

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6901393号  
(P6901393)

(45) 発行日 令和3年7月14日 (2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月21日 (2021.6.21)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/225</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/225</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/22</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/22</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/28</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/28</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>

請求項の数 29 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-527358 (P2017-527358)  
 (86) (22) 出願日 平成27年11月19日 (2015.11.19)  
 (65) 公表番号 特表2017-534667 (P2017-534667A)  
 (43) 公表日 平成29年11月24日 (2017.11.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/061448  
 (87) 国際公開番号 W02016/081671  
 (87) 国際公開日 平成28年5月26日 (2016.5.26)  
 審査請求日 平成30年11月19日 (2018.11.19)  
 (31) 優先権主張番号 62/081, 907  
 (32) 優先日 平成26年11月19日 (2014.11.19)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 398050098  
 バイオジェン・エムエイ・インコーポレイ  
 テッド  
 Biogen MA Inc.  
 アメリカ合衆国02142 マサチューセッ  
 ツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート2  
 25番  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74) 代理人 100106208  
 弁理士 宮前 徹  
 (74) 代理人 100120112  
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フマル酸ジメチルを含む医薬マトリクス製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

錠剤の形態の医薬組成物であって、

( i ) 前記錠剤の 4 0 ~ 8 0 重量 % の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、  
 ( i i ) 前記錠剤の 1 ~ 2 5 重量 % の量で存在する 1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布しており、前記錠剤の長さ及び幅の平均値は、3 . 5 ~ 6 . 5 mm の範囲内であり、徐放性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記錠剤の前記長さ及び幅の平均値が 3 . 5 ~ 4 . 5 mm、3 . 6 ~ 4 . 4 mm、3 . 7 ~ 4 . 3 mm、3 . 8 ~ 4 . 2 mm、3 . 9 ~ 4 . 1 mm、4 . 5 ~ 5 . 5 mm、4 . 6 ~ 5 . 4 mm、4 . 7 ~ 5 . 3 mm、4 . 8 ~ 5 . 2 mm、4 . 9 ~ 5 . 1 mm、5 . 5 ~ 6 . 5 mm、5 . 6 ~ 6 . 4 mm、5 . 7 ~ 6 . 3 mm、5 . 8 ~ 6 . 2 mm または 5 . 9 ~ 6 . 1 mm の範囲内である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記錠剤が 1 ~ 3 mm または 1 ~ 2 mm の厚さを有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記活性物質が前記錠剤の 6 0 ~ 7 0 重量 % の量で存在し、前記徐放性ポリマーが前記錠剤の 1 0 ~ 2 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成

10

20

物。

【請求項 5】

前記錠剤が腸溶性剤皮によって更に被覆される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記腸溶性剤皮が可塑剤を更に含む、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記可塑剤が、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びビタミン E からなる群より選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記錠剤が充填剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記充填剤がラクトースである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

錠剤の形態の医薬組成物であって、(i) 前記錠剤の 64 重量% ~ 66 重量% の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、(ii) 前記錠剤の 23 ~ 25 重量% の量の充填剤と、(iii) 前記錠剤の 9 重量% ~ 11 重量% の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記錠剤の幅及び長さの平均値が 3.5 ~ 4.5 mm であり、前記徐放性ポリマーが HPMC であり、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布し、前記錠剤が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記錠剤の重量の 11 ~ 13 % である、前記医薬組成物。

【請求項 12】

前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 3.6 ~ 4.4 mm、3.7 ~ 4.3 mm、3.8 ~ 4.2 mm または 3.9 ~ 4.1 mm の範囲内である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 4.0 mm である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

錠剤の形態の医薬組成物であって、(i) 前記錠剤の 64 重量% ~ 66 重量% の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、(ii) 前記錠剤の 20 ~ 22 重量% の量の充填剤と、(iii) 前記錠剤の 12 重量% ~ 14 重量% の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記錠剤の幅及び長さの平均値が 3.5 ~ 4.5 mm の範囲内であり、前記徐放性ポリマーが HPMC であり、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布し、前記錠剤が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記錠剤の重量の 11 ~ 13 % である、前記医薬組成物。

【請求項 15】

前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 3 . 6 ~ 4 . 4 mm、3 . 7 ~ 4 . 3 mm、3 . 8 ~ 4 . 2 mm または 3 . 9 ~ 4 . 1 mm の範囲内である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 4 . 0 mm である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記腸溶性剤皮が可塑剤を更に含み、前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対するクエン酸トリエチルのモル比が 1 : 5 である、請求 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記錠剤が潤滑剤を更に含み、前記潤滑剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記錠剤が流動促進剤を更に含み、前記流動促進剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記流動促進剤が二酸化ケイ素である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

1 錠または複数錠の、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の錠剤を含むカプセルの形態の医薬組成物。

【請求項 2 4】

多発性硬化症を有する対象の治療における使用のための請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記対象に 1 日当たり 4 8 0 m g の前記活性物質が投与される、請求項 2 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記対象が、1 日当たり 1 回、有効量の前記医薬組成物の経口投与を受ける、請求項 2 4 または 2 5 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 7】

第 2 の治療薬と組み合わせて使用される、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記第 2 の治療薬が N r f - 2 モジュレータである、請求項 2 7 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記対象が再発型の多発性硬化症を有するか、または前記対象が再発寛解型多発性硬化症を有する、請求項 2 4 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 ( e ) に基づき、2 0 1 4 年 1 1 月 1 9 日出願の米国仮出願第 6 2 / 0 8 1 , 9 0 7 号の優先権を主張し、全ての図面、式、明細書及び特許請求の範囲を含む該出願の全体の内容が、参照により本明細書に援用される。

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0002】

テクフィデラ (T e c f i d e r a) (登録商標) (フマル酸ジメチル) は、2013年3月にFDAによって、再発型多発性硬化症 (MS) を有する成人の治療への使用が認可された。現在認可されているテクフィデラ (登録商標) の製剤の開始用量は、経口投与で120mg、1日2回である。7日後に、経口投与で240mg、1日2回の維持用量に用量を増加させる。

## 【0003】

フマル酸ジメチル (DMF) はイン・ビボで速やかに吸収され、フマル酸モノメチル (MMF) に転化される。MMFの半減期は約1時間 (ラットにおいて100mg / Kgの経口用量で0.9時間) であることが明らかになっている。DMF及びMMFは共に、消化管、血液及び組織中に遍在するエステラーゼによって代謝される。

10

## 【0004】

DMFは第3相臨床試験において許容可能な安全性プロファイルが実証されている。しかし、潮紅や消化管における事象などの忍容性の問題が認められた。これらの事象の重篤度は一般に軽度から中程度ではあるが、これらの副作用を低減することが望ましい。患者の服薬遵守及び利便性を改善するために、現在の1日2回の製剤に対して、1日1回投与の製剤を開発することも望ましい。

## 【0005】

したがって、薬物動態プロファイル及び/または投与レジメンが改善された、フマル酸ジメチルの新規な医薬製剤が必要とされている。

20

## 【発明の概要】

## 【0006】

本発明は、1日1回の投与レジメンに適した薬物動態プロファイルを有する、フマル酸ジメチルの新規な医薬ポリマーマトリクス組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、現在認可されている1日2回の製剤に匹敵する曲線下面積 (AUC) 及び/または最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) を有する。また、本発明の医薬組成物は、現在の製剤に対して認められる消化管の副作用を低減する可能性のある、所望の徐放プロファイルを有する。

## 【0007】

詳細には、驚くべきことに、(例えば、2mmと8mmとの間の錠剤の長さ及び幅の平均値を有する) 小型錠剤 (mini-tablet) の形態のポリマーマトリクス製剤は、(例えば、8mm以上である錠剤の長さ及び幅の平均値を有する) モノリシック錠剤 (monolithic-tablet) 及び(例えば、2mm以下である錠剤の長さ及び幅の平均値を有する) 微小錠剤 (micro-tablet) と比較した場合に、より望ましい徐放プロファイルを有することが見出されている。2mmの微小錠剤は徐放システムとして完全な状態を維持することがなかった一方、10mmのモノリシック錠剤は必要な放出プロファイルを得られなかった。モノリシック錠剤では大量放出も問題となる場合がある。これに対して、本発明の小型錠剤は、モノリシック錠剤での潜在的な問題である大量放出を起こすことなく、十分に長い期間完全な状態を維持し、効率的な徐放として機能した。本医薬組成物の徐放プロファイルによって、該組成物は、現在の1日2回の製剤について認められている消化管の副作用を低減する可能性を有しつつ、毎日1回の投与レジメンでの使用に適したものになる。

