、Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000)。安定な疾患又はその欠如は、患者の症状の評価、理学的検査、X腺、CAT、PET又はMRIスキャンを使用して画像化された腫瘍の可視化、及び他の一般的に受容されている評価モダリティのような、この分野で公知の方法によって決定される。

40

#### 【0186】

化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日1回（QD）で、又は1日2回（BID）、1日3回（TID）、及び1日4回（QID）のように1日に多数回に分けて

50

、投与され得る。加えて、投与は、連續的であり得（すなわち、連續した何日間かにおいて毎日(daily)又は毎日(every day)）、例えば周期的に断続（即ち、薬物なしの残りの数日間、数週間又は数か月間を含めて）であり得る。本明細書において使用される場合、「毎日」という用語は、例えば一定期間、化合物Aのような治療用化合物が、毎日、1回又は2回以上投与されることを意味することが意図されている。「連續的に」という用語は、化合物Aのような治療用化合物が、少なくとも10日乃至52週の連續した期間、毎日投与されることを意味することが意図されている。本明細書において使用される場合、「断続的な」又は「断続的に」という用語は、一定間隔毎の又は不規則な間隔での停止及び開始を意味することが意図されている。例えば、化合物Aの断続的な投与は、1乃至6日／週の投与、周期的な投与（例えば、2乃至8週の連續的な毎日の投与と、その後の、1週間までの、投与の無い残りの期間）、又は隔日の投与である。本明細書において使用される場合、「循環」という用語は、化合物Aのような治療用化合物が、毎日又は連續的に、しかし投与がない期間を伴って、投与されることを意味することが意図されている。10

#### 【0187】

いくつかの実施態様において、投与の頻度は、およそ1日1回投与乃至及びおよそ1月1回投与の範囲内である。ある種の実施態様において、投与は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日おき、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、又は4週間に1回である。一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日1回投与される。他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日2回投与される。さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日3回投与される。さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日4回投与される。20

#### 【0188】

ある種の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1日乃至6ヶ月、1週間乃至3ヶ月、1週間乃至4週間、1週間乃至3週間、又は1週間乃至2週間、1日1回投与される。ある種の実施態様において、化合物A、又はその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物は、1週間、2週間、3週間、又は4週間、1日1回投与される。一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、1週間、1日1回投与される。他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、2週間、1日1回投与される。さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、3週間、1日1回投与される。さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、4週間、1日1回投与される。30

#### 【0189】

##### 4.5.5.1 第二の活性薬剤との併用療法

化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物；又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、本明細書に記載される癌の治療及び／又は予防に有用な他の治療剤と組み合わせられ得又は組み合わせて使用され得る。40

#### 【0190】

50

本明細書において使用される場合、「組合せで」という用語は、二以上の治療（例えば、一又は二以上の予防剤及び／又は治療剤）の使用を包含する。しかしながら、「組合せで」という用語の使用は、疾患又は障害の患者に治療（例えば、予防剤及び／又は治療剤）が為されるその順序を限定しない。第一の治療（例えば、本明細書において提供されている化合物のような予防又は治療剤、本明細書において提供されている化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体）が、被験者に対する第二の治療（例えば、予防又は治療剤）の実施の前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前）に、第二の治療の実施と同時に、又は第二の治療の実施の後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後）に、為され得る。三種併用治療も、本明細書において考慮されている。

#### 【0191】

化合物A及び一又は二以上の第二の活性薬剤の患者に対する投与は、同じ又は異なる投与経路で、同時に又は連続して生じ得る。具体的な活性薬剤のために採用される具体的な投与経路の適切性は、活性薬剤それ自体（例えば、血流に入る前に分解することなく、経口で投与され得るか否か）及び治療される癌に依存するであろう。

#### 【0192】

化合物Aの投与経路は、第二の治療の投与経路に依存しない。一実施態様において、化合物Aは経口投与される。他の実施態様において、化合物Aは静脈内投与される。したがって、これらの実施態様にしたがって、化合物Aは経口又は静脈内投与され、そして第二の治療は、経口で、非経口で、腹腔内に、静注で、動脈内に、経皮的に、舌下で、筋肉注射で、直腸に、経頬で、鼻腔内に、リポソーム製剤で、吸入剤によって、経膿的に、眼内に、カテーテル又はステントによる局所的輸送によって、皮下に、脂肪内に、関節内に、硬膜下に、又は徐放剤形で投与され得る。一実施態様において、化合物A及び第二の治療は、同じ投与形態で、経口又は静脈注射によって、投与される。他の実施態様において、化合物Aは一の投与形態、例えば静脈注射によって投与され、一方、第二の薬剤（抗癌剤）は、他の投与形態、例えば経口で投与される。

#### 【0193】

一実施態様において、第二の活性薬剤は静脈内又は皮下に、且つ1日に1回又は2回、約1乃至約1000mg、約5乃至約500mg、約10乃至約350mg、又は約50乃至約200mgの量で投与される。第二の活性薬剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療又は管理される疾患のタイプ、疾患の重症度又はステージ、並びに本明細書において提供される化合物Aの量及び患者に同時に投与される任意の追加の活性薬剤に依存するであろう。ある種の実施態様において、第二の活性薬剤は、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、GM-CSF、G-CSF、SCF、EPO、タキソテール、イリノテカン、デカルバジン、トランスレチノイン酸、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、COX-2阻害剤、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、ビノレルビン、又はそれらの組合せである。

