(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-502941
(P2023-502941A)
(43)公表日　令和5年1月26日(2023.1.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/365 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/365		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*25/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全210頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-528029(P2022-528029)
(86)(22)出願日　令和2年11月12日(2020.11.12)
(85)翻訳文提出日　令和4年7月13日(2022.7.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/060152
(87)国際公開番号　WO2021/097038
(87)国際公開日　令和3年5月20日(2021.5.20)
(31)優先権主張番号　16/867,514
(32)優先日　令和2年5月5日(2020.5.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/018,136
(32)優先日　令和2年4月30日(2020.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/934,898
最終頁に続く

(71)出願人　521220703
トレモ― ファーマシューティカルズ，インコーポレーテッド
ＴＲＥＭＥＡＵ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１７４２、コンコード、メイン ストリート ５３、スイート ２０２
５３ Ｍａｉｎ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｓｕｉｔｅ ２０２，Ｃｏｎｃｏｒｄ，ＭＡ ０１７４２，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和 清司
(72)発明者　シッピー，ブラッドフォード，シー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ロフェコキシブの新規剤形および関連する方法

(57)【要約】
本願において開示される主題は治療上の利益を有するロフェコキシブの新規のドーズおよび剤形に関する。

Composition of Prototype 25-mg Rofecoxib Tablets

Components	Prototype Batches 1-4 % (w/w) per tablet	Prototype Batches 5-6 % (w/w) per tablet	Prototype Batches 7-8 % (w/w) per tablet	Function
Intragranular				
Rofecoxib	12.50	12.50	12.50	Active ingredient
Lactose monohydrate	39.65	39.70	37.70	Diluent
Microcrystalline cellulose	39.65	39.70	37.70	Diluent
Hydroxypropylcellulose	3.00	3.00	3.00	Binder
Croscarmellose sodium	0.00	2.00	4.00	Disintegrant
Water	NA[a]	NA[a]	NA[a]	Granulation Medium
Extragranular				
Pigment blend yellow	0.30	0.60	0.60	Coloring agent
Croscarmellose sodium	4.00	2.00	4.00	Disintegrant
Magnesium stearate	0.50	0.50	0.50	Lubricant
Totals	100.00	100.00	100.00	

[a] Water for granulation is removed upon drying of the wet mass.

FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法であって、該方法が、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を１日１回対象に経口投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
方法が、以下のの疾患または状態：
変形性関節症（ＯＡ）；関節リウマチ（ＲＡ）；少関節型または多関節型若年性関節リウマチ；急性痛；機能性月経困難症；前兆ありまたはなしの片頭痛発作；慢性腰痛；乾癬性関節炎；線維筋痛症；および血友病性関節症
の１つ以上に関連する痛み、発熱、または炎症を処置することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に１９１ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
製剤が、製剤のシングルドーズの経口投与後に、６５歳未満の健康な男性成人の集団と比較して５４歳未満の健康な女性成人の集団において高い平均血漿中Ｃｍａｘおよび高い平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
平均血漿中Ｃｍａｘおよび平均血漿中$AUC_{0-\infty}$が、健康な男性成人の集団と比較して健康な女性成人の集団において少なくとも２０％多大である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
製剤が、製剤のシングルドーズの経口投与後に、６５歳未満の健康なアフリカ系アメリカ人成人と比較して６５歳未満のコーカソイド成人において高い平均血漿中$AUC_{0-\infty}$を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に１５分で少なくとも５．０ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】

製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に１５分で約５．７ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に４５分で少なくとも１１２ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後の４５分で約１２１ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
製剤が、６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に、６５歳未満の健康な成人の集団へのＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇ錠剤の経口投与と同等である平均ＡＵＣを達成する、請求項１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２０２０年４月３０日出願のＵ．Ｓ．仮出願Ｎｏ．６３／０１８１３６、２０１９年１１月１３日出願のＵ．Ｓ．仮出願Ｎｏ．６２／９３４８９８、および２０２０年５月５日出願のＵ．Ｓ．実用出願Ｎｏ．１６／８６７５１４の利益および優先権を主張する。これらのそれぞれは参照によって本願に組み込まれる。
【０００２】
本願において引用される全ての特許、特許出願、および公開はそれらの全体が参照によってここに組み込まれる。これらの公開の開示は、それらの全体がここに参照によって本願に組み込まれる。
【０００３】
この特許の開示は著作権保護の対象となる材料を含有する。著作権所有者は、それがＵ．Ｓ．特許商標庁の特許のファイルまたは記録に現れる通りの本特許の文書または本特許の開示のいずれかの者によるファクシミリ複写に対しては異議を有さないが、別様には、いずれかおよび全ての著作権の権利を保有する。
【背景技術】
【０００４】
ロフェコキシブは非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）の選択的ＣＯＸ－２阻害剤である。これは、それが少なくとも２００４年に安全性の懸念によって市場から撤退するまでにブランド名「ＶＩＯＸＸ」で市販された。市場から撤退する前には、「ＶＩＯＸＸ」は米国において次の適応症について承認されていた：変形性関節症（ＯＡ）の徴候および症状；成人の関節リウマチ（ＲＡ）の徴候および症状；少関節型または多関節型若年性関節リウマチの徴候および症状；成人の急性痛の管理；機能性月経困難症の処置；ならびに成人の前兆ありまたはなしの片頭痛発作の処置。
【０００５】
「ＶＩＯＸＸ」は経口投与のための１２．５ｍｇ、２５ｍｇ、および５０ｍｇ錠剤剤形として製剤された。急速なかつ完全な吸収が薬物の治療上の効能にとって重要である。薬物の経口固体用量のバイオアベイラビリティは水系の体液中への不良な溶解によって限定され得る。製品のＦＤＡ承認されたラベルによって提供される通り、「ＶＩＯＸＸ」のバイオアベイラビリティは９３％であることが先に報告された。「ＶＩＯＸＸ」中の活性成分ロフェコキシブは不良に水溶性の分子であるので、報告された９３％バイオアベイラビリティは経口固体剤形としては例外的に高い値であった。
【発明の概要】
【０００６】
ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供する。

【０００７】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与（single administration）後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。
【０００８】
ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。
【０００９】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。
【００１０】
ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。
【００１１】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。
【００１２】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。
【００１３】
ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供する。
【００１４】
いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態

様において、製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。

【００１５】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００１６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００１７】

ある側面において、本願において開示される主題は２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００１８】

いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００１９】

いくつかの態様において、製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【００２０】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００２１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。

【００２２】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回

投与後に２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００２３】

いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００２４】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００２５】

いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、さらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【００２６】

いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【００２７】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、ヒト対象への製剤の単回投与は、投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。

【００２８】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【００２９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。

【００３０】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００３１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの

態様において、ロフェコキシブ製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００３２】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００３３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００３４】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は２２４ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００３５】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は対象の少なくとも（least）１７０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度に達する。

【００３６】

いくつかの態様において、製剤は少なくとも１７５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１８０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１８５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１９０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。

【００３７】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は対象の２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。

【００３８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。

【００３９】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【００４０】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。
【００４１】
ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。
【００４２】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。
【００４３】
ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。
【００４４】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。
【００４５】
ある側面において、本願において開示される主題はロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって、対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。
【００４６】
ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は対象の少なくとも（least）１７０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度に達する。
【００４７】
いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも１９０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２０５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２２０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２３５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２５０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。
【００４８】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は対象の３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。

【００４９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３３００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ以上の$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズ（single dose）の経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【００５０】

ある側面において、本願において開示される主題は顆粒コンポーネント（granular component）と顆粒外コンポーネント（extragranular component）とを含む薬学的に許容され得る製剤を提供し、顆粒コンポーネントはロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネント（intragranular component）を含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【００５１】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【００５２】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊

剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【００５３】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤形態は、さらに、希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【００５４】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【００５５】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。

【００５６】

いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【００５７】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【００５８】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にあ

る。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【００５９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。

【００６０】

いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【００６１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは実質的に純粋である。いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【００６２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは実質的に純粋または高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－５－ヒドロキシフラン－２－オンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【００６３】

いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は固体剤形である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。

【００６４】

いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供す

る。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【００６５】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【００６６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【００６７】

いくつかの態様において、製剤は１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、または２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。

【００６８】

いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００６９】

いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００７０】

いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【００７１】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００７２】

いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌと生物学的同等である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００７３】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【００７４】

いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【００７５】

ある側面において、本願において開示される主題は、本願に記載される製剤を投与することによって対象のＣＯＸ－２を阻害する方法を提供する。

【００７６】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象のＣＯＸ－２を阻害する方法を提供する。

【００７７】

いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｊ．Ｉ．，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｉｎｖｅｎｔ．２００３，２３（８）：５０３-５０９によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤＡ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、ここで、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｊ．Ｉ．，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｉｎｖｅｎｔ．２００３，２３（８）：５０３-５０９によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する

。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、ここで、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤＡ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤＡ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。

【００７８】

いくつかの態様において、患者は２歳以上である。

【００７９】

ある側面において、本願において開示される主題は、本願に記載される製剤を投与することによって患者の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【００８０】

いくつかの態様において、ヒト対象は健康なヒト対象である。いくつかの態様において、患者は２歳以上である。

【００８１】

ある側面において、本願において開示される主題は、患者集団の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、ＣＯＸ－２を阻害するために１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を患者集団に提供することを含み、製剤は、患者集団における製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１２．８ｎｇ／ｍｌの８０から１２５％の間の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１２．８ｎｇ／ｍｌと生物学的同等である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１２．８ｎｇ／ｍｌの８０から１２５％の間である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【００８２】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む製剤を提供し、６５歳未満のヒト女性対象における製剤の単回投与は、６５歳未満のヒト男性対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、または３０％多大である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む製剤を提供し、６５歳未満のヒト女性対象における製剤の単回投与は、６５歳未満のヒト男性対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、または３０％多大である平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００８３】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む製剤を提供し、６５歳未満のコーカソイド対象における製剤の単回投与は、６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも多大である平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも１％、２％、５％、９％、または１０％多大であるコーカソイド対象における平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【００８４】

いくつかの態様において、本願の主題は１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくと

も約０．２ｎｇ／ｍｌ、０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、または０．５ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、または１．０ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、０．５ｎｇ／ｍｌ、または０．６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．８ｎｇ／ｍｌ、２．０ｎｇ／ｍｌ、２．２ｎｇ／ｍｌ、または２．４ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、または１．１６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．７ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、１．２ｎｇ／ｍｌ、または１．３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約２７ｎｇ／ｍｌ、２９ｎｇ／ｍｌ、３１ｎｇ／ｍｌ、または３３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４８ｎｇ／ｍｌ、５１ｎｇ／ｍｌ、５４ｎｇ／ｍｌ、または５６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４７ｎｇ／ｍｌ、４９ｎｇ／ｍｌ、または５１ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７４ｎｇ／ｍｌ、７９ｎｇ／ｍｌ、８４ｎｇ／ｍｌ、８９ｎｇ／ｍｌ、または９３ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約５８ｎｇ／ｍｌ、６２ｎｇ／ｍｌ、６６ｎｇ／ｍｌ、７０ｎｇ／ｍｌ、または７２ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１１２ｎｇ／ｍｌ、１１６ｎｇ／ｍｌ、または１２１ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７８ｎｇ／ｍｌ、８５ｎｇ／ｍｌ、９２ｎｇ／ｍｌ、または９７ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願の主題は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対

象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１３３ｎｇ／ｍｌ、１３９ｎｇ／ｍｌ、１４５ｎｇ／ｍｌ、１５１ｎｇ／ｍｌ、または１５９ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。

【００８５】

いくつかの態様において、本願において提出される製剤および方法は、シングルドーズ薬物動態試験において６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に、記載されるメジアンのＣｍａｘ到達時間、平均Ｃｍａｘ血漿中濃度、および平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$値を達成する。本願に記載される態様のいずれかにおいて、ヒト対象は絶食状態にあり得る。本願に記載される態様のいずれかにおいて、ヒト対象は６０歳未満であり得る。本願に記載される態様のいずれかにおいて、ヒト対象は６５歳または６０歳未満の健康な成人の集団であり得る。

【００８６】

本特許出願は少なくとも１つのカラー図面を含有する。

【図面の簡単な説明】

【００８７】

【図１Ａ】図１Ａ～Ｂは、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成の２つの態様を示す。図１Ａは、プロトタイプバッチ１～８の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成を示す。

【図１Ｂ】図１Ａ～Ｂは、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成の２つの態様を示す。図１Ｂは、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成を示す。

【００８８】

【図２】図２は、バッチ１～４の製造のプロセスＡ$_{1\sim3}$のプロセス条件を示す。

【００８９】

【図３】図３Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤バッチ１および２の溶解プロファイルを示す。図３Ａは、０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図３Ｂは、少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【００９０】

【図４】図４Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤バッチ３および４の溶解プロファイルを示す。図４Ａは、０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図４Ｂは、少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【００９１】

【図５】図５は、バッチ５～８のプロセス条件を示す。

【００９２】

【図６】図６Ａ～Ｂは、バッチ５～８を製造するプロセスＢ$_1$の溶解プロファイルを示す。図６Ａは、バッチ５および６のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図６Ｂは、バッチ７および８のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【００９３】

【図７】図７は、バッチ５および６の溶解プロファイルを示す。

【００９４】

【図８】図８は、プロトタイプバッチ５～６の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成を示す。

【００９５】

【図９Ａ】図９は、プロトタイプ２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の製造のためのプロセスの記載を示す。

【図９Ｂ】図９は、プロトタイプ２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の製造のためのプロセスの記載を示す。

【００９６】

【図１０】図１０Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＡ$_1$のフロー図を示す。図１０Ａは、ロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１０Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の製造を示す。

【００９７】

【図１１】図１１Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＡ$_2$のフロー図を示す。図１１Ａは、ロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１１Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の製造を示す。

【００９８】

【図１２Ａ】図１２Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＡ$_3$のフロー図を示す。図１２Ａは、ロフェコキシブ顆粒の製造を示す。

【図１２Ｂ】図１２Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＡ$_3$のフロー図を示す。図１２Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の製造を示す。

【００９９】

【図１３Ａ】図１３Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＢ$_1$のフロー図を示す。図１３Ａは、ロフェコキシブ顆粒の製造を示す。

【図１３Ｂ】図１３Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤製造プロセスＢ$_1$のフロー図を示す。図１３Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の製造を示す。

【０１００】

【図１４】図１４は、ロフェコキシブバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。

【０１０１】

【図１５】図１５Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１５Ａは、バッチ１および２について０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１５Ｂは、バッチ１および２について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１０２】

【図１６】図１６Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１６Ａは、バッチ３および４について０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１６Ｂは、バッチ３および４について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１０３】

【図１７】図１７は、造粒に用いられた水のパーセントに対する溶解を示す。

【０１０４】

【図１８】図１８は、ロフェコキシブバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。

【０１０５】

【図１９】図１９Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１９Ａは、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１９Ｂは、バッチ７および８について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１０６】

【図２０】図２０Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２０Ａは、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２０Ｂは、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１０７】

【図２１】図２１は、ロフェコキシブバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。

【０１０８】

【図２２】図２２Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２２Ａは、７５ｒｐｍにおけるバッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２２Ｂは、５０ｒｐｍにおけるバッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１０９】

【図２３】図２３Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２３Ａは、７５ｒｐｍにおけるバッチ５および６について１．５％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２３Ｂは、５０ｒｐｍにおけるバッチ５および６について１．５％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１１０】

【図２４】図２４Ａ～Ｂは、ロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２４Ａは、７５ｒｐｍにおけるバッチ５および６について１．０％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２４Ｂは、５０ｒｐｍにおけるバッチ５および６について１．０％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

【０１１１】

【図２５】図２５は、ＰＫ１０１（例４）薬物動態試験の絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。

【０１１２】

【図２６】図２６は、処置下で出現する有害事象の概要を示す（１０１試験のみ）。

【０１１３】

【図２７】図２７は、平均の絶食時濃度対予定時間を示す（１０１試験のみ）。

【０１１４】

【図２８】図２８は、歴史的データと比較した$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の分析を示す（１０１試験のみ）。

【０１１５】

【図２９】図２９は、年齢による$AUC_{0-\infty}$の散布図を示す（１０１試験のみ）。

【０１１６】

【図３０】図３０は、年齢によるC_{max}の散布図を示す（１０１試験のみ）。

【０１１７】

【図３１】図３１は、２５ｍｇのロフェコキシブ以外の用量について外挿された薬物動態ＡＵＣおよびC_{max}値を示す。

【０１１８】

【図３２】図３２は、全てのスクリーニングされた対象の対象内訳の概要を示す（１０２試験のみ）。

【０１１９】

【図３３】図３３は、患者背景およびベースライン特性を示す－安全性（１０２試験のみ）。

【０１２０】

【図３４】図３４は、患者背景およびベースライン特性を示す－安全性、ＢＭＩ（１０２試験のみ）。

【０１２１】

【図３５】図３５は、患者背景およびベースライン特性を示す－ＰＫ（１０２試験のみ）。

【０１２２】

【図３６】図３６は、患者背景およびベースライン特性を示す－ＰＫ、ＢＭＩ（１０２試験のみ）。

【０１２３】

【図３７】図３７は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す－ＰＫ、時点０．００、０．２５、０．５ｈｒ（１０２試験のみ）。

【０１２４】

【図３８】図３８は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す－ＰＫ、時点０．７５、１、１．５ｈｒ（１０２試験のみ）。

【０１２５】

【図３９】図３９は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す－ＰＫ、時点２、３、４ｈｒ（１０２試験のみ）。

【０１２６】

【図４０】図４０は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す－ＰＫ、時点５、６、７．５ｈｒ（１０２試験のみ）。

【０１２７】

【図４１】図４１は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す－Ｐ

Ｋ、時点９、１２、１５ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１２８】
【図４２】図４２は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示すＰＫ、時点１８、２１、２４ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１２９】
【図４３】図４３は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示すＰＫ、時点２７、３０、３３ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１３０】
【図４４】図４４は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示すＰＫ、時点３６、３９、４２ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１３１】
【図４５】図４５は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示すＰＫ、時点４８、５２、６０ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１３２】
【図４６】図４６は、絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示すＰＫ、時点７２、９６、１２０ｈｒ（１０２試験のみ）。
【０１３３】
【図４７】図４７は、絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０１および１０２試験）－ＰＫ。
【０１３４】
【図４８】図４８は、絶食時$AUC_{0-\infty}$の概要を示す（１０２試験のみ）－ＰＫ。
【０１３５】
【図４９】図４９は、絶食時C_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－ＰＫ。
【０１３６】
【図５０】図５０は、性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－１２．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１３７】
【図５１】図５１は、性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－１７．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１３８】
【図５２】図５２は、性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－２０ｍｇ　ＰＫ。
【０１３９】
【図５３】図５３は、性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－２５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４０】
【図５４】図５４は、年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－１２．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４１】
【図５５】図５５は、年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－１７．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４２】
【図５６】図５６は、年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－２０ｍｇ　ＰＫ。
【０１４３】
【図５７】図５７は、年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－２５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４４】
【図５８】図５８は、人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す（１０２試験のみ）－１２．５ｍｇ　ＰＫ。

【０１４５】
【図５９】図５９は、人種による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－１７．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４６】
【図６０】図６０は、人種による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２０ｍｇ　ＰＫ。
【０１４７】
【図６１】図６１は、人種による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４８】
【図６２】図６２は、体重による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－１２．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１４９】
【図６３】図６３は、体重による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－１７．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１５０】
【図６４】図６４は、体重による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２０ｍｇ　ＰＫ。
【０１５１】
【図６５】図６５は、体重による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２５ｍｇ　ＰＫ。
【０１５２】
【図６６】図６６は、民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－１２．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１５３】
【図６７】図６７は、民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－１７．５ｍｇ　ＰＫ。
【０１５４】
【図６８】図６８は、民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２０ｍｇ　ＰＫ。
【０１５５】
【図６９】図６９は、民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す（１０２試験のみ）－２５ｍｇ　ＰＫ。
【０１５６】
【図７０】図７０は、歴史的データと比較した絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の感度分析を示す－ＰＫ（１０２試験のみ）。
【０１５７】
【図７１】図７１は、絶食時Ｔｍａｘおよびｔ$_{1/2}$の概要を示す（組み合わせられた１０１および１０２試験）－ＰＫ。
【０１５８】
【図７２】図７２は、絶食時ＣＬ／ＦおよびＶ$_{d}$／Ｆの概要を示す（１０２試験のみ）－ＰＫ。
【０１５９】
【図７３】図７３は、歴史的データで観測されたものに等しい値を生ずるドーズを推定するための絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の探索的分析を示す（１０２試験のみ）－ＰＫ。
【０１６０】
【図７４】図７４は、処置下で出現する有害事象の概要を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【０１６１】

【図７５】図７５は、器官別大分類および基本語による処置下で出現する有害事象の発生を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【０１６２】
【図７６】図７６は、器官別大分類および基本語による関連する処置下で出現する有害事象の発生を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【０１６３】
【図７７】図７７は、器官別大分類および基本語による処置下で出現する重篤な有害事象の発生を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【０１６４】
【図７８】図７８は、器官別大分類および基本語による試験中断に至る処置下の有害事象の発生を示す（１０２試験のみ）。
【０１６５】
【図７９Ａ】図７９は、器官別大分類、基本語、および重症度による処置下で出現する有害事象の発生を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【図７９Ｂ】図７９は、器官別大分類、基本語、および重症度による処置下で出現する有害事象の発生を示す－安全性（１０２試験のみ）。
【０１６６】
【図８０】図８０は、算術平均（ＳＤ）の絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１６７】
【図８１】図８１は、ＴＲＭ－２０１　１２．５ｍｇの算術平均（ＳＤ）の絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１６８】
【図８２】図８２は、ＴＲＭ－２０１　１７．５ｍｇの算術平均（ＳＤ）の絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１６９】
【図８３】図８３は、ＴＲＭ－２０１　２０ｍｇの算術平均（ＳＤ）の絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７０】
【図８４】図８４は、ＴＲＭ－２０１　２５ｍｇの算術平均（ＳＤ）の絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７１】
【図８５】図８５は、算術平均絶食時濃度対予定時間プロファイルを線形スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７２】
【図８６】図８６は、幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７３】
【図８７】図８７は、ＴＲＭ－２０１　１２．５ｍｇの幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７４】
【図８８】図８８は、ＴＲＭ－２０１　１７．５ｍｇの幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７５】
【図８９】図８９は、ＴＲＭ－２０１　２０ｍｇの幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７６】
【図９０】図９０は、ＴＲＭ－２０１　２５ｍｇの幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７７】

【図９１】図９１は、幾何平均の絶食時濃度対予定時間プロファイルを片対数スケールで示す（１０２試験のみ）。
【０１７８】
【図９２】図９２は、年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１７９】
【図９３】図９３は、人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８０】
【図９４】図９４は、体重による絶食時$AUC_{0-\infty}$の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８１】
【図９５】図９５は、ＢＭＩによる絶食時$AUC_{0-\infty}$の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８２】
【図９６】図９６は、年齢による絶食時C_{max}の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８３】
【図９７】図９７は、人種による絶食時C_{max}の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８４】
【図９８】図９８は、体重による絶食時C_{max}の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８５】
【図９９】図９９は、ＢＭＩによる絶食時C_{max}の散布図を示す（１０２試験のみ）。
【０１８６】
【図１００】図１００は、絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の散布図を示す（生のスケールでドーズ調整された）（１０２試験のみ）。
【０１８７】
【図１０１】図１０１は、絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の散布図を示す（自然ｌｏｇスケールでドーズ調整されていない）（１０２試験のみ）。
【０１８８】
【図１０２】図１０２Ａ～Ｂは、それぞれ絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の箱ひげ図を示す。
【０１８９】
【図１０３】図１０３は、平均血漿中濃度（ｎｇ／Ｌ）対時間の比較を、ＴＲＭ－２０１２０ｍｇならびにSchwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509に報告されている２５ｍｇ「ＶＩＯＸＸ」錠剤および経口懸濁液について示す。
【０１９０】
【図１０４】図１０４は、平均血漿中濃度（ｎｇ／Ｌ）対時間の比較を、ＴＲＭ－２０１２０ｍｇおよびSchwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509に報告されている２５ｍｇ「ＶＩＯＸＸ」錠剤について示す。
【発明を実施するための形態】
【０１９１】
<u>定義</u>
次は本明細書において用いられる用語の定義である。別様に指示されない限り、本願の群または用語について提供される当初の定義は、本明細書においては個々にまたは別の群の一部としてその群または用語に適用される。別様に定義されない限り、本願において用いられる全ての技術および科学用語は、当業者によって普通に理解される同じ意味を有する。
【０１９２】
本願において用いられる「溶解速度」は、所与の量の時間で溶液に入る薬物の割合を言う。

【０１９３】
本願において用いられる「ロフェコキシブ」は、活性成分４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、もしくは共結晶を言う。本願に記載されるロフェコキシブは非晶質または結晶質形態であり得る。ロフェコキシブの純度は、典型的には分析クロマトグラフィーによって例えばＨＰＬＣ、ＵＨＰＬＣ、またはＵＰＬＣを用いて定量される面積基準のパーセント（％）として決定される。
【０１９４】
いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは、約０．１０％、０．０７５％、０．０５０％、０．０２５％、０．０２０％、または０．００１％未満のまたは等しい面積基準のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。
【０１９５】
本願において用いられる「高度に純粋」は、活性成分について、約０．１０％未満のまたは等しい面積基準のトータルの不純物を有することを意味する。
【０１９６】
本願において用いられる「実質的に純粋」は、活性成分について、約０．５０％未満のまたは等しい面積基準のトータルの不純物を有することを意味する。
【０１９７】
本願において用いられる「本質的に不含」は、不純物について、約０．１０％未満の面積基準の不純物を有することを意味する。
【０１９８】
本願において用いられる「不含」は、不純物について、検出の限界（ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎ）よりも下である量の不純物、すなわち０．０２％未満の面積基準の不純物を意味する。
【０１９９】
本願において用いられる用語「崩壊剤」は、液体との接触によって錠剤または顆粒剤の崩壊を促進する助剤を包含する。
【０２００】
文脈が明瞭に別様に指定しない限り、単数形の「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、複数の言及を包含する。請求項および／または本明細書において用語「含む」と共に用いられるときの単語「ａ」または「ａｎ」の使用は「１つ」を意味し得るが、それは「１つ以上」、「少なくとも１つ」、および「１つまたは１つよりも多く」の意味ともまた整合する。
【０２０１】
本願において用いられる用語「約（about）」は、本願においては、およそ（approximately）、大体（roughly）、～のあたりに（around）、または～の領域に（in the region of）を意味するために用いられる。用語「約」が数的な範囲と共に用いられるときには、それは、提出される数値よりも上または下に境界を拡大することによってその範囲を改変する。一般的に、用語「約」は、本願においては、上または下に（より高いかまたはより低い）２０パーセントの分散によって、申し立てられている値よりも上また

は下に数値を改変するために用いられる。

【０２０２】

本願において用いられる用語「薬学的に許容され得る塩」は、本願に記載される主題の化合物の相対的に非毒性の無機および有機酸塩を言う。

【０２０３】

本願において用いられる用語「対象」は脊椎動物を言う。１つの態様では、対象は哺乳動物または哺乳類種である。１つの態様では、対象はヒトである。１つの態様では、対象は健康なヒト成人である。他の態様では、対象は非ヒト脊椎動物であり、限定なしに、非ヒト霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼育動物、および非飼育動物を包含する。１つの態様では、用語「ヒト対象」は健康なヒト成人の集団を意味する。１つの態様では、対象は肝機能障害でないヒトである。

【０２０４】

本願において用いられる用語「患者」はヒトまたは動物を言う。

【０２０５】

用語「哺乳動物」は、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、または非ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒ、またはアカゲザルを包含するが、これらに限定されない。１つの態様では、哺乳動物はヒトである。

【０２０６】

本願において用いられる用語「有効量」は、生物活性、例えば抗感染活性、例えば抗微生物活性を誘発するために十分な、レシピエントの患者に与えられる、薬学的に活性な化合物、すなわち薬物活性成分、例えばキノロンカルボン酸抗微生物薬剤またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルの量を意味する。

【０２０７】

わざわざ別様に指示されない限り、本願において用いられる用語「平均」は幾何平均を言う。わざわざ別様に指示されない限り、「平均Ｃｍａｘ」または「平均ＡＵＣ」などの薬物動態パラメータはＣｍａｘまたはＡＵＣの幾何平均値を言う。

【０２０８】

表現「生物学的同等」または「生物学的同等性」は専門用語であり、２１　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§３２０．１およびＦＤＡからの普及したガイドラインに従って定義されることを意図される。同じ薬物物質の異なる製剤の生物学的同等性には、薬物吸収の速度および程度についての同等性が関わる。２つの製剤が生物学的同等であるかどうかを決定するために、試験製剤の吸収の程度および速度が参照製剤と比較される。事実上、ｌｏｇ変換された暴露の尺度（ＡＵＣおよび／またはＣｍａｘ）の比の９０％信頼区間が完全に範囲８０～１２５％に収まる場合には、２つの製品は生物学的同等と見なされる。

組成物および主題

【０２０９】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブおよび薬学的に許容され得る担体を含む固体投与製剤を提供する。

【０２１０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。

【０２１１】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対

象への製剤の単回投与後に１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２１２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２１３】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２１４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２１５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【０２１６】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供する。

【０２１７】

いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。

【０２１８】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２１９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５０ｎｇ／ｍｌよりも

多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２２０】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２２１】

いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に、約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０２２２】

いくつかの態様において、製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【０２２３】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２２４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。

【０２２５】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２２６】

いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２２７】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０２２８】

いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の投与後に５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０２２９】

いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【０２３０】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、ヒト対象への製剤の単回投与は、投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０２３１】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【０２３２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。

【０２３３】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２３４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２３５】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与

は、１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０２３６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０２３７】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、２２４ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２３８】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は対象の少なくとも（ｌｅａｓｔ）１７０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度に達する。

【０２３９】

いくつかの態様において、製剤は少なくとも１７５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１８０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１８５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、製剤は少なくとも１９０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。

【０２４０】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の１７．５ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、対象の２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０２４１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０２４２】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【０２４３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。

【０２４４】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２４５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２４６】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０２４７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０２４８】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に、約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０２４９】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、対象の少なくとも（least）１７０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度に達する。

【０２５０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも１９０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２０５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２２０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２３５ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は少なくとも２５０ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ血漿中濃度レベルに達する。

【０２５１】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的

に許容され得る塩の２０ｍｇ固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、対象の３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０２５２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３３００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ以上の$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２５３】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供し、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０２５４】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【０２５５】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％対約５０％（ｗ／ｗ

）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０２５６】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤形態は、さらに、希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０２５７】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０２５８】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。

【０２５９】

いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０２６０】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０２６１】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０２６２】
いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。
【０２６３】
いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。
【０２６４】
いくつかの態様において、ロフェコキシブは実質的に純粋である。いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。
【０２６５】
いくつかの態様において、ロフェコキシブは実質的に純粋または高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－５－ヒドロキシフラン－２－オンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。
【０２６６】
いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は固体剤形である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。
【０２６７】
いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。
【０２６８】
いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルス

ピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０２６９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０２７０】

いくつかの態様において、製剤は１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、または２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、製剤は６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。

【０２７１】

いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２７２】

いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２７３】

いくつかの態様において、製剤は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は、投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。

【０２７４】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコ

キシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２７５】

いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

【０２７６】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む固体投与製剤を提供し、６５歳未満のヒト対象における製剤の単回投与は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２７７】

いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

【０２７８】

ある側面において、本願において開示される主題は、本願に記載される製剤を投与することによって対象のＣＯＸ－２を阻害する方法を提供する。

【０２７９】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象のＣＯＸ－２を阻害する方法を提供する。

【０２８０】

いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤＡ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、製剤は、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤（Ｕ．Ｓ．新薬承認申請０２１０４２および０２１６４７で承認された）よりも多大なまたは等しい効能を対象の痛み、発熱、または炎症の処置において達成する。いくつかの態様において、製剤は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、ここで、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、ここで、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509によってロフェコキシブ２５ｍｇ錠剤について報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤ

Ａ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与は、ＶＩＯＸＸのＦＤＡ承認されたラベルによってＶＩＯＸＸの単一の２５ｍｇドーズについて報告されたものよりも多大なまたは等しい平均Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、製剤は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤であり、製剤は、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤（Ｕ．Ｓ．新薬承認申請０２１０４２および０２１６４７で承認された）よりも多大なまたは等しい効能を対象の痛み、発熱、または炎症の処置において達成する。

【０２８１】

いくつかの態様において、患者は２歳以上である。

【０２８２】

ある側面において、本願において開示される主題は、本願に記載される製剤を投与することによって患者の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。

【０２８３】

いくつかの態様において、ヒト対象は健康なヒト対象である。いくつかの態様において、患者は２歳以上である。

【０２８４】

ある側面において、本願において開示される主題は、患者集団の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、ＣＯＸ－２を阻害するために１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を患者集団に提供することを含み、製剤は、患者集団における製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１２．８ｎｇ／ｍｌの８０から１２５％の間の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

本主題のさらなる態様

【０２８５】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒を含む薬学的に許容され得る製剤を提供する。いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤は顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含み、顆粒コンポーネントはロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０２８６】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。

【０２８７】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０２８８】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポー

ネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０２８９】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０２９０】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９１】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０２９２】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９３】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９４】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９５】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセ

ス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０２９６】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９７】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０２９８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０２９９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０３００】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－

フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０３０１】

いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は固体剤形である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０３０２】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０３０３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０３０４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコ

キシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与の２．５時間後に平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３０５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は

２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に、約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３０６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０３０７】

いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０

ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３０８】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３０９】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成

する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に、約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３１０】

ある側面において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。

【０３１１】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、これが、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３１２】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のヒト女性対象における製剤の単回投与は、６５歳未満のヒト男性対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも１０％多大である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト男性対象において達成されるものよりも少なくとも２０％多大であるヒト女性対象における平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト男性対象において達成されるものよりも少なくとも２５％多大であるヒト女性対象における平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、ヒト女性および／または男性対象は、例４および６で提出されるＰＫ－１０１および／またはＰＫ－１０２試験の適格性基準を満たす。

【０３１３】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のコーカソイド対象における製剤の単回投与は、６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも多大である平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも１％、２％、５％、９％、または１０％多大であるコーカソイド対象における平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、コーカソイドおよび／またはアフリカ系アメリカ人対象は、例４および６で提出されるＰＫ－１０１および／またはＰＫ－１０２試験の適格性基準を満たす。

【０３１４】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．２ｎｇ／ｍｌ、０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、または０．５ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、または１．０ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、０．５ｎｇ／ｍｌ、または０．６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．８ｎｇ／ｍｌ、２．０ｎｇ／ｍｌ、２．２ｎｇ／ｍｌ、または２．４ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、または１．１６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．７ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、１．２ｎｇ／ｍｌ、または１．３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約２７ｎｇ／ｍｌ、２９ｎｇ／ｍｌ、３１ｎｇ／ｍｌ、または３３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４８ｎｇ／ｍｌ、５１ｎｇ／ｍｌ、５４ｎｇ／ｍｌ、または５６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４７ｎｇ／ｍｌ、４９ｎｇ／ｍｌ、または５１ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与

することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７４ｎｇ／ｍｌ、７９ｎｇ／ｍｌ、８４ｎｇ／ｍｌ、８９ｎｇ／ｍｌ、または９３ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約５８ｎｇ／ｍｌ、６２ｎｇ／ｍｌ、６６ｎｇ／ｍｌ、７０ｎｇ／ｍｌ、または７２ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１１２ｎｇ／ｍｌ、１１６ｎｇ／ｍｌ、または１２１ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７８ｎｇ／ｍｌ、８５ｎｇ／ｍｌ、９２ｎｇ／ｍｌ、または９７ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１３３ｎｇ／ｍｌ、１３９ｎｇ／ｍｌ、１４５ｎｇ／ｍｌ、１５１ｎｇ／ｍｌ、または１５９ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。

【０３１５】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形を提供し、顆粒コンポーネントはロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０３１６】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３１７】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３１８】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント

中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０３１９】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３２０】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０３２１】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３２２】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３２３】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０３２４】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０３２５】
いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒内コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。
【０３２６】
いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。
【０３２７】
いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。
【０３２８】
いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。
【０３２９】
いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、ま

たは０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０３３０】

いくつかの態様において、固体経口剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０３３１】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０３３２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０３３３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシ

ブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３３４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投

与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３３５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０３３６】

いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２

５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３３７】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形を提供し、顆粒コンポーネントは、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３３８】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形を提供し、顆粒コンポーネントは、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍ

ｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３３９】

ある側面において、本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形を提供し、顆粒コンポーネントは、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$を有する。

【０３４０】

本願において開示される主題は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤の固体経口剤形を提供し、顆粒コンポーネントは、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含み、これが、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。

いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３４１】

その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０３４２】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３４３】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３４４】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は

一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０３４５】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３４６】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０３４７】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３４８】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３４９】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０３５０】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０３５１】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０３５２】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０３５３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０３５４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０３５５】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０３５６】

いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様におい

て、製剤は固体剤形である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０３５７】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置によって９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０３５８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０３５９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平

均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３６０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、または

より高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３６１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０３６２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇ

のロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３６３】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（ｌｅａｓｔ）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３６４】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌより

も多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３６５】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与の約３時間後に２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０３６６】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵ

$C_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３６７】

ある側面においては、患者集団の患者のＣＯＸ－２を阻害するための方法が提供され、方法は１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を患者集団に提供することを含み、製剤は、患者集団の患者への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３６８】

その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０３６９】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。

【０３７０】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３７１】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合

わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３７２】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０３７３】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３７４】

いくつかの態様において、固体剤形はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０３７５】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３７６】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０３７７】

いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０３７８】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パン

ワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０３７９】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は固体剤形の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０３８０】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は固体剤形の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は固体剤形の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０３８１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、固体剤形は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０３８２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０３８３】
いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。
【０３８４】
いくつかの態様において、固体剤形は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。
【０３８５】
いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置によって９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。
【０３８６】
いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％が約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。
【０３８７】
いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以

下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３８８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血

漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３８９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は５０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０３９０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、固体投与製剤

は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３９１】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０３９２】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンの

Ｃｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中$AUC_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０３９３】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与の約３時間後に２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$を有する。

【０３９４】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象のＣＯＸ－２を阻害するための方法を提供し、方法は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０３９５】

その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０３９６】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。

【０３９７】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３９８】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０３９９】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩

壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０４００】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０１】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０４０２】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０３】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０４】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０５】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０４０６】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様におい

て、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０７】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０４０８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０４０９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０４１０】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０４１１】
いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は固体剤形である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０４１２】
いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０４１３】
いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％は約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０４１４】
いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血

漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０４１５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多

くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４１６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４１７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌか

ら２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４１８】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０４１９】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0}$

$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４２０】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４２１】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿

中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４２２】

その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０４２３】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。

【０４２４】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４２５】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４２６】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０４２７】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４

５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４２８】

いくつかの態様において、固体剤形はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０４２９】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は固体剤形の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４３０】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは固体剤形の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４３１】

いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は固体剤形の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０４３２】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は固体剤形の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０４３３】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は固体剤形の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０４３４】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選

択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は固体剤形の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は固体剤形の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０４３５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は固体剤形の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、固体剤形は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、固体剤形は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０４３６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０４３７】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０４３８】

いくつかの態様において、固体剤形は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、固体剤形は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様にお

いて、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０４３９】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０４４０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％は約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０４４１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ

の１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４４２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ

血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４４３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４４４】

ある側面において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４４５】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネン

トとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、または より高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０４４６】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４４７】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４４８】

ある側面において、本願において開示される主題は、その必要がある対象の１つ以上の状態を処置するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む固体剤形を対象に投与することを含み、顆粒コンポーネントは、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ

＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４４９】

ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形の溶解プロファイルを向上させるための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０４５０】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４５１】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４５２】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０４５３】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４

０％（ｗ／ｗ）である。

【０４５４】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０４５５】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４５６】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４５７】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０４５８】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０４５９】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０４６０】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０４６１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０４６２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０４６３】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０４６４】

いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に

許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０４６５】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０４６６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％は約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０４６７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いく

つかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４６８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドー

ズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４６９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４７０】

ある側面において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４７１】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形の溶解プロファイルを向上させるための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到

達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０４７２】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形の溶解プロファイルを向上させるための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。

いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４７３】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形の溶解プロファイルを向上させるための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与後に３時間未満で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４７４】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形の溶解プロファイルを向上させるための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの

態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４７５】

ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形を製造するための方法であって、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩と１つ以上の崩壊剤とを含む顆粒内コンポーネントを含み、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を含む。

【０４７６】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４７７】

いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約６％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。

【０４７８】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約１０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約８％（ｗ／ｗ）である。

【０４７９】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８０】

いくつかの態様において、薬学的に許容され得る製剤はさらに希釈剤、結合剤、着色料、および滑沢剤の１つ以上を含む。いくつかの態様において、希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、希釈剤はリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウ

ム、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース、セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、希釈剤はラクトース一水和物、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０４８１】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ラクトース一水和物は製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８２】

いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３５％（ｗ／ｗ）から約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３７％（ｗ／ｗ）から約４２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロースは製剤の約３９％（ｗ／ｗ）から約４０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８３】

いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７５％（ｗ／ｗ）から約８５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７７％（ｗ／ｗ）から約８２％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７８％（ｗ／ｗ）から約８０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８４】

いくつかの態様において、結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、結合剤はデンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はアカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約１％（ｗ／ｗ）から約５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２％（ｗ／ｗ）から約４％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約２．５％（ｗ／ｗ）から約３．５％（ｗ／ｗ）である。

【０４８５】

いくつかの態様において、着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、着色料は黄色顔料ブレンドである。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．３０％（ｗ／ｗ）から約０．６０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８６】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムから選択される。いくつかの態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．１０％（ｗ／ｗ）から約１％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．５０％（ｗ／ｗ）である。

【０４８７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約５％（ｗ／ｗ）から約３０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１０％（ｗ／ｗ）から約２０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１２％（ｗ／ｗ）から約１３％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約１０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつ

かの態様において、製剤は約１０．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１１．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２１ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２２．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０４８８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは高度に純粋である。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０４８９】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０４９０】

いくつかの態様において、製剤は経口投与にとって好適である。いくつかの態様において、製剤は経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約８５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９０％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約９５％の溶解速度を提供する。いくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０４９１】

いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中に

おいて約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約１．５％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約５０ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は約２％ＳＤＳ中において約７５ｒｐｍのパドルスピードでかつ約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、ＵＳＰ　ＩＩ型装置によって、９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０４９２】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約３５％は約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約５５％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７５％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８５％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約９０％が約１０００μｍ未満である。

【０４９３】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製

剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ，１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４９４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４９５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿

中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０４９６】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１０ｍｇから５０ｍｇ固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０４９７】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形を製造するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、

製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０４９８】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形を製造するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間を達成する。いくつかの態様において、製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２

００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度および３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ製剤は、絶食状態の６５歳未満の健康な成人の集団への製剤のシングルドーズの経口投与後に約２８４０～４４３８ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均血漿中ＡＵＣ$_{0-\infty}$および約２０７～３２４ｎｇ／ｍｌの平均血漿中Ｃｍａｘを達成する。いくつかの態様において、健康な成人の集団は６０歳未満である。

【０４９９】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形を製造するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。

【０５００】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体剤形を製造するための方法を提供し、方法は、顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを含む薬学的に許容され得る製剤を提供することを含み、顆粒コンポーネントは、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒内コンポーネントを含む。いくつかの態様において、製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は

製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

ロフェコキシブ錠剤の製造のための方法

【０５０１】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の製造の方法を提供する。いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤は５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１０ｍｇロフェコキシブ錠剤、１０．５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１１ｍｇロフェコキシブ錠剤、１１．５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１２ｍｇロフェコキシブ錠剤、１２．５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１３ｍｇロフェコキシブ錠剤、１４ｍｇロフェコキシブ錠剤、１５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１６ｍｇロフェコキシブ錠剤、１７ｍｇロフェコキシブ錠剤、１７．５ｍｇロフェコキシブ錠剤、１８ｍｇロフェコキシブ錠剤、１９ｍｇロフェコキシブ錠剤、２０ｍｇロフェコキシブ錠剤、２１ｍｇロフェコキシブ錠剤、２２ｍｇロフェコキシブ錠剤、２２．５ｍｇロフェコキシブ錠剤、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤、３０ｍｇロフェコキシブ錠剤、４０ｍｇロフェコキシブ錠剤、５０ｍｇロフェコキシブ錠剤、または６０ｍｇロフェコキシブ錠剤である。

【０５０２】

いくつかの態様において、２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成および各賦形剤の機能は図１Ａ～Ｂに提供される通りである。いくつかの態様において、直接的な圧縮プロセスが用いられた場合には、微粒子化された薬物物質はスケールアップの間に粉末流動の問題を被りやすくあり得たので、製造工程は高剪断湿式造粒を包含する。本願に記載される製造プロセスの異なる態様のいくつかはプロセスＡ$_1$、プロセスＡ$_2$、プロセスＡ$_3$、またはプロセスＢ$_1$と言われる。下付きの番号は態様間の製造プロセスの小さい違いを意味する。文字は態様間の製造プロセスの大きな違いを意味する。

プロセスＡ$_1$、プロセスＡ$_2$、およびプロセスＡ$_3$

【０５０３】

いくつかの態様において、製造プロセスは、それぞれが図２に記載されている処理条件によるプロセスＡ$_1$、プロセスＡ$_2$、またはプロセスＡ$_3$であり得る。いくつかの態様において、プロセスＡ$_1$、プロセスＡ$_2$、またはプロセスＡ$_3$はバッチ１～４の製造をもたらす。いくつかの態様において、バッチの溶解試験は２つの媒体：２％ＳＤＳおよび０．１Ｎ　ＨＣｌ中において、３７．０±０．５℃で７５ｒｐｍのパドルスピードによって行われる。バッチ１および２の溶解プロファイルは図３Ａ～Ｂに示されている。溶解プロファイルに示されている点は３つの錠剤の平均であり、７５分の点は無限大のスピンであり、これにおいてはパドルスピードが６０分時点の後に１５分に渡って２５０ｒｐｍまで増大させられた。図３Ａは０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図３Ｂは少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。両方の媒体中の結果は、溶解が６０分後では不完全であり得るということを指示する。１つの例外は少なくとも２％ＳＤＳ中のバッチ３である。バッチ３および４の溶解プロファイルは図４Ａ～Ｂに示されている。図４Ａは０．１Ｎ　ＨＣｌ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図４Ｂは少なくとも２％ＳＤＳ中のロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

