

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7558223号  
(P7558223)

(45)発行日 令和6年9月30日(2024.9.30)

(24)登録日 令和6年9月19日(2024.9.19)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	
A 6 1 M 35/00 (2006.01)	A 6 1 M 35/00	Z
A 6 1 J 1/00 (2023.01)	A 6 1 J 1/00	3 7 0 C
A 6 1 J 1/05 (2006.01)	A 6 1 J 1/05	3 1 5 Z
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
請求項の数 22 (全45頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-107091(P2022-107091)	(73)特許権者	516050614
(22)出願日	令和4年7月1日(2022.7.1)		ヴェリカ ファーマシューティカルズ、
(62)分割の表示	特願2019-202832(P2019-202832)		インコーポレイテッド
原出願日	平成26年8月21日(2014.8.21)		VERRICA PHARMACEUTICALS, INC.
(65)公開番号	特開2022-137132(P2022-137132)		アメリカ合衆国、ペンシルバニア州 1
	A)		9 3 8 0, ウェスト チェスター, ウェ
(43)公開日	令和4年9月21日(2022.9.21)		スト ゲイ ストリート 4 4, スイート
審査請求日	令和4年7月1日(2022.7.1)		4 0 0
(31)優先権主張番号	61/868,525	(74)代理人	100169904
(32)優先日	平成25年8月21日(2013.8.21)		弁理士 村井 康司
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100159916
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚障害の処置のための組成物、方法、およびシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

0 . 0 0 1 % ( w / v ) ~ 7 % ( w / v ) のカンタリジンと、  
 9 9 % ( w / v ) 以下のエタノールと、  
 9 9 % ( w / v ) 以下のアセトンと、  
 1 0 % ( w / v ) 以下のヒドロキシプロピルセルロースと、  
 1 0 % ( w / v ) 以下のニトロセルロースと、  
 5 % ( w / v ) 以下のヒマシ油と、  
 5 % ( w / v ) 以下の樟脳と、

を含み、

ジエチルエーテルを含まない、

製剤。

【請求項 2】

0 . 0 0 0 0 1 % ( w / v ) ~ 1 % ( w / v ) の安息香酸デナトニウムをさらに含む、  
 請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

0 . 0 0 0 0 1 % ( w / v ) ~ 1 % ( w / v ) のゲンチアナバイオレットをさらに含む、  
 請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

0 . 0 0 1 % ( w / v ) ~ 7 % ( w / v ) のカンタリジンと、

99% (w/v) 以下のエタノールと、  
 99% (w/v) 以下のアセトンと、  
 10% (w/v) 以下のヒドロキシプロピルセルロースと、  
 10% (w/v) 以下のニトロセルロースと、  
 5% (w/v) 以下のヒマシ油と、  
 5% (w/v) 以下の樟脳と、  
 0.00001% (w/v) ~ 1% (w/v) の安息香酸デナトニウムと、  
 0.00001% (w/v) ~ 1% (w/v) のゲンチアナバイオレットと、  
 を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5】

カンタリジンと、  
 アセトンと、  
 エタノールと、  
 皮膜剤と、  
 ゲル化剤と、

を含み、

ジエチルエーテルを含まない、製剤。

【請求項 6】

前記ゲル化剤は、デキストラン、ヒドロキシプロピルセルロース、およびエチルセルロースからなる群から選択される、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記皮膜剤は、ニトロセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される、請求項 5 または 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

1 つまたは複数の可塑剤をさらに含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 9】

前記 1 つまたは複数の可塑剤は、樟脳および / またはヒマシ油である、請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

被験体が前記製剤をなめ、および / または摂取するのを防止または阻止するための苦味を誘導する香味料をさらに含む、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 11】

前記香味料が、デナトニウム、アマロゲンチン、ゲンチオピクリン、オクタアセチルスクロース、ケルセチン、ブルシン、およびクァシンからなる群から選択される、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 12】

被験体による前記製剤の目視検出を可能にする着色料をさらに含む、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 13】

前記着色料が、D & C バイオレット、イソスルファンブルー、メチレンブルー、メチルレッド、メチルオレンジ、コンゴレッド、アリザリンイエロー、プロモクレゾールグリーン、およびゲンチアナバイオレットからなる群から選択される、請求項 12 に記載の製剤。

【請求項 14】

カンタリジンと、  
 アセトンと、  
 エタノールと、  
 ニトロセルロースと、  
 ヒドロキシプロピルセルロースと、

を含む、請求項 5 に記載の製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

樟脳およびヒマシ油をさらに含む、請求項 14 に記載の製剤。

## 【請求項 16】

安息香酸デナトニウムおよび/またはゲンチアナバイオレットをさらに含む、請求項 14 または 15 に記載の製剤。

## 【請求項 17】

5 センチポアズ超、かつ、100 センチポアズ未満の粘度を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤。

## 【請求項 18】

被験体の皮膚病を処置するために用いられる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

## 【請求項 19】

前記皮膚病は、疣贅である、請求項 18 に記載の製剤。

## 【請求項 20】

前記疣贅は、尋常性疣贅、性器疣贅、または足底疣贅である、請求項 19 に記載の製剤。

## 【請求項 21】

前記皮膚病は、伝染性軟属腫である、請求項 18 に記載の製剤。

## 【請求項 22】

カンタリジン製剤を被験体に送達するためのアプリケーター装置であって、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のカンタリジン製剤を含有するキャビティーを含むリザーバーと、前記リザーバーと流体連絡するアプリケーターユニットと、を含む、アプリケーター装置。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 相互参照

本出願は 2013 年 8 月 21 日に出願された米国仮特許出願第 61/868,525 号明細書の優先権を主張するものであり、この仮特許出願は参照により本明細書に組み込まれるものとする。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

疣贅はウイルス感染を原因とする小さな表皮性皮膚増殖であり、手または足に見られることが多い。最も一般的な疣贅のタイプは尋常性疣贅と呼ばれ、ヒトパピローマウイルス (HPV) の複数の異なる株により引き起こされ得るものである。ほとんどの身体各部において、これらの疣贅は、尋常性疣贅と呼ばれ得る；しかしながら、足にある場合には、足底疣贅と呼ばれ、性器にある場合には、性器疣贅またはコンジローマと呼ばれることがある。伝染性軟属腫などの他の表皮性ウイルス症状は疣贅に類似しているが、別のウイルスを原因とする。これらのウイルス媒介性皮膚増殖は見た目が悪く、また癌性形質転換および伝播に対するリスクも相当あり得るため、それらを除去することが望ましいものとなっている。他の表在性過剰増殖障害も疣贅に類似しているが、非ウイルス性の機序を原因としており、例えば、脂漏性角化症、紫外線角化症、および汗孔角化症が含まれる。

40

## 【0003】

複数の治療法が疣贅および関連疾患を除去するために用いられており、これらの治療法には、凍結療法；外科的搔爬；レーザー処理；サリチル酸および酸化亜鉛などの刺激物質；硝酸およびスクエア酸などの酸、イミキモド、2,4-ジニトロクロロベンゼン、およびカンジダ抗原などの免疫療法、ならびにプレオマイシン、ポドフィロトキシン、および 5-フルオロウラシルなどの化学療法剤が挙げられる。これらの療法の多くは苦痛を伴い得るが、他の療法では醜い瘢痕が残りがち/または毎日の適用が必要となることがある。しかしながら、おそらく、ほとんどのトラブルは、これらの皮膚障害の多くが複数の経過

50

観察処置の後でも不応性のままであるということである。小分子カンタリジンは、これらの皮膚障害を首尾よく処置するために使用することができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、疣贅などの皮膚症状を処置するための製剤、装置、システム、方法、およびキットを提供する。本開示は、疣贅および他の皮膚疾患を処置するためのカンタリジン製剤を提供する。カンタリジン製剤は、表皮内発泡薬であるカンタリジンを含むことができる。本開示のカンタリジン製剤は、高い単回適用効力、瘢痕の欠如、および軽度の疼痛プロファイルを含む、従来の療法にまさる多くの利点を有し得る。これまでに使用されたカンタリジン製剤にまさる、本明細書のカンタリジン製剤の利点としては、高度に揮発性で腐食性の溶媒の除去、改善された安全性、および送達が容易になる一般的なプラスチックとの適合性が挙げられる。これまでに記載されたカンタリジン製剤中で使用される溶媒の性質のため、カンタリジンの適用は、いくつかの制限を伴うガラス容器に限定されていた。本明細書で提供される装置は、疣贅および他の局所的適応症の処置に対してカンタリジン製剤を正確に塗布するために使用することができる。

10

【0005】

本開示の態様は、リザーバーおよびアプリケーションユニットを含む、被験体にカンタリジン製剤を送達するためのシステムを提供する。リザーバーは、カンタリジン製剤を含むキャビティーを含むことができる。リザーバーは、約10ミリリットル(mL)以下の容積を有することができる。リザーバーは、約1.0気圧(atm)を超えるリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。アプリケーションユニットは、アダプターおよびアプリケーションチップを含むことができる。アプリケーションチップは、開口部および/またはリザーバーとの流体連絡のチャネルを含むことができる。アプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを覆うように構成される透明キャップを含むことができる。アプリケーションユニットは、開口部にバリアを含むことができる。透明キャップは、バリアに穴をあけるように構成される穴あけ装置を含むことができる。アダプターは、リザーバーのねじ口に固定することができる。アプリケーションチップの開口部は、5mm以下の直径を有する。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001%(w/v)のカンタリジンを含むことができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含むことができる。カンタリジン製剤は、1%(w/v)以上の賦形剤を含むことができる。リザーバーは、約10mL以下の容積を有することができる。カンタリジン製剤は、5%(w/v)以下のカンタリジン、カンタリジン酸、ノルカンタリジン、またはパラソニンを組み合わせて含むことができる。被験体は皮膚疾患と診断されていることがある。リザーバーは、一方の端部にねじ口を有することができる。

20

30

【0006】

本開示の別の態様は、カンタリジン製剤およびアプリケーション装置を含む、カンタリジン製剤を送達するためのシステムを提供する。カンタリジン製剤は賦形剤を含むことができる。アプリケーション装置は、カンタリジン製剤を送達するように構成することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001%(w/v)のカンタリジンを含む。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含むことができる。カンタリジン製剤は、1%(w/v)以上の賦形剤を含むことができる。アプリケーション装置は、アプリケーションユニットおよび1つまたは複数のリザーバーを含むことができる。各リザーバーは、アプリケーションユニットと流体連絡のある1つまたは複数のキャビティーを含むことができる。リザーバーは、一方の端部にねじ口を含むことができる。リザーバーは、5mL以下の容積を有することができる。リザーバーは、約1.0気圧を超えるリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを含むことが

40

50

できる。アプリケーションチップは、開口部および/またはリザーバーとの流体連絡の内部チャンネルを含むことができる。アプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。

【0007】

本開示の別の態様は、アプリケーションユニットおよび1つまたは複数のリザーバーを含む、被験体にカンタリジン製剤を送達するためのアプリケーション装置を提供する。アプリケーションユニットは、被験体にカンタリジン製剤を送達することができる。1つまたは複数のリザーバーはそれぞれ、アプリケーションユニットと流体連絡のある1つまたは複数のキャビティーを含むことができる。キャビティーの少なくとも1つは、カンタリジン製剤を含有することができる。リザーバーは、一方の端部にねじ口を含むことができる。リザーバーは、5 mL以下の容積を有することができる。リザーバーは、約1.0気圧を超えるリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを含むことができる。アプリケーションは、開口部および/またはリザーバーとの流体連絡の内部チャンネルを含むことができる。アプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。アダプターはアプリケーションチップに相接させることができるが、内部チャンネルはアプリケーションチップからアダプターを通してリザーバーに向けられる。アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを覆うように構成される透明キャップを含むことができる。アプリケーションユニットは、開口部上にバリアを含むことができる。透明キャップは、バリアに穴をあけるように構成される穴あけ装置を含むことができる。アダプターは、リザーバーのねじ口に固定することができる。アプリケーションチップの開口部は、約5 mm以下の直径を有することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含有することができる。カンタリジン製剤は、約1% (w/v) 以上の賦形剤を含有することができる。リザーバーは、約1 mL以下の容積を有することができる。カンタリジン製剤は、約5% (w/v) 以下のカンタリジンを含有することができる。

【0008】

本開示の別の態様は、リザーバーおよびアプリケーションユニットを含むアプリケーション装置を準備することと、リザーバーからカンタリジン製剤を被験体に送達することとによって、被験体にカンタリジン製剤を送達するための方法を提供する。リザーバーは、カンタリジン製剤を含有することができる。アプリケーションユニットは、リザーバーとの流体連絡のチャンネルを含むことができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含有することができる。カンタリジン製剤は、約1% (w/v) 以上の賦形剤を含有することができる。被験体は皮膚疾患と診断されていることがある。皮膚疾患は上皮性疣贅を引き起こすことがある。上皮性疣贅は、カンタリジン製剤の送達後2週間以内に被験体から除去され得る。

【0009】

本開示の別の態様は、リザーバーおよびアプリケーションユニットを含むアプリケーション装置を用いて、被験体にカンタリジン製剤を投与することにより、被験体の上皮性疣贅、伝染性軟属腫、または他の皮膚疾患を処置するための方法を提供する。リザーバーは、カンタリジン製剤を含有することができる。アプリケーションユニットは、リザーバーと流体連絡することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含有することができる。カンタリジン製剤は、約1% (w/v) 以上の賦形剤を含有することができる。上皮性病変は、カンタリジン製剤の送達後2週間以内に被験体から除去され得る。

【0010】

本開示の別の態様は、被験体にカンタリジン製剤を投与するためのキットを提供する。

10

20

30

40

50

キットは、複数の別々にパッケージされた、個々に取り出し可能な液体またはゲル形態の投薬量単位を含むことができる。一部の例では、投薬量単位は送達装置または送達システム中にある。一部の例では、投薬量単位はパッケージングユニット（例えば、アンプル）中にある。

#### 【0011】

一部の状況では、投薬量単位は、約 1 mL ~ 約 10 mL の量でカンタリジン製剤を含有することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.001% のカンタリジンを含有する。一部の例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.01%、0.1%、または 1% のカンタリジンを含有することができる。キットは、活性な投薬量単位のそれぞれを投与するために使用することができる。カンタリジン製剤を含む投薬量単位は、被験体の上皮性疣贅または他の病変の処置に治療上有効になり得る。キットは、少なくとも 3 つのパッケージングユニットを含むことができる。カンタリジン製剤を含有する投薬量単位は、約 7 日間にわたり、上皮性疣贅または他の病変の体積を少なくとも約 50% 縮小させて治療上有効になり得る。

10

#### 【0012】

本開示の別の態様は、最適な処置スケジュールのための説明書を提供する。カンタリジンの種々の用量、皮膚の前処理、皮膚に塗布する頻度および量、塗布後の皮膚のケア方法、ならびにカンタリジンを皮膚と接触させておく時間について、他の研究者によりあまり詳しく調べられてなく、査読刊行物で変動があることによって証明されるように、当業者に直感的に明らかなものでもない。本明細書の方法は、カンタリジン製剤による、疣贅、軟属腫、および/または他の皮膚障害の最適な有効処置を可能にする。

20

#### 【0013】

本開示の別の態様は、カンタリジン製剤を含有する少なくとも 1 つのキャビティを有するリザーバーを含むことができる、被験体にカンタリジン製剤を送達するためのシステムであって、リザーバーが、約 10 ミリリットル (mL) 以下の容積を有することができる、かつリザーバーが、約 1 気圧 (atm) を超える圧にリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能になることができるシステムを提供する。システムはさらに、アダプターおよびアプリケーションチップを含むことができるアプリケーションユニットを含むことができ、アプリケーションチップは、開口部および/またはリザーバーとの流体連絡のチャネルを含むことができ、かつアプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。

30

#### 【0014】

一部の状況では、アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを覆う透明キャップを含むことができる。他の状況では、アプリケーションユニットは、開口部上にバリアを含むことができ、透明キャップは、バリアに穴をあける穴あけ装置を含むことができる。アプリケーションチップの開口部は、5 ミリメートル (mm) 以下の直径を有することができる。

#### 【0015】

カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.001% (w/v) のカンタリジンを含有することができる。一部の例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.01%、0.1%、または 1% のカンタリジンを含有することができる。カンタリジン製剤はさらに、1% (w/v) 以上の賦形剤を含有することができる。カンタリジン製剤はさらに、香料および/または着色料を含有することができる。

40

#### 【0016】

一部の状況では、リザーバーは、約 10 mL 以下の容積を有することができる、カンタリジン製剤は、5% (w/v) 以下のカンタリジン、カンタリジン酸、ノルカンタリジン、またはパラソニンを組み合わせて含有することができる。リザーバーは、一方の端部にねじ口またはスナップオンキャップを有することができる。アダプターは、ねじ口またはスナップオンキャップに固定することができる。リザーバーは、約 10 気圧未満の圧にリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。

50

## 【0017】

本開示の別の態様は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンおよび賦形剤を有することができるカンタリジン製剤を含有するリザーバーを含むことができる、被験体にカンタリジン製剤を送達するためのシステムを提供する。システムはさらに、リザーバーと流体連結するアプリケーションユニットを含むことができ、このアプリケーションユニットは、約10ミリリットル (mL) 以下の容積のカンタリジン製剤を送達することができる。

## 【0018】

カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、0.5%、または1%のカンタリジンを含むことができる。カンタリジン製剤はさらに、約0.001% (w/v)、0.01%、0.1%、または1%以上の賦形剤を含有することができる。

10

## 【0019】

一部の状況では、リザーバーは、一方の端部にねじ口またはスナップオンキャップを含むことができ、(i i) 約5 mL以下の容積を有することができ、かつ/または(i i i) 約1.0気圧を超える圧にリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。

## 【0020】

アプリケーションユニットは、開口部およびリザーバーとの流体連結の内部チャネルを含むことができるアプリケーションチップを含むことができ、このアプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すことができる。