#### 【0194】

ある種の実施態様において、GM-CSF、G-CSF、SCF又はEPOは、4又は6週サイクルにおいて約5日間、約1乃至約750mg / m<sup>2</sup> / 日、約25乃至約500mg / m<sup>2</sup> / 日、約50乃至約250mg / m<sup>2</sup> / 日、又は約50乃至約200mg / m<sup>2</sup> / 日の範囲の量で、皮下に投与される。ある種の実施態様において、GM-CSFは、約60乃至約500 mcg / m<sup>2</sup>の量で2時間にわたって静脈内に、又は、約5乃至約12mcg / m<sup>2</sup> / 日の量で皮下に、投与され得る。ある種の実施態様において、G-CSFは、初めは約1mcg / kg / 日の量で皮下に投与され得、そして、総顆粒球数の増加に応じて調節され得る。G-CSFの維持用量が、約300（より低年齢の患者）又は480mcgの量で皮下に投与され得る。ある種の実施態様において、EPOは、週に3回、10,000単位の量で皮下に

10

20

30

40

50

投与され得る。

【0195】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、メルファラン及びデキサメタゾンと共に、アミロイド症の患者に投与される。ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、ステロイドとが、アミロイド症の患者に投与され得る。

【0196】

10

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ゲムシタビン及びシスプラチソルトとともに、局所進行性の又は転移性の膀胱移行上皮癌の患者に投与される。

【0197】

20

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、次のような第二の活性成分との組み合わせで投与される：再発したもしくは進行性の脳腫瘍又は再発性神経芽細胞腫の小児の患者にテモゾロミド；再発した又は進行性のCNS癌にセレコキシブ、エトポシド及びシクロホスファミド；再発性又は進行性の髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発した脳腫瘍、又は新たに診断された膠芽細胞腫多形型の患者にテモダール；再発性膠芽細胞腫の患者にイリノテカン；脳幹神経膠腫の小児の患者にカルボプラチソルト；進行性悪性神経膠腫の小児の患者にプロカルバジン；予後が不良な悪性脳腫瘍、新たに診断された又は再発性膠芽細胞腫多形型の患者にシクロホスファミド；高悪性度の再発性悪性神経膠腫にGIadel（登録商標）；未分化星状細胞腫にテモゾロミド及びタモキシフェン；又は神経膠腫、膠芽神経腫、未分化星状細胞腫又は退形成性乏突起膠腫にトポテカソルト。

【0198】

30

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、メトトレキサート、シクロホスファミド、タキサン、アブラキサン、ラパチニブ、ハーセプチソルト、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン調節剤、エストロゲン受容体拮抗薬、及び／又はPLX3397（プレキシコン（Plexxikon））とともに、転移性乳癌の患者に投与される。

【0199】

40

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、テモゾロミドとともに、神経内分泌腫瘍の患者に投与される。

【0200】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ゲムシタビンとともに、再発性又は転移性の頭部又は頸部癌の患者に投与される。

【0201】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ゲムシタビンとともに、膵臓癌の患者に投与される。

50

## 【0202】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ARISA（登録商標）、アバスタチン(avastatin)、タキソール、及び／又はタキソテールとの組み合わせで、結腸癌の患者に投与される。

## 【0203】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カペシタピン及び／又はPLX4 10 032（プレッキシコン(Plexxikon)）とともに、癌難治性結腸直腸癌の患者、又は、結腸もしくは直腸の腺癌において一次治療に失敗したか又は状態がよくない患者に投与される。

## 【0204】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、フルオロウラシル、ロイコボリン、及びイリノテカンとの組み合わせにおいて、デューカスC&D大腸癌の患者又は従前に転移性大腸癌の治療を受けている患者に投与される。

## 【0205】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カペシタピン、ゼローダ、及び／又はCPT-11との組み合わせにおいて、難治性大腸癌の患者に投与される。 20

## 【0206】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カペシタピン及びイリノテカンとともに、難治性大腸癌の患者又は切除不能なもしくは転移性の大腸癌の患者に投与される。

## 【0207】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、単独で又はインターフェロン

もしくはカペシタピンとの組合せにおいて、切除不能なもしくは転移性の肝細胞癌の患者に；又は、シスプラチン及びチオテパとともに、原発性もしくは転移性の肝癌の患者に投与される。

## 【0208】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ペグ化されたインターフェロン 40 との組み合わせにおいて、カポジ肉腫の患者に投与される。

## 【0209】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、フルダラビン、カルボプラチニン、及び／又はトポテカンとの組み合わせにおいて、難治性又は再発した又は高悪性度の急性骨髓性白血病の患者に投与される。

## 【0210】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶 50

媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、リポソーム化ダウノルビシン、トポテカン及び／又はシタラビンとの組み合わせにおいて、好ましくない核型急性骨髄芽球性白血病の患者に投与される。

#### 【0211】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ゲムシタビン、アブラキサン、エルロチニブ、ゲフチニブ、及び／又はイリノテカンとの組み合わせにおいて、非小細胞肺癌の患者に投与される。

#### 【0212】

10

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カルボプラチニン及びイリノテカンとの組み合わせにおいて、非小細胞肺癌の患者に投与される。

#### 【0213】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ドキセタキソールとともに、従前に、カルボ／VP16及び放射線療法で治療された非小細胞肺癌の患者に投与される。

#### 【0214】

20

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カルボプラチニン及び／又はタキソールとの組み合わせにおいて、又はカルボプラチニン、パクリタキセル及び／又は胸部放射線療法との組み合わせにおいて、非小細胞肺癌の患者に投与される。