30

40

## 【0008】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は錠剤の形態であり、(i) 該錠剤の30~90重量%の量で存在する活性物質としてのフマル酸ジメチルと、(ii) 該錠剤の1~70重量%の量で存在する1種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、上記活性物質が上記マトリクス全体に分布している。

## 【0009】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1錠または複数錠の上記錠剤を含むカプセルの形態である。

50

## 【 0 0 1 0 】

更に別の実施形態において、本発明は多発性硬化症を有する対象の治療方法を提供する。該方法は、上記対象に有効量の、本明細書に記載の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

## 【 0 0 1 1 】

本発明はまた、多発性硬化症を有する対象の治療における使用のための、本明細書に記載の医薬組成物も提供する。

## 【 0 0 1 2 】

多発性硬化症の治療における薬剤の製造のための、本明細書に記載の医薬組成物の使用もまた本発明に包含される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 3 】

【図 1】溶解試験 1 を用いた、本発明の製剤 A、B 及び C のイン・ビトロ溶解プロファイルを示す図である。

【図 2】溶解試験 2 を用いた、本発明の製剤 A、B 及び C のイン・ビトロ溶解プロファイルを示す図である。

【図 3】溶解試験 3 を用いた、本発明の製剤 A、B 及び C のイン・ビトロ溶解プロファイルを示す図である。

【図 4】現在認可されているテクフィデラ製剤と比較した、製剤 A のイン・ビボ薬物動態プロファイルを示す図である。

【図 5】製剤 B 及び C のイン・ビボ薬物動態プロファイルを示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 4 】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は錠剤の形態であり、活性物質としてのフマル酸ジメチル及び 1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスを含み、上記活性物質は上記マトリクス全体に分布している。

## 【 0 0 1 5 】

本明細書では、用語「錠剤」とは固体の医薬投与量をいう。本医薬製剤の錠剤は、任意の形状及び大きさで製造することができる。特定の実施形態において、上記錠剤は、患者が容易に且つ都合よく嚥下することができる形状、例えば、鋭い縁部をもたない丸いまたは棒状の錠剤などの形状である。

## 【 0 0 1 6 】

一実施形態において、本発明の錠剤の長さの平均値は、2 ~ 10 mm、2 ~ 9 mm、2 ~ 8 mm、2 ~ 7 mm または 2 ~ 6 mm である。別の実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は、2.5 ~ 7.5 mm、2.5 ~ 7.0 mm、2.5 ~ 6.5 mm、2.5 ~ 6.0 mm、2.5 ~ 5.5 mm、2.5 ~ 5.0 mm、2.5 ~ 4.5 mm、3.0 ~ 7.0 mm、3.0 ~ 6.5 mm、3.0 ~ 6.0 mm、3.0 ~ 5.5 mm、3.0 ~ 5.0 mm である。別の実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は、3.1 ~ 4.9 mm、3.2 ~ 4.8 mm、3.3 ~ 4.7 mm、3.4 ~ 4.6 mm、3.5 ~ 4.5 mm、3.6 ~ 4.4 mm、3.7 ~ 4.3 mm、3.8 ~ 4.2 mm、または 3.9 ~ 4.1 mm である。別の実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は、3.5 mm、3.6 mm、3.7 mm、3.8 mm、3.9 mm、4.0 mm、4.1 mm、4.2 mm、4.3 mm、4.4 mm、または 4.5 mm である。更に別の実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は 4.0 mm である。あるいは、上記長さ及び幅の平均値は、4.5 ~ 5.5 mm (例えば、4.6 mm、4.7 mm、4.8 mm、4.9 mm、5.0 mm、5.1 mm、5.2 mm、5.3 mm、5.4 mm、もしくは 5.5 mm)、4.6 ~ 5.4 mm、4.7 ~ 5.3 mm、4.8 ~ 5.2 mm、または 4.9 ~ 5.1 mm である。一実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は 5.0 mm である。別の選択肢では、上記長さ及び幅の平均値は、5.5 ~ 6.5 mm (例えば、5.5 mm、5.6 mm、5.7 mm、5.8 mm、5.9 mm、6.0 mm、6.1 mm、6.2 mm、6.3 mm、6.4 mm、6.5 mm、6.6 mm、6.7 mm、6.8 mm、6.9 mm、7.0 mm、7.1 mm、7.2 mm、7.3 mm、7.4 mm、7.5 mm、7.6 mm、7.7 mm、7.8 mm、7.9 mm、8.0 mm、8.1 mm、8.2 mm、8.3 mm、8.4 mm、8.5 mm、8.6 mm、8.7 mm、8.8 mm、8.9 mm、9.0 mm、9.1 mm、9.2 mm、9.3 mm、9.4 mm、9.5 mm、9.6 mm、9.7 mm、9.8 mm、9.9 mm、10.0 mm) である。

10

20

30

40

50

3 mm、6 . 4 mmもしくは、6 . 5 mm)、5 . 6 ~ 6 . 4 mm、5 . 7 ~ 6 . 3 mm、5 . 8 ~ 6 . 2 mm、または5 . 9 ~ 6 . 1 mmである。一実施形態において、上記長さ及び幅の平均値は6 . 0 mmである。

【0017】

本明細書では、上記「長さ」とは、当該の錠剤の最長軸の寸法をいい、上記「幅」とは、当該の錠剤の最大平面における最長軸に垂直な軸の寸法をいう。

【0018】

一実施形態において、本発明の錠剤は円盤形状である。該円盤の直径は2 mmと10 mmとの間であってよい。一実施形態において、上記円盤は2 mmと8 mmとの間の直径を有する。別の実施形態において、上記円盤は2 mmと6 mmとの間（例えば、2 mm、3 mm、4 mm、5 mmまたは6 mm）の直径を有する。あるいは、上記円盤は2 mm、4 mmまたは6 mmの直径を有する。一実施形態において、本発明の医薬組成物は4 mmの直径を有する小型錠剤の形態である。

【0019】

別の実施形態において、本発明の錠剤は、角のあるまたは丸みのある縁部を有する直方体の形状である。一実施形態において、上記錠剤は棒状である。

【0020】

本発明の錠剤はまた厚さが変化し得る。一実施形態において、上記錠剤は1 ~ 3 mmの厚さを有する。あるいは、上記錠剤は1 ~ 2 . 5 mmまたは1 ~ 2 mmの厚さを有する。

【0021】

本明細書では、「厚さ」とは当該の錠剤の最大平面に垂直な軸の寸法である。

【0022】

本明細書では、上記「徐放性ポリマーマトリクス」とは、即時放出製剤と比較して、活性物質であるフマル酸ジメチルを長期にわたる形態で放出するポリマーマトリクスをいう。

【0023】

用語「長期にわたる」とは、活性物質が、現在市販されているテクフィデラ（登録商標）（フマル酸ジメチル）の製剤よりも長い期間、例えば、現在市販されているテクフィデラ（登録商標）の製剤の期間よりも、少なくとも1 . 2 倍、少なくとも1 . 5 倍、少なくとも2 倍、少なくとも3 倍、少なくとも4 倍または少なくとも5 倍長い期間放出されることを意味する。

【0024】

本明細書に記載の医薬組成物に用いることのできる徐放性ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレンオキシド（PEO）、モノステアリン酸グリセリル、ソルプラス（Soluplus）、ポリビニルアルコール（PVA）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCAS）、エチレン酢酸ビニル（EVA）、メタクリル酸エステル（オイドラギット（Eudragit）（商標））、酢酸酪酸セルロース（CAB）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリラクチド（PLA）、ポリグリコリド（PGA）、PLA / PGAとポリカプロラクトン（PCL）との共重合体、ポリビニルピロリドン - 共 - 酢酸ビニル（コリドン（Kollidon）VA - 64）、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（無水物 - イミド）、ポリ（無水物 - エステル）、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、アルギン酸、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブラート、エチルセルロース水性分散液、エチルセルロース分散液B型、モノオレイン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散液、シェラック、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン及びアルファ化変性キサンタンガムが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 5 】

一実施形態において、上記徐放性ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。

## 【 0 0 2 6 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬錠剤組成物に関し、上記錠剤の30～90重量％がフマル酸ジメチルである。より詳細には、上記錠剤の40～80重量％がフマル酸ジメチルである。一層より詳細には、上記錠剤の60～70重量％（例えば、60重量％、61重量％、62重量％、63重量％、64重量％、65重量％、66重量％、67重量％、68重量％、69重量％または70重量％）がフマル酸ジメチルである。一層より詳細な実施形態において、活性物質であるフマル酸ジメチルは上記錠剤の65重量