20

## 【0021】

本開示の別の態様は、それぞれが1つまたは複数のキャビティーを含む1つまたは複数のリザーバーを含むことができる、被験体にカンタリジン製剤を送達するためのアプリケーション装置であって、1つまたは複数のキャビティーの少なくとも1つはカンタリジン製剤を含有するアプリケーション装置を提供する。アプリケーション装置はさらに、1つまたは複数のリザーバーと流体連結するアプリケーションユニットを含むことができ、このアプリケーションユニットは、1使用当たり約10ミリリットル (mL) 以下の量のカンタリジン製剤を被験体に制御可能に送達することができる。

## 【0022】

一部の状況では、リザーバーは、一方の端部にねじ口またはスナップオンキャップを含むことができ、(i i) 約5 mL以下の容積を有することができ、かつ/または(i i i) 約1.0気圧を超える圧にリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。アプリケーションユニットは、開口部およびリザーバーとの流体連結の内部チャネルを含むことができるアプリケーションチップを含むことができ、このアプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。

30

## 【0023】

一部の状況では、アプリケーション装置はさらに、アプリケーションチップに相接するアダプターを含むことができ、内部チャネルはアプリケーションチップからアダプターを通してリザーバーに向けられる。アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを覆うように構成することができる透明キャップを含むことができる。アプリケーションユニットは、開口部上にバリアを含むことができ、透明キャップは、バリアに穴をあけるように構成することができる穴あけ装置を含むことができる。アダプターは、リザーバーのねじ口に固定することができる。アプリケーションチップの開口部は、約5 mm以下の直径を有することができる。

40

## 【0024】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含むことができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含むことができる。カンタリジン製剤はさらに、約1% (w/v) 以上の賦形剤を含むことができる。リザーバーは、約1 mL以下の容積を有するこ

50

とができ、カンタリジン製剤は、約5% (w/v) 以下のカンタリジン含有することができる。

【0025】

本開示の別の態様は、被験体にカンタリジン製剤を投与するための方法であって、(i)カンタリジン製剤を含むリザーバーと、(ii)リザーバーとの流体連結のチャンネルを含むアプリケーションユニットとを含むアプリケーション装置を準備することと、リザーバーからチャンネルを通して被験体にカンタリジン製剤を送達することとを含む方法を提供する。

【0026】

カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジン含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジン含有することができる。カンタリジン製剤はさらに、約1% (w/v) 以上の賦形剤含有することができる。被験体は皮膚疾患と診断されていることがある。皮膚疾患は上皮性疣贅として示されていることがある。上皮性疣贅は、カンタリジン製剤の送達後2週間以内に被験体から除去され得る。

10

【0027】

一部の状況では、塗布(または送達)は、約10ミリリットル(mL)以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。塗布は、約5mL以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。塗布は、約4mL以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。塗布は、約3mL以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。塗布は、約2mL以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。塗布は、約1mL以下のカンタリジン製剤を送達することを含むことができる。

20

【0028】

本開示の別の態様は、被験体の上皮性疣贅(または他の皮膚病)を処置するための方法であって、i)カンタリジン製剤含有リザーバー、およびii)リザーバーと流体連結するアプリケーションユニットを含むアプリケーション装置を使用して、被験体にカンタリジン製剤を制御可能に投与することを含む方法を提供する。

【0029】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジン含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジン含有することができる。カンタリジン製剤はさらに、約1% (w/v) 以上の賦形剤含有することができる。上皮性疣贅は、カンタリジン製剤の送達後2週間以内に被験体から除去され得る。

30

【0030】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、約30秒以内の時間に投与することができる。カンタリジン製剤は、約20秒以内の時間に投与することができる。カンタリジン製剤は、約10秒以内の時間に投与することができる。カンタリジン製剤は、約5秒以内の時間に投与することができる。

【0031】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、約10ミリリットル(mL)以下のカンタリジン製剤の容積で投与することができる。他の状況では、カンタリジン製剤は、約5mL以下のカンタリジン製剤の容積で投与することができる。

40

【0032】

本開示の別の態様は、複数の別々にパッケージされた、個々に取り出し可能な液体またはゲル形態の投薬量単位を含む、被験体にカンタリジン製剤を投与するためのキットであって、投薬量単位はパッケージングユニット中に存在することができ、投薬量単位はそれぞれ、約0.01mL~10mLの量でカンタリジン製剤含有キットを提供する。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジン含有することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%

50

、または1%のカンタリジン含有することができる。

【0033】

一部の状況では、キットはさらに、カンタリジン製剤の投与のための教材を含むことができる。この教材により、被験体がカンタリジン製剤を自己管理することが可能になり得る。教材は被験体の上皮性疣贅の処置に対するものであってもよい。キットは、少なくとも3つのパッケージングユニットを含むことができる。カンタリジン製剤は、カンタリジン製剤を含む投薬量単位の送達後2週間以内に被験体から上皮性疣贅を除去するのに適したものになり得る。

【0034】

本開示の別の態様は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジン、被験体による製剤の摂取時に苦味を誘導することができる香料、および被験体による製剤の目視検出を可能にすることができる着色料を含有する製剤を提供する。製剤は、最大で約10ミリリットル (mL) の容積を有することができる。

10

【0035】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001%のカンタリジン含有することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、0.5%、または1%のカンタリジン含有することができる。香料および/または着色料は、最大で約1% (w/v) の濃度にするすることができる。容積は、約5 mL以下にすることができる。製剤は、25で約1500未満のレイノルズ数を有することができる。製剤はさらに、ゲル化剤を含むことができる。製剤は、約1%未満のマンガンまたはマグネシウムのイオン濃度を有することができる。香料は、デナトニウム、アマロゲンチン、ゲンチオピクリン、オクタアセチルスクロース、ケルセチン、プルシン、およびクアシンからなる群から選択することができる。着色料は、D & Cバイオレット、イソスルファンブルー、メチレンブルー、メチルレッド、メチルオレンジ、コンゴレッド、アリザリンイエロー、プロモクレゾールグリーン、およびゲンチアナバイオレットからなる群から選択することができる。

20

【0036】

本開示の別の態様は、被験体の皮膚(または皮膚部位)上の皮膚病(例えば、疣贅)を処置するための方法であって、a) (i) 少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジン、(ii) 被験体による製剤の摂取時に被験体に苦味を誘導することができる香料、および被験体による製剤の目視検出を可能にすることができる着色料を含むカンタリジン製剤を準備することと、b) 皮膚病を含有するかまたは皮膚病を含有する疑いのある部位にカンタリジン製剤を提供することを含む方法を提供する。製剤は、最大で約10ミリリットル (mL) の容積を有することができる。

30

【0037】

一部の状況では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001%のカンタリジン含有することができる。カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、0.5%、または1%のカンタリジン含有することができる。香料および/または着色料は、最大で約1% (w/v) の濃度にするすることができる。容積は、約5 mL以下にすることができる。製剤は、25で約1500未満のレイノルズ数を有することができる。この方法はさらに、ゲル化剤を含むことができる。製剤は、約1%未満のマンガンまたはマグネシウムのイオン濃度を有することができる。香料は、デナトニウム、アマロゲンチン、ゲンチオピクリン、オクタアセチルスクロース、ケルセチン、プルシン、およびクアシンからなる群から選択することができる。着色料は、D & Cバイオレット、イソスルファンブルー、メチレンブルー、メチルレッド、メチルオレンジ、コンゴレッド、アリザリンイエロー、プロモクレゾールグリーン、およびゲンチアナバイオレットからなる群から選択することができる。皮膚病は、疣贅、伝染性軟属腫、脂漏性角化症、および紫外線角化症からなる群から選択することができる。

40

【0038】

本開示の追加の態様および利点は、本開示の例示的な実施形態のみが示され記載される

50

、以下の詳細な説明から当業者に容易に明らかになるであろう。理解されるように、本開示は、他の実施形態および異なる実施形態が可能であり、そのいくつかの細部は、種々の明白な点で改変が可能であり、それらすべては本開示から逸脱しない。したがって、本図面および説明は、本質的に例示と見なされるべきであり、限定するものと見なされるべきではない。

【0039】

参照による組み込み

本明細書で言及した刊行物、特許、および特許出願はすべて、参照により組み込むために1つ1つの刊行物、特許、または特許出願を具体的に個々に示してあるのと同じ程度に参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0040】

本発明の新規の特徴は、添付された特許請求の範囲に具体的に示される。本発明の特徴および利点のさらに十分な理解は、本発明の原理が利用されている例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明および以下の添付図面（本明細書の「図」も）を参照することによって得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1A - B】本開示の一部の実施形態に従った、カンタリジン製剤を保持するためのリザーバーの概略図である。

【図2A - C】本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーションユニットの概略図である。

20

【図3】本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーション装置を示す図である。

【図4A - B】本開示の一部の実施形態に従ったキットを示す図である。

【図5A - C】本開示の一部の実施形態に従った処置方法の概略図である。

【図6A - D】図6Aおよび6Cは、本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーション装置を示す線画であり、図6Bおよび6Dは、本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーション装置を示す三次元（3D）描画である。アプリケーションユニットは、密封機構に接続されているか（図6A～6B）、または密封機構から分離されている（図6C～6D）。

【図7A - B】図7Aは、本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーション装置の線画であり、図7Bは本開示の一部の実施形態に従ったアプリケーション装置の3D描画である。

【図8】本開示の一部の実施形態に従った、通気孔のある取り外し可能なキャップを有するアプリケーション装置の線画および3D描画である。

30

【発明を実施するための形態】

【0042】

本発明の種々の実施形態を本明細書に示しかつ記載してきたが、そのような実施形態は例としてのみ提供されていることは当業者には明らかであろう。数多くの変形形態、変更形態、および置換形態が、本発明から逸脱することなく、当業者に想定され得る。本明細書に記載される本発明の実施形態の種々の代替形態が、本発明の実行において使用され得ることは理解されるべきである。

【0043】

本明細書で使用される「処置」または「処置すること」という用語は、一般に、以下に限定されるものではないが、治療効果および/または予防効果を含む有益な所定または所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療効果とは、疣贅などの皮膚の疾患または病気など、処置されている基礎障害の根絶または寛解を意味する。また、治療効果は、患者が依然として基礎障害に罹患している可能性があるにもかかわらず、患者に改善が観察されるなど、基礎障害に付随した生理学的症状の1つまたは複数の根絶または寛解により達成することができる。処置は、疣贅など健康状態の診断を含むことができる。

40

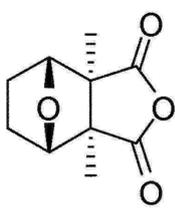
【0044】

本明細書で使用される「カンタリジン」という用語は、一般に、下記の構造の化合物、またはプロテインホスファターゼ阻害について同様の活性を有するその誘導体を指す。炭素がホウ素に置換されている化合物もカンタリジンと見なすことができる。異なる割合で

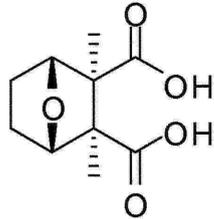
50

炭素同位体を有する化合物もカンタリジンと見なすことができる（例えば、 $C^{14}$ ）。異なる割合で酸素同位体を有する化合物もカンタリジンと見なすことができる（例えば、 $O^{17}$ ）。異なる割合で水素同位体を有する化合物もカンタリジンと見なすことができる（ $H^3$ ）。異なる割合で炭素、酸素、水素の同位体、またはそれらの組合せを有する化合物もカンタリジンと見なすことができる。カンタリジンは、1つまたは複数の不安定な放射性元素を含んでもよい。カンタリジンは、1つまたは複数の不安定な放射性元素を含まなくてもよい。カンタリジンは、薬学的に許容される塩を含んでもよい。カンタリジンは、薬学的に許容される塩を含まなくてもよい。

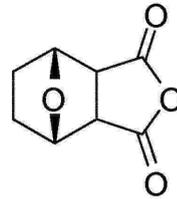
【化1】



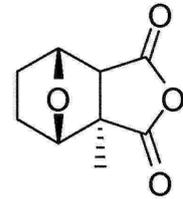
カンタリジン



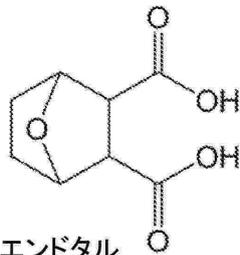
カンタリジン酸



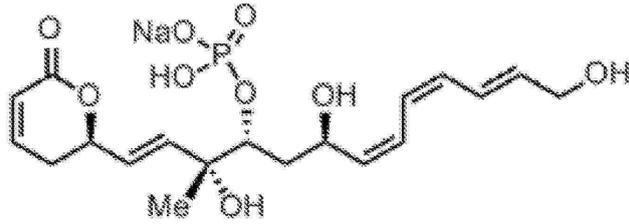
ノルカンタリジン



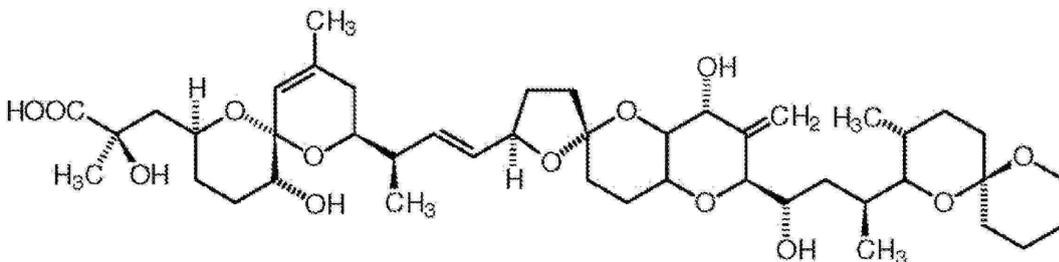
(S)-パラソニン



エンドタル



ホストリエシン



オカダ酸

【0045】

カンタリジン誘導体の非限定例としては、カンタリジン酸、ノルカンタリジン、パラソニン、エンドタル（endothal）、ホストリエシン、およびオカダ酸が挙げられる（上記参照のこと）。exo, exo-ジ石炭酸を有する置換ありもしくは置換なしの他の化学種、またはexo, exo-ジ石炭酸を含有する化学種に分解されると予想され得るかもしくはそれに代謝され得る他の化学種も「カンタリジン」と見なすことができる。

10

20

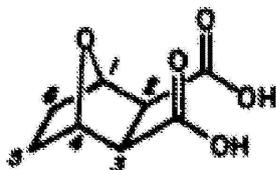
30

40

50

タンパク質ホスファターゼ 1、2 A、4、または 5 の阻害剤として機能する他の化合物も「カンタリジン」と見なすことができる。カンタリジン製剤は、カンタリジンを単独でまたは 1 つもしくは複数の賦形剤など 1 つもしくは複数の他の化学種に加えて含むことができる。

【化 2】



10

【0046】

置換された exo, exo - ジ石炭酸の非限定例としては、2, 3 - トリメチレン無水物；無置換無水物；5, 6 - デヒドロ無水物；endo - 5 - メチル；モノ - 4 - クロロアニリド；endo - 5 - カルボキシ；5, 6 - デヒドロ；2 - プロモ；endo - 5 - ヒドロキシメチルが挙げられる。

【0047】

カンタリジンは、以下に限定されるものではないが、スパニッシュフライビートル (Spanish fly beetle)、フォールズプリスタービートル (false blister beetle)、カージナルビートル (cardinal beetle)、ソルジャービートル (soldier beetle)、チャイニーズプリスタービートル (Chinese blister beetle)、またはそれらの組合せを含む、1 種または複数のプリスタービートル (blister beetle) によって産生され得る。プリスタービートル当たり産生されるカンタリジンの量は、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、または約 6 mg であり得る。プリスタービートル当たり産生されるカンタリジンの量は、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6 mg 超、またはそれを超えるものであり得る。プリスタービートル当たり産生されるカンタリジンの量は、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6 mg 未満、またはそれ未満であり得る。カンタリジンは生合成により産生され得る。一部の場合では、カンタリジン、ノルカンタリジン、カンタリジミド (cantharidimide)、またはノルカンタリミド (norcantharimide) の誘導体の生合成により、使用者または患者に同様の治療効果がもたらされる。代替として、カンタリジンは、例えば天然の原料を使用して、完全に合成的にまたは半合成的に生成することができる。

20

30

【0048】

本明細書で使用される「賦形剤」という用語は、一般に、製剤の一部としての不活性な成分を指す。賦形剤の例としては、限定するものではないが、色素、風味剤、結合剤、皮膚軟化剤、充填剤、滑沢剤、抗酸化剤、皮膚浸透促進剤、および防腐剤が挙げられる。一部の場合では、賦形剤は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースから選択することができる。一部の実施形態では、賦形剤はサリチル酸および/またはポドフィロトキシンとすることができる。

40

【0049】

本明細書で使用される「使用者」という用語は、一般に、カンタリジン製剤を自分自身、または被験体などの別の個体に投与するために、送達装置またはシステムを使用する個

50

体を指す。

【0050】

本明細書で使用される「被験体」という用語は、一般に、病気と診断されているかまたは処置下にある、病気（例えば、皮膚病）を有する疑いのある個体を指す。例えば、被験体は、別の個体の処置下にあってもよく、あるいは自分自身によってまたは医療提供者（例えば、医師、処置医師、医療補助者、看護師）もしくはケア提供者などの別の個体によって本開示のカンタリジン製剤を投与されてもよい。被験体は、無症候性の個体および患者など症候性の個体を含むことができる。一部の 경우에는、被験体は皮膚疾患と診断されていることがある。

【0051】

本明細書で使用される「約」という用語は、指定量のプラスもしくはマイナス（+ / -）10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、または1%の範囲内を指す。

【0052】

カンタリジン製剤

本開示の態様は、皮膚の症状、病気、および/または疾患、例えば皮膚疣贅を処置するためのカンタリジン製剤を提供する。カンタリジン製剤は、治療有効量のカンタリジンを含むことができる。

【0053】

一部の 경우에는、局所送達用のカンタリジン製剤は、カンタリジンおよび被験体へのカンタリジンの局所送達に適した賦形剤を含む。カンタリジン製剤中のカンタリジン量は特に制限されない。製剤量は治療量に制限されないことがある。一部の環境では、例えば、カンタリジン濃度を最大化するために、名目上の治療量をはるかに超えるカンタリジン量を含むことが有利となり得る。他の実施形態では、被験体に対する毒性に基づいてカンタリジン量を制限することが有利となり得る。