#### 【0215】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、タキソールとの組み合わせにおいて、ステージIIIB又はIVの非小細胞肺癌の患者に投与される。

30

#### 【0216】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、オブリメルセン(Genase (登録商標))との組み合わせにおいて、小細胞肺癌の患者に投与される。

#### 【0217】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ABT-737 (アボット・ラボラトリーズ)及び／又はオバトクラックス(GX15-070)との組み合わせにおいて、リンパ腫及び他の血液の癌の患者に投与される。

40

#### 【0218】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、単独で又はビンプラスチンやフルダラビンのような第二の活性成分との組み合わせにおいて、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫又は再発したもしくは難治性低悪性度濾胞性リンパ腫を包含するがこれらに限定されない、様々なタイプのリンパ腫の患者に投与される。

#### 【0219】

50

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、タキソール、IL-2、IFN、GM-CSF、PLX4032(プレッキシコン(Plexxikon))及び/又はダカルバジンとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの黒色腫の患者に投与される。

【0220】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、単独で又はビノレルビンとの組み合わせにおいて、悪性中皮腫の患者、又は胸膜の移植又は悪性胸水中皮腫症候群を伴うステージIIIBの非小細胞肺癌の患者に投与される。

10

【0221】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、GM-CSF、ビアキシン、ビンプラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、IFN、パルミドロネート、ブレドニゾン、ビスホスホネート、セレコキシブ、三酸化ヒ素、PEG INTRON-A、ビンクリスチン、又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの多発性骨髄腫の患者に投与される。

【0222】

20

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ドキソルビシン(Doxil(登録商標))、ビンクリスチン及び/又はデキサメタゾン(Decadron(登録商標))との組み合わせにおいて、再発した又は難治性の多発性骨髄腫の患者に投与される。

【0223】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、タキソール、カルボプラチニン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチニン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの、腹膜癌、乳頭漿液性癌、難治性卵巣癌又は再発性卵巣癌のような卵巣癌の患者に投与される。

30

【0224】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、ゼローダ、5 FU/LV、ゲムシタビン、イリノテカン+ゲムシタビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、GM-CSF、セレコキシブ、タキソール、ガンシクロビル、パクリタキセル、アドリアマイシン、ドセタキセル、エストラムスチン、エムシット(Emcyt)、デンデロン(dendron)又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの前立腺癌の患者に投与される。

40

【0225】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、カペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、Celebrex(登録商標)、又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの腎細胞癌の患者に投与される。

【0226】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、

50

又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、IFN、Celebrex（登録商標）のようなCOX-2阻害剤、及び／又はスリンダック(sulindac)との組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの婦人科の、子宮の又は軟部組織肉腫の癌患者に投与される。

【0227】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、様々なタイプ又はステージの固体腫瘍患者に投与される。

【0228】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はそれらの組合せとの組み合わせにおいて、強皮症又は皮膚血管炎の患者に投与される。

【0229】

また、本明細書に包含されるのは、患者に安全且つ有効に投与され得る抗癌薬又は抗癌剤の用量を増加させる方法であり、当該方法は、患者（例えばヒト）に、その光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体を投与することを含む。この方法によって恩恵を得られる患者は、皮膚、皮下組織、リンパ節、脳、肺、肝臓、骨、腸、大腸、心臓、脾臓、副腎、腎臓、前立腺、乳房、結腸直腸、又はそれらの組合せにおける具体的な癌の治療のために、抗癌薬に関連する副作用に苦しむ可能性がある患者である。本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の投与は、その他の方法では抗癌薬の量を制限させるかもしれないような重症度である副作用を、緩和もしくは軽減させる。

【0230】

一実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、経口で、且つ毎日、約0.1乃至約150mg、約1乃至約50mg、又は約2乃至約25mgの範囲の量で、患者への抗癌薬の投与に関連した副作用の発生の前、発生の間、又は発生の後に投与される。ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、好中球減少症又は血小板減少症のような、しかしこれらに限定されない抗癌薬に関連する副作用を避けるために、ヘパリン、アスピリン、クマディン、又はG-CSFのような具体的な薬剤との組み合わせで投与される。

【0231】

一実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、望ましくない血管形成に関連し又はそれによって特徴付けられている疾患及び障害を有する患者に、抗癌薬、抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、抗生物質、及びステロイドを包含するがこれらに限定されない追加の活性成分との組合せにおいて投与される。

【0232】

他の実施態様において、本明細書に包含されるのは、癌を治療、予防及び／又は管理す

10

20

30

40

50

る方法であり、当該方法は、手術、免疫療法、生物療法、放射線療法、又は、現在、癌を治療、予防、又は管理するために使用されている薬に基づかない他の治療を含むがこれらに限定されない従来の治療とともに（例えば、その前、その間、又はその後）、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体を投与することを含む。本明細書において提供される化合物と従来の治療とを組み合わせた使用は、ある種の患者には予想外に有効である、優れた治療計画を提供し得る。理論によって制限されることなしに、化合物Aは、従来の治療とともに投与されると相加又は相乗効果を提供し得ると考えられる。

## 【0233】

10

本明細書中のどこかで議論されているように、本明細書に包含されるのは、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物療法及び免疫療法を包含するがこれらに限定されない従来の治療に関連する、副作用又は望ましくない作用を低減し、治療し及び／又は防止する方法である。本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、他の活性成分とが、従来の治療に伴う副作用の発生の前、その発生の間、又はその発生の後に、患者に投与され得る。

## 【0234】

一実施態様において、化合物Aは、約0.1乃至約150mg、約1乃至約25mg、又は約2乃至約10mgの範囲の量で、経口で且つ毎日、単独で又は本明細書に開示された第二の活性薬剤（例えば、5.4節を参照されたい）との組み合わせで、従来の治療の使用の前、使用の間、又は使用の後に投与され得る。