プロセスＢ$_1$

【０５０４】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤の製造プロセスはプロセスＢ$_1$である。いくつかの態様において、ロフェコキシブの完全な溶解を達成するために、プロセスＢ$_1$は崩壊剤のクロスカルメロース（ｃｒｏｓｃａｒｍｅｌｌｏｌｏｓｅ）ナトリウムを顆粒内および顆粒外コンポーネントとして包含する。プロセスＡ$_{1～3}$に従うバッチ１～４はクロスカルメロース（ｃｒｏｓｃａｒｍｅｌｌｏｌｏｓｅ）ナトリウムを顆粒外コンポーネントとして包含し得る。いくつかの態様において、プロセスＢ$_1$の処理条件は図５で示される。プロセスＢ$_1$では、プロセスＡ$_{1～3}$と比較して、顔料量は０．３０から０．６０％まで増大させられ得るが、希釈剤のパーセンテージは顔料またはクロスカルメロースナトリウムの増大と折り合うように減少させられる；ラクトース一水和物対微結晶セルロ

ースの比は１：１に留まり得る。いくつかの態様において、溶解試験は少なくとも２％ＳＤＳ中において３７．０±０．５℃で７５ｒｐｍのパドルスピードによって行われる。バッチ５～８のプロセスＢ$_1$を用いて製造されたロフェコキシブ錠剤の溶解プロファイルは図６Ａ～Ｂに示されている。結果は、顆粒内崩壊剤がロフェコキシブが溶解する速度およびロフェコキシブが溶解する程度を改善し得るということを指示している。また、結果は、４％のトータルの崩壊剤に対して錠剤中に８％のトータルの崩壊剤を有することには利点がないということを指示している。よって、いくつかの態様において、バッチ５および６はリード製剤である。少なくとも２％ＳＤＳ中における３７．０±０．５℃での５０ｒｐｍというより遅いパドルスピードによるバッチ５および６の追加の溶解試験は、図７に示されている通り、５０ｒｐｍが溶解試験にとって適当なパドルスピードであるということを指示している。

【０５０５】

例示的なバッチ分析および溶解プロファイルが１７．５ｍｇロフェコキシブ錠剤について下の表１に提示されている。

【表１】

表1. 17.5mgロフェコキシブ錠剤のバッチ分析

ロットNo.（製造プロセス）	剤形の均一性			溶解，% 溶解				
	平均 % w/w	範囲 % w/w	AV	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分
B19056 (B_1)	100.1	99.2 – 110.9	1.2	89	97	98	100	101

60 分 101

【０５０６】

例示的なバッチ分析および溶解プロファイルが２０ｍｇロフェコキシブ錠剤について下の表２に提示されている。

【表２】

表2. 20mgロフェコキシブ錠剤のバッチ分析データ

ロットNo.（製造プロセス）	剤形の均一性			溶解，% 溶解					
	平均 % w/w	範囲 % w/w	AV	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分
B19057 (B_1)	99.7	98.8 – 100.3	1.2	88	95	97	99	100	

100

プロセスＢ$_2$

【０５０７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤の製造プロセスはプロセスＢ$_2$である。プロセスＢ$_2$では顔料ブレンドが造粒の間に追加されるということにおいて、プロセスＢ$_2$はプロセスＢ$_1$とは異なる。結果として、顔料が追加される製造ステップのみが異なるので、プロセスＢ$_1$およびＢ$_2$を用いて製造される２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の組成は同一である。錠剤重量を２００ｍｇで一定にキープしながら最初の３つのコンポーネントの数量を変えることによって、追加の有効成分量が製造され得る。微結晶セルロース対ラクトース一水和物の比は全ての有効成分量で１：１に維持される。プロセスＢ$_2$に従って製造される例示的な錠剤が表６Ｂおよび１８に提出されている。

ＰＫ試験の製剤およびプロセス

【０５０８】

いくつかの態様において、臨床バッチ中の顔料の量は０．３０％である。例えば、より多大な量の顔料を有するにもかかわらず、バッチ５～８の色はバッチ１～４の色よりも軽度に暗いのみである。よって、錠剤中に０．６０％顔料を有することにいずれかの審美的利点はなくあり得る。それらは臨床バッチよりも多くの顔料を含有するが、バッチ５およ

び６は臨床バッチを代表すると見なされる。なぜなら、全てはプロセスＢ１を用いて製造されたからであり、顆粒内および顆粒外崩壊剤の組成は図８に示されている通り臨床バッチのものと同じであるからである。錠剤重量を２００ｍｇで一定にキープしながら最初の３つのコンポーネントの数量を変えることによって、追加の有効成分量が製造され得る。微結晶セルロース対ラクトース一水和物の比は全ての有効成分量で１：１に維持される。

【０５０９】

プロセスA_1、プロセスA_2、またはプロセスA_3、およびプロセスB_1のプロトタイプ２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の製造のためのプロセスの記載が図９に示されている。図１０Ａ～Ｂはロフェコキシブ錠剤製造プロセスA_1のフロー図を示す。図１０Ａはロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１０Ｂはロフェコキシブ錠剤の製造を示す。図１１Ａ～Ｂはロフェコキシブ錠剤製造プロセスA_2のフロー図を示す。図１１Ａはロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１１Ｂはロフェコキシブ錠剤の製造を示す。図１２Ａ～Ｂはロフェコキシブ錠剤製造プロセスA_3のフロー図を示す。図１２Ａはロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１２Ｂはロフェコキシブ錠剤の製造を示す。図１３Ａ～Ｂはロフェコキシブ錠剤製造プロセスB_1のフロー図を示す。図１３Ａはロフェコキシブ顆粒の製造を示す。図１３Ｂはロフェコキシブ錠剤の製造を示す。

【０５１０】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤は臨床現場において患者に投与され、インダクションシーリングされかつチャイルドレジスタンスキャップによって閉じられているマルチユースＨＤＰＥボトルにパッケージングされる。各ボトルはレーヨンコイルＵＳＰをもまた含有し得る。いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤は湿式造粒プロセスを用いて製造される。

【０５１１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブ錠剤は、非反応性の表面を有する設備を用いて製造される固体経口剤形である。いくつかの態様において、ロフェコキシブは適合性の問題を提示しない標準的な容器にパッケージングされる。

【０５１２】

ロフェコキシブ錠剤の代表的な２．３ｋｇバッチのバッチ処方が下の表３に示されている。いくつかの態様においては、他のバッチサイズが可能である。

【表３】

表3. 25mgロフェコキシブ錠剤のバッチ処方

	量, (g)			
コンポーネント	25 mg	20 mg	17.5 mg	12.5 mg
ロフェコキシブ[a]	287.50	230.00	201.25	143.75
ラクトース一水和物	916.55	945.30	959.68	988.43
微結晶セルロース	916.55	945.30	959.68	988.43
ヒドロキシプロピルセルロース	69.00	69.00	69.00	69.00
クロスカルメロースナトリウム	92.00	92.00	92.00	92.00
黄色顔料ブレンド	6.90	6.90	6.90	6.90
ステアリン酸マグネシウム	11.50	11.50	11.50	11.50
水	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]

[a] ロフェコキシブの量は純度および含水量について調整され得るということに注意。
錠剤重量を維持するために用いられるラクトース一水和物および微結晶セルロースの量の調整がなされ得る。

[b] NA＝適用可能でない。
顆粒を達成するための造粒のための水の量は変わり得る; 造粒のための水は湿潤物の乾燥によって除去される。

ロフェコキシブ

【０５１３】

ロフェコキシブ（ＴＲＭ－２０１；ＲＸＢ－２０１；および４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンとしてもまた公知）は、抗炎症、鎮痛、および解熱活性を見せる非ステロイド性抗炎症薬である。理論によって拘束されることなしに、ロフェコキシブの作用機序はシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）の阻害を介するプロスタグランジン合成の阻害を原因とすると信じられる。加えて、ヒトにおける治療濃度では、ロフェコキシブはシクロオキシゲナーゼ－１（ＣＯＸ－１）アイソエンザイムを阻害しない。

【０５１４】

ロフェコキシブはインビトロのプロスタグランジン合成の強力な阻害剤である。プロスタグランジンは炎症のメディエーターである。治療の間に達されるロフェコキシブ濃度はインビボの効果を生成した。プロスタグランジンは求心性神経を感作し、動物モデルにおいて痛みを誘導することにおいてブラジキニンの作用を増強する。ロフェコキシブはプロスタグランジン合成の阻害剤であるので、その作用モードは末梢組織におけるプロスタグランジンの減少を原因とし得る。

【０５１５】

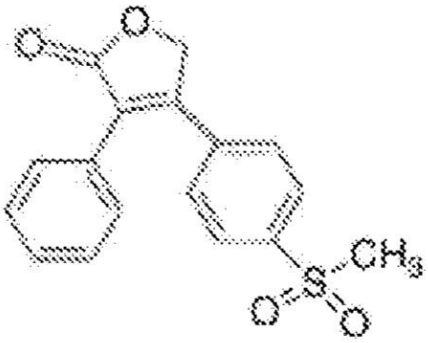
いくつかの態様において、ロフェコキシブは：変形性関節症の徴候および症状の緩和、成人の関節リウマチの徴候および症状の緩和、２歳以上のかつ１０ｋｇ（２２ｌｂ）以上の体重の患者の少関節型または多関節型若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）の徴候および症状の緩和、成人の急性痛の管理、機能性月経困難症の処置、成人の前兆ありまたはなしの片頭痛発作の急性期処置に適応する。いくつかの態様において、ロフェコキシブは、慢性腰痛を包含する腰痛、および乾癬性関節炎を処置するために用いられる。

【０５１６】

ロフェコキシブの化学構造が下に示されている。ロフェコキシブはキラル中心を持たず、３１４．３５５ｇ　ｍｏＬ$^{-1}$の分子量を有する。

【化１】

ロフェコキシブの化学構造



【０５１７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは白色から帯黄白色から明黄色の粉末である。いくつかの態様において、ロフェコキシブはアセトンにはわずかに可溶、メタノールおよび酢酸イソプロピルには軽度に可溶、エタノールには非常に軽度に可溶、オクタノールには事実上不溶、水には不溶である。いくつかの態様において、経口投与のためのロフェコキシブの各錠剤は１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、または５０ｍｇどれかのロフェコキシブと次の不活性成分とを含有する：クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、および黄色酸化鉄。５０ｍｇ錠剤は赤色酸化鉄をもまた含有し得る。いくつかの態様において、経口懸濁液の各５ｍＬは１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、ｌｌｍｇ

、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、または５０ｍｇのロフェコキシブと次の不活性成分とを含有する：クエン酸（一水和物）、クエン酸ナトリウム（二水和物）、ソルビトール溶液、いちごフレーバー、キサンタンガム、および精製水。メチルパラベンナトリウム約０．１３％およびプロピルパラベンナトリウム約０．０２％が保存料として追加される。

【０５１８】

いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は製剤の約１％、約５％（ｗ／ｗ）、約１０％（ｗ／ｗ）、約１５％（ｗ／ｗ）、約２０％（ｗ／ｗ）、約２５％（ｗ／ｗ）、約３０％（ｗ／ｗ）、約３５％（ｗ／ｗ）、または約４０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、製剤は約５ｍｇ、約８ｍｇ、約１０ｍｇ、約１０．５ｍｇ、約１１ｍｇ、約１１．５ｍｇ、約１２ｍｇ、約１２．５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１７．５ｍｇ、または約２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇを含む。いくつかの態様において、製剤は約２３ｍｇ、約２５ｍｇ、約２７ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、または約４０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの態様において、製剤は約４５ｍｇ、約４７ｍｇ、約５０ｍｇ、約５３ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【０５１９】

いくつかの態様において、ここで記載される薬学的に許容され得る製剤は高度に純粋なロフェコキシブを包含し、これは先に利用可能なロフェコキシブ原薬製品中に見出される不純物：４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－５－ヒドロキシフラン－２－オン；および４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンの１つ以上を不含または本質的に不含である。いくつかの態様において、ここで記載される薬学的に許容され得る製剤は、１つ以上の有益なロフェコキシブ不純物、例えば４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを包含する。

【０５２０】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０７５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０５０％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．０２５％未満のトータルの不純物を含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．００１％未満のトータルの不純物を含む。

【０５２１】

いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。いくつかの態様において、高度に純粋なロフェコキシブは約０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを含む。

【０５２２】

いくつかの態様において、本願において提供されるロフェコキシブは、約０．２５％、０．２０％、０．１５％、０．１０％、０．０５％、０．０２％、または０．０１％未満の４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンおよび／または４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラ

ノンを不純物として含有する。いくつかの態様において、本願において提供されるロフェコキシブは、約０．００１％、０．００５％、０．０１％、０．０２％、０．０５％、または０．１０％よりも多大なまたは等しいが、全てのケースにおいて約０．１５％未満のまたは等しい４－［４－（メチルチオ）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンおよび／または４－［４－（メチルスルフィニル）フェニル］－３－フェニル－２（５Ｈ）－フラノンを不純物として含有する。

【０５２３】

本願に記載されるもたらされるロフェコキシブの純度は、典型的には分析クロマトグラフィーによって、例えばＨＰＬＣ、ＵＨＰＬＣ、ＵＰＬＣ、または当分野の他の分析手段を用いて定量される面積基準のパーセントとして決定される。いくつかの態様において、本願において提供されるロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は微粒子化される。

ロフェコキシブ薬物動態

【０５２４】

驚くべきことにかつ予期せぬことに、ＦＤＡ承認されたラベルに反して、「ＶＩＯＸＸ」のバイオアベイラビリティは蓋然的には９３％よりも低いということと、同等な「ＶＩＯＸＸ」錠剤の８０％以下のロフェコキシブを含有するにもかかわらず、本願に記載される製剤および方法は単回投与後に先に利用可能な「ＶＩＯＸＸ」錠剤と同等な薬物動態プロファイルを達成し得るということとが発見された。

【０５２５】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシ

ブの１７．５ｍｇ固体剤形は２２４ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体剤形は３１１０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に、少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０５２６】

ある側面において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌ、１６７ｎｇ／ｍｌ、または１９０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２８０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は１７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３．５時間未満で２００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、本願に記載されるロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤と生物学的同等である平均Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、またはＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、本願に記載されるロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、対象の痛み、発熱、または炎症を処置することにおいて、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤よりも多大なまたは等しい効能を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体剤形は２２４ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体剤形は３１１０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いく

つかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１６７ｎｇ／ｍｌ、１７０ｎｇ／ｍｌ、１７５ｎｇ／ｍｌ、１８０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの１７．５ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも２６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２７５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、２９００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３０５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３１００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０５２７】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に４時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２．５時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に２時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は４０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体剤形は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体剤形は３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０５２８】

ある側面において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に４時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製

剤は投与後に３時間以下でメジアンのＣｍａｘ血漿中濃度到達時間に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５８ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は２５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、投与後に３．５時間未満で１９１ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２１５ｎｇ／ｍｌ、または２２５ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成し、３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの$AUC_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、本願に記載されるロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤と生物学的同等である平均Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、または$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、本願に記載されるロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、対象の痛み、発熱、または炎症を処置することにおいて、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤よりも多大なまたは等しい効能を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体剤形は２５９ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体剤形は３５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均$AUC_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも（least）１９０ｎｇ／ｍｌ、２０５ｎｇ／ｍｌ、２２０ｎｇ／ｍｌ、２３５ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、またはより高いＣｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２０ｍｇ固体投与製剤は、ヒト対象への製剤の単回投与後に少なくとも３０００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３２００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３３５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３６５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３８００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、３９５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ、またはより高い$AUC_{0-\infty}$に達する。

【０５２９】

いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤はヒト対象への製剤の単回投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３

２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間以下のメジアンの時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体剤形は３２５ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体剤形は４５９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０５３０】

ある側面において、本願において開示される主題は、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の２５ｍｇ固体投与製剤を対象に投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に３時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２．５時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は投与後に２時間未満で平均Ｃｍａｘ血漿中濃度に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は２５０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３００ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を有する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は３２０ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４５５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は４７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、投与後に約３時間で２４０ｎｇ／ｍｌよりも多くのＣｍａｘ血漿中濃度を達成し、４２５０ｈ＊ｎｇ／ｍｌよりも多くのＡＵＣ$_{0-\infty}$を有する。いくつかの態様において、本願に記載されるロフェコキシブの２５ｍｇ固体投与製剤は、ＶＩＯＸＸの２５ｍｇ錠剤よりも高い平均Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、またはＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体剤形は３２５ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの２５ｍｇ固体剤形は４５９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％以内の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。

【０５３１】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブに

ついて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０５３２】

いくつかの態様においては、患者集団の患者の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法が提供され、方法は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブ、より具体的には１７．５ｍｇから２５ｍｇを含む固体投与製剤を患者集団に提供することを含み、製剤は、患者集団の患者への製剤の単回投与後に製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて９．８ｎｇ／ｍｌから１６ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１４ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１０ｎｇ／ｍｌから１３ｎｇ／ｍｌの平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は１２．８ｎｇ／ｍｌの８０％から１２５％の平均Ｃｍａｘ血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２３５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１７７ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１８０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２２５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、ロフェコキシブの固体投与製剤は製剤中の各１ｍｇのロフェコキシブについて１９０ｈ＊ｎｇ／ｍｌから２１５ｈ＊ｎｇ／ｍｌの平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$に達する。

【０５３３】

ある側面において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤を対象に投与することによって男性または女性対象の痛み、発熱、または炎症を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、健康な女性対象への１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤の単回投与は、男性対象への同じ製剤の単回投与からもたらされるものよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、または３０％多大である平均Ｃｍａｘ血漿中濃度をもたらす。いくつかの態様において、健康な女性対象への１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤の単回投与は、男性対象への同じ製剤の単回投与からもたらされるものよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、または３０％多大である平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$をもたらす。

【０５３４】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１０ｍｇから５０ｍｇのロフェコキシブの固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、６５歳未満のコーカソイド対象における製剤の単回投与は、

６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも多大である平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$を達成する。いくつかの態様において、コーカソイド対象への１２．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む固体投与製剤の単回投与は、６５歳未満のアフリカ系アメリカ人対象への製剤の単回投与後に達成されるものよりも少なくとも１％、２％、５％、９％、または１０％多大である平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$をもたらす。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇから２５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２０ｍｇのロフェコキシブを含む。いくつかの態様において、製剤は２５ｍｇのロフェコキシブを含む。

【０５３５】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．２ｎｇ／ｍｌ、０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、または０．５ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、または１．０ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．３ｎｇ／ｍｌ、０．４ｎｇ／ｍｌ、０．５ｎｇ／ｍｌ、または０．６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．８ｎｇ／ｍｌ、２．０ｎｇ／ｍｌ、２．２ｎｇ／ｍｌ、または２．４ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約０．８ｎｇ／ｍｌ、０．９ｎｇ／ｍｌ、１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、または１．１６ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．７ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約１．０ｎｇ／ｍｌ、１．１ｎｇ／ｍｌ、１．２ｎｇ／ｍｌ、または１．３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に１５分で少なくとも約４．６ｎｇ／ｍｌ、５．０ｎｇ／ｍｌ、５．４ｎｇ／ｍｌ、または５．６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約２７ｎｇ／ｍｌ、２９ｎｇ／ｍｌ、３１ｎｇ／ｍｌ、または３３ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様にお

いて、本願において開示される主題は、１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４８ｎｇ／ｍｌ、５１ｎｇ／ｍｌ、５４ｎｇ／ｍｌ、または５６ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約４５ｎｇ／ｍｌ、４７ｎｇ／ｍｌ、４９ｎｇ／ｍｌ、または５１ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、１７．５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７４ｎｇ／ｍｌ、７９ｎｇ／ｍｌ、８４ｎｇ／ｍｌ、８９ｎｇ／ｍｌ、または９３ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約５８ｎｇ／ｍｌ、６２ｎｇ／ｍｌ、６６ｎｇ／ｍｌ、７０ｎｇ／ｍｌ、または７２ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２０ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１１２ｎｇ／ｍｌ、１１６ｎｇ／ｍｌ、または１２１ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約７８ｎｇ／ｍｌ、８５ｎｇ／ｍｌ、９２ｎｇ／ｍｌ、または９７ｎｇ／ｍｌの平均血漿中濃度を達成する。いくつかの態様において、本願において開示される主題は、２５ｍｇのロフェコキシブを含む固体投与製剤を投与することによって対象の痛み、発熱、または炎症を処置するための方法を提供し、製剤は、６５歳未満のヒト対象への製剤の単回投与後に４５分で少なくとも約１３３ｎｇ／ｍｌ、１３９ｎｇ／ｍｌ、１４５ｎｇ／ｍｌ、１５１ｎｇ／ｍｌ、または１５９ｎｇ／ｍｌの算術平均血漿中濃度を達成する。

具体的な組成物

【０５３６】

いくつかの態様において、主題は、１２．５、１７．５、２０、または２５ｍｇどれかのロフェコキシブを含有する即放性錠剤を包含する薬物製品を開示する。いくつかの態様において、錠剤は直径が７．２ｍｍの錠剤である。いくつかの態様において、錠剤は帯黄白色から明黄色、丸型、かつ素錠であり、マークを有さない。いくつかの態様において、本願において開示されるロフェコキシブ錠剤は経口投与のためである。いくつかの態様において、薬物製品はリキソリッド、口内崩壊錠剤、急速溶解錠剤、またはチュアブルを含まない。

【０５３７】

いくつかの態様において、経口投与のための各ロフェコキシブ錠剤は１２．５、１７．５、２０、または２５ｍｇどれかのロフェコキシブを含有する。いくつかの態様において、各ロフェコキシブ錠剤は次の不活性成分の１つ以上をもまた含有する：クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、および黄色顔料ブレンド。２５ｍｇ錠剤の１つの態様の定量的な組成ならびに各コンポーネントの機能および公定書ステータスが図１に列記されている。

【０５３８】

いくつかの態様において、顔料ブレンドは下の表４に列記される通りの３つの公定書材料から構成される。

【表４】

表4. 顔料ブレンドのコンポーネント

コンポーネント	標準の参照[a]
二酸化チタン	USP-NF, Ph. Eur.
黄酸化鉄	USP-NF
赤酸化鉄	USP-NF

USP = 米国薬局方 ; NF = 国民医薬品集 ; Ph. Eur. = 欧州薬局方

[a] 薬局方が参照されるときには, この薬局方の現行版が適用される。

【０５３９】

ロフェコキシブの製造に用いられる例示的な賦形剤が下の表５に列記されている。水は造粒媒体としてのみ用いられる。

【表５】

表5. ロフェコキシブ錠剤の賦形剤

賦形剤	公定書参照
クロスカルメロースナトリウム	USP-NF, Ph.Eur., JP
ヒドロキシプロピルセルロース	USP-NF, Ph. Eur., JP
ラクトース一水和物	USP-NF, Ph.Eur., JP
ステアリン酸マグネシウム	USP-NF, Ph.Eur., JP
微結晶セルロース	USP-NF, Ph.Eur., JP
黄色顔料ブレンド	
水	USP-NF, Ph.Eur.

USP = 米国薬局方 ; NF = 国民医薬品集 ; Ph. Eur. = 欧州薬局方 ; JP = 日本薬局方。

【０５４０】

表６Ａおよび６Ｂは各錠剤有効成分量の組成の例示的な態様を比較している。いくつかの態様において、錠剤重量は各有効成分量について２００ｍｇである。いくつかの態様において、錠剤有効成分量は、微結晶セルロース対ラクトース一水和物の１：１比を維持しながら最初の３つのコンポーネントの数量を変えることによって製造される。

【表６Ａ】

表6A. ロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	25-mg 錠剤		20-mg 錠剤		17.5-mg 錠剤		12.5-mg 錠剤	
	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg
顆粒内								
ロフェコキシブ[a]	12.50	25.0	10.00	20.0	8.75	17.5	6.25	12.5
ラクトースー水和物	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
微結晶セルロース	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	6.0	3.00	6.00	3.00	6.0	3.00	6.0
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
水	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]
顆粒外								
黄色顔料ブレンド	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0
トータル	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0

[a] ロフェコキシブの量は純度および含水量について調整され得るということに注意。
錠剤重量を維持するために用いられるラクトースー水和物および微結晶セルロースの量の調整がなされるであろう。

[b] 造粒のための水は湿潤物の乾燥によって除去される。

【表６Ｂ】

表6B. プロセスB2によって製造されるロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	25-mg 錠剤		20-mg 錠剤		17.5-mg 錠剤		12.5-mg 錠剤	
	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg
顆粒内								
ロフェコキシブ[a]	12.50	25.0	10.00	20.0	8.75	17.5	6.25	12.5
ラクトースー水和物	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
微結晶セルロース	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	6.0	3.00	6.00	3.00	6.0	3.00	6.0
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
水	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]
黄色顔料ブレンド	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6
顆粒外								
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0
トータル	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0

[a] ロフェコキシブの量は純度および含水量について調整され得るということに注意。
錠剤重量を維持するために用いられるラクトースー水和物および微結晶セルロースの量の調整がなされるであろう。

[b] 造粒のための水は湿潤物の乾燥によって除去される。

【０５４１】

いくつかの態様において、ロフェコキシブは、ケンブリッジ構造データベースに報告されている唯一の構造の単一の結晶形態（形態Ａ）である（Groom CR, Bruno MP, Lightfoot SC, et al. The Cambridge Structural Database. Acta Cryst. 2016;B72:171-179.（エントリーＣＡＸＭＵＪ：https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Compound=Rofecoxib&DatabaseToSearch=Published）。ロフェコキシブは水には事実上不溶である（溶解度＜０．１ｍｇ／ｍＬ）。ロフェコキシブはイオン化可能な部分を有さず、塩を形成し得ない；ロフェコキシブの溶解度はｐＨを変化させることによって増大させられ得ない。よって、いくつかの態様においては、溶解速度を増大させるために、ロフェコキシブは製造プロセスの最終ステップにおいて微粒子化され

る。

ロフェコキシブ錠剤の製造プロセスおよびプロセスコントロールの記載

【０５４２】

ロフェコキシブ顆粒および爾後のロフェコキシブ錠剤を製造するために用いられる具体的なプロセスはプロセスＢ１であり、これは下に記載され、図１で図解されている。プロセス命名法は下付きの番号を有する文字からなる。文字は、大きな変更が開発の間にプロセスになされるときにインデックス化される；下付きの番号は小さな変更がなされるときにインデックス化される。

ロフェコキシブ顆粒の例示的な調製：

【０５４３】

ステップ１Ｇ：ラクトース一水和物およびロフェコキシブをブレンドする。

【０５４４】

ステップ２Ｇ：造粒機が仕込まれる際に、ラクトース－ロフェコキシブブレンド、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびクロスカルメロースナトリウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。

【０５４５】

ステップ３Ｇ：乾燥粉末を高剪断造粒機によって混合する。

【０５４６】

ステップ４Ｇ：混合しながら、造粒の水を高剪断造粒機の内容に噴霧する。造粒の水の目標量は造粒機内の乾燥粉末の質量に対して相対的に３２％である。追加される水の実際の量は変わり得る。

【０５４７】

ステップ５Ｇ：湿潤顆粒を造粒機から適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルに排出する。湿潤顆粒をミリングする。

【０５４８】

ステップ６Ｇ：湿式ミリングされた顆粒を流動層乾燥機によって乾燥する。

【０５４９】

ステップ７Ｇ：適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルを用いて乾燥した顆粒をミリングする。

【０５５０】

ロフェコキシブ錠剤の例示的調製：

【０５５１】

ステップ１Ｔ：クロスカルメロースナトリウムおよび顔料をブレンドする。

【０５５２】

ステップ２Ｔ：ブレンダーが仕込まれる際に、ロフェコキシブ顆粒、クロスカルメロースナトリウム－顔料ブレンド、およびステアリン酸マグネシウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。１つよりも多くの造粒バッチがこのステップに用いられ得るということに注意。

【０５５３】

ステップ３Ｔ：粉末をブレンドする。

【０５５４】

ステップ４Ｔ：ブレンドされた粉末を錠剤に圧縮する。

【０５５５】

ステップ５Ｔ：錠剤を除塵および金属検査する。図１３Ａ～Ｂはロフェコキシブ錠剤製造プロセス$Ｂ_{1}$のフロー図を示す。

【０５５６】

いくつかの態様、例えば表６Ｂに記載される錠剤の形成において、顔料は錠剤の形成に先立つロフェコキシブ顆粒の調製において追加され得る。

崩壊剤および溶解速度

【０５５７】

錠剤または顆粒剤製剤中に包含される崩壊剤は、液体および体液との接触によって前記錠剤または顆粒剤の崩壊を促進し得る助剤である。それらは粗い断片へのおよびさらにより小さい粒子への錠剤の向上した溶解に至り得るので、崩壊剤は固体製剤においては必須の賦形剤である。崩壊剤は、終局的には、固体薬物製剤の活性成分が液体または体液と十分に相互作用することおよび溶液を形成することをもたらす。一般的に、より高い錠剤密度はより不良な溶解度プロファイルと関連する。よって、錠剤への崩壊剤の追加はそれらの所望の急速な溶解または崩壊および溶解を促進する。いくつかの態様において、本願に記載される製剤はさらに顆粒コンポーネントと顆粒外コンポーネントとを包含し、顆粒コンポーネントはロフェコキシブと１つ以上の崩壊剤とを包含する顆粒内コンポーネントを包含し、顆粒外コンポーネントは１つ以上の崩壊剤を包含する。いくつかの態様において、製剤中のロフェコキシブは約１０～１２μｍのｄ９０粒子径、約３～４μｍのｄ５０粒子径、および約０．５～１．０μｍのｄ１０粒子径を有する。

【０５５８】

本願に記載される薬学的に許容され得る製剤のいくつかの態様において、製剤の顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせを包含し得る。いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約０．５％（ｗ／ｗ）、約１％（ｗ／ｗ）、約２％（ｗ／ｗ）、約３％（ｗ／ｗ）、約４％（ｗ／ｗ）、約５％（ｗ／ｗ）、約６％（ｗ／ｗ）、約７％（ｗ／ｗ）、約８％（ｗ／ｗ）、約９％（ｗ／ｗ）、または約１０％（ｗ／ｗ）である。

【０５５９】

本願に記載される薬学的に許容され得る製剤のいくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤はデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせを包含し得る。いくつかの態様において、顆粒外コンポーネント中の１つ以上の崩壊剤は製剤の約０．５％（ｗ／ｗ）、約１％（ｗ／ｗ）、約２％（ｗ／ｗ）、約３％（ｗ／ｗ）、約４％（ｗ／ｗ）、約５％（ｗ／ｗ）、約６％（ｗ／ｗ）、約７％（ｗ／ｗ）、約８％（ｗ／ｗ）、約９％（ｗ／ｗ）、約１０％（ｗ／ｗ）である。

【０５６０】

いくつかの態様において、顆粒コンポーネント中の崩壊剤および顆粒外コンポーネント中の崩壊剤は一緒になって製剤の約１％（ｗ／ｗ）、約２％（ｗ／ｗ）、約３％（ｗ／ｗ）、約４％（ｗ／ｗ）、約５％（ｗ／ｗ）、約６％（ｗ／ｗ）、約７％（ｗ／ｗ）、約８％（ｗ／ｗ）、約９％（ｗ／ｗ）、約１０％（ｗ／ｗ）、約１１％（ｗ／ｗ）、約１２％（ｗ／ｗ）、約１３％（ｗ／ｗ）、約１４％（ｗ／ｗ）、約１５％（ｗ／ｗ）である。

【０５６１】

経口錠剤などの固体製剤の溶解速度は、所与の量の時間に溶液に入る薬物の割合を言う。本願に記載される薬学的に許容され得る製剤のいくつかの態様において、経口錠剤は、約１５分でロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約１００％の溶解速度を提供する。

【０５６２】

いくつかの態様において、溶解速度は、約１％ＳＤＳ中において、約４０ｒｐｍ、約４５ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ、約５５ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ、約６５ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ、約７５ｒｐｍ、約８０ｒｐｍ、約８５ｒｐｍ、約９０ｒｐｍ、約９５ｒｐｍのパドルスピードで、約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、約１．５％ＳＤＳ中において、約４０ｒｐｍ、約４５ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ、約５５ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ、約６５ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ、約７５ｒｐｍ、約８０ｒｐｍ、約８５ｒｐｍ、約９０ｒｐｍ、約９５ｒｐｍのパドルスピードで、約３７．０℃±０．５

℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度は、約２％ＳＤＳ中において、約４０ｒｐｍ、約４５ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ、約５５ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ、約６５ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ、約７５ｒｐｍ、約８０ｒｐｍ、約８５ｒｐｍ、約９０ｒｐｍ、約９５ｒｐｍのパドルスピードで、約３７．０℃±０．５℃の温度で測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置を用いて測定される。いくつかの態様において、溶解速度はＵＳＰ　ＩＩ型装置によって９００ｍＬの２％ＳＤＳ、５０ｒｐｍのパドルスピード、および３７．０℃±０．５°の温度を用いて測定される。

【０５６３】

いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４０％（ｗ／ｗ）対約６０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約４５％（ｗ／ｗ）対約５５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５０％（ｗ／ｗ）対約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約５５％（ｗ／ｗ）対約４５％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、顆粒崩壊剤対顆粒外崩壊剤の比は約６０％（ｗ／ｗ）対約４０％（ｗ／ｗ）である。

経口製剤の造粒プロセスおよび顆粒

【０５６４】

造粒は、粉末または固体物質からの顆粒の形成のプロセスであり、顆粒の（ｏｒ）一貫性を有する材料を生成する。このプロセスは薬物の経口投与のための錠剤を生成するために医薬品産業において高度に用いられる。造粒のプロセスは一般的には非常に微細な粒子からより大きい顆粒への集塊化を言う。生成する顆粒のサイズはそれらの意図される爾後の使用に依存し、２０ｍｍから４ｍｍまで大きく変わり得る。

【０５６５】

造粒プロセスの過程においては、１つ以上の粉末物質からの粒子が組み合わせられて顆粒を形成し得る。圧縮によってまたは結合剤を用いることによって、結合が造粒のプロセスにおいてこれらの粒子間に形成され得る。爾後に、これは具体的な所定の限界内の錠剤またはペレットが形成されることを許す。

【０５６６】

本願に記載される薬学的に許容され得る製剤のいくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３５％、または少なくとも約４０％は約７５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、または少なくとも約６０％が約１５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、または少なくとも約８０％が約２５０μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％が約４２５μｍ未満である。いくつかの態様において、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は顆粒に製剤され、顆粒の少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％が約１０００μｍ未満である。顆粒に製剤されることに先立って、ロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩は微粒子化され得る。いくつかの態様において、製剤に用いられるロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の粒子径分布は次の通りである：ａ）ｄ９０粒子径は約１２μｍ、１１μｍ、１０μｍ、９μｍ、８μｍ、７μｍ、６μｍ、５μｍ、または４μｍ未満であり；ｂ）ｄ５０粒子径は約４μｍ、３μｍ、２μｍ、または１μｍ未満であり；ｃ）ｄ１０粒子径は約１μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、または０．５μｍ未満である。いくつかの態様において、製剤に用いられるロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩の粒子径分布は次の通りである

：ａ）ｄ９０粒子径は約１０～１２μｍであり；ｂ）ｄ５０粒子径は約３～４μｍであり；ｃ）ｄ１０粒子径は約０．５～１．０μｍである。

追加のコンポーネント

【０５６７】

本願において提示される薬学的に許容され得る製剤は、さらに、医薬製剤の分野で公知の広い種々の賦形剤から選択される１つ以上の追加のコンポーネントを含み得る。錠剤またはカプセルの所望の特性に従って、いくつもの成分が、本発明の組成物を調製することへのそれらの公知の使用に基づいて単独でまたは組み合わせで選択され得る。

希釈剤

【０５６８】

希釈剤は錠剤などの固体製剤におけるフィラーとして機能する。フィラーは固体製剤の重量を増大させ、内容の均一性を改善する。本願に記載される薬学的に許容され得る製剤のいくつかの態様において、１つ以上の希釈剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。１つ以上の希釈剤は、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、乾燥デンプン、粉砂糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、一水和物、微結晶セルロース、およびそれらの組み合わせを包含する。

【０５６９】

いくつかの態様において、ラクトース一水和物希釈剤は製剤の約２５％（ｗ／ｗ）、３０％（ｗ／ｗ）、約３２％（ｗ／ｗ）、約３４％（ｗ／ｗ）、約３５％（ｗ／ｗ）、約３７％（ｗ／ｗ）、約３９％（ｗ／ｗ）、約４０％（ｗ／ｗ）、約４２％（ｗ／ｗ）、約４４％（ｗ／ｗ）、約４５％（ｗ／ｗ）、約４７％（ｗ／ｗ）、約４９％（ｗ／ｗ）、または約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、微結晶セルロース希釈剤は製剤の約３０％（ｗ／ｗ）、約３２％（ｗ／ｗ）、約３４％（ｗ／ｗ）、約３５％（ｗ／ｗ）、約３７％（ｗ／ｗ）、約３９％（ｗ／ｗ）、約４０％（ｗ／ｗ）、約４２％（ｗ／ｗ）、約４４％（ｗ／ｗ）、約４５％（ｗ／ｗ）、約４７％（ｗ／ｗ）、約４９％（ｗ／ｗ）、または約５０％（ｗ／ｗ）である。いくつかの態様において、希釈剤は製剤の約７０％（ｗ／ｗ）、約７２％（ｗ／ｗ）、約７４％（ｗ／ｗ）、約７５％（ｗ／ｗ）、約７７％（ｗ／ｗ）、約７９％（ｗ／ｗ）、約８０％（ｗ／ｗ）、約８２％（ｗ／ｗ）、約８４％（ｗ／ｗ）、約８５％（ｗ／ｗ）、約８７％（ｗ／ｗ）、または約８９％（ｗ／ｗ）である。

結合剤

【０５７０】

医薬活性成分および不活性成分を凝集性のミックスとして一緒に保つために、結合剤が固体経口剤形の製剤に用いられ得る。いくつかの態様において結合剤の少なくともある部分は顆粒コンポーネント中にある。いくつかの態様において、１つ以上の結合剤は、デンプン、ゼラチン、糖、ガム、ワックス、水、アルコール、セルロース、アカシアガム、トラガカント、コーンスターチ、メチルセルロース、パンワールガム、ガティガム、サイリウムハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびそれらの組み合わせを包含する。いくつかの態様において、結合剤は製剤の約０．５％（ｗ／ｗ）、約１％（ｗ／ｗ）、約１．５％（ｗ／ｗ）、約２％（ｗ／ｗ）、約２．５％（ｗ／ｗ）、約３％（ｗ／ｗ）、約３．５％（ｗ／ｗ）、約４％（ｗ／ｗ）、約４．５％（ｗ／ｗ）、約５％（ｗ／ｗ）、約５．５％（ｗ／ｗ）、約６％（ｗ／ｗ）である。

着色料

【０５７１】

着色料を固体経口製剤に追加することの最も重要な理由の１つは、異なる薬の間の患者の混同およびエラーを防止することである。いくつかの態様において、１つ以上の着色料の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。１つ以上の着色料は黄色顔料ブ

レンドを包含し得る。いくつかの態様において、着色料は製剤の約０．２０％（ｗ／ｗ）、約０．２５％（ｗ／ｗ）、約０．３０％（ｗ／ｗ）、約０．３５％（ｗ／ｗ）、約０．４０％（ｗ／ｗ）、約０．４５％（ｗ／ｗ）、約０．５０％（ｗ／ｗ）、約０．５５％（ｗ／ｗ）、約０．６０％（ｗ／ｗ）、約０．６５％（ｗ／ｗ）、または約０．７０％（ｗ／ｗ）である。

滑沢剤

【０５７２】

いくつかの態様において、滑沢剤の少なくともある部分は顆粒外コンポーネント中にある。いくつかの態様において、１つ以上の滑沢剤はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、金属系ステアリン酸塩、水添野菜油、およびポリエチレングリコール、コーンスターチ、ホウ酸、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらのいずれかの組み合わせを包含する。いくつかの態様において、滑沢剤は製剤の約０．０５％（ｗ／ｗ）、約０．１０％（ｗ／ｗ）、約０．２０％（ｗ／ｗ）、約０．３０％（ｗ／ｗ）、約０．４０％（ｗ／ｗ）、約０．５０％（ｗ／ｗ）、約０．６０％（ｗ／ｗ）、約０．７０％（ｗ／ｗ）、約０．８０％（ｗ／ｗ）、約０．９０％（ｗ／ｗ）、約１％（ｗ／ｗ）、または約１．２％（ｗ／ｗ）、または約２％（ｗ／ｗ）、または約３％（ｗ／ｗ）である。

製剤

【０５７３】

ある側面において、本願において提供される薬学的に許容され得る製剤は、その薬学的に許容され得る塩または溶媒和物として製剤され得る。いくつかの態様において、本願において提供される高度に純粋なロフェコキシブまたはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む本願において提供される薬学的に許容され得る製剤は、賦形剤を包含し得る。別様に、その全体が参照によって本願に組み込まれるＵ．Ｓ．特許Ｎｏ．６，０６３，８１１に記載されている通り製剤され得る。Ｕ．Ｓ．特許Ｎｏ．６，０６３，８１１の例２、２ａ、２ｂ、および２ｃに規定されている製剤を包含するが、これらに限定されない。本願において用いられる用語「薬学的に許容され得る塩」は、本願に記載される主題の化合物の相対的に非毒性の無機および有機酸塩を言う。これらの塩は、本願に記載される主題の化合物の最終的な単離および精製の間にその場で、またはその遊離塩基形態の本願に記載される主題の精製された化合物を好適な有機もしくは無機酸と別個に反応させることと、それゆえに形成される塩を単離することとによって、調製され得る。代表的な塩は、臭化水素酸、塩酸、硫酸、重硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、吉草酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、安息香酸、乳酸、リン酸、トシル酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、ナフチル酸（ｎａｐｔｈｙｌａｔｅ）、メシル酸、グルコヘプトン酸、ラクトビオン酸、およびラウリルスルホン酸塩、ならびに同類を包含する。例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，（１９７７）“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６:１-１９を見よ。

【０５７４】

本願において開示される化合物の薬学的に許容され得る塩は、例えば非毒性の有機または無機酸からの化合物の従来の非毒性の塩または第四級アンモニウム塩を包含するが、これらに限定されない。例えば、かかる従来の非毒性の塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、および同類から導出されるもの；ならびに有機酸、例えば酢酸、ブタン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸（ｉｓｏｔｈｉｏｎｉｃ）、および同類から調製される塩を包含する。

【０５７５】

いくつかの態様において、本願に記載される主題の化合物は１つ以上の酸性官能基を含

有し得、それゆえに、薬学的に許容され得る塩基との薬学的に許容され得る塩を形成することができる。これらの場合に、用語「薬学的に許容され得る塩」は、本願に記載される主題の化合物の相対的に非毒性の無機および有機塩基添加塩を言う。同様に、これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にその場で、あるいはその遊離酸形態の精製された化合物を好適な塩基、例えば薬学的に許容され得る金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩と、アンモニアと、または薬学的に許容され得る有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと別個に反応させることによって、調製され得る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩、ならびに同類を包含する。塩基添加塩の形成にとって有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、および同類を包含する。例えばBerge et al., 上記を見よ。

【０５７６】

本願に記載される主題の製剤は、経口投与にとって好適なものを包含するが、これらに限定されない。製剤は便利にはユニット剤形として提示され得、製薬の分野において周知のいずれかの方法によって調製され得る。単一の剤形を生成するために担体または賦形剤材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置されようとするホストおよび具体的な投与モードに依存して変わるであろう。単一の剤形を生成するために担体または賦形剤材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、一般的には、治療効果を生成する化合物の量であろう。一般的には、１００％のうち、この量は約１％から約９９％、好ましくは約５％から約７０％、最も好ましくは約１０％から約３０％の活性成分の範囲であろう。

【０５７７】

これらの薬学的に許容され得る製剤または組成物を調製する方法は、本願に記載される主題の化合物を担体または賦形剤および任意に１つ以上の補助的な成分と結びつけるステップを包含する。一般的に、製剤は、本願に記載される主題の化合物を液体担体もしくは賦形剤、または微細に分割された固体担体もしくは賦形剤、あるいは両方と均一にかつ密接に結びつけることと、必要な場合にはそれから製品を成形することとによって調製される。

【０５７８】

経口投与にとって好適な本願に記載される主題の製剤は、カプセル、カシェ、丸剤、錠剤、ロゼンジ（香味つきのベース（ｂａｓｉｓ）、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントを用いる）、粉末、顆粒の、または水系のもしくは非水系の液体による溶液もしくは懸濁液としての、または水中油滴型もしくは油中水滴型液体エマルションとしての、またはエリキシルもしくはシロップとしての、またはパスティーユとしての（不活性のベース、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアを用いる）、ならびに／または口内洗浄液および同類としての形態であり得、それぞれが所定の量の本願に記載される主題の化合物を活性成分として含有する。本願に記載される主題の化合物はボーラス、舐剤、またはペーストとしてもまた投与され得る。

【０５７９】

経口投与のための本願に記載される主題の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣剤、粉末、顆粒、および同類）では、活性成分は、１つ以上の薬学的に許容され得る担体または賦形剤、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および／または次のいずれかと混合される：フィラーまたはエクステンダー、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸；結合剤、例えば、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシア；ヒューメクタント、例えばグリセロール；崩壊剤、例えばアガー・アガー、炭酸カルシウム、馬鈴薯またはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸、炭酸ナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウム；溶解遅延剤、例えばパラフィン；吸収加速剤、例えば第四級アンモニウム化合物；濡れ剤、例えば、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、セチルアルコール、モノステアリ

ン酸グリセロール、およびポリエチレンオキシド－ポリブチレンオキシドコポリマー；吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物；ならびに着色料。カプセル、錠剤、および丸剤のケースでは、薬学的に許容され得る製剤は緩衝剤をもまた含有し得る。類似の型の薬学的に許容され得る固体製剤は、フィラーとしてソフトおよびハードの充填ゼラチンカプセルにラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコール、ならびに同類などの賦形剤を用いてもまた使用され得る。