【0054】

一部の 경우에는、カンタリジン製剤は、少なくとも約50%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約10%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約5%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約1%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約0.75%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約0.5%（w/v）のカンタリジン、少なくとも約0.1%（w/v）のカンタリジン、または少なくとも約0.001%（w/v）のカンタリジンを含むことができる。カンタリジンは、約0.001重量%～50重量%の間、または約1重量%～約10重量%の間、または約0.001重量%～1重量%の間の量で存在させることができる。カンタリジンは、約0.001、0.01、0.1、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、または約15グラム/mlの量で存在させることができる。カンタリジンは、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15グラム/ml超、またはそれを超える量で存在させることができる。カンタリジンは、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15グラム/ml未満、またはそれ未満の量で存在させることができる。

【0055】

カンタリジン製剤は、約0.1mg/ml、0.2mg/ml、0.3mg/ml、0.4mg/ml、0.5mg/ml、0.6mg/ml、0.7mg/ml、0.8mg/ml、0.9mg/ml、1.0mg/ml、1.1mg/ml、1.2mg/ml、1.3mg/ml、1.4mg/ml、1.5mg/ml、1.6mg/ml、1.7m

10

20

30

40

50

g / mL、1.8 mg / mL、1.9 mg / mL、2.0 mg / mL、2.1 mg / mL、2.2 mg / mL、2.3 mg / mL、2.4 mg / mL、2.5 mg / mL、2.6 mg / mL、2.7 mg / mL、2.8 mg / mL、2.9 mg / mL、3.0 mg / mL、3.1 mg / mL、3.2 mg / mL、3.3 mg / mL、3.4 mg / mL、3.5 mg / mL、3.6 mg / mL、3.7 mg / mL、3.8 mg / mL、3.9 mg / mL、4.0 mg / mL、4.1 mg / mL、4.2 mg / mL、4.3 mg / mL、4.4 mg / mL、4.5 mg / mL、4.6 mg / mL、4.7 mg / mL、4.8 mg / mL、4.9 mg / mL、5.0 mg / mL、5.1 mg / mL、5.2 mg / mL、5.3 mg / mL、5.4 mg / mL、5.5 mg / mL、5.6 mg / mL、5.7 mg / mL、5.8 mg / mL、5.9 mg / mL、6.0 mg / mL、6.1 mg / mL、6.2 mg / mL、6.3 mg / mL、6.4 mg / mL、6.5 mg / mL、6.6 mg / mL、6.7 mg / mL、6.8 mg / mL、6.9 mg / mL、7.0 mg / mL、7.1 mg / mL、7.2 mg / mL、7.3 mg / mL、7.4 mg / mL、7.5 mg / mL、7.6 mg / mL、7.7 mg / mL、7.8 mg / mL、7.9 mg / mL、8.0 mg / mL、8.1 mg / mL、8.2 mg / mL、8.3 mg / mL、8.4 mg / mL、8.5 mg / mL、8.6 mg / mL、8.7 mg / mL、8.8 mg / mL、8.9 mg / mL、9.0 mg / mL、9.1 mg / mL、9.2 mg / mL、9.3 mg / mL、9.4 mg / mL、9.5 mg / mL、9.6 mg / mL、9.7 mg / mL、9.8 mg / mL、9.9 mg / mL、10.0 mg / mL、10.1 mg / mL、10.2 mg / mL、10.3 mg / mL、10.4 mg / mL、10.5 mg / mL、10.6 mg / mL、10.7 mg / mL、10.8 mg / mL、10.9 mg / mL、11.0 mg / mL、11.1 mg / mL、11.2 mg / mL、11.3 mg / mL、11.4 mg / mL、11.5 mg / mL、11.6 mg / mL、11.7 mg / mL、11.8 mg / mL、11.9 mg / mL、12.0 mg / mL、12.1 mg / mL、12.2 mg / mL、12.3 mg / mL、12.4 mg / mL、12.5 mg / mL、12.6 mg / mL、12.7 mg / mL、12.8 mg / mL、12.9 mg / mL、13.0 mg / mL、13.1 mg / mL、13.2 mg / mL、13.3 mg / mL、13.4 mg / mL、13.5 mg / mL、13.6 mg / mL、13.7 mg / mL、13.8 mg / mL、13.9 mg / mL、14.0 mg / mL、14.1 mg / mL、14.2 mg / mL、14.3 mg / mL、14.4 mg / mL、14.5 mg / mL、14.6 mg / mL、14.7 mg / mL、14.8 mg / mL、14.9 mg / mL、15.0 mg / mL、15.5 mg / mL、16.0 mg / mL、16.5 mg / mL、17.0 mg / mL、17.5 mg / mL、18.0 mg / mL、18.5 mg / mL、19.0 mg / mL、19.5 mg / mL、または20.0 mg / mLのカンタリジン濃度（ミリグラム（mg）カンタリジン／ミリリットル（mL）製剤）を有することができる。一部の例では、カンタリジン濃度は、0.5ミリグラム（mg）～20 mg / ミリリットル（mL）、または1 mg ~ 10 mg / mLの量である。

【0056】

代替として、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.1 mg / mL、0.2 mg / mL、0.3 mg / mL、0.4 mg / mL、0.5 mg / mL、0.6 mg / mL、0.7 mg / mL、0.8 mg / mL、0.9 mg / mL、1.0 mg / mL、1.1 mg / mL、1.2 mg / mL、1.3 mg / mL、1.4 mg / mL、1.5 mg / mL、1.6 mg / mL、1.7 mg / mL、1.8 mg / mL、1.9 mg / mL、2.0 mg / mL、2.1 mg / mL、2.2 mg / mL、2.3 mg / mL、2.4 mg / mL、2.5 mg / mL、2.6 mg / mL、2.7 mg / mL、2.8 mg / mL、2.9 mg / mL、3.0 mg / mL、3.1 mg / mL、3.2 mg / mL、3.3 mg / mL、3.4 mg / mL、3.5 mg / mL、3.6 mg / mL、3.7 mg / mL、3.8 mg / mL、3.9 mg / mL、4.0 mg / mL、4.1 mg / mL、4.2 mg / mL、4.3 mg / mL、4.4 mg / mL、4.5 mg / mL、4.6 mg / mL、4.7 mg / mL、4.8 mg / mL、4.9 mg / mL、5.0 mg / mL、5.1 mg / m

10

20

30

40

50

L、5.2 mg/mL、5.3 mg/mL、5.4 mg/mL、5.5 mg/mL、5.6 mg/mL、5.7 mg/mL、5.8 mg/mL、5.9 mg/mL、6.0 mg/mL、6.1 mg/mL、6.2 mg/mL、6.3 mg/mL、6.4 mg/mL、6.5 mg/mL、6.6 mg/mL、6.7 mg/mL、6.8 mg/mL、6.9 mg/mL、7.0 mg/mL、7.1 mg/mL、7.2 mg/mL、7.3 mg/mL、7.4 mg/mL、7.5 mg/mL、7.6 mg/mL、7.7 mg/mL、7.8 mg/mL、7.9 mg/mL、8.0 mg/mL、8.1 mg/mL、8.2 mg/mL、8.3 mg/mL、8.4 mg/mL、8.5 mg/mL、8.6 mg/mL、8.7 mg/mL、8.8 mg/mL、8.9 mg/mL、9.0 mg/mL、9.1 mg/mL、9.2 mg/mL、9.3 mg/mL、9.4 mg/mL、9.5 mg/mL、9.6 mg/mL、9.7 mg/mL、9.8 mg/mL、9.9 mg/mL、10.0 mg/mL、10.1 mg/mL、10.2 mg/mL、10.3 mg/mL、10.4 mg/mL、10.5 mg/mL、10.6 mg/mL、10.7 mg/mL、10.8 mg/mL、10.9 mg/mL、11.0 mg/mL、11.1 mg/mL、11.2 mg/mL、11.3 mg/mL、11.4 mg/mL、11.5 mg/mL、11.6 mg/mL、11.7 mg/mL、11.8 mg/mL、11.9 mg/mL、12.0 mg/mL、12.1 mg/mL、12.2 mg/mL、12.3 mg/mL、12.4 mg/mL、12.5 mg/mL、12.6 mg/mL、12.7 mg/mL、12.8 mg/mL、12.9 mg/mL、13.0 mg/mL、13.1 mg/mL、13.2 mg/mL、13.3 mg/mL、13.4 mg/mL、13.5 mg/mL、13.6 mg/mL、13.7 mg/mL、13.8 mg/mL、13.9 mg/mL、14.0 mg/mL、14.1 mg/mL、14.2 mg/mL、14.3 mg/mL、14.4 mg/mL、14.5 mg/mL、14.6 mg/mL、14.7 mg/mL、14.8 mg/mL、14.9 mg/mL、15.0 mg/mL、15.5 mg/mL、16.0 mg/mL、16.5 mg/mL、17.0 mg/mL、17.5 mg/mL、18.0 mg/mL、18.5 mg/mL、19.0 mg/mL、19.5 mg/mL、または20.0 mg/mLのカンタリジン濃度 (mgカンタリジン/mL製剤) を有することができる。一部の状況では、カンタリジン製剤は、約40 mg/mL、30 mg/mL、20 mg/mL、10 mg/mL、5 mg/mL、または1 mg/mL以下のカンタリジン濃度を有することができる。

10

20

30

【0057】

製剤中で使用されるカンタリジンは、毒性を伴うことなく治療効果を誘導するのに十分な純度とすることができる。製剤中で使用されるカンタリジンの純度は、50%~100%の間とすることができる。使用されるカンタリジンの純度は、約70%、80%、90%、95%、98%、99%、または99.9%以上とすることができる。

【0058】

一部の実施形態では、カンタリジンは、局部または局所投与に適した固体、半固体、ゲル、または液体形態の調製物、例えば、局部または局所投与に適したゲル剤、水溶性ゼリー剤、クリーム剤、ローション剤、懸濁剤、溶液、泡、散剤、スラリー、軟膏剤、溶液、油、カプセル剤、錠剤、ペースト剤、坐剤、噴霧剤、乳剤、生理食塩水、ジメチルスルホキシド (DMSO) ベースの溶液に製剤化することができる。高密度の担体は、活性成分に長期間曝露される領域を提供できる可能性がある。これに対して、溶媒/溶液製剤は、選ばれた領域にカンタリジンのより即時的な曝露を提供することができる。

40

【0059】

カンタリジン製剤はまた、適切な固体、半固体、ゲル、または液相の担体または賦形剤を含むことができ、これらは、皮膚の角質層透過障壁を横断する治療分子の透過を増大させるかまたはその送達を修飾することができる化合物である。そのような担体および賦形剤の例としては、以下に限定されるものではないが、破壊剤 (例えば、塩基、酸、酸化剤)、架橋剤 (例えば、ホルマリンまたはホルムアルデヒド)、湿潤剤 (例えば、尿素)、グリコール類 (例えば、プロピレングリコール)、アルコール類 (例えば、エタノール)

50

、脂肪酸類（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン類、グリセロールモノラウレート、スルホキシド類、テルペン類（例えば、メントール）、アミン類、アミド類、アルカン類、アルカノール類、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、デンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコール類などのポリマーが挙げられる。

【0060】

カンタリジン製剤は、以下に限定されるものではないが、サリチル酸、トリクロロ酢酸、塩酸、ギ酸、スクエア酸、または硝酸を含む、酸または酸の組合せを含有することができる。カンタリジン製剤は、ポドフィロトキシンを含有することができる。カンタリジン製剤は、酸化亜鉛を含有することができる。カンタリジン製剤は、イミキモド（2,4-ジニトロクロロベンゼンおよび/またはカンジダ抗原）などの免疫療法剤を含有することができる。カンタリジン製剤は、ブレオマイシン、ポドフィロトキシン、および/またはフルオロウラシルなどの化学療法剤を含有することができる。カンタリジン製剤は、過酸化水素などの酸化剤を含有することができる。

10

【0061】

カンタリジン製剤は、カンタリジンの良好な可溶性および/または溶出を保証し、かつ製剤中のカンタリジンの沈殿を最小限に抑えるために可溶化剤を含むことができる。可溶化剤は、カンタリジンの溶解性を増大させるために、かつ/または安定もしくは均一な溶液、エマルジョン、もしくは分散液として組成物を維持するために加えることができる。

【0062】

適切な可溶化剤の例としては、以下に限定されるものではないが、以下の1つまたは複数が挙げられる：アルコール類およびポリオール類、例えば、アセトン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール類およびその異性体、グリセロール、ペンタエリトリール、ソルビトール、マンニトール、トランスキュトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、および他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体；約200~約6000の平均分子量を有するポリエチレングリコール類のエーテル、例えば、テトラヒドロフルフリルアルコールPEGエーテル（グリコフロール）またはメトキシPEG；アミド類および他の窒素含有化合物、例えば、2-ピロリドン、2-ピペリドン、 $\epsilon$ -カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-カプロラクタム、ジメチルアセトアミド、およびポリビニルピロリドン；エステル類、例えば、プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、 $\epsilon$ -カプロラクトンおよびその異性体、 $\gamma$ -バレロラクトンおよびその異性体、 $\gamma$ -ブチロラクトンおよびその異性体；ならびに他の可溶化剤、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水。

20

30

40

【0063】

可溶化剤の混合物も使用することができる。例としては、以下に限定されるものではないが、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、ポリエチレングリコール200~100、グリコフロール、トランスキュトール、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

【0064】

50

所与の可溶化剤の量は、生体許容量に制限され得る。一部の環境では、例えば、蒸留または蒸発などの従来の手法を使用して、被験体に組成物を与える前に過剰な可溶化剤を除去して薬物の濃度を最大化するために、生体許容量を超える可溶化剤の量を含むことが有利になり得る。可溶化剤は、存在する場合、カンタリジンおよび他の賦形剤の合計重量を基準にして、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、または約200重量%の重量比で存在させることができる。代替として、実質的に少量の可溶化剤も、例えば、カンタリジン製剤の5重量%、2重量%、1重量%でも、またはそれ未満でも使用することができる。一部の例では、可溶化剤は、カンタリジン製剤の約1重量%～約100重量%、または約5重量%～約25重量%の量で存在させることができる。一部の例では、カンタリジン製剤は生体許容量未満を含む。

10

【0065】

カンタリジン製剤は、1つまたは複数の皮膜剤を含むことができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の皮膜剤を含まなくてもよい。皮膜剤の一部の例としては、以下に限定されるものではないが、ニトロセルロース、ニトロセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、および他の皮膜剤、またはそれらの組合せを挙げることができる。皮膜剤は、溶媒に溶解することができる。皮膜剤は、1つまたは複数の溶媒に溶解することができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の溶媒を含むことができる。溶媒は、エタノール、アセトン、メタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンタノール、エーテル、水、または他の溶媒とすることができる。一部の例では、溶媒は、ジエチルエーテルでないか、またはそれを含まない。溶媒はアセトンであってもよい。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の可塑剤を含むことができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の可塑剤を含まなくてもよい。そのような可塑剤の例としては、以下に限定されるものではないが、樟脳およびヒマシ油を挙げることができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の水媒介重合剤を含むことができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の水媒介重合剤を含まなくてもよい。水媒介重合剤の例としては、以下に限定されるものではないが、2-オクチルシアノアクリレートおよびブチルシアノアクリレートを挙げることができる。一部の例では、皮膜剤、可塑剤、水媒介重合剤、またはそれらの組合せを含むと、粘性、柔軟性、耐久性、強剛性、堅牢性、または膜形成性を有する最終的なカンタリジン製剤が得られる。

20

30

【0066】

一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約0.1%～約10%の間の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約1.25%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約2%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約0.001、0.01、0.1、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、21、22、23、24、または25%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約0.001、0.01、0.1、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、21、22、23、24、25%超、またはそれを超える重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の例では、1つまたは複数の皮膜剤は、約0.001、0.01、0.1、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7

40

50

、 7.5、 8、 8.5、 9、 9.5、 10、 10.5、 11、 11.5、 12、 12.5、 13、 13.5、 14、 14.5、 15、 15.5、 16、 16.5、 17、 17.5、 18、 18.5、 19、 19.5、 20、 21、 22、 23、 24、 25%未満、またはそれ未満の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。

【0067】

一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約10%～約95%の間の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約13%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約87%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95%超、またはそれを超える重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、1つまたは複数の溶媒は、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95%未満、またはそれ未満の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。

10

【0068】

皮膚に塗布されると、カンタリジン溶液は、例えば、1秒、10秒、30秒、1分、5分、または10分以内など、迅速に乾燥し得る。一例では、カンタリジン製剤の乾燥時間を評価するために使用されるアッセイは、皮膚の直径3mmの円の上に4マイクロリットルのカンタリジン製剤をピペットにより均一に塗布するものである。一例では、カンタリジン製剤は2分または30秒未満で乾燥する。

20

【0069】

一部の場合では、1つまたは複数の可塑剤は、約0.001%～約5%の間の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、可塑剤はカンタリジン製剤中に存在しない。一部の場合では、1つまたは複数の可塑剤は、約5%以下の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、可塑剤は、約0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、可塑剤は、約0.001、0.01、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5%超、またはそれを超える重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の場合では、可塑剤は、約0.001、0.01、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5%未満、またはそれ未満の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。

30

40

【0070】

カンタリジン製剤は色素を含むことができる。カンタリジン製剤は、1つまたは複数の色素を含んでもよい。カンタリジン製剤は色素を含まなくてもよい。色素は、カンタリジン製剤の色を調節するのに十分な濃度で使用されるアクリジン、アントラキノン、アリアルメタン、アゾ、ジアゾニウム、ニトロ、フタロシアニン、キノンイミン、テトラゾリウム、チアゾール、キサントン、酸性、塩基性、直接、媒染、天然、または溶剤色素とすることができる。