20

## 【0235】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、ドキセタキソールとが、前もってカルボ／VP16及び放射線療法で治療を受けた非小細胞肺癌患者に投与される。

## 【0236】

## 4.5.2 移植治療を伴う使用

本明細書において提供される化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、移植片対宿主病（GVHD）のリスクを低減するために使用され得る。それゆえ、本明細書に包含されるのは、癌を治療、予防、及び／又は管理する方法であり、当該方法は、移植治療とともに、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体を投与することを含む方法である。

30

## 【0237】

当業者はよく知っているように、癌の治療は、しばしば、疾患のステージ及びメカニズムに基づく。例えば、癌のある種のステージにおいて、不可避の白血病性形質転換が進展するにしたがって、末梢血幹細胞、造血幹細胞製剤又は骨髄の移植が必要となり得る。本明細書において提供される化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、移植治療との組合せ使用は、優れた且つ予期されなかつた相乗効果を提供する。特に、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、癌患者において、移植治療と共に与えられると、相加又は相乗効果を提供し得る免疫調節活性を示す。

40

## 【0238】

化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、移植治療との組

50

み合わせにおいて、侵襲的移植方法と関連する合併症及びGVHDのリスクを低減するように働き得る。本明細書に包含されるのは、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞製剤又は骨髓の移植の前、その移植の間又はその移植の後に、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体を患者(例えば、ヒト)に投与することを含む、癌を治療、予防及び/又は管理する方法である。本明細書において提供される方法における使用に適する幹細胞のいくつかの例は、その開示の全てが参照によって本明細書に組み込まれている、米国特許第7,498,171号に開示されている。

#### 【0239】

一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、自己末梢血前駆細胞の移植の前、その移植の間、又はその移植の後に、多発性骨髓腫の患者に投与される。10

#### 【0240】

他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、幹細胞移植の後に、再発している多発性骨髓腫の患者に投与される。

#### 【0241】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、プレドニゾンとが、多発性骨髓腫の患者に、自己幹細胞移植に続く維持療法として投与される。20

#### 【0242】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、デキサメタゾンとが、多発性骨髓腫の患者に、低リスク移植後のサルベージ療法として投与される。

#### 【0243】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、デキサメタゾンとが、多発性骨髓腫の患者に、自己骨髓移植に続く維持療法として投与される。30

#### 【0244】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体が、高用量でのメルファランの投与及び自己幹細胞移植に続いて、化学療法反応性の多発性骨髓腫の患者に投与される。

#### 【0245】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、PEG INTRO-Aとが多発性骨髓腫の患者に、自己のCD34で選択された末梢血幹細胞の移植に続く維持療法として投与される。40

#### 【0246】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体が、抗血管形成性を評価するために、新たに診断された多発性骨髓腫の患者に移植後地固め化学療法を伴って投与される。

#### 【0247】

さらに他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体が、抗血管形成性を評価するために、新たに診断された多発性骨髓腫の患者に移植後地固め化学療法を伴って投与される。50

くは多形体と、デキサメタゾンとが、多発性骨髄腫の65才以上の患者に、高用量のメルファルランでの治療及び末梢血幹細胞の移植に続いて、DCEP地固めの後の維持療法として投与される。

【0248】

一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、NHL（例えばDLBCL）の患者に、自己末梢血前駆細胞の移植の前、その移植の間、又はその移植の後に投与される。

【0249】

他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、NHL（例えばDLBCL）の患者に、幹細胞移植の後に投与される。

【0250】

4.5.5.3 周期療法

ある種の実施態様において、本明細書において提供される予防又は治療剤は、周期的に患者に投与される。周期療法は、活性薬剤のある期間における投与と、その後のある期間における停止、そしてこの順次投与の繰り返しを包含する。周期療法は、治療の一又は二以上に対する抵抗性の発現を低減することができ、治療の一つの副作用を避け又は低減でき、及び／又は治療の有効性を改善することができる。

【0251】

その結果として、ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、約1週間又は2週間の停止期間を伴う4乃至6週周期において、1回量又は分割した量で、毎日投与される。周期方法は、さらに、投与周期の頻度、数、及び長さが増加されることを許容する。したがって、ある種の実施態様において本明細書に包含されるのは、本明細書において提供される化合物、例えば、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体の、その化合物が単独で投与される場合に標準的である周期よりも多くの周期の投与である。ある種の実施態様において、本明細書において提供される化合物、例えば、A化合物、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、第二の活性成分も投与されていない患者において標準的に用量を制限する毒性を生じさせるであろう周期数よりも、多くの周期数で投与される。

【0252】

一実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体は、毎日、そして3又は4週間連続して、約0.1乃至約150mg／日の用量で投与され、その後1又は2週間中断される。

【0253】

他の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、第二の活性成分とは、第二の活性成分に30乃至60分先立って生じる化合物Aの投与を伴って、4乃至6週の周期の間、経口で投与される。ある種の実施態様において、化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、第二の活性成分との組み合わせは、各周期、約90分にわたる静脈内注射によって投与される。ある種の実施態様において、一周期は、3乃至4週間の、約0.1乃至約150mg／日の化合物A、又はその光学異性体もしくは光学異性体の混合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体と、約50乃至約200mg／m<sup>2</sup>／日の第二の活性成分

10

20

30

40

50

との毎日の投与と、その後の1又は2週間の停止とを包含する。ある種の実施態様において、患者に組合せ治療が為される間の周期数は、約1乃至約24周期、約2乃至約16周期、又は約4乃至約3周期の範囲である。