10

## 【 0 0 2 7 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬錠剤組成物に関し、上記徐放性ポリマーは上記錠剤の1～70重量％の量で存在する。より詳細には、上記徐放性ポリマーは上記錠剤の1～25重量％または5～20重量％の量で存在する。一層より詳細には、上記徐放性ポリマーは上記錠剤の10～20％。（例えば、10％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％または20％）の量で存在する。一層より詳細な実施形態において、上記徐放性ポリマーは、上記錠剤の10重量％の量で存在する。あるいは、上記徐放性ポリマーは上記錠剤の13重量％の量で存在する。別の選択肢において、上記徐放性ポリマーは上記錠剤の17重量％の量で存在する。

20

## 【 0 0 2 8 】

本明細書では、用語「上記錠剤の重量％」とは、いずれの外側の剤皮も除いた、核となる錠剤中の各成分の重量百分率をいう。

## 【 0 0 2 9 】

一実施形態において、本明細書に記載の医薬錠剤組成物は、フマル酸ジメチルを当該錠剤の40～80重量％の量で含み、且つ本明細書に記載の徐放性ポリマーを当該錠剤の1～25重量％の量で含む。

## 【 0 0 3 0 】

更に別の実施形態において、本明細書に記載の医薬錠剤組成物は、フマル酸ジメチルを当該錠剤の60～70重量％の量で含み、且つ本明細書に記載の徐放性ポリマーを当該錠剤の10～20重量％の量で含む。

30

## 【 0 0 3 1 】

本発明の錠剤は、充填剤、潤滑剤、流動促進剤などの他の薬学的に許容される医薬添加剤を含むことができる。

## 【 0 0 3 2 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の錠剤はまた、1種または複数種の充填剤も含む。本発明において用いることができる例示的な充填剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレンオキシド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム（sodium starch）、アラビアガム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、ベヘン酸グリセリル、ラクトース含水物、微結晶セルロース（MCC）、マンニトール、リン酸カルシウム、スクロース、ソルビトール、キシリトール、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、無水第二リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム脱水物（calcium phosphate dibasic dehydrate）、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セラブラート、ケイ化微結晶セルロース、粉末セルロース、酢酸セルロース、コーンシロップ、コーンシロップ

40

50

固形物、デキストレート、デキストリン、デキストロース、デキストロース賦形剤、エリスリトール、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、フルクトース、イソマルト、カオリン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、ラクチトール、ラクトース無水物、ラクトースー水和物、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、プルラン、シメチコン、塩化ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルコーンスターチ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスターチ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、圧縮糖、粉砂糖、タルク及びトレハロースが挙げられるが、これらに限定されない。詳細な実施形態において、上記充填剤はラクトースである。

10

#### 【0033】

上記充填剤は上記錠剤の1～50重量%、10～40重量%または20～30重量%の量で存在することができる。より詳細には、上記充填剤は上記錠剤の20～25重量%（例えば、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%または25重量%）の量で存在することができる。

20

#### 【0034】

本明細書に記載の本発明の錠剤はまた、1種または複数種の潤滑剤を含むことができる。例示的な潤滑剤としては、ベヘノイルポリオキシグリセリド、ステアリン酸カルシウム、水素化ヒマシ油、水素化ヤシ油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、ラウリン酸NF32、ステアリン酸マグネシウム、軽質鉱油、ミリスチン酸、水素化パーム油、パルミチン酸、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシシル10オレイルエーテル、ヒドロキステアリン酸ポリオキシシル15、ポリオキシシル20セトステアリルエーテル、ポリオキシシル35ヒマシ油、水素化ポリオキシシル40ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、ステアリン酸、ステアリン酸、精製ステアリン酸スクロース、タルク、水素化植物油I型及びステアリン酸亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。詳細な実施形態において、上記潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

30

#### 【0035】

特定の実施形態において、上記潤滑剤は、上記錠剤の0.1～10重量%、0.1～5重量%または0.1～1重量%（例えば、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、もしくは1.0重量%）の量で存在する。特定の実施形態において、上記潤滑剤は上記錠剤の0.5重量%の量で存在する。

40

#### 【0036】

本発明の錠剤はまた、1種または複数種の流動促進剤を含むこともできる。例示的な流動促進剤としては、第三リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、歯科用シリカ、二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、フュームド二酸化ケイ素、ステアリン酸ナトリウム及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。詳細な実施形態において、上記流動促進剤は二酸化ケイ素（例えば、アエロジル（登録商標））である。

#### 【0037】

50



特定の実施形態において、上記流動促進剤は上記錠剤の0.1～10重量%、0.1～5重量%または0.1～1重量%（例えば、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、もしくは1.0重量%）の量で存在する。詳細な実施形態において、上記潤滑剤は上記錠剤の0.5重量%の量で存在する。

#### 【0038】

本発明の錠剤は腸溶性剤皮で更に被覆することができる。本明細書では、「腸溶性剤皮」とは、胃の中に存在する強い酸性のpH（例えば、pH約3）においては安定であるが、より酸性の弱いpH（例えば、pH7～9）においては速やかに分解する剤皮をいう。本発明においては、本技術分野で公知の任意の腸溶性剤皮材を用いることができる。

10

#### 【0039】

特定の実施形態において、上記腸溶性剤皮は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む。より詳細には、上記腸溶性剤皮はメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む。一層より詳細には、上記共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比は0.8：1～1.2：1、（例えば1：1）である。一層より詳細な実施形態において、上記腸溶性剤皮はオイドラギット（登録商標）L100（ポリ（メタクリル酸-共-メタクリル酸メチル）1：1）を含む。

#### 【0040】

20

特定の実施形態において、本発明の腸溶性剤皮は1種または複数種の可塑剤を更に含む。例示的な可塑剤としては、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEが挙げられるが、これらに限定されない。より詳細な実施形態において、上記可塑剤はクエン酸トリエチルである。

#### 【0041】

一実施形態において、本発明の腸溶性剤皮はオイドラギット（登録商標）L100及びクエン酸トリエチルを含む。より詳細には、オイドラギット（登録商標）L100に対する上記クエン酸トリエチルのモル比は1：1～1：20である。一層より詳細には、オイドラギット（登録商標）L100に対する上記クエン酸トリエチルの上記モル比は1：5である。

30

#### 【0042】

特定の実施形態において、本発明の錠剤に関し、上記腸溶性剤皮は上記錠剤の1～20重量%または5～15重量%で存在する。上記錠剤の重量とは、上記腸溶性剤皮などのいずれの外側の剤皮も除いた、核となる錠剤の総重量である。より詳細には、上記腸溶性剤皮は上記錠剤の10～15重量%（例えば、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%または15重量%）で存在する。一層より詳細には、上記腸溶性剤皮は上記錠剤の12重量%で存在する。

40

#### 【0043】

一実施形態において、本発明の医薬錠剤組成物はフマル酸ジメチルを当該錠剤の40～80重量%の量で含み、且つ本明細書に記載の徐放性ポリマーを当該錠剤の1～25重量%の量で含み、上記錠剤は当該錠剤の1～20重量%の量の腸溶性剤皮によって更に被覆される。より詳細には、上記徐放性ポリマーはHPMCであり、上記腸溶性剤皮はオイドラギット（登録商標）L100及びクエン酸トリエチルを含む。一層より詳細には、クエン酸トリエチルに対するオイドラギット（登録商標）L100のモル比は5：1である。一層より詳細な実施形態において、上記錠剤は4～8mm、好ましくは4～6mm、より好ましくは4mmの直径を有する。

50

## 【 0 0 4 4 】

更に別の実施形態において、本明細書に記載の医薬錠剤組成物はフマル酸ジメチルを当該錠剤の 6 0 ~ 7 0 重量 % の量で含み、且つ本明細書に記載の徐放性ポリマーを当該錠剤の 1 0 ~ 1 5 重量 % の量で含み、上記錠剤は当該錠剤の 1 0 ~ 1 5 重量 % の量の腸溶性剤皮によって更に被覆される。より詳細には、上記徐放性ポリマーは H P M C であり、上記腸溶性剤皮はオイドラギット（登録商標）L 1 0 0 及びクエン酸トリエチルを含む。一層より詳細には、クエン酸トリエチルに対するオイドラギット（登録商標）L 1 0 0 のモル比は 5 : 1 である。一層より詳細な実施形態において、上記錠剤は 4 ~ 8 m m 、好ましくは 4 ~ 6 m m 、より好ましくは 4 m m の直径を有する。