【0071】

色素は、アクリジンオレンジ、アクリフラビン、アントラセンプルーSWR、アリザリン、アリザリンレッドS（モーダントレッド3）、ヌクレアファーストレッド、オーラミ

50

ンO、クロモキサンシアニンR (chromoxane cyanin R)、パラローザニリン、ローザニリン、マゼンタII、ニューフクシン、メチルバイオレット2B、メチルバイオレット6B、クリスタルバイオレット、ホフマンバイオレット、メチルグリーン、エチルグリーン、酸性フクシン(アシッドバイオレット19)、ファーストレッドB、ファーストブルーB、塩化ジアゾニウム、ジアゾニウム酸硫酸塩、ジアゾニウムアルキル硫酸塩、塩化ジアゾニウム、ジアゾニウムフルボレート(diazonium fluoroborate)、またはジアゾニウムベンゼンスルホネート、ピクリン酸、アルシアンブルー、ルクソールファーストブルー、トルイジンブルーO、チオニン、アズールA、アズールB、アズールC、ニュートラルレッド、サフラニンO、ガロシアニン、ガラミンブルー、ヨードニトロテトラゾリウム、ニトロブルーテトラゾリウム、チオフラビンT、ピロニンY、ピロニンB、ローダミンB、マルチウスイエロー(アシッドイエロー24)、エオシンY(アシッドレッド87)、ピエブリッチスカーレット(アシッドレッド66)、スルホン化パラローザニリン(ベーシックレッド9)、パラローザニリン(ベーシックレッド9)、メチレンブルー(ベーシックブルー9)、コンゴレッド(ダイレクトレッド28)、エリーガーネット(ダイレクトレッド10)、シリウスレッドF3B(ダイレクトレッド80)、ヘマテイン(ナチュラルブラック1)、クロモキサンシアニンR(モダントブルー3)、セレスチンブルーB(モダントブルー14)、ケルメス(ナチュラルレッド3)、カルミン(ナチュラルレッド3)、ラック(ナチュラルレッド25)、ヘマテイン(ナチュラルブラック1)、サフラン(ナチュラルイエロー6)、スダンIII(ソルベントレッド23)、スダンIV(ソルベントレッド24)、オイルレッドO(ソルベントレッド27)、スダンブラックB(ソルベントブラック3)、またはその他のもの

10

20

## 【0072】

色素は相変化色素を含むことができる。色素は2つ以上の相変化色素を含んでもよい。色素は相変化色素を含まなくてもよい。相変化色素の一部の例としては、以下に限定されるものではないが、D&Cオレンジ、ネオザポンレッド(neozapon red)492、オラソルレッドG、ダイレクトブリリアントピンクB、ダイレクトレッド3BL、スプラノールブリリアントレッド(supranol brilliant red)3BW、レモンイエロー6G、ライトファースト3G、アイゼンスピロニイエローC-GNH、ベマクロムイエローGDサブ(bemachrome yellow GD sub)、カータソルブリリアントイエロー4GF、シバノニイエロー(cibanone yellow)2G、オラソルブラックRLI、オラソルブラックCN、サビニルブラック(savinyl black)RLSN、ピラゾールブラックBG、モルファーストブラック(morfast black)101、ジアゾールブラック(diaazol black)RN、サーモプラストブルー(thermoplast blue)670、オラソルブルー(orasol blue)GN、サビニルブルー(savinyl blue)GLS、ルクソールファーストブルー(luxol fast blue)MBSN、セブロンブルー(sevron blue)5GMF、バスアシッドブルー(basacid blue)750、キイプラストブルー(keyplast blue)、ネオザポンブラック(neozapon black)X51、クラシックソルベントブラック(classic solvent black)7、スダンブルー670、スダンイエロー146、スダンレッド462、ネプチューンレッドベース(neptune red base)NB543、ネオペンブルー(neopen blue)FF-4012、ファトソルブラック(fatsol black)BR、モルトンモルプラスマゼンタ(morton morplasmagenta)36、またはその他のものを

30

40

## 【0073】

色素は指示色素として機能するものを含むことができる。色素は2つ以上の指示色素を含んでもよい。色素は指示色素を含まなくてもよい。指示色素の一部の例としては、以下に限定されるものではないが、D&Cバイオレット、イソスルファンブルー、メチレンブ

50

ルー、メチルレッド、メチルオレンジ、コンゴレッド、アリザリンイエロー、プロモクレゾールグリーン、ゲンチアナバイオレット、またはその他のものを挙げるができる。色素は、1つもしくは複数の相変化色素および1つもしくは複数の指示色素、またはそれらの組合せを含むことができる。指示色素は、十分な濃度で使用してカンタリジン製剤で処置された領域の境界を画定することができる。

【0074】

カンタリジン製剤はフルオロフォアを含有することができる。カンタリジン製剤は2つ以上のフルオロフォアを含有してもよい。カンタリジン製剤はフルオロフォアを含有しなくてもよい。フルオロフォアは、ミネラル（例えば、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅、鉄、鉛、カドミウム、水銀、ニッケル、コバルト、アルミニウム、またはランタニド元素）の存在を示すことができる。フルオロフォアは、マグネシウムの存在を示すことができる。フルオロフォアは、細胞内マグネシウムの存在を示すことができる。カンタリジン製剤は、紫外光の下で蛍光を発するフルオロフォアを含有することができる。紫外光の下で蛍光を発する蛍光指示薬の例としては、以下に限定されるものではないが、mag-indo-1またはmag-fura-2を挙げるができる。カンタリジン製剤は、可視光の下で蛍光を発するフルオロフォアを含有することができる。可視光の下で蛍光を発する蛍光指示薬の例としては、以下に限定されるものではないが、マグネシウムグリーンまたはmag-fluo-4を挙げるができる。

【0075】

カンタリジン製剤は、1つまたは複数のフルオロフォア、1つまたは複数の色素、またはそれらの組合せを含むことができる。一部の 경우에는、1つまたは複数のフルオロフォアまたは1つまたは複数の色素は、約0.00001、0.00005、0.0001、0.0002、0.0003、0.0004、0.0005、0.0006、0.0007、0.0008、0.0009、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、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、または10%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、1つまたは複数のフルオロフォアまたは1つまたは複数の色素は、約0.00001、0.00005、0.0001、0.0002、0.0003、0.0004、0.0005、0.0006、0.0007、0.0008、0.0009、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、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、10%超、またはそれを超える重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、1つまたは複数のフルオロフォアまたは1つまたは複数の色素は、約0.00001%~約1%の間の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、1つまたは複数のフルオロフォアまたは1つまたは複数の色素は、約0.005%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。

【0076】

カンタリジン製剤は、苦味剤または経口抑止剤などの1つまたは複数の嫌悪剤を含有することができる。苦味剤は香料の一例である。苦味剤または経口抑止剤は、製剤の経口摂取を防止または阻止するために使用することができる。苦味剤または経口抑止剤は、製

10

20

30

40

50

剤を皮膚に塗布する前、最中、または後に製剤をなめ、かつ/または摂取するのを防止または阻止するために使用することができる。苦味剤または経口抑止剤としては、以下に限定されるものではないが、デナトニウム（例えば、安息香酸デナトニウム、デナトニウムサッカライド）、アマロゲンチン、ゲンチオピクリン、オクタアセチルスクロース、ケルセチン、プルシン、およびクァシンを挙げることができる。苦味剤の安息香酸デナトニウムは、カンタリジン製剤に加えることができる。

【0077】

嫌悪剤は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または約20百万分率（ppm）の濃度でカンタリジン製剤中に存在させることができる。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 ppm超、またはそれを超える濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 ppm未満、またはそれ未満の濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.01 ppm～約20 ppmの間の濃度でカンタリジン製剤中に存在する。

10

20

【0078】

一部の 경우에는、嫌悪剤は、全液体容積の約0.00001%～約1%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.000001%、0.00001%、0.0001%、0.01%、0.1%、1%、または約2%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.000001%、0.00001%、0.0001%、0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%超、またはそれを超える重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。一部の 경우에는、嫌悪剤は、約0.000001%、0.00001%、0.0001%、0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%未満、またはそれ未満の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在する。嫌悪剤は、約0.0006%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在させることができる。嫌悪剤は、約0.0001%～約0.001%の重量/容積濃度でカンタリジン製剤中に存在させることができる。

30

【0079】

カンタリジン製剤は、1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤または賦形剤を含むことができる。そのような添加剤または賦形剤としては、限定されるものではないが、脱粘着剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、防腐剤、キレート剤、粘性調節剤、張性剤、香料、着色料、臭気剤、乳白剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑剤、滑沢剤、およびそれらの混合物を挙げることができる。

40

【0080】

一部の 경우에는、カンタリジン製剤は、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4.0、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4、約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9、約

50

約 9.0、約 9.1、約 9.2、約 9.3、約 9.4、約 9.5、約 9.6、約 9.7、約 9.8、約 9.9、約 10.0、約 10.1、約 10.2、約 10.3、約 10.4、約 10.5、約 10.6、約 10.7、約 10.8、約 10.9、約 11.0、約 11.1、約 11.2、約 11.3、約 11.4、約 11.5、約 11.6、約 11.7、約 11.8、または約 12.0 の pH を有することができる。代替として、カンタリジン製剤は、少なくとも約 3.0、約 3.1、約 3.2、約 3.3、約 3.4、約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、約 4.0、約 4.1、約 4.2、約 4.3、約 4.4、約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、約 5.0、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9、約 8.0、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、約 8.5、約 8.6、約 8.7、約 8.8、約 8.9、約 9.0、約 9.1、約 9.2、約 9.3、約 9.4、約 9.5、約 9.6、約 9.7、約 9.8、約 9.9、約 10.0、約 10.1、約 10.2、約 10.3、約 10.4、約 10.5、約 10.6、約 10.7、約 10.8、約 10.9、約 11.0、約 11.1、約 11.2、約 11.3、約 11.4、約 11.5、約 11.6、約 11.7、約 11.8、約 11.9、または約 12.0 の pH を有することができる。

10

【0081】

カンタリジン製剤は液体形態であってもよい。液体形態は、流体の流れに対する抵抗性を有してもよい。液体形態は、約 4000、3000、2000、1500、1000、500、400、300、200、または 100 未満のレイノルズ数を有することができる。液体形態は、約 0.1、1、5、10、25、50、75、100、250、500、1000、1250、1500、または約 2000 のレイノルズ数を有することができる。液体形態は、約 2000、1750、1500、1250、1000、500、400、300、250、200、150、100、75、50、25、10、5、1、0.1 未満、またはそれ未満のレイノルズ数を有することができる。

20

【0082】

一部の場合では、カンタリジン製剤は、約 25 の温度で、約 4000、3000、2000、1500、1000、500、400、300、200、または 100 未満のレイノルズ数を有することができる。液体形態は、約 25 の温度で、約 1、5、10、25、50、75、100、250、500、1000、1250、1500、1750、または約 2000 のレイノルズ数を有することができる。液体形態は、約 25 の温度で、約 2000、1750、1500、1250、1000、500、400、300、250、200、150、100、75、50、25、10、5、1 未満、またはそれ未満のレイノルズ数を有することができる。

30

【0083】

液体形態は高粘度を有してもよい。液体形態は、アプリケーションユニットから液体がはねる、滴る、流れる、流出する、漏れる、エアロゾル化する可能性がないように、実質的に粘着性であってもよい。液体形態は、患者または使用者の投与部位にカンタリジン製剤が留まるように、実質的に粘着性であってもよい。液体形態は、患者または使用者の投与部位からカンタリジン製剤が流出する、はねる、滴る、流れる、流出する、または漏れる可能性がないように、実質的に粘着性であってもよい。

40

【0084】

1つまたは複数のゲル化剤、例えば、デキストラン、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、またはその他のものを、粘度を増大させるために液体形態に加えることができる。周囲条件（例えば、25）における液体形態の粘度は、約 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320

50

、 3 3 0、 3 4 0、 3 5 0、 3 6 0、 3 7 0、 3 8 0、 3 9 0、 4 0 0、 4 1 0、 4 2 0  
 、 4 3 0、 4 4 0、 4 5 0、 4 6 0、 4 7 0、 4 8 0、 4 9 0、 5 0 0、 6 0 0、 7 0 0  
 、 8 0 0、 9 0 0、 1, 0 0 0、 2, 0 0 0、 3, 0 0 0、 4, 0 0 0、 5, 0 0 0、 6  
 , 0 0 0、 7, 0 0 0、 8, 0 0 0、 9, 0 0 0、 10, 0 0 0、 15, 0 0 0、 20,  
 0 0 0、 25, 0 0 0、 30, 0 0 0、 35, 0 0 0、 40, 0 0 0、 45, 0 0 0、 5  
 0, 0 0 0、 55, 0 0 0、 60, 0 0 0、 65, 0 0 0、 70, 0 0 0、 75, 0 0 0  
 、 80, 0 0 0、 90, 0 0 0、 100, 0 0 0、 110, 0 0 0、 120, 0 0 0、 1  
 30, 0 0 0、 140, 0 0 0、 150, 0 0 0、 200, 0 0 0、 250, 0 0 0、 5  
 00, 0 0 0、 1, 0 0 0, 0 0 0、 1, 5 0 0, 0 0 0、 または約 2, 0 0 0, 0 0 0  
 センチポアズとすることができる。周囲条件における液体形態の粘度は、約 10、 20、  
 30、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 110、 120、 130、 140  
 、 150、 160、 170、 180、 190、 200、 210、 220、 230、 240  
 、 250、 260、 270、 280、 290、 300、 310、 320、 330、 340  
 、 350、 360、 370、 380、 390、 400、 410、 420、 430、 440  
 、 450、 460、 470、 480、 490、 500、 600、 700、 800、 900  
 、 1, 0 0 0、 2, 0 0 0、 3, 0 0 0、 4, 0 0 0、 5, 0 0 0、 6, 0 0 0、 7, 0  
 0 0、 8, 0 0 0、 9, 0 0 0、 10, 0 0 0、 15, 0 0 0、 20, 0 0 0、 25, 0  
 0 0、 30, 0 0 0、 35, 0 0 0、 40, 0 0 0、 45, 0 0 0、 50, 0 0 0、 55  
 , 0 0 0、 60, 0 0 0、 65, 0 0 0、 70, 0 0 0、 75, 0 0 0、 80, 0 0 0、  
 90, 0 0 0、 100, 0 0 0、 110, 0 0 0、 120, 0 0 0、 130, 0 0 0、 1  
 40, 0 0 0、 150, 0 0 0、 200, 0 0 0、 250, 0 0 0、 500, 0 0 0、 1  
 , 0 0 0, 0 0 0、 1, 5 0 0, 0 0 0、 2, 0 0 0, 0 0 0 センチポアズ超、 またはそ  
 れを超えるものとしてすることができる。周囲条件における液体形態の粘度は、約 10、 20  
 、 30、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 110、 120、 130、 14  
 0、 150、 160、 170、 180、 190、 200、 210、 220、 230、 24  
 0、 250、 260、 270、 280、 290、 300、 310、 320、 330、 34  
 0、 350、 360、 370、 380、 390、 400、 410、 420、 430、 44  
 0、 450、 460、 470、 480、 490、 500、 600、 700、 800、 90  
 0、 1, 0 0 0、 2, 0 0 0、 3, 0 0 0、 4, 0 0 0、 5, 0 0 0、 6, 0 0 0、 7,  
 0 0 0、 8, 0 0 0、 9, 0 0 0、 10, 0 0 0、 15, 0 0 0、 20, 0 0 0、 25,  
 0 0 0、 30, 0 0 0、 35, 0 0 0、 40, 0 0 0、 45, 0 0 0、 50, 0 0 0、 5  
 5, 0 0 0、 60, 0 0 0、 65, 0 0 0、 70, 0 0 0、 75, 0 0 0、 80, 0 0 0  
 、 90, 0 0 0、 100, 0 0 0、 110, 0 0 0、 120, 0 0 0、 130, 0 0 0、  
 140, 0 0 0、 150, 0 0 0、 200, 0 0 0、 250, 0 0 0、 500, 0 0 0、  
 1, 0 0 0, 0 0 0、 1, 5 0 0, 0 0 0、 2, 0 0 0, 0 0 0 センチポアズ未満、 また  
 はそれ未満とすることができる。一部の 경우에는、 粘度は約 10 ~ 10, 0 0 0 センチポ  
 アズの間である。

10

20

30

【 0 0 8 5 】

カンタリジン製剤は、マグネシウムイオン ( $Mg^{2+}$ ) またはマグネシウムイオンを生  
 成し得る試薬を含まないかまたはその低下したレベルを有することができる。カンタリジン  
 製剤は、マンガンイオン ( $Mn^{2+}$ ) またはマンガンイオンを生成し得る試薬を含まない  
 かまたはその低下したレベルを有することができる。カンタリジン製剤は、マグネシウ  
 ムイオンおよびマンガンイオンまたはマグネシウムイオンおよびマンガンイオンを生成し  
 得る試薬を含まないかまたはその低下したレベルを有することができる。  $Mg^{2+}$  イオン  
 および / または  $Mn^{2+}$  イオンは、カンタリジンと相互作用して、その活性 (例えば、治  
 療効力) を制限することがある。カンタリジン製剤は、約 30、 20、 15、 10、 5、  
 4、 3、 2、 または約 0.1% のマグネシウムイオンを含むことができる。カンタリジン  
 製剤は、約 30、 20、 15、 10、 5、 4、 3、 2、 1、 0.1%、 またはそれ未満の  
 マグネシウムイオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約 0.1 ~ 1% の間のマ  
 グネシウムイオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約 0.1% 未満のマグネシ

40

50

ウムイオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約5～0.1%の間のマグネシウムイオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、マグネシウムイオンを含んでもよい。カンタリジン製剤は、マグネシウムイオンを含有しなくてもよい。カンタリジン製剤は、同様の理由でマンガン、カルシウム、ナトリウム、およびカリウムイオンを含まないかまたはその低下したレベルを有することができる。例えば、カンタリジン製剤は、約30、20、15、10、5、4、3、2、または約0.1%のマンガニオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約30、20、15、10、5、4、3、2、1、0.1%、またはそれ未満のマンガニオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約0.1～1%の間のマンガニオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約0.1%未満のマンガニオンを含むことができる。カンタリジン製剤は、約5～0.1%の間のマンガニオンを含むことができる。カンタリジン製剤はマンガニオンを含んでもよい。カンタリジン製剤はマンガニオンを含有しなくてもよい。

10

## 【0086】

本開示のカンタリジン製剤は、他の外用剤を含有することができる。外用剤としては、以下に限定されるものではないが、局所麻酔剤、局所鎮痛剤、抗微生物剤、殺微生物剤、消毒剤、防腐剤、抗生物質、殺菌剤、静菌剤、洗浄剤、抗炎症剤、抗感染剤（例えば、ゲンチアナバイオレット）、皮膚軟化剤、収れん剤、抗座瘡剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、殺真菌剤、抗乾癬剤、駆虫剤、コルチコステロイドなどのステロイドホルモンが挙げられる。外用剤の例としては、以下に限定されるものではないが、アルタバックス（Altabax）（レタパムリン）、アメビブ（アレファセプト）、アビタ（Avita）ゲル、バクトロバンクリーム、ベンザマイシン（benzamyacin）、エリスロマイシン、ボトックス、セファゾリン、デキストロース、クロラプレップ（chloraprep）（クロルヘキシジングルコン酸塩）、リン酸クリンダマイシン、コンディロックス（condylox）（ポコフィロックス（pokofilox））、デソネート（desonate）（デソニド）、ディフェリン（アダパレン）、ダイナバック（Dynabac）、エリデル、エリベッジ（ピスモデギブ）、エストロステップ（Estrostep）、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、エクスチナ（Extina）（ケトコナゾール）、フィアセア（Fiacia）（アゼライン酸）、フィネビン（Finevin）、フィラジル（Firazyr）（イカチバント）、グラリセ（Gralise）（ギャバペンチン）、ホリザント（ギャパペンチンエナカルビル（gapabentin enacarbil））、塩酸、過酸化水素、イアミン（Iamin）、インバンツ（Invanz）、イオントカイン（Iontocaine）、アイビーブロック（Ivy Block）、クラロン（Klaron）（ナトリウムスルファセットアミド）、ラミシール（テルピナフィン塩酸塩）、ラビブ（LaViv）（アズフィセル（azficel））-T）、ルストラ（Lustra）、ルキキシップ（Luxiq）（吉草酸ベタメタゾン）、メンタックス（ブテナフィンHCl）、メトロローション（MetroLotion）、ミノキシジル、ノリテート（Noritate）、硝酸、オムニセフ（Omnicef）、オルトリシクリー（Cyclee）、ノルゲスチメート、ピカト（Picato）（インゲノールメブテート）、プロベシア、プロトピック（タクロリムス）、コンディロックス（Condylox）（ポドフォトキシン（podophotoxin））、レグラネクス（ベカプレルミン）、レノバ（Renova）、トラチノイン（tratinoin）、サラジェン、白檀油、サリチル酸、スクリーセ（Sklice）（イベルメクチン）、ステラーラ（ウストキヌマブ（ustkinumab））、サルファマイロン、サイラトロン（Sylatron）（ベグインターフェロンアルファ-2b）、タゾラック（Tazorac）、テフラロ（セフトロリンフォサミル）、サロミド、トリクロ酢酸、タイガシル（チゲサイクリン）、ベルチン（Veltin）（リン酸クリンダマイシン）、トレチノイン、ヴェレゲン（Veregen）（緑茶シンカテキン（sincatechin））、ヴェルデソ（Verdeso）（デソニド）、ヴィパティブ（テラバンシン）、ヴィパティブ（テラバンシン）、ザイザル（レボクチリジン（levocetirizine）ジヒドロクロリド）、ヤーボイ（Yervoy）（イピリムマブ）、ゼ

20

30

40

50

ルボラフ（ベムラフェニブ）、およびザイクララ（Zyclara）（イミキモド）が挙げられる。

【0087】

カンタリジン製剤は下記の成分を有することができる。

【0088】

【表1】

表 1: カンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	0-99%
アセトン	0-99%
ヒドロキシプロピルセルロース	0-10%
ニトロセルロース	0-10%
ヒマシ油	0-5%
樟脳	0-5%
カンタリジン	0.001-7%
安息香酸デナトニウム	0.00001-1%
ゲンチアナバイオレット	0.00001-1%

10

【0089】

【表2】

表 2: 重度に角質化した皮膚の処置に有用になり得るカンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	60.0%
アセトン	13.0%
サリチル酸	3.0%
ニトロセルロース	1.0%
ヒマシ油	0.5%
樟脳	0.5%
カンタール酸	1.0%
トリクロロ酢酸	20.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%

20

30

【0090】

40

50

## 【表 3】

表 3: 被験体の顔面上の美容的な病変の処置に有用になり得る、紫外(UV)光の下で可視的な DMSO ベースのカンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
DMSO	97.4%
ニトロセルロース	1.0%
ヒマシ油	0.5%
樟脳	0.5%
カンタリジン	0.5%
Mag-indo-1	0.1%

10

## 【0091】

## 【表 4】

表 4: より大きな病変の処置に有用になり得る、極めて薄い単純なカンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	49.25%
アセトン	49.25%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%
ニトロセルロース	0.5%
ヒマシ油	0.0%
樟脳	0.0%
カンタリジン	1.0%
安息香酸デナトニウム	0.0%
ゲンチアナバイオレット	0.0%

20

## 【0092】

## 【表 5】

表 5: 接着が優先事項である場合に有用になり得る、容易に可視化される濃いカンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	80.0%
アセトン	8.9%
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0%
ニトロセルロース	4.0%
ヒマシ油	0.5%
樟脳	0.0%
カンタリジン	2.5%
安息香酸デナトニウム	0.0%
ゲンチアナバイオレット	0.1%

30

40

## 【0093】

50

## 【表 6】

表 6: ケミカルピールとして有用になり得る急速乾燥カンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	10.0%
アセトン	89.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1%
ニトロセルロース	0.1%
ヒマシ油	0.1%
樟脳	0.1%
カンタリジン	0.1%
安息香酸デナトニウム	0.0%
ゲンチアナバイオレット	0.0001%

10

## 【 0 0 9 4 】

## 【表 7】

表 7: 疣贅および軟属腫の処置のためのカンタリジン製剤の例

成分	量 (%重量/容積)
エタノール	70-90%
アセトン	10-20%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.2-4.0%
ニトロセルロース	0.2-4.0%
ヒマシ油	0.1-1.0%
樟脳	0.1-1.0%
カンタリジン	0.1-1.0%
安息香酸デナトニウム	0.0001-0.1%
ゲンチアナバイオレット	0.0001-0.1%

20

30

## 【 0 0 9 5 】

表 7 に記載のカンタリジン溶液は、以下の方法で調製することができる。アセトン、エタノール、およびニトロセルロースをガラスバイアルに加えて、混合物を形成させる。ポリテトラフルオロエチレン ( P T F E ) コーティングされた攪拌棒を加え混合物を混合して、均質の粘着性混合物を形成させることができる。ヒマシ油および樟脳を混合物に加え攪拌して、均質にすることができる。1%安息香酸デナトニウムのエタノール溶液をガラスバイアルに加えることができる。1%ゲンチアナバイオレットのエタノール溶液をガラスバイアルに加えることができる。95%超の純度のカンタリジン散剤をガラスバイアルに加えることができる。混合物を混合して均質にすることができる。ヒドロキシプロピルセルロースを加え混合物を混合して、完全にゲル化させ均質にすることができる。

40

## 【 0 0 9 6 】

## アプリケーション装置およびキット

本開示の別の態様は、疣贅を処置するためのアプリケーション装置、システム、およびキットを提供する。疣贅または他の皮膚病を処置するためのアプリケーション装置は、本開示のカンタリジン製剤を含むことができる。一部の場合では、カンタリジン製剤を送達するためのアプリケーション装置は、カンタリジン製剤を含有する少なくとも1つのリザーバーまたはチャンバーと、リザーバーと流体連結して被験体にカンタリジン製剤を送達するためのアプリケーションユニットとを含むことができる。

50

## 【 0 0 9 7 】

カンタリジン製剤を送達するためのシステムは、カンタリジン製剤と、カンタリジン製剤を送達するように構成されたアプリケーション装置とを含むことができる。カンタリジン製剤は賦形剤を含むことができる。カンタリジン製剤は、上記または本明細書の別のところに記載の任意の濃度または組成物を有することができる。一部の例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.001% (w/v) のカンタリジン含有する。一部の例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約 0.01%、0.1%、または 1% のカンタリジン含有する。他の例として、カンタリジン製剤は、少なくとも約 5% (w/v) の賦形剤を含む。

## 【 0 0 9 8 】

アプリケーション装置は、アプリケーションユニットと、それぞれがアプリケーションユニットと流体連絡のある 1 つまたは複数のキャピティーを含む 1 つまたは複数のリザーバーとを含むことができる。個々のリザーバーは種々の形状を有することができる。一部の例では、リザーバーは、環状、三角形、正方形、長方形、五角形、六角形の断面、またはその任意の部分的形状もしくは組合せを有する。一部の例では、リザーバーは円筒形である。一部の例では、リザーバーは球形または楕円形である。

## 【 0 0 9 9 】

被験体にカンタリジン製剤を送達するためのシステムは、カンタリジン製剤含有するキャピティーを含むリザーバーを含むことができる。リザーバーは、約 10 mL 以下の容積を有することができる。リザーバーは、約 1.0 気圧を超えるリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。あるいは、リザーバーの一部は、カンタリジン溶液の流出を誘導するために圧縮可能にすることができる（例えば、プランジャーまたはボタン）。システムは、アダプターおよびアプリケーションチップを含むアプリケーションユニットを含むことができる。アプリケーションチップは、開口部およびリザーバーとの流体連絡のチャンネルを含む。アプリケーションチップは、リザーバーから、被験体の領域（例えば、皮膚部位）などアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。

## 【 0 1 0 0 】

一部の例では、アプリケーションユニットは、アプリケーションチップを覆うように構成される透明キャップを含む。透明キャップは、プラスチック（例えば、熱可塑性物質）などのポリマー材料から作ることができる。アプリケーションユニットは、開口部にバリアを含むことができる。透明キャップは、バリアに穴をあけるように構成される穴あけ装置（例えば、針）を含むことができる。

## 【 0 1 0 1 】

透明キャップは通気孔があってもよい。例えば、図 8 は、アプリケーションチップ 803 に付き、フィルター 802 を含有することができるプラスチックリザーバー 801 内に含有されるアンプルを有するアプリケーション装置を図示する。アプリケーションチップ 803 は、1 つまたは複数の通気孔 805 を有する取り外し可能な透明キャップ 804 で囲むことができる。透明キャップは通気孔がなくてもよい。溶媒がアプリケーションユニットから放出（例えば、蒸発）され得るように、透明キャップに通気孔があってもよい。溶媒の一部はアプリケーションユニットから放出され得る。溶媒の全量がアプリケーションユニットから放出され得る。液体製剤がアプリケーションユニット内に保持されるように、透明キャップに通気孔があってもよい。液体製剤は保持することができるが溶媒は放出され得るように、透明キャップに通気孔があってもよい。溶媒の全部または一部の量がアプリケーションユニットから放出される場合には、液体製剤は完全にまたは部分的に固化することがある。液体製剤は完全に固化することがある。液体製剤は部分的に固化することがある。高い蒸気圧の溶媒を、記載の製剤に使用することができる。そのような場合には、溶媒は、周囲条件下で容易に蒸発し得る。溶媒は高い蒸気圧を有しなくてもよい。高い蒸気圧の溶媒は、通気孔のあるアプリケーションユニットから迅速に放出（例えば、蒸発）され得る。一部の例では、液体製剤が固化すると、再使用することができない。

10

20

30

40

50

## 【0102】

一部の場合では、リザーバーのねじ口にアダプターを固定する。例えば、刻み目に固定する2つのフレキシブルなブロングなどのロック機構を使用して、アダプターをねじ口に固定することができる。

## 【0103】

アプリケーションチップの開口部は、約20ミリメートル(mm)、18mm、16mm、14mm、12mm、10mm、9mm、8mm、7mm、6mm、5mm、4mm、3mm、2mm、1mm、0.9mm、0.8mm、0.7mm、0.6mm、0.5mm、0.4mm、0.3mm、0.2mm、または0.1mm以下の直径を有することができる。一部の状況では、開口部のサイズは、アプリケーションチップからのカンタリジン製剤の流出速度を調節するために調整可能になっている。

10

## 【0104】

システムは、カンタリジン製剤を含むことができる。一部の非限定例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含むことができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.01%、0.1%、または1%のカンタリジンを含むことができる。一部の非限定例では、カンタリジン製剤は、5% (w/v) 以上の賦形剤を含むことができる。他の非限定例では、カンタリジン製剤は、1% (w/v) 以下のカンタリジン、カンタリジン酸、ノルカンタリジン、またはパラソニンを組み合わせて含むことができる。

## 【0105】

一部の非限定例では、リザーバーは、約50mL、40mL、30mL、20mL、10mL、5mL、1mL、0.5mL、または0.1mL以下の容積を有することができる。一部の非限定例では、リザーバーは、一方の端部の上にまたはそれにすでに付属してねじ口またはスナップ(スナップオン)キャップを有することができる。キャップは、それがリザーバーに取り外し可能に固定されることを可能にするリップを含むことができる。キャップはリザーバーを密封することができる。一部の状況では、密封は気密性の密封である。

20

## 【0106】

アプリケーションは、カンタリジン製剤を保持するガラスアンプルを含有することができる。ガラスアンプルは、カンタリジン製剤を放出するために壊れるようにまたは穴がけられるように適合させることができる。一部の場合では、ガラスアンプルを数断片に破裂させることができる。一部の場合では、外側のプラスチックリザーバーは、カンタリジン製剤を放出するガラスアンプルを粉砕するために圧縮することができる。一部の例では、アンプルは、USPI型ホウケイ酸ガラス、USPII型ホウケイ酸ガラス、またはUSPIII型ホウケイ酸ガラスからなる。代替として、アプリケーションは、プラスチックまたはゴムなどのポリマー材料から作られたアンプルを含むことができる。そのような場合のアンプルでは、カンタリジン製剤を放出するために穴をあけても、粉砕してもよい。

30

## 【0107】

アプリケーションユニットはフィルターを有することができる。アプリケーションユニットは、2つ以上のフィルターを有してもよい。アプリケーションユニットはフィルターを有しなくてもよい。フィルターは、凝集物、粒子、材料断片等を濾去することができる。これらの凝集物、粒子、または材料断片は、以下に限定されるものではないが、ガラス粒子、プラスチック粒子、液体製剤由来の沈殿物、またはその他の凝集物であり得る。液体製剤を皮膚に塗布する前に、凝集物、粒子、または材料断片を除去するために、1つまたは複数のフィルターをアプリケーションユニットに含むことができる。バリアを提供するために、1つまたは複数のフィルターをアプリケーションユニットに含むことができる。1つまたは複数のフィルターは、さらなる製剤の送達を阻止し得るバリアを提供することができる。1つまたは複数のフィルターは、固化した製剤のさらなる送達を阻止するバリアを提供することができる。フィルターは、1つまたは複数の穴を有するプラスチックからなっても、あるいはメッシュ素材(例えば、ポリエステルまたはポリエチレン)であってもよい

40

50

## 【0108】

一部の場合では、カンタリジン製剤を送達するためのシステムは、カンタリジン製剤およびアプリケーション装置を含むことができる。一部の非限定例では、カンタリジン製剤は賦形剤を含むことができ、アプリケーション装置はカンタリジン製剤を送達するように構成することができる。一部の非限定例では、カンタリジン製剤は、少なくとも約0.001% (w/v) のカンタリジンを含むことができる。一部の非限定例では、カンタリジン製剤は、5% (w/v) 以上の賦形剤を含むことができる。

## 【0109】

一部の場合では、アプリケーション装置は、アプリケーションユニットと、それぞれがアプリケーションユニットと流体連絡のある1つまたは複数のキャピティを含む1つまたは複数のリザーバーとを含むことができる。一部の非限定例では、リザーバーは、一方の端部にねじ口を含むことができる。一部の非限定例では、リザーバーは、5 mL以下の容積を有することができる。一部の非限定例では、リザーバーは、約1.0気圧を超えるリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。一部の非限定例では、アプリケーションユニットは、開口部およびリザーバーとの流体連結の内部チャネルを含むアプリケーションチップを含むことができ、一部の非限定例では、アプリケーションチップは、リザーバーからアプリケーションチップの外部にカンタリジン製剤を移すように構成することができる。

## 【0110】

図1Aに、カンタリジン製剤を保持することができるリザーバーの例を図示する。リザーバー101は、図2に示すアプリケーションユニットなどの他のモジュールに取り付けることができるロック機構102を装備することができる。リザーバー101の上方部は、中空ねじ口103を有することができる。あるいは、リザーバー101の上方部は、異なる種類のキャップを有してもよく、またはキャップをまったく有しなくてもよい。中空ねじ口はさらに、バリア104を装備することができる。あるいは、中空ねじ口はバリアを有しなくてもよい。バリア104は箔バリアとすることができる。あるいは、バリア104は、天然ポリマー、合成ポリマー、および金属などの他の材料からなってもよい。バリア104は、リザーバーの内容物を滅菌状態に保つことができる。バリア104は、リザーバー内に内容物を保つことができる。バリア104はまた、他の実用的な機能を有し得る。

## 【0111】

リザーバーは、約1.0気圧、1.1気圧、1.2気圧、1.3気圧、1.4気圧、1.5気圧、1.6気圧、1.7気圧、1.8気圧、1.9気圧、2.0気圧、3.0気圧、4.0気圧、5.0気圧、6.0気圧、7.0気圧、8.0気圧、9.0気圧、10気圧、20気圧、30気圧、または40気圧を超える、リザーバー内部の圧力上昇を誘導するために、圧縮可能にするか、または圧力アプリケーション部材（例えば、プランジャーまたはボタン）を含むことができる。リザーバーは、約1.0気圧、1.1気圧、1.2気圧、1.3気圧、1.4気圧、1.5気圧、1.6気圧、1.7気圧、1.8気圧、1.9気圧、2.0気圧、3.0気圧、4.0気圧、5.0気圧、6.0気圧、7.0気圧、8.0気圧、9.0気圧、10気圧、20気圧、30気圧、または40気圧以上にリザーバー内部の圧力上昇を誘導するために圧縮可能にすることができる。一部の場合では、リザーバーの圧力は、最大で約100気圧、50気圧、40気圧、30気圧、20気圧、10気圧、または5気圧の係数で上昇させる。一部の例では、リザーバーは、約1気圧~20気圧、1気圧~15気圧、1気圧~10気圧、または1気圧~5気圧にリザーバーの圧力上昇を誘導するために圧縮可能にされる。

## 【0112】

一部の場合では、リザーバーは、約1.0気圧、1.1気圧、1.2気圧、1.3気圧、1.4気圧、1.5気圧、1.6気圧、1.7気圧、1.8気圧、1.9気圧、2.0気圧、3.0気圧、4.0気圧、5.0気圧、6.0気圧、7.0気圧、8.0気圧、9

． 0 気圧、 1 0 気圧、 2 0 気圧、 3 0 気圧、または 4 0 気圧を超えるリザーバー内部の圧力を誘導するために、圧縮可能にするかまたは圧力アプリアケータ部材を含むことができる。リザーバーは、約 1 . 0 気圧以上、 1 . 1 気圧、 1 . 2 気圧、 1 . 3 気圧、 1 . 4 気圧、 1 . 5 気圧、 1 . 6 気圧、 1 . 7 気圧、 1 . 8 気圧、 1 . 9 気圧、 2 . 0 気圧、 3 . 0 気圧、 4 . 0 気圧、 5 . 0 気圧、 6 . 0 気圧、 7 . 0 気圧、 8 . 0 気圧、 9 . 0 気圧、 1 0 気圧、 2 0 気圧、 3 0 気圧、または 4 0 気圧以上のリザーバー内部の圧力を誘導するために圧縮可能にすることができる。一部の 경우에는、リザーバーの圧力を、最大で約 1 0 0 気圧、 5 0 気圧、 4 0 気圧、 3 0 気圧、 2 0 気圧、 1 0 気圧、または 5 気圧に上昇させる。一部の例では、リザーバーは、約 1 気圧 ~ 2 0 気圧、 1 気圧 ~ 1 5 気圧、 1 気圧 ~ 1 0 気圧、または 1 気圧 ~ 5 気圧のリザーバーの圧力を誘導するために圧縮可能にされる。

10

**【 0 1 1 3 】**

あるいは、装置は、リザーバーの端部からアプリアケータチップへのカンタリジン溶液の移動を可能にすることができるウィッキング材料（例えば、ポリエステル繊維）を含有することができる。

**【 0 1 1 4 】**

あるいは、装置は、ボタンが押されるかまたはトリガーが引かれるかまたはダイヤルが回されると、アプリアケータチップから所定量のカンタリジン溶液を物理的に移動させるレバーまたは回転アームを有することができる。

**【 0 1 1 5 】**

図 1 B に、リザーバーの別の例を図示する。リザーバー 1 0 5 は、リザーバー 1 0 1 と実質的に異なる形状を有することができる。リザーバー 1 0 5 は、リザーバー 1 0 1 とは実質的に異なるサイズを有することができる。

20

**【 0 1 1 6 】**

リザーバーは、約 0 . 1 m L ~ 1 0 0 m L、または約 0 . 1 m L ~ 5 0 m L、または約 1 m L ~ 2 0 m L、または約 0 . 1 m L ~ 1 0 m L、または約 0 . 5 ~ 5 m L、または約 0 . 5 m L ~ 3 m L の容積を有することができる。リザーバーは、約 1 0 0 m L、約 5 0 m L、約 1 0 m L、約 5 m L、約 3 m L、約 1 m L、約 0 . 5 m L、または約 0 . 1 m L 以下の容積を有することができる。

**【 0 1 1 7 】**

リザーバーは、主としてまたは実質的に円筒形または球形の形状を有することができる。あるいは、リザーバーは主としてまたは実質的に長方形の形状を有することができる。リザーバーは 1 つの縁部を有することができる。あるいは、リザーバーは 2 つ以上の縁部を有することができる。さらに、リザーバーは不規則な形状を有することができる。

30

**【 0 1 1 8 】**

リザーバーは、少なくとも部分的にまたは全面的にポリマー材料（例えば、プラスチック）から作ることができる。使用されるプラスチックは、以下に限定されるものではないが、ポリプロパノール、低密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、もしくはポリテトラフルオロエチレン、またはそれらの一部の組合せとすることができる。代替として、リザーバーは、少なくとも部分的にまたは全面的に金属材料（例えば、ステンレス鋼またはアルミニウム）から作ることができる。一例では、リザーバーの一部は、ポリマー材料から作られ、リザーバーの残部は金属材料から作られる。

40

**【 0 1 1 9 】**

リザーバーは、少なくとも部分的にまたは全面的にポリマー材料（例えば、プラスチック）から作ることができる。代替として、リザーバーは、少なくとも部分的にまたは全面的に金属材料（例えば、ステンレス鋼またはアルミニウム）から作ることができる。一例では、リザーバーの一部は、ポリマー材料から作られ、リザーバーの残部は金属材料から作られる。

**【 0 1 2 0 】**

本発明のリザーバーは、単独でもしくは組み合わせて任意の要素を含み、かつ / または

50

上記もしくは本明細書の別のところに記載の特性を含むことができる。

【 0 1 2 1 】

図 2 A に、カンタリジン製剤を送達するために使用することができるアプリケーションユニットの例を図示する。アプリケーションユニット 2 0 1 は、カンタリジン製剤を送達および/または塗布するために使用することができる。アプリケーションユニット 2 0 1 は、図 1 に示すリザーバーなどの他のモジュールに取り付けることができるロック機構 2 0 2 を装備することができる。あるいは、アプリケーションユニット 2 0 1 は、ロック機構を有しなくてもよい。アプリケーションユニット 2 0 1 は、中空ねじ口 2 0 3 を有することができる。中空ねじ口 2 0 3 は、図 1 に示すリザーバーのものなど、相補的な中空ねじ口の上に回して取り付けることができる。あるいは、アプリケーションユニット 2 0 1 は、異なる種類のキャップを有してもよく、またはキャップをまったく有しなくてもよい。アプリケーションユニット 2 0 1 は、バリアブレイカー 2 0 4 を有することができる、アプリケーションユニットがリザーバーに取り付けられると、バリアブレイカーによりバリアに穴があけられ得る。バリアは、図 1 A に示すリザーバーの箔バリアとすることができる。あるいは、アプリケーションユニットはバリアブレイカーを有しなくてもよい。アプリケーションユニットは、シール 2 0 5 を有することができる、アプリケーションユニットがリザーバーに取り付けられると、シールによりリザーバー内にカンタリジン製剤を保つことができる。カンタリジン製剤を含有するリザーバーは、図 1 A に示すリザーバーとすることができる。あるいは、アプリケーションユニットは、シールを有しなくてもよい。アプリケーションユニット 2 0 1 は、中空アプリケーションチップ 2 0 6 を有することができる。リザーバーがアプリケーションユニットに取り付けられると、カンタリジン製剤は中空アプリケーションチップを通して流動することができる。さらに、中空アプリケーションチップは、カンタリジン製剤の塗布を方向づけることができる。アプリケーションユニット 2 0 1 は、取り外し可能なキャップ 2 0 7 を有することができる。取り外し可能なキャップ 2 0 7 は透明とすることができる。取り外し可能なキャップ 2 0 7 は、漏出する溶液を含有することができる。取り外し可能なキャップ 2 0 7 は、カンタリジン製剤の塗布前に溶液の視認を可能にすることができる。取り外し可能なキャップ 2 0 7 は、適切な処分が可能なものにすることができる。あるいは、アプリケーションユニットは取り外し可能なキャップを有しなくてもよい。

【 0 1 2 2 】

図 2 B に、カンタリジン製剤を送達するために使用することができるアプリケーションユニットの別の例を図示する。アプリケーションユニット 2 0 8 は、多孔性アプリケーションチップ 2 0 9 を有することができる。多孔性アプリケーションチップ 2 0 9 は、カンタリジン溶液の正確な塗布を可能にすることができる。

【 0 1 2 3 】

図 2 C に、アプリケーションユニットのさらに別の例を図示する。アプリケーションユニット 2 1 0 は、多孔性端部 2 1 2 を有する中空アプリケーションチップ 2 1 1 を有することができる。多孔性端部 2 1 2 を有する中空アプリケーションチップ 2 1 1 は、カンタリジン溶液の正確な塗布を可能にすることができる。

【 0 1 2 4 】

図 7 A および 7 B に、アプリケーションユニットのいくつかの例を図示する。アプリケーションユニットは、中空ねじ口 7 0 2 によりアプリケーションチップ 7 0 3 (例えば、中空、多孔性、または多孔性端部を有する中空)に取り付けることができるリザーバー 7 0 1 を有することができる。アプリケーションチップは、取り外し可能なキャップ 7 0 4 により囲むことができる。

【 0 1 2 5 】

アプリケーションチップは、約 0 . 1 センチメートル ( c m ) ~ 1 0 c m、または約 0 . 1 c m ~ 5 c m、または約 0 . 5 c m ~ 5 c m、または約 0 . 5 c m ~ 3 c m、または約 1 c m ~ 3 c m、または約 1 c m ~ 2 c m の長さを有することができる。

【 0 1 2 6 】

アプリケーションチップはチャンネルを含むことができる。チャンネルは中空の内部チャンネル

10

20

30

40

50

とすることができる。チャンネルは、リザーバーと流体連絡することができる。カンタリジン製剤はチャンネルを通して流動することができる。

【0127】

アプリケーションチップは、開口部を含むことができる。開口部は、環状、三角形、正方形、長方形、五角形、もしくは六角形の形状、またはそれらの任意の部分的形状もしくは組合せを有することができる。一例では、開口部は環状である。開口部は、チャンネルと流動連結することができる。チャンネルは、カンタリジン製剤を有するリザーバー（またはチャンバー）と流動連結することができる。カンタリジン製剤は開口部を通して流出することができる。アプリケーションチップは、軟質であっても、粗いものであってもよい。アプリケーションチップを使用して、浸透を制限するためにカンタリジン製剤を穏やかに皮膚に塗布すること、または皮膚への浸透を促進するために送達中に皮膚を擦過することが可能である。

10

【0128】

開口部は、約0.1mm~20mm、約0.1mm~10mm、約0.1mm~5mm、約0.5mm~5mm、または約0.5mm~3mmの直径を有することができる。開口部は、約20mm、約10mm、約5mm、約1mm、約0.5mm、または約0.1mm以下の直径を有することができる。

【0129】

本開示のアプリケーションユニットは、単独でもしくは組み合わせて任意の要素を含み、かつ/または上記もしくは本明細書の別のところに記載の特性を含むことができる。

20

【0130】

図3に、被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができるアプリケーション装置の例を図示する。アプリケーション装置301を使用して、カンタリジン製剤を送達することができる。アプリケーション装置301は、リザーバー302およびアプリケーションユニット303を有することができる。リザーバー302は、カンタリジン製剤を含有することができる。アプリケーションユニット303は、アプリケーションチップ304を有することができる。アプリケーションユニット303へのカンタリジン製剤の流出を誘導するために圧力をリザーバー302に加えることができる。カンタリジン製剤は、アプリケーションチップ304を通して塗布および/または送達することができる。

【0131】

アプリケーションチップ304は、密封された中空チップであってもよい。密封された中空チップは、シール貫通機構305により穴をあけることができる。シール貫通機構305は、密封された中空チップと並置することができる。グリップ306を押し下げて、シール貫通機構305に圧力を加え、アプリケーションチップ304上のシールに穴をあけることができる。

30

【0132】

アプリケーション装置301は、取り外し可能なキャップ307を有することができる。取り外し可能なキャップ307は透明とすることができる。取り外し可能なキャップ307は、アプリケーション装置301から漏出する溶液を含有することができる。取り外し可能なキャップ307は、溶液の視認を可能にすることができる。取り外し可能なキャップ307は、適切な処分が可能なものにすることができる。取り外し可能なキャップ307は、シール貫通機構305に取り付けることができる。あるいは、取り外し可能なキャップ307は、シール貫通機構305に取り付けなくてもよい。

40

【0133】

本開示のアプリケーション装置は、単独でもしくは組み合わせて任意の要素を含み、かつ/または上記もしくは本明細書の別のところに記載の特性を含むことができる。

【0134】

図4Aに、被験体にカンタリジン製剤を投与するためのキットの例を図示する。被験体は、上皮性疣贅を有することがある。キット401は、1つまたは複数のパッケージングユニット402で構成することができる。パッケージングユニット402は、別々にパッ

50

パッケージ化することができる。パッケージングユニット402は、個々に取り出し可能にすることができる。

【0135】

各パッケージングユニット402は、アプリケーション装置403を含むことができる。アプリケーション装置は、リザーバー404およびアプリケーションユニット405を含むことができる。リザーバー404は、カンタリジン製剤を含有することができる。

【0136】

図4Bに、キットの別の例を図示する。キット406は、1つまたは複数のパッケージングユニット407で構成することができる。各パッケージングユニット407は、複数のリザーバー404および1つまたは複数のアプリケーションユニット405を含むことができる。リザーバー404は、カンタリジン製剤を含有することができる。

10

【0137】

各パッケージングユニット402は、複数のリザーバー404および1つのアプリケーションユニット405を含むことができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の1つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の2つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の3つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の4つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の5つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の6つの投薬量単位を含有することができる。各パッケージングユニットは、カンタリジン製剤の6つ以上の投薬量単位を含有することができる。

20

【0138】

一部の場合では、各パッケージングユニット中の投薬量単位は、約0.1mL~100mL、0.1mL~50mL、0.1mL~10mL、または0.5mL~5mLの量でカンタリジンを含むことができる。一部の例では、各パッケージングユニット中の投薬量単位は、約100mL、50mL、10mL、5mL、3mL、1mL、0.5mL、または0.1mL以下の量でカンタリジンを含むことができる。

【0139】

各パッケージングユニット中のカンタリジン製剤は、少なくとも約50% (w/v)、約10% (w/v)、約5% (w/v)、約1% (w/v)、約0.5% (w/v)、約0.1% (w/v)、約0.01%、または約0.001% (w/v)のカンタリジンを含むことができる。

30

【0140】

キットは、1つのパッケージングユニットを含むことができる。あるいは、キットは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、80、100、または200のパッケージングユニットを含むことができる。

【0141】

投薬量単位のカンタリジン製剤を被験体に送達した後、上皮性疣贅または皮膚病変は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日以内に被験体から除去され得る。投薬量単位のカンタリジン製剤を被験体に送達した後、上皮性疣贅または皮膚病変は、1、2、3、4、5、または6週以内に被験体から除去され得る。投薬量単位のカンタリジン製剤を被験体に送達した後、上皮性疣贅または皮膚病変は、1、2、または3か月以内に被験体から除去され得る。

40

【0142】

本開示のキットは、単独でもしくは組み合わせて任意の要素を含み、かつ/または上記もしくは本明細書の別のところに記載の特性を含むことができる。

【0143】

本明細書に提供されるキットは教材を含むことができる。教材は、使用者が本開示のカ

50

ンタリジン製剤、装置、およびシステムを適用することを可能にする指示を含むことができる。教材は、カンタリジン製剤の投与を被験体に指示することができるグラフィカル形式および/またはテキスト形式の情報を含むことができる。教材は、最適な処置スケジュールを提供することができる。教材は、カンタリジンの種々の用量、カンタリジン製剤で処置される被験体の皮膚の前処理、皮膚に塗布する頻度および量、塗布の前および/または後における皮膚のケア方法、ならびに皮膚と接触させておくカンタリジンの量について含むことができる。教材は、カンタリジン製剤による、両方の疣贅、軟属腫、および/または他の皮膚病変の最適な有効処置を可能にすることができる。一部の例では、教材は、被験体の電子機器のユーザーインターフェース（例えば、グラフィカルユーザーインターフェース）上に提供される。

10

## 【0144】

図6に、被験体に本開示のカンタリジン製剤を送達するために使用することができるアプリケーション装置の別の例を図示する。アプリケーション装置は、リザーバー601およびアプリケーションユニット602を有することができる。リザーバー601は、カンタリジン製剤を含有することができる。アプリケーションユニット602は、グリップ605を有する密封機構604に接続したアプリケーションチップ603を有することができる（図6A～6B）。グリップ605への圧力により、密封機構604を壊すことができる（図6C～6D）。一部の例では、アプリケーションチップ603に対して垂直な一方向に、またはアプリケーションチップに対して垂直にねじる動きで、グリップ605に圧力を加えることにより、密封機構604を壊すことができ、カンタリジン製剤の放出が可能になる。

20

## 【0145】

## 被験体を処置する方法

本開示の別の態様は、被験体にカンタリジン製剤を送達するための方法であって、疣贅または皮膚病変などの皮膚の症状、病気、および/または疾患を処置するために使用することができる方法を提供する。被験体を処置するための方法は、疣贅などの皮膚の症状、病気、または疾患を有するかまたはそれを有する疑いのある被験体にカンタリジン製剤を送達するための本開示のアプリケーション装置、システム、またはキットを使用することを含むことができる。

## 【0146】

本開示の方法は、被験体にカンタリジン製剤を送達するユーザーまたは自分自身にカンタリジン製剤を送達する被験体を含む。

30

## 【0147】

アプリケーション装置は、リザーバーおよびアプリケーションユニットを含むことができる。リザーバーは、カンタリジン製剤を含むことができる。アプリケーションユニットは、リザーバーと流体連絡することができる。

## 【0148】

被験体は皮膚疾患と診断されていることがある。皮膚疾患は上皮性疣贅または他の皮膚病変の原因となることがある。アプリケーション装置を使用して、上皮性疣贅または皮膚病変にカンタリジン製剤を送達することができる。カンタリジン製剤の送達により、被験体から上皮性疣贅または皮膚病変を除去することができる。

40

## 【0149】

図5A～5Cに、疣贅を有するか疣贅を有する疑いのある被験体を処置するための方法の例を図示する。図5Aでは、被験体501は、カンタリジン製剤の投与により処置することができる疣贅502を有するかまたはそれを有する疑いがある。図5Bでは、リザーバー504およびアプリケーションユニット505を含むアプリケーション装置503を使用して、被験体501にカンタリジン製剤を送達する。リザーバー504は、カンタリジン製剤を含有することができる。カンタリジン製剤は、疣贅502に投与することができる。図5C示されるように、カンタリジン製剤の投与により、被験体501から疣贅502を除去することができる。

50

## 【 0 1 5 0 】

アプリケーション装置 5 0 3 は、被験体または医療提供者などの別の個体により操作される。一部の場合では、アプリケーション装置 5 0 3 を、疣贅 5 0 2 に接触させた状態またはそれに近接した状態にして使用することにより、疣贅 5 0 2 または疣贅に隣接する皮膚領域にカンタリジン製剤を送達する。

## 【 0 1 5 1 】

カンタリジン製剤が被験体に送達された後、上皮性疣贅は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、もしくは14日、週、または月以内に被験体から除去され得る。カンタリジン製剤は、1日、1週、または1か月当たり少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回、被験体に送達することができる。

10

## 【 0 1 5 2 】

単回投与で被験体に送達されるカンタリジンの量は、約 0 . 0 0 1 m g ~ 1 0 0 m g 、約 0 . 1 m g ~ 5 0 m g 、約 0 . 1 m g ~ 1 0 m g 、約 0 . 5 m g ~ 1 0 m g 、約 0 . 5 m g ~ 5 m g 、約 1 m g ~ 5 m g 、または約 1 m g ~ 2 m g の間にすることができる。

## 【 0 1 5 3 】

被験体に送達されるカンタリジン製剤は、少なくとも約 0 . 0 0 1 % ( 重量 / 容積 ) 、0 . 0 0 5 % 、0 . 0 1 % 、0 . 0 5 % 、0 . 1 % 、0 . 5 % 、1 % 、2 % 、3 % 、4 % 、5 % 、1 0 % 、2 0 % 、3 0 % 、4 0 % 、または 5 0 % のカンタリジンを含むことができる。一部の場合では、被験体に送達されるカンタリジン製剤は、最大で約 5 0 % ( w / v ) 、4 0 % 、3 0 % 、2 0 % 、または 1 0 % 、または 1 % のカンタリジンを含む。

20

## 【 0 1 5 4 】

被験体に送達されるカンタリジン製剤は、約 5 0 % ( w / v ) 、約 2 0 % ( w / v ) 、約 1 0 % ( w / v ) 、約 5 % ( w / v ) 、約 1 % ( w / v ) 、約 0 . 5 % ( w / v ) 、または約 0 . 1 % ( w / v ) 以上の賦形剤を含むことができる。

## 【 0 1 5 5 】

送達装置またはシステムは、最大 0 . 0 0 1 m g / 日、0 . 0 1 m g / 日、0 . 1 m g / 日、0 . 2 m g / 日、0 . 3 m g / 日、0 . 4 m g / 日、0 . 5 m g / 日、0 . 6 m g / 日、0 . 7 m g / 日、0 . 8 m g / 日、0 . 9 m g / 日、1 m g / 日、1 . 5 m g / 日、2 m g / 日、2 . 5 m g / 日、3 . 0 m g / 日、3 . 5 m g / 日、4 . 0 m g / 日、4 . 5 m g / 日、5 . 0 m g / 日、5 . 5 m g / 日、6 . 0 m g / 日、6 . 5 m g / 日、7 . 0 m g / 日、7 . 5 m g / 日、8 . 0 m g / 日、8 . 5 m g / 日、9 . 0 m g / 日、9 . 5 m g / 日、1 0 . 0 m g / 日、1 1 m g / 日、1 2 m g / 日、1 3 m g / 日、1 4 m g / 日、1 5 m g / 日、1 6 m g / 日、1 7 m g / 日、1 8 m g / 日、1 9 m g / 日、または 2 0 m g / 日を含む用量で被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替として、送達装置またはシステムは、少なくとも約 0 . 1 m g / 日、0 . 2 m g / 日、0 . 3 m g / 日、0 . 4 m g / 日、0 . 5 m g / 日、0 . 6 m g / 日、0 . 7 m g / 日、0 . 8 m g / 日、0 . 9 m g / 日、1 m g / 日、1 . 5 m g / 日、2 m g / 日、2 . 5 m g / 日、3 . 0 m g / 日、3 . 5 m g / 日、4 . 0 m g / 日、4 . 5 m g / 日、5 . 0 m g / 日、5 . 5 m g / 日、6 . 0 m g / 日、6 . 5 m g / 日、7 . 0 m g / 日、7 . 5 m g / 日、8 . 0 m g / 日、8 . 5 m g / 日、9 . 0 m g / 日、9 . 5 m g / 日、1 0 . 0 m g / 日、1 1 m g / 日、1 2 m g / 日、1 3 m g / 日、1 4 m g / 日、1 5 m g / 日、1 6 m g / 日、1 7 m g / 日、1 8 m g / 日、1 9 m g / 日、または 2 0 m g / 日の用量で被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。

30

40

## 【 0 1 5 6 】

本開示の送達装置またはシステムは、1日1回~1か月以上に1回で、被験体に(例えば、疣贅もしくは皮膚病変を有するかまたはそれを有する疑いのある被験体の皮膚領域に)カンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、1日1回~1週1回で被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、少なくとも1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日

50

に1回、6日に1回、1週に1回、10日に1回、2週に1回、3週に1回、1か月に1回、2か月に1回、3か月に1回、4か月に1回、5か月に1回、6か月に1回、1年以上に1回で被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、少なくとも1日1回、または1日2回、または1日3回、または1日4回、または1日5回、または1日6回、または1日7回、または1日8回、または1日9回、または1日10回、または1日11回、または1日12回、または1日13回、または1日14回、または1日15回、または1日16回、または1日17回、または1日18回、または1日19回、または1日20回、または1日21回、または1日22回、または1日23回、または1日24回で被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、前の処置後に皮膚が上皮化し始めと直ぐに、被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、前の処置後に皮膚が部分的に上皮化すると直ぐに、被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。代替としてまたは追加的に、本開示の送達装置またはシステムは、前の処置後に皮膚が完全に上皮化すると直ぐに、被験体にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。

10

## 【0157】

本開示の製剤、送達装置、またはシステムは、処置されていないか、前に処置されたか、またはさらに処置されるべき被験体の皮膚にカンタリジン製剤を送達するために使用することができる。前の処置の一部の例としては、以下に限定されるものではないが、創面切除、洗浄、浸漬、または外科的切除による瘢痕組織、瘡蓋、または角質化組織の除去が挙げられる。前の処置としてはまた、凍結療法、焼灼、酸または塩基の塗布、サリチル酸の塗布、レーザー、外科的創面切除、浸漬、過酸化水素、または免疫療法を挙げることができる。前の処置としてはまた、カンタリジン製剤に曝露される皮膚の領域を限定するための接着テープ、クリーム剤、軟膏剤、溶液、ワックス、または疎水性バリアを挙げることができる。カンタリジン製剤は、外科的切除、凍結療法、焼灼、酸もしくは塩基の塗布、酸の塗布、レーザー、外科的創面切除、浸漬、過酸化水素、免疫療法、または閉塞性テープもしくは包帯による処置領域の被覆の前にまたはそれと同時に使用することができる。

20

## 【0158】

カンタリジン製剤および関連する送達装置またはシステムは、以下のものを処置するために使用することができる；先端線維角化腫、腸性先端皮膚炎、尖端角化類弾力線維症、紫外線角化症（太陽角化症）、皮脂腺腫、角化血管腫、アトピー性皮膚炎、基底細胞癌、良性線維性組織球腫、膀胱癌、ポーエン病、乳癌、ブシュケ・オレンドルフ症候群、子宮頸癌、子宮頸部異形成、老年性血管腫、慢性結節性耳輪軟骨皮膚炎、皮膚子宮内膜症、皮膚白血病、皮膚リンパ腫、皮膚髄膜腫、皮膚粘液腫、ダリエー病、真皮樹状細胞過誤腫、皮膚線維腫、隆起性皮膚線維肉腫、外分泌血管腫過誤腫、外胚葉異形成、表皮封入体嚢胞、表皮母斑（以下に限定されるものではないが、皮脂腺母斑、面皰母斑、プロテウス症候群ベッカー母斑を含む）、類上皮細胞組織球腫、家族性粘液血管線維腫（Familial myxovascular fibromas）、真菌皮膚疾患（口ボミコーシスを含む）、顆粒細胞腫、グルカゴナーマ症候群、性器疣贅、魚鱗癬（以下に限定されるものではないが、尋常性魚鱗癬、ラメラ魚鱗癬、X染色体性魚鱗癬、表皮剥離性角質増殖症、アクイスタ魚鱗癬（Ichthyosis acquisita）、および掌蹠角化症を含む）、特発性滴状低メラニン症、乳児先端膿疱症、乳児線維腫症、カボジ肉腫、ケロイド、ケラトアカントーマ、角化性嚢胞、ナックルパッド、黒子、黒色腫、微小血管種（Microvascular hemangioma）、モートン神経腫、多病巣性リンパ管内皮腫（Multifocal lymphangioma）、多核細胞血管組織球腫（Multinucleate cell angiohistocytoma）、多発性皮膚平滑筋腫、菌状息肉症、皮膚神経腫、神経莖腫、火炎状母斑、表在性脂肪腫性母斑、指皮膚肥厚症、柵状被包性神経腫、皮膚寄生虫症（以下に

30

40

50

限定されるものではないが、疥癬、シラミ寄生症、スナノミ症、鉤虫関連皮膚幼虫移行症を含む)、毛孔性紅色秕糠疹、立毛筋性平滑筋腫、網状線維性組織球性腫瘍、汗孔角化エクリン小孔真皮内汗管母斑 (Porokeratotic eccrine ostial and Dermal duct nevus)、進行性結節性組織球腫乾癬 (Progressive nodular histiocytoma Psoriasis) (以下に限定されるものではないが、乾癬性紅皮症、掌蹠乾癬、掌蹠膿疱症、ツンブッシュ汎発性膿疱性乾癬、地匭状舌を含む)、汗孔角化症、脂漏性皮膚炎、脂漏性角化症、鼻瘤、単発性皮膚平滑筋腫、クモ状血管腫、標的様ヘモジデリン沈着血管腫、有棘細胞癌、血管芽細胞腫、静脈湖、色素性じんま疹、黄色板組織肥満細胞症 (Xanthelasma mastocytosis)、または帯状疱疹状転移。

10

## 【0159】

限定されるものではないが、以下に示す他の皮膚病も、カンタリジン製剤で処置することができる: 良性表皮嚢腫、痣、胼胝腫、鶏眼、湿疹、雀斑、黒子、色素異常症 (薬物誘発性色素過剰症、遺伝性対側性色素異常症、遺伝性汎発性色素異常症、家族性進行性色素過剰症、Galli-Galli疾患、ヘモジデリン色素過剰症、特発性滴状低メラニン症、鉄金属性変色 (Iron metallic discoloration)、白斑、黒皮症、ムカメル症候群 (Mukamel syndrome)、ヴィーナスのネックレス (Necklace of Venus)、貧血性母斑、脱色素性母斑、パリスター・キリアーン症候群、葉状低メラニン症、まだら症、網状顔面色素沈着 (Pigmentatio reticularis faciei et colli)、毛嚢胞、白色秕糠疹、シヴァット多形皮膚萎縮症、血管性先端多形皮膚萎縮症 (Poikiloderma vasculare atrophicans)、炎症後色素沈着過剰症、進行性黄斑状低メラニン症、掻痒、弯曲部細網状色素性異常症 (Reticular pigmented anomaly of the flexures)、北村網状肢端色素沈着症、リール黒皮症、シャー・ワールデンブルグ症候群、シイタケ皮膚炎、タール黒皮症、チタン金属性変色、一過性新生児膿疱性黒皮症、浮浪者白斑黒皮症 (Vagabond's leukomelanoderma)、血管攣縮性斑、ウェンデ・バックス症候群、X連鎖網状色素障害、イエメン盲ろう色素脱失症候群)、瘢痕、糸状線維腫、刺青除去、または白斑 (以下に限定されるものではないが、非分節型白斑、および/または分節型白斑毛叢白斑、四色白斑 (Quadrichrome vitiligo)、点状白斑 (Vitiligo punctue)を含む)。

20

30

## 【0160】

日光による損傷または皺を有する個体における皮膚の剥脱または剥離などの表皮性皮膚若返り法においても、カンタリジン製剤の使用が可能である。

## 【0161】

その走化特性、細胞停止およびアポトーシスを誘導する能力、発泡薬活性、ならびに他の治療アウトカムにより、カンタリジン製剤は、外科、X線検査、免疫療法剤、小分子ベース薬剤、抗体ベース薬剤、組換えタンパク質ベース薬剤、核酸ベース薬剤、または化学療法剤と併用して有用性を示す可能性がある。カンタリジン製剤はまた、先行の療法に失敗した患者を処置するための第2選択、第3選択、または第4選択の療法として有用性を示す可能性がある。本開示のカンタリジン製剤、装置、および方法に関する使用例としては、基底細胞癌の処置におけるモース顕微鏡手術の直後、または菌状息肉症の処置における全身性化学療法剤の失敗の後、または紫外線角化症の処置における凍結療法もしくは過酸化水素もしくは酸もしくはインゲノールメプテートなどの破壊的療法と併用して、または汗孔角化症または脂漏性角化症の処置における第1選択療法としてなどが挙げられる。

40

## 【0162】

本開示の製剤、送達装置、またはシステムは、先行の療法に失敗したかまたは不応性であった疣贅、軟属腫、紫外線角化症、脂漏性角化症、または他の皮膚過剰増殖障害を処置するために使用することができる。あるいは、本開示の製剤、送達装置、またはシステムは、第一選択療法として使用することができる。あるいは、本開示の製剤、送達装置、ま

50

たはシステムは、別の第一選択療法と併用して使用することができる。

【0163】

カンタリジン製剤は癌患者を処置するために使用することができる。例えば、カンタリジン製剤は、腫瘍増殖を阻害するために、かつ/または癌細胞を直接死滅させるために使用することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、癌幹細胞を死滅させるために使用することができる。一部の場合では、カンタリジン製剤は、良性の癌性病変を処置するために使用することができる。例えば、カンタリジン製剤は、多剤耐性表現型の癌細胞を死滅させるために使用することができる。一部の状況では、ノルカンタリジン、カンタリジミド、もしくはノルカンタリジミド、またはカンタリジンのアナログは、カンタリジンの代わりに利用することができる。

10

【0164】

カンタリジン製剤、装置、システム、および方法は、例えば、皮膚移植に使用することができる自己もしくは同種の皮膚の生成において、または外科的処置後の残存癌細胞を除去するための薬物もしくは手法を試験するための水疱形成モデルとしてなど他の目的に使用することができる。

【0165】

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し記載してきたが、このような実施形態は、例としてのみ提供されていることは当業者に明白であろう。本発明が本明細書内で提供される特定の例によって限定されることを意図するものではない。本発明を上述の明細書に関連させて記載してきたが、本明細書の実施形態の説明および図示は、限定的な意味で解釈されることを意味するものではない。数多くの変形形態、変更形態、および置換形態が、本発明を逸脱することなく、当業者に想定されるであろう。さらに、本発明のすべての態様は、種々の条件および変数に依存する、本明細書に示す特定の描写、配置、または相対的な割合に限定されるものではないことは理解されるべきである。本明細書に記載される本発明の実施形態の種々の代替形態が、本発明の実行において使用され得ることは理解されるべきである。したがって、本発明はまた、いかなるそのような代替形態、修正形態、変更形態、または均等形態も包含するものであることを企図するものである。特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、かつこれらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにその均等物が特許請求の範囲により包含されることを意図するものである。

20

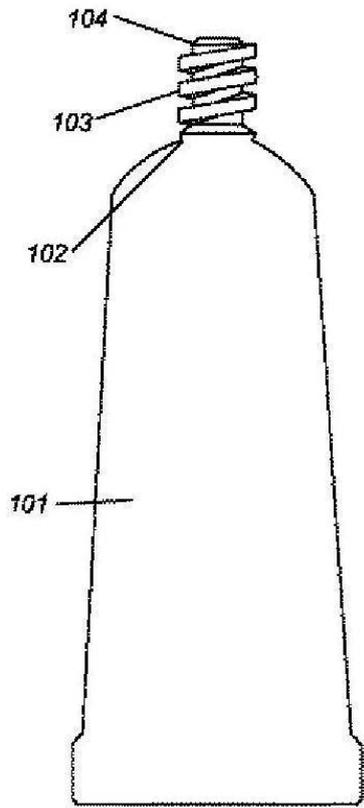
30

40

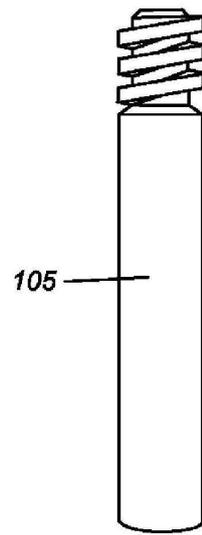
50

【図面】

【図 1 A】



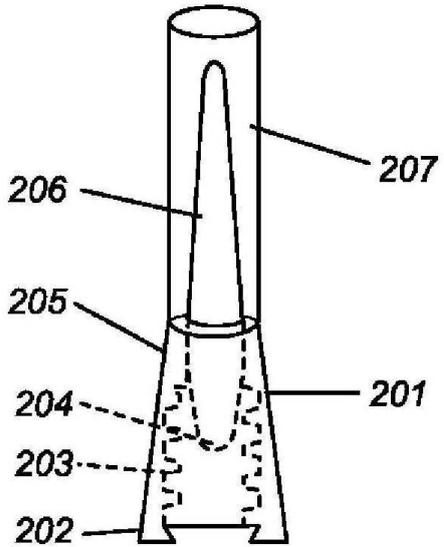
【図 1 B】



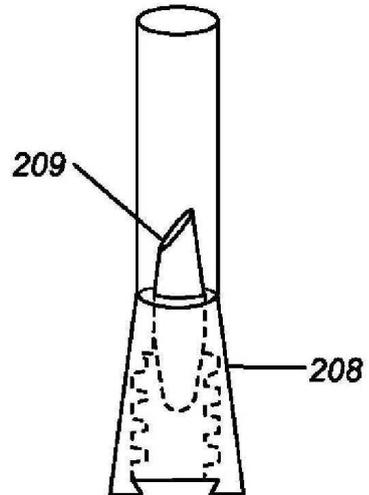
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】

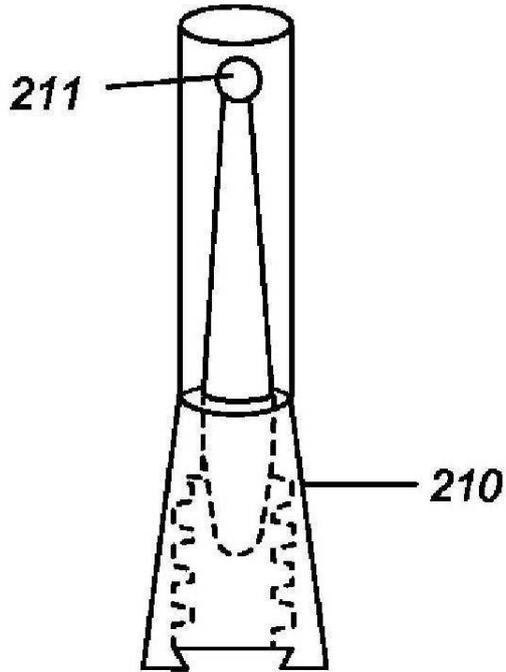


30

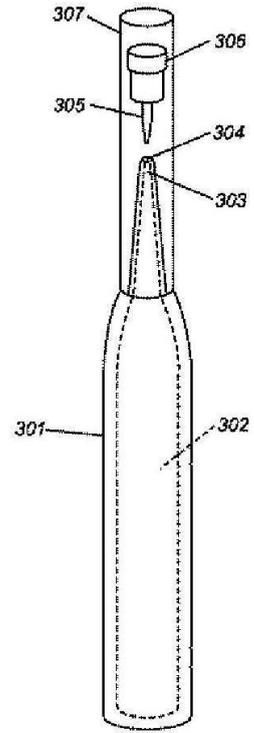
40

50

【 図 2 C 】



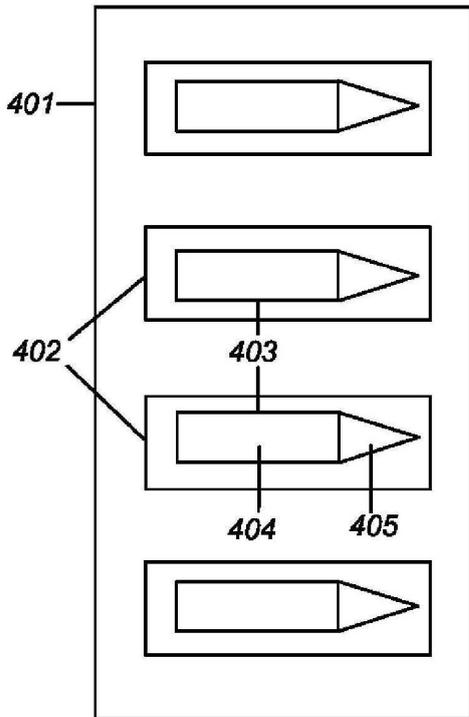
【 図 3 】



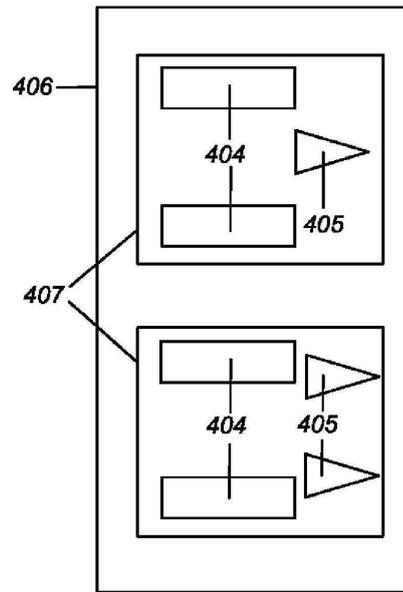
10

20

【 図 4 A 】



【 図 4 B 】

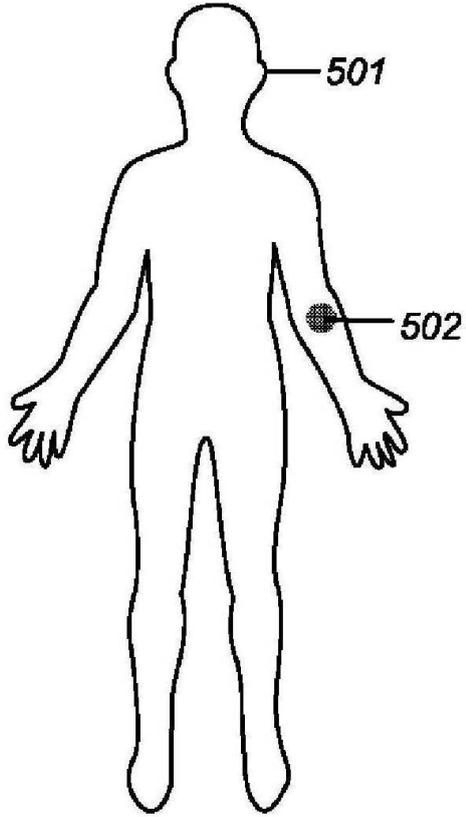


30

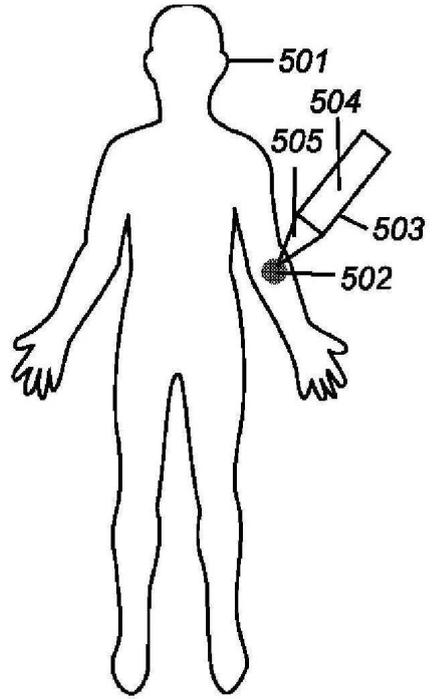
40

50

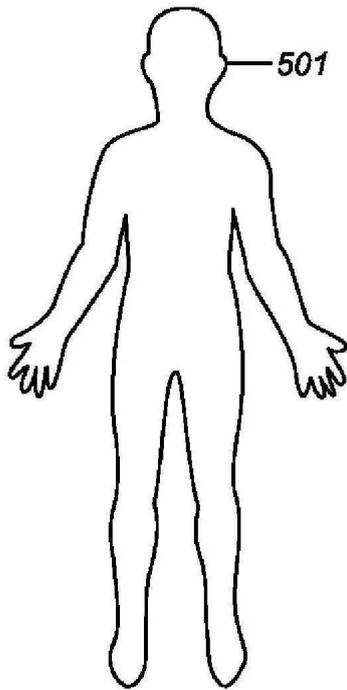
【図5A】



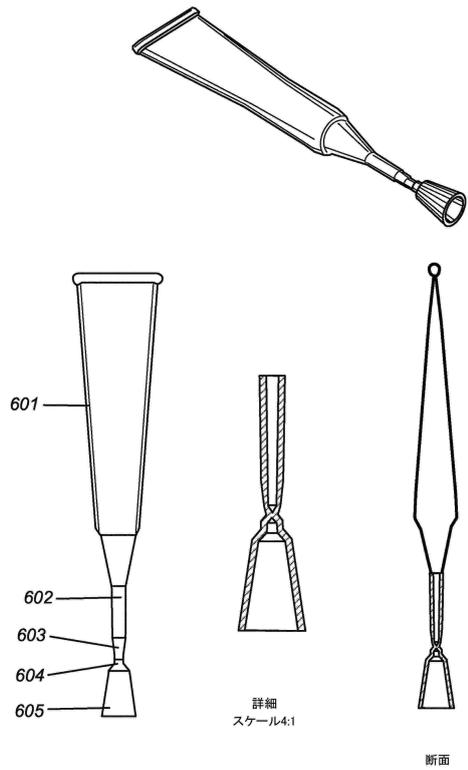
【図5B】



【図5C】



【図6A】



10

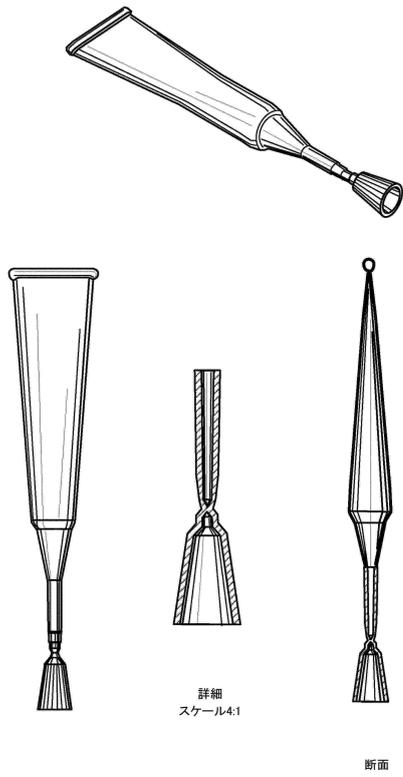
20

30

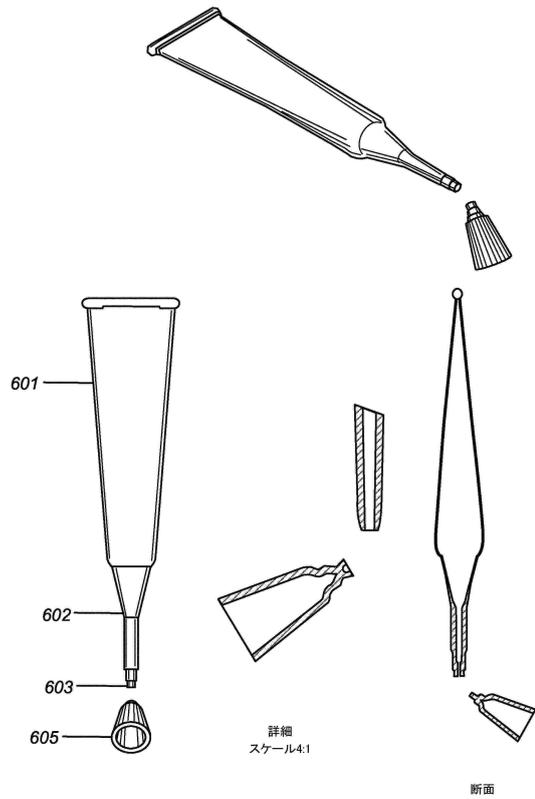
40

50

【図 6 B】



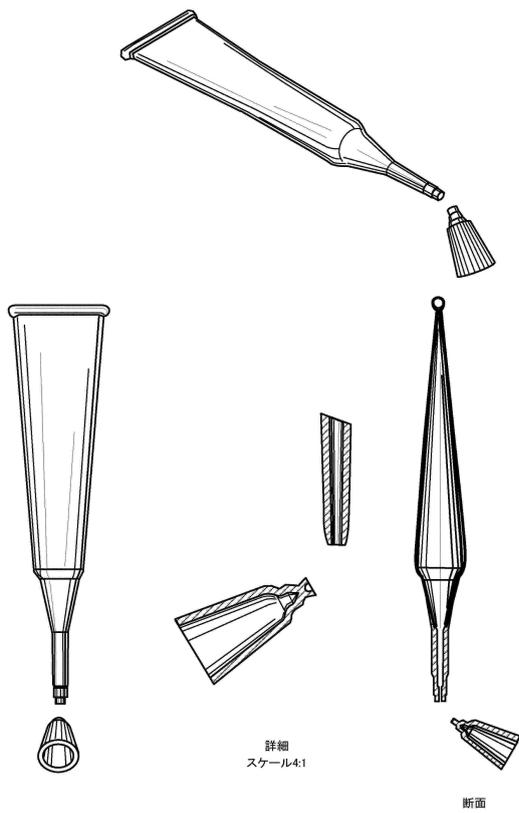
【図 6 C】



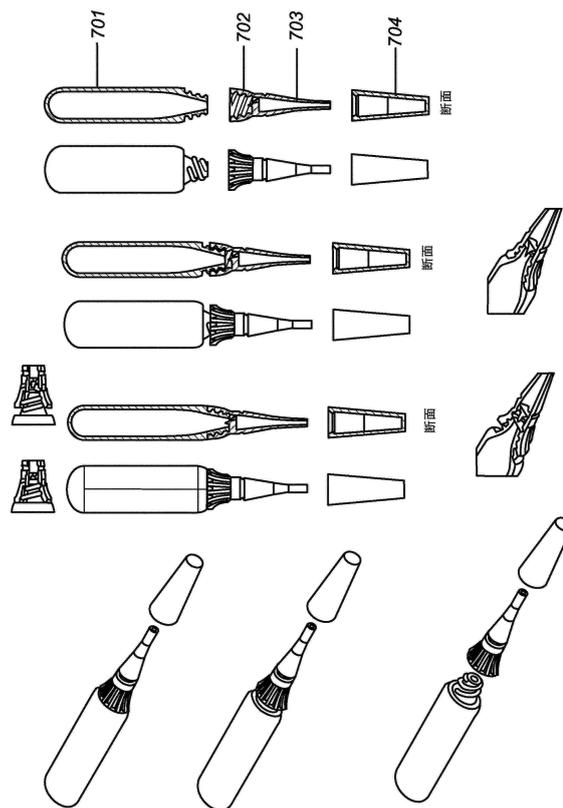
10

20

【図 6 D】



【図 7 A】

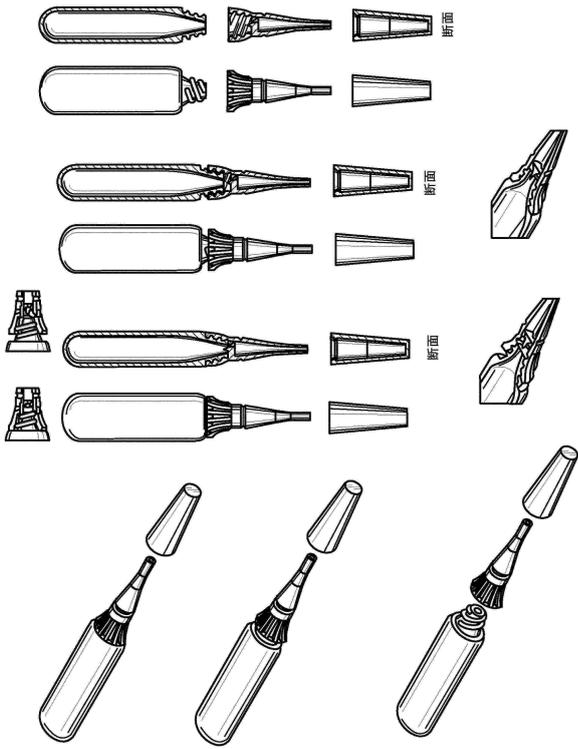


30

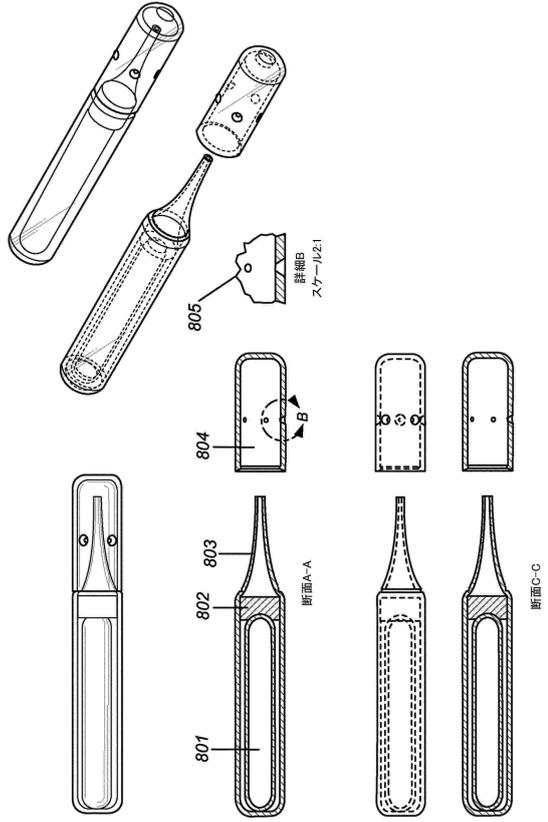
40

50

【 図 7 B 】



【 図 8 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K	47/16	
	A 6 1 J	1/05	3 1 3 Z

弁理士 石川 貴之

## (72)発明者

マシュー デヴィッドソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0 , サン カルロス, マッキュー アベニュー 9 1 8

審査官 関 景輔

## (56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 1 9 4 1 8 ( U S , A 1 )  
 特開 2 0 1 2 - 0 9 7 1 5 2 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 1 - 2 4 5 9 6 4 ( J P , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 8 5 1 3 7 ( U S , A 1 )  
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 7 7 7 8 4 ( U S , A 1 )  
 特開平 0 5 - 0 5 8 9 1 4 ( J P , A )  
 特開昭 4 7 - 0 3 9 6 2 1 ( J P , A )  
 特開 2 0 1 0 - 2 3 5 4 7 1 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 0 7 3 6 7 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 7 - 2 6 9 6 9 3 ( J P , A )

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 3 4  
 A 6 1 M 3 5 / 0 0  
 A 6 1 J 1 / 0 0  
 A 6 1 J 1 / 0 5  
 A 6 1 P 1 7 / 0 0  
 A 6 1 K 4 7 / 1 8  
 A 6 1 K 4 7 / 2 6  
 A 6 1 K 4 7 / 2 2  
 A 6 1 K 4 7 / 2 0  
 A 6 1 K 4 7 / 1 6  
 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 / 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 )