**【実施例】**

**【0254】**

**5. 実施例**

本明細書において提供される実施態様は、次の実施例を参照することにより、より十分に理解され得るであろう。これらの実施例は、本明細書において提供される医薬組成物及び剤形をの実例となることが意味されており、決して限定してはいない。

**【0255】**

**5.1 実施例1： 化合物A調剤カプセル**

表1は、サイズ #4カプセル中、0.3mg強度の化合物Aの単一用量単位のための、バッチ処方及び単一用量処方を示す。

**【表1】**

表1. 0.3mg強度の化合物Aカプセルのための処方

材料	重量%	量
		(mg/カプセル)
化合物A	0.432 %	0.324*
乳糖、無水	74.268 %	55.701
アルファ化澱粉	25.0 %	18.075
ステアリン酸	0.300 %	0.225
合計	100.0%	75

\* 化合物Aの遊離塩基0.3mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.3mg提供する量）を示す。

**【0256】**

化合物Aは、無水乳糖の一部及びアルファ化澱粉とともに、前以てブレンドされた。当該プレブレンド物は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通過させられた。乳糖の残分は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通って製粉された。プレブレンド物は、乳糖の残分とブレンドされた。このブレンド物に、ステアリン酸、これは、0.0232インチ / 30メッシュの篩を通過させられたものである、がさらにブレンドされた。最終的なブレンド物は、サイズ #4カプセルに充填された。

**【0257】**

表2は、サイズ #4カプセル中、0.1mg強度の化合物Aの単一用量単位のための、バッチ処方及び単一用量処方を示す。

## 【表2】

表2. 0.1mg強度の化合物Aカプセルのための処方

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.144 %	0.108*	
乳糖, 無水	74.556%	55.917	
アルファ化澱粉	25.0 %	18.75	10
ステアリン酸	0.300 %	0.225	
合計	100.0%	75	

\* 化合物Aの遊離塩基0.1mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.1mg提供する量）を示す。

## 【0258】

化合物Aは、無水乳糖の一部及びアルファ化澱粉とともに、前以てブレンドされた。当該プレブレンド物は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通過させられた。乳糖の残分は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通って製粉された。プレブレンド物は、乳糖の残分とブレンドされた。このブレンド物に、ステアリン酸、これは、0.0232インチ / 30メッシュの篩を通過させられたものである、がさらにブレンドされた。最終的なブレンド物は、サイズ #4カプセルに充填された。 20

## 【0259】

表3は、サイズ #3カプセル中、0.2mg強度の化合物Aの単一用量単位のための、バッチ処方及び単一用量処方を示す。

## 【表3】

表3. 0.2mg強度の化合物Aカプセルのための処方

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.144%	0.216*	30
乳糖, 無水	74.556%	111.83	
アルファ化澱粉	25.0 %	37.5	
ステアリン酸	0.300 %	0.45	
合計	100.0%	150	

\* 化合物Aの遊離塩基0.2mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.2mg提供する量）を示す。

## 【0260】

化合物Aは、無水乳糖の一部及びアルファ化澱粉とともに、前以てブレンドされた。当該プレブレンド物は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通過させられた。乳糖の残分は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通って製粉された。プレブレンド物は、乳糖の残分とブレンドされた。このブレンド物に、ステアリン酸、これは、0.0232インチ / 30メッシュの篩を通過させられたものである、がさらにブレンドされた。最終的なブレンド物は、サイズ #3カプセルに充填された。 40

## 【0261】

表4は、サイズ #3カプセル中、0.5mg強度の化合物Aの単一用量単位のための、バッチ処方及び単一用量処方を示す。

## 【表4】

表4. 0.5mg強度の化合物Aカプセルのための処方

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.432 %	0.540*	
乳糖, 無水	74.268 %	92.835	
アルファ化澱粉	25.0 %	31.25	
ステアリン酸	0.300 %	0.375	10
合計	100.0%	125	

\* 化合物Aの遊離塩基0.5mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.5mg提供する量）を示す。

## 【0262】

化合物Aは、無水乳糖の一部及びアルファ化澱粉とともに、前以てブレンドされた。当該プレブレンド物は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通過させられた。乳糖の残分は、0.032インチ / 20メッシュの篩を通って製粉された。プレブレンド物は、乳糖の残分とブレンドされた。このブレンド物に、ステアリン酸、これは、0.0232インチ / 30メッシュの篩を通過させられたものである、がさらにブレンドされた。最終的なブレンド物は、サイズ #3カプセルに充填された。 20

## 【0263】

## 5.2 実施例2： 製剤の安定性

（表1において上記された）0.3mg強度のPD01-082処方も、表5乃至7において以下に記載された他の0.3mg強度の処方も、促進された安定性が、40 / 75%RHの下で評価され、且つ、当初、1ヶ月、3ヶ月、及び6ヶ月の期間にわたって、不純物の量が測定された。不純物の量の測定のために、次の条件を使用して、HPLCグラディエント法が採用された。

## 【表5】

カラム：	XブリッジC18カラム, 4.6×150mm, 3.5 μm粒子径		
温度：	オートサンプラー：周囲温度； カラム：40°C		
移動相：	A: 20mM酢酸アンモニウム：アセトニトリル (95:5, v/v) B: 20mM酢酸アンモニウム：アセトニトリル (10:90, v/v)		
グラディエントプロファイル：	<u>時間(分)</u>	%A	%B
	0	100	0
	15	0	100
	15.5	100	0
	20	100	0
流速：	1.0 mL/分		
注入容量：	50 μL		
検出：	紫外線, 240 nm		
ラン・タイム：	20 分間		