【０５８０】

錠剤は、圧縮またはモールド成形によって、任意に１つ以上の補助的な成分または賦形剤によって作られ得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプチルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存料、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性または分散剤を用いて調製され得る。モールド成形された錠剤は、不活性な液体希釈剤によって湿った粉末化合物の混合物を好適な機械によってモールド成形することによって作られ得る。

【０５８１】

本願に記載される主題の薬学的に許容され得る製剤の錠剤および他の固体剤形、例えば糖衣剤、カプセル、丸剤、および顆粒は、任意に、割線入れまたはコーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬製剤分野において周知の他のコーティングによって調製され得る。また、それらは、例えば所望の放出プロファイルを提供するための種々の割合のヒドロキシプチルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、および／またはマイクロスフェアを用いて、その中の活性成分の遅いまたはコントロールされた放出を提供するようにして製剤され得る。それらは、例えば細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用の直前に滅菌水または何らかの他の無菌の注射用媒体中に溶解させられ得る無菌の固体製剤の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの製剤は任意に乳白剤をもまた含有し得、それらが活性成分（単数または複数）を胃腸管のある部分においてのみまたは選好的に任意に遅延した様式で放出する製剤であり得る。用いられ得る包埋製剤の例はポリマー物質およびワックスを包含する。活性成分は、適当な場合には上に記載されている賦形剤の１つ以上を有するマイクロカプセル化形態でもまたあり得る。

【０５８２】

本願において開示される主題の化合物の経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容され得るエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、当分野において普通に用いられる不活性な希釈剤、例えば、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプチルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プチレングリコール、１，３－プチレングリコール、油（特に、綿実、落花生、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。加えて、シクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンまたはスルホプチルエーテル－β－シクロデキストリンが化合物を可溶化するために用いられ得る。

【０５８３】

不活性な希釈剤の他に、経口製剤は、アジュバント、例えば濡れ剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香味料、着色料、芳香剤、ならびに保存料をもまた包含し得る。

【０５８４】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物のよ

うな懸濁剤を含有し得る。

【０５８５】

本願において開示される主題の化合物が医薬品としてヒトおよび動物に投与されるときには、それらは、それ自体で、または例えば０．１％から９９．５％（より好ましくは０．５％から９０％）の活性成分を薬学的に許容され得る担体との組み合わせで含有する薬学的に許容され得る製剤として与えられ得る。

【０５８６】

本願において開示される主題の化合物および薬学的に許容され得る製剤は組み合わせ治療に使用され得る。つまり、化合物および薬学的に許容され得る製剤は、１つ以上の他の所望の治療薬または医学的手続きと併用、先立って、または爾後に投与され得る。組み合わせレジメンに使用するべき治療（治療薬または手続き）の具体的な組み合わせは、所望の治療薬および／または手続きの適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れるであろう。使用される治療は同じ障害について所望の効果を達成し得るということもまた了解されるであろう（例えば、本願において開示される主題の化合物は別の抗癌剤と併用投与され得る）。

【０５８７】

いくつかの態様において、本願において開示される主題の化合物は、化合物を忍容し得る哺乳動物（例えばヒト、家畜、および飼育動物）、競走馬、鳥、トカゲ、およびいずれかの他の生物の関節炎状態を処置するために用いられ得る。

【０５８８】

本願において開示される主題は、本願において開示される主題の薬学的に許容され得る製剤の成分の１つ以上を充填された１つ以上の容器を含む医薬パックまたはキットをもまた提供する。任意に、かかる容器（単数または複数）には、医薬品または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府当局によって定められた形態の注意書きが付属し得る。この注意書きは、ヒト投与についての製造、使用、または販売の当局による承認を反映する。

【０５８９】

濡れ剤、乳化剤、および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド－ポリブチレンオキシドコポリマー、ならびに着色料、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料、および芳香剤、保存料、ならびに抗酸化剤もまた、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤中に存在し得る。

【０５９０】

１つの態様では、本願に記載される主題の方法に従って有用な薬学的に許容され得る製剤は、医薬的な使用にとって好適ないずれかの様式で製剤され得る。

【０５９１】

１つの態様では、本願において開示される主題の製剤は、薬学的に許容され得る溶液として投与され得る。これらは、定型的には、薬学的に許容され得る濃度の塩、緩衝剤、保存料、適合性の担体、アジュバント、賦形剤、および任意に他の治療成分を含有し得る。

投与

【０５９２】

本願において開示される主題のいくつかの側面には、有効量の薬学的に許容され得る製剤を対象に投与して特定のアウトカムを達成することが関わる。

【０５９３】

治療への使用のためには、化合物が適当な標的細胞によって取り込まれることを許すいずれかのモードによって、有効量の化合物が対象に投与され得る。本願に記載される主題の許容され得る医薬製剤を「投与」することは、当業者に公知のいずれかの手段によって達成され得る。

【０５９４】

本願において開示される主題の方法に用いられる製剤中に包含される化合物の濃度は、約１ｎＭから約１００ｍＭの範囲であり得る。有効なドーズは約１０ピコモル／ｋｇから

約１００マイクロモル／ｋｇの範囲であると信じられる。

【０５９５】

本願において開示される薬学的に許容され得る製剤はドーズユニットで調製および投与され得る。固体のドーズユニットは錠剤、カプセル、粉末、および座剤である。患者の処置には、化合物の活性、投与の様式、投与の目的（すなわち、予防または治療）、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に依存して、異なるドーズが必要であり得る。所与のドーズの投与は、個々のドーズユニットまたはさもなければいくつかのより小さいドーズユニットの形態での単回投与によって両方で実施され得る。数日、数週、または数ヶ月の特定のインターバルで離れたドーズの繰り返しのおよび複数回の投与もまた、本願に記載される主題によって企図される。

【０５９６】

本願に記載される薬学的に許容され得る製剤は、それ自体で（ニートで）または薬学的に許容され得る塩の形態で投与され得る。医療に用いられるときには、塩は薬学的に許容され得るべきであるが、薬学的に許容されない塩はその薬学的に許容され得る塩を調製するために便利に用いられ得る。かかる塩は次の酸から調製されるものを包含するが、これらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、かかる塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類塩、例えばカルボン酸基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩として調製され得る。

【０５９７】

本願において開示される主題に有用な化合物は、２つよりも多くのかかる化合物の混合物として送達され得る。混合物は、さらに、化合物の組み合わせに加えて１つ以上のアジュバントを包含し得る。

【０５９８】

種々の投与経路が利用可能であり得る。選択される具体的なモードは、当然のことながら、選択される具体的な化合物、対象の年齢および全般的健康ステータス、処置されようとする具体的な状態、ならびに治療上の効能に要求される用量に依存するであろう。一般的に言って、本願に記載される主題の方法は、臨床的に許容されない有害な効果を引き起こすことなしに有効なレベルの応答を生成するいずれかのモードを意味する医学的に許容され得るいずれかの投与モードを用いて実施され得る。好ましい投与モードは上で論じられている。

【０５９９】

製剤は便利にはユニット剤形として提示され得、製薬の分野において周知の方法のいずれかによって調製され得る。全ての方法は、化合物を１つ以上の補助的な成分に当たる担体と結びつけるステップを包含する。一般的に、製剤は、化合物を液体担体、微細に分割された固体担体、または両方と均一にかつ密接に結びつけることと、必要な場合にはそれから製品を成形することとによって調製される。

【０６００】

他の送達システムは時間放出、遅延放出、または徐放送達システムを包含し得る。かかるシステムは化合物の繰り返しの投与を回避し、対象および医者にとっての便宜を増大させ得る。多くの型の放出送達システムが利用可能であり、当業者には公知である。それらは、ポリマーベースシステム、例えばポリ（ラクチド－グリコリド）、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ酸無水物を包含する。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセルは例えばＵ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．５，０７５，１０９に記載されている。送達システムは：ステロールを包含する脂質、例えばコレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸、または中性脂肪、例えばモノ、ジ、およびトリグリセリド；ハイドロゲル放出システム；サイラスティックシステム；ペプチドに基づくシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を用いる圧縮錠剤；部分融合インプラント；および同類であ

る非ポリマーシステムをもまた包含する。具体的な例は：（ａ）本願に記載される主題の薬剤がＵ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，４５２，７７５、４，６７５，１８９、および５，７３６，１５２に記載されているものなどのマトリックス中の形態で含有される浸食システム、ならびに（ｂ）活性コンポーネントがＵ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．３，８５４，４８０、５，１３３，９７４、および５，４０７，６８６に記載されているポリマーからコントロールされた速度で浸透する拡散システムを包含するが、これらに限定されない。

【０６０１】

１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブの薬学的に許容され得る製剤は、限定なしに経口を包含する種々の様式で投与され得る。薬物が投与されるであろう形態（例えば錠剤、カプセル、溶液、懸濁液、エマルション）は、それが投与される経路に依存するであろう。１つの側面では、本願において開示される主題は、本願において提供される実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体とを含む薬学的に許容され得る製剤を包含し、薬学的に許容され得る製剤は錠剤の形態であり、本願において提供されるロフェコキシブの量は１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、または２５ｍｇである。別の側面においては、本願において開示される主題は、本願において提供される実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的に許容され得る製剤を包含し、薬学的に許容され得る製剤は錠剤の形態であり、本願において提供されるロフェコキシブの量は約１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、５ｍｇ、６．２５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、または７０ｍｇである。

【０６０２】

別の側面においては、本願において開示される主題は、本願において提供される実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブと薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的に許容され得る製剤を包含し、薬学的に許容され得る製剤は錠剤の形態であり、本願において提供されるロフェコキシブの量は約０．１０ｍｇ／ｋｇ、０．１５ｍｇ／ｋｇ、０．２０ｍｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．３０ｍｇ／ｋｇ、０．３５ｍｇ／ｋｇ、０．４０ｍｇ／ｋｇ、０．４５ｍｇ／ｋｇ、０．５０ｍｇ／ｋｇ、０．５５ｍｇ／ｋｇ、０．６０ｍｇ／ｋｇ、０．６５ｍｇ／ｋｇ、または０．７０ｍｇ／ｋｇである。

【０６０３】

１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、製剤の投与に関連する心血管および／または胃腸リスクについて患者に警告する指示書きのセットと共にパッケージングされ得る。

【０６０４】

ヒトの医学的使用および獣医学的使用両方について、本願に記載される主題に従う化合物の製剤は、典型的には、薬学的に許容され得る担体と結びつけてかかる化合物を包含する。

【０６０５】

本願において用いられる言い回し「薬学的に許容され得る担体」は、１つの臓器または体の部分から別の臓器または体の部分に対象の医薬的な薬剤を運搬または輸送することに関わる薬学的に許容され得る材料、製剤、または基剤、例えば固体フィラー、希釈剤、賦形剤、またはカプセル化材料を包含するが、これらに限定されない。製剤の他の成分と適合性でありかつ患者にとって害ではないという意味で、各担体は「許容」されなければならない。薬学的に許容され得る担体としての用をなし得る材料のいくつかの例は：糖、例えばラクトース、グルコース、およびスクロース；デンプン、例えばコーンスターチおよび馬鈴薯デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；およびタルク；賦形剤、例えばココアバターおよび座剤ワックスを包含する。用語「担体」は、適用を容易化するために活性成分が組み合わせられる天然または合成の有機ま

たは無機成分を意味する。また、薬学的に許容され得る製剤のコンポーネントは、所望の医薬的な効率を実質的に損なうであろう相互作用がないような様式で、本主題の化合物とかつ互いと混ぜ合わせられることができる。

【０６０６】

本願に記載される主題の化合物と適合性でありかつレシピエントにとって有害性ではないという意味で、担体は「許容され得る」べきである。この点で、薬学的に許容され得る担体は、医薬品投与と適合性のいずれかおよび全ての溶媒、分散媒、コーティング、吸収遅延剤、および同類を包含することを意図される。薬学的に活性な物質のためのかかる媒体および薬剤の使用は当分野において公知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性化合物と不適合性である限りを例外として、製剤へのその使用が企図される。補足的な活性化合物（本願において開示される主題に従って同定もしくは設計され、および／または当分野において公知）もまた製剤に組み込まれ得る。製剤は便利にはユニット剤形として提示され得、製薬の分野において周知の方法のいずれかによって調製され得る。一般的に、いくつかの製剤は、化合物を液体担体もしくは微細に分割された固体担体または両方と結びつけることと、必要な場合にはそれから製品を所望の製剤に成形することとによって調製される。本願において開示される主題の薬学的に許容され得る製剤は、その意図される投与経路と適合性であるように製剤されるべきである。溶液または懸濁液は次のコンポーネントを包含し得る：無菌の希釈剤、例えば水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒；抗細菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝剤、例えば酢酸、クエン酸、またはリン酸、および張度の調整のための薬剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。ｐＨは酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムによって調整され得る。

【０６０７】

経口投与のための有用な溶液は、例えばRemington’s Pharmaceutical Sciences, 18th ed.（Mack Publishing Company, 1990）に記載されている医薬品分野において周知の方法のいずれかによって調製され得る。経口投与にとって好適な本願に記載される主題の製剤は：それぞれが所定の量の薬物を含有する個別的なユニット、例えばカプセル、ゼラチンカプセル、分包剤、錠剤、トローチ、またはロゼンジ；粉末もしくは顆粒製剤；水系の液体もしくは非水系の液体による溶液もしくは懸濁液；または水中油滴型エマルションもしくは油中水滴型エマルションの形態であり得る。錠剤は、薬物を任意に１つ以上の補助的な成分と共に圧縮またはモールド成形することによって作られ得る。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動する形態の薬物を好適な機械によって圧縮することによって調製され得、任意に、結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、表面活性、または分散剤によって混合される。モールド成形された錠剤は、不活性な液体希釈剤によって湿った粉末薬物および好適な担体の混合物を好適な機械によってモールド成形することによって作られ得る。

【０６０８】

経口製剤は、一般的には、不活性な希釈剤または可食の担体を包含する。経口の治療投与の目的では、活性化合物は賦形剤に組み込まれ得る。口内洗浄液としての使用のために流体担体を用いて調製される経口製剤は、流体担体中に化合物を包含し、経口的に適用され、クチュクチュされ、吐き出されるかまたは嚥下される。薬学的に適合性の結合剤および／またはアジュバント材料が製剤の一部として包含され得る。錠剤、丸剤、カプセル、トローチ、および同類は、次の成分または類似の性質の化合物のいずれかを含有し得る：結合剤、例えば微結晶セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンもしくはラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ）、もしくはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステロテス（Ｓｔｅｒｏｔｅｓ）；流動化剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味料、例えばスクロースもしくはサッカリン；または香味料、例えばペパーミント、サリチル酸メ

チル、もしくはオレンジ香味料。

【０６０９】

投与の容易さおよび用量の均一性のために、経口製剤はユニット剤形で製剤され得る。ユニット剤形は、処置されるべき対象のための一単位の用量として適した物理的に個別的なユニットを言う；各ユニットは、要求される医薬的な担体と結びつけて、所望の治療効果を生成するように計算された所定の数量の活性化合物を含有する。本願において開示される主題のユニット剤形の仕様は、活性化合物の固有の特性および達成されるべき治療効果、ならびに個々の処置のためにかかる活性化合物を調合する分野の内在的な限定によって指定され、それらに直接的に依存する。

使用の方法

【０６１０】

本願において提示される実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、ヒトの状態または疾患の処置または防止に用いられ得る。

【０６１１】

１つの側面では、本願において開示される主題は、好都合な不純物プロファイルを有するロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤を対象に投与して、次の１つを包含するがこれらに限定されない疾患または状態を処置または防止することを包含する：変形性関節症、関節リウマチ、無痛覚症、全身型若年性特発性関節炎、片頭痛または頭痛、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、急性痛、および機能性月経困難症。別の側面においては、疾患または状態は線維筋痛症である。別の側面においては、疾患または状態は腰痛（例えば慢性腰痛）である。別の側面においては、疾患または状態は乾癬性関節炎である。

【０６１２】

他の側面においては、疾患または状態は、フォン・ヴィレブランド欠乏症に関連する片頭痛を包含する出血障害によって引き起こされる状態に関連する痛みである。別の側面においては、フォン・ヴィレブランド欠乏症に関連する片頭痛の処置を受ける患者は、フォン・ヴィレブランド因子を正常よりも約５０％下のレベルで発現する。

【０６１３】

１つの側面では、本願に記載される処置はいずれかの年齢の対象に投与され得る。別の側面においては、患者は２歳以上または１２歳以上である。別の側面においては、患者は両端を含めて１２から７５歳である。

【０６１４】

１つの側面では、対象は健康なヒト対象である。別の側面においては、対象は、処置の一部として、下に記載される試験プロトコール選択または除外基準の全てまたはある種のものについてスクリーニングされる。

【０６１５】

別の側面においては、対象は、動脈血栓症、心血管血栓症事象、または他の重篤な心血管疾患もしくは事象の縮減されたリスクを有する患者集団、例えば、遺伝性出血障害もしくは凝固異常、例えば血友病もしくはフォン・ヴィレブランド病を有するヒト、または医原性の出血障害もしくは凝固異常を有するヒトである。

【０６１６】

１つの側面では、対象は心血管疾患の既往または現行の症状についてスクリーニングされる。１つの側面では、患者が心血管疾患の既往または現行の症状を有することが決定される場合には、患者は薬学的に許容され得る製剤を投与されない。別の側面においては、患者が心血管疾患の既往または現行の症状を有さないということが決定される場合には、患者は、さらに本願において提出される薬学的に許容され得る製剤を投与される。なお別の側面では、患者は、さらに本願において提出される薬学的に許容され得る製剤の投与後に患者が重篤な心血管血栓症事象を有する蓋然性を増大させるであろう１つ以上のリスク因子についてスクリーニングされる。１つの側面では、患者が重篤な心血管血栓症事象を有する蓋然性を増大させることなしに、患者がさらに本願において提出される薬学的に許容され得る製剤を安全に投与され得るということが決定される場合には、患者は、さらに

本願において提出される薬学的に許容され得る製剤を投与される。

【０６１７】

別の側面においては、対象は胃腸出血、潰瘍化、および穿孔の既往または現行の症状についてスクリーニングされる。１つの側面では、患者が胃腸出血、潰瘍化、および穿孔の既往または現行の症状を有することが決定される場合には、患者は薬学的に許容され得る製剤を投与されない。別の側面においては、患者が胃腸出血、潰瘍化、および穿孔の既往または現行の症状を有さないということが決定される場合には、患者は、さらに本願において提出される薬学的に許容され得る製剤を投与される。

【０６１８】

対象は、下で列記される試験プロトコール選択または除外基準のいずれかに加えて、心血管疾患または胃腸出血、潰瘍化、および穿孔両方の既往または現行の症状についてスクリーニングされ得る。

【０６１９】

本願に記載される疾患または状態のいずれかについて投与されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、実質的に純粋もしくは高度に純粋であり得るか、または不純物の１つ以上を不含もしくは本質的に不含であり得る。

【０６２０】

別の側面においては、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、出血障害によって引き起こされる状態に関連する軽症、中等症、または重症の痛みまたは炎症を有する対象に投与される。痛みは、いずれかの臨床的にバリデーションされた痛み評価尺度によって測定され得る。１つの側面では、痛みは痛みの強度数値評価スケールによって測定される。別の側面においては、出血障害、血友病性関節症によって引き起こされる具体的な状態に関連する痛みは、痛みの強度数値評価スケールまたは関節症痛の患者評価（ビジュアルアナログスケール；ＶＡＳ）によって測定される。

【０６２１】

１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤が、ＳＪＩＡに関連する痛みを有する対象に投与される。別の側面においては、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤が、フォン・ヴィレブランド欠乏症に関連する片頭痛を有する対象に投与され、処置を受ける対象は、フォン・ヴィレブランド因子を正常よりも約５０％低いレベルで発現する。

【０６２２】

１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１０ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１０．５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１１ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１１．５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１２ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約１２．５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約２０ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約２１ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約２２ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本

願において提供される約２２．５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。別の側面においては、処置は、１日当たりの本願において提供される約２５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。１つの側面では、本願において開示される主題の処置は、１日当たりの本願において提供される約５０ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。別の側面においては、処置は、１日当たり、約１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、５ｍｇ、６．２５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２１．５ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、または７０ｍｇの本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。処置は１つ以上の錠剤の形態で１日１回投与され得る。他の側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は１日２回以上投与される。

【０６２３】

１つの側面では、痛み、炎症、片頭痛および／または関節炎の安全な処置のための処置レジメンが提供される。痛み、炎症、片頭痛、および／または関節炎は、出血障害によって引き起こされる疾患または状態に関連し得る。１つの側面では、処置対象はいずれかの年齢のヒト患者である。別の側面においては、患者は年齢１２歳以上である。

【０６２４】

処置レジメンは、さらに本願に記載される１日１回の４ｍｇ、８ｍｇ、１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、または２５ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の初回（または第１の）ドーズの投与を含み得る。処置レジメンは、さらに、初回ドーズの投与後の対象を評価して、初回ドーズが痛み、炎症、片頭痛、および／または関節炎を処置することにおいて全く有効、部分的に有効、または有効ではなかったかどうかを決定することを含み得る。別の側面においては、処置レジメンは、対象がロフェコキシブのより高いドーズの投与から益し得るかどうかを決定することを含み得る。評価および決定のステップは、初回ドーズの単回投与後に（例えば、初回ドーズの第１の投与の２日、３日、１週、２週、もしくはより長く後に）または初回ドーズの複数回の投与後にとり行われ得、医者、医者のアシスタント、看護師、または他のヘルスケア提供者によって行われ得る。１つの側面では、評価および決定のステップは対象が報告したアウトカムに基づき得、そのより高いドーズに関連するいずれかの潜在的な安全性リスクと比較して、ロフェコキシブのより高いドーズの利益の評価を包含し得る。例えば、対象が初回ドーズの投与後に痛みの臨床的に意味がある減少を経験する場合には、痛みを引き起こした出血エピソードの継続期間に渡って、対象は初回ドーズを継続するべきであるということが決定され得る。

【０６２５】

初回ドーズが痛み、炎症、片頭痛および／もしくは関節炎を処置することにおいて有効ではないかもしくは部分的にのみ有効であるということが決定された場合には、または対象が痛み、炎症、片頭痛、および／もしくは関節炎を処置するためのロフェコキシブのより高い１日ドーズから益し得るということ（例えば、より高いドーズがヒトの痛みのより多大な縮減を達成し得るということ）が決定される場合には、処置レジメンは、さらに、１日１回の１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、または５０ｍｇのロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の爾後の（または第２の）ドーズの投与を含み得る。１つの側面では、初回ドーズがヒトの痛み、炎症、片頭痛、および／または関節炎の臨床的に意味がある縮減を達成しなかったということが決定される場合には、爾後のドーズは投与される。別の側面においては、有害事象または他の副作用のリスクを増大させることなしに、爾後のドーズが処置の有効性を増大させ得るということが決定される場合には、爾後のドーズは投与される。別の側面においては、初回ドーズが痛み、炎症、片頭痛、および／または関節炎を処置することにおいて有効であったということが決定される場合には、より高いドーズは投与されない。別の側面においては、より高いドーズが

対象における有害事象または他の副作用のリスクを増大させるであろうということが決定される場合には、より高いドーズは投与されない。別の側面においては、より高いドーズを投与するリスク（例えば、有害事象または副作用の観点から）が利益（例えば、痛み、炎症、片頭痛、および／または関節炎を処置する有効性の観点から）に勝るということが決定される場合には、より高いドーズは投与されない。別の側面においては、より高いドーズを投与しないステップは、医薬組成物のより高いドーズを取らないように（例えば、１２．５ｍｇの医薬組成物を１日１回よりも多く取らないように）対象に指図することを含む。

【０６２６】

１つの側面では、処置は、約０．１０ｍｇ／ｋｇ、０．１５ｍｇ／ｋｇ、０．２０ｍｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．３０ｍｇ／ｋｇ、０．３５ｍｇ／ｋｇ、０．４０ｍｇ／ｋｇ、０．４５ｍｇ／ｋｇ、０．５０ｍｇ／ｋｇ、０．５５ｍｇ／ｋｇ、０．６０ｍｇ／ｋｇ、０．６５ｍｇ／ｋｇ、または０．７０ｍｇ／ｋｇを含む薬学的に許容され得る製剤の投与を包含する。

【０６２７】

１つの側面では、出血障害によって引き起こされる疾患または状態に関連する痛みを処置するための本願において提供されるロフェコキシブの有効量は、１日１回約１２．５ｍｇであり、別の側面においては、実質的に純粋もしくは高度に純粋、または先に利用可能なロフェコキシブ原薬製品に存在した本願に記載される不純物の１つ以上を不含もしくは本質的に不含ではない約２５ｍｇロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の使用よりも、より少ない副作用または良好なもしくは等しい痛みの縮減をもたらす。１つの側面では、出血障害によって引き起こされる疾患または状態に関連する痛みを処置するための本願において提供されるロフェコキシブの有効量は、１日１回約１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、５ｍｇ、６．２５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、または７０ｍｇである。結果として、痛みの縮減を経験するために、対象は活性成分のより高い数量を投与されることを必要とせずにあり得る。

【０６２８】

１つの側面では、出血障害によって引き起こされる疾患もしくは状態に関連する痛み、全身型若年性特発性関節炎に関連する痛み、またはフォン・ヴィレブランド欠乏症に関連する片頭痛を処置するために本願において提供されるロフェコキシブの有効量は、約０．１０ｍｇ／ｋｇ、０．１５ｍｇ／ｋｇ、０．２０ｍｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．３０ｍｇ／ｋｇ、０．３５ｍｇ／ｋｇ、０．４０ｍｇ／ｋｇ、０．４５ｍｇ／ｋｇ、０．５０ｍｇ／ｋｇ、０．５５ｍｇ／ｋｇ、０．６０ｍｇ／ｋｇ、０．６５ｍｇ／ｋｇ、または０．７０ｍｇ／ｋｇである。

【０６２９】

１つの側面では、本願に記載される処置は、別の鎮痛薬または鎮痛剤の同時投与なしに、対象の軽症、中等症、または重症の痛みを処置することにおいて有効である。

【０６３０】

別の側面においては、本願に記載される処置は、処置の開始前と比較されるときに、処置の過程において、対象がレスキュー薬を包含する別の鎮痛薬または鎮痛剤の使用を減少または中断することをもたらす。なお別の側面においては、処置は、処置の開始前と比較されるときに、処置の過程において、対象が処置の間にアセトアミノフェンおよび／またはオピオイド薬の使用を減少または中断することをもたらす。

【０６３１】

１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、出血障害を有する対象に因子補充治療と同時投与される。別の側面においては、本願に記載される処置は、因子補充治療を予防的に投与されているかまたは取っている出血障害を有する対象に投与される。１つの側面では、１０ｍｇ、１０．５ｍｇ、１１ｍｇ

、１１．５ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２２．５ｍｇ、または２５ｍｇの本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、因子補充治療を予防的に投与されているかまたは取っている対象に１日１回投与される。

【０６３２】

１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は毎日投与され、処置の過程において、２週、４週、８週、１２週、２４週、５２週、および／または２年以上に決定される心血管疾患および／または胃腸出血、潰瘍化、もしくは穿孔のリスクを増大させない。別の側面においては、本願において提供されるロフェコキシブは、制酸薬治療、Ｈ２アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤、またはミソプロストールを包含するがこれらに限定されない胃保護剤の使用または同時投与なしに、処置の過程において投与され得る。

【０６３３】

別の側面においては、例えば、対象が痛みの強度数値評価スケールに基づいて＞１の痛みの格付けの増大または≧４から≦９の痛みの格付けとして記載される痛みの「フレア」を経験するときに、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は必要に応じて投与される。なお別の側面では、さらに本願において提出されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、メンテナンス療法として、予防的に、または長期使用（例えば＞１年）のためには投与されない。１つの側面では、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、必要に応じてかつ例えば１週、２週、３週、もしくは４週未満の短期使用のためにのみ、または痛み、片頭痛、関節炎、炎症、もしくは他の状態もしくは症状が落ち着くかもしくは解消するまで、例えば痛みの強度数値評価スケールに基づく（ｂａｓｅｄ　ｏｎ　ｔｈｅ　ｂａｓｅｄ　ｏｎ）痛みの格付けの臨床的に有意な改善があるまで、投与される。

【０６３４】

別の側面においては、対象は、本願において提供されるロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤による処置の過程において胃保護剤を用いるかまたは同時投与され、これは対象の胃腸出血、潰瘍化、および穿孔を防止または処置する。

【０６３５】

１つの側面では、本願に記載される処置は、痛みの強度数値評価スケールのベースラインからの少なくとも１の縮減を達成する。別の側面においては、本願に記載される処置は、痛みの強度数値評価スケールのベースラインからの少なくとも２、３、４、または５の縮減を達成する。

【０６３６】

１つの側面では、痛みの強度数値評価スケールの縮減は、薬学的に許容され得る製剤を最初に投与することから１、２、３、４、５、もしくは６日、または１週もしくは２週以内に達成される。

【０６３７】

１つの側面では、実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による疾患または状態の処置は、次の有害事象の１つ以上：上気道感染、頭痛、吐き気、嘔吐、および咳、または次の重篤な有害事象の１つ以上：大量出血および低血圧をもたらさない。１つの側面では、実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による出血障害によって引き起こされる疾患または状態の処置は、増大した数の関節出血事象をもたらさない。別の側面においては、実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による出血障害によって引き起こされる疾患または状態の処置は、関節出血事象のリスクを増大させない。１つの側面では、実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による出血障害によって引き起こされる疾患または状態の処置は、対象の因子使用の量の増大をもたらさない。別の側面においては、実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による

疾患または状態の処置は、その疾患または状態に用いられるときの先に市販された「ＶＩＯＸＸ」製品と比較して副作用（大量出血、低血圧、または重篤な心血管血栓症事象を包含するが、これらに限定されない）の増大したリスクをもたらさない。別の側面においては、本願において提供される実質的に純粋または高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、疾患または状態において、その疾患または状態に用いられるときに、先に市販された「ＶＩＯＸＸ」製品と比較して多大な効能をもたらす（臨床的にバリデーションされた尺度、例えば痛みの強度数値評価スケールによって測定される）。

【０６３８】

別の側面においては、４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－５－ヒドロキシフラン－２－オンおよび／または４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを不含または本質的に不含である高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤の投与による疾患または状態の処置は、次の有害事象の１つ以上：上気道感染、頭痛、吐き気、嘔吐、および咳、または次の重篤な有害事象の１つ以上：大量出血および低血圧をもたらさない。別の側面においては、本願において提供される４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－５－ヒドロキシフラン－２－オンおよび／または４－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－フェニル－２，５－フランジオンを不含または本質的に不含である高度に純粋なロフェコキシブを含む薬学的に許容され得る製剤は、先に市販された「ＶＩＯＸＸ」製品と比較して疾患もしくは状態における多大な効能または縮減された副作用（例えば、大量出血、低血圧、または重篤な心血管血栓症事象）を、その疾患または状態に用いられるときにもたらす（臨床的にバリデーションされた尺度、例えば痛みの強度数値評価スケールによって測定される）。本願に記載されるもたらされるロフェコキシブの純度は、典型的には分析クロマトグラフィーによって例えばＨＰＬＣ、ＵＨＰＬＣ、ＵＰＬＣ、または当分野の他の分析手段を用いて定量される面積基準のパーセントとして決定される。

【実施例】

【０６３９】

例１

いくつかの態様において、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤は、下の表７に示されている錠剤製剤に関する：

【表７】

表7. 製剤

顆粒内	パーセント (w/w)
ロフェコキシブ API	
ラクトース一水和物, NF, EP, JP, Fastflo 316 SDM	
微結晶セルロース, NF, EP, JP Avicel PH 101	
ヒドロキシプロピルセルロース, NF, EP, JP, Klucel EXF	
精製水, USP, EP	
顆粒外	
クロスカルメロースナトリウム, NF, EP, JP, (Ac－Di－Sol SD711)	
黄色顔料ブレンド (HTS:3206492000)	
ステアリン酸マグネシウム, NF, EP, JP, Hyqualベジタブルソース2257	
トータル	

【０６４０】

いくつかの態様において、ここで記載される薬学的に許容され得る製剤の造粒プロセスにおける水追加および噴霧速度は下の表８に示される通りである：

【表８】

表8.

パラメータ	B18079 (バッチ 1)	B18080 (バッチ 2)	B18084 (バッチ 3)	B18085 (バッチ 4)
水追加 (%)				
噴霧速度 (g/ 分)				

【０６４１】

図１４はバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。いくつかの態様において、顆粒サイズ分布はＷ＜７５（３４～５２％ｗ／ｗ）およびＷ＜１５０（６４～８２％ｗ／ｗ）である。

【０６４２】

図１５Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の当初の溶解速度を示す。図１５Ａはバッチ１および２について０．１Ｎ　ＨＣｌ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１５Ｂはバッチ１および２について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。パドルスピードは７５ｒｐｍであり、溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。

【０６４３】

図１６Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の当初の溶解速度を示す。図１６Ａはバッチ３および４について０．１Ｎ　ＨＣｌ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１６Ｂはバッチ３および４について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。パドルスピードは７５ｒｐｍであり、溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。

【０６４４】

図１７は追加された水のパーセントの関数としての２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。

例２

【０６４５】

いくつかの態様において、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤は、下の表９に示される錠剤製剤に関する：

【表９】

表9. 錠剤製剤

	パーセント(w/w)		
顆粒内	バッチ 1-4 (4 + 0)	バッチ 5-6 (2 + 2)	バッチ 6-7 (4 + 4)
ロフェコキシブ API	12.50	12.50	12.50
ラクトース一水和物, NF, EP, JP, Fastflo 316 SDM	39.85	39.70	37.70
微結晶セルロース, NF, EP, JP Avicel PH 101	39.85	39.70	37.70
ヒドロキシプロピルセルロース, NF, EP, JP, Klucel EXF	3.00	3.00	3.00
クロスカルメロースナトリウム, NF, EP, JP, (Ac－Di－Sol SD711)	0.00	2.00	4.00
精製水, USP, EP	NA	NA	NA
顆粒外			
クロスカルメロースナトリウム, NF, EP, JP, (Ac－Di－Sol SD711)	4.00	2.00	4.00
黄色顔料ブレンド (HTS:3206492000)	0.30	0.60	0.60
ステアリン酸マグネシウム, NF, EP, JP, Hyqualベジタブルソース2257	0.50	0.50	0.50
トータル	100.00	100.00	100.00

【０６４６】
いくつかの態様において、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤の造粒プロセスにおける水追加、噴霧速度、および崩壊剤は、下の表１０に示される通りである：
【表１０】

表10. 水追加, 噴霧速度, および崩壊剤

パラメータ	B18090 (バッチ 5)	B18091 (バッチ 6)	B18092 (バッチ 7)	B18093 (バッチ 8)
水追加 (%)				
噴霧速度 (g/ 分)				
崩壊				

【０６４７】
図１８はバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。
【０６４８】
図１９Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解速度を示す。図１９Ａはバッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図１９Ｂはバッチ７および８について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。パドルスピードは７５ｒｐｍであり、溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。
【０６４９】
図２０Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解速度を示す。図２０Ａは、７５ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２０Ｂは、５０ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中の２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。
【０６５０】
全てのバッチは０．６％顆粒外顔料を有する。２つのバッチは造粒の間に２６％の水を用いる。バッチ５は４％のトータルの崩壊剤：２％顆粒内および２％顆粒外崩壊剤を有する。バッチ７は８％のトータルの崩壊剤：４％顆粒内および４％顆粒外崩壊剤を有した。
【０６５１】
２つのバッチが造粒の間に３２％水を用いるであろう。バッチ６は４％のトータルの崩壊剤：２％顆粒内および２％顆粒外崩壊剤を有した。バッチ８は８％のトータルの崩壊剤：４％顆粒内および４％顆粒外崩壊剤を有した。
【０６５２】
１５分での１００％溶解が７５％ｒｐｍパドルスピードにおいてバッチ５～８で観測される。先の最大は１５分で８６％溶解であった。溶解結果および製造工学データに基づくと、製剤中に８％崩壊剤を有することに利点はない。加えて、バッチ５および６について、パドルスピードを５０ｒｐｍに減少させることは、軽度に低い１５分で溶解した％に至る（９５％ＬＣ）。
例３
【０６５３】
１、１．５、および２％ＳＤＳ中における５０または７５ｒｐｍどれかのパドルスピードでの２つのリード２５ｍｇロフェコキシブ錠剤製剤の溶解プロファイルに違いはなかった。全ての媒体およびパドルスピードは許容され得るプロファイルを提供した。溶解プロファイルへの控えめなアプローチがこの開発ステージにおいて勧められる：
・媒体：１．５または２％ＳＤＳ
・パドルスピード：５０ｒｐｍ
【０６５４】
２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の８つのバッチを製造した。造粒の間に追加される水の量は最も重大なパラメータである：

・水の量は顆粒サイズに影響する
・低い水は顆粒を作らない
・過剰な水は錠剤特性に影響する（硬度、摩損度、崩壊、溶解）
・２６～３２％範囲の含水率は許容され得る錠剤特性を生ずる

【０６５５】

崩壊剤の所在は少なくとも２％ＳＤＳ中における溶解特性に影響する。顆粒外崩壊剤（４％）のみは完全な溶解をもたらさない。顆粒内および顆粒外崩壊剤は完全な溶解をもたらす。半分が顆粒内にあるときの４％のトータルの崩壊剤と比べた８％のトータルの崩壊剤の利点はない。パドルスピードを７５ｒｐｍから５０ｒｐｍに減少させることは、軽度に低い％のロフェコキシブが少なくとも２％ＳＤＳ中において１５分で溶解することに至った。

【０６５６】

いくつかの態様において、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤は、下の表１１に示される錠剤製剤に関する：

【表１１】

表11. 錠剤製剤

	パーセント(w/w)		
顆粒内	バッチ 1-4 (4 + 0)	バッチ 5-6 (2 + 2)	バッチ 6-7 (4 + 4)
ロフェコキシブ API	12.50	12.50	12.50
ラクトースー水和物, NF, EP, JP, Fastflo 316 SDM	39.85	39.70	37.70
微結晶セルロース, NF, EP, JP Avicel PH 101	39.85	39.70	37.70
ヒドロキシプロピルセルロース, NF, EP, JP, Klucel EXF	3.00	3.00	3.00
クロスカルメロースナトリウム, NF, EP, JP, (Acーdiーsol SD711)	0.00	2.00	4.00
精製水, USP, EP	NA	NA	NA
顆粒外			
クロスカルメロースナトリウム, NF, EP, JP, (Acーdiーsol SD711)	4.00	2.00	4.00
黄色顔料ブレンド (HTS:3206492000)	0.30	0.60	0.60
ステアリン酸マグネシウム, NF, EP, JP, Hyqualベジタブルソース2257	0.50	0.50	0.50
トータル	100.00	100.00	100.00

【０６５７】

いくつかの態様において、本願に記載される薬学的に許容され得る製剤の造粒プロセスにおける水追加、噴霧速度、および崩壊剤は、下の表１２に示される通りである：

【表１２】

表12. 水, 噴霧速度, および崩壊剤

パラメータ	B18090 (バッチ 5)	B18091 (バッチ 6)	B18092 (バッチ 7)	B18093 (バッチ 8)
水追加 (%)				
噴霧速度 (g/ 分)				
崩壊				

【０６５８】

図２１はバッチ間の顆粒サイズ分布を示す。

【０６５９】

図２２Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解速度を示す。図２２Ａは、７５ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２２Ｂは、５０ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について少なくとも２％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。

【０６６０】
図２３Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解速度を示す。図２３Ａは、７５ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について１．５％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２３Ｂは、５０ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について１．５％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。
【０６６１】
図２４Ａ～Ｂは２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解速度を示す。図２４Ａは、７５ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について１％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。図２４Ｂは、５０ｒｐｍパドルスピードにおいて、バッチ５および６について１％ＳＤＳ中における２５ｍｇロフェコキシブ錠剤の溶解を示す。溶解した錠剤の数はバッチ当たり３である。
例４
【０６６２】
先に市販されたロフェコキシブの歴史的薬物動態パラメータとの比較による、絶食状態の健康な対象に投与されたＴＲＭ－２０１（ロフェコキシブ）２５ｍｇのシングルドーズのオープンラベルの第１相アダプティブ薬物動態試験、および食事の影響サブスタディ（「ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１」または「１０１ＰＫ試験」）
試験プロトコール
１．試験の目標
１．１．一次的な目標：
本試験：両方とも絶食状態において、先に市販されたロフェコキシブの歴史的ＰＫパラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）との比較によって、健康な対象におけるＴＲＭ－２０１のシングルドーズの鍵のＰＫパラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）を評価すること。
食事の影響サブスタディ：絶食および摂食状態におけるＴＲＭ－２０１のシングルドーズの鍵の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）を評価すること。
１．２．二次的な目標：
１．健康な対象におけるＴＲＭ－２０１のシングルドーズの安全性および忍容性を評価すること。
２．研究計画
２．１試験設計
【０６６３】
これはＴＲＭ－２０１の単施設のオープンラベルのアダプティブＰＫ試験であり、絶食条件で行われるパイロット部分を有する本試験と、絶食および摂食条件両方における２期クロスオーバーの食事の影響サブスタディとからなる。絶食条件における健康なボランティアのＴＲＭ－２０１のＰＫを評価するために、試験のパイロット部分（２１対象）は、単一の群におけるＴＲＭ－２０１のシングルドーズを包含するであろう。パイロット部分の完了および前に進む判断の後に、追加の１６人の対象が本試験に登録され、追加の１６人の対象が食事の影響サブスタディに登録されるであろう。絶食条件における健康なボランティアのＴＲＭ－２０１のＰＫを評価するために、本試験はＴＲＭ－２０１のシングルドーズを包含するであろう。食事の影響サブスタディはシングルドーズの２期クロスオーバー試験である。絶食および摂食条件両方の健康なボランティアにおけるＴＲＭ－２０１のＰＫを評価するために、ＴＲＭ－２０１のシングルドーズが各投与期間の第１日に与えられるであろう。対象は絶食後に摂食および摂食後に絶食という２つのシーケンスに１：１でランダム化されるであろう。
【０６６４】
本試験（パイロット部分を包含する）からのＰＫデータは、食事の影響サブスタディの絶食時部分からのＰＫデータと組み合わせられて、先に市販されたロフェコキシブの歴史的薬物動態パラメータとの比較の基礎を形成するであろう。食事の影響サブスタディの摂食部分からのＰＫデータは、食事の影響サブスタディの絶食部分からのＰＫデータのみと

比較されるであろう。

パイロット部分および本試験

【０６６５】

対象は、ＴＲＭ－２０１のシングルドーズを受ける前の２８日間にスクリーニングされるであろう。対象は投与の前の日に病院にチェックインし、それらの適格性が確認されるであろう。対象はチェックインから第６日の試験終了（ＥＯＳ）診察の完了まで病院に留まるであろう。

【０６６６】

チェックイン後に、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食するであろう。絶食の間には、対象は飲用水のみで、食べるものは有さないであろう。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間を例外として、水は（投与のために許可される通りを例外として）所望の通り許可されるであろう。２時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は２５０ｍＬの一杯の透明りんごジュースを許されるであろう。４時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は軽い昼食を供されるであろう。軽い昼食後に、対象は、一貫した時間にかつＰＫサンプリング時点の少なくとも１５分前または１５分後に予定される病院の標準的な手続きに従う標準食を受けるべきである。表８で定義される所定の時点において、ＰＫ分析のための血液が採取される（withdrawn）であろう。最後の時点は治験薬の投与の１２０時間後であろう。１２０時間のＰＫサンプル後に、ＥＯＳ手続きが完了し、対象は病院を退院するであろう。

食事の影響サブスタディ

【０６６７】

対象は、ＴＲＭ－２０１のシングルドーズを受ける前の２８日間にスクリーニングされるであろう。対象は投与の前の日に病院にチェックインし、それらの適格性が確認されるであろう。対象はチェックインから投与期間２の第１３日のＥＯＳ診察の完了まで病院に留まるであろう。

【０６６８】

チェックイン後に、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食するであろう。第１期の投与日の朝に、対象は各性別内で１：１比で２つの投与シーケンスの１つにランダム化されるであろう：

・投与シーケンス絶食／摂食（８対象）

・投与シーケンス摂食／絶食（８対象）

割り当てられる投与シーケンスにかかわらず、全ての対象は投与前および後に同じ評価を経過するであろう。

絶食群

【０６６９】

サブスタディの絶食時部分に参加する間に、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食するであろう。絶食の間には、対象は飲用水のみで、食べるものは有さないであろう。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間を例外として、水は（投与のために許可される通りを例外として）所望の通り許可されるであろう。２時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は２５０ｍＬの一杯の透明りんごジュースを許されるであろう。４時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は軽い昼食を供されるであろう。軽い昼食後に、対象は、一貫した時間にかつＰＫサンプリング時点の少なくとも１５分前または１５分後に予定される病院の標準的な手続きに従う標準食を受けるべきである。

【０６７０】

所定の時点で、ＰＫ分析のための血液が採取される（withdrawn）であろう。最後の時点は治験薬の投与の１２０時間後であろう（第６日）。１２０時間のＰＫサンプル後に、ＥＯＰ手続きは完了するであろう。対象は投与期間１の第７日に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食し、第８日に摂食条件において投与期間２を始めるであろう。

摂食群

【０６７１】

サブスタディの摂食部分に参加する間に、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食するであろう。高脂肪の朝食を摂食することに先立って、絶食の間には、対象は飲用水のみで、食べるものは有さないであろう。治験薬の投与に３０分先立って、摂食群の対象は高脂肪の朝食（ＦＤＡガイダンスによって、バター目玉焼き２個、ベーコン２枚、バターを塗ったトースト２枚、ハッシュドブラウンポテト４オンス、および牛乳８オンスからなると定義される）を開始するであろう。４時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は軽い昼食を供されるであろう。軽い昼食後に、対象は、一貫した時間にかつＰＫサンプリング時点の少なくとも１５分前または１５分後に予定される病院の標準的な手続きに従う標準食を受けるべきである。

【０６７２】

表８で定義される所定の時点において、ＰＫ分析のための血液が採取される（withdrawn）であろう。最後の時点は治験薬の投与の１２０時間後であろう（第６日）。１２０時間のＰＫサンプル後に、ＥＯＰ手続きは完了するであろう。対象は第１期の第７日に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食し、第８日に絶食条件において投与期間２を始めるであろう。