## 【 0 0 4 5 】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、4 m m の直径を有する錠剤の形態であり、該錠剤は、( i ) 該錠剤の 6 4 重量 % ~ 6 6 重量 % の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、( i i ) 該錠剤の 2 3 ~ 2 5 重量 % の量の充填剤と、( i i i ) 該錠剤の 9 重量 % ~ 1 1 重量 % の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、上記徐放性ポリマーは H P M C であり、上記活性物質は上記マトリクス全体に分布し、上記錠剤は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比は 1 : 1 であり、上記腸溶性剤皮の重量百分率は上記錠剤の重量の 1 1 ~ 1 3 % である。より詳細には、上記腸溶性剤皮は可塑剤としてクエン酸トリエチルを含み、上記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対するクエン酸トリエチルのモル比は 1 : 5 である。一層より詳細には、上記充填剤はラクトース（例えば、F l o w l a c ）である。本医薬組成物は、本明細書に記載の 1 種または複数種の潤滑剤及び本明細書に記載の 1 種または複数種の流動促進剤を更に含むことができる。より詳細には、上記潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであり、上記流動促進剤は二酸化ケイ素（例えば、アエロジル）である。

## 【 0 0 4 6 】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、4 m m の直径を有する錠剤の形態であり、該錠剤は、( i ) 該錠剤の 6 4 重量 % ~ 6 6 重量 % の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、( i i ) 該錠剤の 2 0 ~ 2 2 重量 % の量の充填剤と、( i i i ) 該錠剤の 1 2 重量 % ~ 1 4 重量 % の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、上記徐放性ポリマーは H P M C であり、上記活性物質は上記マトリクス全体に分布し、上記錠剤は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比は 1 : 1 であり、上記腸溶性剤皮の重量百分率は上記錠剤の重量の 1 1 ~ 1 3 % である。より詳細には、上記腸溶性剤皮は可塑剤としてクエン酸トリエチルを含み、上記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対するクエン酸トリエチルのモル比は 1 : 5 である。一層より詳細には、上記充填剤はラクトース（例えば、F l o w l a c ）である。本医薬組成物は、本明細書に記載の 1 種または複数種の潤滑剤及び本明細書に記載の 1 種または複数種の流動促進剤を更に含むことができる。より詳細には、上記潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであり、上記流動促進剤は二酸化ケイ素（例えば、アエロジル）である。

## 【 0 0 4 7 】

本発明の錠剤は、溶解試験に供された場合に、活性物質であるフマル酸ジメチルの徐放を与える。上記溶解試験は、米国薬局方（U S P ）- N F によって公表された標準手順に従って実施することができる。

## 【 0 0 4 8 】

一実施形態において、本発明の錠剤を、イン・ピトロ溶解試験であって、U S P 装置 I I （パドル装置）中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体として 0 . 1 N の塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まない U S P 人工腸液（S I F ）を用いる上記試験（試験 1 ）に供することによって、上記錠剤の溶解プロファイルが測定される。あるいは、本発明の錠剤を、イン・ピトロ溶解試験であって、U S P 装置 I V （流通式セル）中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体としてペプシンを含まない U S P 人工胃液（S G F ）

10

20

30

40

50

を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まないUSP人工腸液(SIF)を用いる上記試験(試験2)に供することによって、上記溶解プロファイルが測定される。更に別の選択肢において、本発明の錠剤を、USP装置IV(流通式セル)中で、パンクレアチンを含まないUSP人工腸液(SIF)を用いるイン・ビトロ溶解試験(試験3)に供することによって、上記溶解プロファイルが測定される。USP SIF及びSGF溶液は、USP35-NF30に記載される手順に従って調製することができる。

【0049】

特定の実施形態において、本発明の錠剤組成物は、溶解試験1に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

上記試験の最初の2時間以内に、上記錠剤中の活性物質の10重量%未満が放出され、

上記試験の最初の4時間以内に、上記錠剤中の活性物質の30～70重量%が放出され

、  
上記試験の最初の7時間以内に、上記錠剤中の活性物質の50～100重量%が放出される

を有する。

【0050】

特定の実施形態において、本発明の錠剤組成物は、溶解試験1に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

上記試験の最初の2時間以内に、上記錠剤中の活性物質の10重量%未満が放出され、

上記試験の最初の4時間以内に、上記錠剤中の活性物質の50～70重量%が放出され

、  
上記試験の最初の7時間以内に、上記錠剤中の活性物質の90～100重量%が放出される

を有する。

【0051】

特定の実施形態において、本発明の錠剤組成物は、溶解試験2に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

上記試験の最初の2時間以内に、上記錠剤中の活性物質の10重量%未満が放出され、

上記試験の最初の4時間以内に、上記錠剤中の活性物質の15～25重量%が放出され

、  
上記試験の最初の9時間以内に、上記錠剤中の活性物質の50～100重量%が放出される

を有する。

【0052】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、イン・ビボでの薬物動態の検討において、当該組成物から、3～10時間以内に、好ましくは4～8時間以内に、より好ましくは4～6時間以内に、80%のフマル酸ジメチルを放出する。特に、240mgのDMFを含有する本発明の医薬組成物をイヌに投与した。

【0053】

本発明はまた、1錠または複数錠の本明細書に記載の錠剤を含むカプセルの形態の医薬組成物も提供する。一実施形態において、上記カプセルは5～30錠の錠剤を含む。より詳細には、上記カプセルは、14錠、15錠、16錠、17錠、18錠、19錠または20錠の錠剤などの、14～20錠の錠剤を含む。一層より詳細には、上記カプセルは16錠の錠剤を含む。

【0054】

特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物中のフマル酸ジメチルの量は、10mg～960mg、より詳細には、15mg～480mgである。特定の実施形態において、本明細書に記載の単一の錠剤中のフマル酸ジメチルの量は10mg～50mgである。より詳細には、本明細書に記載の単一の錠剤中のフマル酸ジメチルの量は15mgである。あるいは、本明細書に記載の単一の錠剤中のフマル酸ジメチルの量は30mgで

ある。更に別の実施形態において、本明細書に記載の単一のカプセル中のフマル酸ジメチルの量は90mg～960mg、より詳細には120mg～480mgである。一実施形態において、本明細書に記載の単一のカプセル中のフマル酸ジメチルの量は240mgである。あるいは、本明細書に記載の単一のカプセル中のフマル酸ジメチルの量は480mgである。

#### 【0055】

本発明はまた、多発性硬化症（例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、進行再発型MS）を有する対象の治療方法であって、有効量の、本明細書に記載の医薬組成物を上記対象に投与することを含む、上記方法も提供する。一実施形態において、本発明の方法は再発寛解型MSの治療のためのものである。

10

#### 【0056】

本明細書では、用語「治療すること」または「治療」とは、所望の薬理学的及び/または生理学的効果を得ることをいう。上記効果は、以下の結果：すなわち、当該疾患、障害もしくは症候群の程度を部分的にまたは完全に低減すること、当該障害に関連する臨床症状もしくは指標を寛解させるまたは改善すること、あるいは当該疾患、障害または症候群の進行の可能性を遅延させる、抑制するまたは低下させることの1または複数を、部分的または十分に達成することを含む治療であってよい。

#### 【0057】

本明細書中では、用語「対象」及び用語「患者」は同義で用いることができ、これらの用語は、治療を必要とする哺乳動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）をいう。一般的には、上記対象は治療を必要とするヒトである。

20

#### 【0058】

患者を治療するために投与される、本明細書に記載の医薬組成物の有効量または治療投薬量は、当該患者の体重及び年齢、投与経路、治療を受ける疾患の根本原因、及び治療を受ける疾患の重篤度を含む、但しこれらに限定されない、多数の因子に依存する。一実施形態において、上記有効投薬量は、1mg/kg～50mg/kg（例えば、2.5mg/kg～20mg/kgまたは2.5mg/kg～15mg/kg）の範囲であってよい。一実施形態において、対象に投与されるDMFの有効量は、例えば経口投与で、1日当たり0.1g～1g、例えば1日当たり200mg～800mg（例えば、1日当たり240mg～720mg、または1日当たり480mg～720mg、または1日当たり480mg、または1日当たり720mg）であってよい。