## 【表6】

表5. 0.3mg強度の化合物Aカプセルのための処方PD01-076

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.432 %	0.324*	
乳糖, 無水	74.268 %	55.701	
微結晶性セルロース	25.0 %	18.75	
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.225	10
合計	100.0%	75	

\* 化合物Aの遊離塩基0.3mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.3mg提供する量）を示す。

## 【表7】

表6. 0.3mg強度の化合物Aカプセルのための処方PD01-078

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.432 %	0.324*	20
乳糖, 無水	70.268 %	52.701	
アルファ化澱粉	25.000 %	18.75	
ステアリン酸マグネシウム	0.300 %	0.225	
クロスカルメロースナトリウム	4.0 %	3.0	
合計	100.0%	75	

\* 化合物Aの遊離塩基0.3mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.3mg提供する量）を示す。

## 【表8】

30

表7. 0.3mg強度の化合物Aカプセルのための処方PD01-080

材料	重量%	量	
		(mg/カプセル)	
化合物A	0.432 %	0.324*	
乳糖, 無水	70.268 %	52.701	
微結晶性セルロース	25.000 %	18.75	
ステアリン酸	0.300 %	0.225	
クロスカルメロースナトリウム	4.0 %	3.0	40
合計	100.0 %	75	

\* 化合物Aの遊離塩基0.3mgの効能を提供する化合物Aの塩型の量（即ち、100%純粋な化合物Aを0.3mg提供する量）を示す。

## 【0264】

結果は、以下の表8乃至11にまとめられている。表8に示されているデータから、40 / 75%RHに供されたときに、処方PD01-082が最も少ない不純物量を示したことが観察された。しかしながら、ゼラチンに封入された処方PD01-076、PD01-078及びPD01-080は、同じ条件下で、高い総不純物量を示した。さらに、表9は、ヒドロキシプロピル・メチルセルロ

50

ース ( HPMC ) に封入されたときに、処方PD01-082について、40 / 75% RHにおいて、同様の安定性プロファイルを示している。PD01-082の性能特性はまた、研究がなされた期間を通じて維持された。驚くべきことに、試験された処方のすべては、無水又は低水分含有量の賦形剤を含有していたけれども、試験された処方すべての中で、処方PD01-082のみが、容認できる安定性プロファイルを示した。これらの結果は、本明細書において提供される処方PD01-082が、臨床及び他の用途のために、適切な安定性を有していることを示している。

【 0 2 6 5 】

実際、PD01-082の安定性は、PD01-082カプセルを乾燥剤で覆われたボトルに保存する必要性を取り除いており、かなり低いコストにおける標準的な高密度ポリエチレン ( HDPE ) ボトル中の貯蔵を認めている。表10及び11に提供されているデータは、乾燥剤で覆われたボトルが、PD01-076及びPD01-078の安定性を、よりコストの低いHDPEボトル中におけるPD01-082に相当するレベルまで高めることを示している。処方PD01-076及びPD01-078は、乾燥剤で覆われたボトル中で使用され得るけれども、処方PD01-082の驚くべき特徴が、高価な被覆ボトルの使用の必要性を取り除いており、実質的なコストの節約をもたらしている。

【表 9 】

表8. HDPEボトル中のゼラチンカプセル  
40°C / 75% RHにおける総不純物量

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t = 0	0.17	0.31	0.38	1.05
t = 1 ヶ月	0.45	0.54	0.75	0.88
t = 2 ヶ月	0.44	0.68	1.02	1.11
t = 3 ヶ月	0.55	1.19	1.43	1.74
t = 6 ヶ月	0.97	3.6	3.7	3.8

【表 1 0 】

表9. HDPEボトル中のHPMCカプセル  
40°C / 75% RHにおける総不純物量

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t = 0	0.17	0.37	0.39	0.69
t = 1 ヶ月	0.34	1.08	0.48	0.63
t = 2 ヶ月	0.33	2.07	0.61	0.6
t = 3 ヶ月	0.39	3.34	0.83	0.7
t = 6 ヶ月	0.84	8.7	2.6	2.9

## 【表 1 1】

表 1.0. 乾燥材で覆ったボトル中のゼラチンカプセル  
40°C/75% RH における総不純物量

	PD01-076	PD01-078	
t = 0	0.31	0.38	
t = 1 ヶ月	0.45	0.51	
t = 2 ヶ月	0.38	0.46	
t = 3 ヶ月	0.32	0.28	10
t = 6 ヶ月	0.37	0.41	

## 【表 1 2】

表 1.1. 乾燥材で覆ったボトル中のHPMCカプセル  
40°C/75% RH における総不純物量

	PD01-076	PD01-078	
t= 0	0.37	0.39	
t = 1 ヶ月	0.36	0.52	
t = 2 ヶ月	0.33	0.5	20
t = 3 ヶ月	0.36	0.27	
t = 6 ヶ月	0.44	0.39	

## 【0 2 6 6】

ある種の具体的な実施態様の実施例が、本明細書において提供されているけれども、様々な変更及び修飾がなされ得ることが、当業者には明らかであろう。そのような修飾もまた、添付された特許請求の範囲の範囲内に収まることが意図されている。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

## (構成 1)

30

カプセル形態の経口剤形であって、1)該剤形の総重量の約0.1乃至約3重量%の量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物と；2)該経口剤形の総重量の約90乃至99.9重量%の量の担体又は賦形剤とを含み、ここで、該担体又は賦形剤は、澱粉、乳糖又はそれらの混合物である、前記経口剤形。