【０６７３】

第１および２期における投与の間の時間は７日である。対象は食事の影響サブスタディの第１期を第６日に完了するが、第１および２期の間の治験薬の全７日のウォッシュアウトを保証するために、病院に留まり、爾後に第８日に投与されるであろう。

【０６７４】

投与期間２の評価および要件は投与期間１と同じである。投与期間２／第１日にされる全ての評価は、投与期間１／第１日の評価とおよそ同じ時刻にされるべきである。

【０６７５】

試験への対象参加は第２期のＥＯＳ診察後に完了する。

【０６７６】

薬物動態および安全性エンドポイントが試験によって評価されるであろう。

【０６７７】

２．１．１．試験設計の根拠

【０６７８】

ＴＲＭ－２０１および先に市販されたロフェコキシブの間の科学的橋渡しが確立されるであろう。バイオアベイラビリティ／生物学的同等性の直接比較試験を行うためのグローバルに市販のＦＤＡ承認されたロフェコキシブ製品は現在のところないので、公開された試験（Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509；以降では「Ｓｃｈｗａｒｔｚ試験」）との試験間比較のためのＰＫデータを提供するために、本試験は設計される。

【０６７９】

ロフェコキシブの２５ｍｇドーズをこの試験のために選択した。なぜなら、それはＨＡの処置のための予想される最大１日ドーズであるからである。Ｓｃｈｗａｒｔｚ試験からのデータを比較のために選んだ。なぜなら、それらはロフェコキシブのラベリングバージョンによって２５ｍｇで作成されるＰＫデータを表すからである。この現行のＰＫ試験の適格性基準は、Ｓｃｈｗａｒｔｚ試験における対象の患者背景およびサブグループ（性別、年齢、ボディマス指数［ＢＭＩ］、人種、および民族）を模倣するように選択された。

【０６８０】

食事の影響サブスタディは標準的な２期クロスオーバー試験であり、ＴＲＭ－２０１を絶食および摂食状態において評価する。

【０６８１】

ロフェコキシブのバリデーションされたバイオ分析方法が開発され、ＰＫ分析に用いられるであろう。

【０６８２】

３．対象の選択および参加撤回基準

【０６８３】
３．１．試験集団の選択
【０６８４】
少なくとも５０人の評価可能な対象が試験を完了するということを保証するために、十分な対象数がスクリーニングされるであろう。
【０６８５】
Ｓｃｈｗａｒｔｚ　ＰＫ試験における対象の集団を模倣するために、対象を次の割合で登録するためのあらゆる努力がなされるであろう：白人またはヨーロッパ系アメリカ人（８０％）、黒人（２０％）。登録された白人対象のうち、ヒスパニックまたはラテン民族であると自認するおよそ６０％の対象を登録するためのあらゆる努力がなされるであろう。
【０６８６】
それらが全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれも満たさず、かつ継続適格性基準の全てを満たす場合にのみ、対象は登録されるであろう。選択および除外基準からの逸脱は許されない。なぜなら、それらは試験の科学的妥当性、規制上の受容性、または対象の安全性を潜在的に危うくし得るからである。よって、プロトコールに規定される通りの基準の遵守は必須である。
【０６８７】
３．１．１．選択基準
【０６８８】
選択基準：
１．対象は男性または女性であり、スクリーニングにおいて両端を含めて１８から６０歳である。類似の数の男性および女性対象が登録されるべきである。
２．対象は両端を含めて１８から３２ｋｇ／ｍ^{2}というスクリーニングにおけるＢＭＩを有し、女性の４７ｋｇおよび男性の６６ｋｇという最小体重ならびに女性の８０ｋｇおよび男性の９０ｋｇという最大体重である。
３．対象は喫煙者（またはｅ－シガレットの使用者）ではない。
４．試験実施者は対象が良好な全般的健康にあると見なす。スクリーニングおよびチェックインにおいて、医学的既往、臨床検査室検査結果、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ結果、および身体診察所見によって決定される。
５．全ての女性対象はスクリーニングにおいて陰性の妊娠検査を有さなければならない。妊娠可能な女性対象はチェックインにおいてもまた陰性の妊娠検査を有さなければならず、試験の間には避妊の許容され得る方法を用いていなければならない（すなわち、殺精子剤を有するダイアフラム、子宮内避妊器具、フォームもしくは膣内殺精子剤を有するコンドーム、経口避妊薬、または禁欲）。手術による不妊（すなわち、子宮摘出術、両側卵管結紮術、または両側卵巣摘出術）または閉経後（連続した１２ヶ月に渡る無月経および文書化された血清中卵胞刺激ホルモンレベル＞４０ＩＵ／ｍＬとして定義される）である女性は、充分な避妊要件を免除される。
６．対象は、全てのプロトコール要件ならびに具体的な要件および具体的な第１相ユニットポリシーを遵守することに同意する。
７．対象は書面のインフォームドコンセントを提供する。
【０６８９】
除外基準：
１．対象は該当する薬物アレルギーまたは食物アレルギー／感受性の既往を有する（例えば、ＴＲＭ－２０１のロフェコキシブもしくは賦形剤に対するアレルギー、他のＮＳＡＩＤに対するアレルギー、または標準的な病院食の消費を妨げ得るグルテン不耐性）。
２．女性対象は妊娠中または泌乳中である。
３．対象はアスピリンまたはいずれかの他のＮＳＡＩＤに対する不耐性または過敏性の既往を有する。
４．対象はスクリーニングにおいてＢ型肝炎表面抗原、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、または

ヒト免疫不全ウイルス１もしくは２型抗体について陽性の検査結果を有する。
５．対象は、ＮＳＡＩＤ（すなわち、イブプロフェン、ナプロキセン、およびアスピリン）を包含するいずれかの処方（ホルモン避妊を除外する）またはＯＴＣ薬ならびにハーブまたは栄養サプリメントを治験薬投与前の１４日以内に用いた。対象は治験薬投与に先立つ１４日間にアセトアミノフェン（１日当たり最高で２ｇ）を取り得た。
６．対象は、第１日の投与前にいずれかの臨床的に有意な異常を有するか、あるいは：コントロールされていないかもしくは不良にコントロールされた高血圧；喘息もしくは肺疾患；深刻な心臓虚血症状、事象、もしくは介入、例えば狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、非代償性うっ血性心不全、冠動脈ステントもしくはバイパス；脳血管虚血事象の既往（一過性虚血発作もしくは卒中）；深刻な血管虚血症状、例えば間欠性跛行もしくは血管バイパスもしくは置換手術；有意な心血管、ＧＩ、神経、内分泌、もしくは腎疾患；肝機能障害；胆嚢摘出術；薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄に干渉することが公知の他の状態；または臨床的に有意なＧＩ事象を包含する疾患の既往を有する。
７．対象はバイタルサイン、ＥＣＧ、もしくは検査室検査のいずれかの臨床的に有意な異常の既往もしくは存在を有するか、または試験実施者の意見から試験手続きに干渉もしくは対象の安全性を毀損し得るいずれかの医学的もしくは精神医学的状態を有する（スクリーニングおよびチェックインにおいて評価される）。
８．対象はシガレット喫煙者であるか、またはニコチンもしくはニコチン含有製品（例えば嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、ｅ－シガレット）を治験薬投与前の６ヶ月以内に用いた。
９．対象は前年にアルコール乱用もしくは薬物嗜癖の既往を有するか、または１単位よりも多く（１単位は、およそ１／２パイント［２００ｍＬ］のビール、小さいグラス１杯［１００ｍＬ］のワイン、または１杯［２５ｍＬ］のスピリッツに等しい）のアルコールを１日に消費する。アルコールは治験薬投与前の７日以内には許されない。
１０．対象は乱用薬物、アルコール、またはコチニン（現行の能動喫煙を指示する）について陽性の検査結果をスクリーニングにおいて有する。
１１．対象は習慣的なコーヒー多飲者である（１日４杯、１週２８杯よりも多い）。
１２．対象は、治験薬投与前の少なくとも２４時間以内に激しい活動またはコンタクトスポーツに関わる。
１３．対象は、この試験における治験薬の投与前の少なくとも３０日以内に血液または血液生成物を献血した。
１４．対象は、この試験における投与に先立って少なくとも３０日（または研究薬剤の５半減期未満）以内に別の研究試験の治験薬を受けた。
１５．対象は試験実施者の意見では試験へのエントリーにとって好適ではない。
１６．対象は試験実施者の被雇用者もしくは家族の一員または病院スタッフである。
【０６９０】
チェックインにおける継続適格性
パイロット部分の第－１日、本試験の第－１日、および食事の影響サブスタディの第１期の第－１日に適用される：
１．女性は陰性の血清妊娠検査を有さなければならない。
２．全ての対象は乱用薬物およびアルコールについて陰性の検査結果を有さなければならない。
３．対象は、薬の使用を包含するスクリーニングからの総体的な健康ステータスの有意な変化を有していてはならない。
４．対象は、治験薬投与前の少なくとも２４時間以内に激しい活動またはコンタクトスポーツに関わる。
【０６９１】
上の選択／除外基準を満たさない検査結果を有する対象は、それが検査のエラー、可逆的な臨床的に有意でない間欠的状態を表すと考えられるか、または対象の歴史的値と整合しない場合には、該当する検査を１回繰り返され得る。繰り返しの検査後に選択／除外基

準が満たされない場合には、対象はスクリーニング不合格と見なされるべきであり、試験に登録されるべきではない。対象は１回再検査され得る。

【０６９２】

３．２．試験からの対象の参加撤回／中断

【０６９３】

試験の継続期間は、各対象について、署名された書面のインフォームドコンセントが提供される日付からＥＯＳ手続きまでとして定義される。試験への参加は、パイロット部分または本試験に参加する各対象の３４日（スクリーニングの２７日、チェックインの１日（第－１日）、第１日の投与、ＰＫ血液サンプリング（第１～６日）、および第６日のＥＯＳ手続き）および食事の影響サブスタディに参加する対象の４１日という最大継続期間に渡って予定される。第１期：スクリーニングの２７日、チェックインの１日（第－１日）、第１日の投与、ＰＫ血液サンプリング（第１～６日）、第６日のＥＯＰ；第２期：治験薬ウォッシュアウトの追加の１日（第７日）、第８日の投与、ＰＫ血液サンプリング（第９～１３日）、および第１３日のＥＯＳ手続き）。

【０６９４】

３．２．１．参加撤回／中断の理由

【０６９５】

対象はいずれかの時間においてかついずれかの理由で試験から参加撤回し得る。対象を試験にキープするためのあらゆる努力がなされるべきである。対象が試験を完了しない理由は記録されるであろう。次の理由のいずれかでは、対象は試験から参加撤回／中断しなければならない：

１．対象は妊娠検査陽性である。

２．対象は試験に参加する承諾を撤回する。

３．対象は継続してプロトコール選択または除外基準を満たさない。

４．対象は、試験実施者の意見では試験からの参加撤回を要求するＡＥ（単数または複数）を経験する。

５．対象はプロトコールを遵守しない。

６．試験実施者はいずれかの医学的理由で対象を参加撤回することを判断する。

【０６９６】

対象は、試験が中止される場合にもまた中断するであろう。重篤なまたは忍容されないＡＥの出来事によって、試験実施者はスポンサーと協議するであろう。対象がＡＥゆえに中断する場合には、事象はそれが解消するかまたは臨床的に安定と見なされるまでフォローされるであろう。

【０６９７】

３．２．２．参加撤回／中断の取り扱い

【０６９８】

対象は要求によっていずれかの時間において試験から自由に参加撤回できる。試験への対象参加もまたいずれかの時間において止められ得る。

【０６９９】

各対象は、パイロット部分および本試験において治験薬のシングルドーズを受けることを予定される。食事の影響サブスタディに参加する対象は、絶食条件で１回および摂食条件で１回の２回、治験薬のシングルドーズを受けるであろう。対象がパイロット部分、本試験、または食事の影響サブスタディから参加撤回するときには、参加撤回の理由（単数または複数）が試験実施者によって電子症例報告書（ｅＣＲＦ）の該当ページに記録されるであろう。可能なときにはいつでも、治験薬のドーズを受け、それから試験から早期に参加撤回するいずれかの対象は、第６日に予定される全てのＥＯＳ評価を経過するであろう（表１３）。

【０７００】

ＡＥまたは重篤なＡＥ（ＳＡＥ）ゆえに中断したいずれかの対象のフォローアップデータを得ることが不可欠である。あらゆるケースにおいて、プロトコールに規定された安全

性フォローアップ手続きを請け合うためのあらゆる努力がなされなければならない。
【０７０１】
３．２．３．対象補充
意図は、重大な数の対象が評価可能ではないと思われない限り、対象は補充されないということである。
【０７０２】
４．治験薬
【０７０３】
これはオープンラベルのＰＫ試験である。各対象は、パイロット部分および本試験においてはＴＲＭ－２０１の単一の２５ｍｇドーズ、食事の影響サブスタディにおいては２回のＴＲＭ－２０１の単一の２５ｍｇドーズを受けることが予定される。上のバッチ５（Ｂ１８０９０）およびバッチ６（Ｂ１８０９１）として製造および製剤されたＴＲＭ－２０１が試験に用いられるであろう。
【０７０４】
４．１．治験薬の投与
【０７０５】
治験薬はおよそ２５０ｍＬの室温の水と共に経口的に同時投与され、必要な場合には、治験薬を嚥下することを助けるために、最高で追加の２５０ｍＬの水が許されるであろう。試験スタッフは、少なくとも２５０ｍｌの水が治験薬のドーズと共に消費されたということを保証し、投与後に手と口のチェックを行なって、錠剤が嚥下されたということを保証するであろう。
<u>パイロット部分および本試験</u>
【０７０６】
少なくとも１０時間の一晩の絶食後に（表１３）、対象はＴＲＭ－２０１のシングルドーズ（１錠剤）を第１日の朝に取るであろう。上に記載されている通り投与され、病院スタッフによって監督される。錠剤が嚥下されたということを保証するために、手と口のチェックが投与後に行われるであろう。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間には、対象は治験薬投与のために許可された水のみを飲み得る。
<u>食事の影響サブスタディ</u>
【０７０７】
対象は１：１で２つのシーケンスにランダム化されるであろう：絶食後に摂食、および摂食後に絶食。絶食期間の間は、対象は絶食し、上に記載されている通りＴＲＭ－２０１のシングルドーズを投与されるであろう。錠剤が嚥下されたということを保証するために、手と口のチェックが投与後に行われるであろう。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間には、対象は治験薬投与のために許可された水のみを飲み得る。
【０７０８】
摂食期間の間は、対象は少なくとも１０時間に渡って一晩絶食し、高脂肪の朝食を開始する少なくとも３０分以内に上に記載されている通りＴＲＭ－２０１のシングルドーズ（１錠）を取るであろう。錠剤が嚥下されたということを保証するために、手と口のチェックが投与後に行われるであろう。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間には、対象は治験薬投与のために許可された水のみを飲み得る。
【０７０９】
４．２．治験薬のアイデンティティー
【０７１０】
治験薬ＴＲＭ－２０１は２５ｍｇロフェコキシブを含有する即放性錠剤である。７．２５ｍｍ直径の錠剤は帯黄白色、丸型、かつ素錠であり、マークを有さない。ＴＲＭ－２０１錠剤は経口投与のためである。
【０７１１】
ＴＲＭ－２０１錠剤は活性成分ロフェコキシブ（２５ｍｇ）および不活性な賦形剤を含有する。各錠剤は次の不活性な賦形剤を含有する：クロスカルメロースナトリウム、ヒド

ロキシプロピルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、および黄色酸化鉄。全ての賦形剤は米国薬局方－国民医薬品集、欧州薬局方、および日本薬局方に記載されている標準を遵守する。

【０７１２】

４．３．臨床在庫の管理

【０７１３】

４．３．１．治験薬パッケージングおよび保存

【０７１４】

ＴＲＭ－２０１経口錠剤は高密度ポリエチレンボトル中のバルク在庫として提供されるであろう。全てのパッケージングおよびラベリングは適正製造規範および臨床試験の実施基準（ＧＣＰ）ルールに従って行われるであろう。試験に用いられる臨床ロットのロット番号および製造日は臨床現場に提供され、臨床試験報告によって報告されるであろう。全ての治験薬は：

【０７１５】

プロトコール番号

【０７１６】

スポンサーの名称およびアドレス

【０７１７】

研究新薬の申し立て

【０７１８】

使用および保存の指示書き

によってラベリングされるであろう。

【０７１９】

全ての治験薬は、２０から２５℃で（１５から３０℃の範囲の乖離は許可される、ラベリングの指示書きに従って、必要な病院職員にアクセスが制限された安全キャビネットまたは部屋に保存されなければならない。保存条件のコンプライアンスの記録を確立するために、現場は温度ログをキープするであろう。

【０７２０】

臨床ユニットの薬剤部は試験スケジュールに従って各対象のドーズ（ｄｏｓｉｎｇ）を調製するであろう（表１３）。

【０７２１】

４．３．２．治験薬管理

【０７２２】

試験実施者は、受領の日付を包含する全ての治験薬の受領の正確な記録を維持するであろう。加えて、どくれくらい多くの治験薬がいつ調剤され、各対象によって試験に用いられるかについての正確な記録がキープされるであろう。予期された調剤レジメンからの外れの理由もまた標準的な臨床薬物の管理およびパッケージングフォームに記録されなければならない。試験の完了においては、薬物の管理についての規制上の要件を満足するために、全ての治験薬は然るべき規制に従って収支確認、保持、または廃棄されるであろう。

【０７２３】

４．４．対象を処置に割り当てる方法

【０７２４】

パイロット部分では、全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれも満たさず、かつ継続適格性基準の全てを満たす対象が、試験スケジュールに従ってＴＲＭ－２０１を受けるであろう（表１３）。類似の数の男性および女性対象が登録されるべきである。ＳｃｈｗａｒｔｚのＰＫ試験で登録された対象の総体的な患者背景パラメータを獲得するように、追加の対象がスクリーニングされ得る。

【０７２５】

パイロット部分が完了した後に、ひとたび継続する判断がなされると、対象はスクリーニングされて、本試験または食事の影響サブスタディに入るであろう。本試験および食事

の影響サブスタディでは、選択基準の全てを満たし、かつ除外基準のいずれも満たさず、かつ継続適格性基準の全てを満たす対象が、試験スケジュールに従ってＴＲＭ－２０１を受けるであろう（表１３）。

【０７２６】

類似の数の男性および女性対象が登録されるべきである。ＳｃｈｗａｒｔｚのＰＫ試験で登録された対象の総体的な患者背景パラメータを獲得するように、追加の対象がスクリーニングされ得る。

【０７２７】

対象は３つの群の１つに２：１：１比でランダム化されるであろう：

・本試験－絶食（１６対象）

・食事の影響サブスタディ－絶食／摂食シーケンス（８対象）

・食事の影響サブスタディ－摂食／絶食シーケンス（８対象）

【０７２８】

４．５．盲検化

【０７２９】

これはオープンラベルの試験である：治験薬の盲検化はない。

【０７３０】

４．６．処置コンプライアンス

【０７３１】

治験薬の全てのドーズは病院スタッフの直接観察下において病院で投与され、ｅＣＲＦに記録されるであろう。病院スタッフが、対象が治験薬のドーズを嚥下したということを確認するであろう。

【０７３２】

治験薬投与の日付および時間はｅＣＲＦの適当なページに記録されるであろう。

【０７３３】

４．７．既投与および併用療法

【０７３４】

試験実施者または設計者は、既投与薬（スクリーニング前の少なくとも２８日以内に取られた全ての薬）および併用療法（薬物および非薬物治療両方、ならびに全ての処方、ＯＴＣ、および代替医療を包含する）の使用をｅＣＲＦに記録しなければならない。これは必要に応じて用いられる薬物を包含する。併用薬のいずれかの変更もまた対象のｅＣＲＦに記録されるであろう。最小要件は、薬物の名称および投与の日付が記録されるべきであるということである。

【０７３５】

ＮＳＡＩＤ（すなわち、イブプロフェン、ナプロキセン、およびアスピリン）を包含する処方薬（ホルモン避妊を除外する）およびＯＴＣ薬（アセトアミノフェンを例外とする）ならびにハーブまたは栄養サプリメントの使用は（除外基準５）、治験薬投与の１４日前からＥＯＳまで禁止される。アセトアミノフェンの使用はチェックインからＥＯＳまで禁止される。これらの禁止の違反は対象の試験中断をもたらすであろう。

【０７３６】

５．試験手続き、評価、およびエンドポイント

【０７３７】

いずれかの試験手続きを行なう前に、全ての潜在的な対象はインフォームドコンセントフォーム（ＩＣＦ）に署名するであろう。対象は、ＩＣＦに署名する前にいずれかの質問に回答される機会を有するであろう。試験実施者は対象によって提起される全ての質問に対処しなければならない。また、試験実施者または設計者はＩＣＦに署名するであろう。

【０７３８】

試験の試験スケジュールは表１３に提示されている。ＥＣＧ記録は第１日の規定された時点およびＥＯＳ診察におけるＰＫ評価のための血液サンプリングに先行しなければならず、ＰＫ血液サンプリングはサンプリングウィンドウ内で起こらなければならない。ＰＫ

血液サンプリングおよびＥＣＧ評価のタイミングは、第６日に１２０時間のＰＫサンプル採取で完了する第１日の治験薬投与の時間の時間「０」から、および食事の影響サブスタディに参加する対象では第１３日に完了する第８日の治験薬投与の時間の時間「０」から計算されるであろう。

【表１３－１】

表13. 試験スケジュール

相	スクリーニング	チェックイン	薬物動態サンプリング					EOP/EOSg	第2期対象のみ
日	-28から-2	-1	1	2	3	4	5	6	7
第2期 日			8	9	10	11	12	13	
インフォームドコンセント	X								
患者背景	X								
医学的既往	X	X							
ウイルス血清学	X								
血清卵胞刺激ホルモン（女性のみ）	X								
病院受け入れ		X							

【表１３－２】

相	スクリーニング	チェックイン	薬物動態サンプリング					EOP/EOSg	第2期対象のみ
日	-28から-2	-1	1	2	3	4	5	6	7
第2期 日			8	9	10	11	12	13	
血清妊娠検査（女性のみ）	X	X						X	
尿薬物スクリーニング（アルコールおよびコチニンを包含する）	X	X							
臨床検査室検査（血液/尿）	X	X						X	
身長，体重，およびボディマス指数	X	体重のみ						体重のみ	
身体診察[a]	X	X						X (EOSのみ)	
バイタルサイン測定[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導ECG評価[c]	X	X	X					X (EOSのみ)	
適格性評価（初回および継続）	X	X							
パイロット，本試験，および絶食期間食事スケジュール[i]		X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与[e]			X						
食事の影響摂食期間の食事スケジュール[f]		X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態サンプル収集（表8を見よ）			X	X	X	X	X		
有害事象評価			X	X	X	X	X	X	
既投与または併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X		
退院								X (EOSのみ)	

【表１３－３】

略語　　：ECG，心電図　　；EOS，試験終了　；EOP，期間終了。

注：各日の手続きの順序は表13の提示の順序を辿るべきである（上から下）。
手続きがオーバーラップするかまたは同じ時点で起こるときには，全ての血液サンプリングはバイタルサインまたはECGに後続するべきであり，PKサンプリングは最後にかつ可能な限り予定時間ウィンドウに近く起こるように時間設定されるべきである。
PK血液サンプリングおよび心電図評価のタイミングは，治験薬投与の時間の時間「0」から計算されるであろう。
第2期の対象は病院に留まり，第8日に，EOPの2日後に投与されるであろう。

[a] 詳しい身体診察がスクリーニングにおいて行われるであろう（最小で，皮膚，頭，耳，目，鼻，喉，首，甲状腺，肺，心臓，心血管，腹，リンパ節，および筋骨格系/四肢の評価）。簡略な身体診察がチェックインおよびEOSにおいて行われるであろう（最小で，皮膚，肺，心血管系，および腹の評価）。必要な場合には，中間身体診察が試験実施者の裁量で行われて，有害事象または臨床検査異常を評価し得る。

[b] バイタルサインは，対象が少なくとも5分に渡って着席した後の収縮期および拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，ならびに口内体温を包含するであろう。第1日（および食事の影響試験の第8日）に，バイタルサインが，治験薬投与前の120分以内に，ならびに2時間，3時間，および7。5時間の時点で測定されるであろう。これらの時点（2h，3h，および7。5h）では，収縮期および拡張期血圧，脈拍数，ならびに呼吸数のみが評価されるであろう。第2から6日まで，バイタルサインが当日の第1のPK血液サンプル前の15分以内に評価されるであろう。注を見よ。

[c] 対象が少なくとも5分に渡って仰臥位にあった後に，単一の12誘導ECG記録が，スクリーニング，チェックイン，2時間および3時間の時点，ならびにEOSにおいて取られるであろう。

[d] 試験の全ての部分について，絶食期間は，チェックインの日に，治験薬投与前に少なくとも10時間に渡って一晩，および再び第7日に食事の影響試験について始まるであろう。

[e] 治験薬はバイタルサイン測定が完了した後に投与されるであろう。治験薬は～250mLの室温水と共に投与されるであろう。必要な場合には，治験薬を嚥下することを助けるために，最高で追加の～250mLの水が許されるであろう。対象は投与後に少なくとも4時間に渡って直立姿勢を維持するであろう（着席または起立）。第2期の対象の投与は第1期投与の少なくとも7日後に起こらなければならない。

[f] 食事の影響サブスタディ ー 摂食部分：対象は一晩少なくとも10時間絶食するであろう。治験薬投与に先立つ朝に，投与に少なくとも30分先立って始めるべき高脂肪の朝食を与えられるであろう。それから，4時間のPK血液サンプリング後に，対象は，病院の標準的手続きに従うかつ一貫した時間に予定される標準食を受けるべきである。食事はPK時点の直後に始まり得，PKサンプリング時点の少なくとも15分前に終了するべきである。

[g] 食事の影響サブスタディの対象について ー この診察は投与期間1の期間終了（EOP）および投与期間2後のEOSと見なされる。

【０７３９】

５．１．薬物動態手続き、評価、およびエンドポイント

【０７４０】

パイロット部分、本試験、および食事の影響サブスタディのＰＫ血液サンプリングの時点およびウィンドウが下の表１４に提示されている。各サンプルについて、およそ３ｍＬの血液が採取されるであろう。サンプルはストレートスティックによってまたは留置静脈内（ＩＶ）カテーテルによって前腕の静脈から得られ得る。ＰＫサンプルの収集、処理、保存、および運送についての追加の詳細は試験マニュアルで提供されるであろう。

【表１４】

表14．パイロット部分，本試験，および食事の影響サブスタディの薬物動態血液サンプリングの時間およびウィンドウ

時間の単位	分				時間																										
時点	0[a]	15	30	45	1	1.5	2	3	4	5	6	7.5	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	48	52	60	72	96	120
ウィンドウ (min)	±5 min				±10 min				±15 min						±30 min					±60 min											

略語：min；分

[a] 時間0の血液サンプルは，治験薬の投与前に，摂食状態期間において朝食に先立って1時間以内に取られるべきである。

注 ー サンプルは食事の影響サブスタディにおいては各ロフェコキシブドーズの後に収集されるであろう。

【０７４１】

薬物動態サンプルは、ヒト血漿中のロフェコキシブのバリデーションされたアッセイを用いて分析されるであろう。アッセイ結果およびバリデーションの詳細は別個のバイオ分析報告で提供されるであろう。

【０７４２】
ロフェコキシブの次のＰＫパラメータが、パイロット部分および本試験ならびに食事の影響サブスタディ両方について、標準的なノンコンパートメント法を用いて、一次エンドポイントとして計算されるであろう：$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}。二次エンドポイントはT_{max}および$t_{1/2}$を包含する。追加のＰＫパラメータ（例えばＣＬ／ＦおよびV_d／Ｆ）もまた標準的なノンコンパートメント法を用いて計算されるであろう。
【０７４３】
５．２．安全性評価
【０７４４】
全ての安全性評価のタイミングおよび頻度は試験スケジュールに列記されている（表１３）。
【０７４５】
安全性および忍容性は、ＡＥの監視および記録、臨床検査室評価（血液学、血清化学、および尿検査）、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ評価、ならびに身体診察所見を包含するであろう。
【０７４６】
全ての安全性評価について、試験実施者は結果が臨床的に有意であるかどうかを決定しするであろう。これは、医学的重要性を有する結果のいずれかの変動として定義され、医学的ケアの修正をもたらし得る（例えば積極観察、診断措置、または治療措置）。臨床的有意性が指摘される場合には、結果および有意性の理由が対象のｅＣＲＦのＡＥページにおいて文書化され、結果が参照範囲もしくはスクリーニングにおける結果に達するまで、または試験実施者がフォローアップがもはや医学的に必要ではないということを決定するまで、試験実施者は対象を監視するであろう。
【０７４７】
試験実施者の医学的および科学的見解から臨床的に有意であると感じられる、ベースラインから悪化するものを包含するいずれかの異常な検査室検査結果（血液学、臨床化学、または尿検査）または他の安全性評価（例えばＥＣＧ、バイタルサイン測定）は、ＡＥまたはＳＡＥとして記録されるべきである。
【０７４８】
５．２．１．有害事象
【０７４９】
５．２．１．１．有害事象の定義
【０７５０】
治験薬に対するそれらの関係性またはそれらの臨床的有意性にかかわらず、試験実施者は試験の間に観測または報告される全てのＡＥを報告する責任を負う。臨床的観測がＡＥであるかどうかについていずれかの疑義がある場合には、事象は報告されるべきである。
【０７５１】
治験薬に対するその因果的な関係性にかかわらず、ＡＥはこの試験に登録された対象におけるいずれかの予想外の医学的出来事として定義される。いずれかの症状が発生する場合には、対象は登録後のいずれかの時間に試験実施者に連絡するように指図されるであろう。
【０７５２】
処置下で出現するＡＥ（ＴＥＡＥ）は、治験薬に対する暴露前には存在しないいずれかの事象、または治験薬に対する暴露後に強度もしくは度数どれかが悪化する既に存在するいずれかの事象として定義される。
【０７５３】
５．２．１．重篤な有害事象
【０７５４】
ＳＡＥは、
・死亡をもたらす

・直ちに致命的である
・院内患者の入院または既存の入院の延長を要求する
・持続性のまたは有意な障害／機能不全をもたらす
・先天性異常／出生時異常である
いずれかの事象として定義される。

【０７５５】

適当な医学的見解に基づいて、それらが対象を危うくし得るか、またはこの定義に列記されるアウトカムの１つを防止するための医学的もしくは外科的介入を要求し得るときには、死亡をもたらさずに、致命的ではなく、または入院を要求せずにあり得る重要な医学的事象は、ＳＡＥと見なされ得る。かかる医学的事象の例は、救急もしくは自宅における集中処置を要求するアレルギー性気管支攣縮、院内患者の入院をもたらさない血液異常もしくは痙攣、または薬物依存もしくは薬物乱用の発生を包含する。

【０７５６】

５．２．１．３．有害事象を聞き出すことおよび文書化すること

【０７５７】

有害事象は治験薬投与の時間から全てのＥＯＳ手続きが完了するまで評価されるであろう。

【０７５８】

対象は、それらのウェルビーイングのいずれかの医学的に関連する変化を聞き出すための標準的な非誘導的質問を尋ねられるであろう。

【０７５９】

対象の観察に加えて、いずれかの試験データ（例えば検査値、身体診察所見、ＥＣＧ変化）から同定されるかまたは対象の安全性に該当する他の文書の吟味から同定されるＡＥが、ｅＣＲＦのＡＥページに文書化されるであろう。

【０７６０】

５．２．１．４．有害事象を報告する

【０７６１】

試験の間に報告または観察された全てのＡＥはｅＣＲＦのＡＥページに記録されるであろう。収集されるべき情報は次を包含する：
・事象用語
・発現の時間
・重症度および治験薬に対する関係性の試験実施者によって規定された評価
・事象の解消の時間
・重篤さ
・いずれかの要求される処置または評価
・アウトカム

【０７６２】

全てのＡＥは充分な解消までフォローされるであろう。ＩＣＨ国際医薬用語集（ＭｅｄＤＲＡ；バージョン２１．１）が全てのＡＥをコードするために用いられるであろう。

【０７６３】

５．２．１．５．重篤な有害事象を報告する

【０７６４】

試験実施者によって重篤と見なされるかまたはＳＡＥ基準を満たすいずれかのＡＥは、病院スタッフが最初に事象を知った後に、メディカルモニターに（すなわち少なくとも２４時間以内に）報告されなければならない。試験実施者は、治験薬がＳＡＥを引き起こしたという合理的可能性があるかどうかを評価するであろう。

【０７６５】

５．２．１．６．疑われる予期せぬ重篤な有害反応

【０７６６】

スポンサーは、累積的な製品経験に対する全ての疑われる予期せぬ重篤な有害反応（Ｓ

ＵＳＡＲ）を迅速に評価して、然るべき法律に基づいて、可能な新たな安全性知見を特定し、試験実施者、ＩＲＢ、および然るべき健康公共機関に速やかに通知するであろう。

【０７６７】

単一のＡＥケースの報告要件を決定するために、スポンサーはＴＲＭ－２０１試験実施者の概要書を用いてこれらの事象の予期性を評価するであろう。スポンサーは、試験で報告された各ＳＵＳＡＲの重症度および累積的な事象度数をＴＲＭ－２０１試験実施者の概要書で報告された重症度および度数と比較するであろう。

【０７６８】

報告要件は、因果関係および重篤さの試験実施者の評価にもまた基づき、必要に応じてスポンサーによるアップグレードを見込むであろう。

【０７６９】

５．２．１．７．重症度の評価

【０７７０】

ＡＥの重症度または強度は、ＡＥが対象の日常活動に影響する程度を言う。ＡＥの強度は次の基準を用いて軽症、中等症、または重症として格付けされるであろう：

・軽症：これらの事象は最小限の処置を要求するかまたは処置を要求せず、対象の日常活動には干渉しない。

・中等症：これらの事象は低いレベルの不都合をもたらすか、または小さな治療措置を要求する。中等症事象は正常な機能へのいくらかの干渉を引き起こし得る。

・重症：これらの事象は対象の通常の日常活動を遮断し、全身薬物治療または他の処置を要求し得る。重症の事象は通常は機能喪失的である。

【０７７１】

強度の各レベルにおける事象の継続期間の評価が行われることを許すために、ＡＥの重症度の変化は文書化されるべきである。間欠的としてキャラクタリゼーションされる有害事象は、各エピソードの発現および継続期間の文書化を要求しない。

【０７７２】

５．２．１．８．因果関係の評価

【０７７３】

治験薬に対するＡＥの関係性の試験実施者の評価は文書化プロセスの一部であるが、それは、何が試験に報告されるかまたはされないかを決定することにおける因子ではない。

【０７７４】

試験実施者は因果関係（すなわち、治験薬が事象を引き起こした合理的可能性があるかどうか）を全てのＡＥおよびＳＡＥについて評価するであろう。関係性は次の通り分類されるであろう：

・関連しない：治験薬に対する関係性の合理的可能性がない。ＡＥは治験薬投与から合理的な時間的シーケンスを辿らないか、または対象の臨床状態もしくは他の因子（例えば、試験中の疾患、併発症、および併用薬）によって合理的に説明され得る。

・関連する：治験薬に対する関係性の合理的可能性がある。ＡＥは治験薬投与から合理的な時間的シーケンスを辿り、対象の臨床状態または他の因子（例えば試験中の疾患、併発症、または併用薬）によって合理的に説明され得ず、治験薬またはそのクラスの他の薬物に対する公知の反応を表し、治験薬の公知の薬理学的特性と整合する（および／または適用可能な場合には再投与によって再発する）。

【０７７５】

５．２．１．９．有害事象を報告する対象のフォローアップ

【０７７６】

全てのＡＥはｅＣＲＦの適当なページに詳細に報告され、かつ試験実施者が事象が慢性であるかもしくは臨床的に有意ではないと思うまで、または対象が安定と見なされるまで、満足のいく解消までフォローされなければならない。

【０７７７】

５．２．２．臨床検査室評価

【０７７８】
次の臨床検査室評価が行われるであろう：
【０７７９】
血液学：ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、ならびにトータルおよび分画白血球数。
【０７８０】
血清化学：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン（トータル）、血中尿素窒素、カルシウム、二酸化炭素、塩化物イオン、トータルコレステロール、クレアチンホスフォキナーゼ、クレアチニン、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、乳酸デヒドロゲナーゼ、リン、カリウム、ナトリウム、トータル蛋白質、トリグリセリド、および尿酸。
【０７８１】
尿検査：外見、ビリルビン、色、グルコース、ケトン、白血球エステラーゼ、反射顕微鏡法（ディップスティックが蛋白質陽性であるかまたは血液値が１＋もしくはより多大である場合に行われる；細菌、円柱、結晶、上皮細胞、赤血球、および白血球を包含する）、亜硝酸塩、潜血、ｐＨ、蛋白質、比重、濁度、およびウロビリノーゲン。
【０７８２】
血清学：Ｂ型肝炎表面抗原、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、ならびにヒト免疫不全ウイルス抗体１および２型（スクリーニングのみ）。
【０７８３】
他の分析：全ての対象：尿薬物スクリーニング（アルコール、アンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、コチニン、メチレンジオキシメタンフェタミン、オピエート、フェンサイクリジン、プロポキシフェン、およびテトラヒドロカンナビノール）女性対象：血清中卵胞刺激ホルモン、血清中および尿中β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン。
【０７８４】
検査を行う臨床検査室は全ての臨床検査室パラメータの参照範囲を提供するであろう。選択および除外基準の評価または臨床検査異常の評価のために、必要な場合には、臨床検査室検査は試験実施者の裁量で繰り返され得る。
【０７８５】
５．２．３．バイタルサイン測定
【０７８６】
バイタルサインは、対象が少なくとも５分に渡って着席した後の収縮期および拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、および口内体温を包含するであろう。バイタルサイン測定は、治験薬の投与前の１２０分（第１日のみ適用可能）およびいずれかの血液サンプリング前の１５分以内に行われるであろう。単一の繰り返しの測定が、スクリーニングにおいて適格性を決定するためにおよびチェックインにおいて継続適格性を確認するために許可される。第１日および第８日（食事の影響試験の投与期間２）に、収縮期および拡張期血圧、脈拍数、ならびに呼吸数が、２時間、３時間、および７．５時間の時点で評価されるであろう。
【０７８７】
５．２．４．心電図評価
【０７８８】
対象が少なくとも５分に渡って仰臥位にあった後に、単一の１２誘導ＥＣＧ記録がスクリーニング、チェックイン、２時間および３時間時点、ならびにＥＯＳにおいてなされるであろう。単一の繰り返しの測定が、スクリーニングにおいて適格性を決定するためにおよびチェックインにおいて継続適格性を確認するために許可される。次のインターバル：ＲＲインターバル、ＰＲインターバル、ＱＲＳ幅、ＱＴインターバル、およびＱＴｃＦの

測定が報告され、ＥＣＧ機械によって異常について解釈され得る。リズムを包含するいずれかの異常；不整脈もしくは伝導障害の存在；形態学；心筋梗塞のいずれかの証拠；またはＳＴセグメント、Ｔ波、およびＵ波異常は、臨床的有意性について評価され、指摘されるべきである。

【０７８９】

５．３．妊娠

【０７９０】

研究製品が避妊薬の有効性に干渉し得た疑いがない限り、妊娠はＡＥとは見なされない。治験薬投与後におよび試験参加の間に検出されるいずれかの妊娠はＳＡＥと同じ手続きを用いて報告されなければならないが、臨床試験妊娠フォームを用いる。対象が試験を中断した場合であっても、アウトカム（自然流産、人工中絶、正常出産、または先天性異常を包含する）および母子のステータスを決定するために、妊娠はフォローアップされなければならない（対象の同意による）。妊娠合併症と医学的理由による人工中絶とはＡＥまたはＳＡＥとして報告されるべきである。自然流産はＳＡＥとして報告されるべきである。

【０７９１】

対象が試験を完了した後に試験実施者に知らされ、かつ試験実施者によって試験処置に関連するかもしれないと見なされる妊娠に関連して起こるいずれかのＳＡＥは、迅速にスポンサーに報告されなければならない。

【０７９２】

５．３．１．身体診察所見

【０７９３】

詳しい身体診察がスクリーニングにおいて行われるであろう（最小で、皮膚、頭、耳、目、鼻、喉、首、甲状腺、肺、心臓、心血管、腹、リンパ節、および筋骨格系／四肢の評価）。簡略な身体診察がチェックインおよびＥＯＳにおいて行われるであろう。最小で、皮膚、肺、心血管系、および腹の評価が行われるであろう。必要な場合には、ＡＥまたは臨床検査異常を評価するために、中間身体診察が試験実施者の裁量で行われ得る。

５．４．サンプル収集

【０７９４】

試験の継続期間に各対象から収集される血液のトータル量は、パイロット部分および本試験に参加する対象ではおよそ１３０ｍＬ（ＰＫサンプル：９０ｍＬ、臨床検査室サンプル：４０ｍＬ）、食事の影響試験に参加する対象ではおよそ２２０ｍＬ（ＰＫサンプル：１８０ｍＬ、臨床検査室サンプル：４０ｍＬ）であると予期される。追加の評価が要求され得るが、いずれかの対象について採取される血液の最大量は２５０ｍＬを超過しないであろう。

【０７９５】

６．統計および分析計画

【０７９６】

パイロット部分の中間解析は無益性のみについてであるということに注意；ゆえに、最終的な分析について、第一種過誤の可能性に対するその中間解析のインパクトはない（組み合わせられたパイロット部分、本試験、および食事の影響サブスタディからの全ての絶食時データ）。

【０７９７】

６．１．サンプルサイズ計算

【０７９８】

６．２．先に市販されたロフェコキシブとのＴＲＭ－２０１の同等性

【０７９９】

Ｓｃｈｗａｒｔｚの試験と整合して、５０人の評価可能な対象というトータルのサンプルサイズは、試験の目標にとって十分と見なされる。Ｓｃｈｗａｒｔｚのデータからの要約統計量の逆算は、それぞれ$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}について０．３３および０．３

１という自然ｌｏｇスケールＳＤを生じた。検定力は、これらのパラメータの幾何平均比（ＧＭＲ＝歴史的対照値によって除算されたこの治験からの観測された幾何平均）の９０％ＣＩの上限が１．２５よりも下に収まる確率として算定される。０．３３に等しい自然ｌｏｇスケールＳＤを仮定すると、Ｎ＝５０は、真の基礎の幾何平均比（ＧＭＲ）＝１．１１である場合にはおよそ８０％の検定力、真の基礎のＧＭＲ＝１．０８である場合にはおよそ９０％の検定力を有する。帰無仮説を棄却するであろう最大の観測ＧＭＲは１．１５である。関連するＳＤは$AUC_{0-\infty}$のものよりも小さいので、C_{max}の検定力は軽度により多大である；しかしながら、新たな製剤の実際の値の視点から、表１５は、ＳＤ＝０．３３から算定される比に関連する$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}幾何平均値を示す。

【表１５】

表15. TRM－201および先に市販されたロフェコキシブの間の同等性の検定力推定

幾何平均比					
同等性の最大OBS.～倍のIncr		1.15[a]			
～80%検定力の真の～倍のIncr.		1.11[a]			
～90%検定力の真の～倍のIncr.		1.08[a]			
PK パラメータ	**パラメータ**	**幾何平均**	**Schwartzの試験からの歴史的平均値**		**歴史的平均値の1.25倍**
C_{max}	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	250	217	C_{max} 25 mg	271
	～80%検定力の真のGeo.Mean	241	217		271
	～90%検定力の真のGeo.Mean	234	217		271
$AUC_{0-\infty}$	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	4369	3799	$AUC_{0-\infty}$ 25mg	4749
	～80%検定力の真のGeo.Mean	4217	3799		4749
	～90%検定力の真のGeo.Mean	4103	3799		4749
C_{max}	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	281	244	C_{max} 12.5mg 25mgにドーズ調整	305
	～80%検定力の真のGeo.Mean	271	244		305
	～90%検定力の真のGeo.Mean	264	244		305

【０８００】

略語：Ｇｅｏ．Ｍｅａｎ，幾何平均；Ｉｎｃｒ，増大；Ｍａｘ．，最大；ＯＢＳ．，観測．

[a] 歴史的平均値に対して相対的に表現された～倍の増大

【０８０１】

６．１．２．摂食および絶食条件下におけるＴＲＭ－２０１の比較

【０８０２】

食事の影響サブスタディから導出されるＡＵＣおよびＣｍａｘの摂食時／絶食時ＧＭＲの予め規定された限界値はない。しかしながら、それらのＧＭＲおよび関連する９０％ＣＩは、食事の影響を推定するための２期クロスオーバーモデルから導出されるであろう。Ｋｏｙｔｃｈｅｖ，ｅｔ ａｌ.は、ＡＵＣおよびＣｍａｘの対象内ＳＤが自然ｌｏｇスケールでそれぞれ０．１１および０．１４と逆算されたデータを報告した（Ｋｏｙｔｃｈｅｖ，Ｒ．ｅｔ ａｌ.，Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌｆｏｒｓｃｈｕｎｇ，２００４，５４(９)，６２４-６２８）。控えめには、自然ｌｏｇスケールの対象内ＳＤについて値０．１５を用いて、下の表１６は、標準的なクロスオーバー設計ＡＮＯＶＡによる自然ｌｏｇ計算スケールから逆変換されたＧＭＲの９０％ＣＩを指

示する。
【表１６】

表16. 食事の影響サブスタディの検定力推定

観測された GMR	N=12		N=15	
	90% LCL	90% UCL	90% LCL	90% UCL
0.5	0.45	0.56	0.45	0.55
0.67	0.60	0.75	0.61	0.74
0.8	0.72	0.89	0.73	0.88
1	0.89	1.12	0.91	1.10
1.25	1.12	1.40	1.13	1.38
1.5	1.34	1.68	1.36	1.65
2	1.79	2.23	1.82	2.20
注: 標準的な2期クロスオーバー設計ANOVAによる計算. 自然logスケールSD＝0.15を仮定する。				