30

#### 【0059】

上記日用量は、60mg～800mg、60mg～720mg、60mg～500mg、60mg～480mg、60mg～420mg、60mg～360mg、60mg～240mg、60mg～220mg、60mg～200mg、60mg～180mg、60mg～160mg、60mg～140mg、60mg～120mg、60mg～100mg、60mg～80mg、80mg～480mg、100mg～480mg、120mg～480mg、140mg～480mg、160mg～480mg、180mg～480mg、200mg～480mg、220mg～480mg、240mg～480mg、300mg～480mg、360mg～480mg、400mg～480mg、450mg～500mg、480mg～500mg、80～400mg、100～300mg、120～180mg、または140mg～160mgの合計量の範囲であってよいが、これらに限定されない。

40

#### 【0060】

一実施形態において、上記日投薬量は240mgである。あるいは、上記日投薬量は480mgである。

#### 【0061】

上記DMFの日用量（複数可）は、1回の投与で、または2、3、4もしくは6回の等量の別個の投与で投与されてもよい。一実施形態において、上記有効日用量は1日当たり

50

480mgであり、それを必要とする対象に1回の投与で投与される。別の実施形態において、上記有効日用量は1日当たり240mgであり、それを必要とする対象に1回の投与で投与される。

【0062】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、それを必要とする対象が食物を摂取する少なくとも1時間前または後に投与される。当該の対象に副作用（例えば、潮紅または胃腸の不快感）が生じる場合、該対象は、本医薬組成物を投与する少し（例えば、30分～1時間）前に食物を摂取してもよい。

【0063】

一実施形態において、本発明の医薬組成物の投与を受ける対象は、本医薬組成物を服用する前（例えば、10分～1時間前、例えば30分前）に、1種または複数種の非ステロイド系抗炎症薬（例えば、アスピリン）を服用してもよい。一実施形態において、本医薬組成物の投与を受ける対象は、副作用（例えば、潮紅）を制御するために、1種または複数種の非ステロイド系抗炎症薬（例えば、アスピリン）を服用する。別の実施形態において、上記1種または複数種の非ステロイド系抗炎症薬は、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、セレコキシブ、MK-0524、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。上記1種または複数種の非ステロイド系抗炎症薬は、上記の剤形を服用する前に、50mg～500mgの量で投与を受けることができる。一実施形態において、対象は、上記の各剤形を服用する前に325mgのアスピリンを服用する。

【0064】

一実施形態において、上記治療を必要とする対象は、第1の投与期間に、第1の用量の本明細書に記載の医薬組成物の投与を受け、第2の投与期間に、第2の用量の本明細書に記載の医薬組成物の投与を受ける。一実施形態において、第1の用量は第2の用量よりも少ない（例えば、第1の用量は第2の用量の半分である。）。一実施形態において、第1の投与期間は少なくとも1週間（例えば、1～4週間）である。一実施形態において、本医薬組成物の第1の用量は240mgのDMFを含み、本医薬組成物は第1の投与期間に毎日1回対象に投与される。一実施形態において、本医薬組成物の第2の用量は480mgのDMFを含み、本医薬組成物は第2の投与期間に毎日1回対象に投与される。一実施形態において、当該の対象が第2の投与期間の用量の投与を受けた後に、予想されるレベルを超える副作用（例えば、潮紅または胃腸障害）が生じる場合、該対象は、当該の副作用を低減させるために十分な期間（例えば、1～4週間またはそれ以上）、より低い用量（例えば、第1の投与期間の用量）を用い、その後第2の投与期間の用量に戻すことができる。

【0065】

一実施形態において、本医薬組成物の第1の用量は240mgのDMFを含み、本医薬組成物は少なくとも1週間、毎日1回対象に投与され、本医薬組成物の第2の用量は480mgのDMFを含み、本医薬組成物は少なくとも2週間、毎日1回対象に投与される。

【0066】

一実施形態において、上記対象は1週間第1の用量の投与を受け、且つ少なくとも48週間の第2の投与期間に第2の用量の投与を受ける。別の実施形態において、上記対象は1週間第1の用量の投与を受け、且つ少なくとも2年間の第2の投与期間に第2の用量の投与を受ける。別の実施形態において、上記対象は1週間第1の用量の投与を受け、且つ当該対象が治療を必要としなくなるまで第2の用量の投与を受ける。

【0067】

特定の実施形態において、本明細書に記載の多発性硬化症を有する対象の治療方法は、当該対象に第2の治療薬を投与することを更に含む。

【0068】

一実施形態において、第2の治療薬は疾患修飾薬である。一実施形態において、第2の治療薬はフマル酸ジメチルの副作用を軽減する。例えば、第2の治療薬は、潮紅（例えば

、アスピリン)または胃腸障害(例えば、ロペラミド)を低減し得る治療薬であってよい。

【0069】

別の実施形態において、第2の治療薬はNrf-2モジュレータである。

【0070】

更に別の実施形態において、第2の治療薬は、例えば、インターフェロン-1a(アボネックス(登録商標)、レビフ(登録商標))、グラチラマー(コパキソン(登録商標))、モダフィニル、アザチオプリン、プレジゾン(predisonone)、ミコフェノラート、モフェチル、ミトキサントロン、ナタリズマブ(タイサプリ(登録商標))、スフィンゴシン-1リン酸モジュレータ、例えば、フィンゴリモド(ギレンヤ(登録商標))、ならびにテリフルノミド(Aubagio(登録商標))、ピロキシカム、及びフェニドンなどのMS治療に有用な他の薬物であってよい。

10

【0071】

本発明の医薬DMF組成物及び第2の治療薬は、(別個の組成物として、もしくは単一の剤形で一緒に)同時に投与されてもよく、または、重複するもしくは重複しない間隔で連続的に投与されてもよい。上記逐次投与において、上記DMF組成物及び第2の治療薬は任意の順序で投与することができる。いくつかの実施形態において、重複する間隔の長さは、2、4、6、12、24、48週間以上またはそれを越える。

【0072】

本明細書に記載の発明をより十分に理解することができるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は説明することのみを目的とし、如何なる形態であっても本発明を限定するものと解釈されるべきではないことを理解する必要がある。

20

【実施例】

【0073】

実施例1 本発明の医薬組成物の調製方法

最初に、医薬品原薬(API)フマル酸ジメチルを、充填剤、流動促進剤、潤滑剤及び上記徐放性ポリマーと、所定の時間、例えば15分間、混合機中で混合する。次いで、打錠機を用いて上記の混合した粉末を圧縮成型する。最後に、ウルスター(Wurster)コーティング・インサートを有する流動床造粒機を用いて、酸に対する保護のために、上記錠剤に腸溶性剤皮を被覆する。

30

【0074】

上記の方法を用いて以下の医薬組成物を調製した。製剤Aは、2mmの直径及び約2.3mmの厚さを有する微小錠剤製剤である。製剤B及びCは、4mmの直径及び約1.8mmの厚さを有する小型錠剤製剤である。表に示す百分率は重量百分率である。3種の製剤は全て、該錠剤の12重量%の量の腸溶性剤皮によって被覆されている。上記腸溶性剤皮はオイドラギットL100及びクエン酸トリエチルを5:1のモル比で含む。

【0075】

【表 1】

表 1

製剤	製 剤 A	製剤B	製剤C
DMF	6 5 %	6 5 %	6 5 %
F l o w l a c	1 7 %	2 4 %	2 1 %
HPMC K15M	1 7 %	1 0 %	1 3 %
M g S t	0 . 5 %	0 . 5 %	0 . 5 %
アエロジル	0 . 5 %	0 . 5 %	0 . 5 %

10

20

## 【 0 0 7 6 】

## 実施例 2 イン・ビトロ溶出プロファイル

USP 装置 II 及び IV を用い、USP - NF によって公表された標準的な手順である以下に記載の方法に従って、本医薬組成物のイン・ビトロでの溶解プロファイルを測定した。

## 【 0 0 7 7 】

[ 試験 1 ] 本発明の医薬組成物を、イン・ビトロ溶解試験であって、USP 装置 II (パドル装置) 中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体として 0 . 1 N の塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まない USP 人工腸液 (SIF) を用いた上記試験に供した。

30

## 【 0 0 7 8 】

[ 試験 2 ] 本発明の医薬組成物を、イン・ビトロ溶解試験であって、USP 装置 IV (流通式セル) 中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体としてペプシンを含まない USP 人工胃液 (SGF) を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まない USP 人工腸液 (SIF) を用いた上記試験に供した。

## 【 0 0 7 9 】

[ 試験 3 ] 本発明の医薬組成物を、USP 装置 IV (流通式セル) 中で、溶解媒体としてパンクレアチンを含まない USP 人工腸液 (SIF) を用いたイン・ビトロ溶解試験に供した。

## 【 0 0 8 0 】

USP SIF 溶液は USP 35 - NF 30 に記載される手順に従って調製することができる。1 L スケールの場合、上記 SIF 溶液は、6 . 8 g の一塩基性リン酸カリウムを 250 mL の水に溶解し、これを混合することによって調製することができる。77 mL の 0 . 2 N 水酸化ナトリウム及び 500 mL の水を順次加える。得られた溶液の pH を 0 . 2 N 水酸化ナトリウムまたは 0 . 2 N 塩酸のいずれかをを用いて 6 . 8 ± 0 . 1 の pH に調整し、続いて水で希釈して 1000 mL とする。USP SGF 溶液は USP 35 - NF 30 に記載される手順に従って調製することができる。1 L スケールの場合、上記 SGF 溶液は、2 . 0 g の塩化ナトリウム (NaCl) を 7 . 0 mL の塩酸 (HCl) 及び 1000 mL とするために十分な水に溶解することにより調製することができる。

40

## 【 0 0 8 1 】

50

測定した製剤 A、B 及び C の溶解プロファイルを図 1（試験 1 を使用）、図 2（試験 2 を使用）及び図 3（試験 3 を使用）に示す。3 種の製剤は全て、イン・ビトロでの徐放性溶解プロファイルを示す。2 mm の微小錠剤製剤 A は、4 mm の小型錠剤製剤 B 及び C よりも速い放出プロファイルを示す。

【0082】

実施例 3 イン・ビボ薬物動態プロファイル

イヌにおける薬物動態（PK）の検討に対して、製剤 A、B 及び C を選択した。

【0083】

雄のイヌを、各群 4 頭で、6 群の試験群及び 1 群の対照群に分けた。対照群のイヌには現在認可されているテクフィデラ（登録商標）製剤を投与した。試験群のイヌには製剤 D、E もしくは F または他の DMF 製剤を投与した。イヌを投与の 1 時間後まで終夜絶食させた。サイズ 0 のカプセル中の 240 mg の DMF をイヌに経口投与し、続いて約 10 mL の水を与えた。必要に応じて、約 10 mL の水で再度流し込んで、確実にカプセルの送達を行ってもよい。

【0084】

10 回の採血時点、すなわち、投与前ならびに投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、16 及び 24 時間に、各イヌから約 1 mL の血液を採取した。血液は頸静脈からヘパリンナトリウム抗凝剤の入った管に採取した。採血の前に、250 mg/mL のフッ化ナトリウム水溶液 40 µL を各採血管に添加した。この NaF 溶液は検討の前日に調製し、使用と使用との間は冷蔵保存し、それぞれの使用の前に周囲温度に平衡化し、ボルテックス混合することができる。頸静脈に代わる採血部位として頭部静脈を用いることもできる。

【0085】

プロトコルで指定した各時点で、1 mL の血液を冷却したヘパリンナトリウム/フッ化ナトリウムが入った管中に採取し、すぐに、管を 5 ~ 7 回静かに転倒させることによってこの血液を混合して、均一な混合を確保した。この血液試料の溶血を防止するために、激しい振とうは避けること。この血液試料を氷またはクライオラック中に入れること。採取から 30 分間以内に、試料を 4 で 15 分間、1500 × g で遠心分離すること。血漿を 1.8 または 2 mL のクライオバイアルに等量に分取し、ドライアイス上に保持し、その後約 -70 で保存した。

【0086】

その後血漿を分析した。血漿中の MMF を、内部標準として  $^{13}\text{C}$ -MMF を用いて、10 ng/mL ~ 5000 ng/mL の範囲で校正した LC-MS/MS によって定量した。血漿は、必要に応じて 1:10 の希釈率で希釈してもよい。

【0087】

図 4 に示すように、2 mm の微小錠剤製剤 A は、現在認可されているテクフィデラ製剤と同様の PK プロファイルを示し、テクフィデラ製剤は腸溶性剤皮を有する即時放出錠剤製剤である。当該データは、2 mm の微小錠剤は、溶出試験が 6 時間の放出プロファイルを示しても、徐放システムとして完全な状態を維持することがなかったことを示唆している。

【0088】

対照的に、製剤 B 及び C は、80% の薬物放出となるのが製剤 B では 4.1 時間、製剤 C では 9 時間であり、徐放性 PK プロファイルを示す（図 5 及び表 2）。

【0089】



【表 2】

製剤	AUC <sub>∞</sub> /D [n g * h * k g /m l /m g]		C <sub>max</sub> /D [k g * n g /m l /m g]		t <sub>max</sub> [h r]		t <sub>1/2</sub> [h r]	
	平均値/ 中央値	標準 偏差	平均値/ 中央値	標準 偏差	平均値/ 中央値	標準 偏差	平均値/ 中央値	標準 偏差
製剤 B	8 3 6		1 6 1		2 . 0		1 . 0	
製剤 C	8 3 6	1 1 6	2 1 9	9 6	1 . 0	0	1 . 8	0 . 5

10

## 発明の態様

【 1 】錠剤の形態の医薬組成物であって、

( i ) 前記錠剤の 3 0 ~ 9 0 重量 % の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、( i i ) 前記錠剤の 1 ~ 7 0 重量 % の量で存在する 1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布している、前記医薬組成物。

【 2 】前記活性物質が前記錠剤の 4 0 ~ 8 0 重量 % の量で存在し、前記徐放性ポリマーマトリクスが前記錠剤の 1 ~ 2 5 重量 % の量で存在する、【 1 】に記載の医薬組成物。

20

【 3 】前記錠剤が 2 ~ 1 0 m m の長さ及び幅の平均値を有する、【 1 】または【 2 】に記載の医薬組成物。

【 4 】前記長さ及び幅の平均値が 2 ~ 8 m m 、 2 ~ 7 m m または 2 ~ 6 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 5 】前記長さ及び幅の平均値が 2 . 5 ~ 6 . 5 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 6 】前記長さ及び幅の平均値が 3 . 0 ~ 6 . 0 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 7 】前記長さ及び幅の平均値が 3 . 0 ~ 5 . 0 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

30

【 8 】前記長さ及び幅の平均値が 3 . 5 ~ 4 . 5 m m 、 3 . 6 ~ 4 . 4 m m 、 3 . 7 ~ 4 . 3 m m 、 3 . 8 ~ 4 . 2 m m 、または 3 . 9 ~ 4 . 1 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 9 】前記長さ及び幅の平均値が 4 . 0 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 1 0 】前記長さ及び幅の平均値が 4 . 5 ~ 5 . 5 m m 、 4 . 6 ~ 5 . 4 m m 、 4 . 7 ~ 5 . 3 m m 、 4 . 8 ~ 5 . 2 m m または 4 . 9 ~ 5 . 1 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

【 1 1 】前記長さ及び幅の平均値が 5 . 5 ~ 6 . 5 m m 、 5 . 6 ~ 6 . 4 m m 、 5 . 7 ~ 6 . 3 m m 、 5 . 8 ~ 6 . 2 m m または 5 . 9 ~ 6 . 1 m m である、【 3 】に記載の医薬組成物。

40

【 1 2 】前記長さ及び幅の平均値が 6 . 0 m m である、請求項 3 に記載の医薬組成物

【 1 3 】前記錠剤が 1 ~ 3 m m の厚さを有する、【 1 】 ~ 【 1 2 】のいずれかに記載の医薬組成物。

【 1 4 】前記錠剤が 1 ~ 2 m m の厚さを有する、【 1 3 】に記載の医薬組成物。

【 1 5 】前記徐放性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) 、エチルセルロース ( E C ) 、ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) 、ポリビニルピロリドン ( P V P ) 、ポリエチレンオキシド ( P E O ) 、モノステアリン酸グリセリル、ソルプラス、ポリビニルアルコール ( P V A ) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル ( H P M C A S ) 、エチレン酢酸ビニル ( E V A ) 、メタクリル酸エステル ( オイドラギット ( 商標 ) ) 、酢酸酪酸セルロース ( C A B ) 、酢酸フタル酸

50

セルロース (CAP)、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル (PVAc)、ポリラクチド (PLA)、ポリグリコリド (PGA)、PLA / PGA とポリカプロラクトン (PCL) との共重合体、ポリビニルピロリドン - 共 - 酢酸ビニル (コリドンVA-64)、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ (無水物 - イミド)、ポリ (無水物 - エステル)、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、アルギン酸、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブラート、エチルセルロース水性分散液、エチルセルロース分散液B型、モノオレイン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散液、シェラック、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン及びアルファ化変性キサンタンガムからなる群より選択される、[1] ~ [14] のいずれかに記載の医薬組成物。

10

[16] 前記徐放性ポリマーがHPMCである、[15] に記載の医薬組成物。

[17] 前記活性物質が前記錠剤の60 ~ 70重量%の量で存在する、[1] ~ [16] のいずれかに記載の医薬組成物。

[18] 前記活性物質が前記錠剤の65重量%の量で存在する、[17] に記載の医薬組成物。

[19] 前記徐放性ポリマーが前記錠剤の5 ~ 20重量%の量で存在する、[1] ~ [18] のいずれかに記載の医薬組成物。

[20] 前記徐放性ポリマーが前記錠剤の10 ~ 20重量%の量で存在する、[19] に記載の医薬組成物。

20

[21] 前記徐放性ポリマーが前記錠剤の10重量%の量で存在する、[20] に記載の医薬組成物。

[22] 前記徐放性ポリマーが前記錠剤の13重量%の量で存在する、[21] に記載の医薬組成物。

[23] 前記徐放性ポリマーが前記錠剤の17重量%の量で存在する、[20] に記載の医薬組成物。

[24] 前記錠剤が腸溶性剤皮によって更に被覆される、[1] ~ [23] のいずれかに記載の医薬組成物。

[25] 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル (HPMCP)、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[24] に記載の医薬組成物。

30

[26] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[24] に記載の医薬組成物。

[27] 前記共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が0.8 : 1 ~ 1.2 : 1である、[26] に記載の医薬組成物。

[28] 前記共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が約1 : 1である、[26] に記載の医薬組成物。

[29] 前記腸溶性剤皮が可塑剤を更に含む、[14] ~ [28] のいずれかに記載の医薬組成物。

40

[30] 前記可塑剤が、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEからなる群より選択される、[29] に記載の医薬組成物。

[31] 前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[30] に記載の医薬組成物。

[32] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対するクエン酸トリエチルのモル比が1 : 5である、[31] に記載の医薬組成物。

[33] 前記腸溶性剤皮が前記錠剤の1 ~ 20重量%の量で存在する、[24] ~ [32]

50

」のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 3 4 ] 前記腸溶性剤皮が前記錠剤の 1 0 ~ 1 5 重量 % の量で存在する、[ 3 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 3 5 ] 前記腸溶性剤皮が前記錠剤の 1 2 重量 % の量で存在する、[ 3 4 ] に記載の医薬組成物。

[ 3 6 ] 前記錠剤が充填剤を含む、[ 1 ] ~ [ 3 5 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 3 7 ] 前記充填剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C )、ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C )、ポリビニルピロリドン ( P V P )、ポリエチレンオキシド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール ( P E G )、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、アラビアガム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリピドン、ベヘン酸グリセリル、ラクトース含水物、微結晶セルロース ( M C C )、マンニトール、リン酸カルシウム、スクロース、ソルビトール、キシリトール、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、無水第二リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム脱水物 ( c a l c i u m p h o s p h a t e d i b a s i c d e h y d r a t e )、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セラブラート、ケイ化微結晶セルロース、粉末セルロース、酢酸セルロース、コーンシロップ、コーンシロップ固形物、デキストレート、デキストリン、デキストロース、デキストロース賦形剤、エリスリトール、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、フルクトース、イソマルト、カオリン、 $\gamma$ -ラクトアルブミン、ラクチトール、ラクトース無水物、ラクトース水和物、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルチトールデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、プルラン、シメチコン、塩化ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルコーンスターチ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスターチ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、圧縮糖、粉砂糖、タルク及びトレハロースからなる群より選択される、[ 3 6 ] に記載の医薬組成物。

[ 3 8 ] 前記充填剤がラクトースである、[ 3 7 ] に記載の医薬組成物。

[ 3 9 ] 前記充填剤が前記錠剤の 1 ~ 5 0 重量 % の量で存在する、[ 3 6 ] ~ [ 3 8 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 4 0 ] 前記充填剤が前記錠剤の 1 0 ~ 4 0 重量 % の量で存在する、[ 3 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 1 ] 前記充填剤が前記錠剤の 2 0 ~ 3 0 重量 % の量で存在する、[ 3 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 2 ] 前記充填剤が前記錠剤の 2 0 ~ 2 5 重量 % の量で存在する、[ 3 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 3 ] 錠剤の形態の医薬組成物であって、( i ) 前記錠剤の 6 4 重量 % ~ 6 6 重量 % の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、( i i ) 前記錠剤の 2 3 ~ 2 5 重量 % の量の充填剤と、( i i i ) 前記錠剤の 9 重量 % ~ 1 1 重量 % の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記錠剤の幅及び長さの平均値が 3 . 5 ~ 4 . 5 m m であり、前記徐放性ポリマーが H P M C であり、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布し、前記錠剤が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記錠剤の重量の 1 1 ~ 1 3 % である、前記医

10

20

30

40

50

薬組成物。

[ 4 4 ] 前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 3 . 6 ~ 4 . 4 mm、3 . 7 ~ 4 . 3 mm、3 . 8 ~ 4 . 2 mmまたは3 . 9 ~ 4 . 1 mmである、[ 4 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 5 ] 前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 4 . 0 mmである、[ 4 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 6 ] 錠剤の形態の医薬組成物であって、( i ) 前記錠剤の 6 4 重量% ~ 6 6 重量%の量で存在する、活性物質としてのフマル酸ジメチルと、( i i ) 前記錠剤の 2 0 ~ 2 2 重量%の量の充填剤と、( i i i ) 前記錠剤の 1 2 重量% ~ 1 4 重量%の量で存在する、1 種または複数種の徐放性ポリマーマトリクスとを含み、前記錠剤の幅及び長さの平均値が 3 . 5 ~ 4 . 5 mmであり、前記徐放性ポリマーが H P M C であり、前記活性物質が前記マトリクス全体に分布し、前記錠剤が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む腸溶性剤皮によって被覆され、メタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記錠剤の重量の 1 1 ~ 1 3 %である、前記医薬組成物。

10

[ 4 7 ] 前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 3 . 6 ~ 4 . 4 mm、3 . 7 ~ 4 . 3 mm、3 . 8 ~ 4 . 2 mmまたは3 . 9 ~ 4 . 1 mmである、[ 4 6 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 8 ] 前記錠剤の前記幅及び長さの平均値が 4 . 0 mmである、[ 4 6 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 9 ] 前記腸溶性剤皮が可塑剤を更に含む、[ 4 3 ] ~ [ 4 8 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

20

[ 5 0 ] 前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[ 4 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 1 ] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対するクエン酸トリエチルのモル比が 1 : 5 である、[ 5 0 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 2 ] 前記錠剤が潤滑剤を更に含む、[ 1 ] ~ [ 5 1 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 5 3 ] 前記潤滑剤が、ベヘノイルポリオキシグリセリド、ステアリン酸カルシウム、水素化ヒマシ油、水素化ヤシ油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、ラウリン酸 N F 3 2、ステアリン酸マグネシウム、軽質鉱油、ミリスチン酸、水素化パーム油、パルミチン酸、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシシル 1 0 オレイルエーテル、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル 1 5、ポリオキシシル 2 0 セトステアリルエーテル、ポリオキシシル 3 5 ヒマシ油、水素化ポリオキシシル 4 0 ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシシル 4 0、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、ステアリン酸、ステアリン酸、精製ステアリン酸スクロース、タルク、水素化植物油 I 型及びステアリン酸亜鉛からなる群より選択される、[ 5 2 ] に記載の医薬組成物。

30

[ 5 4 ] 前記潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、[ 5 2 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 5 ] 前記潤滑剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 0 重量%の量で存在する、[ 5 2 ] ~ [ 5 4 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

40

[ 5 6 ] 前記潤滑剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 5 重量%の量で存在する、[ 5 5 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 7 ] 前記潤滑剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 重量%の量で存在する、[ 5 5 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 8 ] 前記潤滑剤が前記錠剤の 0 . 5 重量%の量で存在する、[ 5 5 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 9 ] 前記錠剤が流動促進剤を更に含む、[ 1 ] ~ [ 5 8 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 6 0 ] 前記流動促進剤が、第三リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース

50

、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、歯科用シリカ、疎水性コロイド状シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸ナトリウム及びタルクからなる群より選択される、[ 5 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 1 ] 前記流動促進剤が二酸化ケイ素である、[ 5 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 2 ] 前記流動促進剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 0 重量%の量で存在する、[ 5 9 ] ~ [ 6 1 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

[ 6 3 ] 前記流動促進剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 5 重量%の量で存在する、[ 6 2 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 4 ] 前記流動促進剤が前記錠剤の 0 . 1 ~ 1 重量%の量で存在する、[ 6 2 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 5 ] 前記流動促進剤が前記錠剤の 0 . 5 重量%の量で存在する、[ 6 2 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 6 ] [ 1 ] ~ [ 6 5 ] のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P 装置 2 中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体として 0 . 1 N の塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まない U S P 人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の 2 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 1 0 重量%未満が放出され、

前記試験の最初の 4 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 3 0 ~ 7 0 重量%が放出され、

前記試験の最初の 7 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 5 0 ~ 1 0 0 重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[ 6 7 ] 以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の 2 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 1 0 重量%未満が放出され、

前記試験の最初の 4 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 5 0 ~ 7 0 重量%が放出され、

前記試験の最初の 7 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 9 0 ~ 1 0 0 重量%が放出される

を有する、[ 6 6 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 8 ] [ 1 ] ~ [ 6 5 ] のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P 装置 4 中で、該試験の最初の 2 時間は溶解媒体としてペプシンを含まない U S P 人工胃液を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まない U S P 人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の 2 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 1 0 重量%未満が放出され、

前記試験の最初の 4 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 1 5 ~ 2 5 重量%が放出され、

前記試験の最初の 9 時間以内に、前記錠剤中の前記活性物質の 5 0 ~ 1 0 0 重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[ 6 9 ] 1 錠または複数錠の、[ 1 ] ~ [ 6 8 ] のいずれかに記載の錠剤を含むカプセルの形態の医薬組成物。

[ 7 0 ] 前記カプセルが 5 ~ 3 0 錠の錠剤を含む、[ 6 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 7 1 ] 前記カプセルが 1 4 ~ 2 0 錠の錠剤を含む、[ 6 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 7 2 ] 前記カプセルが 1 6 錠の錠剤を含む、[ 6 9 ] に記載の医薬組成物。

[ 7 3 ] 多発性硬化症を有する対象の治療方法であって、前記対象に有効量の、[ 1 ] ~ [ 7 2 ] のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む前記方法。

[ 7 4 ] 前記対象に 1 日当たり 2 4 0 m g の前記活性物質が投与される、[ 7 3 ] に記載

10

20

30

40

50

の方法。

[ 7 5 ] 前記対象に 1 日当たり 4 8 0 m g の前記活性物質が投与される、[ 7 3 ] に記載の方法。

[ 7 6 ] 前記対象が、1 日当たり 1 回、有効量の前記医薬組成物の経口投与を受ける、[ 7 3 ] ~ [ 7 5 ] のいずれかに記載の方法。

[ 7 7 ] 前記対象が第 2 の治療薬の投与を受ける、[ 7 3 ] ~ [ 7 6 ] のいずれかに記載の方法。

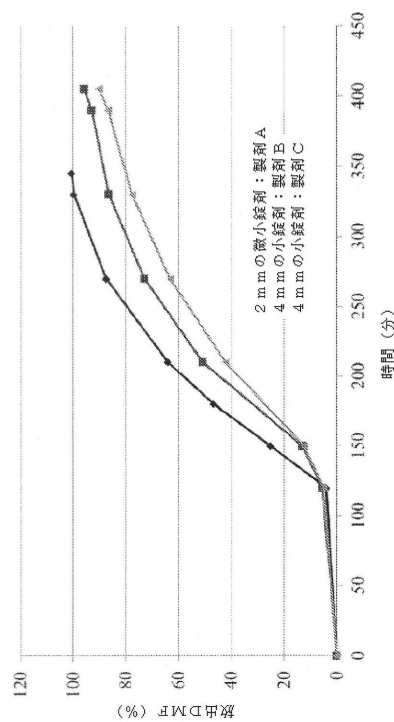
[ 7 8 ] 前記第 2 の治療薬が N r f - 2 モジュレータである、[ 7 7 ] に記載の方法。

[ 7 9 ] 前記対象が再発型の多発性硬化症を有する、[ 7 3 ] ~ [ 7 8 ] のいずれかに記載の方法。

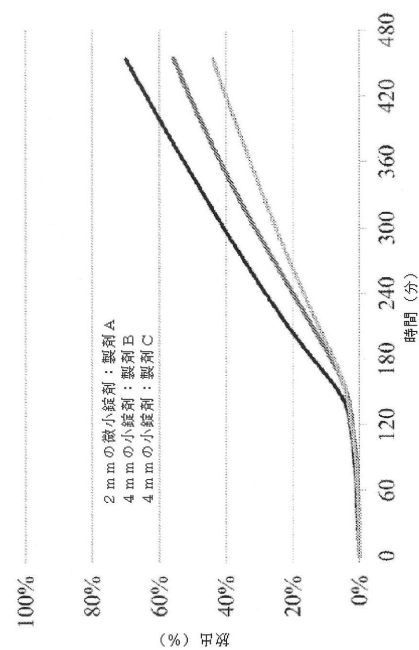
[ 8 0 ] 前記対象が再発寛解型多発性硬化症を有する、[ 7 9 ] に記載の方法。

10

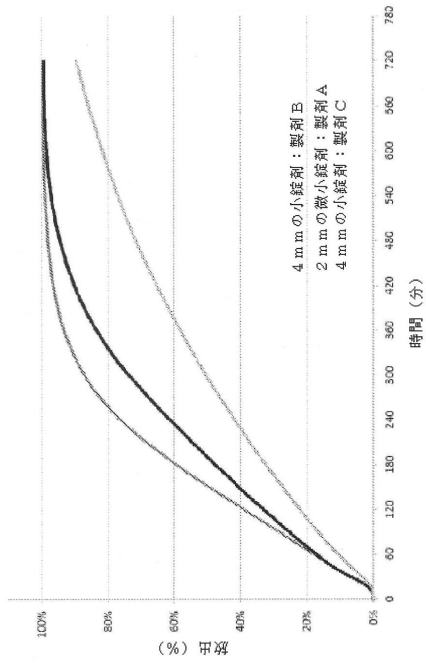
【 図 1 】



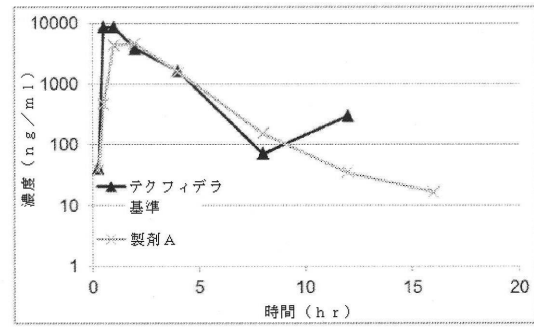
【 図 2 】



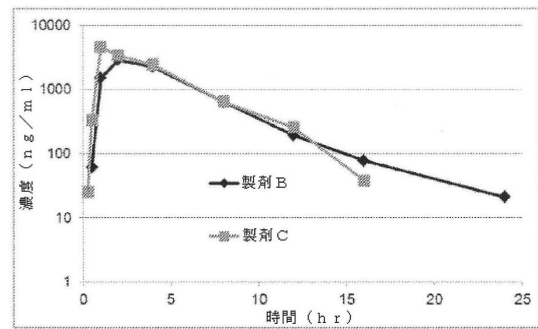
【図 3】



【図 4】



【図 5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100188374

弁理士 一宮 維幸

(72)発明者 カルキ, シャム・ビー

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 , ヒルズボロ, トッド・ストリート 9

(72)発明者 ザワネ, ピーター

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 4 5 , ブルックライン, ロバーツ・ストリート 1 4 ,  
ユニット 1

(72)発明者 レオン, チェク・ユイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 2 0 , アクトン, プレスコット・ロード 1 6

(72)発明者 リン, イーチーン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 , レキシントン, バスキン・ロード 6 0

審査官 星 功介

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 2 5 3 8 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 3 / 1 1 9 6 7 7 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 3 - 5 1 1 3 5 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 3 - 5 0 8 4 3 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 4 - 5 1 0 0 6 4 ( J P , A )

Journal of Controlled Release , 2011, Vol.154, No.1 , pp.2-19

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

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 )