## (構成 2)

化合物Aが、前記剤形の総重量の約0.1乃至約1重量%の量で存在する、構成1記載の経口剤形。

## (構成 3)

40

前記担体又は賦形剤が、前記剤形の総重量の約95乃至約99.9重量%の量で存在する、構成1記載の経口剤形。

## (構成 4)

前記担体又は賦形剤が澱粉と乳糖との混合物である、構成1記載の経口剤形。

## (構成 5)

前記澱粉がアルファ化澱粉である、構成4記載の経口剤形。

## (構成 6)

前記乳糖が無水乳糖である、構成4記載の経口剤形。

## (構成 7)

さらに、前記剤形の総重量の0.01乃至1重量%の量の滑沢剤を含む、構成1記載の経口剤形。

50

(構成 8 )

前記滑沢剤が、前記剤形の総重量の0.1乃至0.5重量%の量で存在する、構成7記載の経口剤形。

(構成 9 )

前記滑沢剤がステアリン酸である、構成7又は8記載の経口剤形。

(構成 10 )

約75mgの重さがあり、且つ、1)0.3mgの化合物Aの効能を提供する量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤を含む、経口剤形。

10

(構成 11 )

前記担体又は賦形剤が澱粉を含む、構成10記載の剤形。

(構成 12 )

前記澱粉がアルファ化澱粉である、構成11記載の剤形。

(構成 13 )

前記アルファ化澱粉が、約18.075mgの量で存在する、構成12記載の剤形。

(構成 14 )

前記担体又は賦形剤がステアリン酸を含む、構成10記載の剤形。

(構成 15 )

前記ステアリン酸が、約0.225mgの量で存在する、構成14記載の剤形。

20

(構成 16 )

前記担体又は賦形剤が乳糖を含む、構成10記載の剤形。

(構成 17 )

前記乳糖が無水乳糖である、構成16記載の剤形。

(構成 18 )

前記無水乳糖が、組成物の総重量を約75mgとする量で存在する、構成17記載の剤形。

(構成 19 )

サイズ4以上のカプセルの形態で投与されるものである、構成10記載の剤形。

(構成 20 )

約75mgの重さがあり、且つ、1)0.1mgの化合物Aの効能を提供する量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤を含む、経口剤形。

30

(構成 21 )

前記担体又は賦形剤が澱粉を含む、構成20記載の剤形。

(構成 22 )

前記澱粉がアルファ化澱粉である、構成21記載の剤形。

(構成 23 )

前記アルファ化澱粉が、約18.75mgの量で存在する、構成22記載の剤形。

(構成 24 )

40

前記担体又は賦形剤がステアリン酸を含む、構成20記載の剤形。

(構成 25 )

前記ステアリン酸が、約0.225mgの量で存在する、構成24記載の剤形。

(構成 26 )

前記担体又は賦形剤が乳糖を含む、構成20記載の剤形。

(構成 27 )

前記乳糖が無水乳糖である、構成26記載の剤形。

(構成 28 )

前記無水乳糖が、組成物の総重量を約75mgとする量で存在する、構成27記載の剤形。

(構成 29 )

50

サイズ4以上のカプセルの形態で投与されるものである、構成20記載の剤形。

(構成30)

約150mgの重さがあり、且つ、1)0.2mgの化合物Aの効能を提供する量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤を含む、経口剤形。

(構成31)

前記担体又は賦形剤が澱粉を含む、構成30記載の剤形。

(構成32)

前記澱粉がアルファ化澱粉である、構成31記載の剤形。

10

(構成33)

前記アルファ化澱粉が、約37.5mgの量で存在する、構成32記載の剤形。

(構成34)

前記担体又は賦形剤がステアリン酸を含む、構成30記載の剤形。

(構成35)

前記ステアリン酸が、約0.45mgの量で存在する、構成34記載の剤形。

(構成36)

前記担体又は賦形剤が乳糖を含む、構成30記載の剤形。

(構成37)

前記乳糖が無水乳糖である、構成36記載の剤形。

20

(構成38)

前記無水乳糖が、組成物の総重量を約150mgとする量で存在する、構成37記載の剤形

。

(構成39)

サイズ3以上のカプセルの形態で投与されるものである、構成30記載の剤形。

(構成40)

約125mgの重さがあり、且つ、1)0.5mgの化合物Aの効能を提供する量の化合物A、又はその薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物；及び2)薬学的に許容され得る担体又は賦形剤を含む、経口剤形。

30

(構成41)

前記担体又は賦形剤が澱粉を含む、構成40記載の剤形。

(構成42)

前記澱粉がアルファ化澱粉である、構成41記載の剤形。

(構成43)

前記アルファ化澱粉が、約31.25mgの量で存在する、構成42記載の剤形。

(構成44)

前記担体又は賦形剤がステアリン酸を含む、構成40記載の剤形。

(構成45)

前記ステアリン酸が、約0.375mgの量で存在する、構成44記載の剤形。

40

(構成46)

前記担体又は賦形剤が乳糖を含む、構成40記載の剤形。

(構成47)

前記乳糖が無水乳糖である、構成46記載の剤形。

(構成48)

前記無水乳糖が、組成物の総重量を約125mgとする量で存在する、構成47記載の剤形

。

(構成49)

サイズ3以上のカプセルの形態で投与されるものである、構成40記載の剤形。

(構成50)