【０８０３】
６．２．分析セット
【０８０４】
次の分析セットが統計分析に用いられるであろう：
【０８０５】
ＰＫ分析セットは、ＴＲＭ－２０１のシングルドーズを受け、かつ少なくとも１つのＰＫパラメータの正確な推定をサポートするための十分な濃度データを有する対象を包含するであろう。治験薬投与後にメジアンのT_{max}の少なくとも２倍（およそ６時間）以内で嘔吐を経験する対象は、ＰＫ分析から除外されるであろう。
【０８０６】
本試験（パイロット部分を包含する）からのＰＫデータは、食事の影響サブスタディの絶食時部分からのＰＫデータと組み合わせられて、先に市販されたロフェコキシブの歴史的薬物動態パラメータとの比較の基礎を形成するであろう。食事の影響サブスタディの摂食部分からのＰＫデータは、食事の影響サブスタディの絶食時部分からのＰＫデータのみと比較されるであろう。
【０８０７】
安全性分析セットは、治験薬の少なくとも１ドーズを受ける全ての対象を包含するであろう。
【０８０８】
６．３．分析されるべきサブグループの記載
【０８０９】
年齢およびＢＭＩに対する$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の関係性が、それぞれ散布図および相関係数によって評価されるであろう。適当な場合には、それらの関係性の追加のモデリングが実施され得る。$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の要約統計量は性別、年齢カテゴリー（三分位に分割）、人種カテゴリー、および民族カテゴリーによって提供される（p

ｒｏｖｉｄｅ）であろう。
【０８１０】
６．４．統計分析方法論
【０８１１】
全ての統計分析の詳細は別個の統計分析計画に記載されるであろう。収集された全てのデータはデータ一覧に提示されるであろう。分析集団から除外された対象からのデータはデータ一覧には提示されるが、要約統計量の計算または統計分析には包含されないであろう。
【０８１２】
カテゴリー変数については、度数およびパーセンテージが提示されるであろう。連続変数は記述統計量（対象数、平均、メジアン、ＳＤ、最小、最大、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ）を用いて要約されるであろう。
【０８１３】
ベースラインの患者背景および背景変数が全ての対象について総体的に要約されるであろう。試験に登録する対象数ならびに試験を完了する対象の数およびパーセンテージが提示されるであろう。試験を参加撤回または中断する対象の度数およびパーセンテージ、ならびに参加撤回または中断の理由もまた要約されるであろう。統計分析はＳＡＳソフトウェアバージョン９．４以降を用いて行われるであろう。連続変数は平均、標準偏差、メジアン、最小値、および最大値を用いて要約されるであろう。カテゴリー変数は度数のカウントおよびパーセンテージを用いて要約されるであろう。データはデータ一覧に列記されるであろう。
【０８１４】
６．４．１．薬物動態エンドポイントの分析
【０８１５】
ロフェコキシブの個々の血漿中濃度およびＰＫサンプリング時間ずれデータがデータ一覧に提示されるであろう。血漿中濃度データは次の記述統計量を用いて時点によって要約されるであろう：対象数、算術平均、ＳＤ、変動係数（ＣＶ）、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ、幾何ＣＶ、メジアン、最小、および最大。個々の血漿中濃度対実際の時間プロファイルが線形および片対数スケール両方で提示されるであろう。加えて、算術平均濃度対予定時間プロファイルが線形スケールで、幾何平均が片対数スケールで提示されるであろう。
【０８１６】
ロフェコキシブのＰＫパラメータは実際のサンプリング時間に基づいて分析されるであろう。全てのパラメータはＰｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）バージョン６．４以降（Ｃｅｒｔａｒａ　ＵＳＡ　Ｉｎｃ．、プリンストン、ニュージャージー）またはＳＡＳ（登録商標）バージョン９．３以降（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｉｎｃ．、ケーリー、ノースカロライナ）を用いて計算されるであろう。個々のＰＫパラメータはデータ一覧に提示されるであろう。
【０８１７】
６．４．１．１．パイロット部分、本試験、および食事の影響サブスタディ
【０８１８】
一次ＰＫエンドポイント$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の要約統計量は、ｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ、メジアン、最小、および最大を、関連する９０％ＣＩと併せて包含するであろう。自然ｌｏｇスケールで算定され、元々の測定スケールに逆変換される。歴史的対照値に対するＧＭＲおよび関連する９０％ＣＩはｌｏｇスケールで算定され、比尺度に逆変換されるであろう；参照値はＳｃｈｗａｒｔｚ試験から：それぞれ$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}について３７９９ｎｇ．ｈｒ／ｍＬおよび２１７ｎｇ／ｍＬである。
【０８１９】
理論によって拘束されることなしに、$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}両方についての一次

仮説は：
・帰無仮説：真の基礎のＧＭＲ（歴史的対照に対する新たな製剤）は少なくとも１．２５である。
・対立仮説：真の基礎のＧＭＲ（歴史的対照に対する新たな製剤）は１．２５未満である。

【０８２０】
これらの帰無仮説は、それぞれが、自然ｌｏｇスケールで算定および元々のスケールに逆変換された幾何平均の９０％ＣＩの上限の１．２５との比較によって検定されるであろう。上側の９０％ＣＩが歴史的対照幾何平均値の１．２５倍よりも下に位置する場合には、帰無仮説は棄却され、対立仮説が結論されるであろう。新たな製剤が歴史的対照データを生じた製剤に十分に類似であるという結論をサポートするためには、$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}帰無仮説は棄却されることを必要とする。

【０８２１】
歴史的対照データの平均の年齢および人種分布と一致する年齢および人種調整された幾何平均を用いて、感度分析が$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}について別個に実施されるであろう。それぞれの歴史的対照値の０．８倍という下限と比較して、一次に類似の二次分析が実施されるであろう。

【０８２２】
T_{max}は、ｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、メジアン、最小、最大、および正規近似によるメジアンの９０％ＣＩによって要約されるであろう。見かけ上の$t_{1/2}$はｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、調和平均、ジャックナイフＳＤ、メジアン、最小、および最大によって要約されるであろう。調和平均の９０％ＣＩは逆数スケールで算定され、実際のスケールに逆変換されるであろう。メジアンのT_{max}および調和平均$t_{1/2}$の９０％ＣＩがそれらのそれぞれの歴史的対照値と比較されるであろう。

【０８２３】
１．２５という従来の生物学的同等性参照範囲を用いて一次ＰＫパラメータの最大の観測幾何平均比を計算するための提案された統計的アプローチに加えて、代替的なアプローチはＳｃｈｗａｒｔｚ試験で観測されたＰＫパラメータのばらつきを組み込むことを考慮した。９０％ＣＩ＜１．３３を生ずるであろう$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の最大の観測幾何平均比の結果は、提案されたアプローチのものに類似であった。

【０８２４】
見かけ上の血漿クリアランス（ＣＬ／Ｆ）および見かけ上の分布容積（V_d／Ｆ）を包含する二次ＰＫエンドポイントの要約統計量は、ｎ、算術平均、ＳＤ、ＣＶ、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ、メジアン、最小、最大を、関連する９０％ＣＩと併せて包含するであろう。適宜、自然ｌｏｇスケールで算定され、元々の測定スケールに逆変換される。

【０８２５】
６．４．１．２．食事の影響サブスタディ（１つは絶食および１つは摂食の２つのシングルドーズを受けた対象からの全てのＰＫパラメータ）

【０８２６】
食事の影響サブスタディから算定されたＰＫパラメータは、本試験と同じ変換によって、処置、期間、および対象の因子を包含する標準的な２期クロスオーバー設計ＡＮＯＶＡによって分析されるであろう。食事の影響試験の同じ要約統計量は本試験と類似の方法によってその分析モデルから導出されるであろう。しかしながら、ＡＵＣおよびC_{max}のＧＭＲ　９０％ＣＩについての予め規定された基準はない。

【０８２７】
６．４．２．安全性エンドポイントの分析

【０８２８】
全ての安全性データは、組み合わせられたパイロット部分、本試験、および食事の影響サブスタディについて要約されるであろう。２つのシングルドーズを受けた対象は、組み

合わせられたそれらの安全性データの全てについて１回カウントされるであろう。有害事象の発生は、ＭｅｄＤＲＡ器官別大分類および基本語、試験品に対する関係性、ならびに重症度によって提示されるであろう。臨床検査室結果およびバイタルサインの記述統計量、ならびにベースラインからの（チェックイン診察（単数または複数）からの）変化および臨床的に注目すべき値の概要が提示されるであろう。

【０８２９】

全てのＡＥデータは試験パートによって、食事の影響サブスタディでは処置シーケンスによって、データ一覧に提示されるであろう。ＴＥＡＥは、総体的に、ならびに重症度および治験薬に対する関係性によって要約されるであろう。重篤なＡＥおよび治験薬の中断に至るＡＥもまたデータ一覧に提示され、要約されるであろう。

【０８３０】

臨床検査室検査結果、バイタルサイン測定、および１２誘導ＥＣＧ結果の実際の値およびベースラインからの変化が、各時点において記述統計量（対象数、平均、ＳＤ、メジアン、最小、および最大）を用いて要約されるであろう。シフトテーブルが臨床検査室検査結果について作成されるであろう。身体診察所見はデータ一覧に提示されるであろう。

【０８３１】

６．４．３．他の分析

【０８３２】

要約統計量が患者背景、医学的既往、身体診察、および社会歴について提供されるであろう。

【０８３３】

６．４．４．欠落データの取り扱い

【０８３４】

定量限界よりも下（ＢＬＱ）である血漿中濃度は、記述統計量のゼロとして扱われるであろう。平均ＢＬＱ濃度はＢＬＱとして提示され、ＳＤおよびＣＶは適用不可能として報告されるであろう。欠落濃度は計算から除外されるであろう。

【０８３５】

ＰＫ分析では、２つの定量可能な濃度間のＢＬＱ値は欠落として設定されるであろうということを例外として、ＢＬＱ値はゼロとして扱われるであろう。欠落濃度はＰＫパラメータ計算から欠落として扱われるであろう。連続したＢＬＱ濃度が終末相において定量可能な濃度によって後続される場合には、ＢＬＱ濃度後のそれらの濃度は欠落として扱われるであろう。

【０８３６】

６．４．５．中間解析

【０８３７】

サンプルがアッセイされ、ＰＫ計算がパイロット試験に登録された対象から得られたサンプルについて行われるであろう。ロフェコキシブの予期される歴史的データと比較して、ＴＲＭ－２０１の暴露の実質的違いがパイロット試験において観察される場合には、試験は治験薬の現行の製剤では継続せずにあり得る。

【０８３８】

パイロット部分の中間解析は無益性のみについてであるということに注意；ゆえに、最終的な分析について、第一種過誤の可能性に対するその中間解析のインパクトはない（組み合わせられたパイロット部分、本試験、および食事の影響サブスタディからの全ての絶食時データ）。

【０８３９】

<u>Ｂ．ＰＫ１０１薬物動態試験からの結果</u>

【０８４０】

ロフェコキシブ（ＴＲＭ－２０１）の２５ｍｇ用量の個々の対象におけるＣｍａｘおよびＡＵＣ$_{0-\infty}$値が下の表１７に提示される。

【表１７－１】

表17. 対象によるAUCおよびCmax値（絶食時）

対象	AUC 無限大 Obs (h*ng/mL)	FによるトータルCL Obs (L/h)	Max濃度 (ng/mL)	半減期ラムダz (h)	CMAX到達時間 (h)	FによるVz Obs (L)
100-001	4789.36	5.22	365	13.56	2	102.08
100-002	4637.44	5.39	243	12.58	1.5	97.84
100-003	2939.58	8.50	194	8.31	5	101.94
100-004	3603.33	6.94	188	11.56	7.5	115.72
100-005	4122.74	6.06	355	7.46	3	65.28
100-006	2441.04	10.24	283	9.77	1.5	144.29
100-007	2956.81	8.46	237	9.01	4	109.95
100-008	3107.86	8.04	259	9.46	4	109.80
100-009	3507.21	7.13	309	12.68	1.5	130.43
100-010	5499.09	4.55	270	9.92	15	65.09
100-011	5010.35	4.99	495	10.71	1.5	77.11
100-012	6291.34	3.97	362	15.07	5	86.39
100-013	3680.45	6.79	249	12.42	3	121.75
100-014	4918.55	5.08	289	14.54	2	106.65
100-015	7556.68	3.31	521	15.76	1.5	75.21
100-016	3031.10	8.25	191	10.13	5	120.51
100-017	4598.78	5.44	332	14.25	3	111.79
100-018	5636.28	4.44	271	14.65	4	93.72
100-019	6316.53	3.96	435	14.60	1.5	83.35
100-020	5933.57	4.21	573	12.70	2	77.19

【表１７－２】

100-021	4716.13	5.30	287	12.75	3	97.54
100-022	6474.80	3.86	371	12.34	2	68.75
100-023	4255.72	5.87	310	9.94	0.75	84.21
100-024	6666.45	3.75	495	11.73	3	63.45
100-025	5586.21	4.48	423	9.59	2	61.89
100-026	4278.71	5.84	287	10.57	3	89.13
100-027	7541.99	3.31	347	13.79	3	65.97
100-028	3252.18	7.69	233	9.50	3	105.32
100-029	6730.23	3.71	443	11.66	2	62.51
100-030	5578.20	4.48	546	9.19	1.5	59.42
100-031	9821.40	2.55	589	24.75	5	90.88
100-032	4936.93	5.06	381	8.67	3	63.36
100-033	3913.08	6.39	296	10.76	2	99.14
100-034	5323.39	4.70	303	13.14	3	89.03
100-035	3740.84	6.68	331	9.14	2	88.12
100-036	4568.89	5.47	275	12.60	4	99.47
100-037	5274.36	4.74	299	13.49	1.5	92.24
100-038	4317.48	5.79	254	9.69	5	80.93
100-039	10044.52	2.49	401	12.72	1.5	45.67
100-040	5447.91	4.59	392	10.54	1.5	69.79
100-041	4199.46	5.95	358	8.37	3	71.88
100-042	2404.47	10.40	284	5.11	2	76.71
100-043	6742.96	3.71	397	12.50	5	66.85
100-044	5025.11	4.98	302	14.44	4	103.65
100-045	3205.43	7.80	282	11.59	1.5	130.40
100-046	4055.32	6.16	248	9.71	4	86.41
100-047	2522.47	9.91	207	11.42	5	163.24
100-048	5008.86	4.99	370	14.01	2	100.92
100-049	3141.52	7.96	226	8.92	3	102.38
100-050	5703.73	4.38	274	14.60	5	92.34
100-051	4610.93	5.42	294	10.48	1.5	81.95
100-052	6876.95	3.64	366	13.82	5	72.49
100-053	4283.72	5.84	345	9.60	2	80.81

【０８４１】

図２５は薬物動態試験において観測された絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均（自然ｌｏｇ　ＳＤ）は４６４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬである。C_{max}の幾何平均（自然ｌｏｇ　ＳＤ）は３１８ｎｇ／ｍＬである。

【０８４２】

図２６は処置下で出現する有害事象（ＴＥＡＥ）の概要を示す。ＴＥＡＥを有する４人の対象が観察された。これはコホートの７．５％に当たる。ロフェコキシブ処置に関連するＴＥＡＥが２人の対象で観察された。これはコホートの３．８％に当たる。対象は、重篤なＴＥＡＥまたは試験の中断に至るであろうＴＥＡＥを顕さなかった。

【０８４３】
図２７はロフェコキシブの平均の絶食時濃度対予定時間を示す。ロフェコキシブ（ＴＲＭ－２０１）製剤の単回投与後の２時間および５時間の間に、ピークが観測される。
【０８４４】
図２８は、Schwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509から導出される歴史的データと比較してＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣｍａｘの分析を示す。本願において開示されるロフェコキシブ（ＴＲＭ－２０１）は、歴史的データよりも大きいＡＵＣ$_{0-\infty}$および高いＣｍａｘを達成する。
【０８４５】
図２９は絶食時対象の年齢によるＡＵＣ$_{0-\infty}$の散布図を示す。図３０は絶食時対象の年齢によるＣｍａｘの散布図を示す。
【０８４６】
例４の参照
【０８４７】
Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. New Engl J Med 2005;352:1092-102.
【０８４８】
Matthews CZ, Woolf EJ, Matuszewski BK. Improved procedure for the determination of rofecoxib in human plasma involving 96-well solid-phase extraction and fluorescence detection. J Chromatogr A. 2002;949(1-2):83-9.
【０８４９】
Schwartz JI, Larson PJ, Porras AG, et al. Pharmacokinetic evaluation of rofecoxib: comparison of tablet and suspension formulations. Clin Drug Invest. 2003;23(8):503-9.
【０８５０】
Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. Blood. 2006; 107(5): 1785-90.
【０８５１】
U.S. Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular risk. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2005;19(4):83-97.
【０８５２】
VIOXX (rofecoxib) [package insert]. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ; 2016. 26 p.
例５
２５ｍｇ未満のロフェコキシブの用量の外挿されたＰＫ値．
【０８５３】
図３１は１７．５ｍｇおよび２０ｍｇのロフェコキシブの外挿された薬物動態値を示す。１７．５ｍｇのロフェコキシブでは、ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３２４８ｈ＊ｎｇ／ｍＬであり、Ｃｍａｘは２２２．６ｎｇ／ｍＬである。２０ｍｇのロフェコキシブでは、ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３７１２ｈ＊ｎｇ／ｍＬであり、Ｃｍａｘは２５４．４ｎｇ／ｍＬである。これらの値は、健康な対象における２５ｍｇのロフェコキシブの単回投与から得られた結果に基づく例４の薬物動態試験から外挿され、原薬量間におけるドーズ線形性を仮定する。
例６
【０８５４】
先に市販されたロフェコキシブの歴史的薬物動態パラメータとの比較による、絶食状態の健康な対象に投与されたＴＲＭ－２０１（ロフェコキシブ）１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ

、２０ｍｇ、および２５ｍｇのシングルドーズのオープンラベルの第１相の４期クロスオーバー薬物動態試験（「ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０２」または「１０２ＰＫ試験」）

序

【０８５５】

ＴＲＭ－２０１（ロフェコキシブ）は血友病性関節症（ＨＡ）の処置のために開発された。ロフェコキシブはシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）選択的な非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）であり、鎮痛、抗炎症、および解熱特性を有する。治療濃度においては、ロフェコキシブはＣＯＸ－２を阻害するが、シクロオキシゲナーゼ１（ＣＯＸ－１）を阻害しない。Ｕ．Ｓ．食品医薬品局（ＦＤＡ）は１９９９年にロフェコキシブの市販を最初に承認し、ロフェコキシブは成人の次の適応症について結果的に承認された：変形性関節症の徴候および症状の緩和、関節リウマチの徴候および症状の緩和、成人の急性痛の管理、機能性月経困難症の処置、および前兆ありまたはなしの片頭痛発作の急性期処置。変形性関節症の承認されたドーズは１２．５ｍｇ／日または２５ｍｇ／日であり、関節リウマチの承認されたドーズは２５ｍｇ／日であった。

【０８５６】

安全性プロファイルは治療ドーズおよび治療ドーズ超におけるプラセボおよび実薬対照試験によって１７，０００超の患者から確立され、いくつかの患者は最高で２年の暴露を有した。長期対照治験におけるプラセボと比較した重篤な心血管有害事象の増大したリスクの観測後に、２００４年９月３０日に、Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．，　Ｉｎｃ．はロフェコキシブを世界中の全ての市場から自発的に撤退した（Ｂｒｅｓａｌｉｅｒ ｅｔ ａｌ ２００５）。

【０８５７】

２００５年４月に、ＦＤＡは、そのＮＳＡＩＤおよび心血管リスクについての行政行為のための分析および勧告を結論するメモランダムを発行した。ロフェコキシブに関連して、ＦＤＡの部分的な結論は（ＦＤＡ　２００５）：

【０８５８】

当時利用可能な他の承認されたＣＯＸ－２選択的ＮＳＡＩＤ（すなわち、セレコキシブおよびバルデコキシブ）と併せて、ロフェコキシブはプラセボと比較して重篤な心血管有害事象の増大したリスクと関連した。

【０８５９】

ＣＯＸ－２選択的なおよび非選択的なＮＳＡＩＤの比較を包含した大きい長期対照治験からのデータは、ＣＯＸ－２選択的な薬剤が非選択的ＮＳＡＩＤよりも多大な重篤な心血管有害事象のリスクを付与するということを明瞭には実証しなかった。

【０８６０】

当時利用可能な他の承認されたＣＯＸ－２選択的ＮＳＡＩＤ（すなわち、セレコキシブおよびバルデコキシブ）と併せて、ロフェコキシブは、ある種の非選択的ＮＳＡＩＤと比較して内視鏡法によって視覚化される胃腸（ＧＩ）潰瘍の発生の縮減を実証した。ロフェコキシブのみが、慢性期使用後に非選択的ＮＳＡＩＤ（ナプロキセン）と比較して重篤なＧＩ出血のリスクを縮減することが示された。

【０８６１】

スポンサーがロフェコキシブの市販を再開しようとする場合には、改訂されたラベリングによる一部変更新薬承認申請が要求されるであろう。一部変更申請は、薬物の潜在的な利益が潜在的なリスクに勝り得る集団における薬物の安全かつ有効な使用を提供するように設計された改訂されたラベリングについてのスポンサーの提案と、市販の再開をサポートする全てのデータおよび議論とを具体的に概説するべきである。

【０８６２】

ＨＡを有する患者における別のＣＯＸ－２阻害剤エトリコキシブの効能に焦点を当てた２パート試験において（Ｔｓｏｕｋａｓ ｅｔ ａｌ．２００６）、ロフェコキシブ（１９対象）は、試験の６ヶ月延長期間（パート２）において、一次エンドポイント（関節症痛の患者総合評価）および２つの二次エンドポイント（関節症疾患ステータスの患者総合評価および関節症疾患ステータスの試験実施者総合評価）について、エトリコキシブ（７４患者）に類似

の効能を見せた。パート１の６週に、エトリコキシブは、全てのエンドポイントにおいてプラセボに対して臨床的にかつ統計的に有意な改善を提供した（Ｐ＜０．００１）。次の追加のエンドポイントを包含した：治療応答の患者の総合評価、治療応答の試験実施者の評価、効能の欠如を原因とする患者中断、および１日当たりの平均のレスキューアセトアミノフェン使用量。

【０８６３】

ＨＡに関連する痛みを処置することにおけるロフェコキシブの効能の予備的な証拠、非選択的ＮＳＡＩＤと比較したＧＩ有害事象（ＡＥ）のリスクの関連する縮減、非選択的ＮＳＡＩＤの比較的有効なドーズに対するロフェコキシブの重篤な心血管事象のリスクの同等性、およびこの患者集団において痛みを処置するためのオピオイドの使用に関連するリスクに鑑みて、ＨＡの処置のためのロフェコキシブの使用が評価されるであろう。

【０８６４】

グローバルに利用可能な承認されたロフェコキシブ製品が２００４年９月からなかったということから、研究新薬（ＩＮＤ）申請中の最初の第１相試験は、先に市販されたロフェコキシブの公開されたデータとの比較のための、ＴＲＭ－２０１の２５ｍｇドーズのＰＫプロファイルを評価するように設計された健康なボランティアにおけるＰＫ試験（例４に記載されている通りのＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１）であった（例４を見よ）。ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１のパイロット、本、および食事の影響部分からの絶食対象の組み合わせられたデータセットからのトップライン結果は、文献に報告された歴史的データと比較して鍵のＰＫパラメータへの有意に多大な暴露を生じた。この結果と、「Ｖｉｏｘｘの全身安全性知見に依拠し」「ロフェコキシブ貴製品の暴露がＶｉｏｘｘのものよりも低いかまたは同等であるということを実証する」ために科学的橋渡しを確立する必要とに基づいて、この第２のＰＫ試験が行われた。現行の試験は、Ｖｉｏｘｘのものに対する暴露と一致するように、絶食条件の２４対象における４期クロスオーバー設計によって１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、および２５ｍｇのＴＲＭ－２０１のシングルドーズを評価するように設計された。この試験は、歴史的ＰＫパラメータに基づいて、先に市販されたロフェコキシブの２５ｍｇドーズと同等なドーズを選択するために、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１試験の絶食時部分からのＰＫデータと併せて評価されるように設計された。

【０８６５】

一次的な目標：

【０８６６】

１．健康な対象において、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、および２５ｍｇのドーズのＴＲＭ　２０１の鍵のＰＫパラメータを評価し、これらのデータをＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１試験からのデータと併せて用いて、ＴＲＭ－２０１を先に市販されたロフェコキシブの歴史的ＰＫパラメータと全て絶食状態において比較すること。ロフェコキシブの鍵のＰＫパラメータは次であった：

・時間ゼロから無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）

・観測された最大血漿中濃度（C_{max}）

【０８６７】

二次的な目標：

【０８６８】

１．健康な対象において、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０　ｍｇ、および２５ｍｇのドーズのＴＲＭ－２０１の安全性および忍容性を評価すること。

【０８６９】

２．健康な対象において、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、および２５ｍｇのドーズのＴＲＭ－２０１の追加のＰＫパラメータを評価し、これらのデータをＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１試験からのデータと併せて用いて、先に市販されたロフェコキシブの歴史的ＰＫパラメータと比較すること。全て絶食状態において：

・観測された最大濃度到達時間（T_{max}）

・見かけ上の最終消失半減期（ｔ１／２）
を包含する。
【０８７０】
試験集団
【０８７１】
少なくとも２０人の評価可能な対象が試験を完了するということを保証するために、十分な対象数がスクリーニングされ、２４人の対象が登録された。ＰＫ試験（Schwartz et al. 2003）における対象の集団を模倣するために、対象を次の割合で登録するためのあらゆる努力がなされた：白人またはヨーロッパ系アメリカ人（８０％）、黒人（２０％）。登録された白人対象のうち、ヒスパニックまたはラテン民族であると自認するおよそ６０％の対象を登録するためのあらゆる努力がなされ、試験においておよそ４８％の総体的なパーセンテージのヒスパニックまたはラテン参加者をもたらした。それらが全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれも満たさず、かつ継続適格性基準の全てを満たす場合にのみ、対象は登録された。選択および除外基準からの逸脱は許されなかった。
【０８７２】
選択基準：
１．対象は男性または女性であり、スクリーニングにおいて両端を含めて１８から６０歳であった。類似の数の男性および女性対象が登録された。
２．対象は両端を含めて１８から３２ｋｇ／ｍ^{2}というスクリーニングにおけるＢＭＩを有し、女性の４７ｋｇおよび男性の６６ｋｇという最小体重ならびに女性の８０ｋｇおよび男性の９０ｋｇという最大体重であった。
３．対象は喫煙者（またはｅ－シガレットの使用者）ではなかった。
４．試験実施者は対象が良好な全般的健康にあると見なした。スクリーニングおよびチェックインにおいて、医学的既往、臨床検査室検査結果、バイタルサイン測定、１２誘導心電図（ＥＣＧ）結果、ならびに身体診察所見によって決定された。
５．全ての女性対象はスクリーニングにおいて陰性の妊娠検査を有した。妊娠可能な女性対象はチェックインにおいてもまた陰性の妊娠検査を有し、試験の間には避妊の許容され得る方法を用いていていた（すなわち、殺精子剤を有するダイアフラム、子宮内避妊器具、フォームもしくは膣内殺精子剤を有するコンドーム、経口避妊薬、または禁欲）。手術による不妊（すなわち、子宮摘出術、両側卵管結紮術、または両側卵巣摘出術）、または閉経後（連続した１２ヶ月に渡る無月経および文書化された血清中卵胞刺激ホルモンレベル＞４０ＩＵ／ｍＬとして定義される）である女性は、充分な避妊要件を免除された。
６．対象は全てのプロトコール要件ならびに具体的な要件および具体的な第１相ユニットポリシーを遵守することに同意した。
７．対象は書面のインフォームドコンセントを提供した。
【０８７３】
除外基準：
１．対象は該当する薬物アレルギーまたは食物アレルギー／感受性の既往を有した（例えばＴＲＭ－２０１のロフェコキシブもしくは賦形剤に対するアレルギー、他の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）に対するアレルギー、または標準的な病院食の消費を妨げ得るグルテン不耐性）。
２．女性対象は妊娠中または泌乳中であった。
３．対象はアスピリンまたはいずれかの他のＮＳＡＩＤに対する不耐性または過敏性の既往を有した。
４．対象はスクリーニングにおいてＢ型肝炎表面抗原、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、またはヒト免疫不全ウイルス１もしくは２型抗体について陽性の検査結果を有した。
５．対象は、ＮＳＡＩＤ（例えばイブプロフェン、ナプロキセン、およびアスピリン）を包含するいずれかの処方（ホルモン避妊を除外する）または大衆薬（ＯＴＣ）ならびにハーブまたは栄養サプリメントを治験薬投与前の１４日以内に用いた。対象は治験薬投与に先立つ１４日間にアセトアミノフェン（１日当たり最高で２ｇ）を取り得た。

６．対象は、第１日の投与前にいずれかの臨床的に有意な異常を有したか、あるいは：コントロールされていないかまたは不良にコントロールされた高血圧；喘息もしくは肺疾患；深刻な心臓虚血症状、事象、もしくは介入、例えば狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、非代償性うっ血性心不全、冠動脈ステントもしくはバイパス；脳血管虚血事象の既往（一過性虚血発作もしくは卒中）；深刻な血管虚血症状、例えば間欠性跛行または血管バイパスもしくは置換手術；有意な心血管、胃腸（ＧＩ）、神経、内分泌、もしくは腎疾患；肝機能障害；胆嚢摘出術；薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄に干渉することが公知の他の状態；または臨床的に有意なＧＩ事象を包含する疾患の既往を有した。

７．対象は、バイタルサイン、ＥＣＧ、もしくは検査室検査のいずれかの臨床的に有意な異常の既往もしくは存在を有したか、または試験実施者の意見から試験手続きに干渉もしくは対象の安全性を毀損し得るいずれかの医学的もしくは精神医学的状態を有した（スクリーニングおよびチェックインにおいて評価された）。

８．対象はシガレット喫煙者であるか、またはニコチンもしくはニコチン含有製品（例えば嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、ｅ－シガレット）を治験薬投与前の６ヶ月以内に用いていた。

９．対象は前年にアルコール乱用もしくは薬物嗜癖の既往を有したか、または１単位よりも多く（１単位は、およそ１／２パイント［２００ｍＬ］のビール、小さいグラス１杯［１００ｍＬ］のワイン、または１杯［２５ｍＬ］のスピリッツに等しい）のアルコールを１日に消費する。アルコールは治験薬投与前の７日以内には許されなかった。

１０．対象はスクリーニングにおいて乱用薬物、アルコール、またはコチニン（現行の能動喫煙を指示する）について陽性の検査結果を有した。

１１．対象は習慣的なコーヒー多飲者であった（１日４杯、１週２８杯よりも多い）。

１２．対象は、治験薬投与前の２４時間以内に激しい活動またはコンタクトスポーツに関わった。

１３．対象は、この試験における治験薬の投与前の少なくとも３０日以内に血液または血液生成物を献血した。

１４．対象は、この試験における投与に先立って少なくとも３０日（または研究薬剤の５半減期未満）以内に別の研究試験の治験薬を受けていた。

１５．対象は試験実施者の意見では試験へのエントリーにとって好適ではなかった。

１６．対象は試験実施者の被雇用者もしくは家族の一員または病院スタッフであった。

【０８７４】

チェックインにおける継続適格性

１．女性は陰性の血清妊娠検査を有した。

２．全ての対象は乱用薬物およびアルコールについて陰性の検査結果を有した。

３．対象は、薬の使用を包含するスクリーニングからの総体的な健康ステータスの有意な変化を有さなかった。

４．対象は、治験薬投与前の２４時間以内に激しい活動またはコンタクトスポーツに関わった。

【０８７５】

上の選択／除外基準を満たさなかった検査結果を有する対象は、それが検査のエラー、可逆的な臨床的に有意でない間欠的状態を表すと考えられるか、または対象の歴史的値と整合しなかった場合には、該当する検査を１回繰り返され得た。繰り返しの検査後に選択／除外基準が満たされない場合には、対象はスクリーニング不合格と見なされ、試験に登録されなかった。対象は１回再検査された。

【０８７６】

<u>試験設計</u>

【０８７７】

これはＴＲＭ－２０１の単施設のオープンラベルの４期クロスオーバーＰＫ試験であった。絶食条件の健康なボランティアにおけるＴＲＭ－２０１のＰＫを評価するために、試験は、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、および２５ｍｇのシングルドーズとして

ＴＲＭ－２０１を受ける２４人の対象を包含した。対象は４つの処置シーケンスの１つにランダム化された。現行の試験からのＰＫデータは、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１試験からのデータと併せて（例４）、全て絶食状態において先に市販されたロフェコキシブの歴史的薬物動態パラメータと比較するために用いられた。

【０８７８】

対象は第１期のＴＲＭ－２０１のシングルドーズを受ける前の２８日間にスクリーニングされた。対象は投与期間１の投与の前の日に病院にチェックインし、それらの適格性が確認された。対象はチェックインから投与期間４の第２７日の試験終了（ＥＯＳ）診察の完了まで病院に留まった。試験のトータルの継続期間はおよそ５５日であった。

【０８７９】

チェックイン後に、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食した。第１期の投与日の朝に、対象は４つの処置シーケンスの１つにランダム化された：

【０８８０】

・投与期間１：ＡＤＢＣ

【０８８１】

・投与期間２：ＢＡＣＤ

【０８８２】

・投与期間３：ＣＢＤＡ

【０８８３】

・投与期間４：ＤＣＡＢ

【０８８４】

ここで、Ａ＝１２．５ｍｇ、Ｂ＝１７．５ｍｇ、Ｃ＝２０ｍｇ、Ｄ＝２５ｍｇである。

【０８８５】

割り当てられた投与シーケンスにかかわらず、全ての対象は投与前および後に同じ評価を経過した。

【０８８６】

４つの投与期間のそれぞれにおいて、対象は治験薬投与前に少なくとも１０時間に渡って一晩絶食した。絶食の間には、対象は飲用水のみで、食べるものは有さなかった。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間を例外として、水は（投与のために許可される通りを例外として）所望の通り許可された。２時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は２５０ｍＬの一杯の透明りんごジュースを許された。４時間のＰＫ血液サンプル後に、対象は軽い昼食を供された。軽い昼食後に、対象は、一貫した時間にかつＰＫサンプリング時点の少なくとも１５分前または１５分後に予定された病院の標準的な手続きに従う標準食を受けた。所定の時点で、ＰＫ分析のための血液が採取された（withdrawn）。各投与期間について、最後の時点は治験薬の投与の１２０時間後であった（第６日）。１２０時間のＰＫサンプル後に、ＥＯＰ手続きは完了し、対象は投与期間の間の日（第７、１４、および２１日）に病院に留まり、爾後の投与期間の第－１日に少なくとも１０時間の一晩の絶食で開始する次の投与期間を始めた。薬物動態および安全性エンドポイントを評価した。

【０８８７】

<u>試験設計の根拠</u>

【０８８８】

本願において開示される主題は、５０５（ｂ）（２）新薬承認申請のサポートとしてのＴＲＭ－２０１および先に市販されたロフェコキシブの間の科学的橋渡しに関する。バイオアベイラビリティ／生物学的同等性の直接比較試験を行うためのグローバルに市販のＦＤＡ承認されたロフェコキシブ製品は現在のところないので、本試験は、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１試験からのデータと併せて、ＦＤＡに提出され、ＦＤＡによって受理され、ロフェコキシブの承認された添付文書に用いられた公開された試験（Schwartz et al. 2003）との試験間比較のためのＰＫデータを提供するように設計された。

【０８８９】

先に市販されたロフェコキシブの２５ｍｇドーズと同等であるドーズを選択するために、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１からの２５ｍｇドーズデータを組み合わせるための、ロフェコキシブの４つのドーズ（１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、および２５ｍｇ）がこの試験のために選択された。なぜなら、それはＨＡの処置のための予想される最大１日ドーズであるからである。Schwartz et al. (2003) による試験からのデータを比較のために選んだ。なぜなら、それらはロフェコキシブのラベリングバージョンによって２５ｍｇで作成されるＰＫデータを表すからである。この現行のＰＫ試験の適格性基準は、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１およびＳｃｈｗａｒｔｚ試験両方における対象の患者背景およびサブグループ（性別、年齢、ボディマス指数［ＢＭＩ］、人種、および民族）を模倣するように選択された。ロフェコキシブのバリデーションされたバイオ分析方法を開発し、ＰＫ分析に用いた。

【０８９０】

治験薬の投与

【０８９１】

治験薬はおよそ２５０ｍＬの室温の水と経口的に同時投与され、治験薬を嚥下することを助けるために、必要な場合には、最高で追加の２５０ｍＬの水が許された。試験スタッフは、少なくとも２５０ｍｌの水が治験薬のドーズと共に消費されたということを保証し、投与後に手と口のチェックを行なって、錠剤が嚥下されたということを保証した。

【０８９２】

少なくとも１０時間の一晩の絶食後に（表１９）、対象はＴＲＭ　２０１のシングルドーズ（１錠）を４つの投与期間のそれぞれの第１日の朝に取った。上に記載されている通り投与され、病院スタッフによって監督された。治験薬投与の１時間前および１時間後の間の期間には、対象は治験薬投与のために許可された水のみを飲んだ。

【０８９３】

治験薬のアイデンティティー

【０８９４】

治験薬ＴＲＭ－２０１は１２．５ｍｇロフェコキシブ、１７．５ｍｇロフェコキシブ、２０ｍｇロフェコキシブ、または２５ｍｇロフェコキシブを含有する即放性錠剤であった。７．２５ｍｍ直径の錠剤は帯黄白色、丸型、かつ素錠であり、マークを有さなかった。ＴＲＭ－２０１錠剤は経口投与のためであった。

【０８９５】

ＴＲＭ－２０１錠剤は活性成分ロフェコキシブ（１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、または２５ｍｇ）および不活性な賦形剤を含有した。各錠剤は次の不活性な賦形剤を含有した：クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、および黄色顔料。表１８はこの試験に用いられた錠剤の具体的な製剤を示す：

【表１８】

表18. ロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	25-mg 錠剤		20-mg 錠剤		17.5-mg 錠剤		12.5-mg 錠剤	
	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg	錠剤あたり %(w/w)	錠剤あたり mg
顆粒内								
ロフェコキシブ[a]	12.50	25.0	10.00	20.0	8.75	17.5	6.25	12.5
ラクトース一水和物	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
微結晶セルロース	39.85	79.7	41.10	82.2	41.725	83.45	42.975	85.95
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	6.0	3.00	6.00	3.00	6.0	3.00	6.0
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
黄色顔料ブレンド	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6	0.30	0.6
水	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]
顆粒外								
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0	2.00	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0
トータル	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0	100.00	200.0

[a] ロフェコキシブの量は純度および含水量について調整され得るということに注意。
錠剤重量を維持するために用いられるラクトース一水和物および微結晶セルロースの量の調整がなされるであろう。

[b] 造粒のための水は湿潤物の乾燥によって除去される。

【表１９－１】

表19. 試験スケジュール

相	スクリーニング	チェックイン	入院中の期間の間の日	投与期間1, 2, 3, および4 薬物動態サンプリング					EOP/EOS
第1期 日	**-28から-2**	**-1**	**NA**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
第2期 日			**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**
第3期 日			**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
第4期 日			**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**
インフォームドコンセント	X								
患者背景	X								
医学的既往	X	X							
ウイルス血清学	X								
血清卵胞刺激ホルモン（女性のみ）	X								
病院受け入れ		X							
血清妊娠検査（女性のみ）	X	X							X
尿薬物スクリーニング（アルコールおよびコチニンを包含する）	X	X							
臨床検査室検査（血液/尿）	X	X							X

【表１９－２】

相	スクリーニング	チェックイン	入院中の期間の間の日	投与期間1, 2, 3, および4 薬物動態サンプリング					EOP/EOS
第1期 日	-28から-2	-1	NA	1	2	3	4	5	6
第2期 日			7	8	9	10	11	12	13
第3期 日			14	15	16	17	18	19	20
第4期 日			21	22	23	24	25	26	27
身長, 体重, およびボディマス指数	X	体重のみ							体重のみ
身体診察[a]	X	X							X (EOSのみ)
バイタルサイン測定[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導ECG 評価[c]	X	X		X					X (EOSのみ)
適格性評価（初回および継続）	X	X							
試験の食事スケジュール[d]		X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与[e]				X					
薬物動態サンプル収集				X	X	X	X	X	
有害事象評価			X	X	X	X	X	X	X
既投与または併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X	X	
退院									X (EOSのみ)

略語：ECG, 心電図; EOP, 期間終了; EOS, 試験終了。

注: 各日の手続きの順序は表19の提示の順序を辿った（上から下）。手続きがオーバーラップするかまたは同じ時点で起こったときには，全ての血液サンプリングはバイタルサインまたはECGに後続し，PKサンプリングは最後にかつ可能な限り予定時間ウィンドウに近く起こるように時間設定された。PK血液サンプリングおよび心電図評価のタイミングは，治験薬投与の時間の時間「0」から計算された。

[a] 完全な身体診察がスクリーニングにおいて行われた（最小で，皮膚，頭，耳，目，鼻，喉，首，甲状腺，肺，心臓，心血管，腹，リンパ節，および筋骨格系/四肢の評価）。簡略な身体診察がチェックインおよびEOSにおいて行われた（最小で，皮膚，肺，心血管系，および腹の評価）。必要な場合には，中間身体診察が試験実施者の裁量で行われて，有害事象または臨床検査異常を評価した。

[b] バイタルサインは，対象が少なくとも5分に渡って着席した後の収縮期および拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，ならびに口内体温を包含した。各投与期間の第1日に，バイタルサインが，治験薬投与前の120分以内に，ならびに投与時点の後の2時間，3時間，および7。5時間に測定された。これらの時点（2h, 3h, および7。5h）では，収縮期および拡張期血圧，脈拍数，ならびに呼吸数のみが評価された。各投与期間の第2から6日に，バイタルサインが当日の第1のPK血液サンプル前の15分以内に評価された。

[c] 対象が少なくとも5 分に渡って仰臥位にあった後に，単一の12誘導ECG記録が，スクリーニングおよびチェックインにおいて，ならびに4つの投与期間のそれぞれについて，投与第1日に投与前に，ならびに2時間および3時間の投与後時点において，ならびにEOSにおいて取られた。

[d] 絶食期間は，チェックインの日に，ならびに各入院中の投与期間の間の日（第7, 14, 21日）に，各期間の治験薬投与前の少なくとも10時間に渡って一晩始まった。

[e] 治験薬はバイタルサイン測定が完了した後に投与された。治験薬は～250mLの室温水と共に投与された。必要な場合には，治験薬を嚥下することを助けるために，最高で追加の～250mLの水が許された。対象は投与後に少なくとも4時間に渡って直立姿勢を維持した（着席または起立）。各対象の各投与期間の投与は，第1期投与の少なくとも7日後に起こった。

【０８９６】

薬物動態手続き、評価、およびエンドポイント

【０８９７】

ＰＫ血液サンプリングの時点およびウィンドウは下の表２０に提示した。各サンプルについて、およそ３ｍＬの血液が採取された。サンプルはストレートスティックによってまたは留置静脈内（ＩＶ）カテーテルによって前腕の静脈から得られた。ＰＫサンプルの収集、処理、保存、および運送についての追加の詳細は試験マニュアルで提供された。

【表２０】

表20. 投与第1, 2, 3, および4期薬物動態血液サンプリングの時間およびウィンドウ

時間の単位	分				時間																													
時点	0[a]	15	30	45	1	1.5	2	3	4	5	6	7.5	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	48	52	60	72	96	120
ウィンドウ (min)	±5 min				±10 min				±15 min						±30 min					±60 min															

略語: min; 分。

[a] 時間0の血液サンプルは治験薬の投与前の1時間以内に取られた。

【０８９８】

薬物動態サンプルは、ヒト血漿中のロフェコキシブのバリデーションされたアッセイを用いて分析されるであろう。アッセイ結果およびバリデーションの詳細は別個のバイオ分析報告で提供されるであろう。ロフェコキシブの次のＰＫパラメータが標準的なノンコンパートメント法を用いて一次エンドポイントとして計算されるであろう：ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣｍａｘ。二次エンドポイントはＴｍａｘおよびｔ$_{1/2}$を包含する。追加のＰＫパラメータ（例えばＣＬ／ＦおよびＶｄ／Ｆ）もまた標準的なノンコンパートメント法を用いて計算されるであろう。

安全性評価

【０８９９】

全ての安全性評価のタイミングおよび頻度は試験スケジュールに列記された（表１９）。安全性および忍容性は、ＡＥの監視および記録、臨床検査室評価（血液学、血清化学、および尿検査）、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ評価、ならびに身体診察所見を包含した。全ての安全性評価について、試験実施者は結果が臨床的に有意であるかどうかを決定した。これは、医学的重要性を有する結果のいずれかの変動として定義され、医学的ケアの修正をもたらし得た（例えば積極観察、診断措置、または治療措置）。臨床的有意性が指摘された場合には、結果および有意性の理由が文書化された。試験実施者の医学的および科学的見解から臨床的に有意であると感じられる、ベースラインから悪化するものを包含するいずれかの異常な検査室検査結果（血液学、臨床化学、または尿検査）または他の安全性評価（例えばＥＣＧ、バイタルサイン測定）は、ＡＥまたはＳＡＥとして記録されるべきであった。

有害事象

【０９００】

有害事象の定義

【０９０１】

治験薬に対するそれらの関係性またはそれらの臨床的有意性にかかわらず、試験実施者は試験の間に観測または報告された全てのＡＥを報告する責任を負った。臨床観察がＡＥであるかどうかについていずれかの疑義がある場合には、事象は報告された。治験薬に対するその因果的な関係性にかかわらず、ＡＥはこの試験に登録された対象におけるいずれかの予想外の医学的出来事として定義された。いずれかの症状が発生した場合には、対象は登録後のいずれかの時間に試験実施者に連絡するように指図された。処置下で出現するＡＥ（ＴＥＡＥ）は、治験薬に対する暴露前には存在しないいずれかの事象、または治験薬に対する暴露後に強度もしくは度数どれかが悪化する既に存在するいずれかの事象として定義された。

【０９０２】

重篤な有害事象（ＳＡＥ）

【０９０３】

ＳＡＥは：

・死亡をもたらした

・直ちに致命的であった

・院内患者の入院または既存の入院の延長を要求した

・持続性のまたは有意な障害／機能不全をもたらした
・先天性異常／出生時異常であった
いずれかの事象として定義された。

【０９０４】

適当な医学的見解に基づいて、それらが対象を危うくしたか、またはこの定義に列記されるアウトカムの１つを防止するための医学的もしくは外科的介入を要求したときには、死亡をもたらさないか、致命的ではないか、または入院を要求しない重要な医学的事象はＳＡＥと見なされた。かかる医学的事象の例は、救急もしくは自宅における集中処置を要求するアレルギー性気管支攣縮、院内患者の入院をもたらさない血液異常もしくは痙攣、または薬物依存もしくは薬物乱用の発生を包含した。

【０９０５】

先に市販されたロフェコキシブとのＴＲＭ－２０１の同等性

【０９０６】

Schwartz et al. (2003)および治験ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１のデータと整合して、２０人の評価可能な対象というトータルのサンプルサイズは、試験の目標にとって十分と見なされた。検定力は、これらのパラメータの幾何平均比（ＧＭＲ＝歴史的対照値によって除算されたこの治験からの観測された幾何平均）の９０％ＣＩの上限が１．２５よりも下に収まる確率として算定された。治験ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１からの観測された自然ｌｏｇスケールの対象間ＳＤは、それぞれ$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}についておよそ０．３１および０．３０であった；食事の影響サブスタディからの対象内ＳＤはそれぞれ０．１０および０．１２であった。ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１の２５ｍｇ製剤からの幾何平均ＡＵＣおよびＣｍａｘはそれぞれ４６８５ｎｇ．ｈｒ／ｍｌおよび３２０ｎｇ／ｍｌであった。これらは、それぞれ３７９９および２１７であるSchwartz et al. (2003)からの対応する値よりも高かった。ロフェコキシブＰＫは１２．５から５０ｍｇドーズ範囲において線形であることが見出されたので（Ｖｉｏｘｘ添付文書）、この治験の２０ｍｇ製剤はＡＵＣ～３７４１およびＣｍａｘ～２６６を有すると推定された；１７．５ｍｇ製剤ではＡＵＣ～３２７６およびＣｍａｘ～２３８であった。

【０９０７】

この治験からのデータの一次分析モデルは、この治験からのデータとＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１からの２５ｍｇドーズからのものとを包含した（絶食時の結果のみ）。これらは、推定の精度を最大化するために混合モデル反復測定分析（ＭＭＲＭ）によって組み合わせられた。自然ｌｏｇスケールでのＭＭＲＭ分析が、ＴＲＭ－２０１－ＰＫ－１０１からの０．３１という対象間ＳＤを用いる２５ｍｇドーズ（Ｎ＝５０）データについて、およびＮ＝２０対象がこの試験において生ずることを予期された推定された２５ｍｇおよび２０ｍｇデータについてシミュレーションされた。このシミュレーションの目的は、２０ｍｇドーズの最小二乗自然ｌｏｇスケール平均のＳＤを推定することであった。その予期される最小二乗平均は２０ｍｇのものよりも低い一定のシフトであったので、このＳＤ推定は１７．５ｍｇドーズについて同一であった；ゆえに、シミュレーションを１回のみ実行することが十分であった。この試験について予期される被験者効果データが、対象間の平均効果の逆算された分散からシミュレーションされた（Ｖａｒ（対象間平均）＝$SD_{対象間}^{\wedge}2-SD_{対象内}^{\wedge}2$）。最大の対象間および対象内ＳＤの０．３１および０．１２では、１０００シミュレーションは２０ｍｇの最小二乗平均について０．２１の有効なＳＤを生じ、これが次の検定力計算に用いられた。

【０９０８】

両方のＰＫ治験のこの組み合わせ分析が実施されなかった場合には、この治験における各ドーズからのＡＵＣおよびＣｍａｘの比較はＮ＝２０対象のみに基づき、対象間ＳＤ（～０．３または０．３１）を用いるであろうということに注意。組み合わせられた両方の治験のＭＭＲＭ分析は、この治験からの２５ｍｇ対２０ｍｇ（ならびに２５ｍｇ対１７ｍｇおよび２５ｍｇ対１２．５ｍｇ）の違いを利用する。これは、対象間ＳＤを用いて、Ｎ＝７０対象からの２５ｍｇ　ＡＵＣまたはＣｍａｘのプールした推定から減算された対象

内ＳＤ～０．１０に基づいた。これは、歴史的（ｈｉｓｔｏｒｉｃ）対照値との２０ｍｇ、１７．５ｍｇ、および１２．５ｍｇ比較のそれぞれについて有効なＳＤを生ずる。

【０９０９】

検定力は、これらのパラメータの幾何平均比（ＧＭＲ＝歴史的対照値によって除算されたこの治験からの観測された幾何平均）の９０％ＣＩの上限が１．２５よりも下に収まる確率として算定された。０．２１に等しい自然ｌｏｇスケールＳＤを仮定すると、Ｎ＝２０は、真の基礎の幾何平均比（ＧＭＲ）＝１．１０である場合にはおよそ８１％の検定力、真の基礎のＧＭＲ＝１．０８である場合にはおよそ９０％の検定力を有した。帰無仮説を棄却するであろう最大の観測ＧＭＲは１．１４である。表２１は、有効なＳＤ＝０．２１から算定された比に関連するＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$幾何平均値を示す。

【表２１】

表21. TRM－201および先に市販されたロフェコキシブの間の同等性の検定力推定

幾何平均比					
同等性の最大OBS.～倍の増大		1.15[a]			
～80%検定力の真の～倍のIncr.		1.11[a]			
～90%検定力の真の～倍のIncr.		1.08[a]			
PK パラメータ	**パラメータ**	**幾何平均**	**Schwartz (2003)の試験からの歴史的平均値**		**歴史的平均値の1.25倍**
C_{max}	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	250	217	C_{max} 25 mg	271
	～80%検定力の真のGeo.Mean	241	217		271
	～90%検定力の真のGeo.Mean	234	217		271
$AUC_{0-\infty}$	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	4369	3799	$AUC_{0-\infty}$ 25mg	4749
	～80%検定力の真のGeo.Mean	4217	3799		4749
	～90%検定力の真のGeo.Mean	4103	3799		4749
C_{max}	同等性のMax. OBS. Geo.Mean	281	244	C_{max} 12.5mg 25mgにドーズ調整	305
	～80%検定力の真のGeo.Mean	271	244		305
	～90%検定力の真のGeo.Mean	264	244		305

略語: Geo.Mean, 幾何平均; Incr, 増大; Max, 最大; OBS, 観測された。

[a] 歴史的平均値に対して相対的に表現された～倍の増大

分析セット

【０９１０】

ＰＫ分析セットは、ＴＲＭ－２０１のシングルドーズを受け、かつ少なくとも１つのＰＫパラメータの正確な推定をサポートするための十分な濃度データを有する対象を包含した。治験薬投与後にメジアンのＴ$_{max}$の２倍（およそ６時間）以内で嘔吐を経験する対象は、ＰＫ分析から除外されるであろう。安全性分析セットは、治験薬の少なくとも１ドーズを受けた全ての対象を包含するであろう。

【０９１１】

分析されるべきサブグループの記載

【０９１２】

年齢およびＢＭＩに対するＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の関係性をそれぞれ散布図および相関係数によって評価した。適当な場合には、それらの関係性の追加のモデリングが実施され得る。ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の要約統計量は性別、年齢カテゴリー（三分位に分割）、人種カテゴリー、および民族カテゴリーによって提供された（ｗｅｒｅ　ｐｒｏｖｉｄｅ）。

【０９１３】

統計分析方法論

【０９１４】

カテゴリー変数については、度数およびパーセンテージが提示された。連続変数は記述統計量（対象数、平均、メジアン、ＳＤ、最小、最大、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ）を用いて要約された。ベースラインの患者背景および背景変数は全ての対象について総体的に要約された。試験に登録した対象数ならびに試験を完了した対象の数およびパーセンテージが提示された。試験を参加撤回または中断した対象の度数およびパーセンテージ、ならびに参加撤回または中断の理由もまた要約された。統計分析はＳＡＳソフトウェアバージョン９．４以降を用いて行われた。連続変数は平均、標準偏差、メジアン、最小値、および最大値を用いて要約された。カテゴリー変数は度数のカウントおよびパーセンテージを用いて要約された。データはデーター覧に列記した。

【０９１５】

薬物動態エンドポイントの分析

【０９１６】

ロフェコキシブの個々の血漿中濃度およびＰＫサンプリング時間ずれデータがデーター覧に提示されるであろう。血漿中濃度データが次の記述統計量を用いて時点によって要約されるであろう：対象数、算術平均、ＳＤ、変動係数（ＣＶ）、幾何平均、自然ｌｏｇスケール、ＳＤ、幾何ＣＶ、メジアン、最小、および最大。個々の血漿中濃度対実際の時間プロファイルが線形および片対数スケール両方で提示された。加えて、算術平均濃度対予定時間プロファイルが線形スケールで、幾何平均が片対数スケールで提示された。

【０９１７】

ロフェコキシブのＰＫパラメータを実際のサンプリング時間に基づいて分析した。全てのパラメータはＰｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）バージョン６．４以降（Ｃｅｒｔａｒａ　ＵＳＡ　Ｉｎｃ．、プリンストン、ニュージャージー）またはＳＡＳ（登録商標）バージョン９．３以降（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｉｎｃ．、ケーリー、ノースカロライナ）を用いて計算した。個々のＰＫパラメータはデーター覧に提示した。一次ＰＫエンドポイントＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の要約統計量は、ｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ、メジアン、最小、および最大を、関連する９０％ＣＩと併せて包含した。自然ｌｏｇスケールで算定され、元々の測定スケールに逆変換された。歴史的対照値に対するＧＭＲおよび関連する９０％ＣＩは、ｌｏｇスケールで算定され、比尺度に逆変換された；参照値はSchwartz et al. (2003)から：それぞれＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$について３７９９ｎｇ．ｈｒ／ｍＬおよび２１７ｎｇ／ｍＬである。

【０９１８】

１７．５ｍｇおよび２０ｍｇドーズのそれぞれのＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$両方についての一次仮説（ステップダウンアプローチによって検定：１７．５ｍｇドーズのＡＵＣ、次にＣｍａｘ、次に２０ｍｇドーズのＡＵＣおよびＣｍａｘ）は：

・帰無仮説：真の基礎のＧＭＲ（歴史的対照に対する新たな製剤）は少なくとも１．２５であった。

・対立仮説：真の基礎のＧＭＲ（歴史的対照に対する新たな製剤）は１．２５未満であった。

【０９１９】

これらの帰無仮説は、それぞれが、自然ｌｏｇスケールで算定および元々のスケールに逆変換された幾何平均の９０％ＣＩの上限の１．２５との比較によって検定された。上側

の９０％ＣＩが歴史的対照幾何平均値の１．２５倍よりも下に位置する場合には、帰無仮説は棄却され、対立仮説が結論されたであろう。新たな製剤が歴史的対照データを生じた製剤に十分に類似であるという結論をサポートするためには、$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}帰無仮説は棄却されることを必要とした。歴史的対照データの平均の年齢および人種分布と一致する年齢および人種調整された幾何平均を用いて、感度分析が$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}について別個に実施されるであろう。それぞれの歴史的対照値の０．８倍という下限と比較して、一次に類似の二次分析が実施された。

【０９２０】

T_{max}は、ｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、メジアン、最小、最大、および正規近似によるメジアンの９０％ＣＩによって要約された。見かけ上の$t_{1/2}$はｎ、算術平均、ＣＶ、ＳＤ、調和平均、ジャックナイフＳＤ、メジアン、最小、および最大によって要約された。調和平均の９０％ＣＩを逆数スケールで算定し、実際のスケールに逆変換した。メジアンのT_{max}および調和平均$t_{1/2}$の９０％ＣＩをそれらのそれぞれの歴史的対照値と比較した。１．２５という従来の生物学的同等性参照範囲を用いて一次ＰＫパラメータの最大の観測幾何平均比を計算するための提案された統計アプローチに加えて、代替的なアプローチは、参照のSchwartz et al. (2003)試験で観測されたＰＫパラメータのばらつきを組み込むことを考慮した。９０％ＣＩ＜１．３３を生ずるであろう$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の最大の観測幾何平均比の結果は、提案されたアプローチのものに類似であった。見かけ上の血漿クリアランス（ＣＬ／Ｆ）および見かけ上の分布容積（V_d／Ｆ）を包含する二次ＰＫエンドポイントの要約統計量は、ｎ、算術平均、ＳＤ、ＣＶ、幾何平均、自然ｌｏｇスケールＳＤ、メジアン、最小、最大を、関連する９０％ＣＩと併せて包含した。適宜、自然ｌｏｇスケールで算定され、元々の測定スケールに逆変換された。Ｓｃｈｗａｒｔｚ（２００３）論文で観測されたものに等しいＡＵＣおよびＣｍａｘの値を生ずるドーズを推定するために、探索的分析が実施された。この分析は、この試験のドーズの１２．５から２５ｍｇ範囲において、ｌｏｇ変換された観測のＭＭＲＭ分析の線形回帰フィットによって実施された。

【０９２１】

安全性エンドポイントの分析

【０９２２】

全ての安全性データが要約された。有害事象の発生は、ＭｅｄＤＲＡ器官別大分類および基本語、試験品に対する関係性、ならびに重症度によって提示された。臨床検査室結果およびバイタルサインの記述統計量、ならびにベースラインからの（チェックイン診察（単数または複数）からの）変化および臨床的に注目すべき値の概要が提示された。全てのＡＥデータはデータ一覧に提示された。ＴＥＡＥは、総体的にならびに重症度および治験薬に対する関係性によって要約された。重篤なＡＥおよび治験薬の中断に至るＡＥもまたデータ一覧に提示され、要約された。臨床検査室検査結果、バイタルサイン測定、および１２誘導ＥＣＧ結果の実際の値およびベースラインからの変化が、各時点において記述統計量（対象数、平均、ＳＤ、メジアン、最小、および最大）を用いて要約された。

例６の結果

【０９２３】

図３２の対象の概要に示されている通り、２４人の対象がＴＲＭ－２０１を投与され、全ての対象が試験を完了した。図３３に示されている通り、試験された患者背景のメジアンの年齢は４９歳であり、およそ５０％の男性および女性である。また、対象は５人の黒人またはアフリカ系アメリカ人対象および１２人のヒスパニックまたはラテン対象を包含した。図３４は、試験されたコホートのメジアンのボディマス指数（ＢＭＩ）が２６．９５ｋｇ／m^2であったということを示す。

【０９２４】

図３５は薬物動態（ＰＫ）試験において試験されたコホートの患者背景およびベースライン特性を示す。図３６はＰＫ試験におけるＢＭＩ指標のベースライン特性および患者背景を示す。図３７～４６は、１０２ＰＫ試験について、１２．５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２

０ｍｇ、または２５ｍｇのＴＲＭ－２０１投与後の種々の時点０時間から１２０時間の絶食時血漿中ロフェコキシブ濃度（ｎｇ／ｍＬ）の概要を示す。図３７および３８に示されている通り、１５分における１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は１．０３ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は０．５２９ｎｇ／ｍｌである。１５分における１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は２．４２ｍｇ／ｍｌであり、幾何平均は０．６６９ｎｇ／ｍｌである。１５分における２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は５．７５ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は１．１６ｎｇ／ｍｌである。１５分における２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は５．６３ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は１．３７ｎｇ／ｍｌである。４５分における１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は５６．８ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は３３．９ｎｇ／ｍｌである。４５分における１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は９３．０ｍｇ／ｍｌであり、幾何平均は５１．６ｎｇ／ｍｌである。４５分における２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は１２１ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は７２．６ｎｇ／ｍｌである。４５分における２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均血漿中濃度は１５９ｎｇ／ｍｌであり、幾何平均は９７．６ｎｇ／ｍｌである。

【０９２５】

図４７は、１０１－ＰＫ（例４）および１０２－ＰＫ（例６）試験の絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}値の概要を示し、１０１－ＰＫおよび１０２－ＰＫ試験における２５ｍｇのＴＲＭ－２０１用量の結果を組み合わせている。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は２０１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１８８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は３２９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３１１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は３７５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３５５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は４８１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４５９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は１５１ｎｇ／ｍＬである。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は１４４ｎｇ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は２３６ｎｇ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は２２４ｎｇ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は２７７ｎｇ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は２５９ｎｇ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は３３６ｎｇ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は３２５ｎｇ／ｍＬである。

【０９２６】

図４８は１０２ＰＫ試験の絶食時$AUC_{0-\infty}$の概要のみを示す。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は２０１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１８８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は３２９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３１１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は３７５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３５５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均$AUC_{0-\infty}$は４６３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４４９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬである。図４８は、用量間で、$AUC_{0-\infty}$幾何平均の２つのモデルのプロジェクションの値をもまた示す（ＭＭＲＭモデルによって計算）。

【０９２７】

図４９は１０２ＰＫ試験の絶食時C_{max}の概要のみを示す。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は１５１ｎｇ／ｍＬである。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は１４４ｎｇ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均

C_{max}は２３６ｎｇ／ｍＬである。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は２２４ｎｇ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は２７７ｎｇ／ｍＬである。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は２５９ｎｇ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の算術平均C_{max}は３４９ｎｇ／ｍＬである。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１の幾何平均C_{max}は３４１ｎｇ／ｍＬである。

【０９２８】

図５０は、１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。男性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は１７５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１３２ｎｇ／ｍＬである。男性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１５８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１２７ｎｇ／ｍＬである。女性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２２４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１６８ｎｇ／ｍＬである。女性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２１７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１６０ｎｇ／ｍＬである。

【０９２９】

図５１は、１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。男性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２８６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２０１ｎｇ／ｍＬである。男性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２７１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１９６ｎｇ／ｍＬである。女性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３６５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２６６ｎｇ／ｍＬである。女性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３４９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２５１ｎｇ／ｍＬである。

【０９３０】

図５２は、２０ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。男性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３１３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２３４ｎｇ／ｍＬである。男性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２９４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２２４ｎｇ／ｍＬである。女性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４２７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３１４ｎｇ／ｍＬである。女性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４１６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２９３ｎｇ／ｍＬである。

【０９３１】

図５３は、２５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の性別による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。男性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４０８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３０２ｎｇ／ｍＬである。男性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３９４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２９８ｎｇ／ｍＬである。女性では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は５０９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３８８ｎｇ／ｍＬである。男性では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は５０２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３８２ｎｇ／ｍＬである。

【０９３２】

図５４は、１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。１８～４０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は１６８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１６４ｎｇ／ｍＬである。１８～４０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１５７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１５６ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２０９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１４０ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１８８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１３３ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２２７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１５０ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２２４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１４３ｎｇ／ｍＬである。

【０９３３】

図５５は、１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。１８～４０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２８２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２３７ｎｇ／ｍＬである。１８～４０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２７５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２２９ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３５２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２３２ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３１６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２１３ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３５１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２３９ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３４７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２３０ｎｇ／ｍＬである。

【０９３４】

図５６は、２０ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。１８～４０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３５８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３０８ｎｇ／ｍＬである。１８～４０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３４２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２８９ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３７３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２６２ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３３６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２４２ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３９４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２６０ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３８８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２４９ｎｇ／ｍＬである。

【０９３５】

図５７は、２５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の年齢による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。１８～４０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４１４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３６６ｎｇ／ｍＬである。１８～４０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４０５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３５６ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４８１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３２６ｎｇ／ｍＬである。４１～５２歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４５８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３２１ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４９４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３５４ｎｇ／ｍＬである。５３～６０歳では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４８８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３４７ｎｇ／ｍＬである。

【０９３６】

図５８は、１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は１６６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１４３ｎｇ／ｍＬである。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１５９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１４２ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２１１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１５３ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１９６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１４４ｎｇ／ｍＬである。

【０９３７】

図５９は、１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２８４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２１７ｎｇ／ｍＬである。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２８００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２１１ｎｇ／ｍＬである。白

人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３４００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２４１ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３２００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２２８ｎｇ／ｍＬである。

【０９３８】

図６０は、２０ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３３８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２９８ｎｇ／ｍＬである。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３３００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２９５ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３８５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２７１ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３６１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２５０ｎｇ／ｍＬである。

【０９３９】

図６１は、２５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の人種による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３９９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３４０ｎｇ／ｍＬである。黒人またはアフリカ系アメリカ人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３９４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３３９ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４８００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３５１ｎｇ／ｍＬである。白人対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４６５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３４１ｎｇ／ｍＬである。

【０９４０】

図６２は、１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の体重による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。４７～７０ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は１８５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１７５ｎｇ／ｍＬである。４７～７０ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１６９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１６５ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２５００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１５５ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２４２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１４７ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は１７９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は１２７ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は１６９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１２５ｎｇ／ｍＬである。

【０９４１】

図６３は、１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２の体重による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。４７～７０ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３１８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２６１ｎｇ／ｍＬである。４７～７０ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２９３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２４２ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３８９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２５４ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３７３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は２４６ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は２９１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は２００ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は２８５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は１９４ｎｇ／ｍＬである。

【０９４２】

図６４は、２０ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の体重による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。４７～７０ｋｇでは、算術平均$AUC_{0-\infty}$は３６５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３３６ｎｇ／ｍＬである。４７～７０ｋｇでは、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は３３４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ

$_{max}$は３０７ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４５００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２５９ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４４００ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２４８ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３２５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２３８ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３１７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２３１ｎｇ／ｍＬである。

【０９４３】

図６５は、２５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の体重による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す。４７～７０ｋｇでは、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４４５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は３８５ｎｇ／ｍＬである。４７～７０ｋｇでは、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４３１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は３７６ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は５４７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は３７１ｎｇ／ｍＬである。７０．１～７７ｋｇでは、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は５４１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は３６８ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４１３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２９９ｎｇ／ｍＬである。７７．１～９０ｋｇでは、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は４０４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２９４ｎｇ／ｍＬである。

【０９４４】

図６６は、１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す。ヒスパニックまたはラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は２２１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は１５７ｎｇ／ｍＬである。ヒスパニックまたはラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は２０９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は１４６ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は１８２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は１４６ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は１６８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は１４１ｎｇ／ｍＬである。

【０９４５】

図６７は、１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す。ヒスパニックまたはラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３５２０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２５８ｎｇ／ｍＬである。ヒスパニックまたはラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３３３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２４３ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３０５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２１４ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は２９１０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２０７ｎｇ／ｍＬである。

【０９４６】

図６８は、２０ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の民族による絶食時ＡＵＣ$_{0-\infty}$およびＣ$_{max}$の概要を示す。ヒスパニックまたはラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３８４０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２８１ｎｇ／ｍＬである。ヒスパニックまたはラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３６３０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２５８ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、算術平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３６６０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均Ｃ$_{max}$は２７２ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、幾何平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$は３４７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均Ｃ$_{max}$は２６０ｎｇ／ｍＬである。

【０９４７】

図６９は、２５ｍｇのＴＲＭ－２０１についてのみ、１０２ＰＫ試験の民族による絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の概要を示す。ヒスパニックまたはラテン対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４９８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３５８ｎｇ／ｍＬである。ヒスパニックまたはラテン対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４８７０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３５１ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、算術平均$AUC_{0-\infty}$は４２８０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、算術平均C_{max}は３４０ｎｇ／ｍＬである。非ヒスパニックまたは非ラテン対象では、幾何平均$AUC_{0-\infty}$は４１５０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬであり、幾何平均C_{max}は３３１ｎｇ／ｍＬである。

【０９４８】

図７０は歴史的データと比較した絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の感度分析を示す。２５ｍｇ　ＶＩＯＸＸ製品の歴史的データに対するＴＲＭ－２０１　１７．５ｍｇの幾何平均比$AUC_{0-\infty}$は０．８１９である。２５ｍｇ　ＶＩＯＸＸ製品の歴史的データに対するＴＲＭ－２０１　１７．５ｍｇの幾何平均比C_{max}は１．０３である。２５ｍｇ　ＶＩＯＸＸ製品の歴史的データに対するＴＲＭ－２０１　２０ｍｇの幾何平均比$AUC_{0-\infty}$は０．９３４である。２５ｍｇ　ＶＩＯＸＸ製品の歴史的データに対するＴＲＭ－２０１　２０ｍｇの幾何平均比C_{max}は１．１９である。２５ｍｇ　ＶＩＯＸＸ製品の$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}データはSchwartz, J. I., el al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509から得られた。

【０９４９】

図７１は、組み合わせられた１０１および１０２ＰＫ試験の絶食時T_{max}および$t_{1/2}$の概要を示す。C_{max}が１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１について観測される（T_{max}）メジアンの時間は２．００時間である。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１のメジアンのT_{max}は２．００時間である。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１のT_{max}は２．００時間である。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１のT_{max}は２．５０時間である。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１のメジアンの$t_{1/2}$は１２時間である。$t_{1/2}$は一般的には用量間で同等である。１７．５ｍｇのＴＲＭ－２０１のメジアンの$t_{1/2}$は１１．７時間である。２０ｍｇのＴＲＭ－２０１のメジアンの$t_{1/2}$は１２．２時間である。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１のメジアンの$t_{1/2}$は１１．６時間である。

【０９５０】

図７２は１０２ＰＫ試験のみについて絶食時Ｃｌ／ＦおよびV_d／Ｆの概要を示す。図７３は、歴史的データで観測されたものに等しい値を生ずるドーズを推定するための絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の探索的分析を示す（１０２ＰＫ試験のみ）。図７４は処置下で出現する有害事象（ＴＥＡＥ）の概要を示す。トータルで３人の対象が１０２ＰＫ試験においてＴＥＡＥを見せた。これらの対象の１人は１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１を投与され、他の２人の対象は２５ｍｇのＴＲＭ－２０１を投与された。対象は関連するＴＥＡＥ、重篤なＴＥＡＥ、試験中断に至るＴＥＡＥ、または重症のＴＥＡＥを見せなかった。

【０９５１】

図７５は器官別大分類および基本語による処置下で出現する有害事象（ＴＥＡＥ）の発生を示す。１２．５ｍｇのＴＲＭ－２０１では、基本語のＴＥＡＥは便秘であった。２５ｍｇのＴＲＭ－２０１では、基本語のＴＥＡＥは耳不快感および頭痛であった。

【０９５２】

図７６はいずれかの用量において関連するＴＥＡＥの発生なしを示す。図７７はいずれかの用量において重篤なＴＥＡＥの発生なしを示す。図７８はいずれかの用量において試験中断に至るＴＥＡＥなしを示す。図７９は器官別大分類、基本語、および重症度によるＴＥＡＥの発生を示す。全ての報告されたＴＥＡＥは軽症であった。

【０９５３】

図８０は、線形スケールで予定時間プロファイル上の算術平均（ＳＤ）絶食時ロフェコキシブ濃度を示す。ピークロフェコキシブ濃度は全ての用量について投与後の０および５

時間の間に観測された。図８１～８４は、用量によって提示された線形スケールでの予定時間プロファイル上の算術平均（ＳＤ）絶食時ロフェコキシブ濃度を示す。

【０９５４】

図８５は、標準偏差なしで、用量間の線形スケールでの予定時間プロファイル上の算術平均絶食時濃度を示す。

【０９５５】

図８６は、片対数スケールで予定時間プロファイル上の幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度を示す。ピークロフェコキシブ濃度は全ての用量について投与後の０および５時間の間に観測された。図８７～９０は、濃度によって分けられた片対数スケールでの予定時間プロファイル上のロフェコキシブの幾何平均（ＳＤ）絶食時濃度を示す。

【０９５６】

図９１は、標準偏差なしで、全ての用量について片対数スケールで幾何平均絶食時濃度対予定時間プロファイルを示す。

【０９５７】

図９２は年齢およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時$AUC_{0-\infty}$値の散布図を示す。図９３は人種およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時$AUC_{0-\infty}$値の散布図を示す。図９４は体重およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時$AUC_{0-\infty}$値の散布図を示す。図９５はＢＭＩおよびＴＲＭ－２０１用量による絶食時$AUC_{0-\infty}$値の散布図を示す。

【０９５８】

図９６は年齢およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時C_{max}値の散布図を示す。図９７は人種およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時C_{max}値の散布図を示す。図９８は体重およびＴＲＭ－２０１用量による絶食時C_{max}値の散布図を示す。図９９はＢＭＩおよびＴＲＭ－２０１用量による絶食時C_{max}値の散布図を示す。

【０９５９】

図１００は、各ＴＲＭ－２０１用量について、生のスケールでドーズ調整された絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}値の散布図を示す。図１０１は、各ＴＲＭ－２０１用量について、自然ｌｏｇスケールでドーズ調整されていない絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}値の散布図を示す。図１０２Ａ～Ｂは、各用量について、それぞれ絶食時$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}指標の箱ひげ図を示す。

【０９６０】

［０９９０］　図１０３～１０４は、ＴＲＭ－２０１　２０ｍｇならびにSchwartz, J. I., et al. Clin. Drug Invent. 2003, 23 (8): 503-509によって報告されている２５ｍｇ「ＶＩＯＸＸ」錠剤および経口懸濁液製品について、平均血漿中濃度（ｎｇ／Ｌ）対時間の比較を示す。

予期せぬ結果

【０９６１】

「ＶＩＯＸＸ」製品のＦＤＡ承認されたラベルは、「ロフェコキシブの薬物動態は男性および女性において同等である」ということと、「薬物動態試験のメタ分析は、コーカソイドと比較して、黒人およびヒスパニックにおけるロフェコキシブの軽度に（１０～１５％）高いＡＵＣを示唆した」ということとを提供している。「ＶＩＯＸＸ」ラベルのｐ．２を見よ。

【０９６２】

いくつかの態様において、本願において開示される主題は、「ＶＩＯＸＸ」製品のＦＤＡ承認されたラベルに記載されたものに反して、本願に記載される製剤および方法のある種のものが、同じ量のロフェコキシブの単回投与後に男性および女性において異なる薬物動態プロファイルを達成し得るという驚くべきかつ予期せぬ発見に関する。驚くべきことにかつ予期せぬことに、本願に記載される製剤および方法のある種のものは、本願に記載されるロフェコキシブを含む製剤の単回投与後に、アフリカ系アメリカ人対象よりもコーカソイド対象において高いＡＵＣを達成し得るということもまた発見された。

例６の参照

【０９６３】
Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. New Engl J Med 2005;352:1092-102.
【０９６４】
Matthews CZ, Woolf EJ, Matuszewski BK. Improved procedure for the determination of rofecoxib in human plasma involving 96-well solid-phase extraction and fluorescence detection. J Chromatogr A. 2002;949(1-2):83-9.
【０９６５】
Schwartz JI, Larson PJ, Porras AG, et al. Pharmacokinetic evaluation of rofecoxib: comparison of tablet and suspension formulations. Clin Drug Invest. 2003;23(8):503-9.
【０９６６】
Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. Blood. 2006; 107(5): 1785-90.
【０９６７】
U.S. Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular risk. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2005; 19(4):83-97.
【０９６８】
Vioxx (rofecoxib) [package insert]. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ; 2016.

例７－ロフェコキシブ血漿中濃度を測定するためのバイオ分析方法

序

【０９６９】

ＴＲＭ－２０１（ロフェコキシブ）による臨床試験をサポートするために、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによるヒト血漿中のロフェコキシブの決定のための方法が開発された。この方法は、Ｕ．Ｓ．連邦規則集第５８章タイトル２１によって提出されたＦＤＡ優良試験所規範規則（ＧＬＰ）およびＦＤＡ産業界向けガイダンス：バイオ分析方法バリデーション２０１８年５月に従ってバリデーションされた。バリデーションされた方法の概要は表２２に提供される。

【表２２－１】

表22:ロフェコキシブのバリデーション概要

報告タイトル	LC－MS/MSによるヒト血漿中のロフェコキシブの決定のための方法のバリデーション
分析対象物質名称	ロフェコキシブ
内部標準（IS）	ロフェコキシブ－d_5
分析方法のタイプ	LC-MS/MS
抽出方法	液－液
サンプル体積	100 μL
QC濃度	0.5, 1.5, 20, 200,および400 ng/mL
標準曲線濃度	0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 450,および500 ng/mL
定量化の下限	0.5 ng/mL
定量化の上限	500 ng/mL
分析対象物質の平均回収率（%）	92.6
内部標準の平均回収率（%）	92.7
6ロットのマトリックスからのマトリックス効果の変動（%CV）	≦2.6
感度	分析対象物質応答［LLOQ/ゼロキャリブレータ（すなわちブランク＋IS）］＞5
LLOQ QCラン内精度範囲(%CV)	2.0から7.8
LLOQ QCラン内真度範囲（%RE）	-11.8から-1.8
分析QCラン内精度範囲（%CV）	0.8から6.6
分析QCラン内真度範囲（%RE）	-4.0から3.0

【表２２－２】

LLOQ QCラン間精度範囲(%CV)	7.3
LLOQ QCラン間真度範囲 (%RE)	-5.2
分析QCラン間精度範囲(%CV)	3.0から4.9
分析QCラン間真度範囲 (%RE)	-2.5から0.7
ジメチルスルホキシド中のストック溶液安定性	－20℃で202日 常温で17時間
処理されたサンプルの安定性	4℃で174時間
血漿中のベンチトップ安定性	常温で26時間
血漿中の凍結融解安定性	－20℃および－70℃で5サイクル
全血中のベンチトップ安定性	4℃または常温で遠心されたときに氷浴中で2時間
血漿中の長期保存安定性	－20℃および－70℃で184日
希釈妥当性	1000 ng/mL 20倍希釈
選択性	分析対象物質の≦20% LLOQ; ISで≦5%
スパイクイン選択性	判定基準を満たす
2%溶血血漿検査	アッセイ性能に対するインパクトなし
脂血症血漿検査	アッセイ性能に対するインパクトなし
バッチサイズ試験	192 注射
キャリーオーバー	＜20% LLOQ (ロフェコキシブ) ＜5%キャリーオーバーIS (ロフェコキシブ－d_5)

均等物

【０９７０】

本発明は、その趣旨または必須の特性から外れることなしに他の具体的な形態で具体化され得る。よって、前述の態様は、全ての点において、本願に記載される発明を限定するよりもむしろ例解的と見なされるべきである。

【図面】

【図１Ａ】

プロトタイプ25mgロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	プロトタイプバッチ1～4 錠剤あたり%(w/w)	プロトタイプバッチ5～6 錠剤あたり%(w/w)	プロトタイプバッチ7～8 錠剤あたり%(w/w)	機能
顆粒内				
ロフェコキシブ	12.50	12.50	12.50	活性成分
ラクトース一水和物	39.65	39.70	37.70	希釈剤
微結晶セルロース	39.65	39.70	37.70	希釈剤
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	3.00	3.00	結合剤
クロスカルメロースナトリウム	000	2.00	4.00	崩壊剤
水	NA[a]	NA[a]	NA[a]	造粒媒体
顆粒外				
黄色顔料ブレンド	0.30	0.60	0.60	着色料
クロスカルメロースナトリウム	4.00	2.00	4.00	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50	0.50	滑沢剤
トータル	100.00	100.00	100.00	

a 造粒のための水は湿潤物の乾燥によって除去される。

図 1A

【図１Ｂ】

25mgロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	錠剤あたり%(w/w)	錠剤あたりmg	機能	標準の参照[a]
顆粒内				
ロフェコキシブ[b]	12.50	25.0	活性成分	自前
ラクトース一水和物	39.65	79.7	希釈剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
微結晶セルロース	39.65	79.7	希釈剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	6.0	結合剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	崩壊剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
水	NA[c]	NA[c]	造粒媒体	USP-NF, Ph.Eur.
顆粒外				
黄色顔料ブレンド	0.30	0.6	着色料	表2を見よ
クロスカルメロースナトリウム	2.00	4.0	崩壊剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
ステアリン酸マグネシウム	0.50	1.0	滑沢剤	USP-NF, Ph.Eur., JP
トータル	100.00	200.00		

USP＝米国薬局方; NF＝国民医薬品集; Ph.EUR.＝欧州薬局方; JP＝日本薬局方

a 薬局方が参照されるときには，薬局方の現行版が適用される。

b ロフェコキシブの量は純度および含水量について調整されるということに注意。錠剤重量を維持するために，ラクトース一水和物および微結晶セルロースの量に調整がなされ得る。

c 造粒の水は湿潤物の乾燥によって除去される。

図 1B

【図２】

プロトタイプバッチ1～4のプロセス条件

プロトタイプバッチ1（ロット番号B18079）
- 組成: 図1Aを見よ。
- スケール: 2.3 kg
- プロセス: A_1
  - 追加された水の量＝26%
  - 噴霧速度＝100 g/min
- 製造の観測:
  - 顔料は良くは分散せず，黄色いスポットが錠剤表面に観測された。

プロトタイプバッチ2（ロット番号B18080）
- 組成: 図1Aを見よ。
- スケール: 2.3 kg
- プロセス: A_2
  - 追加された水の量＝41%
  - 噴霧速度＝100 g/min
  - プロセス: A_1からなされた変更
    - 顔料はふるい分けに先立ってステップ1Tにおいてクロスカルメロースナトリウムとブレンドされた。図11A～Bを見よ。
- 製造の観測:
  - ロフェコキシブはステップ1Gにおいてシーブに付着し，他の賦形剤による洗浄を要求した。
  - 錠剤は軟らかく，ロットB18079よりも遅い崩壊時間を有した。

プロトタイプバッチ3（ロット番号B18084）
- 組成: 図1Aを見よ。
- スケール: 2.3 kg
- プロセス: A_3
  - 追加された水の量＝26%
  - 噴霧速度＝175 g/min
  - プロセス: A_2からなされた変更
    - ロフェコキシブはふるい分けに先立ってステップ1Gにおいてラクトース一水和物とブレンドされた。図12A～Bを見よ。

プロトタイプバッチ4（ロット番号B18085）
- 組成: 図1Aを見よ。
- スケール: 2.3 kg
- プロセス: A_3
  - 追加された水の量＝30%
  - 噴霧速度＝100 g/min

図 2

【図３】

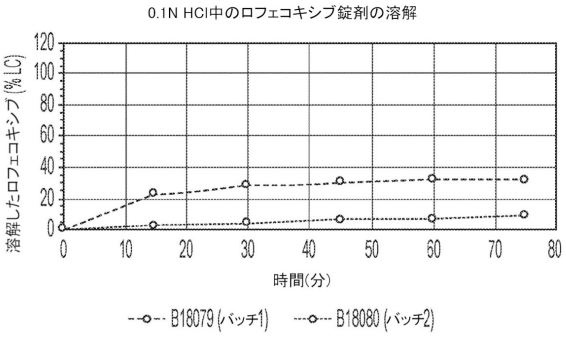


図 3A

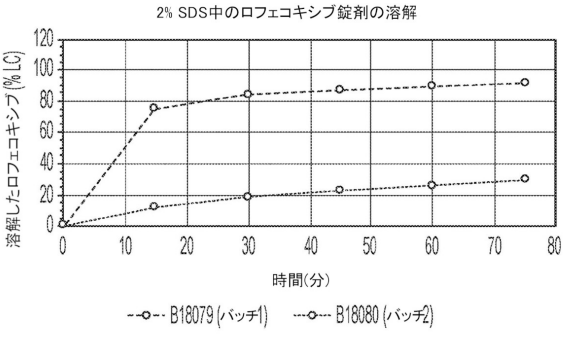


図 3B

【図４】

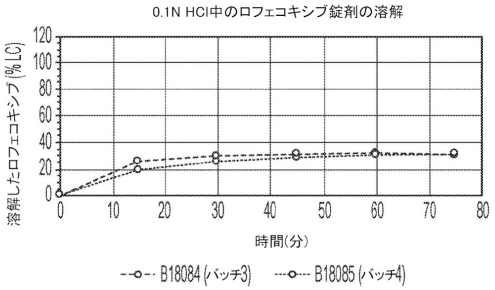


図 4A

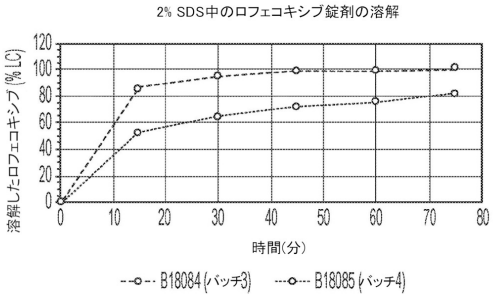


図 4B

【図５】

プロトタイプバッチ5～8のプロセス条件

プロトタイプバッチ5 (ロット番号B18090) • 組成: 図1Aを見よ。 ○ 顆粒内崩壊剤＝2% ○ 顆粒外崩壊剤＝2% ○ トータルの崩壊剤＝4% • スケール: 1.2 kg • プロセス: B1 ○ 追加された水の量＝26% ○ 噴霧速度＝100 g/min	**プロトタイプバッチ6 (ロット番号B18091)** • 組成: 図1Aを見よ。 ○ 顆粒内崩壊剤＝2% ○ 顆粒外崩壊剤＝2% ○ トータルの崩壊剤＝4% • スケール: 1.2 kg • プロセス: B1 ○ 追加された水の量＝32% ○ 噴霧速度＝100 g/min
プロトタイプバッチ7 (ロット番号B18092) • 組成: 図1Aを見よ。 ○ 顆粒内崩壊剤＝4% ○ 顆粒外崩壊剤＝4% ○ トータルの崩壊剤＝8% • スケール: 1.2 kg • プロセス: B1 ○ 追加された水の量＝26% ○ 噴霧速度＝175 g/min	**プロトタイプバッチ8 (ロット番号B18093)** • 組成: 図1Aを見よ。 ○ 顆粒内崩壊剤＝4% ○ 顆粒外崩壊剤＝4% ○ トータルの崩壊剤＝8% • スケール: 1.2 kg • プロセス: B1 ○ 追加された水の量＝32% ○ 噴霧速度＝100 g/min

図 5

【図６】

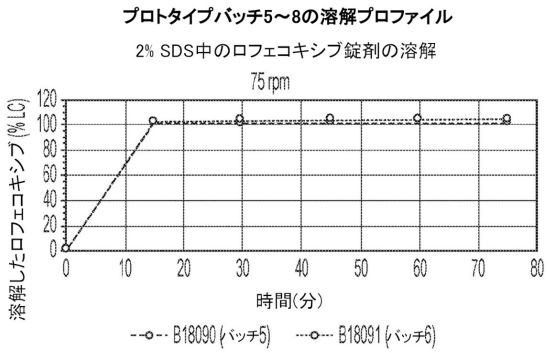


図 6A

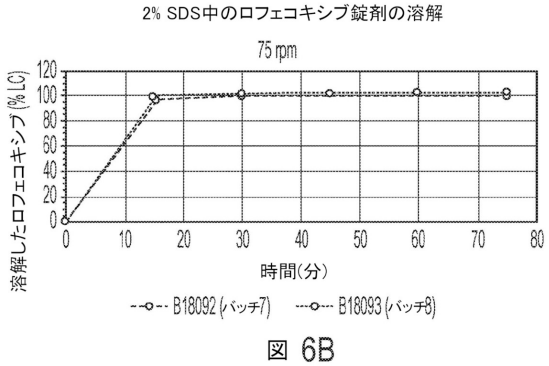


図 6B

【図７】

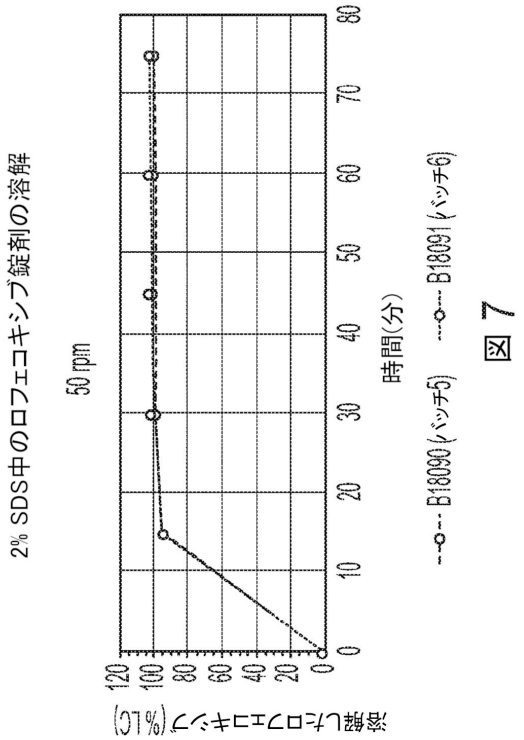


図 7

【図８】

25mgロフェコキシブ錠剤の組成

コンポーネント	プロトタイプ バッチ5～6 錠剤あたり%(w/w)	臨床バッチ 錠剤あたり%(w/w)	機能
顆粒内			
ロフェコキシブ	12.50	12.50	活性成分
ラクトース一水和物	39.70	39.85	希釈剤
微結晶セルロース	39.70	39.85	希釈剤
ヒドロキシプロピルセルロース	3.00	3.00	結合剤
クロスカルメロースナトリウム	2.00	2.00	崩壊剤
水	NA[a]	NA[a]	造粒媒体
顆粒外			
黄色顔料ブレンド	0.60	0.30	着色料
クロスカルメロースナトリウム	2.00	2.00	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50	滑沢剤
トータル	100.00	100.00	

a 造粒の水は湿潤物の乾燥によって除去される。

図８

【図９Ａ】

プロセスA1	プロセスA2	プロセスA3	プロセスB1
ロフェコキシブ顆粒の調製	**ロフェコキシブ顆粒の調製**	**ロフェコキシブ顆粒の調製**	**ロフェコキシブ顆粒の調製**
ステップ1G：造粒機が仕込まれる際に、ラクトース、ロフェコキシブ、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびクロスカルメロースナトリウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。 ステップ2G：乾燥粉末を高剪断造粒機で混合する。 ステップ3G：混合しながら高剪断造粒機の内容に造粒の水を噴霧する。追加される造粒の水の目標量は造粒機内の乾燥粉末の質量に対して相対的に与えられる。 ステップ4G：湿潤な顆粒を造粒機から適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルに排出する。湿潤な顆粒をミリングする。	プロセスA1と同じ。	ステップ1G：ラクトース一水和物およびロフェコキシブをブレンドする。 ステップ2G：造粒機が仕込まれる際にラクトース・ロフェコキシブブレンド、微結晶セルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。 ステップ3G：乾燥粉末を高剪断造粒機で混合する。 ステップ4G：混合しながら高剪断造粒機の内容に造粒の水を噴霧する。追加される造粒の水の目標量は造粒機内の乾燥粉末の質量に対して相対的に与えられる。 ステップ5G：湿潤な顆粒を造粒機から適当な	ステップ1G：ラクトース一水和物およびロフェコキシブをブレンドする。 ステップ2G：造粒機が仕込まれる際に、ラクトース・ロフェコキシブブレンド、微結晶セルロース、およびヒドロキシプロピルセルロース、およびクロスカルメロースナトリウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。 ステップ3G：乾燥粉末を高剪断造粒機で混合する。 ステップ4G：混合しながら高剪断造粒機の内容に造粒の水を噴霧する。追加される造粒の水の目標量は造粒機内の乾燥粉末の質量に対して相対的に与えられる。 ステップ5G：湿潤な顆粒を造粒機から適当な

図９

【図９Ｂ】

ステップ5G：湿式ミリングされた顆粒を流動層乾燥機で乾燥する。 ステップ6G：乾燥した顆粒を適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルを用いてミリングする。		顆粒を造粒機から適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルに排出する。湿潤な顆粒をミリングする。 ステップ6G：湿式ミリングされた顆粒を流動層乾燥機で乾燥する。 ステップ7G：乾燥した顆粒を適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルを用いてミリングする。	サイズのスクリーンを備えた高速ミルに排出する。湿潤な顆粒をミリングする。 ステップ6G：湿式ミリングされた顆粒を流動層乾燥機で乾燥する。 ステップ7G：乾燥した顆粒を適当なサイズのスクリーンを備えた高速ミルを用いてミリングする。
ロフェコキシブ錠剤の調製	**ロフェコキシブ錠剤の調製**	**ロフェコキシブ錠剤の調製**	**ロフェコキシブ錠剤の調製**
ステップ1T：ブレンダーが仕込まれる際に、ロフェコキシブ顆粒、クロスカルメロースナトリウム、顔料、およびステアリン酸マグネシウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。 ステップ2T：粉末をブレンドする。 ステップ3T：ブレンドされた粉末を錠剤に圧縮する。 ステップ4T：錠剤を除塵および金属検査する。	***ステップ1T：クロスカルメロースナトリウムおよび顔料をブレンドする。*** ステップ2T：ブレンダーが仕込まれる際にロフェコキシブ顆粒、クロスカルメロースナトリウム一顔料ブレンド、およびステアリン酸マグネシウムを適当なサイズのシーブスクリーンに通す。 ステップ3T：粉末をブレンドする。 ステップ4T：ブレンドされた粉末を錠剤に圧縮する。 ステップ5T：錠剤を除塵および金属検査する。	プロセスA2と同じ。	プロセスA2と同じ。

先のプロセスに対して相対的な変更はイタリックの太字フォントで示されている。

図９続き

【図１０】

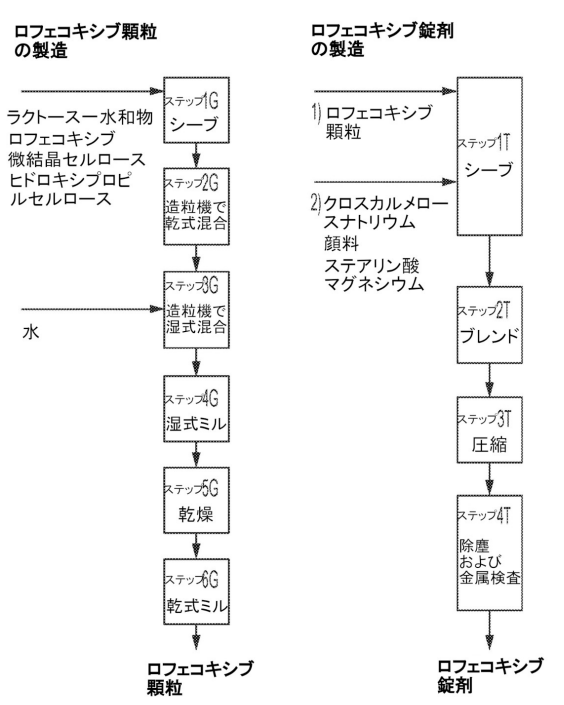


図10A　図10B

【図１１】

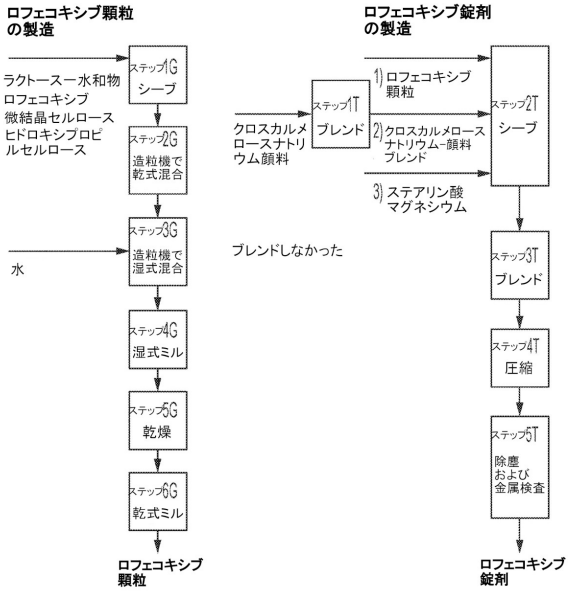


図 11A　　図 11B

【図１２Ａ】

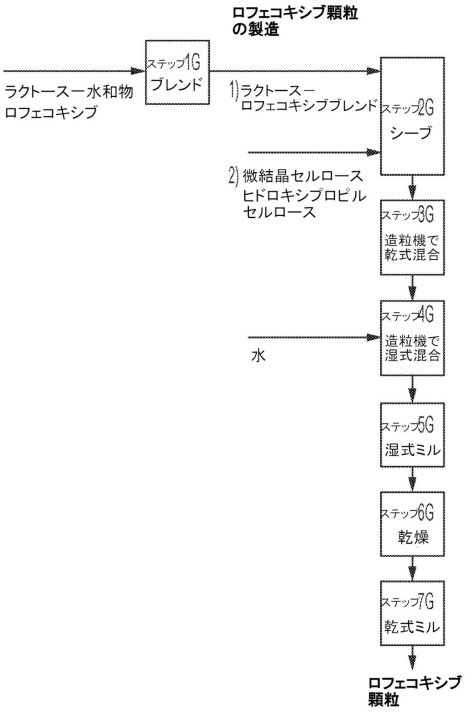


図 12A

【図１２Ｂ】

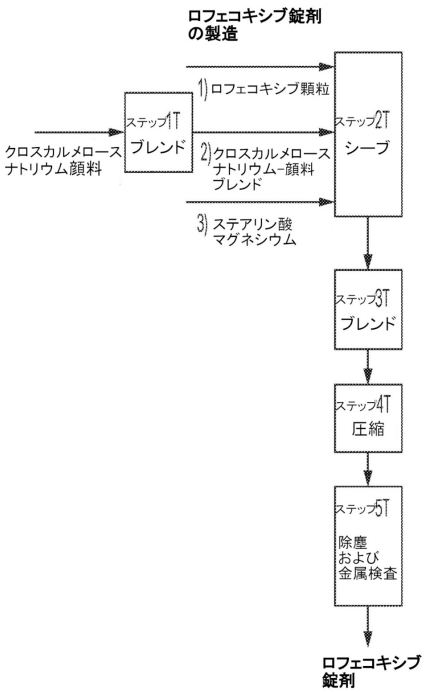


図 12B

【図１３Ａ】

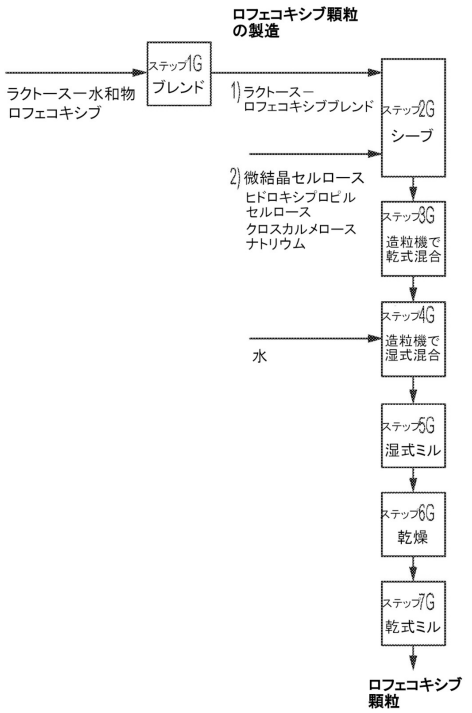


図 13A

【図１３Ｂ】

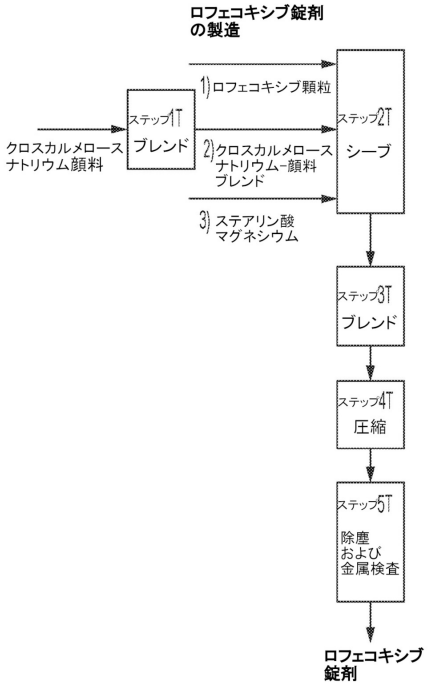


図 13B

【図１４】

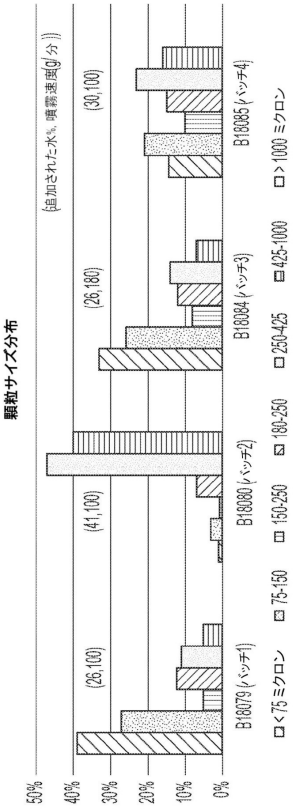


図 14

【図１５】

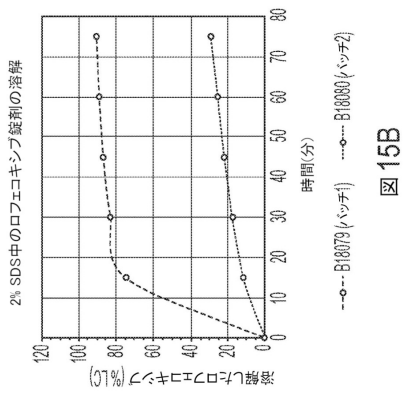


図 15B

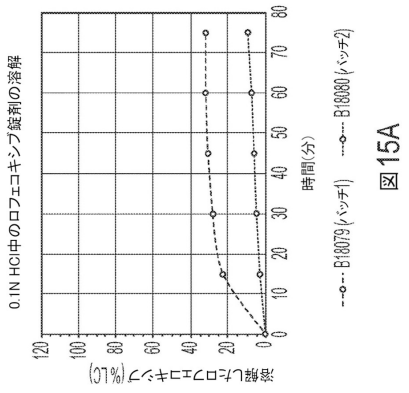


図 15A

【図１６】

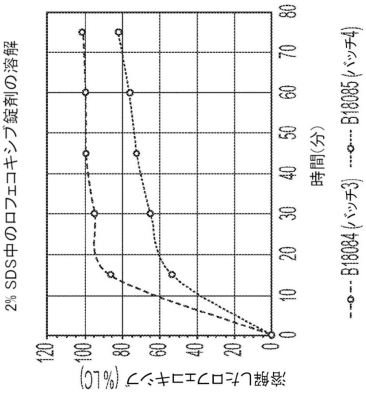


図 16B

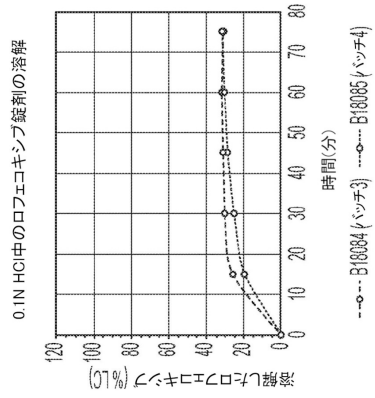


図 16A

【図１７】

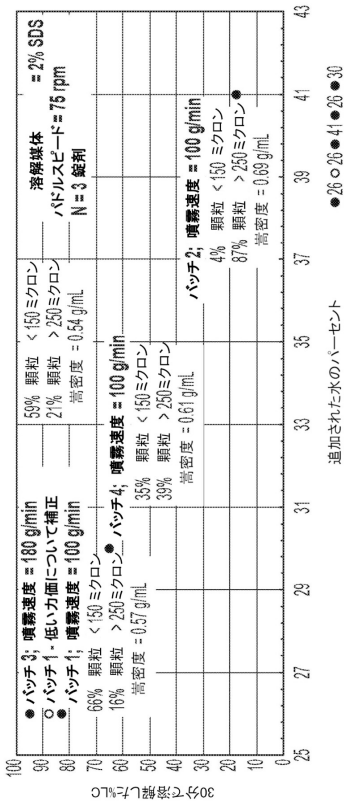


図 17

【図１８】

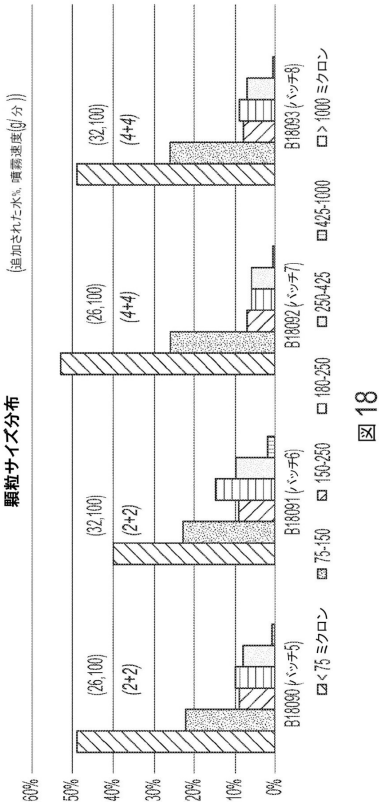


図 18

【図１９】

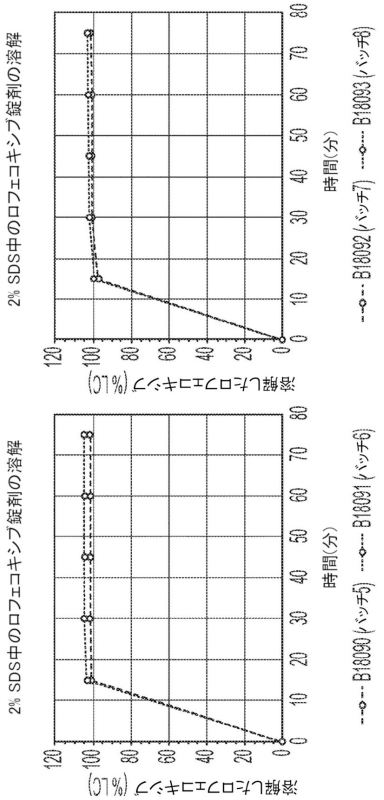


図 19A

図 19B

【図２０】

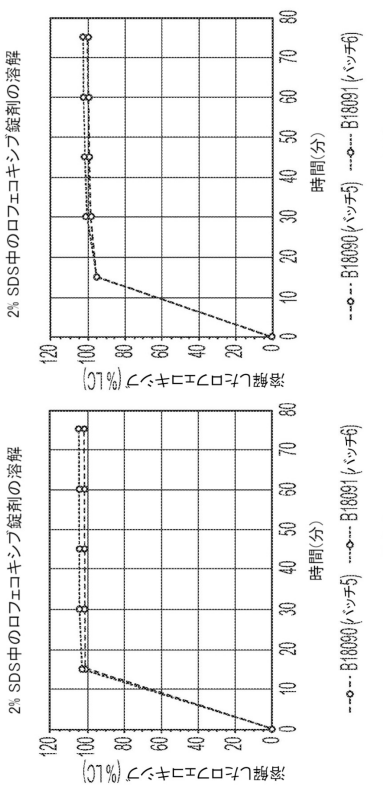


図 20A

図 20B

【図２１】

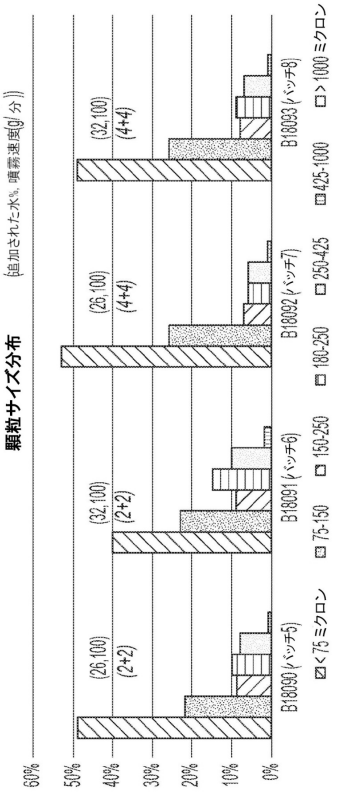


図 21

【図２２】

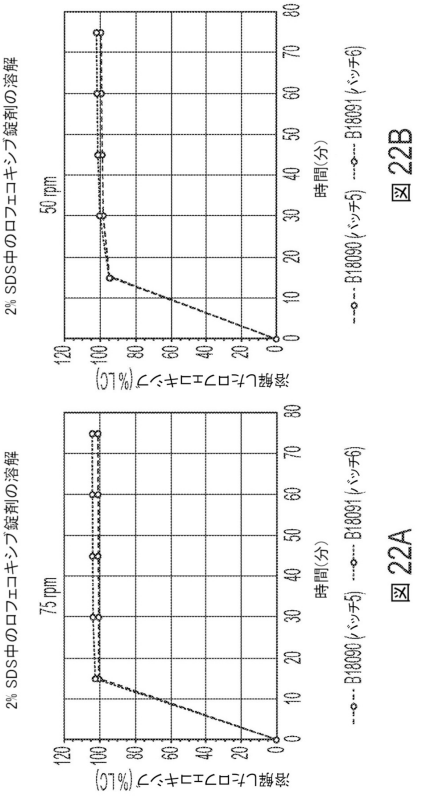


図 22A

図 22B

【図２３】

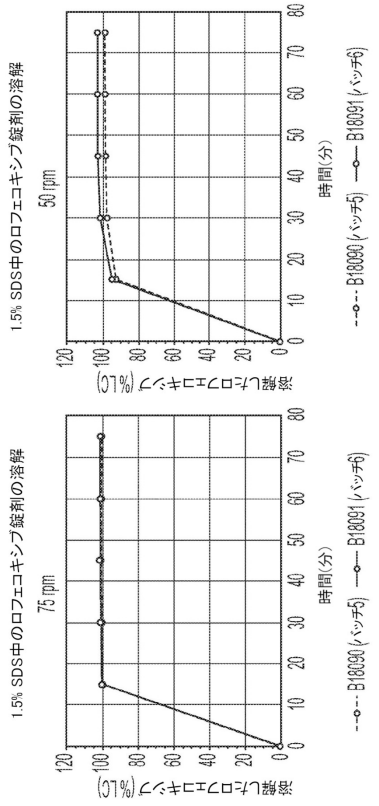


図 23A

図 23B

【図２４】

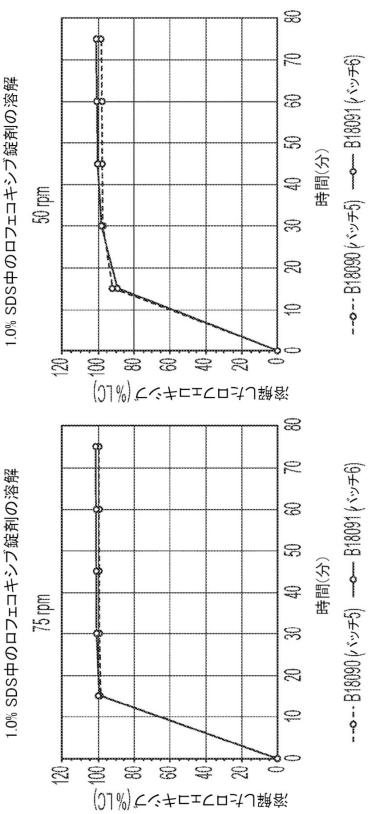


図 24A

図 24B

【図２５】

薬物動態試験の絶食時AUCO－∞およびCmaxの概要

パラメータ	TRM-201 (N=52)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	
n	52
算術平均 (SD)	4890 (1650)
CV	33.8
幾何平均 (自然－log SD)	4640 (0.327)
幾何 CV	33.6
メジアン	4680
最少、最大	2400, 10000
90% CI	4300, 5010
C_{max} (ng/mL)	
n	52
算術平均 (SD)	331 (96.5)
CV	29.2
幾何平均 (自然－log SD)	318 (0.277)
幾何 CV	28.2
メジアン	302
最少、最大	188, 589
90% CI	298, 339

図 25

【図２６】

処置下で出現する有害事象の概要

	TRM-201 (N=53)
少なくとも1つを有する対象	
TEAE	4 (7.5)
関係ありのTEAE	2 (3.8)
重篤な TEAE	0
試験中断に至るTEAE	0

図 26

【図２７】

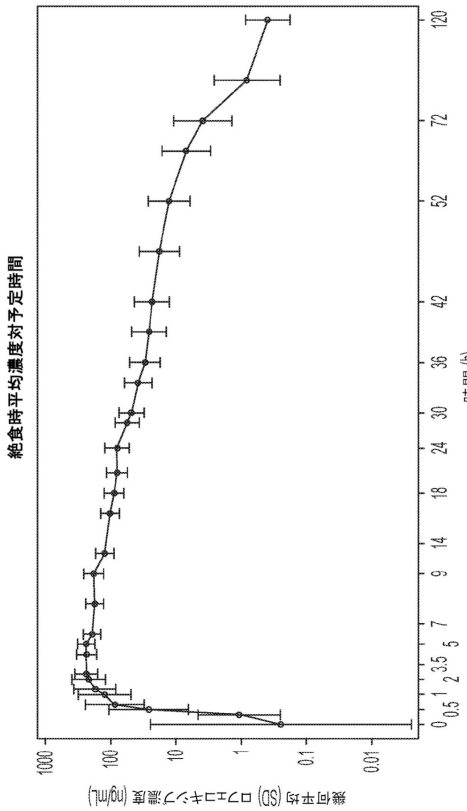


図 27

【図２８】

歴史的データと比較したAUCO－∞およびCmaxの分析

パラメータ	TRM-201 N	TRM-201 GM	歴史的 GM	TRM-201/ 歴史的 GMR	TRM-201/ 歴史的 90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	52	4640	3799	1.22	1.13, 1.32
C_{max} (ng/mL)	52	318	217	1.47	1.38, 1.56

GM＝ 幾何平均 ; GMR＝ 幾何平均 比
GMRは自然logスケールで計算され, 比尺度に逆変換される。

図 28

【図２９】

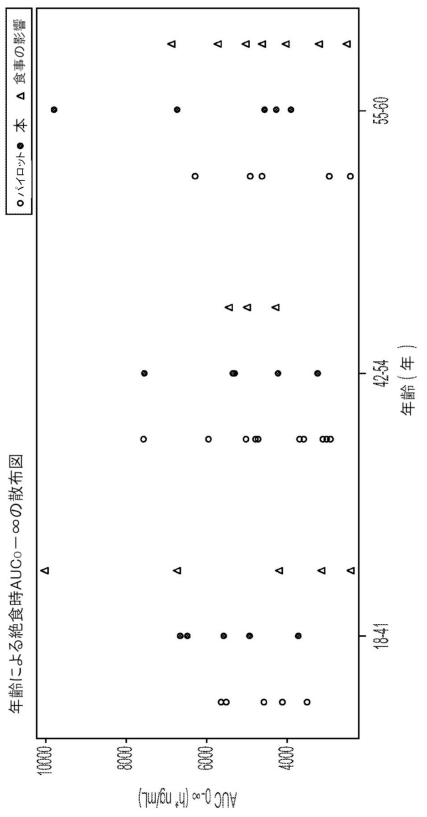


図 29

【図３０】

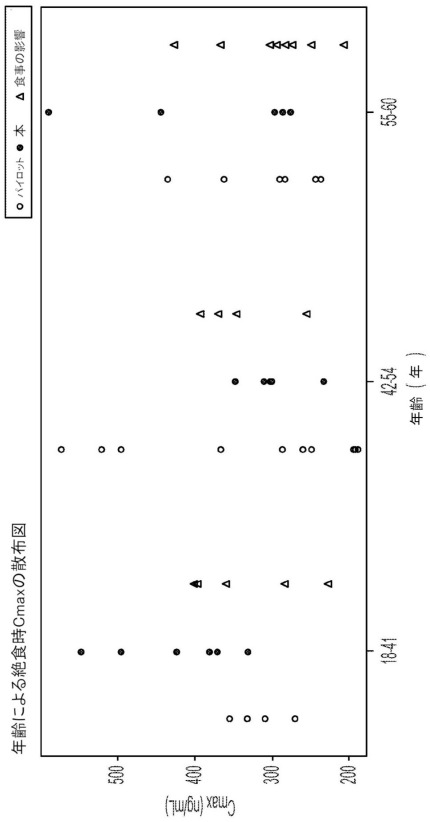


図 30

【図３１】

	25 mg	25 mg	外挿されたPK値			
	AUCINF_obs (h*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC 17.5 mg	Cmax 17.5 mg	AUC 20 mg	Cmax 20 mg
TRM-201 試験	4640	318	3248	222.6	3712	254.4

図 31

【図３２】

内訳	総体
スクリーニング	24
登録	24
TRM－201を投与	24
完了	24 (100)
中断	0
中断の一次的な理由	
有害事象	0
死亡	0
プロトコールの違反	0
医師の判断	0
妊娠	0
スクリーニング不合格	0
対象がプロトコール選択または除外基準を満たし続けない	0
スポンサーによる試験中止	0
対象による参加撤回	0
他	0
分析セット	
安全性	24
薬物動態	24

パーセンテージはTRM－201を投与された数に基づく。

図 32

【図３３】

	総体
年齢（年）	
n	24
平均(SD)	45.1 (12.45)
メジアン	49.0
最少、最大	20, 60
性別	
男性	11 (45.8)
女性	13 (54.2)
人種	
アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0
アジア	0
黒人またはアフリカ系アメリカ人	5 (20.8)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0
白人	19 (79.2)
他	0
民族	
ヒスパニックまたはラテン	12 (50.0)
非ヒスパニックまたはラテン	12 (50.0)
身長 (cm)	
n	24
平均(SD)	166.89 (9.602)
メジアン	165.50
最少、最大	150.0, 188.5
体重 (kg)	
n	24
平均(SD)	74.45 (8.535)
メジアン	74.35
最少、最大	58.2, 89.0

図 33

【図３４】

	総体
BMI (kg/m2)	
n	24
平均 (SD)	26.639 (2.8648)
メジアン	26.950
最少、最大	20.96, 31.91

図 34

【図３５】

	総体
年齢（年）	
n	24
平均(SD)	45.1 (12.45)
メジアン	49.0
最少、最大	20, 60
性別	
男性	11 (45.8)
女性	13 (54.2)
人種	
アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0
アジア	0
黒人またはアフリカ系アメリカ人	5 (20.8)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0
白人	19 (79.2)
他	0
民族	
ヒスパニックまたはラテン	12 (50.0)
非ヒスパニックまたはラテン	12 (50.0)
身長 (cm)	
n	24
平均(SD)	166.89 (9.602)
メジアン	165.50
最少、最大	150.0, 188.5
体重 (kg)	
n	24
平均(SD)	74.45 (8.535)
メジアン	74.35
最少、最大	58.2, 89.0

図 35

【図３６】

	総体
BMI (kg/m2)	
n	24
平均(SD)	26.639 (2.8648)
メジアン	26.950
最少、最大	20.96, 31.91

図 36

【図３７】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
0.00					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
CV		NA	NA	NA	NA
幾何平均	(SD,自然logスケール)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
幾何 CV		NA	NA	NA	NA
メジアン		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
最少、最大		BLQ, BLQ	BLQ, BLQ	BLQ, BLQ	BLQ, BLQ
0.25					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	1.03 (1.60)	2.42 (6.27)	5.75 (14.1)	5.63 (10.0)
CV		155.9	258.7	245.5	178.3
幾何平均	(SD,自然logスケール)	0.529 (1.05)	0.669 (1.35)	1.16 (1.64)	1.37 (1.71)
幾何 CV		141.4	227.7	370.9	418.9
メジアン		BLQ	BLQ	0.924	1.40
最少、最大		BLQ, 7.44	BLQ, 29.7	BLQ, 63.6	BLQ, 34.1
0.5					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	22.3 (31.9)	43.2 (64.7)	64.6 (91.9)	74.8 (81.2)
CV		143.0	150.0	142.2	108.5
幾何平均	(SD,自然logスケール)	9.82 (1.29)	15.0 (1.52)	28.1 (1.33)	32.0 (1.55)
幾何 CV		208.3	301.1	222.3	319.6
メジアン		8.40	10.8	25.7	34.7
最少、最大		1.60, 136	1.14, 228	2.96, 338	1.23, 259

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 37

【図３８】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
0.75					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	56.8 (58.8)	93.0 (104)	121 (120)	159 (115)
CV		103.6	111.8	99.3	72.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	33.9 (1.07)	51.6 (1.14)	72.6 (1.13)	97.6 (1.29)
幾何 CV		146.8	163.5	159.8	206.3
メジアン		27.0	49.4	96.2	142
最少、最大		6.00, 223	7.85, 393	5.77, 437	2.91, 390
1					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	83.1 (62.9)	127 (111)	173 (134)	216 (125)
CV		75.6	87.6	77.1	58.0
幾何平均	(SD,自然logスケール)	58.7 (0.930)	87.6 (0.926)	124 (0.905)	151 (1.14)
幾何 CV		117.3	116.4	112.6	162.2
メジアン		67.7	114	140	223
最少、最大		9.27, 230	18.2, 473	20.2, 484	4.29, 439
1.5					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	117 (64.9)	168 (106)	231 (138)	270 (145)
CV		55.5	63.1	60.0	53.5
幾何平均	(SD,自然logスケール)	93.1 (0.810)	133 (0.777)	187 (0.718)	201 (1.03)
幾何 CV		96.3	91.1	82.1	137.5
メジアン		122	166	214	294
最少、最大		10.7, 245	22.1, 466	33.5, 552	7.38, 600

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 38

【図３９】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
2					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	128 (57.7)	182 (87.6)	228 (115)	280 (118)
CV		44.9	48.1	50.7	42.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	112 (0.605)	156 (0.637)	196 (0.594)	225 (0.917)
幾何 CV		66.5	70.8	65.1	114.9
メジアン		129	187	205	323
最少、最大		14.5, 253	27.6, 361	51.5, 470	7.21, 444
3					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	114 (37.8)	188 (63.1)	194 (78.2)	261 (84.0)
CV		33.3	33.5	40.3	32.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	104 (0.492)	178 (0.354)	177 (0.470)	230 (0.713)
幾何 CV		52.3	36.6	49.7	81.3
メジアン		116	186	198	272
最少、最大		19.4, 171	92.8, 311	70.3, 337	10.9, 426
4					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	102 (33.3)	168 (56.6)	186 (75.1)	236 (63.0)
CV		32.6	33.7	40.3	26.4
幾何平均	(SD,自然logスケール)	94.2 (0.481)	160 (0.322)	173 (0.388)	215 (0.671)
幾何 CV		51.0	33.1	40.3	75.4
メジアン		113	158	178	234
最少、最大		19.0, 155	89.9, 308	75.2, 438	10.1, 332

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 39

【図４０】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
5					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	99.5 (23.6)	165 (40.5)	186 (42.4)	232 (51.3)
CV		23.8	24.5	22.8	22.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	96.4 (0.267)	161 (0.254)	180 (0.268)	227 (0.208)
幾何 CV		27.1	25.8	27.3	21.0
メジアン		102	162	186	225
最少、最大		46.3, 150	83.6, 247	74.4, 257	167, 374
6					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	84.1 (21.5)	131 (25.2)	155 (34.4)	186 (37.0)
CV		25.6	19.3	22.2	19.9
幾何平均	(SD,自然logスケール)	81.2 (0.285)	128 (0.201)	151 (0.248)	183 (0.191)
幾何 CV		29.1	20.3	25.1	19.3
メジアン		87.0	132	149	186
最少、最大		40.5, 123	80.7, 172	67.7, 211	128, 293
7.5					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	75.2 (20.6)	123 (28.3)	138 (34.6)	168 (33.4)
CV		27.3	23.0	25.1	19.9
幾何平均	(SD,自然logスケール)	72.2 (0.305)	120 (0.253)	133 (0.277)	165 (0.192)
幾何 CV		31.2	25.7	28.3	19.4
メジアン		74.9	120	130	164
最少、最大		33.9, 124	57.8, 174	55.8, 206	116, 254

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 40

【図４１】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
9					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	79.9 (28.5)	125 (44.3)	144 (49.4)	174 (53.3)
CV		35.7	35.5	34.4	30.6
幾何平均	(SD,自然logスケール)	74.4 (0.410)	118 (0.339)	135 (0.380)	167 (0.289)
幾何 CV		42.8	34.9	39.4	29.5
メジアン		80.8	114	140	174
最少、最大		26.7, 150	44.7, 250	44.6, 275	104, 337
12					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	54.3 (17.9)	85.9 (21.1)	101 (24.3)	123 (29.2)
CV		32.9	24.5	24.0	23.7
幾何平均	(SD,自然logスケール)	50.8 (0.400)	83.1 (0.271)	97.9 (0.278)	120 (0.253)
幾何 CV		41.7	27.6	28.4	25.7
メジアン		56.0	87.6	102	122
最少、最大		18.9, 94.0	38.1, 128	39.4, 146	63.1, 193
15					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	44.4 (16.6)	76.4 (32.4)	80.6 (25.0)	99.3 (28.3)
CV		37.4	42.5	31.1	28.5
幾何平均	(SD,自然logスケール)	40.7 (0.466)	70.9 (0.391)	76.4 (0.352)	95.8 (0.278)
幾何 CV		49.2	40.7	36.3	28.3
メジアン		43.6	73.1	83.9	98.2
最少、最大		13.5, 76.2	25.7, 193	25.2, 151	48.9, 194

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 41

【図４２】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
18					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	38.3 (14.9)	64.7 (24.9)	73.4 (27.2)	87.1 (26.3)
CV		39.0	38.5	37.1	30.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	34.6 (0.512)	59.8 (0.425)	68.0 (0.424)	83.1 (0.328)
幾何 CV		54.7	44.5	44.3	33.7
メジアン		39.4	61.4	75.4	88.3
最少、最大		9.27, 72.3	17.6, 126	19.5, 154	38.1, 163
21					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	32.8 (13.6)	54.5 (19.7)	60.7 (21.2)	75.7 (24.3)
CV		41.6	36.2	34.9	32.1
幾何平均	(SD,自然logスケール)	28.9 (0.589)	50.7 (0.416)	55.8 (0.468)	71.5 (0.365)
幾何 CV		64.4	43.5	49.5	37.8
メジアン		33.8	55.0	64.1	73.6
最少、最大		6.52, 54.1	14.6, 101	14.0, 90.6	29.7, 117
24					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	32.1 (15.5)	54.8 (25.2)	63.5 (28.2)	78.7 (28.4)
CV		48.2	46.0	44.4	36.1
幾何平均	(SD,自然logスケール)	27.4 (0.651)	48.9 (0.512)	56.0 (0.572)	73.4 (0.401)
幾何 CV		72.6	54.7	62.2	41.7
メジアン		32.2	51.8	63.5	74.0
最少、最大		5.24, 73.0	12.6, 113	10.0, 138	27.5, 150

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 42

【図４３】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
27					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	23.0 (11.3)	39.4 (15.9)	42.8 (18.8)	53.0 (20.4)
CV		49.2		43.9	38.5
幾何平均	(SD,自然logスケール)	19.4 (0.681)	36.0 (0.471)	38.2 (0.539)	48.8 (0.438)
幾何 CV		76.8	49.9	58.0	46.0
メジアン		22.1	38.4	41.3	51.1
最少、最大		3.14, 47.4	8.79, 80.5	7.08, 98.1	16.3, 94.5
30					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	20.9 (11.9)	33.7 (13.7)	36.5 (14.9)	45.7 (18.7)
CV		56.8	40.8	40.8	41.0
幾何平均	(SD,自然logスケール)	16.7 (0.808)	30.5 (0.503)	32.6 (0.560)	41.5 (0.480)
幾何 CV		95.9	53.6	60.7	50.9
メジアン		20.0	32.9	35.2	42.8
最少、最大		1.85, 55.8	7.20, 61.1	5.47, 68.8	11.7, 86.9
33					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	17.5 (9.89)	31.0 (19.7)	32.7 (19.4)	40.7 (20.2)
CV		56.4	63.4	59.4	49.6
幾何平均	(SD,自然logスケール)	13.6 (0.881)	25.9 (0.642)	27.6 (0.645)	35.2 (0.598)
幾何 CV		108.4	71.4	71.8	65.6
メジアン		15.8	28.1	31.8	36.6
最少、最大		1.26, 39.7	5.47, 101	4.11, 106	8.38, 79.2

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 43

【図４４】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
36					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	13.1 (7.35)	21.8 (9.45)	24.7 (12.0)	31.1 (15.1)
CV		56.2	43.3	48.8	48.4
幾何平均	(SD,自然logスケール)	9.99 (0.932)	19.2 (0.572)	21.0 (0.670)	27.2 (0.572)
幾何 CV		117.5	62.3	75.3	62.2
メジアン		12.8	21.2	23.9	29.1
最少、最大		0.675, 28.0	3.59, 39.1	3.01, 53.2	7.62, 67.7
39					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	11.8 (8.09)	19.8 (11.9)	21.6 (12.9)	25.9 (13.2)
CV		68.3	60.2	59.6	51.0
幾何平均	(SD,自然logスケール)	8.31 (1.10)	16.2 (0.703)	17.6 (0.739)	22.1 (0.642)
幾何 CV		152.4	80.0	85.2	71.4
メジアン		10.1	17.2	18.6	23.9
最少、最大		BLQ, 36.2	2.80, 53.0	2.04, 61.4	4.15, 52.9
42					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	11.3 (7.48)	18.3 (9.88)	21.2 (13.6)	26.3 (14.8)
CV		66.0	54.1	64.3	56.4
幾何平均	(SD,自然logスケール)	7.93 (1.11)	15.3 (0.680)	16.5 (0.841)	21.2 (0.759)
幾何 CV		155.6	76.7	101.4	88.2
メジアン		10.2	16.4	19.1	22.8
最少、最大		BLQ, 30.4	2.45, 43.1	1.49, 63.1	3.80, 61.6

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 44

【図４５】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
48					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	10.2 (7.63)	17.6 (11.2)	19.3 (12.8)	24.1 (15.5)
CV		74.5	63.7	66.4	64.2
幾何平均	(SD,自然logスケール)	6.24 (1.36)	13.6 (0.848)	14.4 (0.935)	18.5 (0.853)
幾何 CV		231.9	102.6	118.2	103.4
メジアン		8.77	14.8	16.7	19.7
最少、最大		BLQ, 30.0	1.15, 40.7	0.951, 51.4	1.98, 58.6
52					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	6.85 (5.63)	11.0 (7.10)	13.6 (11.3)	15.4 (10.4)
CV		82.2	64.8	83.3	67.9
幾何平均	(SD,自然logスケール)	4.22 (1.25)	8.45 (0.835)	9.47 (1.01)	11.3 (0.939)
幾何 CV		195.7	100.4	134.0	119.0
メジアン		5.67	10.2	11.4	13.7
最少、最大		BLQ, 20.2	0.944, 27.9	0.570, 55.4	1.03, 38.5
60					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	3.51 (2.80)	6.13 (5.13)	6.67 (5.10)	8.25 (5.82)
CV		79.8	83.6	76.4	70.6
幾何平均	(SD,自然logスケール)	2.32 (1.07)	4.10 (1.10)	4.56 (1.09)	5.43 (1.20)
幾何 CV		147.4	152.3	150.1	178.6
メジアン		2.69	5.86	5.06	7.24
最少、最大		BLQ, 10.2	BLQ, 24.3	BLQ, 20.1	BLQ, 20.0

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 45

【図４６】

時点 (時間)		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
72					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	2.67 (2.48)	4.69 (4.33)	5.34 (5.15)	6.96 (6.44)
CV		92.6	92.5	96.5	92.6
幾何平均	(SD,自然logスケール)	1.68 (1.06)	2.79 (1.20)	3.22 (1.15)	4.03 (1.29)
幾何 CV		144.6	178.3	167.0	207.4
メジアン		1.70	3.36	3.81	4.98
最少、最大		BLQ, 9.47	BLQ, 14.9	BLQ, 18.7	BLQ, 26.4
96					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	0.695 (0.728)	1.12 (1.24)	1.41 (1.87)	1.73 (2.04)
CV		104.7	111.0	133.4	118.0
幾何平均	(SD,自然logスケール)	BLQ (0.864)	0.658 (1.03)	0.763 (1.09)	0.991 (1.08)
幾何 CV		105.4	138.2	150.3	148.7
メジアン		BLQ	0.601	0.704	0.964
最少、最大		BLQ, 2.71	BLQ, 4.66	BLQ, 8.26	BLQ, 8.91
120					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	BLQ (0.171)	BLQ (0.399)	BLQ (0.549)	0.588 (0.650)
CV		55.1	98.0	115.8	110.5
幾何平均	(SD,自然logスケール)	BLQ (0.363)	BLQ (0.571)	BLQ (0.682)	BLQ (0.795)
幾何 CV		37.5	62.0	77.0	93.9
メジアン		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
最少、最大		BLQ, 0.918	BLQ, 2.01	BLQ, 2.47	BLQ, 2.56

薬物動態担当者がそれらを外れ値（このケースでは，それらは欠落値を割り当てられる）として指示しない限り，定量限界よりも下である（BLQ）血漿中濃度は1/2LQを代入される。LQ未満の要約統計値は「BLQ」として報告される。

図 46

【図４７】

パラメータ		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=76)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)					
n		24	24	24	76
算術平均	(SD)	2010 (691)	3290 (1100)	3750 (1170)	4810 (1500)
CV		34.3	33.4	31.3	31.3
幾何平均	(SD,自然logスケール)	1880 (0.415)	3110 (0.347)	3550 (0.362)	4590 (0.305)
幾何 CV		43.3	35.8	37.4	31.2
メジアン		2010	3170	3700	4680
最少、最大		661, 3550	1210, 5930	1170, 6460	2400, 10000
90% CI		1620, 2170	2760, 3510	3120, 4030	4330, 4870
モデルのベース：					
幾何平均		1910	3170	3610	4600
TRM-201/歴史的GMR		0.504	0.835	0.951	1.21
TRM－201／歴史的GMRの90% CI		0.467, 0.543	0.773, 0.901	0.882, 1.03	1.14, 1.29
C_{max} (ng/mL)					
n		24	24	24	76
算術平均	(SD)	151 (50.0)	236 (80.6)	277 (107)	336 (91.3)
CV		33.0	34.1	38.8	27.1
幾何平均	(SD,自然logスケール)	144 (0.333)	224 (0.329)	259 (0.369)	325 (0.260)
幾何 CV		34.2	33.8	38.2	26.4
メジアン		142	230	255	332
最少、最大		75.3, 253	129, 473	132, 552	188, 600
90% CI		128, 161	200, 251	228, 295	309, 342
モデルのベース：					
幾何平均		141	220	254	326
TRM-201/歴史的GMR		0.650	1.01	1.17	1.50
TRM－201／歴史的GMRの90% CI		0.597, 0.708	0.930, 1.10	1.08, 1.28	1.43, 1.59

101 = TRM-201-PK-101; 102 = TRM-201-PK-102
GMR = 幾何平均比
モデルに基づく統計量は体重，性別，および人種／民族の共変量によるMMRMモデルによって計算される。
AUCO－∞およびCmaxの歴史的幾何平均はそれぞれ3799 ng。hr/mLおよび217 ng/mLである。

図 47

【図４８】

パラメータ		TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)					
n		24	24	24	24
算術平均	(SD)	2010 (691)	3290 (1100)	3750 (1170)	4530 (1130)
CV		34.3	33.4	31.3	24.4
幾何平均	(SD,自然logスケール)	1880 (0.415)	3110 (0.347)	3550 (0.362)	4490 (0.257)
幾何 CV		43.3	35.8	37.4	25.1
メジアン		2010	3170	3700	4580
最少、最大		661, 3550	1210, 5930	1170, 6460	2740, 7110
90% CI		1620, 2170	2760, 3510	3120, 4030	4110, 4910
モデル1のベース：					
幾何平均		1800	2990	3410	4310
TRM-201/歴史的GMR		0.475	0.787	0.897	1.14
TRM－201／歴史的GMRの90% CI		0.421, 0.535	0.698, 0.887	0.795, 1.01	1.01, 1.28
モデル2のベース：					
幾何平均		1880	3110	3550	4490
TRM-201/歴史的GMR		0.494	0.819	0.934	1.18
TRM－201／歴史的GMRの90% CI		0.436, 0.558	0.725, 0.925	0.827, 1.05	1.05, 1.34

GMR = 幾何平均比
モデル1: 体重，性別，および人種／民族の共変量によるMMRMモデル。
モデル2: 期間の共変量によるMMRMモデル。
AUCO－∞およびCmaxの歴史的幾何平均はそれぞれ3799 ng。hr/mLおよび217 ng/mLである。

図 48

【図４９】

パラメータ	TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
C_{max} (ng/mL)				
n	24	24	24	24
算術平均 (SD)	151 (50.0)	236 (80.6)	277 (107)	349 (79.5)
CV	33.0	34.1	38.8	22.8
幾何平均 (SD, 自然logスケール)	144 (0.333)	224 (0.329)	259 (0.369)	341 (0.216)
幾何 CV	34.2	33.8	38.2	21.9
メジアン	142	230	255	342
最少、最大	75.3, 253	129, 473	132, 552	224, 600
90% CI	128, 161	200, 251	228, 295	316, 368
モデル1のベース：				
幾何平均	143	223	258	339
TRM-201/歴史的GMR	0.658	1.03	1.19	1.56
TRM－201／歴史的GMRの90% CI	0.591, 0.732	0.922, 1.14	1.07, 1.32	1.40, 1.74
モデル2のベース：				
幾何平均	144	224	259	341
TRM-201/歴史的GMR	0.662	1.03	1.19	1.57
TRM－201／歴史的GMRの90% CI	0.594, 0.738	0.926, 1.15	1.07, 1.33	1.41, 1.75

GMR = 幾何平均比
モデル1: 体重, 性別, および人種／民族の共変量によるMMRMモデル。
モデル2: 期間の共変量によるMMRMモデル。
AUCO－∞およびCmaxの歴史的幾何平均はそれぞれ3799 ng。hr/mLおよび217 ng/mLである。

図 49

【図５０】

処置 ドーズ	パラメータ	男性 (N=11)	女性 (N=13)
12.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	1750 (716)	2240 (604)
	CV	41.0	27.0
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	1580 (0.502)	2170 (0.264)
	幾何 CV	53.5	26.9
	メジアン	1940	2180
	最少、最大	661, 2850	1360, 3550
	90% CI	1200, 2080	1910, 2470
	C_{max} (ng/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	132 (39.3)	168 (53.5)
	CV	29.7	31.9
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	127 (0.306)	160 (0.327)
	幾何 CV	31.3	33.6
	メジアン	122	150
	最少、最大	75.3, 207	82.3, 253
	90% CI	107, 150	136, 188

図 50

【図５１】

処置 ドーズ	パラメータ	男性 (N=11)	女性 (N=13)
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	2860 (890)	3650 (1160)
	CV	31.1	31.7
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	2710 (0.357)	3490 (0.306)
	幾何 CV	36.8	31.3
	メジアン	2960	3180
	最少、最大	1210, 4170	2080, 5930
	90% CI	2230, 3300	3000, 4060
	C_{max} (ng/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	201 (48.9)	266 (91.8)
	CV	24.3	34.5
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	196 (0.255)	251 (0.349)
	幾何 CV	26.0	36.0
	メジアン	208	279
	最少、最大	129, 279	137, 473
	90% CI	170, 225	212, 299

図 51

【図５２】

処置 ドーズ	パラメータ	男性 (N=11)	女性 (N=13)
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	3130 (1060)	4270 (1030)
	CV	33.9	24.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	2940 (0.404)	4160 (0.235)
	幾何 CV	42.1	23.9
	メジアン	3220	3870
	最少、最大	1170, 4580	2810, 6460
	90% CI	2360, 3660	3700, 4670
	C_{max} (ng/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	234 (68.6)	314 (123)
	CV	29.4	39.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	224 (0.310)	293 (0.361)
	幾何 CV	31.7	39.5
	メジアン	222	275
	最少、最大	132, 332	180, 552
	90% CI	189, 265	243, 354

図 52

【図５３】

処置 ドーズ	パラメータ	男性 (N=11)	女性 (N=13)
25 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	4080 (1140)	5090 (928)
	CV	27.9	18.2
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	3940 (0.280)	5020 (0.179)
	幾何 CV	28.6	18.0
	メジアン	4090	5130
	最少、最大	2740, 5860	3750, 7110
	90% CI	3380, 4590	4600, 5480
	C_{max} (ng/mL)		
	n	11	13
	算術平均 (SD)	302 (47.6)	388 (80.6)
	CV	15.8	20.8
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	298 (0.164)	382 (0.193)
	幾何 CV	16.5	19.5
	メジアン	301	375
	最少、最大	224, 362	280, 600
	90% CI	273, 326	347, 420

図 53

【図５４】

処置 ドーズ	パラメータ	18-40 歳 (N=8)	41-52 歳 (N=8)	53-60 歳 (N=8)
12.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n	8	8	8
	算術平均 (SD)	1680 (568)	2090 (930)	2270 (411)
	CV	33.8	44.4	18.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	1570 (0.423)	1880 (0.531)	2240 (0.176)
	幾何 CV	44.2	57.0	18.0
	メジアン	1870	2090	2140
	最少、最大	703, 2230	661, 3550	1800, 2850
	90% CI	1180, 2080	1320, 2880	1990, 2530
	C_{max} (ng/mL)			
	n	8	8	8
	算術平均 (SD)	164 (51.8)	140 (51.3)	150 (50.4)
	CV	31.6	36.7	33.6
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	156 (0.347)	133 (0.338)	143 (0.338)
	幾何 CV	35.8	34.8	34.8
	メジアン	165	128	142
	最少、最大	80.1, 245	75.3, 253	82.3, 235
	90% CI	124, 197	106, 167	114, 179

図 54

【図５５】

処置 ドーズ	パラメータ		18-40 歳 (N=8)	41-52 歳 (N=8)	53-60 歳 (N=8)
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	2820 (705)	3520 (1650)	3510 (615)
	CV		25.0	46.8	17.5
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	2750 (0.253)	3160 (0.519)	3470 (0.178)
	幾何 CV		25.7	55.6	18.0
	メジアン		2960	3200	3480
	最少、最大		1940, 4030	1210, 5930	2630, 4290
	90% CI		2320, 3250	2230, 4480	3080, 3910
	C_{max} (ng/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	237 (64.7)	232 (112)	239 (67.7)
	CV		27.3	48.3	28.3
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	229 (0.293)	213 (0.416)	230 (0.305)
	幾何 CV		30.0	43.5	31.2
	メジアン		230	176	244
	最少、最大		137, 311	134, 473	129, 357
	90% CI		188, 278	162, 282	188, 282

図 55

【図５６】

処置 ドーズ	パラメータ		18-40 歳 (N=8)	41-52 歳 (N=8)	53-60 歳 (N=8)
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	3580 (1100)	3730 (1940)	3940 (734)
	CV		30.7	44.1	18.6
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	3420 (0.329)	3360 (0.522)	3880 (0.188)
	幾何 CV		33.8	56.0	19.0
	メジアン		3770	3500	3800
	最少、最大		1990, 5450	1170, 6460	2930, 4930
	90% CI		2750, 4270	2370, 4770	3420, 4400
	C_{max} (ng/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	308 (111)	262 (127)	260 (88.6)
	CV		36.1	48.4	34.0
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	289 (0.395)	242 (0.412)	249 (0.316)
	幾何 CV		41.1	43.1	32.4
	メジアン		299	229	220
	最少、最大		147, 481	132, 552	178, 431
	90% CI		222, 377	184, 319	201, 307

図 56

【図５７】

処置 ドーズ	パラメータ		18-40 歳 (N=8)	41-52 歳 (N=8)	53-60 歳 (N=8)
25 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	4140 (873)	4810 (1540)	4940 (793)
	CV		21.1	32.1	16.0
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	4050 (0.228)	4580 (0.338)	4880 (0.174)
	幾何 CV		23.1	34.8	17.5
	メジアン		4260	4800	5190
	最少、最大		2780, 5360	2740, 7110	3510, 5730
	90% CI		3480, 4720	3650, 5750	4350, 5480
	C_{max} (ng/mL)				
	n		8	8	8
	算術平均	(SD)	366 (105)	326 (63.9)	354 (69.3)
	CV		28.5	19.6	19.6
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	356 (0.248)	321 (0.199)	347 (0.215)
	幾何 CV		25.2	20.1	21.7
	メジアン		340	336	358
	最少、最大		280, 600	242, 426	224, 444
	90% CI		301, 420	281, 367	301, 401

図 57

【図５８】

処置 ドーズ	パラメータ		黒人またはアフリカ系アメリカ人 (N=5)	白人 (N=19)
12.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	1660 (503)	2110 (714)
	CV		30.3	33.9
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	1580 (0.335)	1960 (0.430)
	幾何 CV		34.5	45.1
	メジアン		1780	2110
	最少、最大		963, 2230	661, 3550
	90% CI		1160, 2190	1650, 2330
	C_{max} (ng/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	143 (24.3)	153 (55.1)
	CV		16.9	35.9
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	142 (0.166)	144 (0.368)
	幾何 CV		16.7	38.1
	メジアン		133	146
	最少、最大		117, 179	75.3, 253
	90% CI		121, 166	125, 167

図 58

【図５９】

処置 ドーズ	パラメータ		黒人またはアフリカ系アメリカ人 (N=5)	白人 (N=19)
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	2840 (499)	3400 (1190)
	CV		17.6	34.9
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	2800 (0.184)	3200 (0.378)
	幾何 CV		18.5	39.2
	メジアン		3160	3180
	最少、最大		2230, 3230	1210, 5930
	90% CI		2350, 3340	2750, 3720
	C_{max} (ng/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	217 (57.9)	241 (66.2)
	CV		26.7	35.7
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	211 (0.254)	226 (0.351)
	幾何 CV		25.8	36.2
	メジアン		208	241
	最少、最大		167, 308	129, 473
	90% CI		166, 269	198, 262

図 59

【図６０】

処置 ドーズ	パラメータ		黒人またはアフリカ系アメリカ人 (N=5)	白人 (N=19)
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	3380 (611)	3850 (1250)
	CV		24.0	32.5
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	3300 (0.256)	3610 (0.389)
	幾何 CV		26.0	40.4
	メジアン		3630	3730
	最少、最大		2300, 4260	1170, 5460
	90% CI		2590, 4210	3100, 4220
	C_{max} (ng/mL)			
	n		5	19
	算術平均	(SD)	298 (45.8)	271 (119)
	CV		15.4	43.8
	幾何平均	(SD, 自然log スケール)	295 (0.155)	250 (0.403)
	幾何 CV		15.6	42.0
	メジアン		292	220
	最少、最大		238, 361	132, 552
	90% CI		254, 342	213, 294

図 60

【図６１】

処置 ドーズ	パラメータ	黒人またはアフリカ系アメリカ人 (N=5)	白人 (N=19)
25 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	5	19
	算術平均 (SD)	3980 (669)	4800 (1180)
	CV	16.7	24.6
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	3940 (0.179)	4650 (0.267)
	幾何 CV	18.1	27.2
	メジアン	4140	4930
	最少、最大	2960, 4650	2740, 7110
	90% CI	3320, 4680	4180, 5170
	C_{max} (ng/mL)		
	n	5	19
	算術平均 (SD)	340 (37.2)	351 (66.0)
	CV	10.9	25.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	339 (0.112)	341 (0.239)
	幾何 CV	11.3	24.2
	メジアン	341	343
	最少、最大	284, 388	224, 600
	90% CI	304, 377	310, 375

図 61

【図６２】

処置 ドーズ	パラメータ	47-70 kg (N=8)	70.1-77 kg (N=7)	77.1-90 kg (N=9)
12.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	1850 (738)	2500 (660)	1790 (531)
	CV	39.9	26.5	29.7
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	1690 (0.496)	2420 (0.274)	1690 (0.378)
	幾何 CV	52.8	27.9	39.2
	メジアン	2000	2700	1940
	最少、最大	661, 3000	1560, 3550	703, 2470
	90% CI	1210, 2350	1980, 2960	1340, 2140
	C_{max} (ng/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	175 (60.3)	155 (52.2)	127 (26.9)
	CV	34.4	33.7	21.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	165 (0.395)	147 (0.351)	125 (0.219)
	幾何 CV	41.1	36.3	22.1
	メジアン	165	149	122
	最少、最大	75.3, 253	82.3, 235	80.1, 179
	90% CI	126, 215	114, 191	109, 143

図 62

【図６３】

処置 ドーズ	パラメータ	47-70 kg (N=8)	70.1-77 kg (N=7)	77.1-90 kg (N=9)
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	3180 (1310)	3890 (1180)	2910 (642)
	CV	41.3	30.4	22.1
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	2930 (0.450)	3730 (0.324)	2850 (0.223)
	幾何 CV	47.4	33.3	22.5
	メジアン	3100	4030	2960
	最少、最大	1210, 5720	2080, 5930	1940, 4110
	90% CI	2170, 3970	2940, 4730	2480, 3270
	C_{max} (ng/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	261 (109)	254 (67.6)	200 (48.6)
	CV	41.9	26.6	24.4
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	242 (0.410)	246 (0.299)	194 (0.247)
	幾何 CV	42.8	30.6	25.0
	メジアン	254	262	180
	最少、最大	134, 473	137, 357	129, 279
	90% CI	184, 319	197, 306	167, 227

図 63

【図６４】

処置 ドーズ	パラメータ	47-70 kg (N=8)	70.1-77 kg (N=7)	77.1-90 kg (N=9)
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	3650 (1410)	4500 (1060)	3250 (765)
	CV	38.6	23.6	23.5
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	3340 (0.501)	4400 (0.228)	3170 (0.245)
	幾何 CV	53.4	23.1	24.9
	メジアン	3770	4570	3220
	最少、最大	1170, 5450	3200, 6460	1990, 4580
	90% CI	2390, 4660	3720, 5200	2720, 3690
	C_{max} (ng/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	336 (142)	259 (88.5)	238 (63.8)
	CV	42.3	34.2	26.8
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	307 (0.476)	248 (0.310)	231 (0.273)
	幾何 CV	50.5	31.7	27.8
	メジアン	320	217	222
	最少、最大	132, 552	180, 431	147, 332
	90% CI	223, 423	197, 311	195, 273

図 64

【図６５】

処置 ドーズ	パラメータ	47-70 kg (N=8)	70.1-77 kg (N=7)	77.1-90 kg (N=9)
25 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	4450 (1180)	5470 (912)	4130 (952)
	CV	26.5	16.7	23.0
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	4310 (0.285)	5410 (0.166)	4040 (0.231)
	幾何 CV	29.1	16.7	23.5
	メジアン	4530	5480	4090
	最少、最大	2740, 6230	4160, 7110	2780, 5860
	90% CI	3560, 5210	4790, 6110	3500, 4660
	C_{max} (ng/mL)			
	n	8	7	9
	算術平均 (SD)	385 (99.4)	371 (48.0)	299 (56.7)
	CV	25.8	12.9	19.0
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	376 (0.233)	368 (0.127)	294 (0.189)
	幾何 CV	23.6	12.8	19.1
	メジアン	340	354	287
	最少、最大	280, 600	310, 444	224, 388
	90% CI	321, 439	336, 404	262, 331

図 65

【図６６】

処置 ドーズ	パラメータ	ヒスパニックまたはラテン (N=12)	非ヒスパニックまたはラテン (N=12)
12.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	2210 (624)	1820 (723)
	CV	28.2	39.8
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	2090 (0.398)	1680 (0.419)
	幾何 CV	41.5	43.8
	メジアン	2200	1860
	最少、最大	661, 3000	703, 3550
	90% CI	1700, 2570	1360, 2090
	C_{max} (ng/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	157 (59.1)	146 (40.8)
	CV	37.7	27.9
	幾何平均 (SD, 自然logスケール)	146 (0.396)	141 (0.272)
	幾何 CV	41.2	27.7
	メジアン	148	135
	最少、最大	75.3, 253	80.1, 245
	90% CI	119, 179	123, 163

図 66

【図６７】

処置 ドーズ	パラメータ	ヒスパニックまたはラテン (N=12)	非ヒスパニックまたはラテン (N=12)
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	3520 (1100)	3050 (1090)
	CV	31.3	35.6
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	3330 (0.382)	2910 (0.311)
	幾何 CV	39.6	31.8
	メジアン	3480	3000
	最少、最大	1210, 5720	1940, 5930
	90% CI	2730, 4050	2480, 3420
	C_{max} (ng/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	258 (94.5)	214 (59.7)
	CV	36.6	27.9
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	243 (0.373)	207 (0.271)
	幾何 CV	38.6	27.6
	メジアン	254	194
	最少、最大	129, 473	137, 311
	90% CI	200, 295	180, 238

図 67

【図６８】

処置 ドーズ	パラメータ	ヒスパニックまたはラテン (N=12)	非ヒスパニックまたはラテン (N=12)
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	3840 (1100)	3660 (1280)
	CV	28.7	35.1
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	3630 (0.299)	3470 (0.338)
	幾何 CV	41.5	34.8
	メジアン	3860	3580
	最少、最大	1170, 5140	1990, 6460
	90% CI	2950, 4460	2910, 4130
	C_{max} (ng/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	281 (126)	272 (88.6)
	CV	45.3	32.5
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	258 (0.430)	260 (0.315)
	幾何 CV	45.1	32.3
	メジアン	218	274
	最少、最大	132, 552	147, 481
	90% CI	206, 322	221, 307

図 68

【図６９】

処置 ドーズ	パラメータ	ヒスパニックまたはラテン (N=12)	非ヒスパニックまたはラテン (N=12)
25 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	4980 (1020)	4280 (1170)
	CV	20.4	27.3
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	4870 (0.238)	4150 (0.260)
	幾何 CV	24.1	26.4
	メジアン	5290	4150
	最少、最大	2740, 6230	2780, 7110
	90% CI	4300, 5500	3620, 4740
	C_{max} (ng/mL)		
	n	12	12
	算術平均 (SD)	358 (70.0)	340 (90.2)
	CV	19.6	26.6
	幾何平均 (SD,自然logスケール)	351 (0.216)	331 (0.222)
	幾何 CV	21.9	22.5
	メジアン	358	324
	最少、最大	224, 444	253, 600
	90% CI	313, 392	295, 372

図 69

【図７０】

処置 ドーズ	パラメータ	TRM-201 N	TRM-201 GM	歴史的 GM	TRM-201/ 歴史的 GMR	TRM-201/ 歴史的 90% CI
17.5 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3110	3799	0.819	0.725, 0.925
	C_{max} (ng/mL)	24	224	217	1.03	0.920, 1.16
	年齢調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3070	3799	0.807	0.788, 0.826
	年齢調整された C_{max} (ng/mL)	24	226	217	1.04	1.02, 1.07
	人種/民族調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3090	3799	0.813	0.793, 0.833
	人種/民族調整された C_{max} (ng/mL)	24	222	217	1.02	0.999, 1.05
	体重調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3120	3799	0.822	0.802, 0.842
	体重調整された C_{max} (ng/mL)	24	228	217	1.05	1.03, 1.07
20 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3550	3799	0.934	0.822, 1.06
	C_{max} (ng/mL)	24	259	217	1.19	1.05, 1.36
	年齢調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3540	3799	0.933	0.909, 0.958
	年齢調整された C_{max} (ng/mL)	24	266	217	1.23	1.20, 1.26
	人種/民族調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3540	3799	0.931	0.907, 0.956
	人種/民族調整された C_{max} (ng/mL)	24	259	217	1.19	1.16, 1.23
	体重調整された $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	24	3570	3799	0.940	0.917, 0.965
	体重調整された C_{max} (ng/mL)	24	265	217	1.22	1.19, 1.25

GM = 幾何平均 ; GMR = 幾何平均比

GMRは自然logスケールで計算され, 比尺度に逆変換される。

年齢, 体重, および人種/民族調整されたGMは, 歴史的対照データの平均年齢, 体重, および人種データと一致する。

歴史的データからの平均年齢は42歳であり, 歴史的データからの人種/民族割合は33%白人, 44%ヒスパニック, および23%黒人であり, 歴史的データからの平均体重は73。15 kgである。

図 70

【図７１】

パラメータ	TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=76)
T_{max} (h)				
n	24	24	24	76
算術平均 (SD)	2.40 (1.20)	2.71 (1.44)	2.73 (1.88)	3.02 (2.06)
CV	50.0	53.3	68.9	68.1
メジアン	2.00	2.00	2.00	2.50
最少、最大	1.00, 5.00	1.00, 6.00	1.00, 9.00	0.750, 15.0
90% CI	1.98, 2.81	2.20, 3.21	2.07, 3.39	2.63, 3.42
$t_{1/2}$ (h)				
n	24	24	24	76
算術平均 (SD)	11.6 (2.94)	11.8 (2.69)	11.7 (2.61)	11.6 (2.83)
CV	25.3	22.8	22.3	24.3
調和平均 (ジャックナイフSD)	10.6 (4.55)	11.1 (2.94)	11.0 (3.10)	11.3 (2.34)
メジアン	12.0	11.7	12.2	11.6
最少、最大	4.15, 16.7	6.71, 17.1	6.32, 16.4	5.11, 24.7
90% CI	9.23, 12.3	10.2, 12.3	10.1, 12.2	10.5, 11.6

正規近似によるTmaxメジアンの90% CI。
t1/2の90% CIは逆数スケールで算定され，実際のスケールに逆変換される。

図 71

【図７２】

パラメータ	TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
CL/F (L/h)				
n	24	24	24	24
算術平均 (SD)	7.33 (3.90)	5.98 2.37	6.06, (2.85)	5.75 (1.56)
CV	53.3	39.7	46.9	27.1
幾何平均 (SD, 自然logスケール)	6.66 (0.415)	5.62 (0.347)	5.64 (0.362)	5.57 (0.257)
メジアン	6.23	5.52	5.40	5.35
最少、最大	3.52, 18.9	2.95, 14.4	3.10, 17.1	3.52, 9.13
90% CI	5.76, 7.70	4.98, 6.35	4.97, 6.40	5.09, 6.09
V_d/F (L)				
n	24	24	24	24
算術平均 (SD)	110 (25.5)	95.7 (23.3)	96.1, (26.7)	92.3 (16.9)
CV	23.2	24.4	27.8	18.4
幾何平均 (SD, 自然logスケール)	107 (0.217)	93.1 (0.244)	92.6 (0.276)	90.8 (0.178)
メジアン	106	94.6	90.5	88.1
最少、最大	72.3, 182	55.2, 157	51.0, 165	58.1, 140
90% CI	99.4, 116	85.5, 101	84.1, 102	85.3, 96.7

90% CIは自然logスケールで算定され，元々の測定スケールに逆変換される。

図 72

【図７３】

パラメータ	予測されたドーズ	推定された平均パラメータ/歴史的 GMR (90% CI)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	18.776 mg	0.8190 (0.7997, 0.8388)
	18.784 mg	0.8195 (0.8002, 0.8392)
	24.336 mg	1.2029 (1.1581, 1.2494)
	24.344 mg	1.2036 (1.1587, 1.2502)
C_{max} (ng/mL)	15.256 mg	0.8370 (0.7997, 0.8761)
	15.264 mg	0.8375 (0.8002, 0.8765)
	20.526 mg	1.2021 (1.1565, 1.2486)
	20.534 mg	1.2028 (1.1571, 1.2503)

予測されたドーズは，この試験のドーズの12.5から25 mg範囲において，log変換された観測のMMRM分析の線形回帰フィットによって計算される。

図 73

【図７４】

	TRM 12.5 mg (N=24)	TRM 17.5 mg (N=24)	TRM 20 mg (N=24)	TRM 25 mg (N=24)
少なくとも1つを有する対象				
TEAE	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)
関係ありのTEAE	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0
試験中断に至るTEAE	0	0	0	0
重症 TEAE	0	0	0	0

治験薬に対する関係性の合理的可能性がある場合には，試験実施者はTEAEを関係ありのTEAEとして分類する。
AEは治験薬投与から合理的な時間的シーケンスを辿り，対象の臨床状態または他の因子（例えば試験中の疾患，併発症，および併用薬）によって合理的に説明され得ない。

図 74

【図７５】

器官別大分類 基本語	TRM 12.5 mg (N=24)	TRM 17.5 mg (N=24)	TRM 20 mg (N=24)	TRM 25 mg (N=24)
少なくとも1つのTEAEを有する対象	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (4.2)
耳不快感	0	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.2)	0	0	0
便秘	1 (4.2)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (4.2)
頭痛	0	0	0	1 (4.2)

各対象について，同じ器官別大分類および/または基本語の複数の有害事象は各器官別大分類および基本語で1回のみカウントされるであろう。有害事象は器官別大分類および基本語内で頻度の降順で列記されている。

全ての有害事象はMedDRAバージョン22。0を用いてコードされる。

図 75

【図７６】

器官別大分類 基本語	TRM 12.5 mg (N=24)	TRM 17.5 mg (N=24)	TRM 20 mg (N=24)	TRM 25 mg (N=24)
処置下で出現する関係ありの有害事象は起こらなかった。				

各対象について，同じ器官別大分類および/または基本語の複数の有害事象は各器官別大分類および基本語で1回のみカウントされるであろう。有害事象は器官別大分類および基本語内で頻度の降順で列記されている。

全ての有害事象はMedDRAバージョン22。0を用いてコードされる。

図 76

【図７７】

器官別大分類 基本語	TRM 12.5 mg (N=24)	TRM 17.5 mg (N=24)	TRM 20 mg (N=24)	TRM 25 mg (N=24)
処置下で出現する重篤な有害事象は起こらなかった。				

各対象について，同じ器官別大分類および/または基本語の複数の有害事象は各器官別大分類および基本語で1回のみカウントされるであろう。有害事象は器官別大分類および基本語内で頻度の降順で列記されている。

全ての有害事象はMedDRAバージョン22。0を用いてコードされる。

図 77

【図７８】

器官別大分類 基本語	TRM 12.5 mg (N=24)	TRM 17.5 mg (N=24)	TRM 20 mg (N=24)	TRM 25 mg (N=24)
試験中断に至る処置下で出現する有害事象は起こらなかった。				

各対象について，同じ器官別大分類および/または基本語の複数の有害事象は各器官別大分類および基本語で1回のみカウントされるであろう。有害事象は器官別大分類および基本語内で頻度の降順で列記されている。

全ての有害事象はMedDRAバージョン22。0を用いてコードされる。

図 78

【図７９Ａ】

器官別大分類 基本語	重症度	TRM-201 12.5 mg (N=24)	TRM-201 17.5 mg (N=24)	TRM-201 20 mg (N=24)	TRM-201 25 mg (N=24)
少なくとも1つのTEAEを有する対象	軽症	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
耳および迷路障害	軽症	0	0	0	1 (4.2)
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
耳不快感	軽症	0	0	0	1 (4.2)
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
胃腸障害	軽症	1 (4.2)	0	0	0
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0

図 79

【図７９Ｂ】

便秘	軽症	1 (4.2)	0	0	0
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
神経系障害	軽症	0	0	0	1 (4.2)
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
頭痛	軽症	0	0	0	1 (4.2)
	中等症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0

各対象について，同じ器官別大分類および/または基本語の複数の有害事象は，最も高い重症度において，各器官別大分類および基本語で1回のみカウントされるであろう。有害事象は器官別大分類および基本語内で頻度の降順で列記されている。

全ての有害事象はMedDRAバージョン22。0を用いてコードされる。

図 79 続き

【図８０】

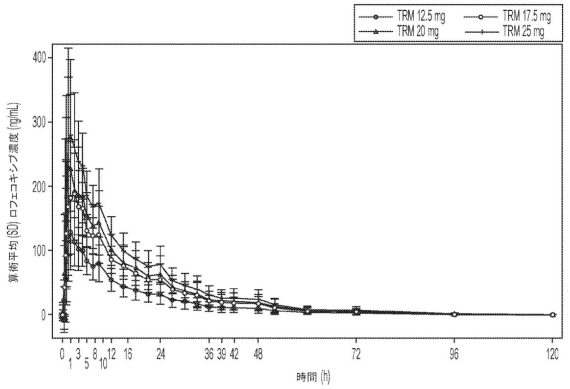


図 80

【図８１】

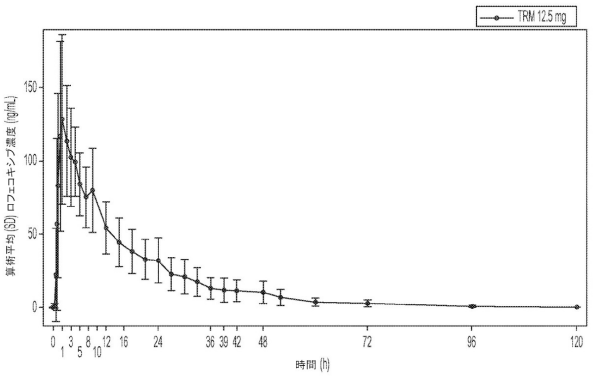


図 81

【図８２】

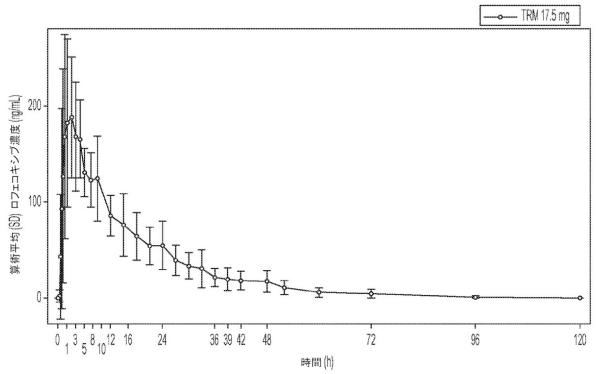


図 82

【図８３】

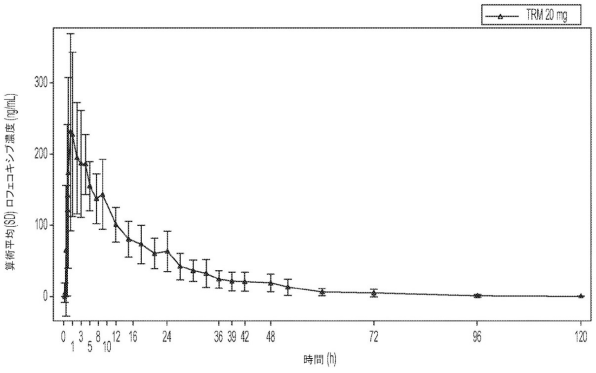


図 83

【図８４】

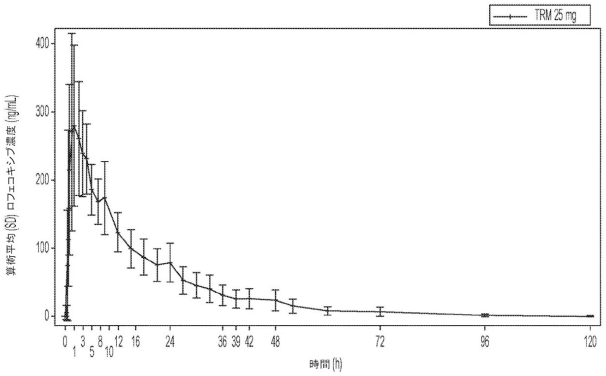


図 84

【図８５】

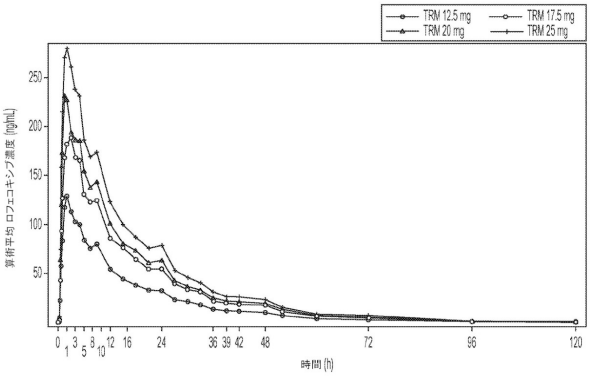


図 85

【図８６】

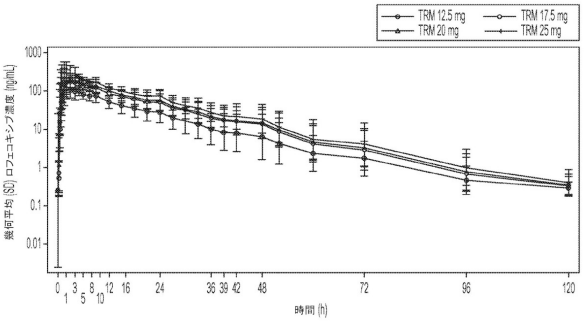


図 86

【図８７】

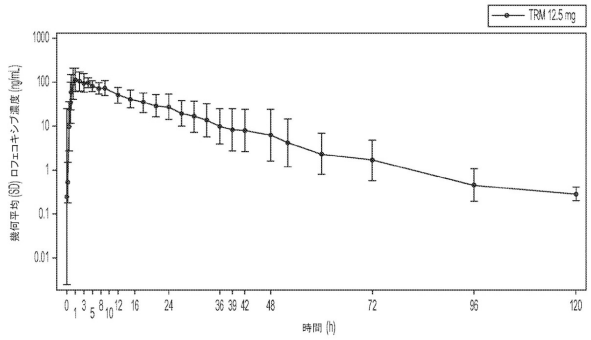


図 87

【図８８】

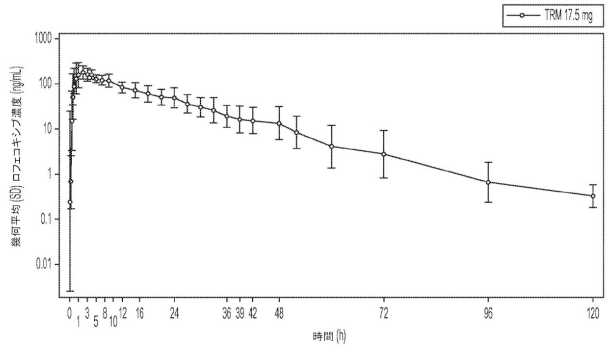


図 88

【図８９】

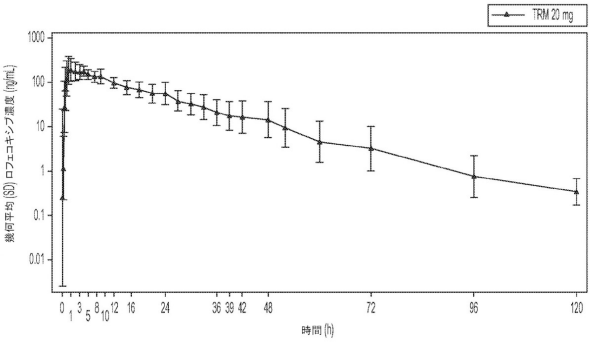


図 89

【図９０】

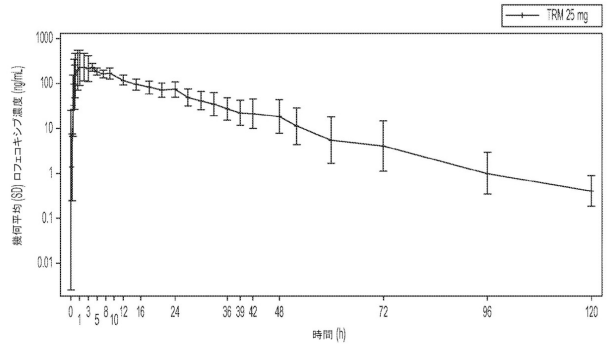


図 90

【図９１】

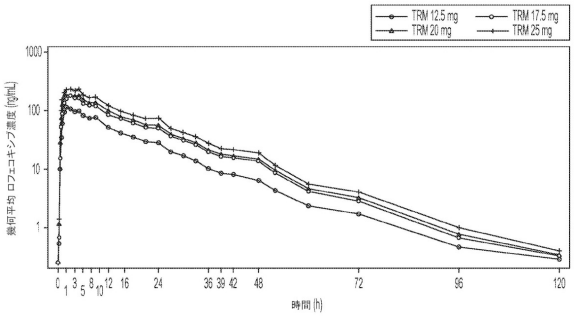


図 91

【図９２】

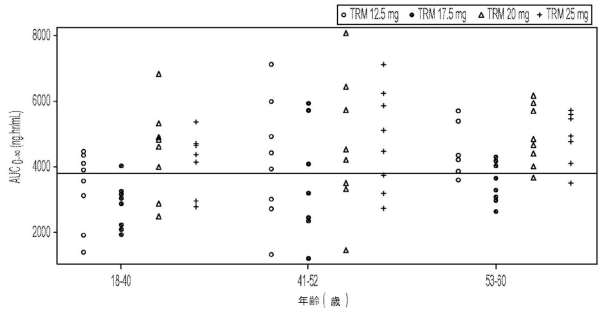


図 92

【図９３】

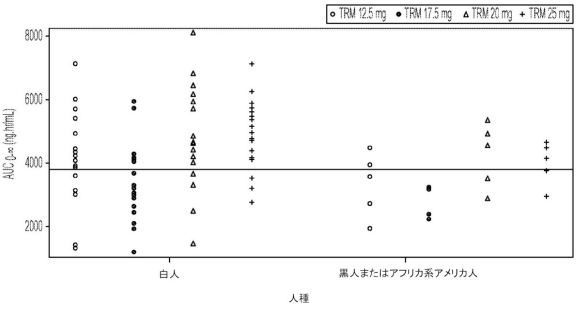


図 93

【図９４】

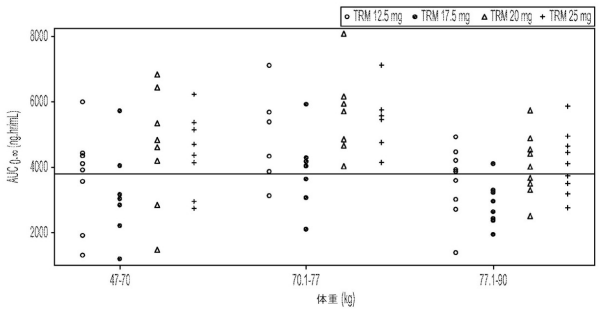


図 94

【図９５】

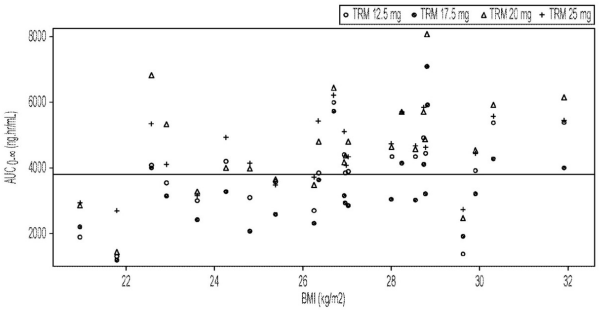


図 95

【図９６】

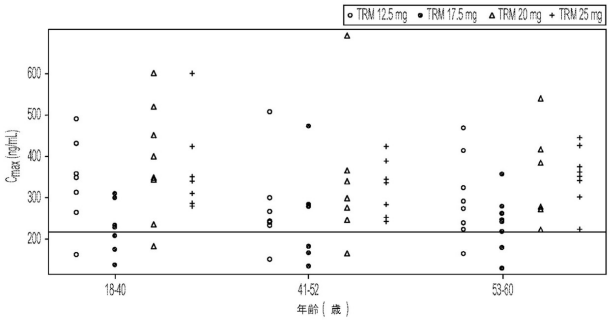


図 96

【図９７】

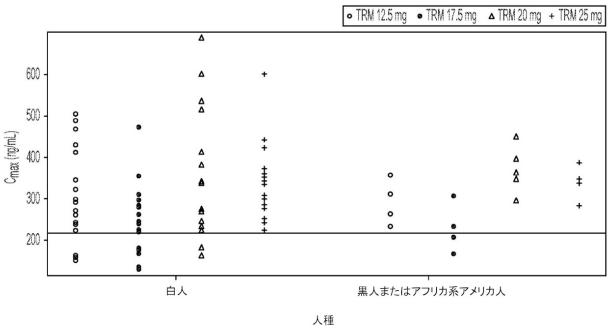


図 97

【図９８】

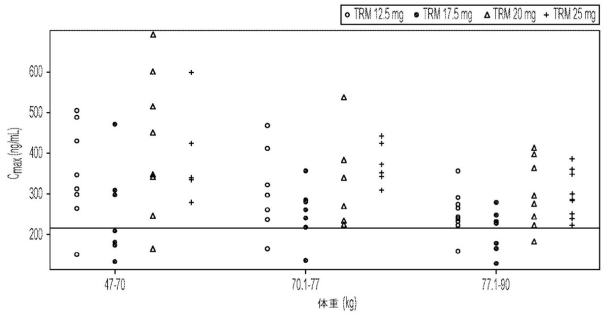


図 98

【図９９】

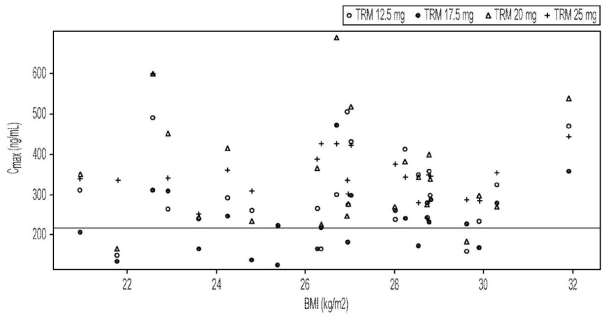


図 99

【図１００】

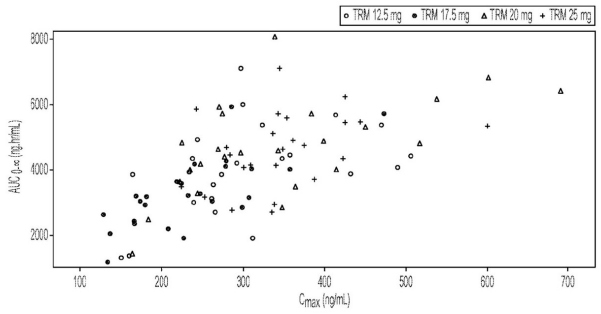


図 100

【図１０１】

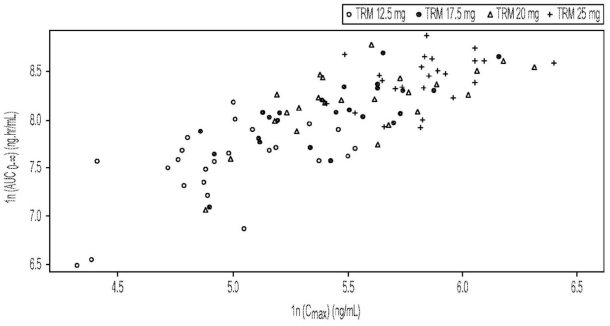


図 101

【図１０２】

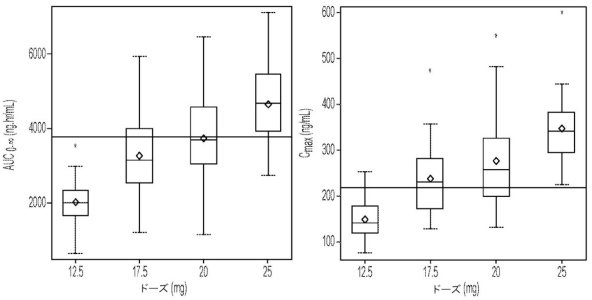


図 102A

図 102B

【図１０３】

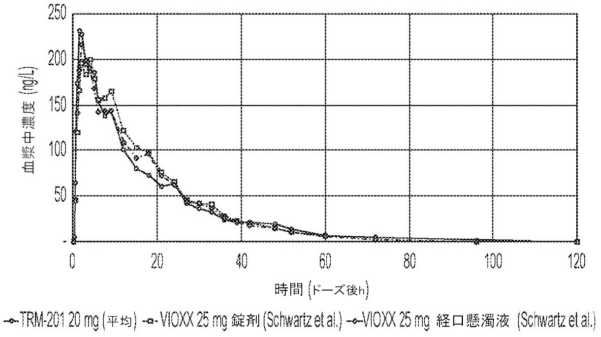


図 103

【図１０４】

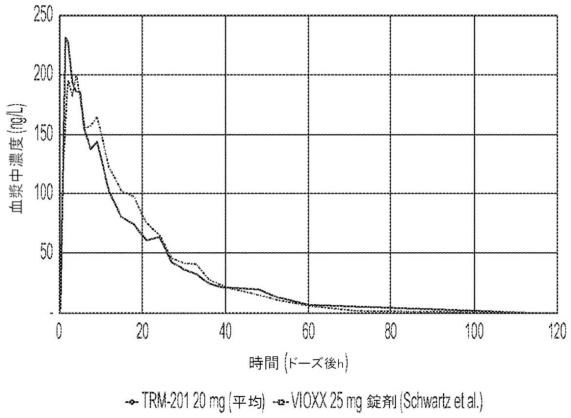

250
200
150
100
50
0
20
40
60
80
100
120
血漿中濃度 (ng/L)
時間 {ドーズ後h}
TRM-201 20 mg {平均}
VIOXX 25 mg 錠剤 {Schwartz et al.}

図104

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/060152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/365 A61P19/02 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHUJA NAVEEN ET AL: "Rofecoxib: An update on physicochemical, pharmaceutical, pharmacodynamic andpharmacokinetic aspects", PHARMACEUTICAL AND CLINICAL RESEARCH, JOHN WILEY & SONS LTD, LONDON, GB, vol. 55, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 859-894, XP009093607, ISSN: 0022-3573, DOI: 10.1211/0022357021387 the whole document 874, sections "Disposition", "Clinical pharmacokinetics" ----- -/--	1-16

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 February 2021	10/02/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jenkins, Gareth

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/060152

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/004806 A2 (MERCK & CO INC [US]; RODGER IAN W [US]; MAZEL SIDNEY [US]) 20 January 2005 (2005-01-20) the whole document claim 19	1-16
X	US 2004/186155 A1 (DAYNO JEFFREY MARC [US] ET AL) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document claim 4	1-16
A	RACHEL S. MIDGLEY ET AL: "Conclusion", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 28, no. 30, 20 October 2010 (2010-10-20), pages 4575-4580, XP55770428, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2010.29.6244 the whole document abstract	1-16
X,P	WO 2020/106522 A1 (TREMEAU PHARMACEUTICALS INC [US]) 28 May 2020 (2020-05-28) the whole document paragraphs [0022], [0264], [0265]	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/060152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005004806 A2	20-01-2005	EP 1646381 A2	19-04-2006
		US 2007099926 A1	03-05-2007
		WO 2005004806 A2	20-01-2005
US 2004186155 A1	23-09-2004	NONE	
WO 2020106522 A1	28-05-2020	US 2020206182 A1	02-07-2020
		WO 2020106522 A1	28-05-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
			Ａ６１Ｋ	9/20		

(32)優先日　令和1年11月13日(2019.11.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

１７２０、アクトン、ニュータウン ロード ２００
(72)発明者　スクヴィエルチンスキ，レイモンド，ディー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８１０、アンドーバー、セーラム ストリート １２２
(72)発明者　ヘルム，トラヴィス，イー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１７２０、アクトン、スクール ストリート ２５６

Ｆターム（参考）　4C076　AA36 CC01 CC03 CC05 CC09 CC17 DD41 DD67 EE31 EE32 EE45
4C086　AA01 AA02 BA17 MA01 MA04 MA34 MA35 MA52 NA05 ZA01 ZA81 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15