50

構成 1 乃至 4 9 のいずれか一項記載の経口剤形を患者に投与することを含む疾患又は障害を治療、予防、又は管理する方法であって、当該疾患又は障害が、癌、ループス、強皮症、凍傷状狼瘡、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、ANCA-誘導脈管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群（原発性又は続発性）、喘息、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋ミオパチー、セリック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髓性多発神経炎、良性粘膜類天疱瘡（cicatricial pemphigoid）（例えば、粘膜類天疱瘡）、寒冷凝集素症、デゴス病、ヘルペス状皮膚炎（dermatitis hepatiformis）、本態性混合型クリオグロブリン血症、グッドパスチャーリー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎（橋本病；自己免疫性甲状腺炎）、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性関節炎、扁平苔癬、メニエール病、混合性結合組織病、限局性強皮症（morphia）、ナルコレプシー、神経性筋緊張病、小児自己免疫性神経精神疾患（PANDAs）、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、レイノー病（レイノー現象）、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身硬直症候群（メルシュ・ヴォルトマン症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、ブドウ膜炎、脈管炎（例えば、エリテマトーデスに関連していない脈管炎）、白斑、又はウェゲナー肉芽腫症である、方法。  
10

（構成 5 1 ）

20

前記癌が、進行性悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、膠芽細胞腫多形型、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成性乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューケスC&D大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァンデンストレームのマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、又は平滑筋腫である、構成 5 0 記載の方法。  
30

（構成 5 2 ）

前記癌が血液感染性腫瘍である、構成 5 0 記載の方法。

（構成 5 3 ）

前記癌が骨髄腫又はリンパ腫である、構成 5 0 記載の方法。

（構成 5 4 ）

前記癌が固体腫瘍である、構成 5 0 記載の方法。

（構成 5 5 ）

40

前記癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、又は腎臓癌である、構成 5 0 記載の方法。

（構成 5 6 ）

前記癌が、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽細胞腫である、構成 5 0 記載の方法。  
。

（構成 5 7 ）

前記癌が非ホジキンリンパ腫である、構成 5 0 記載の方法。

（構成 5 8 ）

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、構成 5 7 記載の方法。  
50

(構成 5 9 )

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化されたB細胞フェノタイプのリンパ腫である、構成 5 8 記載の方法。

(構成 6 0 )

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8又はOCI-Ly10細胞株中で過剰発現された1種以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられている、構成 5 9 記載の方法。

(構成 6 1 )

前記癌は再発したか又は難治性である、構成 1 乃至 6 0 のいずれか一項記載の方法又は剤形。

10

(構成 6 2 )

前記癌は薬物抵抗性である、構成 1 乃至 6 1 のいずれか一項記載の方法又は剤形。

(構成 6 3 )

疾患又は障害を治療、予防、又は管理するための方法における使用のための構成 1 乃至 4 9 のいずれか一項記載の経口剤形であって、当該方法は、患者に当該経口剤形を投与することを含み、当該疾患又は障害は、癌、ループス、強皮症、凍傷状狼瘡、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、ANCA-誘導脈管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群（原発性又は続発性）、喘息、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋ミオパチー、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、良性粘膜類天疱瘡（cicatrical pemphigoid）（例えば、粘膜類天疱瘡）、寒冷凝集素症、デゴス病、ヘルペス状皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、本態性混合型クリオグロブリン血症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎（橋本病；自己免疫性甲状腺炎）、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性関節炎、扁平苔癬、メニエール病、混合性結合組織病、限局性強皮症（morphoea）、ナルコレプシー、神経性筋緊張病、小児自己免疫性神経精神疾患（PANDAs）、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、レイノー病（レイノー現象）、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身硬直症候群（メルシュ-ヴォルトマン症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、ブドウ膜炎、脈管炎（例えば、エリテマトーデスに関連していない脈管炎）、白斑、又はウェゲナー肉芽腫症である、経口剤形。

20

(構成 6 4 )

前記癌が、進行性悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、膠芽細胞腫多形型、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成性乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューケスC&D大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァンデンストレームのマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、又は平滑筋腫である、構成 6 3 記載の使用のための経口剤形。

30

(構成 6 5 )

前記癌が血液感染性腫瘍である、構成 6 3 記載の使用のための経口剤形。

(構成 6 6 )

40

50

前記癌が骨髄腫又はリンパ腫である、構成63記載の使用のための経口剤形。  
(構成67)

前記癌が固体腫瘍である、構成63記載の使用のための経口剤形。  
(構成68)

前記癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、又は腎臓癌である、構成63記載の使用のための経口剤形。  
(構成69)

前記癌が、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽細胞腫である、構成63記載の使用のための経口剤形。  
(構成70)

前記癌が非ホジキンリンパ腫である、構成63記載の使用のための経口剤形。  
(構成71)

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、構成70記載の使用のための経口剤形。  
(構成72)

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化されたB細胞フェノタイプのリンパ腫である、構成71記載の使用のための経口剤形。  
(構成73)

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8又はOCI-Ly10細胞株中で過剰発現された1種以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられている、構成72記載の使用のための経口剤形。  
(構成74)

前記癌は再発したか又は難治性である、構成1乃至73のいずれか一項記載の剤形。  
(構成75)

前記癌は薬物抵抗性である、構成1乃至74のいずれか一項記載の剤形。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.CI.	F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16

審査官 鈴木 理文

(56)参考文献 特表2013-519675 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
A 6 1 K 9 / 4 8  
A 6 1 K 4 7 / 1 2  
A 6 1 K 4 7 / 2 6  
A 6 1 K 4 7 / 3 6  
A 6 1 P 1 / 1 6  
A 6 1 P 1 3 / 0 8  
A 6 1 P 1 3 / 1 2  
A 6 1 P 1 5 / 0 0  
A 6 1 P 2 5 / 0 0  
A 6 1 P 3 5 / 0 0  
A 6 1 P 3 7 / 0 0  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )