

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7532328号
(P7532328)

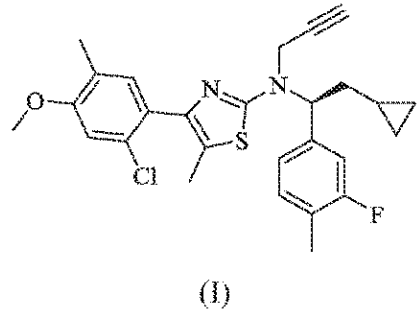
(45)発行日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(24)登録日 令和6年8月2日(2024.8.2)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
請求項の数 166 外国語出願 (全212頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-164510(P2021-164510)	(73)特許権者	398005054
(22)出願日	令和3年10月6日(2021.10.6)		ニューロクライン バイオサイエンシー
(62)分割の表示	特願2021-531723(P2021-531723)の分割		ズ, インコーポレイテッド
原出願日	令和1年12月6日(2019.12.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(65)公開番号	特開2022-473(P2022-473A)		3 0 , サン ディエゴ, エル カミノ レ
(43)公開日	令和4年1月4日(2022.1.4)	(73)特許権者	504456798
審査請求日	令和4年12月6日(2022.12.6)		サノファイ
(31)優先権主張番号	62/776,763		S A N O F I
(32)優先日	平成30年12月7日(2018.12.7)		フランス国 7 5 0 1 7 パリ, アヴェニ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ユ・ドウ・ラ・グランデ・アルメ 4 6
(31)優先権主張番号	62/816,674	(74)代理人	100078282
(32)優先日	平成31年3月11日(2019.3.11)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100113413
	最終頁に続く		弁理士 森下 夏樹
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 先天性副腎過形成を処置するための C R F 1 受容体アンタゴニスト、その医薬製剤および固体形態

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
(a) 式(I)の化合物：
【化30】



または薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤、抗酸化剤および風味剤のうちの1種または複数種、ならびに

(c) 中鎖トリグリセリド

を含む、経口溶液剤形にある医薬組成物。

【請求項2】

遊離塩基の重量基準で、約1w／v％～約50w／v％の前記式(I)の化合物または

薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

遊離塩基の重量基準で、約 1 w / v % ~ 約 10 w / v % の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

遊離塩基の重量基準で、約 5 w / v % の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

甘味剤を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

約 0.01 w / v % ~ 約 1.5 w / v % の前記甘味剤を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

約 0.1 w / v % ~ 約 0.5 w / v % の前記甘味剤を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

約 0.15 w / v % の前記甘味剤を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記甘味剤が、サッカリン、スクロース、スクラロース、アスパルテーム、デキストロース、フルクトース、マルチトール、マンニトール、ソルビトールおよびアバンテームから選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記甘味剤がサッカリンである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

抗酸化剤を含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

約 0.01 w / v % ~ 約 1.5 w / v % の前記抗酸化剤を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

約 0.1 w / v % ~ 約 0.5 w / v % の前記抗酸化剤を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

約 0.17 w / v % の前記抗酸化剤を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記抗酸化剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミン E TPGS、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、レシチン、tert-ブチルヒドロキノンおよびクエン酸から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記抗酸化剤がブチル化ヒドロキシトルエンである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

風味剤を含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

約 0.01 w / v % ~ 約 0.5 w / v % の前記風味剤を含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

約 0.05 w / v % ~ 約 0.2 w / v % の前記風味剤を含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

約 0.10 w / v % の前記風味剤を含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記風味剤が、FONA オレンジ風味剤、FONA ジューシー風味剤、FONA グレープ風味剤、Firmenich SA レモン風味剤、Firmenich Tetrarome オレンジ風味剤、IFF チェリー風味剤および IFF グレープ風味剤から選択される、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記風味剤が FONA オレンジ風味剤である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 23】

約 50 w / v % ~ 約 99.9 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

約 90 w / v % ~ 約 99 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

約 92 w / v % ~ 約 97 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 26】

約 94.6 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

約 70 w / v % ~ 約 80 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

約 75 w / v % の前記中鎖トリグリセリドを含む、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記中鎖トリグリセリドが、Labrafac Lipophile WL1349 である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 30】

界面活性剤をさらに含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

約 1 w / v % ~ 約 50 w / v % の前記界面活性剤を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

約 10 w / v % ~ 約 30 w / v % の前記界面活性剤を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 33】

約 20 w / v % の前記界面活性剤を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、リノレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート、Gelucire、ラウロイルポリオキシシルー 32 グリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、トウモロコシ油 PEG-6 エステルおよび水添パーム油 / パーム核油 PEG-6 エステルから選択される、請求項 30 から 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

50

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシルー6グリセリドである、請求項30から34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記オレオイルポリオキシシルー6グリセリドが、LABRAFIL M 1944 CSである、請求項34から35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記中鎖トリグリセリドが、Labrafac Lipophile WL1349である、請求項1から36のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項38】

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤

(c) 抗酸化剤

(d) 風味剤、および

(e) 中鎖トリグリセリド

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項39】

界面活性剤をさらに含む、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約4w/v%~約6w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.1w/v%~約0.2w/v%の甘味剤

(c) 約0.1w/v%~約0.2w/v%の抗酸化剤

(d) 約0.05w/v%~約0.2w/v%の風味剤、および

(e) 約92w/v%~約97w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項41】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約5w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.15w/v%の甘味剤

(c) 約0.17w/v%の抗酸化剤

(d) 約0.1w/v%の風味剤、および

(e) 約94.6w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項42】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約4w/v%~約6w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.1w/v%~約0.2w/v%の甘味剤

(c) 約0.1w/v%~約0.2w/v%の抗酸化剤

(d) 約0.05w/v%~約0.2w/v%の風味剤、

(e) 約15w/v%~約25w/v%の界面活性剤、および

(f) 約70w/v%~約80w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w / v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0 . 1 5 w / v % の甘味剤

(c) 約 0 . 1 7 w / v % の抗酸化剤

(d) 約 0 . 1 w / v % の風味剤、

(e) 約 2 0 w / v % の界面活性剤、および

(f) 約 7 5 w / v % の中鎖トリグリセリド

10

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

(a) 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩、

(b) サッカリン

(c) ブチル化ヒドロキシトルエン

(d) F O N A オレンジ風味剤、および

(e) 中鎖トリグリセリド

20

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

オレオイルポリオキシル - 6 グリセリドをさらに含む、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w / v % ~ 約 6 w / v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 0 . 2 w / v % のサッカリン

(c) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 0 . 2 w / v % のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約 0 . 0 5 w / v % ~ 約 0 . 2 w / v % の F O N A オレンジ風味剤、および

(e) 約 9 2 w / v % ~ 約 9 7 w / v % の中鎖トリグリセリド

30

を含む、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w / v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0 . 1 5 w / v % のサッカリン

(c) 約 0 . 1 7 w / v % のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約 0 . 1 w / v % の F O N A オレンジ風味剤、および

(e) 約 9 4 . 6 w / v % の中鎖トリグリセリド

40

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w / v % ~ 約 6 w / v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 0 . 2 w / v % のサッカリン

50

- (c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % のブチル化ヒドロキシトルエン
- (d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の FONA オレンジ風味剤
- (e) 約 15 w/v % ~ 約 25 w/v % のオレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、および

(f) 約 70 w/v % ~ 約 80 w/v % の中鎖トリグリセリド

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0.15 w/v % のサッカリン

(c) 約 0.17 w/v % のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約 0.1 w/v % の FONA オレンジ風味剤

(e) 約 20 w/v % のオレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、および

(f) 約 75 w/v % の中鎖トリグリセリド

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリドが、LABRAFIL M 1944 CS であり、

前記中鎖トリグリセリドが、Labrafac (商標) Lipophile WL1349 である、

請求項 48 または 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記式 (I) の化合物を遊離塩基として含む、請求項 1 から 50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が遊離塩基の重量基準で約 5 mg/mL ~ 約 200 mg/mL の量で存在する、単位投薬形態で製剤化されている、請求項 1 から 51 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約 75 mg/mL ~ 約 150 mg/mL の量で存在する、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約 50 mg/mL の量で存在する、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約 100 mg/mL の量で存在する、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

約 25 °C において約 1 ~ 約 50 センチポアズの間の粘度を有する、請求項 1 から 55 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

請求項 1 から 56 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製する方法であって、

(a) 中鎖トリグリセリドを甘味剤と混合するステップ

(b) ステップ (a) の前記混合物を抗酸化剤および風味剤と混合するステップ、

(c) 前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩をステップ (b) の前記混合物と混合するステップ、ならびに

(d) ステップ (c) の前記混合物を追加の部分の前記中鎖トリグリセリドと混合するステップ

10

20

30

40

50

を含む、方法。

【請求項 5 8】

ステップ (a) が、中鎖トリグリセリドを甘味剤および界面活性剤と混合するステップを含む、請求項 5 7に記載の方法。

【請求項 5 9】

対象における先天性副腎過形成 (C A H) を処置する方法における使用のための、請求項 1 から 5 6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 0】

前記対象が摂食状態にある、請求項 5 9に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 1】

前記対象が、栄養組成物と共に前記医薬組成物を投与される、請求項 5 9または請求項 6 0に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 2】

前記栄養組成物が、約 3 0 % を超える脂肪含有率を有する、1 リットルあたり約 1 0 0 0 ～約 2 0 0 0 カロリーを含む液状食事サプリメントである、請求項 6 1に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 3】

前記栄養組成物が、1 4 . 7 % のタンパク質、3 2 % の脂肪および 5 3 . 3 % の炭水化物というカロリー分布を有する、1 リットルあたり 1 5 0 0 カロリーを含む液状食事サプリメントである、請求項 6 1に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 4】

前記栄養組成物が、約 6 ～約 1 2 液量オンスの量で投与される、請求項 6 1から 6 3のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 5】

前記栄養組成物が、約 8 液量オンスの量で投与される、請求項 6 1から 6 3のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記栄養組成物が、前記医薬組成物を投与して 3 0 分以内に投与される、請求項 6 1から 6 5のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 7】

前記医薬組成物の投与が陽性食物影響を示す、請求項 6 0から 6 6のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 8】

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における前記医薬組成物の経口投与を比較した場合の前記式 (I) の化合物の C_{max} 、AUC またはそれらの組合せに関して測定される、請求項 6 7に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6 9】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1 ～約 4 または約 5 ～約 1 0 である、請求項 6 0から 6 8のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7 0】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1 ～約 4 または約 5 ～約 1 0 である、請求項 6 0から 6 8のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7 1】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1 . 5 ～約 3 である、請求項 6 0から 6 8のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7 2】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化

10

20

30

40

50

化合物の C_{max} に対する比が、約 1.5 ～ 約 3 である、請求項 60 から 68 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 73】

前記対象がヒト対象である、請求項 59 から 72 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 74】

経口投与されると、陽性食物影響を示す、請求項 60 から 66 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 75】

前記式 (I) の化合物が、約 1 ～ 約 4 または約 5 ～ 約 10 となる摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比を有する、請求項 74 に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 76】

前記式 (I) の化合物が、約 1 ～ 約 4 または約 5 ～ 約 10 となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する、請求項 74 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 77】

前記式 (I) の化合物が、約 1.5 ～ 約 3 となる摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比を有する、請求項 74 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 78】

前記式 (I) の化合物が、約 1.5 ～ 約 3 となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する、請求項 74 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 79】

食事と共に前記対象に投与される、請求項 59 から 78 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 80】

前記食事が高脂肪食である、請求項 79 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 81】

前記食事が低脂肪食である、請求項 79 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 82】

前記食事を開始した後、約 5 分以内に投与される、請求項 79 から 81 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 83】

前記食事が夕食である、請求項 79 から 82 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 84】

前記食事が朝食である、請求項 79 から 82 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 85】

前記医薬組成物の投与が陽性食物影響を示す、請求項 79 から 84 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 86】

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における前記医薬組成物の経口投与を比較した場合の前記式 (I) の化合物の C_{max} 、AUC またはそれらの組合せに関して測定される、請求項 85 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 87】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1 ～ 約 4 または約 5 ～ 約 10 である、請求項 79 から 86 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 88】

50

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1 ～ 約 4 または約 5 ～ 約 10 である、請求項 79 から 87 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 89】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1.5 ～ 約 3 である、請求項 79 から 86 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 90】

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1.5 ～ 約 3 である、請求項 79 から 86 および 89 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 91】

遊離塩基の重量基準で、約 25 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 92】

遊離塩基の重量基準で、約 50 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 93】

遊離塩基の重量基準で、約 75 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 94】

遊離塩基の重量基準で、約 100 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 95】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 25 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 96】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 50 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 97】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 75 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 98】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 100 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 99】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 150 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 100】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 200 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 101】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 25 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、請

50

請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 102】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 50 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 103】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 75 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 104】

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 100 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 59 から 90 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 105】

前記対象がある用量のグルココルチコイドを同時に受ける、請求項 59 から 104 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 106】

前記グルココルチコイドが、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、酢酸フルドコルチゾンおよび酢酸デオキシコルチコステロンから選択される、請求項 105 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 107】

前記グルココルチコイドがコルチゾール（ヒドロコルチゾン）である、請求項 105 または 106 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 108】

前記グルココルチコイドがコルチゾンである、請求項 105 または 106 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 109】

前記グルココルチコイドがプレドニゾンである、請求項 105 または 106 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 110】

前記グルココルチコイドの用量が、ヒドロコルチゾン当量で測定される、請求項 105 から 109 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 111】

前記グルココルチコイドの用量が、ヒドロコルチゾン当量で、生理学的投薬の正常上限値の倍数として測定される、請求項 105 から 110 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 112】

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の生理学的用量である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 113】

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 4 ～ 約 12 mg / m² / 日の生理学的用量である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 114】

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 4 ～ 約 9 mg / m² / 日の生理学的用量である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 115】

10

20

30

40

50

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 $8 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 未満である生理学的用量である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 116】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 10 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 117】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 20 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 118】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 30 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 119】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 40 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 120】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 50 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 121】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 60 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 122】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 70 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 123】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 20 % 未満低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 124】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 20 % ～ 約 50 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項 105 から 115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 125】

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 5

50

0%を超えて低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、請求項105から115のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項126】

17-ヒドロキシprogesteroneのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、ここで、17-ヒドロキシprogesteroneのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の17-ヒドロキシprogesteroneのレベルに対しての低下である、請求項59から125のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項127】

17-ヒドロキシprogesteroneのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約50%低下し、ここで、17-ヒドロキシprogesteroneのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の17-ヒドロキシprogesteroneのレベルに対しての低下である、請求項59から125のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項128】

17-ヒドロキシprogesteroneのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約1.5倍未満である、請求項59から125のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項129】

17-ヒドロキシprogesteroneのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、請求項59から125のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項130】

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、請求項59から129のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項131】

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約40%低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、請求項59から129のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項132】

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約50%低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、請求項59から129のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項133】

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約1.5倍未満である、請求項59から129のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項134】

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、請求項59から125のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項135】

アンドロステジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、ここで、アンドロステジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のアンドロステジオンのレベルに対しての低下である、請求項59から134のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項136】

アンドロステジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約30%低下し、ここで、アンドロステジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投

10

20

30

40

50

与前のアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 3 7】

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、アンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 3 8】

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5 倍未満である、請求項 5 9 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 3 9】

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、請求項 5 9 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 0】

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 25 % 低下し、ここで、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 1】

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 30 % 低下し、ここで、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 2】

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 3】

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5 倍未満である、請求項 5 9 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 4】

テストステロンのレベルが、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、請求項 5 9 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 5】

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも約 50 % 低下し、アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、請求項 5 9 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 6】

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが正常上限値の約 1.5 倍未満であり、アンドロステンジオンのレベルが正常上限値の約 1.5 倍未満である、請求項 5 9 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 7】

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが正常限界内にあり、アンドロステンジオンのレベルが正常限界内にある、請求項 5 9 から 1 2 5

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 8】

前記対象が、前記医薬組成物の投与期間の後に、グルココルチコイド負荷の低下を示し、ここで、グルココルチコイド負荷の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイド負荷に対しての低下である、請求項 1 0 5 から 1 4 7 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4 9】

生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能力から選択されるグルココルチコイド負荷の 1 つまたは複数の症状が、前記医薬組成物の投与期間の後に改善され、ここで、前記 1 つまたは複数の症状の前記改善が、前記医薬組成物の投与前の前記 1 つまたは複数の症状の状態に対する改善である、請求 1 4 8 に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 1 5 0】

前記投与期間が少なくとも約 4 週間である、請求項 1 1 2 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 1】

前記投与期間が少なくとも約 2 4 週間である、請求項 1 1 2 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 2】

前記投与期間が少なくとも約 1 年である、請求項 1 1 2 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 1 5 3】

前記対象が小児対象である、請求項 5 9 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 4】

前記小児対象が 6 歳未満または 6 歳に等しい、請求項 1 5 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 5】

前記小児対象が 6 歳を超え、1 1 歳未満である、請求項 1 5 3 に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 1 5 6】

前記小児対象が 1 0 歳を超え、1 5 歳未満である、請求項 1 5 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 7】

前記小児対象が 1 4 歳を超え、1 9 歳未満である、請求項 1 5 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5 8】

前記対象が成人対象である、請求項 5 9 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 1 5 9】

前記成人対象が 1 8 歳を超える、請求項 1 5 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 6 0】

前記対象が女性である、請求項 5 9 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 6 1】

前記対象が男性である、請求項 5 9 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 6 2】

50

前記式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、塩酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩として投与される、請求項59から161のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項163】

前記式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、p-トルエンスルホン酸結晶性塩として投与される、請求項59から161のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項164】

前記対象が1つ以上の精巣副腎静止腫瘍を呈する、請求項59から163のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項165】

前記先天性副腎過形成（CAH）が古典的CAHである、請求項59から164のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項166】

対象の精巣副腎静止腫瘍を処置する方法において使用するための、請求項1から56のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、先天性副腎過形成（CAH）を処置するための、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1，3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩に関する。本開示はさらに、先天性副腎過形成（CAH）の処置における、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1，3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の医薬製剤および固形形態、ならびにそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

古典的な先天性副腎過形成（CAH）は、コルチゾールの生合成がほとんどまたは全くなかった状態である、21-ヒドロキシラーゼ欠乏のために、副腎ステロイドの産生を改変する酵素欠乏をもたらす、常染色体性劣性障害の群を含む疾患である。コルチゾールが存在しない臨床症状の1つは、下垂体副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌のフィードバック阻害の欠如である。ACTHレベルの向上は、副腎過形成を引き起こし、酵素の突然変異は、コルチゾール前駆体ステロイドの代替経路への切り替えを引き起こす。最も留意すべきことに、アンドロゲンの切り替えは、女性では、男性化および他の発達合併症をもたらす、ACTHの過剰蓄積は、男性では、精巣の副腎静止腫瘍の形成を伴う。さらに、ミネラルコルチコイドの生合成の経路に、同一酵素（21-ヒドロキシラーゼ）が使用されるので、いくつかのこのような患者は、塩の消耗による脱水および死亡をもたらす恐れがあるアルドステロン欠乏を罹患する。米国の一般集団では、新生児のスクリーニングに基づいた古典的な21-ヒドロキシラーゼ欠乏CAHの有病率は、1：10，000～1：20，800と記録されている（Trakakis et al., "An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia," Gynecol. Endocrinol. (2010) 26(1):63-71; Hertzberg et al., "Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States," J. Pediatr. (2011) 159(4):555-560)。

10

20

30

40

50

【0003】

誕生してから青年期までの小児患者、および女性は、最も罹患しやすいCAH罹患者の集団であると特に思われ、最も満たされていない医療的ニーズを伴う患者の部分群となっている (Cheng and Speiser, "Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia," *Adv. Pediatr.* (2012) 59 (1):269-281; Merke and Poppas, "Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia," *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2013) 1 (4):341-352)。これらの若年患者における過剰なアンドロゲン産生は、思春期早発およびアドレナキ、骨格成熟パターンの変化、早期成長板融合により引き起こされる低成長、ならびに顕著な多毛症およびざ瘡の問題をもたらす。生存は、グルココルチコイド (例えば、ヒドロコルチゾン) およびミネラルコルチコイド (例えば、フルドコルチゾン) の生理学的投薬に基づく、ステロイド置換戦略により適切に確保されるが、これらの用量は、多くの場合、ACTHの蓄積、ならびにプロゲステロンおよびアンドロゲン (例えば、17-ヒドロキシプロゲステロン [17-OHP]、アンドロステンジオンおよびテストステロン) の過剰産生を抑制するほど不適切なものである。アンドロゲン過剰の制御されない症状は、実際に、このような患者の日常の機能および発育に著しい影響を及ぼす。

10

【0004】

現在、外因性コルチコステロイドは、古典的CAHを有する患者を処置するための標準治療である。この処置は、コルチゾール欠乏を修正し、過度なACTHレベルおよびアンドロゲン過剰を低減する。しかし、ACTHを抑制するために必要なステロイドの使用用量および期間は、通常、コルチゾール置換単独の場合に使用される正常な生理学的レベルをよりもかなり高い (アジソン病の患者の場合のように)。グルココルチコイドへの曝露の増大は、CAH患者では、医原性クッシング症候群、心血管リスク因子の増大、グルコース不耐性、成長速度の低下および骨密度の低下をもたらす恐れがある (Elnece et al., "Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* (2008) 21 (12):1155-1162; King et al., "Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia," *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2006) 91 (3):865-869; Migeon and Wisniewski, "Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (2001) 30 (1):193-206)。

20

30

40

コルチコトロピン放出因子 (CRF) は、下垂体門脈血管系に直接、放出される視床下部ホルモンであり、下垂体前葉における副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞表面の特異的コルチコトロピン放出因子1 (CRF1) 受容体に作用して、ACTHの放出を刺激する。これらの受容体を遮断すると、動物およびヒトの両方において、ACTHの放出が低下することが示されている。したがって、CRF1受容体を遮断する化合物は、CAHにおいて発生するACTH過剰放出を直接阻害する能力を有し、こうして、生理学的に高い用量のヒドロコルチゾンをより少なく使用しながらも、アンドロゲン産生の正常化が可能となる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

50

【文献】Trakakis et al., "An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia," *Gynecol. Endocrinol.* (2010) 26 (1) : 63-71

【文献】Hertzberg et al., "Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States," *J. Pediatr.* (2011) 159 (4) : 555-560

【文献】Cheng and Speiser, "Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia," *Adv. Pediatr.* (2012) 59 (1) : 269-281

【文献】Merke and Poppas, "Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia," *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2013) 1 (4) : 341-352

【文献】Elneceve et al., "Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* (2008) 21 (12) : 1155-1162

【文献】King et al., "Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia," *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2006) 91 (3) : 865-869

【文献】Migeon and Wisniewski, "Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (2001) 30 (1) : 193-206

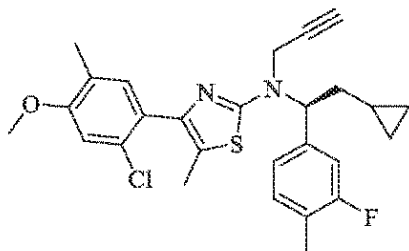
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

式(I)の化合物である4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン

【化1】



(I)

は、選択的CRF1受容体アンタゴニストである。式(I)の化合物は、各々の全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第6,586,456号および同第8,314,249号に記載されている方法に準拠して調製することができる。式(I)の化

化合物は、低い生体利用率を有する低溶解度化合物である。その溶解度が低いことが一部の理由で、式（Ⅰ）の化合物を製剤化する試みは、特に、小児向け投与に好適な製剤化が困難であることが判明している。

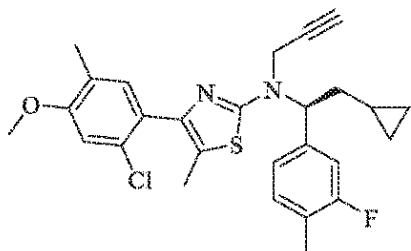
【０００７】

したがって、コルチステロイド療法に伴う重症な合併症を回避するＣＡＨの処置が必要とされている。生体利用率の向上した式（Ⅰ）の化合物の製剤も必要とされており、小児向け投与に好適な式（Ⅰ）の化合物の製剤も必要とされている。本発明の製剤および方法は、これらのニーズおよび他の必要性に対処する一助となる。

【０００８】

（ａ） 式（Ⅰ）の化合物：

【化２】



(I)

または薬学的に許容されるその塩、ならびに

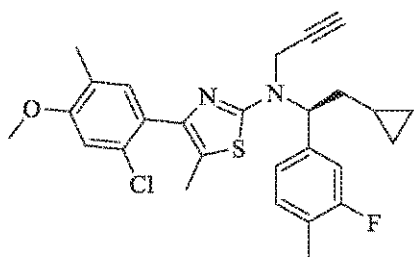
（ｂ） 油相ビヒクル、乳化剤、非イオン性界面活性剤および可溶化剤のうちの１種または複数種

を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【０００９】

（ａ） 式（Ⅰ）の化合物：

【化３】



(I)

または薬学的に許容されるその塩

（ｂ） 甘味剤、抗酸化剤および風味剤のうちの１種または複数種、ならびに

（ｃ） 液状ビヒクル

を含む経口溶液剤形の医薬組成物が本明細書において提供される。

【００１０】

同様に、治療における使用のため、例えば、本明細書において開示されている方法のいずれかにおける使用のための、本開示の医薬組成物（例えば、本開示の経口溶液剤形の医薬組成物）が本明細書において提供される。

【００１１】

先天性副腎過形成（ＣＡＨ）を処置するための方法であって、以下の式（Ⅰ）：

10

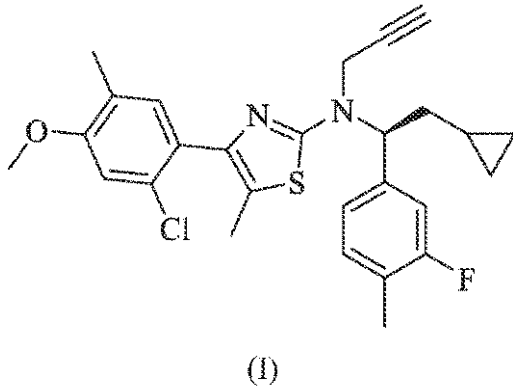
20

30

40

50

【化 4 - 1】



10

を有する 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

【0012】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

20

【0013】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法に使用する医薬の製造における、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0014】

それを必要とする対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、該対象において、(a) 17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

30

【0015】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、対象において、(a) 17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、上記化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

40

【0016】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法に使用する医薬の製造における、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シク

50

ロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、対象において、(a) 17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)および(c) アンドロステンジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、上記化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0017】

一部の実施形態では、バイオマーカーのいずれかのレベルの低下は、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与前の1日の概日性放出の間に測定されるバイオマーカーのレベルと、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与後のその日の概日性放出の間に測定されるバイオマーカーのレベルとを比較することによって判定される。一部の実施形態では、概日性放出は、午前2時~午前10時の間に起こる。

10

【0018】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、バイオマーカーの概日性放出の3~8時間前に投与される。

20

【0019】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0020】

一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも40%低下する。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも50%低下する。

30

【0021】

一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも30%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0022】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、少なくとも50%低下し、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0023】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される。

40

【0024】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンは、遊離塩基

50

形態で投与される。

【0025】

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法であって、該対象において、アンドロステンジオンのレベルを低下させるのに十分な量の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、成長機能障害は、加速された身長発育速度、加速された体重増加速度または加速された骨年齢の1つまたは複数から選択される。

10

【0026】

同様に、古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、該対象において、アンドロステンジオンのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、上記化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

20

【0027】

同様に、古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、該対象において、アンドロステンジオンのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、上記化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

30

【0028】

一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも30%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0029】

先天性副腎過形成を有する対象における先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法であって、対象に、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

40

【0030】

同様に、先天性副腎過形成を有する対象における先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

【0031】

同様に、先天性副腎過形成を有する対象における先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法に使用する医薬の製造における、4-(2-ク

50

ロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0032】

一部の実施形態では、先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーは、(a) 17-ヒドロキシprogesteron (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される。

【0033】

先天性副腎過形成を管理するために、先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法であって、対象に、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、コルチコステロイドはグルココルチコイドである。

【0034】

同様に、先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

【0035】

同様に、先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0036】

先天性副腎過形成を有する対象におけるグルココルチコイド処置の1つまたは複数の副作用の重症度を軽減する方法であって、対象に、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、該副作用が、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化から選択される、方法が本明細書において提供される。

【0037】

先天性副腎過形成を有する対象におけるグルココルチコイド処置の1つまたは複数の副作用の重症度を軽減する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、副作用が、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、ク

ッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化から選択される、上記化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

【0038】

先天性副腎過形成を有する対象におけるグルココルチコイド処置の1つまたは複数の副作用の重症度を軽減する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、副作用が、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化から選択される、使用が本明細書において提供される。

【0039】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)のレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも50%低下させるのに十分な量で投与される。

【0040】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、アンドロステンジオンのレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも30%低下させるのに十分な量で投与される。

【0041】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、(a)17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)のレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも50%低下させるのに十分な量、および(b)アンドロステンジオンのレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも30%低下させるのに十分な量で投与される。

【0042】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、約25mg~約150mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される。

【0043】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される。

【0044】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンは、遊離塩基形態で投与される。

【0045】

対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、

(i) 対象から得られた生体試料中の(a)17-ヒドロキシprogesterone(17-OHP)、(b)副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)および(c)アンドロステジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

(ii) 1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健常な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

(iii) 対象が1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、対象に4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、方法が本明細書において提供される。

【0046】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、

(i) 対象から得られた生体試料中の(a)17-ヒドロキシprogesterone(17-OHP)、(b)副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)および(c)アンドロステジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

(ii) 1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健常な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

(iii) 対象が1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、対象に4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

【0047】

同様に、対象における先天性副腎過形成を処置する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、上記方法が、

10

20

30

40

50

(i) 対象から得られた生体試料中の (a) 17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

(ii) 1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健全な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

(iii) 対象が1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、対象に4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、使用が本明細書において提供される。

【0048】

一部の実施形態では、本方法は、(iv) 対象から得られた生体試料において、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与した後の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定して、対象が、ステップ(i)の測定値と比べて、1つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有するかどうかを判定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、(v) 対象が1つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有する場合、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与を継続するステップをさらに含む。

【0049】

一部の実施形態では、ステップ(i)および(iv)は、同様の様式で、かつ1日の時間帯の同じ時間内で、対象から採取された生体試料に行われる。一部の実施形態では、ステップ(i)および(iv)は、午前2時~午前10時となる1日の時間帯の時間内に、対象から採取される生体試料に行われる。一部の実施形態では、ステップ(i)および(iv)は、午前6時~午前10時という1日の時間帯の時間内に、対象から採取される生体試料に行われる。

【0050】

一部の実施形態では、ステップ(i)および(iv)は、(a) 17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを測定するステップを含む。

【0051】

一部の実施形態では、ステップ(i)および(iv)は、(a) 17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンのレベルを測定するステップを含む。

【0052】

一部の実施形態では、ステップ(i)は、17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP) のレベルを測定するステップを含み、17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP) のレベルが、1,000 ng/dL より高いまたはこれに等しい場合に上昇している。

【0053】

一部の実施形態では、ステップ(i)は、アンドロステンジオンのレベルを測定するステップを含み、アンドロステンジオンのレベルが、200 ng/dL よりも高い場合に上昇している。

10

20

30

40

50

【0054】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、約25mg〜約150mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される。一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される。一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンは、遊離塩基形態で投与される。

10

【0055】

それを必要とする対象における先天性副腎過形成(CAH)を処置する方法であって、対象に、治療有効量の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、対象が摂食状態にある、方法が本明細書において提供される。

20

【0056】

同様に、対象における先天性副腎過形成(CAH)を処置する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、対象が摂食状態にある、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

30

【0057】

同様に、対象における先天性副腎過形成(CAH)を処置する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、対象が摂食状態にある、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0058】

40

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物と共に対象に投与される。一部の実施形態では、栄養組成物は、約14.7%のタンパク質、約32%の脂肪および約53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり約1500カロリーを含む液状食事サプリメントである。一部の実施形態では、栄養組成物は、約8液量オンスの量で投与される。一部の実施形態では、栄養組成物は、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン

50

または薬学的に許容されるその塩を投与して30分以内に投与される。

【0059】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物と共に対象に投与される。一部の実施形態では、栄養組成物は、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである。一部の実施形態では、栄養組成物は、約8液量オンスの量で投与される。一部の実施形態では、栄養組成物は、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与して30分以内に投与される。

10

【0060】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、陽性食物影響は、摂食状態および絶食状態における4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の経口投与を比較した場合の C_{max} 、AUCまたはそれらの組合せに関して測定される。

20

【0061】

一部の実施形態では、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比は、約5~約10である。一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約5~約10である。

【0062】

4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に測定される、対象におけるグルココルチコイド負荷を低下させる方法であって、グルココルチコイド負荷の低下が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前のグルココルチコイド負荷に対するものである、方法が本明細書において提供される。

30

【0063】

同様に、対象におけるグルココルチコイド負荷を低下させる方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、グルココルチコイド負荷の低下が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前のグルココルチコイド負荷に対するものである、上記化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

40

【0064】

同様に、対象におけるグルココルチコイド負荷を低下させる方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、グルココルチコイド負荷の低下が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前のグルココルチコイド負荷に対するもので

50

ある、上記化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0065】

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能から選択される1つまたは複数の症状を改善する方法であって、症状が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与している期間の後に改善され、1つまたは複数の症状における改善が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前の1つまたは複数の症状の状態に対するものである、方法が本明細書において提供される。

10

【0066】

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能から選択される1つまたは複数の症状を改善する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、症状が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与している期間の後に改善され、1つまたは複数の症状における改善が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前の1つまたは複数の症状の状態に対するものである、上記化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

20

【0067】

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能から選択される1つまたは複数の症状を改善する方法に使用する医薬の製造における、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用であって、症状が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与している期間の後に改善され、1つまたは複数の症状における改善が、上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前の1つまたは複数の症状の状態に対するものである、使用が本明細書において提供される。

30

【0068】

同様に、治療における使用のため、例えば、本明細書において開示されている方法のいずれかにおける使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンである化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

40

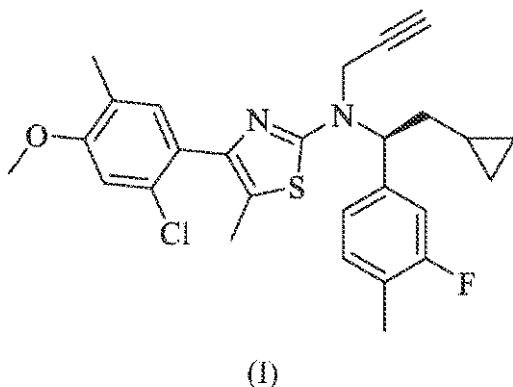
【0069】

同様に、本明細書において開示されている方法のいずれかに使用する医薬の製造のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0070】

50

同様に、以下の式（I）：
【化4-2】



を有する、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩、およびポリマーを含む噴霧乾燥分散体が本明細書において提供される。一部の実施形態では、ポリマーは、中性ポリマー、腸溶性ポリマーおよびピロリドンポリマーから選択される。一部の実施形態では、式（I）の化合物のポリマーに対する重量比は、約1：9～約1：1である。

【0071】

一部の実施形態では、ポリマーは、中性ポリマーである。一部の実施形態では、中性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）およびヒドロキシエチルセルロース（HEC）から選択される。

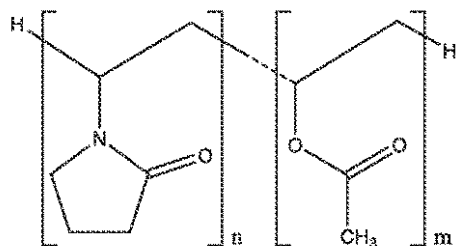
【0072】

一部の実施形態では、ポリマーは、腸溶性ポリマーである。一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマーおよびメタクリルコポリマーから選択される。

【0073】

一部の実施形態では、ポリマーは、ピロリドンポリマーである。一部の実施形態では、ピロリドンポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）およびポリビニルピロリドン酢酸ビニル（PVP/VA）から選択される。一部の実施形態では、ピロリドンポリマーは、PVP/VAである。一部の実施形態では、コポリマーは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを、約40：60～約60：40となる重量比で含む。一部の実施形態では、コポリマーは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを、約60：40となる重量比で含む。一部の実施形態では、コポリマーは、以下の構造：

【化5】



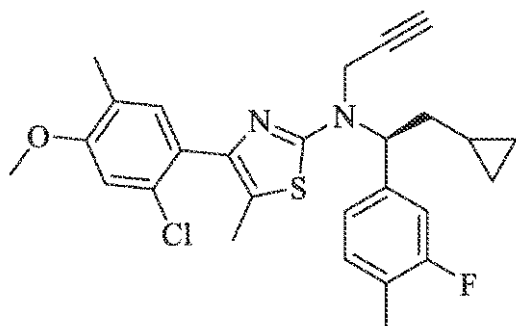
（式中、nの値は、mの値の約1～約2倍である）を有する。一部の実施形態では、コポリマーは、nの値がmの値の約1.16倍である、コポリドンである。一部の実施形態で

は、コポリマーは、約 45,000～約 70,000 の平均分子量を有するコポリドンである。

【0074】

以下の式 (I) を有する、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン：

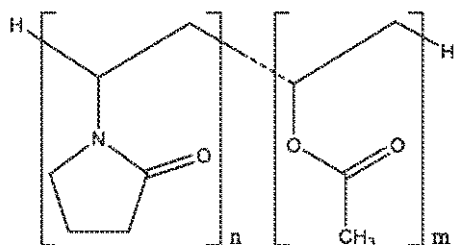
【化6】



(I)

または薬学的に許容されるその塩、ならびに以下の構造を有する1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーであるポリマー：

【化7】



(式中、nの値は、mの値の約1～約2倍であり、コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを約60：40の重量比で含む)を含み、式(I)の化合物のコポリマーに対する重量比が約1：1～約1：9である噴霧乾燥分散体が本明細書において提供される。

【0075】

本開示の噴霧乾燥分散体の一部の実施形態では、式(I)の化合物およびポリマーは、一緒になって均一粒子を形成する。一部の実施形態では、粒子は、約5 μ m～約100 μ mの粒径分布D₅₀を有する。一部の実施形態では、粒子は、約10 μ m～約50 μ mの粒径分布D₅₀を有する。一部の実施形態では、粒子は、約15 μ m～約30 μ mの粒径分布D₅₀を有する。

【0076】

一部の実施形態では、式(I)の化合物のポリマーに対する重量比は、約1：1.5～約1：9である。一部の実施形態では、式(I)の化合物のポリマーに対する重量比は、約1：2.5～約1：4である。一部の実施形態では、式(I)の化合物のポリマーに対する重量比は、約1：3である。

【0077】

一部の実施形態では、粒子は、約2重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、粒子は、約1重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、粒子は、約0.5重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有する。

【0078】

一部の実施形態では、分散体中の式(I)の化合物は、実質的にアモルファスである。

【0079】

同様に、本開示の噴霧乾燥分散体を調製する方法であって、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩、およびポリマーを有機溶媒に溶解して溶液を形成するステップ、ならびに該溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥分散体を生成するステップであって、噴霧乾燥により、式（I）の化合物およびポリマーの均一粒子が形成される、ステップを含む、方法が本明細書において提供される。

【0080】

一部の実施形態では、本方法は、噴霧乾燥分散体の形成後に噴霧乾燥分散体を乾燥することによって有機溶媒を除去するステップを含む。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、対流トレイ乾燥器を用いて乾燥される。一部の実施形態では、有機溶媒はアセトンである。

10

【0081】

一部の実施形態では、噴霧乾燥器入口温度は、約60℃～約80℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥器入口温度は、約72℃である。

【0082】

一部の実施形態では、噴霧乾燥器出口温度は、約25℃～約45℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥器出口温度は、約35℃である。

【0083】

一部の実施形態では、均一粒子は、約0.2 g/mL未満のかさ密度を含む。一部の実施形態では、均一粒子は、約0.15 g/mL未満のかさ密度を含む。

20

【0084】

一部の実施形態では、均一粒子は、約0.3 g/mL未満のタップ密度を含む。一部の実施形態では、均一粒子は、約0.25 g/mL未満のタップ密度を含む。

【0085】

同様に、本開示の噴霧乾燥分散体、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、組成物の約20%～約90% w/wの量で存在する。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、組成物の約40%～80% w/wの量で存在する。

【0086】

一部の実施形態では、医薬用賦形剤は、充填剤、滑沢剤およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、充填剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、界面活性剤およびそれらの組合せからなる群から選択される。

30

【0087】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、単位投薬形態で製剤化されており、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、約5 mg～約200 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、約75 mg～約150 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、約50 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、約100 mgの量で存在する。

【0088】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、サシェ剤、散剤、顆粒剤、コーティング粒子、コーティング錠剤、腸溶コーティング錠剤、腸溶コーティングカプセル剤、融解ストリップ剤または融解フィルム剤として製剤化される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、錠剤形態にある。一部の実施形態では、本医薬組成物は、カプセル剤形態にある。一部の実施形態では、医薬組成物は、コーティングされている。

40

【0089】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、経口投与向けに製剤化されており、経口投与されると、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、約5～約10となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、約5～約10となる摂食状態におけるC_{max}の絶食状態

50

における C_{max} に対する比を有する。

【0090】

同様に、本開示の噴霧乾燥分散体を1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせるステップを含む、医薬組成物を調製する方法が、本明細書において提供される。

【0091】

同様に、それを必要とする対象における先天性副腎過形成 (CAH) を処置する方法であって、対象に、治療有効量の本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

【0092】

同様に、対象における先天性副腎過形成 (CAH) を処置する方法における使用のための、本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

10

【0093】

同様に、対象における先天性副腎過形成 (CAH) を処置する方法に使用する医薬の製造における、本開示の噴霧乾燥分散体の使用が本明細書において提供される。

【0094】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体または医薬組成物が、摂食状態の対象に投与される。一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体または医薬組成物が、栄養組成物と共に対象に投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、30%を超える脂肪含有率を有する、1リットルあたり約1000～約2000カロリーを含む液状食事サプリメントである。一部の実施形態では、本栄養組成物は、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである。一部の実施形態では、本栄養組成物は、約8液量オンスの量で投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、噴霧乾燥分散体または医薬組成物を投与して30分以内に投与される。

20

【0095】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体または医薬組成物の投与は、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、陽性食物影響は、摂食状態および絶食状態における噴霧乾燥分散体または医薬組成物の経口投与を比較した場合の C_{max} 、AUCまたはそれらの組合せに関して測定される。一部の実施形態では、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比は、約10～約20である。一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約10～約20である。

30

【0096】

開示されている方法の一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【0097】

同様に、治療における使用のため、例えば、本明細書において開示されている方法のいずれかにおける使用のための、本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

40

【0098】

同様に、本明細書において開示されている方法のいずれかに使用する医薬の製造のための、本開示の噴霧乾燥分散体の使用が本明細書において提供される。

【0099】

同様に、それを必要とする対象における先天性副腎過形成 (CAH) を処置する方法であって、対象に、本開示の医薬組成物を投与するステップを含み、医薬組成物が、治療有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、方法が本明細書において提供される。

【0100】

50

同様に、対象における先天性副腎過形成（C A H）を処置する方法における使用のための、治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、本開示の医薬組成物が本明細書において提供される。

【0101】

同様に、対象における先天性副腎過形成（C A H）を処置する方法に使用する医薬の製造における、治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、本開示の医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0102】

同様に、治療における使用のため、例えば、本明細書において開示されている方法のいずれかにおける使用のための、治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、本開示の医薬組成物が本明細書において提供される。

10

【0103】

同様に、本明細書において開示されている方法のいずれかに使用する医薬の製造のための、治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、本開示の医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0104】

同様に、対象における式（I）の化合物の胃腸管吸収を改善する方法であって、対象に、治療有効量の本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物を経口投与するステップを含み、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、方法が本明細書において提供される。

20

【0105】

同様に、対象における、式（I）の化合物の胃腸管吸収を改善する方法における使用のための、本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物であって、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、上記の噴霧乾燥分散体または医薬組成物が本明細書において提供される。

【0106】

同様に、対象における、式（I）の化合物の胃腸管吸収を改善する方法に使用する医薬の製造における、本開示の噴霧乾燥分散体の使用であって、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、使用が本明細書において提供される。

30

【0107】

一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【0108】

同様に、対象における式（I）の化合物の経口生体利用率を改善する方法であって、対象に、治療有効量の本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物を経口投与するステップを含み、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、方法が本明細書において提供される。

【0109】

同様に、対象における、式（I）の化合物の経口生体利用率を改善する方法における使用のための、本開示の噴霧乾燥分散体または本開示の噴霧乾燥分散体を含む医薬組成物であって、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、上記の噴霧乾燥分散体または医薬組成物が本明細書において提供される。

40

【0110】

同様に、対象における、式（I）の化合物の経口生体利用率を改善する方法に使用する医薬の製造における、本開示の噴霧乾燥分散体の使用であって、改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物の経口投与に対するものである、使用が本明細書において提供される。

【0111】

一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

50

【0112】

同様に、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンのp-トルエンスルホン酸塩である結晶性塩が、本明細書において提供される。

【0113】

同様に、治療における使用のため、例えば、本明細書において開示されている方法のいずれかにおける使用のための、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンのp-トルエンスルホン酸塩である結晶性塩が本明細書において提供される。

10

【0114】

同様に、本明細書において開示されている方法のいずれかに使用する医薬の製造のための、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンのp-トルエンスルホン酸塩である結晶性塩の使用が本明細書において提供される。

【0115】

本明細書において提供されている、方法、過程、製剤および使用の他の特徴および利点は、以下の詳細説明および図から、ならびに特許請求の範囲から明白になろう。

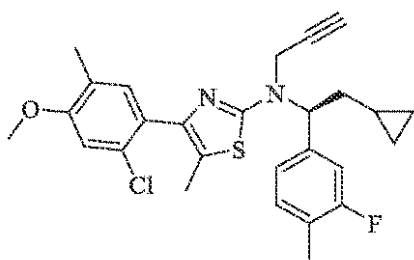
20

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

（a） 式（I）の化合物：

【化29】



(1)

30

または薬学的に許容されるその塩、ならびに

（b） 油相ビヒクル、乳化剤、非イオン性界面活性剤および可溶化剤のうちの1種または複数種を含む、医薬組成物。

（項目2）

遊離塩基の重量基準で、約1重量%～約20重量%の前記式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目1に記載の医薬組成物。

40

（項目3）

遊離塩基の重量基準で、約5重量%～約15重量%の前記式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目1に記載の医薬組成物。

（項目4）

遊離塩基の重量基準で、約10重量%の前記式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目1に記載の医薬組成物。

（項目5）

油相ビヒクルを含む、項目1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目6）

50

約 1 重量%～約 5 0 重量%の前記油相ビヒクルを含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7)

約 2 0 重量%～約 5 0 重量%の前記油相ビヒクルを含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8)

約 3 5 重量%～約 4 5 重量%の前記油相ビヒクルを含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9)

約 3 9 重量%の前記油相ビヒクルを含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目 1 0)

前記油相ビヒクルが、中鎖トリグリセリド、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油および *transcutol* から選択される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 1)

前記油相ビヒクルが中鎖トリグリセリドである、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 2)

前記中鎖トリグリセリドが、*Labrafac* (商標) *Lipophile WL 13 4 9* である、項目 1 0 から 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目 1 3)

前記中鎖トリグリセリドが、ミグリオール 8 1 2 N である、項目 1 0 から 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 4)

乳化剤を含む、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5)

約 5 重量%～約 5 0 重量%の前記乳化剤を含む、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6)

30

約 1 0 重量%～約 3 0 重量%の前記乳化剤を含む、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7)

約 1 5 重量%～約 2 5 重量%の前記乳化剤を含む、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8)

約 2 0 重量%の前記乳化剤を含む、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 9)

前記乳化剤が、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油および *transcutol* から選択される、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 2 0)

前記乳化剤が、ニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコールである、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 1)

前記ニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコールが、*Labrafac* (商標) *PG* である、項目 1 9 から 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 2)

非イオン性界面活性剤を含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

(項目 2 3)

約 5 重量%～約 5 0 重量%の前記非イオン性界面活性剤を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 4)

約 1 0 重量%～約 3 0 重量%の前記非イオン性界面活性剤を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 5)

約 1 5 重量%～約 2 5 重量%の前記非イオン性界面活性剤を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 6)

約 1 9 重量%の前記非イオン性界面活性剤を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 7)

前記非イオン性界面活性剤が、オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、リノレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、G e l u c i r e、ラウロイルポリオキシシルー 3 2 グリセリド、ポロキサマー、P E G - 3 2 ステアレートおよび P E G - 3 2 水添パーム油グリセリドから選択される、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 8)

前記非イオン性界面活性剤が、ラウロイルポリオキシシルー 3 2 グリセリドである、項目 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 9)

前記ラウロイルポリオキシシルー 3 2 グリセリドが、G e l u c i r e (登録商標) 4 4 / 1 4 である、項目 2 7 から 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 0)

可溶化剤を含む、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 1)

約 1 重量%～約 5 0 重量%の前記可溶化剤を含む、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

約 1 重量%～約 2 0 重量%の前記可溶化剤を含む、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 3)

約 5 重量%～約 1 5 重量%の前記可溶化剤を含む、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 4)

約 1 1 重量%の前記可溶化剤を含む、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 5)

前記可溶化剤が、オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、リノレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート、G e l u c i r e、ラウロイルポリオキシシルー 3 2 グリセリドおよびポロキサマーから選択される、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 6)

前記可溶化剤が、ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネートである、項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 7)

前記ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネートが、K o l l i p h o r (登録商標) T P G S である、項目 3 5 から 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 8)

10

20

30

40

50

前記ビタミンE ポリエチレングリコールスクシネートが、ビタミンE / T P G S 2 6 0 である、項目35から36のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目39)

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩、

(b) 油相ビヒクル、

(c) 乳化剤、

(d) 非イオン性界面活性剤、および

(e) 可溶化剤

10

を含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目40)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約5重量%~約15重量%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約35重量%~約45重量%の油相ビヒクル

(c) 約15重量%~約25重量%の乳化剤

(d) 約15重量%~約25重量%の非イオン性界面活性剤、および

(e) 約5重量%~約15重量%の可溶化剤

20

を含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目41)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約10重量%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約39重量%の油相ビヒクル

(c) 約20重量%の乳化剤

(d) 約19重量%の非イオン性界面活性剤、および

(e) 約11重量%の可溶化剤

30

を含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目42)

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン

(b) 中鎖トリグリセリド構成成分

(c) ニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール構成成分

(d) ラウロイルポリオキシル-32グリセリド構成成分、および

(e) ビタミンE ポリエチレングリコールスクシネート構成成分

40

を含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目43)

(a) 約5重量%~約15重量%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン

(b) 約35重量%~約45重量%の中鎖トリグリセリド

(c) 約15重量%~約25重量%のニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール

(d) 約15重量%~約25重量%のラウロイルポリオキシル-32グリセリド、および

50

(e) 約5重量%～約15重量%のビタミンEポリエチレングリコールスクシネートを含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目44)

(a) 約10重量%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン

(b) 約39重量%の中鎖トリグリセリド

(c) 約20重量%のニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコール

(d) 約19重量%のラウロイルポリオキシル-32グリセリド、および

(e) 約11重量%のビタミンEポリエチレングリコールスクシネートを含む、項目1に記載の医薬組成物。

10

(項目45)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、結晶形態にある、項目1から44のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目46)

前記式(I)の化合物を遊離塩基として含む、項目1から45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目47)

前記結晶形態が、前記式(I)の化合物の形態Iを含む、項目45に記載の医薬組成物。

(項目48)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約5mg～約200mgの量で存在する、単位投薬形態で製剤化されている、項目1から47のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目49)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約75mg～約150mgの量で存在する、項目48に記載の医薬組成物。

(項目50)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約50mgの量で存在する、項目48に記載の医薬組成物。

(項目51)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約100mgの量で存在する、項目48に記載の医薬組成物。

30

(項目52)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約25mgの量で存在する、項目48に記載の医薬組成物。

(項目53)

錠剤、カプセル剤、サシェ剤、散剤、顆粒剤、コーティング粒子、コーティング錠剤、腸溶コーティング錠剤、腸溶コーティングカプセル剤、融解ストリップ剤または融解フィルム剤の形態にある、項目1から52のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目54)

錠剤形態にある、項目48から53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目55)

カプセル剤形態にある、項目48から53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目56)

前記剤形がコーティングされている、項目48から55のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目57)

項目1から56のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製する方法であって、

(a) 油相ビヒクル、乳化剤、非イオン性界面活性剤および可溶化剤の混合物を加熱するステップ

50

(b) 均一混合物になるまでステップ (a) の前記混合物を混合するステップ、ならびに

(c) 前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が溶解して組成物を形成するまで、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩をステップ (b) の前記均一混合物と混合するステップを含む、方法。

(項目 5 8)

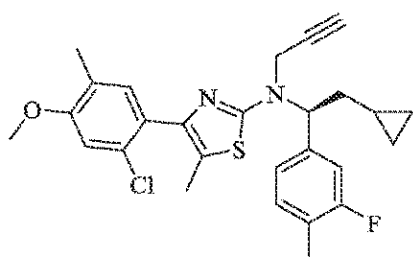
(d) カプセルシェルにステップ (c) の前記組成物をカプセル封入して、カプセル剤を形成するステップ、ならびに

(e) バンディング剤およびバンディング溶媒の混合物中で、ステップ (d) の前記カプセル剤をバンディングするステップをさらに含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

(a) 式 (I) の化合物：

【化 3 0】



(I)

または薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤、抗酸化剤および風味剤のうちの 1 種または複数種、ならびに

(c) 液状ビヒクル

を含む、経口溶液剤形にある医薬組成物。

(項目 6 0)

遊離塩基の重量基準で、約 1 w / v % ~ 約 5 0 w / v % の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 5 9 に記載の医薬組成物。

(項目 6 1)

遊離塩基の重量基準で、約 1 w / v % ~ 約 1 0 w / v % の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 5 9 に記載の医薬組成物。

(項目 6 2)

遊離塩基の重量基準で、約 5 w / v % の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 5 9 に記載の医薬組成物。

(項目 6 3)

甘味剤を含む、項目 5 9 から 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 6 4)

約 0 . 0 1 w / v % ~ 約 1 . 5 w / v % の前記甘味剤を含む、項目 5 9 から 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 6 5)

約 0 . 1 w / v % ~ 約 0 . 5 w / v % の前記甘味剤を含む、項目 5 9 から 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 6 6)

約 0 . 1 5 w / v % の前記甘味剤を含む、項目 5 9 から 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 6 7)

前記甘味剤が、サッカリン、スクロース、スクラロース、アスパルテーム、デキストロ

ース、フルクトース、マルチトール、マンニトール、ソルビトールおよびアバンテームから選択される、項目 59 から 66 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 68)

前記甘味剤がサッカリンである、項目 59 から 67 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 69)

抗酸化剤を含む、項目 59 から 68 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 70)

約 0.01 w/v % ~ 約 1.5 w/v % の前記抗酸化剤を含む、項目 59 から 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 71)

約 0.1 w/v % ~ 約 0.5 w/v % の前記抗酸化剤を含む、項目 59 から 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 72)

約 0.17 w/v % の前記抗酸化剤を含む、項目 59 から 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 73)

前記抗酸化剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミン E TPGS、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、レシチン、tert-ブチルヒドロキノンおよびクエン酸から選択される、項目 59 から 72 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 74)

前記抗酸化剤がブチル化ヒドロキシトルエンである、項目 59 から 73 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 75)

風味剤を含む、項目 59 から 74 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 76)

約 0.01 w/v % ~ 約 0.5 w/v % の前記風味剤を含む、項目 59 から 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 77)

約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の前記風味剤を含む、項目 59 から 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 78)

約 0.10 w/v % の前記風味剤を含む、項目 59 から 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 79)

前記風味剤が、FONA オレンジ風味剤、FONA ジューシー風味剤、FONA グレープ風味剤、Firmenich SA レモン風味剤、Firmenich Tetrame オレンジ風味剤、IFF チェリー風味剤および IFF グレープ風味剤から選択される、項目 59 から 78 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 80)

前記風味剤が FONA オレンジ風味剤である、項目 59 から 79 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 81)

約 50 w/v % ~ 約 99.9 w/v % の前記液状ビヒクルを含む、項目 59 から 80 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 82)

約 92 w/v % ~ 約 97 w/v % の前記液状ビヒクルを含む、項目 59 から 80 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 83)

約 94.6 w/v % の前記液状ビヒクルを含む、項目 59 から 80 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 8 4)

前記液状ビヒクルが、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油および *transcutol* から選択される、項目 5 9 から 8 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 5)

前記液状ビヒクルが中鎖トリグリセリドである、項目 5 9 から 8 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 6)

前記中鎖トリグリセリドが、*Labrafac Lipophile WL 1349* である、項目 8 4 から 8 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目 8 7)

界面活性剤をさらに含む、項目 5 9 から 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 8)

約 1 w / v % ~ 約 5 0 w / v % の前記界面活性剤を含む、項目 8 7 に記載の医薬組成物。

(項目 8 9)

約 1 0 w / v % ~ 約 3 0 w / v % の前記界面活性剤を含む、項目 8 7 に記載の医薬組成物。

(項目 9 0)

約 2 0 w / v % の前記界面活性剤を含む、項目 8 7 に記載の医薬組成物。

20

(項目 9 1)

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、リノレオイルポリオキシシルー 6 グリセリド、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート、*Gelucire*、ラウロイルポリオキシシルー 3 2 グリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、トウモロコシ油 PEG-6 エステルおよび水添パーム油／パーム核油 PEG-6 エステルから選択される、項目 8 7 から 9 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 2)

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリドである、項目 8 7 から 9 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

(項目 9 3)

前記オレオイルポリオキシシルー 6 グリセリドが、*LABRAFIL M 1944 CS* である、項目 9 1 から 9 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 4)

約 7 0 w / v % ~ 約 8 0 w / v % の前記液状ビヒクルを含む、項目 5 9 から 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 5)

約 7 5 w / v % の前記液状ビヒクルを含む、項目 5 9 から 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 6)

前記液状ビヒクルが、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油および *transcutol* から選択される、項目 5 9 から 9 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 9 7)

前記液状ビヒクルが中鎖トリグリセリドである、項目 5 9 から 9 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 8)

前記中鎖トリグリセリドが、*Labrafac Lipophile WL 1349* である、項目 9 5 から 9 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

(項目 99)

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤

(c) 抗酸化剤

(d) 風味剤、および

(e) 液状ビヒクル

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

10

(項目 100)

界面活性剤をさらに含む、項目 99 に記載の医薬組成物。

(項目 101)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w/v % ~ 約 6 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の甘味剤

(c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の抗酸化剤

(d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の風味剤、および

(e) 約 9.2 w/v % ~ 約 9.7 w/v % の液状ビヒクル

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

20

(項目 102)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0.15 w/v % の甘味剤

(c) 約 0.17 w/v % の抗酸化剤

(d) 約 0.1 w/v % の風味剤、および

(e) 約 9.4.6 w/v % の液状ビヒクル

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

30

(項目 103)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w/v % ~ 約 6 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の甘味剤

(c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の抗酸化剤

(d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の風味剤、

(e) 約 1.5 w/v % ~ 約 2.5 w/v % の界面活性剤、および

(f) 約 7.0 w/v % ~ 約 8.0 w/v % の液状ビヒクル

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

40

(項目 104)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0.15 w/v % の甘味剤

(c) 約 0.17 w/v % の抗酸化剤

50

- (d) 約 0.1 w/v % の風味剤、
- (e) 約 20 w/v % の界面活性剤、および
- (f) 約 75 w/v % の液状ビヒクル

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

(項目 105)

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩、

- (b) サッカリン
- (c) ブチル化ヒドロキシルエン
- (d) FONA オレンジ風味剤、および
- (e) 中鎖トリグリセリド

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

(項目 106)

オレオイルポリオキシシル-6 グリセリドをさらに含む、項目 105 に記載の医薬組成物。

(項目 107)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w/v % ~ 約 6 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % のサッカリン
- (c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % のブチル化ヒドロキシルエン
- (d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の FONA オレンジ風味剤、および
- (e) 約 92 w/v % ~ 約 97 w/v % の中鎖トリグリセリド

を含む、項目 106 に記載の医薬組成物。

(項目 108)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.15 w/v % のサッカリン
- (c) 約 0.17 w/v % のブチル化ヒドロキシルエン
- (d) 約 0.1 w/v % の FONA オレンジ風味剤、および
- (e) 約 94.6 w/v % の中鎖トリグリセリド

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

(項目 109)

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w/v % ~ 約 6 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % のサッカリン
- (c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % のブチル化ヒドロキシルエン
- (d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の FONA オレンジ風味剤
- (e) 約 15 w/v % ~ 約 25 w/v % のオレオイルポリオキシシル-6 グリセリド、

および

- (f) 約 70 w/v % ~ 約 80 w/v % の中鎖トリグリセリド

を含む、項目 59 に記載の医薬組成物。

(項目 110)

- (a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5

10

20

30

40

50

－メチルフェニル)－N－[(1S)－2－シクロプロピル－1－(3－フルオロ－4－メチルフェニル)エチル]－5－メチル－N－プロパ－2－イニル－1,3－チアゾール－2－アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約0.15w/v%のサッカリン
- (c) 約0.17w/v%のブチル化ヒドロキシトルエン
- (d) 約0.1w/v%のFONAオレンジ風味剤
- (e) 約20w/v%のオレオイルポリオキシシル－6グリセリド、および
- (f) 約75w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む、項目59に記載の医薬組成物。

(項目111)

前記式(I)の化合物を遊離塩基として含む、項目59から110のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目112)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が遊離塩基の重量基準で約5mg/mL～約200mg/mLの量で存在する、単位投薬形態で製剤化されている、項目59から111のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目113)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約75mg/mL～約150mg/mLの量で存在する、項目112に記載の医薬組成物。

(項目114)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約50mg/mLの量で存在する、項目112に記載の医薬組成物。

(項目115)

前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、遊離塩基の重量基準で、約100mg/mLの量で存在する、項目112に記載の医薬組成物。

(項目116)

約45℃において約15～約40センチポアズ間の粘度を有する、項目1から56のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目117)

項目59から116のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製する方法であって、

- (a) 液状ビヒクルを甘味剤と混合するステップ
- (b) ステップ(a)の前記混合物を抗酸化剤および風味剤と混合するステップ、
- (c) 前記式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩をステップ(b)の前記混合物と混合するステップ、ならびに
- (d) ステップ(c)の前記混合物を追加の部分の前記液状ビヒクルと混合するステップ

を含む、方法。

(項目118)

ステップ(a)が、液状ビヒクルを甘味剤および界面活性剤と混合するステップを含む、項目117に記載の方法。

(項目119)

式(I)の構造を有する化合物：

10

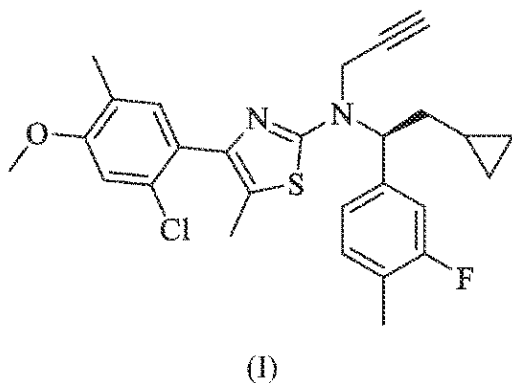
20

30

40

50

【化 3 1】



10

または薬学的に許容されるその塩、ならびに

中性ポリマー、腸溶性ポリマーおよびピロリドンポリマーから選択されるポリマーを含む、噴霧乾燥分散体であって、

前記式 (I) の化合物の前記ポリマーに対する重量比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 9 である、噴霧乾燥分散体。

(項目 1 2 0)

前記中性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびヒドロキシエチルセルロース (HEC) から選択される、項目 1 1 9 に記載の噴霧乾燥分散体。

20

(項目 1 2 1)

前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマーおよびメタクリルコポリマーから選択される、項目 1 1 9 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 2 2)

前記ピロリドンポリマーが、ポリビニルピロリドン (PVP) およびポリビニルピロリドン酢酸ビニル (PVP/VAc) から選択される、項目 1 1 9 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 2 3)

前記ピロリドンポリマーが PVP/VAc である、項目 1 2 2 に記載の噴霧乾燥分散体。

30

(項目 1 2 4)

前記コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを約 40 : 60 ~ 約 60 : 40 の重量比で含む、項目 1 2 3 に記載の噴霧乾燥分散体。

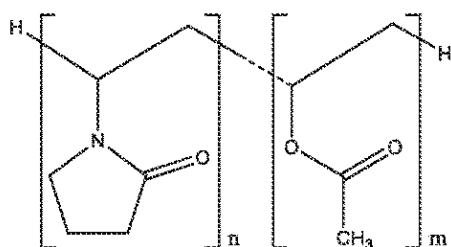
(項目 1 2 5)

前記コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを約 60 : 40 の重量比で含む、項目 1 2 4 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 2 6)

前記コポリマーが、以下の構造：

【化 3 2】



40

(式中、n の値は、m の値の約 1 ~ 約 2 倍である) を有する、項目 1 2 2 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

50

(項目 1 2 7)

前記コポリマーがコポビドンであり、 n の値が m の値の約 1.16 倍である、項目 1 2 6 に記載の噴霧乾燥分散体。

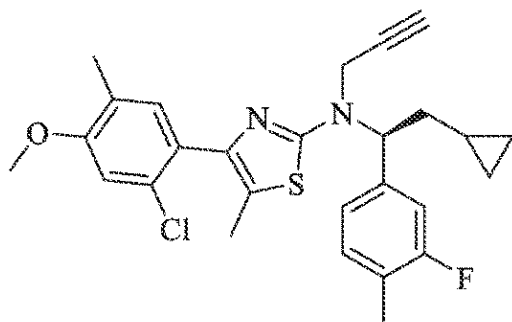
(項目 1 2 8)

前記コポリマーが、約 45,000～約 70,000 の平均分子量を有するコポビドンである、項目 1 2 6 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 2 9)

式 (I) の構造を有する化合物：

【化 3 3】

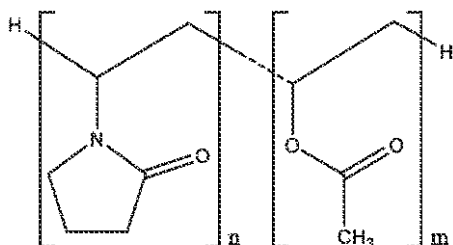


(I)

または薬学的に許容されるその塩、ならびに

以下の構造を有する 1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーであるポリマー：

【化 3 4】



(式中、 n の値は、 m の値の約 1～約 2 倍であり、前記コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを約 60：40 の重量比で含む)

を含む、噴霧乾燥分散体であって、

前記式 (I) の化合物の前記コポリマーに対する重量比が、約 1：1～約 1：9 である、噴霧乾燥分散体。

(項目 1 3 0)

前記式 (I) の化合物および前記ポリマーが、一緒になって均一粒子を形成する、項目 1 1 9 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 3 1)

前記粒子が、約 5 μm ～約 100 μm の粒径分布 D_{50} を有する、項目 1 1 9 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 3 2)

前記粒子が、約 10 μm ～約 50 μm の粒径分布 D_{50} を有する、項目 1 1 9 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 3 3)

前記粒子が、約 15 μm ～約 30 μm の粒径分布 D_{50} を有する、項目 1 1 9 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 1 3 4)

前記式（Ⅰ）の化合物の前記ポリマーに対する重量比が、約 1 : 1.5 ~ 約 1 : 9 である、項目 119 から 133 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

（項目 135）

前記式（Ⅰ）の化合物の前記ポリマーに対する重量比が、約 1 : 2.5 ~ 約 1 : 4 である、項目 119 から 134 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

（項目 136）

前記式（Ⅰ）の化合物の前記ポリマーに対する重量比が、約 1 : 3 である、項目 119 から 135 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

（項目 137）

前記粒子が、約 2 重量%未満の残留溶媒含有率を有する、項目 119 から 136 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

10

（項目 138）

前記粒子が、約 1 重量%未満の残留溶媒含有率を有する、項目 119 から 137 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

（項目 139）

前記粒子が、約 0.5 重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有する、項目 119 から 138 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

（項目 140）

前記分散体中の前記式（Ⅰ）の化合物が、実質的にアモルファスである、項目 119 から 139 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

20

（項目 141）

項目 119 から 140 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体および 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

（項目 142）

前記噴霧乾燥分散体が、前記組成物の約 20% ~ 約 90% w/w の量で存在する、項目 141 に記載の医薬組成物。

（項目 143）

前記噴霧乾燥分散体が、前記組成物の約 40% ~ 約 80% w/w の量で存在する、項目 142 に記載の医薬組成物。

（項目 144）

30

前記噴霧乾燥分散体が、前記組成物の約 1% ~ 約 20% w/w の量で存在する、項目 141 に記載の医薬組成物。

（項目 145）

前記噴霧乾燥分散体が、前記組成物の約 13% w/w の量で存在する、項目 144 に記載の医薬組成物。

（項目 146）

前記医薬用賦形剤が、充填剤、滑沢剤およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 141 から 145 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目 147）

前記充填剤が、結合剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、界面活性剤およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 146 に記載の医薬組成物。

40

（項目 148）

前記式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が約 5 mg ~ 約 200 mg の量で存在する、単位投薬形態で製剤化されている、項目 141 から 147 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目 149）

前記式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、約 75 mg ~ 約 150 mg の量で存在する、項目 148 に記載の医薬組成物。

（項目 150）

前記式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、約 50 mg の量で存在する

50

、項目 1 4 9 に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 1)

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、約 1 0 0 m g の量で存在する、項目 1 4 9 に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 2)

前記医薬用賦形剤が、流動促進剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 1 4 1 から 1 5 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 3)

流動促進剤を含む、項目 1 4 1 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 4)

約 0 . 1 w / w % ~ 約 5 w / w % の前記流動促進剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 5)

約 0 . 1 w / w % ~ 約 1 w / w % の前記流動促進剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 6)

約 0 . 6 7 w / w % の前記流動促進剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 7)

前記流動促進剤が、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素およびタルクから選択される、項目 1 5 2 から 1 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 8)

前記流動促進剤がケイ酸カルシウムである、項目 1 5 2 から 1 5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 5 9)

充填剤を含む、項目 1 4 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 0)

約 3 0 w / w % ~ 約 9 9 w / w % の前記充填剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 1)

約 5 0 w / w % ~ 約 9 0 w / w % の前記充填剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 2)

約 7 5 . 5 w / w % の前記充填剤を含む、項目 1 5 2 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 3)

前記充填剤が、マンニトール、微結晶セルロース、ラクトース、デンプン、イソマルト、ケイ化微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、マルトデキストリンおよびそれらの組合せから選択される、項目 1 5 2 から 1 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 4)

前記充填剤が、マンニトールおよび微結晶セルロースの組合せである、項目 1 5 2 から 1 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 5)

約 3 0 w / w % ~ 約 8 0 w / w % のマンニトールを含む、項目 1 6 3 から 1 6 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 6)

約 5 0 w / w % ~ 約 6 0 w / w % のマンニトールを含む、項目 1 6 3 から 1 6 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 7)

約 5 6 w / w % のマンニトールを含む、項目 1 6 3 から 1 6 4 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

医薬組成物。

(項目 1 6 8)

約 1 w / w % ~ 約 5 0 w / w % の微結晶セルロースを含む、項目 1 6 3 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 6 9)

約 1 0 w / w % ~ 約 3 0 w / w % の微結晶セルロースを含む、項目 1 6 3 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 0)

約 2 0 w / w % の微結晶セルロースを含む、項目 1 6 3 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 1)

約 5 6 w / w % のマンニトールおよび約 2 0 w / w % の微結晶セルロースを含む、項目 1 6 3 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 2)

崩壊剤を含む、項目 1 4 1 から 1 7 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 3)

約 1 w / w % ~ 約 3 0 w / w % の前記崩壊剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 4)

約 5 w / w % ~ 約 1 5 w / w % の前記崩壊剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 5)

約 1 0 w / w % の前記崩壊剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 6)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドンおよび炭酸水素ナトリウムから選択される、項目 1 5 2 から 1 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 7)

前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、項目 1 5 2 から 1 7 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 8)

滑沢剤を含む、項目 1 4 1 から 1 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 7 9)

約 0 . 1 w / w % ~ 約 1 0 w / w % の前記滑沢剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8 0)

約 0 . 1 w / w % ~ 約 1 w / w % の前記滑沢剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8 1)

約 0 . 5 w / w % の前記滑沢剤を含む、項目 1 5 2 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8 2)

前記滑沢剤が、フマル酸ステアрилナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリルおよびタルクから選択される、項目 1 5 2 から 1 8 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8 3)

前記滑沢剤が、フマル酸ステアрилナトリウムである、項目 1 5 2 から 1 8 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 8 4)

10

20

30

40

50

- (a) 項目 119 から 140 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体
- (b) 流動促進剤
- (c) 充填剤、および
- (d) 崩壊剤

を含む、項目 141 から 183 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 185)

(a) 約 1 w/w % ~ 約 20 w/w % の項目 119 から 140 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体

- (b) 約 0.1 w/w % ~ 約 1 w/w % の流動促進剤
- (c) 約 50 w/w % ~ 約 90 w/w % の充填剤、および
- (d) 約 5 w/w % ~ 約 0.2 w/w % の崩壊剤

10

を含む、項目 141 から 183 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 186)

- (a) 約 13 w/w % の項目 119 から 140 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体
- (b) 約 0.67 w/w % の流動促進剤
- (c) 約 75.5 w/w % の充填剤、および
- (d) 約 10 w/w % の崩壊剤

を含む、項目 141 から 183 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 187)

- (a) 実施例 3 の前記噴霧乾燥分散体
- (b) ケイ酸カルシウム
- (c) マンニトールおよび微結晶セルロースの組合せ、ならびに
- (d) クロスカルメロースナトリウム

20

を含む、項目 141 から 183 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 188)

(a) 約 1 w/w % ~ 約 20 w/w % の実施例 3 の前記噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.1 w/w % ~ 約 1 w/w % のケイ酸カルシウム

(c) 約 50 w/w % ~ 約 60 w/w % のマンニトールおよび約 10 w/w % ~ 約 30 w/w % の微結晶セルロース、ならびに

- (d) 約 5 w/w % ~ 約 0.2 w/w % のクロスカルメロースナトリウム

30

を含む、項目 187 に記載の医薬組成物。

(項目 189)

(a) 約 13 w/w % の実施例 3 の前記噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.67 w/w % のケイ酸カルシウム

(c) 約 56 w/w % のマンニトールおよび約 20 w/w % の微結晶セルロース、ならびに

- (d) 約 10 w/w % のクロスカルメロースナトリウム

を含む、項目 188 に記載の医薬組成物。

(項目 190)

錠剤、カプセル剤、サシェ剤、散剤、顆粒剤、コーティング粒子、コーティング錠剤、腸溶コーティング錠剤、腸溶コーティングカプセル剤、融解ストリップ剤または融解フィルム剤として製剤化される、項目 141 から 189 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 191)

錠剤形態にある、項目 190 に記載の医薬組成物。

(項目 192)

カプセル剤形態にある、項目 190 に記載の医薬組成物。

(項目 193)

サシェ剤形態にある、項目 190 に記載の医薬組成物。

(項目 194)

顆粒剤形態にある、項目 190 に記載の医薬組成物。

50

(項目 1 9 5)

コーティングされている、項目 1 9 0 から 1 9 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 9 6)

項目 1 1 9 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体を調製する方法であって、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および前記ポリマーを有機溶媒に溶解して溶液を形成するステップ、ならびに

前記溶液を噴霧乾燥して前記噴霧乾燥分散体を生成するステップであって、前記噴霧乾燥により、前記式 (I) の化合物および前記ポリマーの均一粒子が形成される、ステップを含む、方法。

(項目 1 9 7)

前記噴霧乾燥分散体の形成後に前記噴霧乾燥分散体を乾燥することによって前記有機溶媒を除去するステップを含む、項目 1 9 6 に記載の方法。

(項目 1 9 8)

前記噴霧乾燥分散体が、対流トレイ乾燥器を用いて乾燥される、項目 1 9 7 に記載の方法。

(項目 1 9 9)

前記有機溶媒がアセトンである、項目 1 9 6 から 1 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 0)

噴霧乾燥器入口温度が約 6 0 °C ~ 約 8 0 °C である、項目 1 9 6 から 1 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 1)

前記噴霧乾燥器入口温度が約 7 2 °C である、項目 2 0 0 に記載の方法。

(項目 2 0 2)

噴霧乾燥器出口温度が約 2 5 °C ~ 約 4 5 °C である、項目 1 9 6 から 2 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記噴霧乾燥器出口温度が約 3 5 °C である、項目 2 0 2 に記載の方法。

(項目 2 0 4)

前記均一粒子が、約 0 . 2 g / m L 未満のかさ密度を含む、項目 1 9 6 から 2 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 5)

前記均一粒子が、約 0 . 1 5 g / m L 未満のかさ密度を含む、項目 2 0 4 に記載の方法。

(項目 2 0 6)

前記均一粒子が、約 0 . 3 g / m L 未満のタップ密度を含む、項目 1 9 6 から 2 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 7)

前記均一粒子が、約 0 . 2 5 g / m L 未満のタップ密度を含む、項目 2 0 6 に記載の方法。

(項目 2 0 8)

項目 1 1 9 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体を 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせるステップを含む、医薬組成物を調製する方法。

(項目 2 0 9)

(a) 項目 1 1 9 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体を流動促進剤とブレンドするステップ

(b) ステップ (a) の前記ブレンドを充填剤および崩壊剤とさらにブレンドするステップ

(c) ステップ (b) の前記ブレンドをスクリーニングして凝集物を粉碎し、ブレンドの均一性を補助するステップ

(d) ステップ (c) の顆粒内ブレンドをさらにブレンドするステップ

(e) ローラ圧縮により、ステップ (d) の前記顆粒内ブレンドを圧縮して、顆粒を形

10

20

30

40

50

成するステップ、ならびに

(f) ステップ(e)の顆粒へのローラ圧縮からのリボンをミル粉碎するステップを含む、項目208に記載の方法。

(項目210)

先天性副腎過形成(CAH)の処置をそれを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療有効量の項目119から140のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体または項目141から195のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目211)

前記噴霧乾燥分散体または前記医薬組成物が、摂食状態の前記対象に投与される、項目210に記載の方法。

(項目212)

前記噴霧乾燥分散体または前記医薬組成物が、栄養組成物と共に前記対象に投与される、項目210または項目211に記載の方法。

(項目213)

前記栄養組成物が、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである、項目212に記載の方法。

(項目214)

前記栄養組成物が、約8液量オンスの量で投与される、項目212または項目213に記載の方法。

(項目215)

前記栄養組成物が、前記噴霧乾燥分散体または前記医薬組成物を投与して30分以内に投与される、項目212から214のいずれか一項に記載の方法。

(項目216)

前記噴霧乾燥分散体または前記医薬組成物の投与が陽性食物影響を示す、項目211から215のいずれか一項に記載の方法。

(項目217)

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における前記噴霧乾燥分散体または医薬組成物の経口投与を比較した場合の C_{max} 、AUCまたはそれらの組合せに関して測定される、項目216に記載の方法。

(項目218)

摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比が、約5~約10である、項目211から217のいずれか一項に記載の方法。

(項目219)

摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比が、約5~約10である、項目211から217のいずれか一項に記載の方法。

(項目220)

前記対象が小児対象である、項目210から219のいずれか一項に記載の方法。

(項目221)

対象における式(I)の化合物の胃腸管吸収を改善する方法であって、前記対象に、項目141から195のいずれか一項に記載の医薬組成物を経口投与するステップを含み、前記改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない前記式(I)の化合物の経口投与に対する改善である、方法。

(項目222)

前記対象が小児対象である、項目221に記載の方法。

(項目223)

対象における式(I)の化合物の経口生体利用率を改善する方法であって、前記対象に、項目141から195のいずれか一項に記載の医薬組成物を経口投与するステップを含み、前記改善が、噴霧乾燥分散体として調製されていない前記式(I)の化合物の経口投

10

20

30

40

50

与に対する改善である、方法。

(項目 2 2 4)

前記対象が小児対象である、項目 2 2 3 に記載の方法。

(項目 2 2 5)

経口投与のために製剤化されており、経口投与されると陽性食物影響を示す、項目 1 1 9 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 2 2 6)

約 5 ～ 約 1 0 となる摂食状態における A U C の絶食状態における A U C に対する比を有する、項目 2 2 5 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 2 2 7)

約 5 ～ 約 1 0 となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する、項目 2 2 5 に記載の噴霧乾燥分散体。

(項目 2 2 8)

4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンの p - トルエンスルホン酸塩である結晶性塩。

(項目 2 2 9)

式 (I) の化合物の形態 1 を有する、項目 2 2 8 に記載の塩。

(項目 2 3 0)

図 2 7 に実質的に示される通りの X 線粉末回折パターンを有する、項目 2 2 8 または項目 2 2 9 に記載の塩。

(項目 2 3 1)

実質的に図 2 8 に図示されている通りの D S C サーモグラムを有する、項目 2 2 8 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 2)

実質的に図 2 8 に図示されている通りの熱重量分析 (T G A) サーモグラムを有する、項目 2 2 8 から 2 3 1 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 3)

2 シータ (± 0 . 2 度) に関して、9 . 1、1 1 . 3、1 3 . 2、1 6 . 3 および 2 1 . 1 度から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する、項目 2 2 8 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 4)

2 シータ (± 0 . 2 度) に関して、9 . 1、1 1 . 3、1 3 . 2、1 6 . 3 および 2 1 . 1 度から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する、項目 2 2 8 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 5)

2 シータ (± 0 . 2 度) に関して、9 . 1、1 1 . 3、1 3 . 2、1 6 . 3 および 2 1 . 1 度から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する、項目 2 2 8 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 6)

2 シータ (± 0 . 2 度) に関して、9 . 1、1 1 . 3、1 3 . 2、1 6 . 3 および 2 1 . 1 度から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する、項目 2 2 8 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 7)

2 シータ (± 0 . 2 度) に関して、9 . 1、1 1 . 3、1 3 . 2、1 6 . 3 および 2 1 . 1 度において特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する、項目 2 2 8 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の塩。

(項目 2 3 8)

示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムにおいて約 1 5 6 °C に融解の開始を有する吸

10

20

30

40

50

熱ピーク (22.2 J/g) を有する、項目 228 から 237 のいずれか一項に記載の塩。
(項目 239)

先天性副腎過形成の処置をそれを必要とする対象において行う方法であって、前記対象において、(a) 17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。
(項目 240)

バイオマーカーのいずれかのレベルの前記低下が、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与前の 1 日の概日性放出の間に測定される前記バイオマーカーのレベルと、前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与後のその日の概日性放出の間に測定される前記バイオマーカーのレベルとを比較することによって判定される、項目 239 に記載の方法。

(項目 241)

前記概日性放出が、午前 2 時～午前 10 時の間に起こる、項目 240 に記載の方法。

(項目 242)

前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、前記バイオマーカーの概日性放出の 3～8 時間前に投与される、項目 239 から 241 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 243)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも 25% 低下する、項目 239 から 242 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 244)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも 50% 低下する、項目 239 から 242 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 245)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも 25% 低下する、項目 239 から 244 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 246)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも 40% 低下する、項目 239 から 244 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 247)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも 50% 低下する、項目 239 から 244 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 248)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも 25% 低下する、項目 239 から 247 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 249)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも 30% 低下する、項目 239 から 247 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 250)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目239から247のいずれか一項に記載の方法。

(項目251)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも50%低下し、アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目239から250のいずれか一項に記載の方法。

(項目252)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目239から251のいずれか一項に記載の方法。

(項目253)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンが、遊離塩基形態で投与される、項目239から252のいずれか一項に記載の方法。

(項目254)

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法であって、

前記対象におけるアンドロステンジオンのレベルを低下させるのに十分な量で、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、方法。

(項目255)

前記成長機能障害が、加速された身長発育速度、加速された体重増加速度または加速された骨年齢のうちの1つまたは複数から選択される、項目254に記載の方法。

(項目256)

前記アンドロステンジオンが、少なくとも25%低下する、項目254または255に記載の方法。

(項目257)

前記アンドロステンジオンが、少なくとも30%低下する、項目254または255に記載の方法。

(項目258)

前記アンドロステンジオンが、少なくとも50%低下する、項目254または255に記載の方法。

(項目259)

先天性副腎過形成を有する対象における、先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法であって、前記対象に、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

(項目260)

先天性副腎過形成の前記1つまたは複数のバイオマーカーが、(a) 17-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロゲステロン（１７－ＯＨＰ）、（ｂ）副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）および（ｃ）アンドロステンジオンから選択される、項目２５９に記載の方法。

（項目２６１）

先天性副腎過形成を制御するために、先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法であって、前記対象に、４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

（項目２６２）

前記コルチコステロイドがグルココルチコイドである、項目２６１に記載の方法。

（項目２６３）

先天性副腎過形成を有する対象におけるグルココルチコイド処置の１つまたは複数の副作用の重症度を軽減する方法であって、前記対象に、４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物を投与するステップを含み、前記副作用が、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化から選択される、方法。

（項目２６４）

前記４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、１７－ヒドロキシプロゲステロン（１７－ＯＨＰ）のレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも５０％低下させるのに十分な量で投与される、項目２５９から２６３のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６５）

前記４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、アンドロステンジオンのレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも３０％低下させるのに十分な量で投与される、項目２５９から２６４のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６６）

前記４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、（ａ）１７－ヒドロキシプロゲステロン（１７－ＯＨＰ）のレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも５０％低下させ、（ｂ）アンドロステンジオンのレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも３０％低下させるのに十分な量で投与される、項目２５９から２６４のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６７）

前記４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ－〔（１Ｓ）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその

10

20

30

40

50

塩が、約 25 mg ～ 約 150 mg の 4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目 259 から 266 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 268）

前記 4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 50 mg または 約 100 mg の 4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目 259 から 267 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 269）

前記 4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンが、遊離塩基形態で投与される、項目 259 から 268 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 270）

対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、

（i）前記対象から得られた生体試料中の（a）17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）、（b）副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および（c）アンドロステンジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

（ii）前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健常な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

（iii）前記対象が前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、前記対象に 4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

（項目 271）

（iv）前記対象から得られた生体試料において、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与した後の前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定して、前記対象が、ステップ（i）の測定値と比べて、前記1つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有するかどうかを判定するステップをさらに含む、項目 270 に記載の方法。

（項目 272）

（v）前記対象が前記1つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有する場合、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の前記投与を継続するステップをさらに含む、項目 271 に記載の方法。

（項目 273）

ステップ（i）および（iv）が、同様の様式で、かつ1日の時間帯の同じ時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 271 または 272 に記載の方法。

(項目 274)

ステップ (i) および (iv) が、午前 2 時～午前 10 時の 1 日の時間帯の時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 271 から 273 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 275)

ステップ (i) および (iv) が、午前 6 時～午前 10 時の 1 日の時間帯の時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 271 から 273 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 276)

ステップ (i) および (iv) が、(a) 17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステジオンから選択される少なくとも 2 つのバイオマーカーのレベルを測定することを含む、項目 271 から 275 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 277)

ステップ (i) および (iv) が、(a) 17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステジオンのレベルを測定することを含む、項目 271 から 275 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 278)

ステップ (i) が、17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP) のレベルを測定することを含み、17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP) のレベルは、1, 000 ng/dL より高いまたはそれに等しい場合に上昇している、項目 270 から 277 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 279)

ステップ (i) が、アンドロステジオンのレベルを測定することを含み、アンドロステジオンのレベルは、200 ng/dL よりも高い場合に上昇している、項目 270 から 278 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 280)

前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 25 mg～約 150 mg の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1 日 1 回投与される、項目 270 から 279 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 281)

前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 50 mg または約 100 mg の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1 日 1 回投与される、項目 270 から 279 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 282)

前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンが、前記遊離塩基形態で投与される、項目 270 から 281 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 283)

50

先天性副腎過形成（CAH）の処置をそれを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療有効量の4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、前記対象が摂食状態にある、方法。

（項目284）

前記4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、栄養組成物と共に前記対象に投与される、項目283に記載の方法。

10

（項目285）

前記栄養組成物が、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである、項目284に記載の方法。

（項目286）

前記栄養組成物が、約8液量オンスの量で投与される、項目284または285に記載の方法。

（項目287）

前記栄養組成物が、前記4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与して30分以内に投与される、項目284から286のいずれか一項に記載の方法。

20

（項目288）

対象における先天性副腎過形成（CAH）を処置する方法における使用のための、項目1から56、59から116または141から195のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目289）

前記対象が摂食状態にある、項目288に記載の使用のための医薬組成物。

（項目290）

前記対象が、栄養組成物と共に前記医薬組成物を投与される、項目288または項目289に記載の使用のための医薬組成物。

30

（項目291）

前記栄養組成物が、約30%を超える脂肪含有率を有する、1リットルあたり約1000~約2000カロリーを含む液状食事サプリメントである、項目290に記載の使用のための医薬組成物。

（項目292）

前記栄養組成物が、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである、項目290に記載の使用のための医薬組成物。

（項目293）

前記栄養組成物が、約6~約12液量オンスの量で投与される、項目290から292のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

（項目294）

前記栄養組成物が、約8液量オンスの量で投与される、項目290から293のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

（項目295）

前記栄養組成物が、前記医薬組成物を投与して30分以内に投与される、項目290から294のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

（項目296）

前記医薬組成物の投与が陽性食物影響を示す、項目289から295のいずれか一項に

50

記載の使用のための医薬組成物。

(項目 297)

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における前記医薬組成物の経口投与を比較した場合の前記式 (I) の化合物の C_{max} 、AUC またはそれらの組合せに関して測定される、項目 296 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 298)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 である、項目 289 から 297 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 299)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 である、項目 289 から 297 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 300)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1.5 ~ 約 3 である、項目 289 から 297 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 301)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1.5 ~ 約 3 である、項目 289 から 297 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 302)

前記対象が小児対象である、項目 288 から 301 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 303)

経口投与されると、陽性食物影響を示す、項目 289 から 295 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 304)

前記式 (I) の化合物が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 となる摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比を有する、項目 303 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 305)

前記式 (I) の化合物が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する、項目 303 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 306)

前記式 (I) の化合物が、約 1.5 ~ 約 3 となる摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比を有する、項目 303 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 307)

前記式 (I) の化合物が、約 1.5 ~ 約 3 となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する、項目 303 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 308)

食事と共に前記対象に投与される、項目 288 から 307 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 309)

前記食事が高脂肪食である、項目 308 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 310)

前記食事が低脂肪食である、項目 308 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 311)

前記食事を開始した後、約 5 分以内に投与される、項目 308 から 310 のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 2)

前記食事が夕食である、項目 3 0 8 から 3 1 1 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 3)

前記食事が朝食である、項目 3 0 8 から 3 1 1 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 4)

前記医薬組成物の投与が陽性食物影響を示す、項目 3 0 8 から 3 1 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 5)

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における前記医薬組成物の経口投与を比較した場合の前記式 (I) の化合物の C_{max} 、AUC またはそれらの組合せに関して測定される、項目 3 1 4 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 6)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 である、項目 3 0 8 から 3 1 5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 7)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1 ~ 約 4 または約 5 ~ 約 10 である、項目 3 0 8 から 3 1 6 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 8)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の AUC の絶食状態における前記式 (I) の化合物の AUC に対する比が、約 1.5 ~ 約 3 である、項目 3 0 8 から 3 1 5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 1 9)

摂食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における前記式 (I) の化合物の C_{max} に対する比が、約 1.5 ~ 約 3 である、項目 3 0 8 から 3 1 5 または 3 1 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 0)

遊離塩基の重量基準で、約 25 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 1)

遊離塩基の重量基準で、約 50 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 2)

遊離塩基の重量基準で、約 75 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 3)

遊離塩基の重量基準で、約 100 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 4)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 25 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 5)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 50 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 2 8 8 から 3 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 3 2 6)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 75 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 7)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 100 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 2 8)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 150 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

(項目 3 2 9)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、約 200 mg の前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む 1 日用量の前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 0)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 25 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(項目 3 3 1)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 50 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 2)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 75 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 3)

前記方法が、遊離塩基の重量基準で、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の約 100 mg の用量で、1 日 2 回、前記医薬組成物を投与するステップを含む、項目 288 から 319 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

(項目 3 3 4)

前記対象がある用量のグルココルチコイドを同時に受ける、項目 288 から 333 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 5)

前記グルココルチコイドが、コルチゾール (ヒドロコルチゾン)、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、酢酸フルドコルチゾンおよび酢酸デオキシコルチコステロンから選択される、項目 334 に記載の使用のための医薬組成物。

40

(項目 3 3 6)

前記グルココルチコイドがコルチゾール (ヒドロコルチゾン) である、項目 334 または 335 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 7)

前記グルココルチコイドがコルチゾンである、項目 334 または 335 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 8)

前記グルココルチコイドがプレドニゾンである、項目 334 または 335 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 3 9)

50

前記グルココルチコイドの用量が、ヒドロコルチゾン当量で測定される、項目 3 3 4 から 3 3 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 0)

前記グルココルチコイドの用量が、ヒドロコルチゾン当量で、生理学的投薬の正常上限値の倍数として測定される、項目 3 3 4 から 3 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 1)

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の生理学的用量である、項目 3 3 4 から 3 4 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 2)

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 4 ～ 約 12 mg / m² / 日の生理学的用量である、項目 3 3 4 から 3 4 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 3)

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 4 ～ 約 9 mg / m² / 日の生理学的用量である、項目 3 3 4 から 3 4 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 4)

前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に測定した場合の、約 8 mg / m² / 日未満である生理学的用量である、項目 3 3 4 から 3 4 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 5)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 10 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 6)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 20 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 7)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 30 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 8)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 40 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 4 9)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 50 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 0)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 60 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成

10

20

30

40

50

物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 1)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 7 0 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 2)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 2 0 % 未満低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

(項目 3 5 3)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 2 0 % ~ 約 5 0 % 低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 4)

前記対象の前記グルココルチコイドの用量が、前記医薬組成物の投与期間の後に、約 5 0 % を超えて低下させられ、ここで、前記グルココルチコイドの用量の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイドの用量に対しての低下である、項目 3 3 4 から 3 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(項目 3 5 5)

1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 2 5 % 低下し、ここで、1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の 1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対しての低下である、項目 2 8 8 から 3 5 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 6)

1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 5 0 % 低下し、ここで、1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の 1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対しての低下である、項目 2 8 8 から 3 5 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

(項目 3 5 7)

1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1 . 5 倍未満である、項目 2 8 8 から 3 5 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 8)

1 7 - ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、項目 2 8 8 から 3 5 4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 5 9)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 2 5 % 低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、項目 2 8 8 から 3 5 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

(項目 3 6 0)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 4 0 % 低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、項目 2 8 8 から 3 5 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 6 1)

50

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 358 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 362)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5 倍未満である、項目 288 から 358 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 363)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にあり、項目 288 から 354 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

(項目 364)

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 25 % 低下し、ここで、アンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 363 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 365)

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 30 % 低下し、ここで、アンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 363 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(項目 366)

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、アンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 363 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 367)

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5 倍未満である、項目 288 から 363 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

(項目 368)

アンドロステンジオンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にあり、項目 288 から 363 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 369)

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 25 % 低下し、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 368 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 370)

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 30 % 低下し、ここで、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 368 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

(項目 371)

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約 50 % 低下し、ここで、テストステロンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 368 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 372)

テストステロンのレベルが、前記医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5

50

倍未満である、項目 288 から 368 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 373)

テストステロンのレベルが、前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む前記医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある、項目 288 から 368 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 374)

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも約 50% 低下し、ここで、アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも約 50% 低下し、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルの前記低下が、前記医薬組成物の投与前の 17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルに対しての低下である、項目 288 から 354 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

(項目 375)

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが正常上限値の約 1.5 倍未満であり、アンドロステンジオンのレベルが正常上限値の約 1.5 倍未満である、項目 288 から 354 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 376)

前記医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが正常限界内にあり、アンドロステンジオンのレベルが正常限界内にある、項目 288 から 354 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(項目 377)

前記対象が、前記医薬組成物の投与期間の後に、グルココルチコイド負荷の低下を示し、ここで、グルココルチコイド負荷の前記低下が、前記医薬組成物の投与前の前記グルココルチコイド負荷に対しての低下である、項目 334 から 376 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 378)

生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能力から選択されるグルココルチコイド負荷の 1 つまたは複数の症状が、前記医薬組成物の投与期間の後に改善され、前記 1 つまたは複数の症状の前記改善が、前記医薬組成物の投与前の前記 1 つまたは複数の症状の状態に対する改善である、項目 377 に記載の使用のための医薬組成物。

30

(項目 379)

前記投与期間が少なくとも約 4 週間である、項目 341 から 378 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 380)

前記投与期間が少なくとも約 24 週間である、項目 341 から 378 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 381)

前記投与期間が少なくとも約 1 年である、項目 341 から 378 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

(項目 382)

前記対象が小児対象である、項目 288 から 381 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 383)

前記小児対象が 6 歳未満または 6 歳に等しい、項目 382 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 384)

前記小児対象が 6 歳を超え、11 歳未満である、項目 382 に記載の使用のための医薬組成物。

50

(項目 3 8 5)

前記小児対象が 1 0 歳を超え、1 5 歳未満である、項目 3 8 2 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 8 6)

前記小児対象が 1 4 歳を超え、1 9 歳未満である、項目 3 8 2 に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 8 7)

前記対象が成人対象である、項目 2 8 8 から 3 8 1 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 8 8)

前記成人対象が 1 8 歳を超える、項目 3 8 7 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 8 9)

前記対象が女性である、項目 2 8 8 から 3 8 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 9 0)

前記対象が男性である、項目 2 8 8 から 3 8 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 9 1)

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、塩酸塩または p - トルエンスルホン酸塩として投与される、項目 2 8 8 から 3 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 9 2)

前記式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が、項目 2 2 8 から 2 3 8 のいずれか一項に記載の p - トルエンスルホン酸塩として投与される、項目 2 8 8 から 3 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(項目 3 9 3)

対象における先天性副腎過形成を処置する方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物であって、前記対象において、(a) 1 7 - ヒドロキシプロゲステロン (1 7 - OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、化合物。

(項目 3 9 4)

バイオマーカーのいずれかのレベルの前記低下が、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与前の 1 日の概日性放出の間に測定される前記バイオマーカーのレベルと、前記 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与後のその日の概日性放出の間に測定される前記バイオマーカーのレベルとを比較することによって判定される、項目 3 9 3 に記載の化合物。

(項目 3 9 5)

前記概日性放出が、午前 2 時 ~ 午前 1 0 時の間に起こる、項目 3 9 4 に記載の化合物。

(項目 3 9 6)

前記 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 -

10

20

30

40

50

シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、前記バイオマーカーの概日性放出の3~8時間前に投与される、項目393から395のいずれか一項に記載の化合物。

(項目397)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも25%低下する、項目393から396のいずれか一項に記載の化合物。

(項目398)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目393から396のいずれか一項に記載の化合物。

(項目399)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも25%低下する、項目393から398のいずれか一項に記載の化合物。

(項目400)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも40%低下する、項目393から398のいずれか一項に記載の化合物。

(項目401)

副腎皮質刺激ホルモンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目393から398のいずれか一項に記載の化合物。

(項目402)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも25%低下する、項目393から401のいずれか一項に記載の化合物。

(項目403)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも30%低下する、項目393から401のいずれか一項に記載の化合物。

(項目404)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目393から401のいずれか一項に記載の化合物。

(項目405)

17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルが、少なくとも50%低下し、アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも50%低下する、項目393から401のいずれか一項に記載の化合物。

(項目406)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目393から405のいずれか一項に記載の化合物。

(項目407)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンが、遊離塩基形態で投与される、項目393から406のいずれか一項に記載の化合物。

(項目408)

古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

10

20

30

40

50

(1S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物であって、前記対象において、アンドロステンジオンのレベルを低下させるのに十分な量で投与される、化合物。

(項目 409)

前記成長機能障害が、加速された身長発育速度、加速された体重増加速度または加速された骨年齢のうちの1つまたは複数から選択される、項目 408 に記載の化合物。

(項目 410)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも 25% 低下する、項目 408 または 409 に記載の化合物。

(項目 411)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも 30% 低下する、項目 408 または 409 に記載の化合物。

(項目 412)

アンドロステンジオンのレベルが、少なくとも 50% 低下する、項目 408 または 409 に記載の化合物。

(項目 413)

先天性副腎過形成を有する対象における先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物。

(項目 414)

先天性副腎過形成の前記1つまたは複数のバイオマーカーが、(a) 17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される、項目 413 に記載の化合物。

(項目 415)

先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物。

(項目 416)

前記コルチコステロイドがグルココルチコイドである、項目 415 に記載の化合物。

(項目 417)

先天性副腎過形成を有する対象におけるグルココルチコイド処置の1つまたは複数の副作用の重症度を軽減する方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物であって、前記副作用が、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化から選択される、化合物。

(項目 418)

前記 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1S) - 2 -

10

20

30

40

50

シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)のレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも50%低下させるのに十分な量で投与される、項目413から417のいずれか一項に記載の化合物。

(項目419)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、アンドロステンジオンのレベルを、投与前のレベルに比べて少なくとも30%低下させるのに十分な量で投与される、項目413から418のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目420)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、(a)17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)のレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも50%低下させ、(b)アンドロステンジオンのレベルを投与前のレベルに比べて少なくとも30%低下させるのに十分な量で投与される、項目413から417のいずれか一項に記載の化合物。

(項目421)

20

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約25mg~約150mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目413から420のいずれか一項に記載の化合物。

(項目422)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目413から421のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目423)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンが、遊離塩基形態で投与される、項目413から422のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目424)

対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、

(i)前記対象から得られた生体試料中の(a)17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)、(b)副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)および(c)アンドロステジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

(ii)前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、前記1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健常な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

50

(i i i) 前記対象が前記 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、前記対象に 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、方法における使用のための、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物。

(項目 4 2 5)

(i v) 前記対象から得られた生体試料において、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与した後の前記 1 つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定して、前記対象が、ステップ (i) の測定値と比べて、前記 1 つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有するかどうかを判定するステップをさらに含む、項目 4 2 4 に記載の化合物。

(項目 4 2 6)

(v) 前記対象が前記 1 つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有する場合、4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパ - 2 - イニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩の前記投与を継続するステップをさらに含む、項目 4 2 5 に記載の化合物。

(項目 4 2 7)

ステップ (i) および (i v) が、同様の様式で、かつ 1 日の時間帯の同じ時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 4 2 5 または 4 2 6 に記載の化合物。

(項目 4 2 8)

ステップ (i) および (i v) が、午前 2 時 ~ 午前 10 時の 1 日の時間帯の時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 4 2 5 から 4 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 2 9)

ステップ (i) および (i v) が、午前 6 時 ~ 午前 10 時の 1 日の時間帯の時間内で、前記対象から採取された生体試料に行われる、項目 4 2 5 から 4 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 3 0)

ステップ (i) および (i v) が、(a) 17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP) 、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される少なくとも 2 つのバイオマーカーのレベルを測定することを含む、項目 4 2 5 から 4 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 3 1)

ステップ (i) および (i v) が、(a) 17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP) 、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンのレベルを測定することを含む、項目 4 2 5 から 4 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 3 2)

ステップ (i) が、17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP) のレベルを測定することを含み、17 - ヒドロキシプロゲステロン (17 - OHP) のレベルは、1 , 000 ng / dL より高いまたはそれに等しい場合に上昇している、項目 4 2 4 から 4 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 3 3)

ステップ (i) が、アンドロステンジオンのレベルを測定することを含み、アンドロス

10

20

30

40

50

テンジオンのレベルは、200 ng/dL よりも高い場合に上昇している、項目424 から432のいずれか一項に記載の化合物。

(項目434)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約25mg〜約150mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目424から433のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目435)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50mgまたは約100mgの4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン遊離塩基に等価な量で、1日1回投与される、項目424から433のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目436)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンが、前記遊離塩基形態で投与される、項目424から435のいずれか一項に記載の化合物。

(項目437)

対象における先天性副腎過形成(CAH)を処置する方法における使用のための、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩である化合物であって、前記対象が摂食状態にある、化合物。

30

(項目438)

前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩が、栄養組成物と共に前記対象に投与される、項目437に記載の化合物。

(項目439)

前記栄養組成物が、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む液状食事サプリメントである、項目438に記載の化合物。

40

(項目440)

前記栄養組成物が、約8液量オンスの量で投与される、項目438または439に記載の化合物。

(項目441)

前記栄養組成物が、前記4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を投与して30分以内に投与される、項目438から440のいずれか一項に記載の化合物。

(項目442)

50

前記 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の投与が、陽性食物影響を示す、項目 437 から 441 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 443)

前記陽性食物影響が、摂食状態および絶食状態における 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の経口投与を比較した場合の C_{max} 、AUC またはそれらの組合せに関して測定される、項目 442 に記載の化合物。
(項目 444)

摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比が、約 5 ～ 約 10 である、項目 437 から 443 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 445)

摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比が、約 5 ～ 約 10 である、項目 437 から 443 のいずれか一項に記載の化合物。

【図面の簡単な説明】

【0116】

【図1】図1は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)(pH6.5)中の0.5重量%の模擬腸液(SIF)における、いくつかの噴霧乾燥分散剤の溶解性能を示すグラフである。

【0117】

【図2】図2は、膜フラックスアッセイに使用するための、 μ Dissep Profile r(商標)に一体化した、縦型膜フラックスセルを示す図である。

【0118】

【図3】PBS(pH6.5)中の0.5重量% SIF における、いくつかの噴霧乾燥分散剤および式(I)の化合物に関する、非沈降性溶解データを示すグラフである。

【0119】

【図4】図4は、経時的な、1mg/mLのGB/式(I)の化合物および様々な噴霧乾燥分散剤のIB 0.5重量% SIF 用量の膜フラックスを示すグラフである。実線は、フラックス($\mu\text{g}\cdot\text{分}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)を示し、点線は、0.5% SIF 中の濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)を示す。

【0120】

【図5-1】図5は、25%の式(I)の化合物および75%PVP/VA64を含有するSDDの1000gのバッチを調製するために使用した噴霧乾燥製造プロセスのフロー図である。

【図5-2】図5は、25%の式(I)の化合物および75%PVP/VA64を含有するSDDの1000gのバッチを調製するために使用した噴霧乾燥製造プロセスのフロー図である。

【0121】

【図6A】図6Aおよび6Bは、イヌにおける、生体利用率の薬物動態結果および食物の影響研究を示す線グラフである。図6Aは、コホート1からの結果を示し、図6Bは、コホート2からの結果を示す。

【図6B】図6Aおよび6Bは、イヌにおける、生体利用率の薬物動態結果および食物の影響研究を示す線グラフである。図6Aは、コホート1からの結果を示し、図6Bは、コホート2からの結果を示す。

【0122】

【図7】図7は、健常な成人対象における、式(I)の化合物の薬物動態および食物の影響の、第1相研究の研究設計を示すフローチャートである。

【0123】

【図8A】図8Aおよび8Bは、健常な成人対象における、それぞれ、絶食状態および摂

10

20

30

40

50

食状態下での、式（Ⅰ）の化合物に関する平均血漿中濃度対時間プロファイルを示す線グラフである。

【図 8 B】図 8 A および 8 B は、健常な成人対象における、それぞれ、絶食状態および摂食状態下での、式（Ⅰ）の化合物に関する平均血漿中濃度対時間プロファイルを示す線グラフである。

【0124】

【図 9 A】図 9 A ～ 9 C は、絶食状態および摂食状態下での健常な成人対象における、式（Ⅰ）の化合物の薬物動態のスパゲッティプロットである。図 9 A は、 $AUC_{0-t_{last}}$ 値を示す。図 9 B は、 $AUC_{0-\infty}$ 値を示す。図 9 C は、 C_{max} 値を示す。

【図 9 B】図 9 A ～ 9 C は、絶食状態および摂食状態下での健常な成人対象における、式（Ⅰ）の化合物の薬物動態のスパゲッティプロットである。図 9 A は、 $AUC_{0-t_{last}}$ 値を示す。図 9 B は、 $AUC_{0-\infty}$ 値を示す。図 9 C は、 C_{max} 値を示す。

【図 9 C】図 9 A ～ 9 C は、絶食状態および摂食状態下での健常な成人対象における、式（Ⅰ）の化合物の薬物動態のスパゲッティプロットである。図 9 A は、 $AUC_{0-t_{last}}$ 値を示す。図 9 B は、 $AUC_{0-\infty}$ 値を示す。図 9 C は、 C_{max} 値を示す。

【0125】

【図 10】図 10 は、健常な成人対象における、式（Ⅰ）の化合物の生体利用率、薬物動態および食物の影響の、第 1 相研究の研究設計を示すフローチャートである。

【0126】

【図 11】図 11 は、先天性副腎過形成を有する成人対象における、式（Ⅰ）の化合物の第 2 相研究の研究設計を示すグラフである。

【0127】

【図 12 A】図 12 A および 12 B は、処置前のベースライン（丸）、1 日目（正方形）および 14 日目（三角形）に対する、各時点においてプロットした、コホート 1 の 8 名の対象のすべてに関する、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）（図 12 A）および 17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）（図 12 B）の算術平均値を示すグラフである。

【図 12 B】図 12 A および 12 B は、処置前のベースライン（丸）、1 日目（正方形）および 14 日目（三角形）に対する、各時点においてプロットした、コホート 1 の 8 名の対象のすべてに関する、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）（図 12 A）および 17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）（図 12 B）の算術平均値を示すグラフである。

【0128】

【図 13 A】図 13 A および 13 B は、処置前のベースライン（丸）、1 日目（正方形）および 14 日目（三角形）に対する、各時点においてプロットした、コホート 1 の 8 名の対象のすべてに関する、アンドロステジオン（図 13 A）およびテストステロン（図 13 B）の算術平均値を示すグラフである。

【図 13 B】図 13 A および 13 B は、処置前のベースライン（丸）、1 日目（正方形）および 14 日目（三角形）に対する、各時点においてプロットした、コホート 1 の 8 名の対象のすべてに関する、アンドロステジオン（図 13 A）およびテストステロン（図 13 B）の算術平均値を示すグラフである。

【0129】

【図 14 A】図 14 A および 14 B は、用量後の時点 8、10 および 12 時間における、ACTH の低下を示すグラフである。図 14 A は、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図 14 B は、3 つの時点すべての平均値を示すグラフである。

【図 14 B】図 14 A および 14 B は、用量後の時点 8、10 および 12 時間における、ACTH の低下を示すグラフである。図 14 A は、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図 14 B は、3 つの時点すべての平均値を示すグラフである。

【0130】

【図 15 A】図 15 A および 15 B は、用量後の時点 8、10 および 12 時間における、17-OHP の低下を示すグラフである。図 15 A は、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図 15 B は、3 つの時点すべての平均値を示すグラフで

ある。

【図15B】図15Aおよび15Bは、用量後の時点8、10および12時間における、17-OHPの低下を示すグラフである。図15Aは、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図15Bは、3つの時点すべての平均値を示すグラフである。

【0131】

【図16A】図16Aおよび16Bは、用量後の時点8、10および12時間における、アンドロステンジオンの低下を示すグラフである。図16Aは、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図16Bは、3つの時点すべての平均値を示すグラフである。

【図16B】図16Aおよび16Bは、用量後の時点8、10および12時間における、アンドロステンジオンの低下を示すグラフである。図16Aは、ベースラインと比較した、各時点に対する値を示すグラフである。図16Bは、3つの時点すべての平均値を示すグラフである。

【0132】

【図17A】図17Aは、50mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート1; n=8)後の血漿中ACTH平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。ACTH正常範囲: 女性6~58 pg/mL; 男性7~69 pg/mL。

【0133】

【図17B】図17Bは、50mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート1; n=8)後の血清中17-OHP平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。17-OHP正常範囲: 女性<207 ng/dL; 男性<139 ng/dL。

【0134】

【図17C】図17Cは、50mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート1; n=8)後の血清中アンドロステジオン平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。アンドロステジオン正常範囲: 女性26~214 ng/mL; 男性33~134 ng/mL。

【0135】

【図18A】図18Aは、100mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート2; n=4)後の血漿中ACTH平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。ACTH正常範囲: 女性6~58 pg/mL; 男性7~69 pg/mL。

【0136】

【図18B】図18Bは、100mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート2; n=4)後の血清中17-OHP平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。17-OHP正常範囲: 女性<207 ng/dL; 男性<139 ng/dL。

【0137】

【図18C】図18Cは、100mg用量の式(I)の化合物qhs(コホート2; n=4)後の血清中アンドロステジオン平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。アンドロステジオン正常範囲: 女性26~214 ng/mL; 男性33~134 ng/mL。

【0138】

【図19A】図19Aは、夕食と一緒に100mg用量の式(I)の化合物(コホート3)後の血漿中ACTH平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。ACTH正常範囲: 女性6~58 pg/mL; 男性7~69 pg/mL。

【0139】

10

20

30

40

50

【図19B】図19Bは、夕食と一緒に100mg用量の式(I)の化合物(コホート3)後の血清中17-OHP平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。17-OHP正常範囲：女性<207ng/dL；男性<139ng/dL。

【0140】

【図19C】図19Cは、夕食と一緒に100mg用量の式(I)の化合物(コホート3)後の血清中アンドロステンジオン平均血液濃度を示すグラフである。エラーバーは、毎朝の時間帯の時点に関する、平均値の標準誤差を表す。アンドロステンジオン正常範囲：女性26~214ng/mL；男性33~134ng/mL。

【0141】

【図20】図20は、式(I)の化合物の50mgカプセル剤を形成する製造プロセスを示すスキームである。

【0142】

【図21】図21は、式(I)の化合物の50mgカプセル剤を形成する製造プロセスを示す代替スキームである。

【0143】

【図22A】図22Aおよび22Bは、式(I)の化合物のSDD顆粒剤を形成する製造プロセスを示すスキームを示す図である。

【図22B】図22Aおよび22Bは、式(I)の化合物のSDD顆粒剤を形成する製造プロセスを示すスキームを示す図である。

【0144】

【図23】図23は、式(I)の化合物の50mg/mLの液状製剤1を形成する製造プロセスを示すスキームである。

【0145】

【図24】図24は、式(I)の化合物の50mg/mLの液状製剤2を形成する製造プロセスを示すスキームである。

【0146】

【図25】図25は、式(I)の化合物の遊離塩基の結晶形態IのXRPDスペクトルである。

【0147】

【図26】図26は、式(I)の化合物の遊離塩基の結晶形態IのDSCスペクトルである。

【0148】

【図27】図27は、式(I)の化合物のトシル酸塩の結晶形態1のXRPDスペクトルである。

【0149】

【図28】図28は、式(I)の化合物のトシル酸塩の結晶形態1のDSCおよびTGAスペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0150】

本明細書に記載されている通り、以下の式(I)：

10

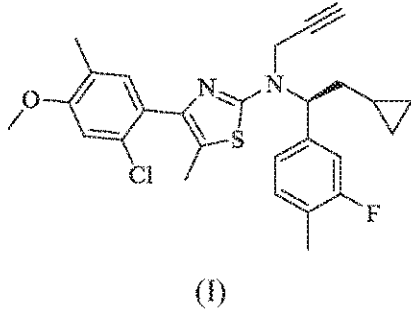
20

30

40

50

【化 8】



10

を有する、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、先天性副腎過形成を処置するのに有効であることが見出されている、選択的CRF1受容体アンタゴニストである。具体的には、式(I)の化合物は、先天性副腎過形成に関連する、いくつかのバイオマーカーを選択的に低下させることが見出されている。

【0151】

CAHに関する新生児スクリーニングは、生まれて最初の72時間以内に得られる、ヒールスティック毛細血管血検体における17-OHPレベルを測定するイムノアッセイによって行われる。血液試料は、市販の解離促進ランタニド蛍光イムノアッセイ(DELFI A; PerkinElmer, Waltham Massachusetts)によって、17-OHPについて分析される(White et al., J. Pediatr. 163:10-12 (2013))。米国における9つの州によって、生まれて8~14日の間に行われる、生化学的および分子遺伝子検査法を利用する二次スクリーニング検査が使用されており、さらに5つの州によって強力に推奨されている。生物化学的方法は、17-OHP、アンドロステンジオンおよび21-デオキシコルチゾールとコルチゾールとのステロイド比を測定する、有機溶媒抽出または液体クロマトグラフィーとその後のタンデム質量分析法によるイムノアッセイを含む(例えば、Speiser et al., Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010:494173, 2010を参照されたい)。遺伝子スクリーニングは、CAHに関連するCYP21A2突然変異を探索する。第2のスクリーニング法の追加は、米国ではあまり使用されていないが、全体的なスクリーニングプロセスの感度を潜在的に改善することができ、この場合、第1のスクリーニング単独の感度は、約72%である。

20

30

【0152】

新生児スクリーニングからの結果がない場合、古典的なCAHを有する女兒は、通常、両性的性器の存在があることを理由に特定される。男性は、誕生時に正常な性器を有し、したがって、新生児のスクリーニングが行われない限り、または他の医療的合併症に注意が向けられない限り、診断は行われない。CAHと最初に診断されず、かつ疾患の塩喪失型形態に罹患した幼児は、生まれて最初の数週間以内に、体重増加不良、嘔吐、カリウム過剰血症および低ナトリウム血症の状況にあると後から診断される。

40

【0153】

CAHの処置は、幼児から成人までにおいて、診断から様々な投薬を使用するホルモンおよびステロイドレベルの正常化に基づく。グルココルチコイドは、CAHにおける現行の標準処置であり、内因性コルチゾール欠乏の修正のため、およびアンドロゲン産生の向上を推進する下垂体からのACTHレベルの上昇を低下させるための両方に使用される。コルチゾール置換が不十分なアジソン病(副腎不全)の処置とは異なり、CAHの処置は、ACTH産生をやはり低下させて、その後のアンドロゲン過剰をやはり制御しなければならない。したがって、グルココルチコイド処置の目的は、女性における男性化および月経障害を予防するため、および男性における精巣副腎遺残腫瘍を阻害するため、コルチゾ

50

ール置換およびACTHの抑制を含む。ミネラルコルチコイド置換は、CAHの塩喪失型形態を有するそのような患者では、通常の血圧、電解質のバランスおよびボリュームステータスの維持のための正常な血漿中レニン活性を実現するために必要である。

【0154】

グルココルチコイド処置のレジメンは、正常な生理学を支持しなければならず、十分なコルチゾールが、強力なストレス応答（例えば、併発疾病、運動、低血圧）を引き起こし得る事象の間に利用可能となることをやはり確実にしなければならない。アンドロゲン産生を適切に抑制しようとする努力の一環としてグルココルチコイド過剰処置による医原性クッシング症候群、または処置不十分なアジソン症候群の発症を回避するために、注意深いモニタリングもまた必要である。

【0155】

ミネラルコルチコイドによる過剰処置は、高血圧を引き起こす恐れがある一方、処置不十分は、低血圧、塩喪失、倦怠感およびグルココルチコイドの必要量の増加をもたらす恐れがある。処置有効性をモニタリングする典型的な検査室試験は、17-OHP、アンドロステンジオン、テストステロン、レニン活性および電解質の血漿中濃度の測定を含む。

【0156】

CAHを有する成人患者は、肥満、高血圧およびインスリン抵抗性を含めた、心血管疾患のリスク因子の有病率の増大を有する（例えば、Kim et al., Semin. Reprod. Med. 27(4):316-21 (2009)を参照されたい）。小児および成人のCAH患者の大きなコホート（n=244）の研究により、様々なグルココルチコイド処置レジメンの処方を受けた患者は、不良なホルモン制御および上述の有害性転帰を依然として患うことが多いことが実証された（例えば、Finkelstein et al., J. Clin. Endocrinol Metab. 97(12):4429-38 (2012)を参照されたい）。

【0157】

CAHの処置には、グルココルチコイド（通常、子供ではヒドロコルチゾンであるが、成人では、多くの場合、デキサメタゾンなどの狭い治療指数を有する一層強力な薬剤）を用いて、および塩喪失型のために必要な場合、ミネラルコルチコイド（通常、フルドコルチゾン）を用いて、コルチゾール欠乏を正常化する努力が含まれる。しかし、アンドロゲン過剰の十分な抑制を実現するために必要なグルココルチコイドの用量は、通常、アジソン病を有する患者と同様に、コルチゾール置換単独の場合に使用される、正常な生理学的用量を十分に超える。グルココルチコイドへの曝露の増大は、CAH患者では、医原性クッシング症候群、心血管リスク因子の増大、グルコース不耐性および骨密度の低下をもたらす恐れがある（例えば、Elneceve et al., J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 21:1155-62 (2008); King et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 91(3):8656-59 (2006); Migeon et al., Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 30:193-206 (2001)を参照されたい）。最近、先天性副腎過形成の臨床的管理のための最良実践が、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Speiser, P.W., et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. November 2018, 103(11): 1-46)に公開されている。この論文は、その全体が参照により組み込まれている。

【0158】

コルチコトロピン放出因子（CRF）は、ヒツジの視床下部から分離され、41-アミノ酸ペプチドと特定された。CRFは、内分泌機能、神経機能および免疫系機能において、重大な変質を生じさせることが見出されている。CRFは、下垂体前葉からの、副腎皮質刺激ホルモン（「ACTH」）であるβ-エンドルフィンおよび他のプロ-オピオメラノコルチン（「POMC」）由来ペプチドの基底およびストレス誘発性放出の主要な生理学的調節因子であると考えられている（例えば、Vale et al., Scien

10

20

30

40

50

c e 2 1 3 : 1 3 9 4 - 1 3 9 7 , 1 9 8 1 を参照されたい)。C R F の分泌により、G - タンパク質共役型受容体のクラス B のファミリーのメンバーである C R F ₁ 受容体への結合を介して、下垂体前葉における副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞から A C T H の放出が引き起こされる。

【0159】

C R F の生理的重要性のため、重要な C R F ₁ 受容体結合活性を有する生物学的に活性な低分子であって、C R F ₁ 受容体を拮抗することが可能な低分子の開発は、依然として望ましい目標であり、不安症、うつ病、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害および物質乱用の処置のための現在進行中の研究および開発の対象となってきた。

【0160】

下垂体ホルモン A C T H は、視床下部コルチコトロピン放出因子 (C R F) の制御下で、副腎における、コレステロールの摂取を刺激して、ステロイド産生を開始するプレグネノロンの合成を推進する。副腎皮質は、3 つの領域からなり、これらの領域は、個別のクラスのホルモンを産生し、これらの多くが、この経路を介して、A C T H がコレステロールを動員することによって推進される。突然変異または欠失の結果としてのこれらの酵素の欠乏は基質濃度の向上を引き起こす。2 1 - ヒドロキシラーゼ遺伝子 (C Y P 2 1 A 2) における突然変異または欠失に起因する C A H の最も一般的な形態では、ステロイド前駆体、プロゲステロンおよび 1 7 - ヒドロキシプロゲステロン (1 7 - O H P) が蓄積するため、強力なアンドロゲンが副腎によって産生される。1 7 - O H P の血漿中レベルは、これらの場合における正常な濃度の 1 0 ~ 1 0 0 0 倍に到達し得る。これらの増大は、女性における男性化を引き起こす、アンドロゲン、具体的にはアンドロステンジオン、テストステロンおよびジヒドロキシテストステロンの過剰産生をもたらす。さらに、C A H における 2 1 - ヒドロキシラーゼ欠乏は、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド、具体的には、コルチゾールおよびアルドステロンの不十分な生合成を引き起こす。コルチゾールは、視床下部の C R F 分泌および下垂体 A C T H 放出の重大なネガティブフィードバック調節因子である。グルココルチコイド合成および放出の欠如は、視床下部および下垂体に及ぼす抑制をなくし、これにより、A C T H レベルが向上する。過度な A C T H 刺激は、副腎過形成をもたらす、束状帯および網状帯の肥大を引き起こす。

【0161】

定義

特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的および科学的用語はすべて、この開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。方法および物質は、本開示において使用するために本明細書に記載されている。当分野で公知の他の好適な方法および物質も使用することができる。物質、方法および実施例は、単なる例示であり、限定を意図するものではない。本明細書において言及されているすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリおよび他の参照は、それらの全体が参照により組み込まれている。矛盾する場合には、本明細書（定義を含む）が優先する。

【0162】

摂氏度として報告される、D S C、T G A または T_g に対する値の前につく用語「約」は、± 5 °C の許容可能な変動を有する。他のすべての例において、別段の指定がない限り、明記されている値の前につく用語「約」は、明記した値を含み、やはりまた、明記した値の ± 2 0 % を含み、より詳細には、明記した値の ± 1 0 %、± 5 %、± 2 % および ± 1 % の値を含む。

【0163】

より正確な記載を提示するため、本明細書における定量的表現の一部は、約 X 量 ~ 約 Y 量の範囲として列挙される。範囲が列挙されている場合、その範囲は、列挙されている上限および下限に限定されないが、むしろ約 X 量 ~ 約 Y 量までの全範囲、またはその任意の範囲を含むと理解される。

【0164】

「室温 (R o o m t e m p e r a t u r e)」または「室温 (R T)」とは、典型的

10

20

30

40

50

な検査室の周囲温度を指し、その温度とは、典型的には約 25℃である。

【0165】

「噴霧乾燥」とは、溶液またはスラリーから乾燥粉末を生成する方法を指す。溶液またはスラリーは霧化されるか、または溶媒を迅速かつ一様に蒸発させる、熱ガス、例えば空気もしくは窒素を用いて迅速に乾燥される。「噴霧乾燥分散体」とは、噴霧乾燥プロセスから得られた粉末を指す。

【0166】

用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、生物学的にまたはその他の望ましくない、ありとあらゆる溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。このような媒体および薬学的活性物質に関する薬剤の使用は、当分野で周知である。慣用的な媒体または薬剤のいずれも、活性成分と適合しない限りを除き、治療製剤におけるその使用が企図される。補助活性成分もまた、本製剤に配合され得る。さらに、当分野において一般的に使用されるものなどの、様々な賦形剤が含まれ得る。これらの化合物および他のこのような化合物は、文献、例えば、Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJに記載されている。医薬組成物における様々な構成成分を含ませる場合の考慮点は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。

【0167】

「対象」は、本明細書で使用する場合、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類または鳥、例えば、ニワトリ、および任意の他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【0168】

一部の実施形態では、対象は、処置されるおよび／または予防される疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験する、かつ／または示す。一部の実施形態では、対象は、先天性副腎過形成 (CAH) を有すると特定されているか、または診断されている。一部の実施形態では、対象は、CAHを有することが疑われている。一部の実施形態では、対象は、対象がCAHを有することを示す、臨床記録を有する（および、必要に応じて、臨床記録は、対象が、本明細書において提供されている組成物のいずれかを用いて処置されるべきであるということを示すものである）。一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【0169】

用語「小児対象」とは、本明細書で使用する場合、診断または処置の時点に、21歳未満である対象を指す。用語「小児の」とは、以下：新生児（誕生から生まれて最初の1か月まで）；幼児（1か月から2歳まで）；子供（2歳から12歳まで）；および青少年（12歳から21歳まで（以下に限定されないが、22歳の誕生日まで））を含む様々な部分集団にさらに分類することができる。Berhman et al., Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996; Rudolph et al., Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery et al., Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。一部の実施形態では、小児対象は、誕生から生まれて最初の28日まで、29日齢から2歳未満まで、2歳から12歳未満まで、または12歳から21歳まで（以下に限定されないが、22歳の誕生日まで）である。一部の実施形態では、小児対象は、誕生から生まれて最初の28日まで、29日齢～1歳未満、1か月齢～4か月齢未満、3か月齢～7か月齢未満、6か月齢～1歳未満、1歳～2歳未満、2歳～

3歳未満、2歳～7歳未満、3歳～5歳未満、5歳～10歳未満、6歳～13歳未満、10歳～15歳未満または15歳～22歳未満である。

【0170】

本明細書で使用する場合、用語「処置する」または「処置」とは、治療的手段または緩和手段を指す。有益な結果または所望の臨床結果は、以下に限定されないが、検出可能であるかまたは検出不可能であるかに関わらず、疾患または障害または状態に関連する症状の全体または一部の緩和、疾患の程度の低下、疾患の安定化（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延または緩徐、疾患状態の改善または緩和（例えば、疾患の1つまたは複数の症状）、および寛解（部分的または完全）を含む。「処置」はまた、処置を受けない場合に予想される生存と比べて、生存が延びることも意味することができる。

10

【0171】

用語「予防すること」とは、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されている疾患もしくは状態、またはそれらの症状の、発生、再発または拡大の全体的なまたは一部の予防を意味する。

【0172】

用語「投与」または「投与すること」とは、哺乳動物、鳥、魚または両生動物を含めた、脊椎動物または無脊椎動物への、ある投与量の化合物または医薬製剤を与える方法を指す。投与の好ましい方法は、様々な因子、例えば、医薬製剤の構成成分、疾患の部位および疾患の重症度に応じて様々となり得る。

【0173】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」は、所望の効果を実現するのに十分な、式（I）の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩の量、または式（I）の化合物を含む医薬組成物の量であり、疾患状態の性質および重症度、ならびに化合物の効力に応じて様々となり得る。治療作用は、疾患の症状の1つまたは複数のある程度の緩和であり、疾患の治癒を含むことができる。「治癒」は、活動性疾患の症状がなくなったことを意味する。しかし、疾患のある程度の長期的または恒久的な作用は、治癒が得られた後にさえ、存在することがあり得る（例えば、広範囲な組織損傷など）。

20

【0174】

用語「アモルファス」は、非結晶状態である固体状態にある固体を意味する。アモルファス固体は、分子の不規則配列であり、したがって、区別可能な結晶格子または単位格子を有さず、その結果、定義可能な長い範囲にわたる規則性を有さない。固体の固体状態形態は、偏向光学顕微鏡検査、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定（DSC）、または当業者に公知の他の標準技法によって決定することができる。

30

【0175】

本明細書で使用する場合、「1日の時間帯の時間」とは、ある時間帯の開始時間およびある時間帯の停止時間によって定義されるある期間を指す。これらの時間はすべて、試料が採取される現地時間を指す。「1日の時間帯の同じ時間」という言い回しは、対象から採取した試料を指す場合、例えば、午前8:15に採取した試料および午前9:15に採取した試料は、例えば、午前2時～午前10時または午前6時～午前10時という1日の時間帯の同じ時間に採取されると見なされることを意味する。

40

【0176】

方法

本開示は、先天性副腎過形成（CAH）を処置する方法に関する。本方法は、対象に治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、対象に、ポリマーおよび式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、治療有効量の本開示のSDDを投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、対象に、ポリマーおよび式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含むSDDを含む、治療有効量の本開示の医薬組成物を投与するステップを含む。

【0177】

50

先天性副腎過形成（CAH）を処置する方法であって、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与して、先天性副腎過形成に関連するバイオマーカーのレベルを正常化するまたは部分的に正常化するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、バイオマーカーのレベルを正常化または部分的に正常化することは、CAHを有さない対象に比べて、上昇したバイオマーカーのレベルを低下させること、または低下したバイオマーカーのレベルを向上させることを含む。

【0178】

それを必要とする対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を、先天性副腎過形成に関連する1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させるのに十分な量で投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、対象における、（a）17-ヒドロキシprogesteron（17-OHP）、（b）副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および（c）アンドロステジオンから選択される。

【0179】

一部の実施形態では、バイオマーカー（例えば、17-OHP、ACTHおよびアンドロステジオンのいずれか）のいずれかのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する前の1日の概日性放出の間に測定されるバイオマーカーのレベルと、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与した後のその日の概日性放出の間に測定されるバイオマーカーのレベルとを比較することによって判定される。式（I）の化合物の投与前の1日とは、少なくとも過去24時間以内に、式（I）の化合物の投与をまだ受けていない対象に適用する。

【0180】

一部の実施形態では、CAHに関連するバイオマーカーの概日性放出は、午前2時～午前10時の間に起こる。他の実施形態では、CAHに関連するバイオマーカーの概日性放出は、午前6時～午前10時の間に起こる。

【0181】

本明細書において開示されている方法のいずれかの一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容される塩は、夜間にまたは就寝前（すなわち、就寝時投与）に対象に投与される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、バイオマーカーの概日性放出の3～8時間前に投与される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、バイオマーカーの概日性放出の6～8時間前に投与される。概日性放出前の投与は、シフト労働者（例えば、夜間に働き、日中に睡眠をとる人）に適用されてもよく、この場合、投与は、必ずしも夜間に行われな

【0182】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、17-ヒドロキシprogesteronのレベルは、投与前レベルから、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも（at least）35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%または少なくとも60%低下する。一部の実施形態では、17-ヒドロキシprogesteronのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、17-ヒドロキシprogesteronのレベルは、少なくとも50%低下する。本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、17-ヒドロキシprogesteronのレベルは、投与前レベルから、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約55%～約90%または約60%～約90%の量、低下する。

【0183】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシprogesteronのレベルは、CAHを有さない対象の場合に予期される17-ヒドロキシprogesteronの範囲内のレベルにまで、すな

わち1, 000 ng/dL未満、または200 ng/dL未満に低下される。

【0184】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、投与前レベルから、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%または少なくとも60%低下する。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも40%低下する。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0185】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、投与前レベルから、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約55%～約90%または約60%～約90%の量、低下する。

【0186】

一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、CAHを有さない対象の場合に予期される副腎皮質刺激ホルモンの範囲内のレベルにまで低下する。

【0187】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、投与前レベルから、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%または少なくとも60%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも25%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも30%低下する。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも50%低下する。

【0188】

本明細書において提供される方法の一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、投与前レベルから、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約55%～約90%または約60%～約90%の量、低下する。

【0189】

一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、CAHを有さない対象の場合に予期されるアンドロステンジオンの範囲内のレベルにまで、すなわち200 ng/dL未満に低下する。

【0190】

同様に、古典的な先天性副腎過形成を有する対象における、多毛症、性的早熟、生殖能力問題、ざ瘡および成長機能障害から選択される1つまたは複数の症状の重症度を軽減する方法であって、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を対象におけるCAHの1つまたは複数のバイオマーカーを低減する、例えば対象におけるアンドロステンジオンを低減するのに十分な量で投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。成長機能障害は、例えば、加速された身長発育速度、加速された体重増加速度および/または加速された骨年齢を指すことができる。

【0191】

先天性副腎過形成を有する対象における先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを低下させる方法であって、対象に式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、先天性副腎過形成の1つまたは複数のバイオマーカーは、(a) 17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および(c) アンドロステンジオンから選択される。

【0192】

10

20

30

40

50

先天性副腎過形成を制御するために、先天性副腎過形成を有する対象に投与されるコルチコステロイドの投与量を低減する方法であって、対象に、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、グルココルチコイドである。

【0193】

先天性副腎過形成を有する対象における、グルココルチコイド処置の1つまたは複数の副作用の重症度を低減する方法であって、対象に式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。グルココルチコイド処置の長期作用は、当分野において十分に証明されている（例えば、Oray, M. et al. (2016): Long-term effect of glucocorticoids, Expert Opinion on Drug Safety. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743を参照されたい）。このような副作用は、あらゆる生物システム、例えば、筋骨格（例えば、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死およびミオパチー）、内分泌および代謝（例えば、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制）、胃腸管（例えば、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎）、心血管（例えば、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全）、皮膚（例えば、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症および脱毛）、神経病理学（例えば、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症およびせん妄）、眼科（例えば、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染および中心性漿液性脈絡網膜症）および免疫学的（例えば、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因および潜伏感染の再活性化）に関連する。

【0194】

したがって、一部の実施形態では、グルココルチコイド処置の副作用は、骨粗鬆症、骨の阻血性壊死、ミオパチー、高血糖症、糖尿病、脂質代謝異常、体重増加、クッシング症候群、クッシング様特徴、成長抑制、副腎抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸管出血、内臓穿孔、肝臓脂肪症、膵臓炎、高血圧、冠状動脈性心疾患、虚血性心疾患、心不全、皮膚粗鬆症、皮膚萎縮、斑状出血、紫斑、びらん、線条、創傷治癒の遅延、あざのできやすさ、ざ瘡、多毛症、脱毛、情緒変化、うつ病、高揚感、情緒不安定、過敏性、静座不能、不安症、認知機能障害、精神病、認知症、せん妄、白内障、緑内障、下垂、散瞳、日和見眼感染、中心性漿液性脈絡網膜症、細胞媒介性免疫の抑制、感染の素因、潜伏感染の再活性化およびそれらの任意の組合せから選択される。

【0195】

対象における先天性副腎過形成を処置する方法であって、

(i) 対象から得られた生体試料中の (a) 17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP)、(b) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および (c) アンドロステンジオンから選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定するステップ、

(ii) 1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを分析して、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルが先天性副腎過形成を有さない健常な対象と比較して上昇しているかどうかを判定するステップ、ならびに

(iii) 対象が、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇を有すると判定された場合、対象に式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

【0196】

一部の実施形態では、本方法は、(iv) 対象から得られた生体試料において、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与した後の1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定して、対象が、ステップ(i)の測定値と比べて、1つまたは複数のバイオマーカーの低下したレベルを有するかどうかを判定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、(v) 対象が1つまたは複数のバイオマーカーの低下した

レベルを有する場合、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与を継続するステップをさらに含む。

【0197】

一部の実施形態では、ステップ（i）および（iv）は、同様の様式で、かつ1日の時間帯の同じ時間内で、対象から採取された生体試料に行われる。一部の実施形態では、ステップ（i）および（iv）は、午前2時～午前10時のその日の時間帯の時間内に、対象から採取される生体試料に行われる。一部の実施形態では、ステップ（i）および（iv）は、午前6時～午前10時のその日の時間帯の時間内に、対象から採取される生体試料に行われる。

【0198】

一部の実施形態では、ステップ（i）および（iv）は、（a）17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）、（b）副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および（c）アンドロステジオンから選択される少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを測定するステップを含む。

【0199】

一部の実施形態では、ステップ（i）および（iv）は、（a）17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）、（b）副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および（c）アンドロステジオンのレベルを測定するステップを含む。

【0200】

一部の実施形態では、ステップ（i）は、17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）のレベルを測定するステップを含み、17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）のレベルが、1,000 ng/dLより高いまたはこれに等しい場合に上昇している。

【0201】

一部の実施形態では、ステップ（i）は、アンドロステジオンのレベルを測定するステップを含み、アンドロステジオンのレベルが、200 ng/dLよりも高い場合に上昇して。

【0202】

本開示の方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅰ）の化合物の遊離塩基の約25 mg～約150 mgに等価な量で投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、式（Ⅰ）の化合物の遊離塩基の約50 mgまたは約100 mgに等価な量で投与される。

【0203】

本明細書において開示されている本方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、遊離塩基形態で投与される。

【0204】

本明細書において開示されている本方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、1日1回投与される。

【0205】

同様に、小児対象における、CAHを処置する方法が本明細書において提供される。本方法は、小児対象に治療有効量の式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、小児対象に、ポリマーおよび式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、治療有効量の本開示のSDDを投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、小児対象に、ポリマーおよび式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含むSDDを含有する、治療有効量の本開示の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、小児対象は、新生児である。一部の実施形態では、小児対象は、幼児である。一部の実施形態では、小児対象は、子供である。一部の実施形態では、小児対象は、青少年である。

【0206】

本開示の方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその

10

20

30

40

50

塩は、摂食状態にある対象に投与される。用語「摂食状態」とは、本明細書で使用する場合、食物または栄養組成物を消費する約1時間前から食物または栄養組成物を消費して約1時間後までに、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを指す。用語「絶食状態」とは、本明細書で使用する場合、食物または栄養組成物の消費と式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与との間の少なくとも2時間の隙間を指す。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象に、栄養サプリメントまたは調合ミルク、食事代用飲料、液状食事サプリメントまたは高カロリー液状食などの食物または栄養組成物と共に投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象が食物または栄養組成物を消費する前の約1時間以内に、対象に投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象が食物または栄養組成物を消費した後の約1時間以内に、対象に投与される。好適な栄養組成物の例には、以下に限定されないが、調整粉乳、食事サプリメント、代用食事および水分補給用組成物が含まれる。一部の実施形態では、食物は、濃縮カロリーおよびタンパク質を含有する製品である。一部の実施形態では、栄養組成物は、幼児向けの腸溶性および非経口補助に利用される組成物、高齢者用の特殊調整粉乳、補給物、ならびに胃腸管の難事および／または吸収不良を有する人向けの補給物である。成人および小児の栄養調合ミルクは、当分野で周知であり、市販されている（例えば、Ross Products Division、Abbott Laboratories、Columbus、OhioのSimilac（登録商標）、Ensure（登録商標）、Jevity（登録商標）およびAlimentum（登録商標））。

【0207】

一部の実施形態では、本栄養組成物は、液状状態にある。栄養組成物のエネルギー密度は、液状状態にある場合、1mLあたり、約0.6Kcal～約3Kcalの範囲とすることができる。一部の実施形態では、本栄養組成物は、固体形態または粉末状態にある。固体形態または粉末状態にある場合、栄養補給物は、1グラムあたり約3～7Kcalなどの1グラムあたり約1.2～9Kcal超を含有することができる。

【0208】

一部の実施形態では、本栄養組成物は、食事代用バーである。例には、Power Bar（登録商標）、Glucerna（登録商標）バー、Choice DM（登録商標）バー、Ensure（登録商標）バーおよびBoost（登録商標）バーが含まれる。一部の実施形態では、本栄養組成物は、栄養シェークまたは食事代用飲料である。市販例には、Ensure（登録商標）という商標の成人用製品（Ensure（登録商標）Original、Ensure（登録商標）Plus、Ensure（登録商標）Enlive、Ensure（登録商標）High Protein、Ensure（登録商標）ClearおよびEnsure（登録商標）Lightなど）、Glucerna（登録商標）、Choice DM（登録商標）、Slim Fast（登録商標）、Pediasure（登録商標）、Glytrol（登録商標）およびResource（登録商標）が含まれる。一部の実施形態では、本栄養組成物は、Ensure（登録商標）Plusである。一部の実施形態では、本栄養組成物は、バニラ風味のEnsure（登録商標）Plusである。Ensure Plus（登録商標）は、14.7%のタンパク質、32%の脂肪および53.3%の炭水化物というカロリー分布を有する、1リットルあたり1500カロリーを含む高カロリー液状食事サプリメントである。

【0209】

開示されている方法の一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象に、8液量オンス（237mL）のEnsure（登録商標）Plusと共に投与される。一部の実施形態では、Ensure（登録商標）Plusは、バニラ風味付けされている。

【0210】

本方法の一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物の投与後に対象に投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または

薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物の投与前に対象に投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物の投与と同時に対象に投与される。

【0211】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象に投与され、次いで、栄養組成物が投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与して、約1分、約5分、約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約35分、約40分、約45分もしくは約60分後に、または前記値のいずれかによって定義されている範囲内に投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与して、1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分もしくは60分後に、または前記値のいずれかによって定義されている範囲内に投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与して30分以内に投与される。開示されている方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象に、8液量オンス（237 mL）のEnsure（登録商標）Plusと共に投与される。一部の実施形態では、Ensure（登録商標）Plusは、バニラ風味付けされている。

10

【0212】

一部の実施形態では、本栄養組成物は、対象に投与され、次いで、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、本栄養組成物を投与して、約1分、約5分、約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約35分、約40分、約45分もしくは約60分後に、または前記値のいずれかによって定義されている範囲内に投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、本栄養組成物を投与して、1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分もしくは60分後に、または前記値のいずれかによって定義されている範囲内に投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、栄養組成物を投与して30分以内に投与される。開示されている方法の一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、対象に、8液量オンス（237 mL）のEnsure（登録商標）Plusと共に投与される。一部の実施形態では、Ensure（登録商標）Plusは、バニラ風味付けされている。

20

30

【0213】

本方法の一部の実施形態では、食物の影響は、摂食状態と絶食状態において、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の間に観察される。用語「食物の影響」とは、本明細書で使用する場合、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、食事と同時にまたは摂食状態で対象に経口投与された場合、同じ式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が絶食状態で投与された場合の同じ値と比較すると、活性物質のAUC（曲線下面積AUC（0-t）および／またはAUC（0-∞））またはC_{max}（最大血漿中濃度またはピーク血漿中濃度）の相対差を指す。食物の影響（F）は、以下の通り計算される：

40

$$F\% = [(X_{\text{絶食}} - X_{\text{摂食}}) / X_{\text{絶食}}] \times 100$$

（式中、X_{摂食}およびX_{絶食}は、それぞれ、摂食状態および絶食状態における、AUC（AUC（0-t）および／またはAUC（0-∞））またはC_{max}の値である）。一部の実施形態では、食物の影響が増大したことまたはポジティブであることは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩が、摂食状態の対象に投与された場合に観察される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与により、食物の影響が増大するまたはこれがポジティブとなり、これにより、絶食状態に比べて、摂食状態に経口投与された場合にC_{max}および／またはAUCの増大が観察される。

【0214】

本方法の一部の実施形態では、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対

50

する比は、約 5～約 9、約 5～約 8、約 5～約 7、約 5～約 6、約 6～約 10、約 6～約 9、約 6～約 8、約 6～約 7、約 7～約 10、約 7～約 9、約 7～約 8、約 8～約 10、約 8～約 9 または約 8～約 10 などの、約 5～約 10 である。一部の実施形態では、摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比は、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9 もしくは約 10、または前記値のいずれかにより定義される範囲内にある。本方法の一部の実施形態では、摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比は、約 10～約 20 である。

【0215】

本方法の一部の実施形態では、摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比は、5～9、5～8、5～7、5～6、6～10、6～9、6～8、6～7、7～10、7～9、7～8、8～10、8～9 または 8～10 などの、5～10 である。一部の実施形態では、摂食状態における AUC の絶食状態における AUC に対する比は、5、6、7、8、9 もしくは 10、または前記値のいずれかにより定義される範囲内にある。

【0216】

本方法の一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約 5～約 9、約 5～約 8、約 5～約 7、約 5～約 6、約 6～約 10、約 6～約 9、約 6～約 8、約 6～約 7、約 7～約 10、約 7～約 9、約 7～約 8、約 8～約 10、約 8～約 9 または約 8～約 10 などの、約 5～約 10 である。一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9 もしくは約 10、または前記値のいずれかにより定義される範囲内にある。一部の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の平均 C_{max} は、絶食状態に比べて、摂食状態では約 1.5～約 3 倍高い。本方法の一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、5～9、5～8、5～7、5～6、6～10、6～9、6～8、6～7、7～10、7～9、7～8、8～10、8～9 または 8～10 などの、5～10 である。一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、5、6、7、8、9 もしくは 10、または前記値のいずれかにより定義される範囲内にある。一部の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の平均 C_{max} は、絶食状態に比べて、摂食状態では 1.5～3 倍高い。一部の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の平均 C_{max} は、絶食状態に比べて、摂食状態では約 2 倍高い。本方法の一部の実施形態では、摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比は、約 10～約 20 である。

【0217】

一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、食事と共に対象に投与される。一部の実施形態では、食事は、高脂肪、高カロリー食である。一部の実施形態では、食事は、低脂肪、低カロリー食である。一部の実施形態では、4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、食事を開始した後、約 5 分以内に投与される。一部の実施形態では、食事は、夕食である。一部の実施形態では、食事は、朝食である。

【0218】

一部の実施形態では、摂食状態は、高脂肪食と一緒にある。一部の実施形態では、摂食状態は、低脂肪食と一緒にある。FDA は、高脂肪食および低脂肪食に関する指針案を提示している ("Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry," U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

es, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 2019, Clinical Pharmacology)。表1は、FDAガイダンスによって提示されている試験食定義を示している。

【表1】

表1

食事タイプ	総 Kcal	脂肪		
		Kcal	グラム	パーセント
高脂肪	800-1000	500-600	55-65	50
低脂肪	400-500	100-125	11-14	25

10

【0219】

FDAガイダンスによって提示されている高脂肪食の組成が、表2に示されている。

【表2】

表2.高脂肪食の組成*

総カロリー	800-1000
タンパク質由来のカロリー	150
炭水化物由来のカロリー	250
脂肪由来のカロリー	500-600
高脂肪朝食の例	・バターで炒めた卵 2 個 ・ベーコン 2 切れ ・バター付きトースト 2 枚 ・ハッシュブラウンポテト 4 オンス ・全乳 8 オンス

20

30

*カロリーの 50 パーセントは、脂肪に由来する。含有量、体積および粘度が維持される場合、この食事を代用することができる。

【0220】

FDAガイダンスによって提示されている低脂肪食の組成が、表3に示されている。

40

50

【表 3】

表 3.低脂肪食の組成

総カロリー	400-500
脂肪(g)	250
脂肪由来のカロリーパーセント	25
低脂肪朝食の例*	・ミルク 8 オンス(脂肪は 1 パーセント) ・ゆで卵 1 個 ・水と共に調理した風味付け即席オートミール 1 パック

*この低脂肪朝食は 387 カロリーを含み、10 グラムの脂肪を有する。

【 0 2 2 1】

一部の実施形態では、高脂肪食は、全体で 8 0 0 ~ 1 0 0 0 K c a l および脂肪 5 0 0 ~ 6 0 0 K c a l を含有する。一部の実施形態では、低脂肪食は、全体で 4 0 0 ~ 5 0 0 K c a l および脂肪 1 0 0 ~ 1 2 5 K c a l を含有する。

【 0 2 2 2】

同様に、対象における、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の胃腸管吸収を改善する方法が本明細書において提供されている。本方法は、対象に本開示の医薬組成物を経口投与するステップを含み、改善は、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の経口投与に対するものである。一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【 0 2 2 3】

同様に、対象における、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の経口生体利用率を改善する方法が本明細書において提供されている。本方法は、対象に本開示の医薬組成物を経口投与するステップを含み、改善は、噴霧乾燥分散体として調製されていない式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の経口投与に対するものである。

【 0 2 2 4】

本明細書において提供されている方法の一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【 0 2 2 5】

同様に、それを必要とする対象における先天性副腎過形成（C A H）を処置する方法であって、対象に、本開示の医薬組成物を投与するステップを含み、医薬組成物が、治療有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、脂質性半固体製剤である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、液状製剤である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、摂食状態の対象に投与される。

【 0 2 2 6】

同様に、対象における先天性副腎過形成（C A H）を処置する方法における使用のための、本開示の医薬組成物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、対象は、摂食状態にある。

【 0 2 2 7】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、対象に栄養組成物と共に投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、約 3 0 % を超える脂肪含有率を有する、1 リットルあたり約 1 0 0 0 ~ 約 2 0 0 0 カロリーを含む液状食事サプリメントである。一部の実施形態では、本栄養組成物は、1 4 . 7 % のタンパク質、3 2 % の脂肪および 5 3 . 3 % の炭水化物というカロリー分布を有する、1 リットルあたり 1 5 0 0 カロリーを含む液状食事サブ

リメントである。一部の実施形態では、本栄養組成物は、約6～約12液量オンスの量で投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、約8液量オンスの量で投与される。一部の実施形態では、本栄養組成物は、医薬組成物を投与して30分以内に投与される。

【0228】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、陽性食物影響は、摂食状態および絶食状態における医薬組成物の経口投与を比較した場合の式(I)の化合物の C_{max} 、AUCまたはそれらの組合せに関して測定される。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約10～約20である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約10～約20である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1～約4または約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1～約4または約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1～約4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1～約4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1.5～約3である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1.5～約3である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1～4または5～10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、1～4または5～10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1～4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、1～4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1.5～3である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、1.5～3である。

【0229】

一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

【0230】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、経口投与向けに製剤化されており、経口投与されると、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約5～約10となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約5～約10となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約10～約20となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約10～約20となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1～約4または約5～約10となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1～約4または約5～約10となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1～約4となる摂食状態にお

けるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1～約4となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1.5～約3となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約1.5～約3となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1～4または5～10となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1～4または5～10となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1～4となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1～4となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1.5～3となる摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、1.5～3となる摂食状態における C_{max} の絶食状態における C_{max} に対する比を有する。

10

【0231】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、対象に食事と共に投与される。一部の実施形態では、食事は、高脂肪食である。一部の実施形態では、食事は、低脂肪食である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、食事を開始した後、約5分以内に投与される。一部の実施形態では、食事は、夕食である。一部の実施形態では、食事は、朝食である。

20

【0232】

一部の実施形態では、本医薬組成物の投与は、陽性食物影響を示す。一部の実施形態では、陽性食物影響は、摂食状態および絶食状態における医薬組成物の経口投与を比較した場合の式(I)の化合物の C_{max} 、AUCまたはそれらの組合せに関して測定される。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約10～約20である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約10～約20である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1～約4または約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1～約4または約5～約10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1～約4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1～約4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、約1.5～約3である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、約1.5～約3である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1～4または5～10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、1～4または5～10である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1～4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物の C_{max} の絶食状態における式(I)の化合物の C_{max} に対する比は、1～4である。一部の実施形態では、摂食状態における式(I)の化合物のAUCの絶食状態における式(I)の化合物のAUCに対する比は、1.5～3で

30

40

50

ある。一部の実施形態では、摂食状態における式 (I) の化合物の C_{max} の絶食状態における式 (I) の化合物の C_{max} に対する比は、1.5 ~ 3 である。

【0233】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法における使用のための、対応する式 (I) の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または式 (I) の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩を含む対応する医薬組成物が本明細書において提供される。

【0234】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法に使用する医薬の製造における、対応する式 (I) の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

10

【0235】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法に使用する医薬の製造における、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む対応する医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0236】

グルココルチコイド負荷、副腎アンドロゲンおよび前駆体の低下

グルココルチコイドは、コルチコステロイドのクラスであり、これはステロイドホルモンのクラスである。グルココルチコイドは、ほとんどすべての脊椎動物細胞に存在するグルココルチコイド受容体に結合するコルチコステロイドである。一部の実施形態では、対象は、ある用量のグルココルチコイドの投与を同時に受けている。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、酢酸フルドコルチゾンおよび酢酸デオキシコルチコステロンから選択される。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）である。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、コルチゾンである。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、プレドニゾンである。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。

20

【0237】

一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、ヒドロコルチゾン当量で測定される。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、ヒドロコルチゾン当量での生理学的投薬の正常上限値の倍数として測定される。いずれのグルココルチコイドも、正常なコルチゾール産生とほぼ同じグルココルチコイド効果を実現する用量で投与され得る。これは、生理学的置換または維持投薬と称される。

30

【0238】

一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に測定される生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に測定される、約 4 ~ 約 12 mg / m² / 日の生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に測定される、約 4 ~ 約 9 mg / m² / 日の生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に測定される、約 8 mg / m² / 日未満である生理学的用量である。

40

【0239】

一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に測定される生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に測定される、約 4 ~ 約 12 mg / m² / 日となる生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に測定される、

50

約 4 ～ 約 9 mg / m² / 日となる生理学的用量である。一部の実施形態では、グルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に測定される、約 8 mg / m² / 日未満となる生理学的用量である。

【 0 2 4 0 】

一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイドの用量は、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量である。一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に決定される。一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に決定される。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 2 ～ 約 16 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 4 ～ 約 12 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 5 ～ 約 11 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 6 ～ 約 10 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 7 ～ 約 9 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 4 ～ 約 9 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 8 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 12 mg / m² / 日である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 8 mg / m² / 日未満である。一部の実施形態では、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量は、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15 もしくは約 16 mg / m² / 日、または前記値のいずれかによって定義される範囲内である。

【 0 2 4 1 】

一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイド用量は、ヒドロコルチゾン当量での生理学的正常用量の正常上限値である。一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に決定される。一部の実施形態では、対象に同時に投与されるグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に決定される。一部の実施形態では、正常上限値は、正常な生理学的用量の 1.5 倍である。一部の実施形態では、正常上限値は、正常な生理学的用量の約 1.5 倍である。一部の実施形態では、正常上限値は、正常な生理学的用量の約 2 倍である。一部の実施形態では、正常上限値は、正常な生理学的用量の約 2.5 倍である。一部の実施形態では、正常上限値は、正常な生理学的用量の約 1.0、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 1.6、約 1.7、約 1.8、約 1.9、約 2.0、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9 または約 3.0 倍、または前記値のいずれかによって定義される範囲内である。

【 0 2 4 2 】

一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、約 10 % 低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、約 20 % 低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、約 30 % 低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式 (I) の

20

30

50

ド用量の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、約20%未満低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、約20%～約50%低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、約50%を超えて低下し、この場合、グルココルチコイド用量の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のグルココルチコイド用量に対するものである。

10

【0244】

一部の実施形態では、対象のグルココルチコイド用量は、前記値のいずれかによって定義される範囲内で低減される。

【0245】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも25%低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも50%低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の期間後、正常上限値の1.5倍未満である。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の期間後、正常限界内にある。

20

30

【0246】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約50%低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与の期間後、正常上限値の約1.5倍未満である。一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与の期間後、正常限界内にある。

40

【0247】

一部の実施形態では、対象の17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、前記値のいずれかによって定義される範囲内に低下する。

【0248】

一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学

50

的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも25%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも40%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも50%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、正常上限値の1.5倍未満である。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、正常限界内にある。

【0249】

一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約40%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約50%低下し、この場合、副腎皮質刺激ホルモンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の副腎皮質刺激ホルモンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約1.5倍未満である。一部の実施形態では、副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある。

【0250】

一部の実施形態では、対象の副腎皮質刺激ホルモンのレベルは、前記値のいずれかによって定義される範囲内に低下する。

【0251】

一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも25%低下し、この場合、アンドロステンジオンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも30%低下し、この場合、アンドロステンジオンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも50%低下し、この場合、アンドロステンジオンのレベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、正常上限値の1.5倍未満である。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるそ

の塩の投与期間の後に、正常限界内にある。

【0252】

一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、この場合、アンドロステンジオンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約30%低下し、この場合、アンドロステンジオンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約1.5倍未満である。一部の実施形態では、アンドロステンジオンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある。

10

【0253】

一部の実施形態では、対象のアンドロステンジオンのレベルは、前記値のいずれかによって定義される範囲内に低下する。

20

【0254】

一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも25%低下し、この場合、テストステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のテストステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも30%低下し、この場合、テストステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のテストステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、正常上限値の1.5倍未満である。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、正常限界内にある。

30

【0255】

一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約25%低下し、この場合、テストステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約30%低下し、この場合、テストステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、少なくとも約50%低下し、この場合、テストステロンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前のテストステロンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、テストステロン

40

50

のレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常上限値の約 1.5 倍未満である。一部の実施形態では、テストステロンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、正常限界内にある。

【0256】

一部の実施形態では、対象のテストステロンのレベルは、前記値のいずれかによって定義される範囲内に低下する。

【0257】

一部の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、少なくとも 50% 低下し、アンドロステンジオンのレベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、少なくとも 50% 低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の 17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、正常上限値の 1.5 倍未満であり、アンドロステンジオンのレベルは、正常上限値の 1.5 倍未満である。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、正常限界内にあり、アンドロステンジオンのレベルは、正常限界内にある。

【0258】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、少なくとも約 50% 低下し、アンドロステンジオンのレベルは、少なくとも約 50% 低下し、この場合、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルの低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の 17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルおよびアンドロステンジオンのレベルに対するものである。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、正常上限値の約 1.5 倍未満であり、アンドロステンジオンのレベルは、正常上限値の約 1.5 倍未満である。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後、17-ヒドロキシプロゲステロンのレベルは、正常限界内にあり、アンドロステンジオンのレベルは、正常限界内にある。

【0259】

一部の実施形態では、対象の 17-ヒドロキシプロゲステロンおよびアンドロステンジオンのレベルは、前記値のいずれかによって定義される範囲内に低下する。

【0260】

一部の実施形態では、対象は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に、グルココルチコイド負荷の低下を示し、この場合、グルココルチコイド負荷の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のグルココルチコイド負荷に対するものである。一部の実施形態では、生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能から選択される 1 つまたは複数の症状は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に改善され、1 つまたは複数の症状の改善は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の 1 つまたは複数の症状の状態に対するものである。

【0261】

一部の実施形態では、対象は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に、グルココルチコイド負荷の低下を示し、この場合、グルココルチコイド負荷の低下は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む

医薬組成物の投与前のグルココルチコイド負荷に対するものである。一部の実施形態では、生活の質、疲労、睡眠、インスリン抵抗性、耐糖能、グルコース制御、脂質代謝異常、高脂血症、骨密度、骨のターンオーバー、脂肪質量、体重、中心性肥満、血圧、多毛症重症度、月経周期性、精巣副腎静止腫瘍の制御および生殖能から選択されるグルココルチコイド負荷の1つまたは複数の症状は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与期間の後に改善され、1つまたは複数の症状の改善は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の投与前の1つまたは複数の症状の状態に対するものである。

【0262】

一部の実施形態では、対象におけるEuroQol5項目法5レベル（EQ-5D-5L）によって測定されるクオリティオブライフは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に改善され、この場合、EuroQol5項目法5レベル（EQ-5D-5L）の改善は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のEuroQol5項目法5レベル（EQ-5D-5L）結果に対するものである。

10

【0263】

一部の実施形態では、対象において、倦怠感、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、倦怠感の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の倦怠感に対するものである。

【0264】

一部の実施形態では、対象において、睡眠は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、睡眠の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の睡眠に対するものである。

20

【0265】

一部の実施形態では、対象において、インスリン抵抗性は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、インスリン抵抗性の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のインスリン抵抗性に対するものである。

【0266】

一部の実施形態では、対象において、耐糖能は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、耐糖能の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の耐糖能に対するものである。

30

【0267】

一部の実施形態では、対象において、グルコース制御は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、グルコース制御の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のグルコース制御に対するものである。

【0268】

一部の実施形態では、対象において、脂質代謝異常を反映する脂質レベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、脂質レベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の脂質レベルに対するものである。

40

【0269】

一部の実施形態では、対象において、高脂血症を反映する脂質レベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、脂質レベルの低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の脂質レベルに対するものである。

【0270】

一部の実施形態では、対象において、骨密度は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、骨密度の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の骨密度に対するものである。

50

【0271】

一部の実施形態では、対象において、骨ターンオーバーは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、骨ターンオーバーの向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の骨ターンオーバーに対するものである。

【0272】

一部の実施形態では、対象において、脂肪質量は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、脂肪質量の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の脂肪質量に対するものである。

【0273】

一部の実施形態では、対象において、体重は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、体重の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の体重に対するものである。

【0274】

一部の実施形態では、対象において、中心性肥満は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、中心性肥満の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の中心性肥満に対するものである。

【0275】

一部の実施形態では、対象において、血圧は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、血圧の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の血圧に対するものである。

【0276】

一部の実施形態では、対象において、多毛症の重症度は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に低下し、この場合、多毛症の重症度の低下は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の多毛症の重症度に対するものである。

【0277】

一部の実施形態では、対象において、月経周期性は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、月経周期性の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の月経周期性に対するものである。

【0278】

一部の実施形態では、対象において、精巣の副腎静止腫瘍の制御は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、精巣の副腎静止腫瘍の制御の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の精巣の副腎静止腫瘍の制御に対するものである。

【0279】

一部の実施形態では、対象において、生殖能は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、生殖能の向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の生殖能に対するものである。

【0280】

一部の実施形態では、対象において、性腺刺激ホルモンレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、性腺刺激ホルモンレベルの向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の性腺刺激ホルモンレベルに対するものである。

【0281】

一部の実施形態では、対象において、プロゲステロンレベルは、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、プロゲステロンレベルの向上は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のプロゲステロンレベルに対するものである。

【0282】

一部の実施形態では、対象において、精液レベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、精液レベルの向上は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前の精液レベルに対するものである。

【0283】

一部の実施形態では、対象において、LH（黄体形成ホルモン）レベルは、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与期間の後に向上し、この場合、LHレベルの向上は、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与前のLHレベルに対するものである。

【0284】

一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも約4週間である。一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも約24週間である。一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも約1年間である。一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも4週間である。一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも24週間である。一部の実施形態では、投与期間は、少なくとも1年間である。一部の実施形態では、投与期間は、約1日未満である。一部の実施形態では、投与期間は、約1、2、3、4、5、6もしくは7日間、または前記値のいずれかの範囲内にある。一部の実施形態では、投与期間は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23もしくは24週間、または前記値のいずれかの範囲内にある。一部の実施形態では、投与期間は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11もしくは12か月間、または前記値のいずれかの範囲内にある。比較測定は、好ましくは午前中に行われることが理解される。

【0285】

一部の実施形態では、対象は、小児対象である。一部の実施形態では、小児対象は、6歳未満または6歳に等しい。一部の実施形態では、小児対象は、6歳を超え、11歳未満である。一部の実施形態では、小児対象は、10歳を超え、15歳未満である。一部の実施形態では、小児対象は、14歳を超え、19歳未満である。

【0286】

一部の実施形態では、対象は、成人対象である。一部の実施形態では、対象は、18歳より高い。一部の実施形態では、対象は、女性である。一部の実施形態では、対象は、男性である。

【0287】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、本明細書に記載されている医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、実施例9に記載されている医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、実施例11に記載されている医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、実施例12に記載されている医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、実施例13に記載されている医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、塩酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩として投与される。

【0288】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、本明細書に記載されているp-トルエンスルホン酸塩として投与される。

【0289】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法における使用のための、対応する式（Ⅰ）の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または式（Ⅰ）の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩を含む対応する医薬組成物が本明細書において提供される。

【0290】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法に使用する医薬の製造における、対応する式（I）の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩の使用が本明細書において提供される。

【0291】

誤解を回避するため、同様に、本明細書に記載されている対応する方法に使用する医薬の製造における、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む対応する医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0292】

p-トルエンスルホン酸塩

一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンのp-トルエンスルホン酸塩である。

【0293】

一部の実施形態では、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンのp-トルエンスルホン酸塩は、結晶性塩である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、形態1を有する。

【0294】

一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、図27に実質的に示されているX線粉末回折パターンを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、図28に実質的に図示されているDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、図28に実質的に図示されている熱重量分析（TGA）サーモグラムを有する。

【0295】

一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、2シータ（±0.2度）に関して、9.1、11.3、13.2、16.3および21.1度から選択される少なくとも1つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、2シータ（±0.2度）に関して、9.1、11.3、13.2、16.3および21.1度から選択される少なくとも2つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、2シータ（±0.2度）に関して、9.1、11.3、13.2、16.3および21.1度から選択される少なくとも3つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、2シータ（±0.2度）に関して、9.1、11.3、13.2、16.3および21.1度から選択される少なくとも4つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、2シータ（±0.2度）に関して、9.1、11.3、13.2、16.3および21.1度において、特徴的なX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸結晶性塩は、示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムにおいて約156℃（22.2 J/g）で融解の開始を有する吸熱ピークを有する。

【0296】

脂質性半固体製剤

（a） 式（I）の化合物：

10

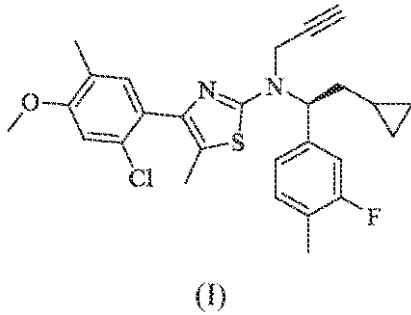
20

30

40

50

【化 9】



10

または薬学的に許容されるその塩、ならびに

(b) 油相ビヒクル、乳化剤、非イオン性界面活性剤および可溶化剤のうちの1種または複数種

を含む医薬組成物である、脂質性半固体制剤が本明細書において提供される。

【0297】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約1重量%～約20重量%の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約5重量%～約15重量%の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約10重量%の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20重量%の、または前記値のいずれかの範囲内にある式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

20

【0298】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、油相ビヒクルを含む。油相ビヒクルは、水との混和性に乏しい溶媒である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約1重量%～約50重量%の油相ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約20重量%～約50重量%の油相ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約35重量%～約45重量%の油相ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約39重量%の油相ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約35、36、37、38、39、40、41、42、43、44もしくは45重量%の、または前記値のいずれかの範囲内にある油相ビヒクルを含む。

30

【0299】

一部の実施形態では、油相ビヒクルは、中鎖トリグリセリド、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油およびtranscutolから選択される。一部の実施形態では、油相ビヒクルは、中鎖トリグリセリドである。一部の実施形態では、中鎖トリグリセリドは、Labrafac(商標) Lipophile WL1349である。一部の実施形態では、中鎖トリグリセリドは、ミグリオール812Nである。

40

【0300】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、乳化剤を含む。乳化剤は、エマルションの安定剤として働く化合物または物質である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約5重量%～約50重量%の乳化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約10重量%～約30重量%の乳化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約15重量%～約25重量%の乳化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約20重量%の乳化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30重量%の、または前記値のいずれかの範囲内にある乳化剤を含む。

50

【0301】

一部の実施形態では、乳化剤は、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油およびtranscutolから選択される。一部の実施形態では、乳化剤は、ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコールである。一部の実施形態では、ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコールは、L a b r a f a c（商標）PGである。

【0302】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、非イオン性界面活性剤を含む。非イオン性界面活性剤は、溶解度またはエマルジョン特性を改善するために加えられる製剤構成成分である、電荷を帯びていない親水性頭部および疎水性尾部を有する物質である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約5重量％～約50重量％の非イオン性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約10重量％～約30重量％の非イオン性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約15重量％～約25重量％の非イオン性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約19重量％の非イオン性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30重量％の、または前記値のいずれかの範囲内にある非イオン性界面活性剤を含む。

【0303】

一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、ポリソルベート80、ポリソルベート20、Gelucire、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、ポロキサマー、PEG-32ステアレートおよびPEG-32水添パーム油グリセリドから選択される。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ラウロイルポリオキシル-32グリセリドである。一部の実施形態では、ラウロイルポリオキシル-32グリセリドは、Gelucire（登録商標）44/14である。

【0304】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、可溶化剤を含む。可溶化剤は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の溶解を補助する溶媒である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約1重量％～約50重量％の可溶化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約1重量％～約20重量％の可溶化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約5重量％～約15重量％の可溶化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約11重量％の可溶化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20重量％の、または前記値のいずれかの範囲内にある可溶化剤を含む。

【0305】

一部の実施形態では、可溶化剤は、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネート、Gelucire、ラウロイルポリオキシル-32グリセリドおよびポロキサマーから選択される。一部の実施形態では、可溶化剤は、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネートである。一部の実施形態では、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネートは、Kolliphor（登録商標）TPGSである。一部の実施形態では、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネートは、ビタミンE／TPGS 260である。

【0306】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル

10

20

30

40

50

－N－プロパー２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 油相ビヒクル
- (c) 乳化剤
- (d) 非イオン性界面活性剤、および
- (e) 可溶化剤

を含む。

【０３０７】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約５重量％～約１５重量％の４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－N－〔（１S）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－N－プロパー２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約３５重量％～約４５重量％の油相ビヒクル
- (c) 約１５重量％～約２５重量％の乳化剤
- (d) 約１５重量％～約２５重量％の非イオン性界面活性剤、および
- (e) 約５重量％～約１５重量％の可溶化剤

を含む。

【０３０８】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約１０重量％の４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－N－〔（１S）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－N－プロパー２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約３９重量％の油相ビヒクル
- (c) 約２０重量％の乳化剤
- (d) 約１９重量％の非イオン性界面活性剤、および
- (e) 約１１重量％の可溶化剤

を含む。

【０３０９】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) ４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－N－〔（１S）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－N－プロパー２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミン

- (b) 中鎖トリグリセリド構成成分
- (c) ニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコール構成成分
- (d) ラウロイルポリオキシシル－３２グリセリド構成成分、および
- (e) ビタミンEポリエチレングリコールスクシネート構成成分

を含む。

【０３１０】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 約５重量％～約１５重量％の４－（２－クロロ－４－メトキシ－５－メチルフェニル）－N－〔（１S）－２－シクロプロピル－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）エチル〕－５－メチル－N－プロパー２－イニル－１，３－チアゾール－２－アミン

- (b) 約３５重量％～約４５重量％の中鎖トリグリセリド
- (c) 約１５重量％～約２５重量％のニカプリル酸／ニカプロン酸プロピレングリコール

(d) 約１５重量％～約２５重量％のラウロイルポリオキシシル－３２グリセリド、および

- (e) 約５重量％～約１５重量％のビタミンEポリエチレングリコールスクシネート

10

20

30

40

50

を含む。

【0311】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 約10重量%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミン

(b) 約39重量%の中鎖トリグリセリド

(c) 約20重量%のニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール

(d) 約19重量%のラウロイルポリオキシル-32グリセリド、および

(e) 約11重量%のビタミンEポリエチレングリコールスクシネート

を含む。

【0312】

一部の実施形態では、脂質性半固体医薬組成物は、約45℃において約15～約40センチポアズの間の粘度を有する。一部の実施形態では、脂質性半固体医薬組成物は、約45℃において約26～約30センチポアズの間の粘度を有する。一部の実施形態では、脂質性半固体医薬組成物は、約60℃において約5～約25センチポアズの間の粘度を有する。一部の実施形態では、脂質性半固体医薬組成物は、約60℃において約14～約18センチポアズの間の粘度を有する。

【0313】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムの組合せを含まない。

【0314】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムのうちの少なくとも1つを含まない。

【0315】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、結晶形態の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、アモルファス形態の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基として式(I)の化合物を含む。一部の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態は、形態Iである。

【0316】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、単位投薬形態で製剤化され、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約5mg～約200mgの量で存在する。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約75mg～約150mgの量の単位投薬形態で存在する。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約50mgの量の単位投薬形態で存在する。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約100mgの量の単位投薬形態で存在する。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約25mgの量の単位投薬形態で存在する。

【0317】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、サシェ剤、散剤、顆粒剤、コーティング粒子、コーティング錠剤、腸溶コーティング錠剤、腸溶コーティングカプセル剤、融解ストリップ剤または融解フィルム剤の形態にある。一部の実施形態では、本医薬組成物は、錠剤形態にある。一部の実施形態では、本医薬組成物は、カプセル剤形態にある。一部の実施形態では、剤形は、コーティングされている。

【0318】

一部の実施形態は、医薬組成物を調製する方法であって、

10

20

30

40

50

(a) 油相ビヒクル、乳化剤、非イオン性界面活性剤および可溶化剤の混合物を加熱するステップ

(b) 均一混合物になるまでステップ (a) の混合物を混合するステップ、ならびに

(c) 式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が溶解して組成物を形成するまで、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩をステップ (b) の均一混合物と混合するステップ

を含む、方法を提供する。

【0319】

一部の実施形態では、本方法は、

(d) カプセルシェルにステップ (c) の組成物をカプセル封入して、カプセル剤を形成するステップ、ならびに

(e) バンディング剤 (banding agent) およびバンディング溶媒 (banding solvent) の混合物中で、ステップ (d) のカプセル剤をバンディングするステップ

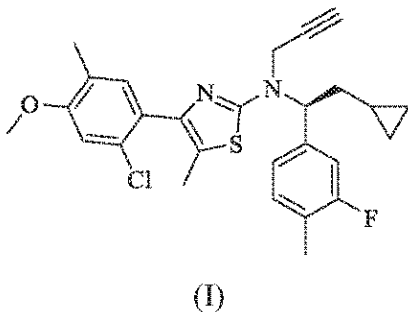
をさらに含む。

【0320】

液体製剤

(a) 式 (I) の化合物：

【化10】



または薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤、抗酸化剤および風味剤のうちの1種または複数種、ならびに

(c) 液状ビヒクル

を含む経口溶液剤形の医薬組成物が本明細書において提供される。

【0321】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約1 w/v % ~ 約50 w/v %の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約1 w/v % ~ 約10 w/v %の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約5 w/v %の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10 w/v %の、または前記値のいずれかの範囲内にある式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0322】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、甘味剤を含む。甘味剤は、味感を改善するために添加される製剤構成成分である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.01 w/v % ~ 約1.5 w/v %の甘味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.1 w/v % ~ 約0.5 w/v %の甘味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.15 w/v %の甘味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.1、0.2、0.3、0.4もしくは0.5 w/v %の、または前記値のいずれかの範囲内にある甘味剤を含む。

【0323】

一部の実施形態では、甘味剤は、サッカリン、スクロース、スクラロース、アスパルテーム、デキストロース、フルクトース、マルチトール、マンニトール、ソルビトールおよびアバンテームから選択される。一部の実施形態では、甘味剤は、サッカリンである。

【0324】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、抗酸化剤を含む。抗酸化剤は、酸化を予防することによって安定性を改善するために含まれる製剤構成成分である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.01w/v%~約1.5w/v%の抗酸化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.1w/v%~約0.5w/v%の抗酸化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.17w/v%の抗酸化剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.1、0.2、0.3、0.4もしくは0.5w/v%の、または前記値のいずれかの範囲内にある抗酸化剤を含む。

10

【0325】

一部の実施形態では、抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミンE TPGS、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、レシチン、tert-ブチルヒドロキノンおよびクエン酸から選択される。一部の実施形態では、抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエンである。

【0326】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、風味剤を含む。風味剤は、芳香により味感をマスクするために添加される製剤構成成分である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.01w/v%~約0.5w/v%の風味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.05w/v%~約0.2w/v%の風味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.10w/v%の風味剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19もしくは0.2w/v%の、または前記値のいずれかの範囲内にある風味剤を含む。

20

【0327】

一部の実施形態では、風味剤は、FONAオレンジ風味剤、FONAジューシー風味剤、FONAグレープ風味剤、Firmenich SAレモン風味剤、Firmenich Tetraromeオレンジ風味剤、IFFチェリー風味剤およびIFFグレープ風味剤から選択される。一部の実施形態では、風味剤は、FONAオレンジ風味剤である。

30

【0328】

液状ビヒクルは、経口投薬溶液としての送達目的のため、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を溶解することができる、または一部溶解することができる溶媒である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約50w/v%~約99.9w/v%の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約90w/v%~約99w/v%の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約92w/v%~約97w/v%の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約94.6w/v%の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99w/v%の、または前記値のいずれかの範囲内にある液状ビヒクルを含む。

40

【0329】

一部の実施形態では、液状ビヒクル剤は、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油およびtranscutolから選択される。一部の実施形態では、液状ビヒクルは、中鎖トリグリセリドである。一部の実施形態では、中鎖トリグリセリドは、Labrafac Lipophile WL1349である。

【0330】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、界面活性剤をさらに含む。界面活性剤は、溶解

50

度またはエマルション特性を改善するために添加される製剤構成成分である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 1 w / v % ~ 約 5 0 w / v % の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 1 0 w / v % ~ 約 3 0 w / v % の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 2 0 w / v % の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9 もしくは 3 0 w / v % の、または前記値のいずれかの範囲内にある界面活性剤を含む。

【0331】

一部の実施形態では、界面活性剤は、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ビタミンEポリエチレングリコールスクシネート、Gelucire、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、トウモロコシ油PEG-6エステルおよび水添パーム油/パーム核油PEG-6エステルから選択される。一部の実施形態では、界面活性剤は、オレオイルポリオキシル-6グリセリドである。一部の実施形態では、オレオイルポリオキシル-6グリセリドは、LABRAFIL M 1944CSである。

10

【0332】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 5 0 w / v % ~ 約 9 0 w / v % の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 7 0 w / v % ~ 約 8 0 w / v % の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 7 5 w / v % の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 7 4 . 6 w / v % の液状ビヒクルを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9 もしくは 8 0 w / v % の、または前記値のいずれかの範囲内にある液状ビヒクルを含む。

20

【0333】

一部の実施形態では、液状ビヒクルは、中鎖トリグリセリド、ニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油およびtranscutolから選択される。一部の実施形態では、液状ビヒクルは、中鎖トリグリセリドである。一部の実施形態では、中鎖トリグリセリドは、Labrafac Lipophile WL1349である。

30

【0334】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 甘味剤

(c) 抗酸化剤

(d) 風味剤、および

(e) 液状ビヒクル

40

を含む。

【0335】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、界面活性剤をさらに含む。

【0336】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w / v % ~ 約 6 w / v % の 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 0 . 2 w / v % の甘味剤

50

- (c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の抗酸化剤
- (d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の風味剤、および
- (e) 約 92 w/v % ~ 約 97 w/v % の液状ビヒクル

を含む。

【0337】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.15 w/v % の甘味剤
- (c) 約 0.17 w/v % の抗酸化剤
- (d) 約 0.1 w/v % の風味剤、および
- (e) 約 94.6 w/v % の液状ビヒクル

を含む。

【0338】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 4 w/v % ~ 約 6 w/v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の甘味剤
- (c) 約 0.1 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の抗酸化剤
- (d) 約 0.05 w/v % ~ 約 0.2 w/v % の風味剤、
- (e) 約 15 w/v % ~ 約 25 w/v % の界面活性剤、および
- (f) 約 70 w/v % ~ 約 80 w/v % の液状ビヒクル

を含む。

【0339】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約 5 w/v % の 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) 約 0.15 w/v % の甘味剤
- (c) 約 0.17 w/v % の抗酸化剤
- (d) 約 0.1 w/v % の風味剤、
- (e) 約 20 w/v % の界面活性剤、および
- (f) 約 75 w/v % の液状ビヒクル

を含む。

【0340】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - プロパー - 2 - イニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンまたは薬学的に許容されるその塩

- (b) サッカリン
- (c) ブチル化ヒドロキシトルエン
- (d) FONA オレンジ風味剤、および
- (e) 中鎖トリグリセリド

を含む。

10

20

30

40

50

【0341】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、オレオイルポリオキシシルー6グリセリドをさらに含む。

【0342】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約4w/v%~約6w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパー2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.1w/v%~約0.2w/v%のサッカリン

(c) 約0.1w/v%~約0.2w/v%のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約0.05w/v%~約0.2w/v%のFONAオレンジ風味剤、および

(e) 約92w/v%~約97w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む。

【0343】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約5w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパー2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.15w/v%のサッカリン

(c) 約0.17w/v%のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約0.1w/v%のFONAオレンジ風味剤、および

(e) 約94.6w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む。

【0344】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約4w/v%~約6w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパー2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.1w/v%~約0.2w/v%のサッカリン

(c) 約0.1w/v%~約0.2w/v%のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約0.05w/v%~約0.2w/v%のFONAオレンジ風味剤

(e) 約15w/v%~約25w/v%のオレオイルポリオキシシルー6グリセリド、および

(f) 約70w/v%~約80w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む。

【0345】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 遊離塩基の重量基準で、約5w/v%の4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-プロパー2-イニル-1, 3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩

(b) 約0.15w/v%のサッカリン

(c) 約0.17w/v%のブチル化ヒドロキシトルエン

(d) 約0.1w/v%のFONAオレンジ風味剤

(e) 約20w/v%のオレオイルポリオキシシルー6グリセリド、および

(f) 約75w/v%の中鎖トリグリセリド

を含む。

10

20

30

40

50

【0346】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基として式（I）の化合物を含む。

【0347】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、単位投薬形態で製剤化され、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約5 mg/mL～約200 mg/mLの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約75 mg/mL～約150 mg/mLの量の単位投薬形態で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約50 mg/mLの量の単位投薬形態で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約100 mg/mLの量の単位投薬形態で存在する。

10

【0348】

一部の実施形態では、液体医薬組成物は、約25℃において約1～約50センチポアズの間粘度を有する。

【0349】

一部の実施形態は、医薬組成物を調製する方法であって、

（a） 液状ビヒクルを甘味剤と混合するステップ

（b） ステップ（a）の混合物を抗酸化剤および風味剤と混合するステップ、

（c） 式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩をステップ（b）の混合物と混合するステップ、ならびに

20

（d） ステップ（c）の混合物を追加の部分の液状ビヒクルと混合するステップを含む、方法を提供する。

【0350】

一部の実施形態では、本方法のステップ（a）は、液状ビヒクルを甘味剤および界面活性剤と混合するステップを含む。

【0351】

噴霧乾燥分散体

本開示の方法および使用は、先天性副腎過形成（CAH）の処置における、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパー-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩の噴霧乾燥分散体（SDD）を投与するステップ、およびSDDの使用を含むことができる。

30

【0352】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体中の低溶解度薬物の水性環境中での濃度および生体利用率の増大は、SDDが、例えば、以下：（1）固体分散体を実質的に均一であること；（2）薬物が、実質的にアモルファスであること；（3）SDDが、比較的高い薬物搭載量を有すること；および（4）SDDが低残留溶媒含有率を有することを含む1つまたは複数の特性を示す場合に実現される。一部の実施形態では、分散体は、水性環境に投与されると、同一環境中の薬物の結晶形態の溶解度よりも大きな、水性環境中に少なくとも一時的に溶解した薬物濃度を実現する。この水性環境は、例えば、溶解試験媒体（例えば、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液）などの*in vitro*環境、または動物、例えばヒトの胃腸（GI）管などの*in vivo*環境とすることができる。一部の実施形態では、水性環境は、小腸および大腸などのより低いGI管である。

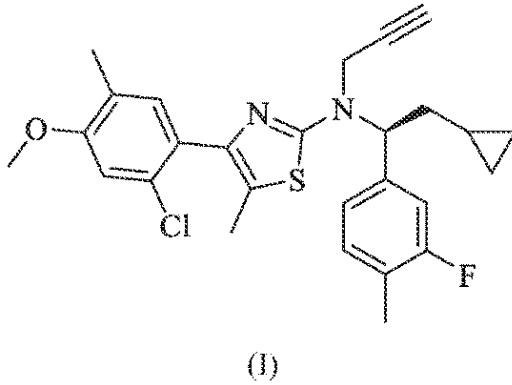
40

【0353】

ポリマー、および式（I）の構造：

50

【化 1 1】



10

または薬学的に許容されるその塩を有する化合物を含有する噴霧乾燥分散体が本開示に提供される。一部の実施形態では、SDDは、中性ポリマー、腸溶性ポリマーおよびピロリドンポリマーから選択されるポリマーを含む。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:1～約1:9である。

【0354】

一部の実施形態では、ポリマーは、中性ポリマーである。例えば、ポリマーは、任意の電荷を帯びた官能基を含まない。一部の実施形態では、中性ポリマーは、セルロースポリマーである。例えば、セルロースポリマーは、少なくとも1つのエステルおよび／またはエーテル連結置換基を有するポリマーであって、それぞれの置換基に対して、少なくとも0.05の置換度を有する、ポリマーとすることができる。好適な中性ポリマーの例には、以下に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）およびヒドロキシエチルセルロース（HEC）が含まれる。

20

【0355】

一部の実施形態では、ポリマーは、腸溶性ポリマーである。「腸溶性ポリマー」とは、本明細書で使用する場合、約7未満のpHを示す酸性条件下で、実質的に不溶性および／または実質的に安定なポリマー物質であって、約7またはそれより高いpHを示す条件下では、実質的に可溶性であるまたは分解し得る上記ポリマー物質である。好適な腸溶性ポリマーの例は、以下に限定されないが、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、セルロースアセテートスクシネート（CAS）、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、酢酸ビニル／無水マレイン酸のコポリマー、ビニルブチルエーテル／無水マレイン酸のコポリマー、スチレン／マレイン酸モノエステルのコポリマー、アクリル酸メチル／メタクリル酸のコポリマー、スチレン／アクリル酸のコポリマー、アクリル酸メチル／メタクリル酸／アクリル酸オクチルのコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルのコポリマー、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリルコポリマーおよびそれらの混合物を含む。一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、アミノメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマーおよびメタクリルコポリマーから選択される。一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、Evonik Industries（Essen, Germany）によって販売されている、Eudragit（登録商標）ポリマーである。一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、アミノメタクリレートコポリマーである。一部の実施形態では、アミノメタクリレートコポリマーは、Eudragit（登録商標）EPO/100である。

30

40

50

一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマーである。一部の実施形態では、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマーは、Eudragit（登録商標）RLPOである。一部の実施形態では、腸溶性ポリマーは、メタクリルコポリマーである。一部の実施形態では、メタクリルコポリマーは、Eudragit（登録商標）L100またはEudragit（登録商標）S100である。

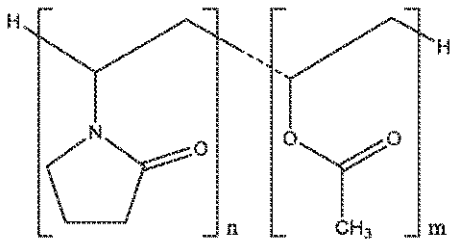
【0356】

一部の実施形態では、ポリマーは、ピロリドンポリマーである。例えば、ピロリドンポリマーは、PVPのホモポリマーおよびコポリマーならびにN-ビニルピロリドンのホモポリマーおよびコポリマーを含めた、ポリビニルピロリドン（PVP）またはポリビニルピロリドン酢酸ビニル（PVP/VA）などのビニルピロリドンポリマーとすることができる。一部の実施形態では、ピロリドンポリマーはPVP/VAである。一部の実施形態では、PVP/VAは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーである。一部の実施形態では、コポリマーは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを、重量基準で約40:60~約60:40または重量基準で約45:55~約55:45などの重量基準で約30:70~約70:30となる比で含む。一部の実施形態では、コポリマーは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを、約30:70、約35:65、約40:60、約45:55、約50:50、約55:45、約60:40、約65:35または約70:30となる重量比で含む。一部の実施形態では、コポリマーは、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを、約60:40となる重量比で含む。

【0357】

一部の実施形態では、ピロリドンポリマーは、以下の構造：

【化12】

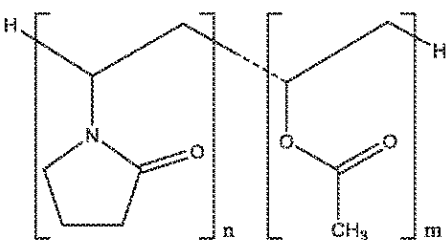


（式中、nの値は、mの値の約1~約2倍である）を有する。例えば、nの値は、mの値の約1倍、約1.05倍、約1.1倍、約1.15倍、約1.16倍、約1.2倍、約1.25倍、約1.3倍、約1.35倍、約1.4倍、約1.45倍、約1.5倍、約1.55倍、約1.6倍、約1.65倍、約1.7倍、約1.75倍、約1.8倍、約1.85倍、約1.9倍、約1.95倍もしくは約2倍の値、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の値とすることができる。一部の実施形態では、nの値は、mの値の約1.16倍である。一部の実施形態では、コポリマーは、コポビドンであり、nの値は、mの値の約1.16倍である。

【0358】

一部の実施形態では、ピロリドンポリマーは、以下の構造：

【化13】



（式中、nの値は、mの値の1~2倍である）を有する。例えば、nの値は、mの値の1

倍、1.05倍、1.1倍、1.15倍、1.16倍、1.2倍、1.25倍、1.3倍、1.35倍、1.4倍、1.45倍、1.5倍、1.55倍、1.6倍、1.65倍、1.7倍、1.75倍、1.8倍、1.85倍、1.9倍、1.95倍もしくは2倍の値、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の値とすることができる。一部の実施形態では、nの値は、mの値の1.16倍である。一部の実施形態では、コポリマーは、コポビドンであり、nの値は、mの値の1.16倍である。

【0359】

一部の実施形態では、開示されているSDDに使用されるポリマーは、ポリマーを含まないが、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶形態の等価量を含有する対照組成物に比べて、使用環境（例えば、水性環境）において、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のアモルファス形態の最大薬物濃度を向上するのに十分な量で存在する。一部の実施形態では、SDDが使用環境（例えば、水性環境）に一旦、導入されると、ポリマーは、対照組成物に比べて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の水中濃度が向上する。対照組成物は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の溶解度を実質的に影響を及ぼす可溶化剤または他の構成成分を含んでおらず、かつ式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、対照組成物中に固体形態で存在することを理解すべきである。

【0360】

SDDの一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:1～約1:9である。例えば、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:1～約1:8、約1:1～約1:7、約1:1～約1:6、約1:1～約1:5、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3、約1:1～約1:2、約1:1～約1:1.5、約1:1.5～約1:9または約1:2.5～約1:4とすることができる。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:9、約1:8、約1:7.5、約1:7、約1:6、約1:5、約1:4、約1:3、約1:2.5、約1:2、約1:1.5もしくは約1:1、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の重量比である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:9である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:1.5である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、約1:1である。

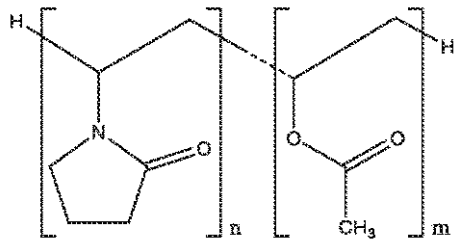
【0361】

SDDの一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:1～1:9である。例えば、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:1～1:8、1:1～1:7、1:1～1:6、1:1～1:5、1:1～1:4、1:1～1:3、1:1～1:2、1:1～1:1.5、1:1.5～1:9または1:2.5～1:4とすることができる。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:9、1:8、1:7.5、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2.5、1:2、1:1.5もしくは1:1、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の重量比である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:9である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:1.5である。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のポリマーに対する重量比は、1:1である。

【0362】

一部の実施形態では、は、噴霧乾燥分散体は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、ならびに以下の構造を有する1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーであるポリマー：

【化 1 4】

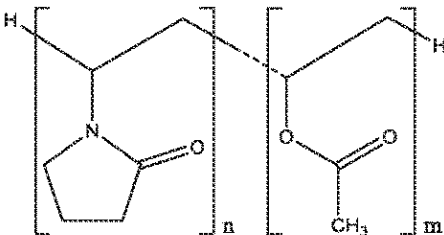


(式中、 n の値は、 m の値の約1～約2倍であり、コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを約60：40の重量比で含む)を含み、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のコポリマーに対する重量比は、約1：1～約1：9である。

【0363】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、ならびに以下の構造を有する1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーであるポリマー：

【化 1 5】



(式中、 n の値は、 m の値の1～2倍であり、コポリマーが、1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルを60：40の重量比で含む)を含み、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩のコポリマーに対する重量比は、1：1～1：9である。

【0364】

SDDの一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩およびポリマーは、一緒になって均一粒子を形成する。一部の実施形態では、粒子は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩およびポリマーを含む、実質的に均一な組成物である。本明細書で使用する場合、「実質的に均一な」とは、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が、ポリマー全体にできる限り均一に分散されており、ポリマーに分散している式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の固溶体と考えることができることを意味する。分散体は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩からなる集中したいくつかの領域を有する一方、分散体自体は、分散体を実質的に均一であることを実証する、単一ガラス転移温度(T_g)を有する。これは、2つの個別の T_g 、すなわち式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1つおよびポリマーの1つを一般に示す、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の純粋なアモルファス粒子および純粋なアモルファスポリマー粒子の単一物理混合物とは対照的である。「 T_g 」とは、本明細書で使用する場合、段階的な加熱を受けると、ガラス状態からゴム状態への比較的急速な(例えば、10～100秒)物理的変化を受ける、ガラス製材料である、特徴的な温度である。

【0365】

一部の実施形態では、粒子は、約5 μm ～約95 μm 、約5 μm ～約90 μm 、約5 μm ～約85 μm 、約5 μm ～約80 μm 、約5 μm ～約75 μm 、約5 μm ～約70 μm 、約5 μm ～約65 μm 、約5 μm ～約60 μm 、約5 μm ～約55 μm 、約5 μm ～約50 μm 、約5 μm ～約45 μm 、約5 μm ～約40 μm 、約5 μm ～約35 μm 、約5 μm ～約30 μm 、約5 μm ～約25 μm 、約5 μm ～約20 μm 、約5 μm ～約15 μm

50

m～約85 μ m、約85 μ m～約100 μ m、約85 μ m～約95 μ m、約85 μ m～約90 μ m、約90 μ m～約100 μ m、約90 μ m～約95 μ m、または約95 μ m～約100 μ mなどの、約5 μ m～約100 μ mの粒径分布(D値、D₅₀)を有する。一部の実施形態では、D₅₀は、約5 μ m、約10 μ m、約15 μ m、約16 μ m、約20 μ m、約25 μ m、約30 μ m、約35 μ m、約40 μ m、約45 μ m、約50 μ m、約55 μ m、約60 μ m、約65 μ m、約70 μ m、約75 μ m、約80 μ m、約85 μ m、約90 μ m、約95 μ mまたは約100 μ mである。一部の実施形態では、D₅₀は、約10 μ m、約11 μ m、約12 μ m、約13 μ m、約14 μ m、約15 μ m、約16 μ m、約17 μ m、約18 μ m、約19 μ mもしくは約20 μ m、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の値である。一部の実施形態では、D₅₀値は、約16 μ mである。D₅₀値は、当業者に周知の慣用的な粒径測定技法によって測定することができる。このような技法としては、例えば、沈降フィールドフロー分画、光子相関分光法、光散乱、レーザー回折およびディスク遠心分離が含まれる。

【0366】

一部の実施形態では、粒子は、5 μ m～95 μ m、5 μ m～90 μ m、5 μ m～85 μ m、5 μ m～80 μ m、5 μ m～75 μ m、5 μ m～70 μ m、5 μ m～65 μ m、5 μ m～60 μ m、5 μ m～55 μ m、5 μ m～50 μ m、5 μ m～45 μ m、5 μ m～40 μ m、5 μ m～35 μ m、5 μ m～30 μ m、5 μ m～25 μ m、5 μ m～20 μ m、5 μ m～15 μ m、5 μ m～10 μ m、10 μ m～100 μ m、10 μ m～95 μ m、10 μ m～90 μ m、10 μ m～85 μ m、10 μ m～80 μ m、10 μ m～75 μ m、10 μ m～70 μ m、10 μ m～65 μ m、10 μ m～60 μ m、10 μ m～55 μ m、10 μ m～50 μ m、10 μ m～45 μ m、10 μ m～40 μ m、10 μ m～35 μ m、10 μ m～30 μ m、10 μ m～25 μ m、10 μ m～20 μ m、10 μ m～15 μ m、15 μ m～100 μ m、15 μ m～95 μ m、15 μ m～90 μ m、15 μ m～85 μ m、15 μ m～80 μ m、15 μ m～75 μ m、15 μ m～70 μ m、15 μ m～65 μ m、15 μ m～60 μ m、15 μ m～55 μ m、15 μ m～50 μ m、15 μ m～45 μ m、15 μ m～40 μ m、15 μ m～35 μ m、15 μ m～30 μ m、15 μ m～25 μ m、15 μ m～20 μ m、20 μ m～100 μ m、20 μ m～95 μ m、20 μ m～90 μ m、20 μ m～85 μ m、20 μ m～80 μ m、20 μ m～75 μ m、20 μ m～70 μ m、20 μ m～65 μ m、20 μ m～60 μ m、20 μ m～55 μ m、20 μ m～50 μ m、20 μ m～45 μ m、20 μ m～40 μ m、20 μ m～35 μ m、20 μ m～30 μ m、20 μ m～25 μ m、25 μ m～100 μ m、25 μ m～95 μ m、25 μ m～90 μ m、25 μ m～85 μ m、25 μ m～80 μ m、25 μ m～75 μ m、25 μ m～70 μ m、25 μ m～65 μ m、25 μ m～60 μ m、25 μ m～55 μ m、25 μ m～50 μ m、25 μ m～45 μ m、25 μ m～40 μ m、25 μ m～35 μ m、25 μ m～30 μ m、30 μ m～100 μ m、30 μ m～95 μ m、30 μ m～90 μ m、30 μ m～85 μ m、30 μ m～80 μ m、30 μ m～75 μ m、30 μ m～70 μ m、30 μ m～65 μ m、30 μ m～60 μ m、30 μ m～55 μ m、30 μ m～50 μ m、30 μ m～45 μ m、30 μ m～40 μ m、30 μ m～35 μ m、35 μ m～100 μ m、35 μ m～95 μ m、35 μ m～90 μ m、35 μ m～85 μ m、35 μ m～80 μ m、35 μ m～75 μ m、35 μ m～70 μ m、35 μ m～65 μ m、35 μ m～60 μ m、35 μ m～55 μ m、35 μ m～50 μ m、35 μ m～45 μ m、35 μ m～40 μ m、40 μ m～100 μ m、40 μ m～95 μ m、40 μ m～90 μ m、40 μ m～85 μ m、40 μ m～80 μ m、40 μ m～75 μ m、40 μ m～70 μ m、40 μ m～65 μ m、40 μ m～60 μ m、40 μ m～55 μ m、40 μ m～50 μ m、40 μ m～45 μ m、45 μ m～100 μ m、45 μ m～95 μ m、45 μ m～90 μ m、45 μ m～85 μ m、45 μ m～80 μ m、45 μ m～75 μ m、45 μ m～70 μ m、45 μ m～65 μ m、45 μ m～60 μ m、45 μ m～55 μ m、45 μ m～50 μ m、50 μ m～100 μ m、50 μ m～95 μ m、50 μ m～90 μ m、50 μ m～85 μ m、50 μ m～80 μ m、50 μ m～75 μ m、50 μ m～70 μ m、50 μ m～65 μ m、50 μ m～60 μ m、50 μ m

～55 μm、55 μm～100 μm、55 μm～95 μm、55 μm～90 μm、55 μm～85 μm、55 μm～80 μm、55 μm～75 μm、55 μm～70 μm、55 μm～65 μm、55 μm～60 μm、60 μm～100 μm、60 μm～95 μm、60 μm～90 μm、60 μm～85 μm、60 μm～80 μm、60 μm～75 μm、60 μm～70 μm、60 μm～65 μm、65 μm～100 μm、65 μm～95 μm、65 μm～90 μm、65 μm～85 μm、65 μm～80 μm、65 μm～75 μm、65 μm～70 μm、70 μm～100 μm、70 μm～95 μm、70 μm～90 μm、70 μm～85 μm、70 μm～80 μm、70 μm～75 μm、75 μm～100 μm、75 μm～95 μm、75 μm～90 μm、75 μm～85 μm、75 μm～80 μm、80 μm～100 μm、80 μm～95 μm、80 μm～90 μm、80 μm～85 μm、85 μm～100 μm、85 μm～95 μm、85 μm～90 μm、90 μm～100 μm、90 μm～95 μm、または95 μm～100 μmなどの、5 μm～100 μmの粒径分布（D値、D₅₀）を有する。一部の実施形態では、D₅₀は、5 μm、10 μm、15 μm、16 μm、20 μm、25 μm、30 μm、35 μm、40 μm、45 μm、50 μm、55 μm、60 μm、65 μm、70 μm、75 μm、80 μm、85 μm、90 μm、95 μmまたは100 μmである。一部の実施形態では、D₅₀は、10 μm、11 μm、12 μm、13 μm、14 μm、15 μm、16 μm、17 μm、18 μm、19 μmもしくは20 μm、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の値である。一部の実施形態では、D₅₀値は、16 μmである。D₅₀値は、当業者に周知の慣用的な粒径測定技法によって測定することができる。このような技法としては、例えば、沈降フィールドフロー分画、光子相関分光法、光散乱、レーザー回折およびディスク遠心分離が含まれる。

【0367】

本開示のSDDは、低い残留溶媒含有率を有する。「残留溶媒含有率」とは、本明細書で使用する場合、噴霧乾燥器から出た直後の、噴霧乾燥後のSDD中に存在する溶媒の量を指す。SDD中の溶媒が存在すると、分散体のガラス転移温度（T_g）が低下する。一部の実施形態では、SDD中の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の移動度、およびそれが相分離して結晶化する性向は、SDD中の残留溶媒の量が低下するにつれて低下する。一部の実施形態では、SDDは、約5重量%以下または約1重量%以下などの、約10重量%以下の残留溶媒含有率を有する。例えば、SDDは、約2重量%、約1.9重量%、約1.8重量%、約1.7重量%、約1.6重量%、約1.5重量%、約1.4重量%、約1.3重量%、約1.2重量%、約1.1重量%、約1重量%、約0.9重量%、約0.8重量%、約0.7重量%、約0.6重量%、約0.5重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、約2重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、約1重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、約0.5重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、5重量%以下または1重量%以下などの、10重量%以下の残留溶媒含有率を有する。例えば、SDDは、2重量%、1.9重量%、1.8重量%、1.7重量%、1.6重量%、1.5重量%、1.4重量%、1.3重量%、1.2重量%、1.1重量%、1重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有することができる。一部の実施形態では、SDDは、2重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、1重量%未満の残留溶媒含有率を有する。一部の実施形態では、SDDは、0.5重量%またはそれ未満の残留溶媒含有率を有する。

【0368】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体中の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、実質的にアモルファスである。本明細書で使用する場合、「実質的にアモルファス」は、アモルファス形態にある式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の量が、少なくとも60重量%であること、および存在する結晶形態の量が、20重量%を超えないことを意味する。一部の実施形態では、分散体中の式（I）の化合物または薬学

10

20

30

40

50

的に許容されるその塩は、「ほとんど完全なアモルファス」であり、薬物の少なくとも90重量%がアモルファスであること、または結晶形態にある式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の量は、10重量%を超えないことを意味する。結晶性薬物の量は、粉末X線回折(PXRD)、走査型電子顕微鏡(SEM)分析、示差走査熱量測定(DSC)、偏光光学顕微鏡法(PLM)、または結晶性物質を検出するために使用される任意の他の標準的な定量的もしくは定性的測定によって測定することができる。いかなる理論によっても拘泥されることを望むものではないが、アモルファスまたは非結晶形態は、ポリマーと組み合わせられて、所望の位置、例えば腸において、より大きな溶解および吸収の容易さをもたらし、ポリマーを含まない式(I)の化合物の結晶形態と比べて、生体利用率が向上すると考えられる。

10

【0369】

噴霧乾燥分散体を調製するプロセス

本明細書に記載されているSDDなどの、ポリマーおよび式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する噴霧乾燥分散体を調製する方法が本開示において提供される。一部の実施形態では、本方法は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、およびポリマーを有機溶媒に溶解して溶液を形成するステップ、ならびに該溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥分散体を生成するステップであって、噴霧乾燥により、式(I)の化合物およびポリマーの均一粒子が形成される、ステップを含む。一部の実施形態では、噴霧乾燥によって得られる生成物は、溶媒または溶媒混合物を除去するために乾燥される。一部の実施形態では、有機溶媒は、アセトンである。

20

【0370】

本明細書において開示されているSDDは、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、1つまたは複数のポリマーおよび適切な溶媒または溶媒混合物を含む混合物を噴霧乾燥することによって得ることができる。噴霧乾燥は、例えば、固体および溶媒または溶媒混合物を含有する液状混合物の噴霧化、および溶媒または溶媒混合物の除去を含む。噴霧化は、例えば、2流体ノズル、または圧力ノズル、またはエレクトロソニックノズルにより、または回転式ディスク上で行われ得る。

【0371】

噴霧乾燥により、液状フィードは乾燥微粒子形態に変換される。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、液体フィード溶液の液滴噴霧体への噴霧化、および乾燥チャンバ中、液滴の熱空気またはガスへの接触を含む。噴霧乾燥されることになる組成物は、選択された噴霧乾燥装置を使用して噴霧化され得る、任意の溶液、粗い懸濁物、スラリー、コロイド状分散液またはペーストとすることができる。一部の実施形態では、本組成物は、濁りがなく、不溶固体を含まない溶液である。一部の実施形態では、噴霧剤は、回転式(ホイール式)またはノズル噴霧器のどちらか一方により生成される。液滴からの水分蒸発および乾燥粒子の形成は、制御温度および気流条件下で進む。市販のタイプの装置を使用して、噴霧乾燥を行うことができる。例えば、市販の噴霧乾燥器は、Buchi Ltd. およびNiro(例えば、Niroにより製造されているスプレー乾燥器のPSDライン)によって製造される。噴霧乾燥の技法および方法はまた、Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); and Marshall, "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)に見出すことができる。

30

40

【0372】

一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約40℃～約100℃、例えば、約60℃～約80℃または約70℃～約75℃の入口温度で行われる。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約40℃、約45℃、約50℃、約55℃、約60℃、約70℃、約72℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃もしくは約100℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の入口温度で行われる。一部の実施形態では、入口温度は、約

50

60℃～約80℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約61℃、約63℃、約65℃、約67℃、約69℃、約71℃、約73℃、約75℃、約77℃、約79℃、約81℃、約83℃もしくは約85℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の入口温度で行われる。一部の実施形態では、入口温度は、約72℃である。

【0373】

一部の実施形態では、噴霧乾燥は、40℃～100℃、例えば、60℃～80℃または70℃～75℃の入口温度で行われる。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、70℃、72℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃もしくは100℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の入口温度で行われる。一部の実施形態では、入口温度は、60℃～80℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、61℃、63℃、65℃、67℃、69℃、71℃、73℃、75℃、77℃、79℃、81℃、83℃もしくは85℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の入口温度で行われる。一部の実施形態では、入口温度は、72℃である。

10

【0374】

一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約20℃～約75℃、例えば、約25℃～約50℃または約30℃～約40℃の出口温度で行われる。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約20℃、約25℃、約30℃、約35℃、約40℃、約45℃、約50℃、約55℃、約60℃、約65℃、約70℃もしくは約75℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の出口温度で行われる。一部の実施形態では、出口温度は、約25℃～約45℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、約24℃、約26℃、約28℃、約30℃、約32℃、約34℃、約36℃、約38℃、約40℃、約42℃、約44℃もしくは約46℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の出口温度で行われる。一部の実施形態では、出口温度は、約35℃である。

20

【0375】

一部の実施形態では、噴霧乾燥は、20℃～75℃、例えば、25℃～50℃または30℃～40℃の出口温度で行われる。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、20℃、25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃もしくは75℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の出口温度で行われる。一部の実施形態では、出口温度は、25℃～45℃である。一部の実施形態では、噴霧乾燥は、24℃、26℃、28℃、30℃、32℃、34℃、36℃、38℃、40℃、42℃、44℃もしくは46℃、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の出口温度で行われる。一部の実施形態では、出口温度は、35℃である。

30

【0376】

一部の実施形態では、本方法は、噴霧乾燥分散体の形成後に有機溶媒を除去するステップを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、SDDを乾燥することによって除去される。一部の実施形態では、流動床乾燥法、真空乾燥法、トレイ乾燥法、マイクロ波乾燥法、回転式ドラム乾燥法またはバイコニカル真空乾燥法などの二次乾燥プロセスを使用して、有機溶媒などの残留溶媒を薬学的に許容されるレベルにまで除去または低減する。一部の実施形態では、SDDは、対流トレイ乾燥器を用いて乾燥される。

【0377】

一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、約0.2 g/mL未満または約0.15 g/mL未満のかさ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成される均一粒子は、約0.19 g/mL、約0.18 g/mL、約0.17 g/mL、約0.16 g/mL、約0.15 g/mL、約0.14 g/mL、約0.13 g/mL、約0.12 g/mL、約0.11 g/mL、約0.1 g/mL、約0.09 g/mL、約0.08 g/mL、約0.07 g/mL、約0.06 g/mLもしくは約0.05 g/mL、または前記値のいずれかによって定義される範囲内のかさ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、0.2 g/mL未満または0.15 g/mL未満のかさ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成される均一粒子は、0.19 g/mL、0.18 g/mL、0.17 g/mL

40

50

、0.16 g/mL、0.15 g/mL、0.14 g/mL、0.13 g/mL、0.12 g/mL、0.11 g/mL、0.1 g/mL、0.09 g/mL、0.08 g/mL、0.07 g/mL、0.06 g/mLもしくは0.05 g/mL、または前記値のいずれかによって定義される範囲内のかさ密度を有する。用語「かさ密度」とは、本明細書で使用する場合、粉末の特性を指し、この材料の多数の粒子の質量を粉末が占有する総体積によって除算したものとして定義される。総体積は、粒子体積、粒子間空隙体積および粒子内細孔体積を含む。

【 0 3 7 8 】

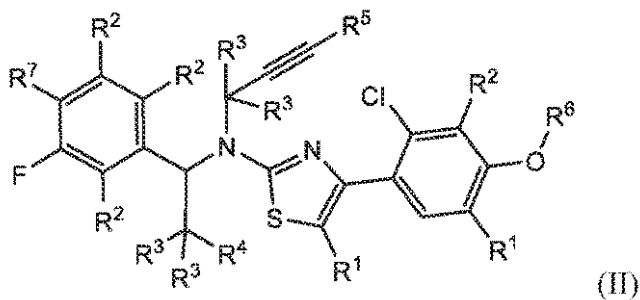
一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、約 0.3 g/mL 未満または約 0.25 g/mL 未満のタップ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、約 0.29 g/mL 、約 0.28 g/mL 、約 0.27 g/mL 、約 0.26 g/mL 、約 0.25 g/mL 、約 0.24 g/mL 、約 0.23 g/mL 、約 0.22 g/mL 、約 0.21 g/mL 、約 0.2 g/mL もしくは約 0.19 g/mL 、または前記値のいずれかによって定義される範囲内にあるタップ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、 0.3 g/mL 未満または 0.25 g/mL 未満のタップ密度を有する。一部の実施形態では、本開示の方法によって生成した均一粒子は、 0.29 g/mL 、 0.28 g/mL 、 0.27 g/mL 、 0.26 g/mL 、 0.25 g/mL 、 0.24 g/mL 、 0.23 g/mL 、 0.22 g/mL 、 0.21 g/mL 、 0.2 g/mL もしくは 0.19 g/mL 、または前記値のいずれかによって定義される範囲内にあるタップ密度を有する。用語「タップ密度 (tap density)」または「タップ密度 (tapped density)」は、本明細書で使用する場合、粉末の密度の尺度を指す。医薬品粉末のタップ密度は、タップ密度試験装置を使用して決定され、この装置は、衝撃力および振動数を固定して粉末を軽くたたくよう設定されている。米国薬局方法によるタップ密度は、タップ数の線形プログレーションによって決定される。

【 0 3 7 9 】

重水素化化合物

同様に、以下の式 (II) の構造を有する化合物：

【化 1 6】



または薬学的に許容されるその塩（式中、

R^1 はそれぞれ、独立して、 $C(R^A)_3$ であり、

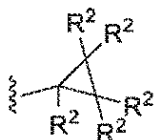
R^A はそれぞれ、独立して、水素または重水素であり、

R^2 はそれぞれ、独立して、水素または重水素であり、

R^3 はそれぞれ、独立して、水素または重水素であり、

R^4 は、

【化 1 7】



であり、

R^5 は、水素または重水素であり、

R^6 は、 $C(R^A)_3$ であり、

R^7 は、 $C(R^B)_3$ であり、 R^A 、 R^B 、 R^2 、 R^3 および R^5 のうちの少なくとも 1 つは、重水素である）が、本明細書において開示されている。

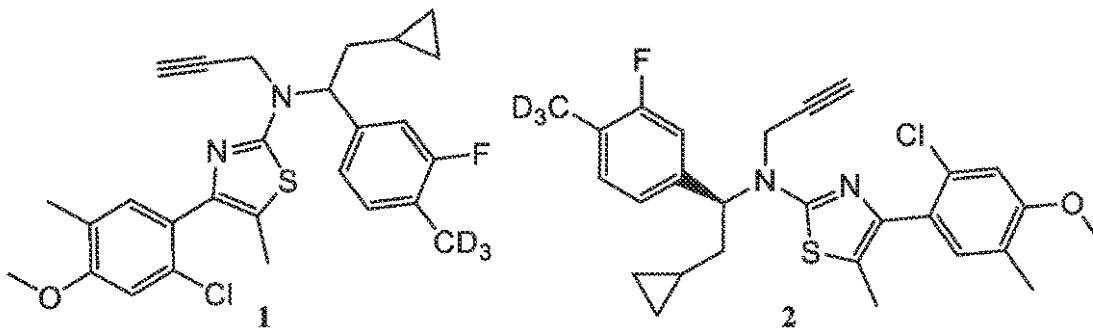
【0380】

本明細書において提供されている化合物に関すると、特定の原子位置が、重水素または「D」または「d」を有すると指定されている場合、その位置における重水素の存在量は、重水素の天然の存在量（これは、約 0.015 % である）よりも実質的に大きいことが理解される。重水素を有すると指定されている位置は、通常、ある種の実施形態では、指定した各重水素位置において、少なくとも 3500（52.5 % 重水素取込み）、少なくとも 4000（60 % 重水素取込み）、少なくとも 4500（67.5 % 重水素取込み）、少なくとも 5000（75 % 重水素取込み）、少なくとも 5500（82.5 % 重水素取込み）、少なくとも 6000（90 % 重水素取込み）、少なくとも 6333.3（95 % 重水素取込み）、少なくとも 6466.7（97 % 重水素取込み）、少なくとも 6600（99 % 重水素取込み）または少なくとも 6633.3（99.5 % 重水素取込み）となる最小の同位体濃縮係数を有する。

【0381】

一部の実施形態では、式（II）の化合物は、以下のうちの 1 つ、または薬学的に許容されるその塩：

【化18-1】



10

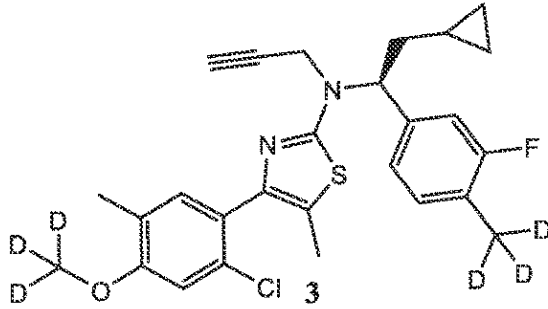
20

30

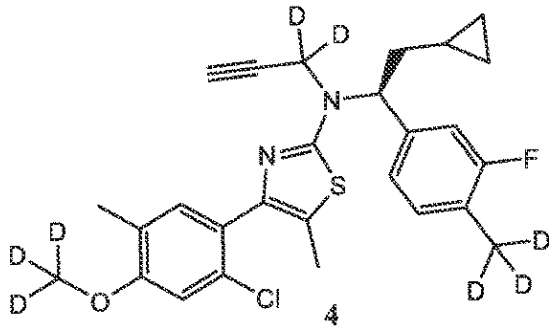
40

50

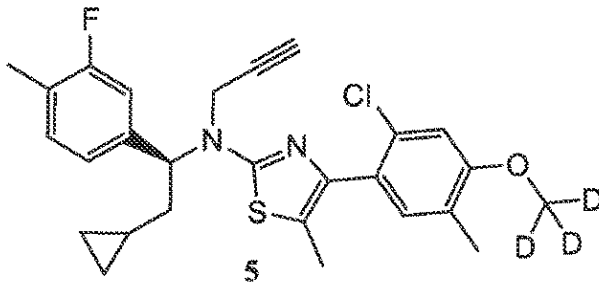
【化 18-2】



10



20



とすることができる。

30

【0382】

医薬組成物

本明細書において開示されている方法および使用は、式（I）の化合物を医薬組成物として投与するステップを含むことができる。

【0383】

本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む医薬組成物で投与される。

40

【0384】

同様に、本明細書に記載されている方法のいずれかにおける使用のための、4-（2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル）-N-〔（1S）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）エチル〕-5-メチル-N-プロパ-2-イニル-1,3-チアゾール-2-アミンまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0385】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、例えば実施例1に指定されている、式（I）の化合物の噴霧乾燥分散体を含まない医薬組成物を投与するステップを含む。したがって、一部の実施形態では、本医薬組成物は、以下のポリマー：ヒ

50

ドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート-L (HPMCAS-L) ; ポリビニルピロリドン酢酸ビニル64 (PVP/VA64) ; HPMCAS-M ; およびメチルメタクリレートコポリマー (1:1) (Eudragit (登録商標) L100) のいずれも含まない。

【0386】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、実施例9に記載されている、参照製剤ではない医薬組成物を投与するステップを含む。したがって、一部の実施形態では、本医薬組成物は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (Labrafac (登録商標) Lipophile, Gattefosse, France) ; ニカプリル酸 (dicrapolate) / ニカブロン酸プロピレングリコール (Labrafac (登録商標) PG, Gattefosse, France) ; オレオイルポリオキシル-6グリセリド (Labrafil (登録商標) M1944CS, Gattefosse, France) ; ポリソルベート20 ; ポリオキシルヒマシ油 (Kolliphor (登録商標) RH40, BASF, Germany) ; ポリオキシル15ヒドロキシステアレート (Kolliphor (登録商標) HS15, BASF, Germany) ; ラウロイルポリオキシル-32グリセリド (Gelucire (登録商標) 44/14, Gattefosse, France) ; d-α-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート (TPGS) ; およびジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標), Gattefosse, France) から選択される賦形剤の少なくとも3つを含まない。

【0387】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、実施例9に記載されている製剤である医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、実施例11に記載されている製剤である医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、実施例12に記載されている製剤である医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法および使用は、実施例13に記載されている製剤である医薬組成物を投与するステップを含む。

【0388】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、ポリマーおよび式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む噴霧乾燥分散体を含む。

【0389】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、式(I)の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むSDDを含む。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約20%~約85%、約20%~約80%、約20%~約75%、約20%~約70%、約20%~約65%、約20%~約60%、約20%~約55%、約20%~約50%、約20%~約45%、約20%~約40%、約20%~約35%、約20%~約30%、約20%~約25%、約25%~約90%、約25%~約85%、約25%~約80%、約25%~約75%、約25%~約70%、約25%~約65%、約25%~約60%、約25%~約55%、約25%~約50%、約25%~約45%、約25%~約40%、約25%~約35%、約25%~約30%、約30%~約90%、約30%~約85%、約30%~約80%、約30%~約75%、約30%~約70%、約30%~約65%、約30%~約60%、約30%~約55%、約30%~約50%、約30%~約45%、約30%~約40%、約30%~約35%、約35%~約90%、約35%~約85%、約35%~約80%、約35%~約75%、約35%~約70%、約35%~約65%、約35%~約60%、約35%~約55%、約35%~約50%、約35%~約45%、約35%~約40%、約40%~約90%、約40%~約85%、約40%~約80%、約40%~約75%、約40%~約70%、約40%~約65%、約40%~約60%、約40%~約55%、約40%~約50%、約40%~約45%、約45%~約90%、約45%~約85%、約45%~約80%、約45%~約75%、約45%~約70%、約

45%～約65%、約45%～約60%、約45%～約55%、約45%～約50%、約50%～約90%、約50%～約85%、約50%～約80%、約50%～約75%、約50%～約70%、約50%～約65%、約50%～約60%、約50%～約55%、約55%～約90%、約55%～約85%、約55%～約80%、約55%～約75%、約55%～約70%、約55%～約65%、約55%～約60%、約60%～約90%、約60%～約85%、約60%～約80%、約60%～約75%、約60%～約70%、約60%～約65%、約65%～約90%、約65%～約85%、約65%～約80%、約65%～約75%、約65%～約70%、約70%～約90%、約70%～約85%、約70%～約80%、約70%～約75%、約75%～約90%、約75%～約85%、約75%～約80%、約80%～約90%、約80%～約85%、または約85%～約90%w/wなどの、組成物の約20%～約90%w/wの量で医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約40%～約90%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約40%～約80%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約60%～約80%w/wの量で医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約80%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約13%w/wなどの、組成物の約1%～約20%w/wの量で医薬組成物中に存在する。

【0390】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、式(I)の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むSDDを含む。一部の実施形態では、SDDは、組成物の20%～85%、20%～80%、20%～75%、20%～70%、20%～65%、20%～60%、20%～55%、20%～50%、20%～45%、20%～40%、20%～35%、20%～30%、20%～25%、25%～90%、25%～85%、25%～80%、25%～75%、25%～70%、25%～65%、25%～60%、25%～55%、25%～50%、25%～45%、25%～40%、25%～35%、25%～30%、30%～90%、30%～85%、30%～80%、30%～75%、30%～70%、30%～65%、30%～60%、30%～55%、30%～50%、30%～45%、30%～40%、30%～35%、35%～90%、35%～85%、35%～80%、35%～75%、35%～70%、35%～65%、35%～約60%、35%～55%、35%～50%、35%～45%、35%～40%、40%～90%、40%～85%、40%～80%、40%～75%、40%～70%、40%～65%、40%～60%、40%～55%、40%～50%、40%～45%、45%～90%、45%～85%、45%～80%、45%～75%、45%～70%、45%～65%、45%～60%、45%～55%、45%～50%、50%～90%、50%～85%、50%～80%、50%～75%、50%～70%、50%～65%、50%～60%、50%～55%、55%～90%、55%～85%、55%～80%、55%～75%、55%～70%、55%～65%、55%～60%、60%～90%、60%～85%、60%～80%、60%～75%、60%～70%、60%～65%、65%～90%、65%～85%、65%～80%、65%～75%、65%～70%、70%～90%、70%～85%、70%～80%、70%～75%、75%～90%、75%～85%、75%～80%、80%～90%、80%～85%、または約85%～90%w/wなどの、組成物の20%～90%w/wの量で医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の40%～90%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の40%～80%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の60%～80%w/wの量で医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の80%w/wの量で存在する。一部の実施形態では、SDDは、組成物の約13%w/wなどの、組成物の約1%～約20%w/wの量で医薬組成物中に存在する。

【0391】

本明細書に開示されている医薬組成物（例えば、SDDを含む組成物）の一部の実施形

10

20

30

40

50

態では、薬学的に許容される賦形剤は、充填剤、滑沢剤およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、本医薬用賦形剤は、流動促進剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤およびそれらの組合せからなる群から選択される。

【0392】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、充填剤を含む。一部の実施形態では、充填剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、界面活性剤およびそれらの組合せの中から選択される。

【0393】

一部の実施形態では、充填剤は、サッカライド（例えば、糖、デンプンおよびセルロース）、ゼラチン、炭酸カルシウムおよび合成ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポロキサマー（例えば、ポロキサマー188、ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのコポリマー））を含む。例示的な充填剤には、以下に限定されないが、グルコース、スクロース、ラクトース、デンプン（デンプングリコール酸ナトリウムなどの加工デンプン（例えば、ExploTab（登録商標）を含む）、キシリトール、デキストリン、サッカロース、ソルビトール、マンニトール（例えば、Parteck（登録商標）M200（約50 μm～約500 μmの平均粒径を有するマンニトール）またはParteck（登録商標）M100（212 μm未満の平均粒径を有するマンニトール））、セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、水素化植物油、鉱物油、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、安息香酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、アルギン酸（alginic acid）、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）、ケイ酸カルシウムおよびイオン交換樹脂が含まれる。例示的なセルロース充填剤には、微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）PH-101（約50 μmの平均粒径を有する微結晶セルロース）またはAvicel（登録商標）PH200（約180 μmの平均粒径を有する微結晶セルロース））、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。例示的な充填剤には、90 μm～130 μmの平均粒径、または10 μm～30 μmの平均粒径を有するものなどの架橋ポリビニルピロリドンが含まれる。当業者に公知の他の充填剤も、本明細書に記載されている医薬組成物に製剤化した場合、有用なものとして企図される。

【0394】

一部の実施形態では、充填剤は、結合剤である。結合剤は、粘着性ミックスと一緒にになった、医薬品有効成分（例えば、ポリマーおよび式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する噴霧乾燥分散体）および不活性成分を保持する薬剤を含む。例示的な結合剤には、以下に限定されないが、グルコース、スクロース、ラクトース、デンプン（デンプングリコール酸ナトリウムなどの加工デンプン（ExploTab（登録商標）を含む）、キシリトール、デキストリン、サッカロース、ソルビトール、マンニトール（例えば、Parteck（登録商標）M200（約50 μm～約500 μmの平均粒径を有するマンニトール）、Parteck（登録商標）M100（212 μm未満の平均粒径を有するマンニトール））、ゼラチン、ガムトラガカント、アカシア粘液、セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレートおよびデンプングリコール酸ナトリウムが含まれる。例示的なセルロース充填剤には、微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）PH-101（約50 μmの平均粒径を有する微結晶セルロース）またはAvicel（登録商標）PH200（約180 μmの平均粒径を有する微結晶セルロース））、セルロースエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロースデンプン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチ

10

20

30

40

50

ルセルローズが含まれる。例示的なポリビニルピロリドン充填剤には、K o l l i d o n（登録商標）C L（ $90\mu\text{m}\sim 130\mu\text{m}$ の平均粒径を有するクロスポビドン）またはK o l l i d o n（登録商標）C L - S F（ $10\mu\text{m}\sim 30\mu\text{m}$ の平均粒径を有するクロスポビドン）などの架橋ポリビニルピロリドンが含まれる。当業者に公知の他の結合剤も、本明細書に記載されている組成物に製剤化した場合、有用なものとして企図される。

【0395】

一部の実施形態では、充填剤は希釈剤である。好適な希釈剤には、以下に限定されないが、ラクトース、マンニトール、イソマルト、スクロース、デキストロースおよびソルビトールが含まれる。

【0396】

一部の実施形態では、充填剤は崩壊剤である。崩壊剤には、例えば、医薬品有効成分（例えば、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩）の一層迅速な放出を促進するため、水性環境において、製剤の崩壊を促進する任意の作用剤を含む。例示的な崩壊剤には、以下に限定されないが、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウムなどのデンプンおよび加工デンプン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩、ポリビニルピロリドン、ベントナイト、メチルセルローズ、寒天、カルボキシメチルセルローズ、クロスポビドン、炭酸水素塩を含むクエン酸などの酸-炭酸塩起泡システム、およびイオン交換樹脂が含まれる。当業者に公知の他の崩壊剤も、本明細書に記載されている組成物に製剤化した場合に有用なものとして企図される。

【0397】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、崩壊剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $1\text{w}/\text{w}\%$ ～約 $30\text{w}/\text{w}\%$ の崩壊剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $5\text{w}/\text{w}\%$ ～約 $15\text{w}/\text{w}\%$ の崩壊剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $10\text{w}/\text{w}\%$ の崩壊剤を含む。一部の実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドンおよび炭酸水素ナトリウムから選択される。一部の実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。

【0398】

一部の実施形態では、充填剤は流動促進剤である。流動促進剤は、粉末もしくは顆粒、または両方の流動性を改善するために使用され得る。流動促進剤には、以下に限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素または水和二酸化ケイ素などの二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、マグネシウムアルミノメタシリケート、タルク、デンプン、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸および二酸化ケイ素エアロゲルが含まれる。

【0399】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、流動促進剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $0.1\text{w}/\text{w}\%$ ～約 $5\text{w}/\text{w}\%$ の流動促進剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $0.1\text{w}/\text{w}\%$ ～約 $1\text{w}/\text{w}\%$ の流動促進剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 $0.67\text{w}/\text{w}\%$ の流動促進剤を含む。一部の実施形態では、流動促進剤は、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素およびタルクから選択される。一部の実施形態では、流動促進剤は、ケイ酸カルシウムである。

【0400】

一部の実施形態では、充填剤は、界面活性剤、湿潤剤、可溶化剤またはそれらの組合せである。例には、以下に限定されないが、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、セトマクロゴール1000などのマクロゴールエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、T w e e n（登録商標））、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ドデシル硫酸ナトリウム、チロキサポール（スペリノンまたはトリトンとしても公知である、アルキルアリールポリエーテルアルコールタイプの非イオン性液体ポリマー）が含まれる。他の例に

10

20

30

40

50

は、以下に限定されないが、ポロキサマー（エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマーである Pluronic（登録商標）F68、F127およびF108など）、およびポリキサミン（polyxamine）（プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続付加から誘導される四官能性ブロックコポリマー（BASFから入手可能）である Tetronic（登録商標）908（Poloxamine（登録商標）908としても公知である）など）、デキストラン、レシチン、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル（スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルである Aerosol（登録商標）OT（American Cyanamidから入手可能）など）、ラウリル硫酸ナトリウムである Duponol（登録商標）P（DuPontから入手可能）、アルキルアリアルポリエーテルスルホネートである Triton（登録商標）X-200（Rohm and Haasから入手可能である）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである Tween（登録商標）20および Tween（登録商標）80（ICI Specialty Chemicalsから入手可能）、ポリエチレングリコールである Carbowax（商標）3550および934（Union Carbideから入手可能である）、ステアリン酸スクロースとニステアリン酸スクロースとの混合物である Crodesta（商標）F-110、および Crodesta（商標）SL-40（どちらも、Croda Inc. から入手可能である）および SA90HCO（これは、化学式 $C_{18}H_{37}-CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ を有する）が含まれる。

【0401】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、充填剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約30w/w%～約99w/w%の充填剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約50w/w%～約90w/w%の充填剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約75.5w/w%の充填剤を含む。一部の実施形態では、充填剤は、マンニトール、微結晶セルロース、ラクトース、デンプン、イソマルト、ケイ化微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、マルトデキストリンおよびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、充填剤は、マンニトールおよび微結晶セルロースの組合せである。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約30w/w%～約80w/w%のマンニトールを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約50w/w%～約60w/w%のマンニトールを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約56w/w%のマンニトールを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約1w/w%～約50w/w%の微結晶セルロースを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約10w/w%～約30w/w%の微結晶セルロースを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約20w/w%の微結晶セルロースを含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約56w/w%のマンニトールおよび約20w/w%の微結晶セルロースを含む。

【0402】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、滑沢剤を含む。滑沢剤は、加工中の摩擦を低下させるため、および成分が一緒に塊になるのを防止するために医薬製剤に添加される作用剤である。例示的な滑沢剤には、以下に限定されないが、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、植物性ステアリン、アジピン酸、ワックス状脂肪酸（ベヘン酸グリセリルなど）、水素化植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ヒカゲノカズラ、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、sterotex、モノステアリン酸グリセロール、フマル酸ステアリルナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、安息香酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムが含まれる。当業者に公知の他の滑沢剤も、本明細書に記載されている組成物に製剤化した場合に有用なものとして企図される。

【0403】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、滑沢剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約0.1w/w%～約10w/w%の滑沢剤を含む。一部の実施形態では、本医

薬組成物は、約 0.1 w/w%～約 1 w/w%の滑沢剤を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、約 0.5 w/w%の滑沢剤を含む。一部の実施形態では、医薬品用滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリルおよびタルクから選択される。一部の実施形態では、滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウムである。

【0404】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩およびポリマーを含む噴霧乾燥分散体

(b) 流動促進剤

(c) 充填剤、および

(d) 崩壊剤

を含む。

【0405】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩およびポリマーを含む、約 1 w/w%～約 20 w/w%の噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.1 w/w%～約 1 w/w%の流動促進剤

(c) 約 50 w/w%～約 90 w/w%の充填剤、および

(d) 約 5 w/w%～約 0.2 w/w%の崩壊剤

を含む。

【0406】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩およびポリマーを含む、約 1.3 w/w%の噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.67 w/w%の流動促進剤

(c) 約 75.5 w/w%の充填剤、および

(d) 約 10 w/w%の崩壊剤

を含む。

【0407】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 実施例3の噴霧乾燥分散体

(b) ケイ酸カルシウム

(c) マンニトールおよび微結晶セルロースの組合せ、ならびに

(d) クロスカルメロースナトリウム

を含む。

【0408】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 実施例3の約 1 w/w%～約 20 w/w%の噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.1 w/w%～約 1 w/w%のケイ酸カルシウム

(c) 約 50 w/w%～約 60 w/w%のマンニトールおよび約 10 w/w%～約 30 w/w%の微結晶セルロース、ならびに

(d) 約 5 w/w%～約 0.2 w/w%のクロスカルメロースナトリウム

を含む。

【0409】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、

(a) 実施例3の約 1.3 w/w%の噴霧乾燥分散体

(b) 約 0.67 w/w%のケイ酸カルシウム

(c) 約 56 w/w%のマンニトールおよび約 20 w/w%の微結晶セルロース、ならびに

10

20

30

40

50

(d) 約10w/w%のクロスカルメロースナトリウムを含む。

【0410】

追加の賦形剤は、本開示の医薬製剤に含まれ得る。賦形剤のさらなる例には、以下に限定されないが、顔料、着色剤、着香剤、保存剤および甘味剤が含まれる。風味剤および着色剤は、製剤の味感または外観を改善するために添加され得る。医薬組成物に使用される保存剤の例は、ベンジルアルコールまたはフェノールアルコールなどの芳香族アルコール、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンCおよびセレンなどの抗酸化剤、システインおよびメチオニンなどのアミノ酸、クエン酸およびクエン酸ナトリウム、またはメチルパラベンおよびプロピルパラベンなどの合成保存剤である。甘味剤は、とりわけ、チュアブル錠剤またはシロップ様液体において、成分を一層、口あたりよくするために添加され得る。

10

【0411】

同様に、本開示の医薬組成物などの医薬組成物を調製する方法が提供される。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に記載されている噴霧乾燥分散体を1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば本明細書に記載されている薬学的に許容される賦形剤と組み合わせるステップを含む。

【0412】

一部の実施形態では、医薬組成物を調製する方法は、

(a) 本明細書に記載されている噴霧乾燥分散体を流動促進剤とブレンドするステップ、

20

(b) ステップ(a)のブレンドを充填剤および崩壊剤とさらにブレンドするステップ

(c) ステップ(b)のブレンドをスクリーニングして、凝集物を粉碎し、ブレンドの均一性を補助するステップ

(d) ステップ(c)の顆粒内ブレンドをさらにブレンドするステップ

(e) ローラ圧縮により、ステップ(d)の顆粒内ブレンドを圧縮して、顆粒剤を形成するステップ、ならびに

(f) ローラ圧縮からのリボンを経由してステップ(e)の顆粒剤へとミル粉碎するステップを含む。

【0413】

一部の実施形態では、噴霧乾燥分散体は、実施例3に記載されている噴霧乾燥分散体である。

30

【0414】

本開示の医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。経口剤形中の組成物を調製する際に、通常の医薬品用媒体のいずれかが使用され得る。例えば、散剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤および錠剤などの固形経口調製物の場合、好適な担体および添加物には、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。好適な結合剤には、非限定的に、デンプン、ゼラチン、天然糖（グルコースまたはベータラクトースなど）、コーン甘味剤、天然および合成ガム（アカシア、トラガカントなど）、またはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤としては、非限定的に、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

【0415】

経口医薬剤形は、固体、ゲルまたは液体とすることができる。一部の実施形態では、剤形は、固形剤形である。一部の実施形態では、固形剤形は、丸剤、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤、顆粒剤、散剤、サシェ剤、融解ストリップ剤または融解フィルム剤である。一部の実施形態では、固形剤形は、コーティングされている。一部の実施形態では、コーティング剤は、腸溶コーティング剤、糖コーティング剤またはフィルムコーティング剤である。一部の実施形態では、固形剤形は、コーティング粒子、コーティング錠剤、腸溶コーティング錠剤または腸溶コーティングカプセル剤である。一部の実施

50

形態では、固形剤は、丸剤または錠剤である。経口錠剤のタイプは、圧縮剤、チュアブルロゼンジ剤および錠剤を含み、これらは、腸溶コーティングされていてもよく、糖コーティングされていてもよく、またはフィルムコーティングされていてもよい。一部の実施形態では、本医薬組成物は、カプセル剤として製剤化されている。一部の実施形態では、本医薬組成物は、粉末、溶液剤または懸濁液剤（例えば、プロピレンカーボネート、植物油、PEG、ポロキサマー124またはトリグリセリド中）として製剤化されているか、またはカプセル剤（ゼラチンまたはセルロースベースのカプセル剤）にカプセル封入されている。カプセル剤は、硬質または軟質ゼラチンカプセル剤とすることができる一方、顆粒剤および散剤は、当業者に公知の他の成分の組合せとの非起泡形態または起泡形態で提供され得る。

【0416】

本開示の医薬組成物は、投与量単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤などあたり、上記の有効用量を送達するのに必要な活性成分の量を含有することができる。

【0417】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、単位投薬形態で製剤化される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約5mg～約200mg、例えば、単位投薬形態中に、約5mg～約175mg、約5mg～約150mg、約5mg～約125mg、約5mg～約100mg、約5mg～約75mg、約5mg～約50mg、約5mg～約25mg、約25mg～約200mg、約25mg～約175mg、約25mg～約150mg、約25mg～約125mg、約25mg～約100mg、約25mg～約75mg、約25mg～約50mg、約50mg～約200mg、約50mg～約175mg、約50mg～約150mg、約50mg～約125mg、約50mg～約100mg、約50mg～約75mg、約75mg～約200mg、約75mg～約175mg、約75mg～約150mg、約75mg～約125mg、約75mg～約100mg、約100mg～約200mg、約100mg～約175mg、約100mg～約150mg、約100mg～約125mg、約125mg～約200mg、約125mg～約175mg、約125mg～約150mg、約150mg～約200mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約25mg～約125mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約75mg～約150mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に、約5mg、約10mg、約25mg、約35mg、約50mg、約65mg、約75mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mgもしくは約200mg、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約50mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約100mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に約25mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に5mg～250mg、例えば、単位投薬形態中に、5mg～175mg、5mg～150mg、5mg～125mg、5mg～100mg、5mg～75mg、5mg～50mg、5mg～25mg、25mg～200mg、25mg～175mg、25mg～150mg、25mg～125mg、25mg～100mg、25mg～75mg、25mg～50mg、50mg～200mg、50mg～175mg、50mg～150mg、50mg～125mg、50mg～100mg、50mg～75mg、75mg～200mg、75mg～175mg、75mg～150mg、75mg～125mg、75mg～100mg、100mg～200mg、100mg～175mg、100mg～150mg、100mg～125mg、125mg～200mg、125mg～175mg、125mg～150mg、150mg～20

10

20

30

40

50

0 mg、150 mg～175 mgまたは175 mg～200 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に25 mg～125 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に75 mg～150 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に、5 mg、10 mg、25 mg、35 mg、50 mg、65 mg、75 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mgもしくは200 mg、または前記値のいずれかによって定義される範囲内の量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に50 mgの量で存在する。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、単位投薬形態中に100 mgの量で存在する。一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、錠剤として製剤化される。一部の実施形態では、錠剤はコーティングされている。一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、カプセル剤として製剤化されている。一部の実施形態では、本医薬組成物は、サシェ剤形態にある。一部の実施形態では、本医薬組成物は、顆粒剤形態にある。

10

【0418】

一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で約25 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で約50 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で約75 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で約100 mgの用量で投与される。

20

【0419】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が約25 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が約50 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が約75 mgの用量で投与される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が約100 mgの用量で投与される。

30

【0420】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約25 mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約50 mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約75 mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、約100 mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0421】

40

本開示に記載されている医薬組成物中の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日あたりの投与量は、成人ヒトあたり、1日あたり、約1.0 mg～約10,000 mgもしくはそれより多く、またはそれらのうちの任意の範囲という幅広い範囲にわたり様々となり得る。経口投与の場合、本組成物は、処置される対象への投与量の対症調節するため、例えば、約0.01 mg、約0.05 mg、約0.1 mg、約0.5 mg、約1.0 mg、約2.5 mg、約5.0 mg、約10.0 mg、約15.0 mg、約25.0 mg、約50.0 mg、約75.0 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mgもしくは約500 mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する錠剤の形態で提供され得る。一部の実施形態では、有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩は、1日あたり、体重1 kgあたり約0.1 mg

50

～約1000mg、またはそれらのうちの任意の範囲の投与量レベルで供給され得、例えば、その範囲は、1日あたり体重1kgあたり約0.5mg～約500mg、約1.0mg～約250mg、約0.1mg～約100mg、約0.1mg～約50.0mg、1日あたり体重1kgあたり約0.1mg～約15.0mg、1日あたり体重1kgあたり約0.5mg～約7.5mg、またはそれらのうちの範囲への任意の量とすることができる。一部の実施形態では、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、1日あたり、体重1kgあたり0.1mg～1000mg、またはそれらのうちの任意の範囲の投与量レベルで供給され得、例えば、その範囲は、1日あたり体重1kgあたり0.5mg～500mg、1.0mg～250mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50.0mg、1日あたり体重1kgあたり0.1mg～15.0mg、1日あたり体重1kgあたり0.5mg～7.5mg、またはそれらのうちの範囲への任意の量とすることができる。本明細書において提供されている医薬組成物は、1日あたり、または単回1日用量で、1～4回のレジメンに基づいて投与され得る。

【0422】

一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約25mgである。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約50mgである。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約75mgである。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約100mgである。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約150mgである。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1日用量は、遊離塩基の重量基準で約200mgである。

【0423】

一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約25mgの用量で1日2回、投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約50mgの用量で1日2回、投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約75mgの用量で1日2回、投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、約100mgの用量で1日2回、投与される。

【0424】

一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約25mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約50mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約75mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約100mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約150mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、本医薬組成物の1日用量は、遊離塩基の重量基準で、約200mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0425】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の約25mgの用量で、1日2回投与される。一部の実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の約50mgの用量で、1日2回投与される。一部の実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、遊離塩基の重量基準で、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の約75mgの用量で、1日2回投与される。一部の

実施形態では、本医薬組成物は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の約100mgの用量で、1日2回投与される。

【0426】

一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約25mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約50mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約75mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約100mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約150mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、約200mgの式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、1日用量の医薬組成物を投与するステップを含む。

10

【0427】

一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の約25mgの用量で、1日2回、医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の約50mgの用量で、1日2回、医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の約75mgの用量で、1日2回、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、遊離塩基の重量基準で、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の約100mgの用量で、1日2回、医薬組成物を投与するステップを含む。

20

【0428】

対象の年齢、体重、食事および投与時間を含めた、処置される具体的な対象に関連する因子は、投与量を調節する必要が生じ得る。一部の実施形態では、対象はヒト成人である。一部の実施形態では、対象は、小児対象である。

30

【0429】

当業者は、好適な公知の、および一般的に許容される細胞ならびに／または動物モデルを使用する *in vivo* と *in vitro* 試験の両方が、試験化合物が所与の障害を処置または予防する能力の予測となることを認識していよう。当業者は、健常な対象および／または所与の障害に罹患している対象における、ファーストインヒューマン、用量範囲および有効性試験を含めたヒト臨床試験は、臨床技術および医療技術において周知の方法に従い完了することができることをさらに認識している。例えば、小児対象の場合の適切な投与量の決定は、対象年齢、クリアランス経路の個体発生、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩および身体表面積（BSA）を考慮して投薬するための薬物動態手法を確立するために使用することができる、Simcyp（登録商標）小児シミュレーションモデリング（CERTARA、Princeton、N. J.）などの体重、年齢およびモデルを含めた、公知方法を使用して決定することができる。

40

【0430】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、少なくとも3か月間、安定である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、少なくとも6か月間、安定である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、少なくとも9か月間、安定である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、少なくとも12か月間、安定である。例えば、本組成物は、製造後の元々の組成物に比べると、経時的に、例えば、少なくとも3か月間、6か月間、9か月間または少なくとも12か月間、外観、pH、パーセント不純物、活性（*in vitro* アッセイにより測定される）またはオスモル濃度の変化（例えば、5%を超える）を示さない。一部

50

の実施形態では、本医薬組成物は、製造後の元々の医薬組成物に比べると、経時的に、例えば、少なくとも12か月間、医薬品規制調和国際会議（ICH）によって定義すると、外観、pH、パーセント不純物、活性（*in vitro*アッセイによって測定する）またはオスモル濃度のうちの1つまたは複数の有意な変化を示さない。

【0431】

キット

同様に、キットが提供される。通常、キットは、本明細書に記載されている1つまたは複数の医薬組成物、例えば、実施例1～4に記載されている噴霧乾燥分散体または実施例9に記載されている製剤を含有する、例えば医薬組成物を含む。ある特定の実施形態では、キットは、例えば、本明細書において提供されている医薬組成物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系、およびキットの使用のための指示書（例えば、対象を処置するための使用説明書）を含むことができる。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載されている医薬組成物、および内容物が先天性副腎過形成を有する対象に投与すべきものであることを表示するラベルを含むことができる。本明細書において供給される、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の実際の用量は、特定の製剤、患者の体重および処置される状態に依存する。

【実施例】

【0432】

（実施例1）

式（I）の化合物および様々なポリマーを含有する噴霧乾燥分散製剤

噴霧乾燥分散製剤

式（I）の化合物およびポリマーを含有する一連の噴霧乾燥分散体（SDD）製剤を調製した。このSDD製剤は、以下：（1）10%の式（I）の化合物／90%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート-L（HPMCAS-L）；（2）25%の式（I）の化合物／75%のHPMCAS-L；（3）40%の式（I）の化合物／60%のHPMCAS-L；（4）25%の式（I）の化合物／75%のポリビニルピロリドン酢酸ビニル64（PVP／VA64）；（5）25%の式（I）の化合物／60%のCabosil（ヒュームドシリカ）／15%のHPMCAS-L；（6）25%の式（I）の化合物／75%のHPMCAS-M；および（7）25%の式（I）の化合物／75%のメチルメタクリレートコポリマー（1：1）（Eudragit（登録商標）L100）を含んだ。

【0433】

PVP／VAポリマーは、45,000～70,000（コポビドン、Kollidon（登録商標）VA64として販売、BASF、Florham Park、NJ）の平均分子量を有する、1-ビニル-2-ピロリドン：酢酸ビニルが60：40の重量比である1-ビニル-2-ピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマーであった。HPMCASは、酢酸とヒドロキシプロピルメチルセルロースのモノコハク酸エステル（これは、5～9%のアセチル含有率、14～18%のスクシノイル含有率、20～24%のメトキシル含有率および5～9%のヒドロキシプロポキシ含有率を有するグレードL（HPMCAS-L）（信越化学、日本により販売）、または7～11%のアセチル含有率、10～14%のスクシノイル含有率、21～25%のメトキシル含有率および5～9%のヒドロキシプロポキシ含有率を含むグレードM（HPMCAS-M）（信越化学、日本により販売）のどちらか一方であった）からなる混合物とした。

【0434】

溶解性能

上に記載したSDD製剤のいくつかの溶解性能を試験した（図1を参照されたい）。PBS中の0.5重量%の模擬腸液（SIF）（pH6.5）中で、各SDDの1000μg/mLを試験した。試料を5、10、20、45、90および1200分時に試験した。10%の式（I）の化合物を含有する脂質製剤を対照として使用した。これらの結果が、以下の図4に示されている。

【表 4】

表 4.様々な SDD の溶解データ

試料	C _{max90} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₉₀ (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)	C _{max90} ($\mu\text{g/mL}$)	Ultra ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Ultra ₁₂₀₀ ($\mu\text{g/mL}$)
2	762	66,080	743	210	671	166
4	322	27,330	306	109*	268	199
6	718	62,240	708	202	632	217
7	742	60,600	742	113*	674	194
対照	802	69,580	800	253	799	270

*反復間で大きなばらつきがあり、高い値は廃棄した

【0 4 3 5】

非沈降性溶解

膜フラックスアッセイを行い（例えば、Stewart et al., Mol. Pharm. (2017) 14:2032–2046を参照されたい）、上に記載した SDD 製剤のいくつかの非沈降性溶解データを収集し、式（I）の化合物と、半固形脂質性製剤（参照製剤 1）および 2 つの自己乳化型ドラッグデリバリーシステム（SEDDS）製剤（参照製剤 2 および 3）を含めた参照製剤とを比較した。参照製剤の構成成分が、以下の表 5 に示されており、式（I）の化合物に加えて、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド（Labrafac（登録商標）Lipophile、Gattefosse、France）；ニカプリル酸／ニカブロン酸プロピレングリコール（Labrafac（登録商標）PG、Gattefosse、France）；オレオイルポリオキシルー 6 グリセリド（Labrafil（登録商標）M1944CS、Gattefosse、France）；ポリソルベート 20；ポリオキシルヒマシ油（Kolliphor（登録商標）RH40、BASF、Germany）；ポリオキシル 15 ヒドロキシステアレート（Kolliphor（登録商標）HS15、BASF、Germany）；ラウロイルポリオキシルー 32 グリセリド（Gelucire（登録商標）44/14、Gattefosse、France）；d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート（TPGS）；およびジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標）、Gattefosse、France）を含む。

【表 5】

表 5.参照製剤(カプセル剤)

製剤 (mg/カプセル)	参照製剤 1	参照製剤 2	参照製剤 3
式(I)	50.0	50.0	50.0
Labrafac(登録商 標)Lipophile	196.0	100.0	100.0
Labrafac(登録商 標)PG	102.0	—	—
Labrafil(登録商標)M 1944 CS	—	135.0	46.0
ポリソルベート 20	—	—	89.9
Kolliphor(登録商 標)RH 40	—	—	100.0
Kolliphor(登録商 標)HS 15	—	165.0	—
Gelucire(登録商 標)44/14	95.0	—	—
TPGS	57.0	—	65.0
Transcutol(登録商標)	—	50.0	50.0
合計	500.0	500.0	500.0

【0436】

このアッセイは、UV分光法による疑似胃壁および腸壁を通過するフラックスを測定した(μDiss Profiler(商標)、Pion Inc.、Billerica、MA)。手短に述べると、このアッセイは、以下の通りに実施した。ドナーコンパートメントおよびレシーバーコンパートメントからなり、Accurel PP 1E(55%多孔質、100μmの厚さ)ポリプロピレン膜(3M、Maplewood、MN)によって分離されている縦型膜スラックスセル(図2)を、ドデカン(Pion Inc.、Billerica、MA)に溶解した20%w/wリン脂質からなる50μLのPion GIT-0脂質溶液に含浸し、レシーバー容器に取り付けた。ドナーコンパートメントとレシーバーコンパートメントの両方を磁気式攪拌によって攪拌した。レシーバーコンパートメントは、プラスチック製スパーサー、および膜の上に攪拌子を持ち上げるための格子を含んだ。試料をドナー容器に予め直接、秤量することによって、ドナー容器に導入し、続いて、溶解媒体を加えた。溶解媒体がドナー容器に一旦、添加されると、レシーバー容器をドナー容器に挿入し、プラスチック製スリーブによってドナーコンパートメントの垂直方向に5mm上に吊り下げた。このアッセイに関すると、疑似胃(フィード)媒体は、0.1N HCl(pH2)であり、各SDDを200μg A/mL含み、疑似腸(レシ

ーバー) 媒体は、PBS中、0.5重量%のSIF (pH 6.5) であり、各SDDを100 µg A/mL 含んだ。アッセイの温度は44.5°Cに維持した。レインボーUV分光計 (Pion Inc.) システムに接続したUVプローブ (10 mmの経路長) を使用して、レシーバー容器中の見かけの薬物濃度を決定した。ドナーコンパートメントの試料を遠心分離用の使い捨てピペットを用いて取り出し、次いで、上清のHPLCおよびDL S分析を行った。これらの結果が、以下の図3および表6に示されている。

【表6】

表 6.非沈降性溶解データ

試料	C _{maxGB} (µg/mL)	C _{max90 IB} (µg/mL)	AUC _{4-90IB} (分*µg/mL)	C ₉₀ (µg/mL)	Ultra ₉₀ (µg/mL)	C ₁₂₀₀ (µg/mL)
式(I)	0	1	10	0	0	3
1	6	80	6,800	80	79	90
2	17	74	6,240	73	73	86
4	6	4	200	4	5	36
5	23	55	3,180	55	54	83
6	35	71	6,070	71	77	83
参照製剤 1	205	109	9,050	109	—	—
参照製剤 2	249	120	10,160	120	—	—
参照製剤 3	218	107	9,100	107	—	—

【0437】

1 mg/mLの胃障壁/腸障壁 (GB/IB) 0.5重量% SIF、式 (I) の化合物の用量および噴霧乾燥分散体 (2) 25%の式 (I) の化合物/75%のHPMCAS-Lおよび(4) 25%の式 (I) の化合物/75%のPVP/VA64の膜フラックスをやはり決定した。この結果は、レシーバー濃度対時間、およびフラックス対時間 (レシーバー濃度の平滑化導関数×体積/表面積) として図4に示されている。

【0438】

(実施例2)

25%の式 (I) の化合物および75%のポリビニルピロリドン酢酸ビニル (PVP/VA) ポリマーを含む噴霧乾燥分散体の特徴付け

SDD安定性スクリーニング

実施例1に記載されているSDDのいくつかの化学的安定性および物理的安定性を試験した。湿潤SDD安定性研究を行い、試料は、5°Cと25°Cの両方で保管した。保管して1週間および2週間後に測定を行った。これらの結果が以下の表7に示されている。32.36分の保持時間を含む列が式 (I) の化合物と相関する。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7. 湿潤 SDD 安定性データ

保持時間 (分)			11.04	16.79	17.26	30.94	32.26			
相対保持 時間			0.34	0.52	0.53	0.96	1.00			
	保管 温度	時点						不純物 合計	効力 (mgA/g)	標準 偏差
参照標準						0.37	99.63	0.37		
式(I)						0.26	99.74	0.26		
試料 1		初期		0.13	0.16	0.25	99.46	0.54	100	1.3
	5°C	1 週間		0.03	0.03	0.26	99.69	0.31	99	0.0
		2 週間		0.12	0.16	0.28	99.45	0.55	99	0.5
	25°C	1 週間		0.03	0.04	0.26	99.67	0.33	99	0.3
		2 週間		0.21	0.27	0.28	99.24	0.76	98	0.8
試料 2		初期	<LOQ	0.07	0.08	0.26	99.59	0.41	247	0.3
	5°C	1 週間	<LOQ	0.02	0.03	0.26	99.70	0.30	248	1.3
		2 週間	<LOQ	0.22	0.27	0.27	99.24	0.76	246	0.3
	25°C	1 週間	<LOQ	0.02	0.03	0.26	99.69	0.31	248	0.9
		2 週間	<LOQ	0.23	0.28	0.26	99.23	0.77	246	1.4

LOQ=定量限界

【0 4 3 9】

溶液安定性研究も行い、試料を、5 °Cと2 5 °Cの両方で保管した。保管して1 週間および2 週間後に測定を行った。これらの結果が以下の表 8 に示されている。3 2 . 3 6 分の保持時間を含む列が式 (I) の化合物と相関する。

【表 8】

表 8.SDD 溶液の安定性データ

保持時間(分)			31.51	32.26	
相対保持時間			0.97	1.00	
	保管温度	時点			不純物合計
参照標準			0.74	99.26	0.74
式(I)			0.26	99.74	0.26
試料 1		初期	0.33	99.67	0.33
	5°C	2 週間	0.29	99.71	0.29
	25°C	2 週間	0.38	99.62	0.38
試料 2		初期	0.25	99.75	0.25
	5°C	2 週間	0.26	99.74	0.26
	25°C	2 週間	0.33	99.67	0.33

【0 4 4 0】

25%の式(I)の化合物および75%のPVP/VAc64を含有するSDDの安定性研究も行い、試料を5°C(乾燥剤と共に密封)、25°C(60%RH、乾燥剤と共に密封)および30°C(65%RH、乾燥剤と共に密封)のいずれかで保管した。測定は、1か月間、2か月間、3か月間、6か月間および12か月間、保管した後に行った。12か月間の保管後に、純度変化は観察されなかった。これらの結果が以下の表9に示されている。30.2分の保持時間を含む列が、式(I)の化合物と関連する。

【表 9】

表 9.SDD 安定性データ

保持時間(分)			28.7	30.2		
相対保持時間			0.95	1.00		
	保管条件	時点			不純物合計	効力 (mgA/g)
結晶性の式(I)			0.26	99.74	0.26	1001
試料 4 (25%の式 (I):75%の PVP/VA64)	5°C (乾燥剤と共に 密封)	初期	0.26	99.74	0.26	245
		1 か月	0.25	99.75	0.25	247
		2 か月	0.25	99.75	0.25	244
		3 か月	0.26	99.74	0.26	246
		6 か月	0.25	99.75	0.25	245
	25°C/60% RH (乾燥剤と共に 密封)	12 か月	0.25	99.75	0.25	248
		1 か月	0.25	99.75	0.25	245
		2 か月	0.25	99.75	0.25	247
		3 か月	0.25	99.75	0.25	246
		6 か月	0.25	99.75	0.25	242
	30°C/65% RH (乾燥剤と共に 密封)	12 か月	0.25	99.75	0.25	245
		1 か月	0.25	99.75	0.25	249
		2 か月	0.25	99.75	0.25	242
		3 か月	0.25	99.75	0.25	246
		6 か月	0.25	99.73	0.25	243
		12 か月	0.25	99.75	0.25	242

【0441】

試料 1 および 2 は、保管の約 2 週間後に分解を示したが、25%の式(I)の化合物および75%のPVP/VA64を含有するSDD(試料4)は、化学的にも物理的に安定であり、さらにスクリーニングにかけて、以下に記載されている通り特徴付けた。

【0442】

25%の式(I)/75%のPVP/VA64のSDDプロセスパラメータスクリーニング製造ラウンド1

25%の式(I)/75%のPVP/VA64のSDDを100kg/時の乾燥ガス能を有する医薬品用噴霧乾燥器(PSD-1)で調製した。この製造の要約が、以下の表10に示されている。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10.プロセスパラメータの製造要約

製剤	25%の式(I):75%のPVP/VA64
固体搭載量(重量%)	10
バッチサイズ(kg)	1.5
溶媒	アセトン
噴霧器(圧力旋回)	SK 80-16
溶液の流速(g/分)	160
噴霧圧力(psig)	480
入口温度(°C)	94
出口温度(°C)	40
計算した出口アセトンの飽和度(% RS)	6.2
乾燥収率(%)	73

10

【0443】

プロセススクリーニングの第1ラウンドにおいて観察された73%収率に基づいて、生成物収率に及ぼす溶液処理能力および出口温度の低下効果の検討を3種の噴霧に行った。噴霧はすべて、110g/分と流速を低下させて行った。出口温度は、40°C（ロットA）、35°C（ロットB）および30°C（ロットC）と様々にした。出口アセトンの飽和度を低く維持しながら、チャンバ出口温度と湿潤SDDの T_g との間の差異を増大させ、出口温度を低下させ、こうして生成物収率が改善した。噴霧乾燥器チャンバおよび出口配管は、すべての製造の間で洗浄した。この製造の要約が表11に示されている。

20

【表 11】

表 11.プロセスパラメータの製造要約(1.5kg のバッチサイズ)

説明	低流速	低流速/低い出口温度	低流速/より低い出口温度
ロット	A	B	C
固体搭載量(重量%)	10	10	10
バッチサイズ(kg)	1.5	1.5	1.5
溶媒	アセトン	アセトン	アセトン
噴霧器(圧力旋回)	Steinen A75	Steinen A75	Steinen A75
溶液の流速(g/分)	110	110	110
噴霧圧力(psig)	275	285	285
入口温度(°C)	79	72	63
出口温度(°C)	40	35	30
計算した出口アセトンの飽和度(% RS)	4.3	5.2	6.4
計算した湿潤 SDD T_g (°C)	72	71	69
乾燥収率(%)	55	80	43

30

40

50

【 0 4 4 4 】

ロット B に使用した条件が、最高収率をもたらすことが判明した。次に、バッチサイズを 1.5 kg から 3.5 kg へと向上させて、プロセス一貫性を評価し、生成物収率が経時的に改善を継続するかどうかを判定しながら、ロット B と同じ加工条件でもう 1 つの追加噴霧を行った。このロットに関する平均したプロセス条件が、表 1 2 に示されている。

【表 1 2】

表 12.プロセスパラメータの製造要約(1.5kg および 3.5kg のバッチサイズ)

説明	低流速/低い出口温度	低流速/低出口温度/より大きなバッチサイズ
ロット	B	D
固体搭載量(重量%)	10	10
バッチサイズ(kg)	1.5	3.5
溶媒	アセトン	アセトン
噴霧器(圧力旋回)	Steinen A75	Steinen A75
溶液の流速(g/分)	110	110
噴霧圧力(psig)	285	285
入口温度(°C)	72	72
出口温度(°C)	35	35
計算した出口アセトンの飽和度(% RS)	5.2	5.2
計算した湿潤 SDD T _g (°C)	71	71
乾燥収率(%)	80	84

【 0 4 4 5 】

1.5 kg のバッチサイズ (ロット D) は、3.5 kg のバッチ (ロット B) が収率 80 % であることに比べて、84 % 収率で噴霧された。

【 0 4 4 6 】

25 % の式 (I) / 75 % の PVP / VA64 の SDD プロセスパラメータスクリーニングの特徴付け

加工パラメータを評価するために製造した 25 % の式 (I) / 75 % の PVP / VA64 の SDD を、粉末特性、性能、ならびに物理的および化学的特性について特徴付けた。試験は、Malvern による粒径分布、かさ密度およびタップ密度の決定、マイクロ遠心分離による溶解、変調示差走査熱量測定 (mDSC)、粉末 X 線回折 (PXRD)、走査型電子顕微鏡法 (SEM) およびアッセイ、ならびに関連物質を含んだ。それらの結果は、ロット間に何ら有意な差異を示さなかった。

【 0 4 4 7 】

25 % の式 (I) / 75 % の PVP / VA64 の SDD の粒径分布 (PSD) および作表した粉末特性データを表 13 に示す。25 % の式 (I) / 75 % の PVP / VA64 の SDD はすべて、約 16 μm の D₅₀ を有する、非常に類似した PSD を有することが観察された。25 % の式 (I) / 75 % の PVP / VA64 の SDD はすべて、低いかさ密度およびタップ密度を有することが観察された。

【表 1 3】

表 13.プロセスパラメータスクリーニング PVP/VA-64 SDD の粉末特性

試料	ロット	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	D _(3,2) (μm)	D _(4,3) (μm)	スパン	かさ密度 (g/mL)	タップ 密度 (g/mL)
40°C 出口	A	5	15	34	8	17	1.93	0.12	0.25
35°C 出口	B	5	16	36	9	19	1.97	0.11	0.23
30°C 出口	C	5	15	32	7	17	1.86	0.12	0.27
35°C 出口, 3.5 kg バッチ	D	5	16	38	9	19	1.98	0.12	0.24

10

20

【0 4 4 8】

3. 5 k g のバッチのサイズのロットを分析して、ロット A のプロセスパラメータと比較した。これらのロットの各々の溶解性能は、類似した。溶解は C_{max} まで速やかであり、薬物の高い遊離が 9 0 分間にわたり持続された。これらのデータが表 1 4 に示されている。

【表 1 4】

表 14.ロット A(1.5kg のバッチサイズ)対ロット D(3.5kg のバッチサイズ)の溶解性能

試料	$C_{\text{max}90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₉₀ (分* $\mu\text{g/mL}$)	C_{90} ($\mu\text{g/mL}$)	Ultra ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
ロット A	447	37,740	437	319
ロット D	437	37,120	433	301

30

【0 4 4 9】

2 5 % の式 (I) / 7 5 % の P V P / V A 6 4 の S D D もまた D S C、P X R D および S E M によって評価した。D S C サーマグラムは、8 4 °C において単一の T_g があることを示し、均一分散体であることを示した。P X R D ディフラクトグラムにより、S D D に結晶がある証拠は示されなかった。S E M 画像により、一部が壊れ、非常に小型の粒子を一部含む、膨張した球状幾何形状であることが示された。

40

【0 4 5 0】

最大インプロセスホールドタイムを確立するため、二次乾燥（湿潤 S D D）の前に、噴霧溶液と S D D の両方の化学的／物理的安定性の評価を含む、追加の試験をロット B に実施した。対流トレイ乾燥器での二次乾燥時間の関数としての残留アセトン濃度もまた評価し、トレイ乾燥条件を候補に挙げて、S D D がアセトンに関して医薬品規制調和国際会議

50

(ICH) ガイドラインの下で乾燥されていることを確実にした。

【0451】

乾燥時間の関数としての残留アセトン含量は、トレイ乾燥器中で湿潤 SDD を乾燥して、24 時間の期間にわたり試料を収集することによって評価した。湿潤 SDD は 40℃/15% 相対湿度 (RH) で乾燥し、4 時間までに、ICH アセトンガイドライン (0.5 重量%、5000 ppm) 未満に乾燥されたことが観察された。

【0452】

噴霧溶液のホールド時間は、2.5 重量%の式 (I) の化合物、7.5 重量%の PVP/V A 64 および 90 重量%のアセトンを含む代表的溶液を作製することによって決定した。これらの溶液を関連物質に関して、最初に分析し、次に、5℃および 25℃で熟成させた。一定分量を採取して、14 日間、関連物質を定期的に分析した。結果により、14 日間にわたるそれぞれの条件において、不純物プロファイルに変化がないことが示された。

10

【0453】

湿潤 SDD の不純物を 5℃および 25℃において、1 週間および 2 週間、保管した後に分析し、入れた式 (I) の化合物および噴霧乾燥直後に二次的に乾燥した SDD の不純物プロファイルを比較した。不純物プロファイルは、最初に乾燥した試料および 2 週間の保管にわたり入れた式 (I) の化合物の不純物プロファイルと類似した。

【0454】

湿潤 SDD の安定性試料の物理的安定性を DSC、PXRD および SEM によって特徴付けた。DSC サーマグラムは、81℃において単一の T_g を示し、相分離のない均一分散体であることを示した。PXRD ディフракトグラムは、どちらの条件での保管後も、結晶である証拠を何ら示さなかった。SEM 画像により、一部が壊れた粒子を含む、ほとんど膨張した球状の典型的幾何形状であることが示された。

20

【0455】

(実施例 3)

25%の式 (I) の化合物および 75%の PVP/V A 64 を含有する噴霧乾燥分散体の 1000 g のバッチを調製

25%の式 (I) の化合物および 75%の PVP/V A 64 を含有する噴霧乾燥分散体の 1000 g のバッチを、1.5 kg および 3.5 kg のバッチについて実施例 2 に記載されている通りに調製した。手短に述べると、アセトン (総混合物の 90% (w/w)) を混合槽に加え、次いで、250.0 g の式 (I) の化合物 (総混合物の 2.5% (w/w)) を添加した。この混合物を暗所中、15℃~27℃の温度範囲において、30 分間、混合した。混合期間の終わりに、溶液は濁りがなく、不溶固体を含まなかった。次に、PVP/V A 64 (750.0 g、総混合物の 7.5% (w/w)) を加え、この混合物を、15℃~27℃の温度範囲において、暗所中、さらに 30 分間、攪拌した。混合期間の終わりに、溶液は濁りがなく、不溶固体を含まなかった。

30

【0456】

溶液をポンプ注入して、乾燥用チャンバ中に噴霧した。噴霧乾燥分散体を 100 kg/時の乾燥ガス能を有する医薬品用噴霧乾燥器 (PSD-1) で調製した。入口温度は、75℃ (60℃~90℃の間で変動) に設定した。出口温度は、35℃ (32℃~38℃の間で変動) に設定した。フィード圧は、280 psi (230~330 psi の間で変動) に設定した。供給速度は、110 g/分 (90~130 g/分の間で変動) に設定した。次に、暗室灯下、40℃ (±5℃) および 15% 相対湿度 (±10%) において 24 時間、≤2.5 cm の床深さを有する対流トレイ乾燥器中で乾燥した。乾燥後の残留アセトンは、<0.5 重量% (5000 ppm) であった。図 5 は、製造プロセスのフロー図である。

40

【0457】

(実施例 4)

臨床的な使用のための式 (I) の化合物の噴霧乾燥分散剤の調製

50

上記の通り調製した、25%の式(I)の化合物および75%のPVP/VA64を含有する噴霧乾燥分散体(SDD)を、臨床的使用のため、懸濁液剤またはカプセル剤として製剤化した。

【0458】

懸濁物調製

50mgのSDDを含む懸濁物を以下の通り調製した。30mLの琥珀色投薬ボトルを天秤で風袋測定した。次に、この投薬ボトルに、200.0mg±5%のSDD(50mg A)を秤量した。10mLシリンジを使用して、5.0mLの水(精製済み、米国薬局方)を投薬ボトルに加え、このボトルに栓をして、30秒間、中程度に振とうした。このSDD懸濁物を使用前に2~8℃で琥珀色バイアルに保管し、調製の24時間以内に投与した。

10

【0459】

カプセル剤の調製

サイズ0の空の硬質ゼラチンカプセル(Capsugel, Morristown, NJ)を天秤に置いて、重量を記録した。次に、200.0mg±5%のSDD(50mg A)を秤量用紙または等価物上に秤量した。内容物をすべて、サイズ0のカプセル用のProFunnel装置を使用してカプセルに移送した。充填済みカプセルを天秤に置いて、重量を記録した。空のカプセルの重量を充填後の重量から差し引き、カプセル内のSDDの重量が、200.0mg SDD±5%または190.0mg~210.0mgであることを確認した。ヘッド部を用いてカプセルをしっかりと閉じ、これを正しい位置に確実にはめた。これらのカプセルを使用前に2~8℃で琥珀色バイアルに保管し、調製の24時間以内に投与した。

20

【0460】

(実施例5)

イヌ相対生体利用率および食物の影響研究

0.25%のメチルセルロース中で製剤化した、4種の噴霧乾燥分散体(SDD)：(1)25%の式(I)の化合物/75%のHPMCAS-L；(2)10%の式(I)の化合物/90%のHPMCAS-L；(3)25%の式(I)の化合物/75%のメチルメタクリレートコポリマー(1:1)(Eudragit(登録商標)L100)；および(4)25%の式(I)の化合物/75%のPVP/VA64を懸濁液剤として調製した。臨床カプセル製剤は、参照製剤(上の表5からの参照製剤1)として調製した。

30

【0461】

イヌ(2つのコホート、それぞれ、6匹のイヌ)に、3方向クロスオーバー設計において、イヌ1匹あたり、SDDの1つを50mgの用量または参照を用いて、絶食状態のセッションおよび摂食状態のセッション(高脂肪食)を含めた6つのセッションで投与した。セッションはそれぞれ、間に3日間のウォッシュアウトを有した。製剤はすべて十分に耐容された。研究設計が以下の表15に示されている。

40

50

【表 1 5】

表 15.研究設計

コホート 1	セッション 1 (絶食)	セッション 2 (摂食)	セッション 3 (絶食)	セッション 4 (摂食)	セッション 5 (絶食)	セッション 6 (摂食)
イヌ 1001	参照	参照	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
イヌ 1002	参照	参照	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
イヌ 2001	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	参照	参照
イヌ 2002	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	参照	参照
イヌ 3001	SDD 2	SDD 2	参照	参照	SDD 1	SDD 1
イヌ 3002	SDD 2	SDD 2	参照	参照	SDD 1	SDD 1
コホート 2	セッション 1 (絶食)	セッション 2 (摂食)	セッション 3 (絶食)	セッション 4 (摂食)	セッション 5 (絶食)	セッション 6 (摂食)
イヌ 4001	参照	参照	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
イヌ 4002	参照	参照	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
イヌ 5001	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	参照	参照
イヌ 5002	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	参照	参照
イヌ 6001	SDD 4	SDD 4	参照	参照	SDD 3	SDD 3
イヌ 6002	SDD 4	SDD 4	参照	参照	SDD 3	SDD 3

【 0 4 6 2】

無限に外挿した 0 時間からの血漿中濃度対時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、最大血漿中濃度 (C_{max})、見かけの終末相半減期 ($t_{1/2}$)、および最大血漿中濃度に達成するまでの時間 (t_{max}) を計算した。結果が、以下の表 1 6、ならびに図 6 A および図 6 B に示されている。

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16.薬物動態結果

コホート	形態	絶食[平均(%CV)]		摂食[平均(%CV)]		摂食/絶食の比 [平均(%CV)]	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (時*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (時*ng/mL)	C _{max}	AUC
1 (N=4)*	Ref	652 (55.5)	5170 (69.4)	3650 (19.5)	20100 (22)	6.9 (48)	5.5 (69.2)
	SDD 1	524 (62.7)	2870 (62.9)	5760 (25.6)	22800 (14.6)	15.4 (66.9)	8 (89.6)
	SDD 2	487 (45.7)	3950 (26.4)	4220 (27.4)	18100 (26.8)	16.5 (40.7)	6.3 (34.6)
2 (N=6)	Ref	854 (40.2)	5520 (59.1)	4220 (27.4)	18100 (26.8)	5.8 (46.5)	4.1 (49.2)
	SDD 3	453 (28.3)	2830 (21.6)	5320 (13.5)	23800 (26.1)	12.6 (30.3)	8.6 (22.2)
	SDD 4	353 (20.1)	1840 (21.9)	3060 (20.7)	17200 (20.5)	8.9 (29.3)	8.4 (46.1)

* 3つの摂食セッションのすべてにおいて、嘔吐のために動物 2001 および 2002 を要約統計から除外し、これにより、顕著により少ない曝露数になった。

【0463】

結果は、 $t_{1/2}$ および t_{max} が、製剤間で類似しており、摂食状態と絶食状態との間で同等であることを示した。高脂肪食による摂食状態で、曝露が増大し、動物間変動が低下した。食物の影響は、とりわけピーク曝露 (C_{max}) の場合、噴霧乾燥分散製剤に応じて一層、顕著であった。

【0464】

参照形態と比較すると、SDD 4 (25%の式 (I) の化合物 / 75%の PVP / VA 64) は、絶食状態下では、動物間変動はより低いこと、曝露はより少ないこと、および摂食状態では、 C_{max} はわずかに低いが、比較的同等な AUC を有するように思われた。

【0465】

(実施例 6)

健常な成人対象において、式 (I) の化合物の薬物動態、薬物動態に及ぼす食物の影響および安全性を評価する第 1 相研究

本研究は、式 (I) の化合物の薬物動態 (PK) を評価するよう、および式 (I) の化合物の PK に及ぼす摂食状態の影響を評価するように設計した。50 mg の用量は、完了した第 1 相試験および第 2 相試験における試験用量の範囲内にあり、それらの研究において十分に耐容されるので、この用量をこの研究に選択した。この研究の目的は、健常な成人対象における式 (I) の化合物 50 mg の PK を評価すること、ならびに式 (I) の化合物 50 mg の PK に及ぼす食物の影響を評価すること、ならびに式 (I) の化合物 50 mg の安全性および耐容性を評価することであった。

【0466】

研究設計

これは、16名の健常な男性および女性の成人対象、18～55歳における、PKの第1相の非盲検の無作為化2期間交差研究、および式(I)の化合物のPKに及ぼす食物の影響であった。

【0467】

対象は、インフォームドコンセントの提示後、処置期間1の1日目の最大で28日前に、本研究に参加する資格があるかどうかのスクリーニングを受けた。適格対象は、-1日目に臨床ユニットに入院し、2つの処置順序の1つに無作為化した(16名の対象[8名の男性および8名の女性]；以下の表17を参照されたい)。各処置期間の1日目に、対象は、絶食状態または摂食状態で、式(I)の化合物50mgの単回用量を服用した。用量の間は21日であった。

【表17】

表 17. 処置順序

処置順序	処置期間 1	処置期間 2
1	式(I)-絶食	式(I)-摂食
2	式(I)-摂食	式(I)-絶食

【0468】

-1日目のチェックイン前に、対象に少なくとも4時間、絶食を求めた。絶食状態では、対象は、投薬前の少なくとも10時間、一晚の絶食が求められ、投薬後、さらに4時間、絶食を継続した。摂食状態では、対象に少なくとも10時間、一晚、絶食することを求め、次に、研究薬物と共に液状食事サプリメントを消化し(液状食事サプリメントを30分以内に消費した)、投薬後、4時間、他の食物を何ら消費させなかった。両方の処置期間の間、研究薬物を投薬するために供給された水/液状食事サプリメントを除いて、投薬前の1時間から投薬後2時間まで水を許可しなかった。バニラ風味 Ensure Plus (登録商標)を液状食事サプリメントとして使用した。

【0469】

各処置期間の1日目に、対象に式(I)の化合物50mgを投与した。屋内に滞在している間の36時間の期間にわたり、PK分析するため血液試料を採取した。対象は、投薬したその日、ユニットに留まり、必要な手順のすべてを完了した後、各処置期間の2日目に退院した。各処置期間の8日目および15日目の午前中に、PK血液試料の採取および安全性評価のため、対象を外来患者扱いで臨床ユニットに戻した。処置期間1の21日目に、対象は施設に到着し、夕方に21日目の評価を完了し、対象は、その施設に一晚、滞在して、翌日に処置期間2の1日目を開始した。最終経過観察研究訪問を処置期間2の22日目(処置期間2の投薬後、21±2日間)または早期終了時に行った。

【0470】

各処置期間の間に、PK分析のための血液試料を投薬前の45分以内、ならびに投薬後、約30分時、および1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336および504時間時に採取した。

【0471】

研究全体を通じて、安全性評価(臨床的な安全性検査室試験、バイタルサインの測定、身体検査および心電図(ECG)を含む)をスケジュール時間に実施した。有害事象(AE)および併用薬の使用を、本研究全体を通してモニタリングした。図7は、研究設計を例示している。

【0472】

試験生成物、用量および投与様式

式 (I) の化合物は、経口投与のための遊離塩基当量として、式 (I) の化合物 50 mg を含有する、カプセル封入した脂質性半固体として供給した。対象は、絶食状態で、約 240 mL の水と一緒に 1 個のカプセル剤を飲み込んだ。対象は、摂食状態で、さらに最大で 120 mL の水と一緒に、液状食事サプリメント (Ensure Plus (登録商標) [237 mL 容器]) と共に 1 個のカプセル剤を飲み込んだ。

【0473】

処置期間

各成人対象に対する研究への参加期間は、約 10 週間であり、最大で 28 日間のスクリーニング、21 日間によって分離した 2 日間の投薬、および処置期間 2 の間の研究薬物の最後の用量の服用後の 21 日間の最終経過観察研究訪問を含んだ。

【0474】

評価のための診断基準

薬物動態

以下の血漿 PK パラメータを式 (I) の化合物に関して計算した：

- ・ 0 時間から最後の測定可能な濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積 ($AUC_{0-t_{last}}$)

- ・ 0 ~ 24 時間の血漿中濃度対時間曲線下面積 (AUC_{0-24})
- ・ 0 時間から無限にまで外挿した血漿中濃度対時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)
- ・ 最大血漿中濃度 (C_{max})
- ・ 最大血漿中濃度到達時間 (t_{max})
- ・ 測定可能試験品の投薬時間と出現時間の間の遅延時間 (T_{lag})
- ・ 見かけの終末相半減期 ($t_{1/2}$)
- ・ 見かけの消失速度定数 (λ_z)
- ・ 見かけの平均滞留時間 (MRT)
- ・ 式 (I) の化合物のヒドロキシル化代謝産物と式 (I) の化合物の親化合物との

モル AUC 比

【0475】

以下の血漿 PK パラメータを式 (I) の化合物に関してのみ計算した：

- ・ 経口投与後の見かけの全身クリアランス (CL/F)
- ・ 経口投与後の終末相中の見かけの分布容積 (V_z/F)

【0476】

安全性

安全性は、本研究全体を通してモニタリングし、以下の評価を含んだ：

- ・ 有害事象 (AE)
- ・ 臨床検査 (血液学、凝固、臨床化学および尿検査)
- ・ バイタルサインの測定 (起立時血圧および脈拍数を含む)
- ・ 身体検査
- ・ 12-誘導心電図 (ECG)

【0477】

統計学的方法

薬物動態パラメータは、非コンパートメント法を使用して計算し、記述統計学を使用して条件 (摂食または絶食) ごとに要約した。式 (I) の化合物および式 (I) の化合物のヒドロキシル化代謝産物の $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ および C_{max} について、両側 90% 信頼区間を絶食状態下に対する摂食状態下の比について計算した。

安全性データを記述統計学で要約した。

【0478】

薬物動態

薬物動態評価

式 (I) の化合物および式 (I) の化合物のヒドロキシル化代謝産物を分析するための PK 血漿試料を各処置期間の間、以下の時間に採取した：

10

20

30

40

50

- ・ 1日目：投薬前の45分以内、ならびに投薬後、約30分時、および1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12および16時間時。
- ・ 2日目：投薬後、約24および36時間。
- ・ 8日目：投薬後、約168時間。
- ・ 15日目：投薬後、約336時間。
- ・ 投薬後、約504時間（処置期間1の場合、この試料を処置期間2の1日目の用量前試料の少なくとも30分前の午前中に採取した）。
- ・ 早期に終了した対象の場合、最後の研究訪問：1試料

【0479】

1日目に、血液試料をスケジュールしたサンプリング時間の5分以内に採取した（用量前試料以外）。2日目、8日目および15日目に、スケジュールしたサンプリング時間の2時間以内に血液試料を採取した。処置期間2の場合、504時間での血液試料は、±2日間の時間帯を有した。PK試料は、早期に終了した対象から採取することにした。サンプリングの正確な時間を、時間および分で記録した。

【0480】

生物学的分析法

血漿試料の式（I）の化合物およびそのヒドロキシル化代謝産物を、医薬品安全性試験実施基準（GLP）および関連する標準実施要領（SOP）に従って、inVenti v Health、Princeton NJによって分析した。

【0481】

血漿中試料中の式（I）の化合物および式（I）の化合物のヒドロキシル化代謝産物の濃度を、陽イオンモードでのタンデム質量分析法を使用する検証済み方法に準拠して定量した。この方法を、それぞれ、5.00~2500 ng/mLおよび0.500~250 ng/mLの濃度範囲にわたる、25.0 μLのエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K₂-EDTA）ヒト血漿試料中の式（I）の化合物および式（I）の化合物のヒドロキシル化代謝産物の分析に検証した。すべての分析結果は許容される境界内にあった。本研究において、両方の分析対象に対して、発生した試料の再分析（ISR）を首尾よく実施することができた。

【0482】

結果

薬物動態結果

8名の男性および8名の女性対象を登録した。平均年齢は、37.1歳（範囲、21~55歳）であった。対象の大部分は、白人（93.8%）およびヒスパニック人種（81.3%）であった。スクリーニング時の平均体重は、160.28 lb（範囲、102.0~222.2 lb）であり、平均BMIは25.50 kg/m²（範囲、20.7~30.5 kg/m²）であった。無作為化は、人口学およびベースライン特徴に関して十分にバランスをとった。

【0483】

16名の対象はすべて、安全性解析セットに含まれた。安全性解析セットから除外した対象はなく、対象は、分析から除外するPKデータを有さなかった。

【0484】

絶食状態および摂食状態下の平均血漿中濃度対式（I）の化合物の時間プロファイルが、図8Aおよび8Bにそれぞれ表されている。式（I）の化合物は、絶食状態および摂食状態の両方において、経口投与後にゆっくりと吸収された。平均血漿中濃度は、摂食状態よりも絶食状態の方が低かった。

【0485】

絶食状態および摂食状態下での式（I）の化合物による処置後の式（I）の化合物に関するPKパラメータが、以下の表18に要約されており、表中、AUC₀₋₂₄=0~24時間の血漿中濃度対時間曲線下面積であり、AUC_{0-t_{last}}=0時間から最後の測定可能な濃度までのAUC、AUC_{0-∞}=0時間から無限外挿までのAUC、CL/F=経

10

20

30

40

50

口投与後の見かけの全身クリアランス、 CV = 変動係数、 C_{max} = 最大血漿中濃度、 CV (%) = 変動係数、 max = 最大値、 min = 最小値、 MRT = 見かけの平均滞留時間、 PK = 薬物動態、 SD = 標準偏差、 $t_{1/2}$ = 見かけの終末相半減期、 T_{lag} = 測定可能試験品の投薬の時間と現れる時間との間の遅延時間、 t_{max} = 最大血漿中濃度までの時間、 VZ/F = 経口投与後の終末相の間の見かけの分布容積である。

【0486】

t_{max} 、 T_{lag} 、 $t_{1/2}$ 、 MRT および VZ/F に関する PK データは、2桁の有効数字に四捨五入し、他のパラメータ (AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} および CL/F) はすべて、3桁の有効数字に四捨五入した。最後の有効数字は、その右側の数字が ≥ 5 の場合、切り上げ、その右側の数字が、 ≤ 4 の場合、切り下げた。

【表18】

表 18. 式(I)の PK パラメータ(安全性解析セット)の要約

パラメータ 統計	絶食 式(I) (50 mg) (N=16)	摂食 式(I) (50 mg) (N=15)
AUC_{0-24} (ng×時/mL) 平均(SD) 幾何CV%	5590 (2230) 32.7	9950 (2540) 26.2
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng×時/mL) 平均(SD) 幾何CV%	8020 (5110) 53.6	16200 (5450) 39.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng×時/mL) 平均(SD) 幾何CV%	9440 (2990) [n=7] 39.7	17800 (4990) [n=12] 28.1
C_{max} (ng/mL) 平均(SD) 幾何CV%	731 (301) 36.6	1550 (392) 24.2
t_{max} (時間) メジアン(最小値、最大値)	6.0 (3.0, 6.0)	5.0 (3.0, 6.0)
T_{lag} (時間) 平均(SD)	0.63 (0.22)	0.94 (0.37)
$t_{1/2}$ (時間) 平均(SD) 幾何CV%	33 (17) [n=7] 99	42 (6.8) [n=12] 15
MRT (時間) 平均(SD) 幾何CV%	28 (11) [n=7] 49	30 (5.0) [n=12] 16
CL/F (L/時間) 平均(SD) 幾何CV%	6.0 (2.7) [n=7] 40	3.0 (0.82) [n=12] 28
VZ/F (L) 平均(SD) 幾何CV%	240 (120) [n=7] 67	180 (57) [n=12] 30

【0487】

上の表18に分かる通り、絶食状態と比較すると、摂食下での式(I)の化合物50mgの投与により、式(I)の化合物の平均 C_{max} はより高く(約2倍高い; 1550対731ng/mL)、 $t_{1/2}$ はより長く(42時間対33時間)、メジアン t_{max} はわず

かに短く（5.0対6.0時間）、平均 $AUC_{0-\infty}$ はより高くなった（約2倍高い；17800対9440 ng×時/mL）。絶食状態に対する摂食状態の C_{max} および $AUC_{0-t_{last}}$ の式（I）の化合物の幾何平均比は、それぞれ、218.6%および215.2%であり、式（I）の化合物の吸収は、食物と一緒に投与した場合、約2倍高いことを示す。 C_{max} （それぞれ、187.4%および255.1%）と $AUC_{0-t_{last}}$ （それぞれ、182.9%および253.1%）の両方に対する高い方および低い方の90%信頼区間（CI）の境界は、80.00%～125.00%の「効果なし」の範囲の外側に存在し、このことは、式（I）の化合物の曝露に及ぼす食物の影響が存在することを示している。

【0488】

T_{lag} および t_{max} 値の頻度分布が、表19および表20にそれぞれ示されている。式（I）の化合物の $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} に関するスパゲッティプロットが、それぞれ、図9A、9Bおよび9Cに示されている。

【表19】

表 19.処置による血漿中式(I)の T_{lag} 値の頻度分布(安全性解析セット)

T_{lag} (時間)	統計	絶食 (式(I) 50 mg) (N=16)	摂食 (式(I) 50 mg) (N=15)
0.50	n (%)	11 (68.8%)	3 (20.0%)
0.53	n (%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
0.55	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
1.00	n (%)	4 (25.0%)	8 (53.3%)
1.02	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
1.03	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
2.00	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)

【0489】

【表 20】

表 20.処置による血漿中式(I)の T_{max} 値の頻度分布(安全性解析セット)

T_{max} (時間)	統計	絶食 (式(I) 50 mg) (N=16)	摂食 (式(I) 50 mg) (N=15)
3.00	n (%)	1 (6.3%)	2 (13.3%)
4.02	n (%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
5.00	n (%)	4 (25.0%)	8 (53.3%)
5.03	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
5.05	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
6.00	n (%)	10 (62.5%)	2 (13.3%)
6.02	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)

【0490】

式 (I) の化合物は、絶食状態および摂食状態において、経口投与後にゆっくりと吸収された。絶食状態において、式 (I) の化合物の平均 C_{max} は、摂食状態よりも約 53% 低かった (731 対 1550 ng/mL)。延びた排出相のために、 $t_{1/2}$ 値、およびしたがって $AUC_{0-\infty}$ 値は、一部の式 (I) の化合物の濃度-時間プロファイルに関して決定することができなかった。平均 $AUC_{0-\infty}$ は、 $AUC_{0-\infty}$ を決定することができた対象の場合、摂食状態よりも絶食状態で約 47% 低かった (9440 対 17800 ng×時/mL)。平均 $AUC_{0-t_{last}}$ は、摂食状態よりも絶食状態で約 50% 低かった (8020 対 16200 ng×時/mL)。メジアン t_{max} は、摂食状態よりも絶食状態の場合にわずかに長く (6.0 時間対 5.0 時間)、平均 $t_{1/2}$ は、 $t_{1/2}$ を決定することができた対象の場合、摂食状態よりも絶食状態の方が短かった (33 時間対 42 時間)。AUC、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ および MRT の式 (I) の化合物の PK (幾何 CV%) の変動は、絶食状態と比べると、摂食状態において一層、低かった。

【0491】

絶食状態に対する摂食状態の場合の式 (I) の化合物による処置後、式 (I) の化合物の $AUC_{0-t_{last}}$ および C_{max} に関する幾何平均比および関連 90% CI が、以下の表 21 に提示されており、 $AUC_{0-t_{last}} = 0$ 時間から最後の測定可能な濃度までの AUC であり、 C_{max} = 最大血漿中濃度であり、PK = 薬物動態である。

【表 21】

表 21.絶食状態下に対する摂食状態下での PK 曝露パラメータに関する式(I)の幾何平均比(安全性解析セット)。

パラメータ	比 ^a (%) (絶食状態に対する摂食状態)	90%信頼区間 ^b
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng×時/mL)	215.2	182.9, 253.1
C_{max} (ng/mL)	218.6	187.4, 255.1

^a 幾何最小二乗平均の比は、対数変換後 (底は 10) のデータを使用する複合モデルに基

づいた。

ℳ幾何平均比に関する90%信頼区間は、対数変換後（底は10）のデータを使用する最小二乗平均に基づいた。

【0492】

絶食状態に対する摂食状態の C_{max} および $AUC_{0-t_{last}}$ の式（Ⅰ）の化合物の幾何平均比は、それぞれ、218.6%および215.2%であり、式（Ⅰ）の化合物の吸収は、食物と一緒に投与した場合、約2倍高いことを示した。 C_{max} （187.4%、255.1%）と $AUC_{0-t_{last}}$ （182.9%、253.1%）の両方に対する高い方および低い方の90%CIの境界は、80.00%～125.00%の「効果なし」の範囲の外側に存在し、このことは、式（Ⅰ）の化合物の曝露に及ぼす食物の影響が存在することを示している。全体的な曝露に及ぼす食物の影響は、 $AUC_{0-\infty}$ 値がないため、 $AUC_{0-\infty}$ 値を使用して評価しなかった。

10

【0493】

結論

絶食状態と比較すると、摂食下での式（Ⅰ）の化合物50mgの投与により、式（Ⅰ）の化合物の平均 C_{max} はより高く（約2倍高い；1550対731ng/mL）、 $t_{1/2}$ はより長く（42時間対33時間）、メジアン t_{max} はわずかに短く（5.0時間対6.0時間）、平均 $AUC_{0-\infty}$ はより高く（約2倍高い；17800対9440ng×時/mL）なった。絶食状態に対する摂食状態の C_{max} および $AUC_{0-t_{last}}$ の式（Ⅰ）の化合物の幾何平均比は、それぞれ、218.6%および215.2%であり、式（Ⅰ）の化合物の吸収は、食物と一緒に投与した場合、約2倍高いことを示した。 C_{max} （187.4%、255.1%）と $AUC_{0-t_{last}}$ （182.9%、253.1%）の両方に対する高い方および低い方の90%CIの境界は、80.00%～125.00%の「効果なし」の範囲の外側に存在し、このことは、式（Ⅰ）の化合物の曝露に及ぼす食物の影響が存在することを示している。同様の結果が、式（Ⅰ）の化合物のヒドロキシル化代謝産物を用いた場合に観察された。総合的に、これらの結果は、健常な対象では、式（Ⅰ）の化合物50mgは、絶食状態または摂食状態で投与されると、十分に耐容されたこと、および総 AUC および C_{max} は、式（Ⅰ）の化合物が食物と一緒に摂取されると、増大することを示している。

20

【0494】

（実施例7）

健常な成人対象において、式（Ⅰ）の化合物の製剤の相対生体利用率、薬物動態に及ぼす食物の影響および安全性を評価する第1相研究

式（Ⅰ）の化合物の様々な製剤の50mg用量の相対生体利用率を比較するため、ならびに式（Ⅰ）の化合物の薬物動態（PK）に及ぼす絶食状態および摂食状態の効果を評価するため、第1相研究を設計した。50mgの用量は、完了した第1相試験および第2相試験における試験用量の範囲内にあり、それらの研究において十分に耐容されたので、この用量をこの研究に選択した。この研究の目的は、健常な成人対象における式（Ⅰ）の化合物50mgの製剤のPKを評価すること、ならびにその相対生体利用率を比較すること、ならびに式（Ⅰ）の化合物50mgの製剤のPKに及ぼす食物の影響を評価すること、ならびに式（Ⅰ）の化合物50mgの製剤の安全性および耐容性を評価することであった。

30

40

【0495】

研究設計

これは、健常な成人対象における、相対生体利用率の第1相の非盲検の無作為化3期間交差研究、および式（Ⅰ）の化合物50mgのPKに及ぼす食物の影響である。処置期間1および処置期間2の間に、対象は、摂食状態で、および処置期間の間、カプセル封入した脂質性半固体（参照物）として投与される式（Ⅰ）の化合物50mg、および2種の異なる噴霧乾燥分散体（SDD）の試験製剤（懸濁液剤またはカプセル剤）のうちの1つの単回用量を服用し、3名の対象が、絶食状態で、同じSDD試験製剤の投与を受ける。

【0496】

50

合計で36名の健常な成人対象は、4つの処置順序のうちの1つに無作為化する（順序あたり9名の対象；順序あたり男性および女性はほぼ同数の分布である；以下の表22を参照されたい）。各用量の間は21日間である。

【表22】

表 22.処置順序

処置順序	処置期間 1 (摂食)	処置期間 2 (摂食)	処置期間 3 (絶食)
1	参照	SDD 懸濁物	SDD 懸濁物
2	SDD 懸濁物	参照	SDD 懸濁物
3	参照	SDD カプセル剤	SDD カプセル剤
4	SDD カプセル剤	参照	SDD カプセル剤

10

【0497】

対象は、インフォームドコンセントの提示後、この研究への参加に適格かどうかのスクリーニングを受ける。スクリーニングは、処置期間1の1日目の最大で28日前に開始する。適格対象は、-1日目に臨床ユニットに入院し、処置期間1の1日目に4つの処置順序の1つに無作為化される。処置期間1および2の間に、対象は、少なくとも10時間、一晩、絶食し、次に、研究薬物と共に液状食事サプリメント（バニラ風味 Ensure Plus（登録商標）、237mLの容器）を摂取し、投薬後4時間、いかなる他の食物も消費しない。処置期間3の間、対象は、投薬前の少なくとも10時間、一晩、絶食し、投薬後、さらに4時間、絶食を継続する。すべての処置期間の間、研究薬物を投薬するために提供された水／液状食事サプリメントを除いて、投薬前の1時間から投薬後2時間まで水を許可しない。

20

【0498】

各処置期間の1日目に、対象は、式（I）の化合物50mgと共に投与を受け、PK分析のために血液試料が採取される。対象は、処置期間3の1日目の研究薬物の摂取後、味感満足度アンケートを済ませる（絶食状態でSDD懸濁物の投与を受けた対象のみ）。対象は、投薬したその日、ユニットに留まり、36時間のPK試料の採取を含む必要な手順のすべてを完了した後、各処置期間の2日目に退院する。各処置期間の8日目および15日目の午前に、PK血液試料の採取および安全性評価のため、対象を外来患者扱いで臨床ユニットに戻す。処置期間1および処置期間2の21日目に、対象は施設に到着し、21日目の評価を完了し、対象は、この施設に一晩、滞在して、翌日に処置期間2または処置期間3の1日目を開始する。最終経過観察研究訪問を処置期間3の22日目（処置期間3の投薬後、21±2日間）または早期終了時に行う。

30

【0499】

研究全体を通じて、スケジュール時間に、PK分析および安全性評価のための血液試料を採取／実施を行う。研究設計の概略図が、図10に示されている。

40

【0500】

処置期間

各健常な成人対象に対する研究への参加の予測期間は、約13週間とし、最大で28日間のスクリーニング、それぞれ、21日間によって分離した3つの用量、および処置期間3の間の研究薬物の最後の用量の服用後の21日間の最終経過観察研究訪問を含む。

【0501】

試験生成物、用量および投与様式

式（I）の化合物を、経口投与のための2つの異なる試験製剤として、懸濁液（20m

50

L) に構成するためのボトル中の粉末として、および粉末充填カプセル剤として供給する。式 (I) の化合物の試験製剤は、遊離塩基当量として、式 (I) の化合物 50 mg を含有する。対象は、処置期間 1 または 2 の間に、100 mL の追加の水 (SDD カプセル製剤) または 80 mL の追加の水 (SDD 懸濁製剤) と一緒に、液状食事サプリメント (Ensure Plus (登録商標) [237 mL の容器]) と研究薬物を飲み込まなければならない。対象は、処置期間 3 の間に、330 mL の水 (SDD カプセル製剤) または 310 mL の水 (SDD 懸濁製剤) と共に研究薬物を飲み込まなければならない。

【0502】

参照治療法、用量および投与様式

式 (I) の化合物の参照製剤 (カプセル封入、脂質性半固体製剤) を経口投与のためのカプセル剤として供給する。式 (I) の化合物の参照カプセル剤は、遊離塩基当量として、式 (I) の化合物 50 mg を含有する。対象は、処置期間 1 または 2 の間に、100 mL の追加の水と共に、液状食事サプリメント (Ensure Plus [237 mL の容器]) と共にカプセル剤 1 個を飲み込まなければならない。

【0503】

評価のための診断基準

薬物動態

式 (I) の化合物および代謝産物の血漿中濃度の評価のための血液試料を投薬前の 45 分以内、ならびに投薬後、約 30 分時、および 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336 および 504 時間時に採取する。

式 (I) の化合物および代謝産物に関して、以下の血漿 PK パラメータを計算する：

- ・ 0 時間から最後の測定可能な濃度の時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積 ($AUC_{0-t_{last}}$)。

- ・ 0 時間から無限まで外挿した血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)。

- ・ 最大血漿中濃度 (C_{max})

- ・ 最大血漿中濃度到達時間 (t_{max})

- ・ 測定可能試験品の投薬時間と出現時間の間の遅延時間 (T_{lag})

- ・ 見かけの終末相半減期 ($t_{1/2}$)

- ・ 見かけの消失速度定数 (λ_z)

- ・ 見かけの平均滞留時間 (MRT)

- ・ 一次代謝産物と式 (I) の化合物の親薬物とのモル AUC 比

【0504】

以下の血漿 PK パラメータを式 (I) の化合物に関してのみ計算する：

- ・ 経口投与後の見かけの全身クリアランス (CL/F)

- ・ 経口投与後の終末相中の見かけの分布容積 (V_z/F)

【0505】

他の評価

味感満足度アンケートを行う。

【0506】

安全性評価

安全性は、本研究全体を通してモニタリングし、以下の評価を含む：

- ・ AE

- ・ 臨床検査 (血液学、凝固、臨床化学および尿検査)

- ・ バイタルサインの測定 (起立時血圧および脈拍数を含む)

- ・ 身体検査

- ・ 12-誘導心電図 (ECG)

【0507】

統計学的方法

薬物動態パラメータは、非コンパートメント法を使用して計算し、記述統計学を使用して製剤ごとに要約する。摂食状態下、式 (I) の化合物および代謝産物の $AUC_{0-\infty}$ 、A

10

20

30

40

50

$UC_{0-t_{last}}$ および C_{max} に関する、各試験製剤（SDD懸濁物およびSDDカプセル剤）の参照製剤に対する比に関して両側90%信頼区間を計算する。さらに、式（I）の化合物および代謝産物の $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ および C_{max} に関する、絶食状態対摂食状態下での各試験製剤の比に関して両側90%信頼区間を計算する。

【0508】

記述統計学を用いて安全性および味感満足度アンケートデータを要約する。

【0509】

結果

薬物動態結果

薬物動態結果を以下の表23～26に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1】

表 23:血漿中薬物動態パラメータの要約(安全性解析セット- SDD 懸濁物群)

	式(I)の化合物の血漿中濃度		
パラメータ(単位) 統計	参照カプセル剤 (摂食) (N=18)	SDD 懸濁物 (摂食) (N=18)	SDD 懸濁物 (絶食) (N=18)
AUC _{0-tlast} (ng×時/mL)			
平均(SD)	16600 (7880)	5980 (3960)	737 (417)
幾何 CV(%)	46.8	72.8	68.7
AUC _{0-∞} (ng×時/mL)			
平均	17400 (8010)	6500 (4180)	893 (480)
幾何 CV(%)	45.4	71.7	60.1
C _{max} (ng/mL)			
平均(SD)	1480 (506)	672 (323)	72.3 (44.9)
幾何 CV(%)	32.1	57.9	57.5
t _{max} (時間)			
メジアン(最小値、 最大値)	5.0 (3.0, 6.0)	5.0 (5.0, 10)	7.0 (5.0, 12)
T _{lag} (時間)			
平均(SD)	1.0 (0.31)	0.85 (0.29)	1.2 (0.65)
t _½ (時間)			
平均(SD)	50 (20)	19 (6.1)	9.0 (0.46)
幾何 CV(%)	140	93	23
MRT (時間)			
平均(SD)	36 (43)	23 (24)	17 (2.9)
幾何 CV(%)	84	62	18
CL/F (L/時間)			
平均(SD)	3.4 (1.4)	11 (8.0)	80 (54)
幾何 CV(%)	45	72	63
V _z /F (L)			
平均(SD)	180 (260)	210 (140)	970 (560)
幾何 CV(%)	93	77	53
T _{last} (時間)			

【表 2 3 - 2】

平均(SD)	170 (140)	77 (110)	31 (7.6)
幾何 CV(%)	120	92	30

【 0 5 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 24:製剤、および絶食に対する摂食による薬物動態曝露パラメータに関する幾何平均比(安全性解析セット-SDD 懸濁物群)

分析対象 パラメータ(単位)	処置比較	比(%)	90% CI
式(I)の化合物			
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng × 時 / mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(摂食)	32.2	(26.4%, 39.4%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × 時 / mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(摂食)	33.5	(27.7%, 40.6%)
C_{max} (ng/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(摂食)	42.2	(34.8%, 51.2%)
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng × 時 / mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(絶食)	4.4	(3.4%, 5.7%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × 時 / mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(絶食)	5.0	(3.8%, 6.5%)
C_{max} (ng/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD 懸濁物(絶食)	4.5	(3.8%, 5.4%)

10

20

【 0 5 1 1】

【表 2 5 - 1】

表 25:血漿中薬物動態パラメータの要約(安全性解析セット- SDD カプセル剤群)

	式(I)の化合物の血漿中濃度		
パラメータ(単位) 統計	参照カプセル剤 (摂食) (N=18)	SDD カプセル剤 (摂食) (N=18)	SDD カプセル剤 (絶食) (N=17)
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng × 時 / mL)			
平均(SD)	19500 (7960)	9470 (4670)	1840 (1650)
幾何 CV(%)	50.4	48.0	78.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng × 時 / mL)			
平均値	20100 (7850)	10000 (4610)	2120 (1830)
幾何 CV(%)	47.1	44.9	73.7
C_{max} (ng/mL)			
平均(SD)	1770 (494)	1110 (449)	143 (110)

30

40

50

【表 2 5 - 2】

幾何 CV(%)	25.7	44.5	74.1
$t_{\max}$ (時間)			
メジアン(最小値、 最大値)	5.0 (5.0, 8.0)	5.0 (3.0, 6.0)	7.0 (6.0, 12)
T_{lag} (時間)			
平均(SD)	1.0 (0.38)	1.3 (0.49)	1.2 (0.88)
$t_{1/2}$ (時間)			
平均(SD)	35 (18)	26 (20)	14 (11)
幾何 CV(%)	69	98	49
MRT (時間)			
平均(SD)	28 (12)	25 (14)	21 (9.2)
幾何 CV(%)	45	55	31
CL/F (L/時間)			
平均(SD)	3.0 (1.5)	5.9 (2.4)	36 (18)
幾何 CV(%)	47	45	74
V_z/F (L)			
平均(SD)	130 (61)	190 (140)	630 (380)
幾何 CV(%)	47	75	72
T_{last} (時間)			
平均(SD)	170 (96)	100 (89)	44 (32)
幾何 CV(%)	91	100	39

【 0 5 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 26:製剤、および絶食に対する摂食による薬物動態曝露パラメータに関する幾何平均比(安全性解析セット-SDD 懸濁物群)

分析対象 パラメータ(単位)	処置比較	比(%)	90% CI
式(I)の化合物			
$AUC_{0-tlast}$ (ng×時/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(摂食)	48.2	(41.4%, 56.1%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng×時/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(摂食)	49.7	(43.1%, 57.2%)
C_{max} (ng/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(摂食)	59.8	(51.7%, 69.2%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng×時/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(絶食)	8.0	(5.7%, 11.2%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng×時/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(絶食)	9.0	(6.6%, 12.4%)
C_{max} (ng/mL)	参照カプセル剤(摂食)に対する SDD カ プセル剤(絶食)	6.7	(4.9%, 9.2%)

【0513】

(実施例8)

先天性副腎過形成を有する成人対象における、式(I)の化合物の第2相試験

古典的な先天性副腎過形成(CAH)を有する成人対象における、式(I)の化合物の安全性、耐容性、薬物動態(PK)および薬力学(PD)を評価する第2相試験を設計した。この研究の目的は、CAHを有する成人対象における式(I)の化合物の2つの漸増用量の安全性および耐容性を評価すること、CAHを有する成人対象におけるPDバイオマーカーの内因性レベルに及ぼす式(I)の化合物の反復用量の効果を評価すること、および夜間に投与した式(I)の化合物の反復用量後の血漿中曝露を評価することである。

【0514】

この研究のために選択されるより少ない用量の強度である、式(I)の化合物50mgは、健常な志願者における、単回用量および反復用量の安全性研究ならびにPK研究において十分に耐容された。健常な志願者における単回用量および反復用量の第1相研究、および重要なことに、二重盲検の処置期間である8週間、式(I)の化合物を服用している大うつ障害を有する非高齢の女性および男性対象での大規模第2相試験の両方で、最大で100mgまでの用量がやはり十分に耐容された。さらに、予測 C_{max} およびAUCを使用する、選択した式(I)の化合物の用量による予期される定常状態の曝露は、現在まで行われてきた非臨床的毒性学的研究によって定義される許容される安全マージンの範囲内にある。

【0515】

研究設計

古典的な21-ヒドロキシラーゼ欠乏CAHの文書化された医療的診断を有する約30名の成人の女性および男性対象(年齢は18~50歳)において、式(I)の化合物の安全性、耐容性、PKおよびPDを評価する、第2相の非盲検多回用量の用量漸増研究を設計した。この研究は、4つの式(I)の化合物の用量コホートを用いる連続コホート設計を含む:50mgおよび100mgであり、各用量は、14日連続投与される:

- ・ コホート 1：ほぼ 22：00 時に、バニラ風味 Ensure Plus（登録商標）（約 237 mL）のボトルを用いて、式（I）の化合物 50 mg を 1 日 1 回
- ・ コホート 2：ほぼ 22：00 時に、バニラ風味 Ensure Plus（登録商標）（約 237 mL）のボトルを用いて、式（I）の化合物 100 mg を 1 日 1 回
- ・ コホート 3：ほぼ 19：00 時に、夕食と共に式（I）の化合物 100 mg を 1 日 1 回
- ・ コホート 4：ほぼ 07：00 時に朝食と共に、およびほぼ 19：00 時に夕食と共に、式（I）の化合物 100 mg を 1 日 2 回

【0516】

コホート 1 からコホート 2 に進む前に、安全性データおよび耐容性データを評価するため、約 2 週間の期間がある。コホート 1 またはコホート 2 において現在の研究を以前に完了した対象は、コホート 3 または 4（新規対象に追加して）に参加するために再登録してもよい。以下の表 27 は、用量コホート、用量、およびコホートあたりの対象の数を図示している。

【表 27】

表 27. 用量コホート、用量および対象の数

コホート	式(I)の化合物の 用量	おおよその投薬時間	対象の数
1	50 mg	2200時間	8-10
2	100 mg	2200時間	8-10
3	100 mg	1900時間	8-10
4	100 mg	0700および1900時間	最大で8

【0517】

対象は、最大で約 3 週間（－28 日目～－8 日目）、本研究に参加する適格性があるかどうかのスクリーニングを受ける。再登録して、この研究において最後の訪問以来、CAH に対する安定な投薬レジメンを有する対象は、スクリーニングを受ける必要はない。再登録し、CAH の投薬レジメンに変更のあった対象は、第 2 のスクリーニング訪問を受けなければならない。スクリーニングの間、対象は、午前の 07：00～10：00 時の間（ヒドロコルチゾンの第 1 の午前の用量前）に、1 回の血液試料を提供し、研究項目のため、その 17－ヒドロキシprogesteron（17－OHP）レベルを決定する。

【0518】

スクリーニングした 17－OHP レベルが $\geq 1,000 \text{ ng/dL}$ を有する適格対象は 1 晩、研究施設に入院し、－7 日目の夕方に開始して 24 時間の期間にわたり、ベースラインの連続 PD 試料の採集を受ける。ベースライン連続 PD 試料を、ほぼ 21：45、23：00、24：00、01：00、02：00、04：00、06：00、08：00、10：00、12：00、14：00、16：00 および 22：00 時に採取する。対象の通常の午前のステロイド処置の用量は、－6 日目の 10：00 時に PD 試料を採取した後に投与する。対象は、最後の PD 試料が採取された後、－6 日目に退院する。

【0519】

各用量コホート内の対象は、1 日目および 14 日目（投薬して初日および最後の日）に研究施設に入院する。対象は、CYP21A2 ジェノタイピングのため、1 日目に血液試料の採取を受ける。ベースライン安全性評価は、研究薬物の第 1 の用量前の 1 日目に採取する。コホート 1 およびコホート 2 の場合、ほぼ 22：00 時に、ならびにコホート 3 およびコホート 4 の場合、ほぼ 18：45、20：00、21：00、22：00、23：00、24：00、01：00、02：00、04：00、06：00、08：00、10：00、12：00、14：00、18：00、19：00 および 22：00 時に、研究薬物（式（I）の化合物を 50 mg または 100 mg）を投与する。対象の通常の午前のステロイド処置の用量は、－6 日目の 10：00 時に PD 試料を採取した後に投与する

。対象は、最後の P D 試料が採取された後、－ 6 日目に退院する。

【 0 5 2 0 】

コホート 1 および 2 における対象を、1 日目および 1 4 日目（投薬して初日および最後の日）に研究施設に入院する。対象は、シトクロム P 4 5 0（C Y P）2 1 A 2 ジェノタイプピングのため、1 日目に血液試料の採取を受ける。ベースライン安全性評価は、研究薬物の最初の用量前の 1 日目に採取する。研究薬物（式（I）の化合物が 5 0 m g または 1 0 0 m g）をほぼ 2 2：0 0 時に投与する。2 日目に用量後 1 2 時間の P K / P D 試料を採取（ほぼ 1 0：0 0 時）した後、および 1 5 日目に用量後 1 6 時間の P K / P D 試料を採取（ほぼ 1 4：0 0 時）した後に、対象の現行のステロイド処置の通常の午前の用量を投与する。それらの日のすべての研究関連手順の完了後、対象は、2 日目および 1 5 日目の夕方に研究施設から退院する。2 日目のこの退院の前に、ほぼ 2 2：0 0 時に研究施設において研究薬物を投与する。次に、研究薬物を 3 ～ 1 3 日目のほぼ 2 2：0 0 時に、自宅で夜に自己投与する。対象は、3 ～ 1 4 日目のほぼ 1 0：0 0 時に現行のステロイド処置の通常の午前の用量を服用する。処置期間の 7 日目に、研究施設において、外来患者の設定で P K、P D および安全性評価を行う。

【 0 5 2 1 】

コホート 3 および 4 の対象は、C Y P 2 1 A 2 ジェノタイプピングに関して、1 日目に血液試料の採取を受ける（コホート 1 または 2 に以前に参加していない対象の場合のみ）。ベースライン安全性評価は、研究薬物の最初の用量前の 1 日目に採取する。コホート 3 の場合、研究薬物（式（I）の化合物 1 0 0 m g）は、各対象の夕食と一緒に、1 ～ 1 3 日目のほぼ 1 9：0 0 時に自宅で投与する。コホート 4 の場合、研究薬物（式（I）の化合物 1 0 0 m g）を、各対象の朝食と一緒に、2 ～ 1 4 日目のほぼ 0 7：0 0 時に、および各対象の夕食と一緒に、1 ～ 1 3 日目のほぼ 1 9：0 0 時に自宅で投与する。どちらのコホートの場合も、1 4 日目の夕方の用量は、研究施設で投与される。対象は、1 ～ 1 4 日目のほぼ 1 0：0 0 時に現行のステロイド処置の通常の午前の用量を服用する。処置期間中の 7 日目に、研究施設において、外来患者の設定で P K、P D および安全性評価を行う。対象は、1 4 日目（投薬の最後の日）に研究施設に入院する。1 4 日目に、対象は、研究施設において、ほぼ 1 9：0 0 時に、標準（中程度の脂肪 / 中程度のカロリー）夕食と共に研究薬物を服用する。現行のステロイド処置の対象の通常の午前の用量は、1 5 日目のほぼ 1 4：0 0 時に P K / P D 試料を採取した後に投与する。すべての研究関連手順の完了後、対象は、1 5 日目の夕方に研究施設から退院する。

【 0 5 2 2 】

コホートはすべて、2 1、2 8 および 3 5 日目の経過観察訪問を、研究施設において、または認定を受けた家庭医療従事者（対象の好みに基づく）によって対象の自宅で行う。最後の研究訪問は、研究薬物の最後の用量後（4 9 日目または早期終了時）、約 5 週間、研究施設において行われる。7 日目の場合、－ 8 時間、2 1、2 8 および 3 5 日目の場合、－ 8 時間 / + 3 日間、および最後の研究訪問の場合、+ 7 日間に訪問時間帯がある。研究全体を通じて、スケジュール時間に、安全性、耐容性、P K および P D を評価する。研究設計の概略図が、図 1 1 に示されている。

【 0 5 2 3 】

用量漸増手順

コホート 1 は、1 4 日間、ほぼ 2 2：0 0 時に式（I）の化合物 5 0 m g の 1 日用量を服用する約 8 ～ 1 0 名の対象からなる（対象は、1、2 および 1 4 日目に施設において研究薬物を服用し、3 ～ 1 3 日目に自宅において研究薬物を自己投与する）。コホート 1 におけるすべての対象に関する 1 5 日目の評価の完了後、医療モニターにより、蓄積した安全性結果および耐容性結果を吟味し、1 0 0 m g の用量（コホート 2 および 3）に進めることに伴う安全性懸念がないことを確実にして、最大耐量（M T D）に到達したかどうかの判定を行う。M T D に到達している場合、用量漸増を行わない。この安全性吟味に順応するため、コホート 1 と 2 の間に約 2 週間の期間がある。1 日用量を 1 0 0 m g で 2 回（コホート 4）に進む前に同様の手順を使用する。

【0524】

医療モニターにより、式（Ⅰ）の化合物100mgに進むのが安全と判定された場合、コホート2の対象は、14日間、毎日、式（Ⅰ）の化合物100mgの投与を受ける。コホート3および4に関する投薬は、コホート2と同時に開始してもよい。

【0525】

任意のコホートの14日間の投薬期間の間、1人または複数の対象に、重症なまたは深刻な有害事象（AE）が起きた場合、またはAEのタイプ、頻度もしくは重症度が許容されなくなる場合、投薬は延期または中断されてもよい。投薬を延期した場合、医療モニターにより、任意のさらなる対象が研究薬物を服用することが可能になる前に、すべての入手可能な安全性、耐容性およびPKデータを吟味する。

10

【0526】

研究集団

プロトコル適格性基準のすべてを満たした、古典的な21-ヒドロキシラーゼ欠乏CAHの文書化された医療診断を有する約30名の成人女性および男性対象（18～50歳）を登録する。コホート1またはコホート2において、現在の研究を以前に完了した対象は、コホート3または4（新規対象に追加する）に参加するために再登録してもよい。

【0527】

処置期間

各対象に関する研究への参加の予測期間は、約11週間であり、スクリーニングのため最大で約3週間、24時間のPDベースライン期間（投薬の初日前的約7日間）、14日間の投薬および約5週間の経過観察期間を含む。研究の全期間は、再登録した対象の場合、さらに8～11週間となる。

20

【0528】

試験生成物、用量および投与様式

式（Ⅰ）の化合物は、経口投与のための遊離塩基の式（Ⅰ）の化合物50mgを含有するカプセル剤として供給する（例えば、実施例9に記載されている参照製剤1を参照されたい）。式（Ⅰ）の化合物の用量は、経口カプセル剤形態で投与される、50mgおよび100mgである。コホート1および2に関する研究薬物の各用量は、バニラ風味Ensure Plus（登録商標）（約237mL）のボトルにより投与されることになる。コホート3の研究薬物の各用量を、各対象の夕食と共に、ほぼ19：00時に投与することになる。コホート4の研究薬物の各用量は、各対象の朝食と共にほぼ19：00時に投与されることになる（すなわち、合計で200mgの1日用量）。

30

【0529】

評価のための診断基準

コホート1および2

24時間のPDベースラインを評価するための血液試料を、-7～-6日目のほぼ21：45、23：00、24：00、01：00、02：00、04：00、06：00、08：00、10：00、12：00、14：00、16：00および22：00時に採取する。式（Ⅰ）の化合物のPKおよびPDパラメータを評価するための血液試料を、1～2日目および14～15日目の以下：用量前の15分時、および用量後、1、2、3、4、6、8、10、12、14、16、20および24時間時；7日目（用量後、約24時間時）；21、28および35日目（用量後、約168、336および504時間時）；および最後の研究訪問時（49日目または早期終了）に採取する。

40

【0530】

コホート3および4

24時間のPDベースラインを評価するための血液試料を、-7～-6日目のほぼ18：45、20：00、21：00、22：00、23：00、24：00、01：00、02：00、04：00、06：00、08：00、10：00、12：00、14：00、18：00、19：00および22：00時に採取する。式（Ⅰ）の化合物のPKおよびPDパラメータを評価するための血液試料を、14～15日目の以下の時間（コホー

50

ト4の場合、特に示さない限り、すべての時間は、夕方の投薬との比較である）：用量前の15分時、および用量後、1、2、3、4、5、6、7、9、11、13、15、17、19、23、24および27時間時；7日目（コホート3の場合、用量後24時間時、またはコホート4の場合、午前の用量後であるが夕方の用量前の12時間時）；21、28および35日目（用量後、約168、336および504時間時）；および最後の研究訪問時（49日目または早期終了時）に採取する。

【0531】

薬物動態

式（I）の化合物および代謝産物に関して、以下の血漿PKパラメータを計算する。

・ 0時間から最後の測定可能な濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積（ $AUC_{0-tlast}$ ）

- ・ 0～24時間の血漿中濃度対時間曲線下面積（ AUC_{0-24} ）
- ・ 最大血漿中濃度（ C_{max} ）
- ・ 最大血漿中濃度までの時間（ t_{max} ）
- ・ 測定可能試験品の投薬時間と出現時間の間の遅延時間（ T_{lag} ）
- ・ 終末相半減期（ $t_{1/2}$ ）
- ・ 見かけの消失速度定数（ λ_z ）
- ・ 見かけの平均滞留時間（ MRT ）

14日目のみ、追加のPKパラメータ：

- ・ 定常状態時における平均血漿中濃度（ C_{avg} ）
- ・ 定常状態における変動率（%変動）
- ・ 定常状態時の蓄積指数
- ・ 経口投与後の見かけの全身クリアランス（ CL/F ）（式（I）の化合物のみ）

【0532】

薬力学

一次：06：00、08：00および10：00時の試料からの午前の17-OHP（血清； ng/dL ）（コホート1および2からの用量後8時間、10時間および12時間の試料、ならびにコホート3および4からの用量後11時間、13時間および15時間の試料）。

【0533】

二次：すべての他の時間に17-OHP、アンドロステノジオン（血清； ng/dL ）、テストステロン（血清； ng/dL ）、コルチゾール（血清； $\mu g/dL$ ）および副腎皮質刺激ホルモン（血漿ACTH； pg/mL ）。

【0534】

安全性

安全性および耐容性は、本研究全体を通してモニタリングし、以下の評価を含む：

- ・ 有害事象
- ・ 臨床検査
 - － 臨床化学（クレアチンキナーゼ、ミオグロビン、総ビリルビンおよび抱合型ビリルビンを含む）、血液学、凝固（プロトロンビン時間、 $aPTT$ 、 d -二量体、フィブリノゲン）および尿検査（定量的ミオグロビン、色合いおよび結晶を含む）
- ・ バイタルサイン
- ・ 身体検査（筋骨格検査を含む）
- ・ 12-誘導心電図（ ECG ）
- ・ コロンビア自殺重症度評価尺度（ $CSSRS$ ）
- ・ 簡易精神症状評価尺度（ $BPRS$ ）

【0535】

統計学的方法

記述統計学を使用し、安全性、PKおよびPDの変数を各用量コホート内で要約する（式（I）の化合物を50mgおよび100mg）。PD尺度の要約は、観察される値と用量前からの変化の両方を含む。

10

20

30

40

50

【0536】

結果

薬物動態結果

8名の対象（4名の女性および4名の男性）をこの研究に登録し、コホート1を完了した。研究参加者の年齢、性別およびBMI情報は、以下の表28に示されている。

【表28】

表 28.コホート1の対象

対象 ID	年齢 (歳)	性別 (男性/女性)	BMI (kg/m ²)
001	37	女性	24.9
002	25	女性	32.0
003	49	男性	37.2
004	36	男性	25.0
005	27	女性	25.5
006	19	男性	21.7
007	25	男性	27.5
008	31	女性	34.4

【0537】

対象は、14日間、ほぼ22：00時（ほぼ午後10時または就寝時）に50mgの式（I）の化合物の1日用量を服用した。8名のコホート1の対象の全員に関するACTH（図12A）および17-OHP（図12B）の算術平均値を処置前のベースライン、1日目および14日目に関する各時点においてプロットした。1日目および14日目のACTHと17OHP濃度のプロファイルのどちらも、ベースラインの平均プロファイルから明確に低下したことを示している。式（I）の化合物に関するT_{max}、C_{max}およびAUC₂₄のコホート1の平均PKパラメータが、以下の表29に示されている。これらのPKパラメータは、健常な志願者における第1相研究からの観察と一致する。

【表29】

表 29.コホート1のT_{max}、C_{max}およびAUC₂₄の平均PKパラメータ

	1日目			14日目		
	T _{max}	C _{max}	AUC ₂₄	T _{max}	C _{max}	AUC ₂₄
平均	5.4	1305	10,292	4.4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24

【0538】

投薬の1日目における、式（I）の化合物に関するT_{max}、C_{max}およびAUC₂₄のコホート1およびコホート2の平均PKパラメータの追加測定が、以下の表30に示されている。

10

20

30

40

50

【表 30】

表 30:投薬 1 日目の T_{max} 、 C_{max} および AUC_{24} の平均 PK パラメータ

	コホート 1 50 mg- Ensure			コホート 2 100 mg-Ensure		
1 日目	T_{max}^* (時間)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)
幾何平均	6	1,270	10,411	4	2,370	24,725
CV%	—	25	24	—	21	42
N	8	8	8	8	4	4

*メジアン

【0539】

投薬の 14 日目における、式 (I) の化合物に関する T_{max} 、 C_{max} および AUC_{24} のコホート 1、コホート 2 およびコホート 3 の平均 PK パラメータの追加測定が、以下の表 31 に示されている。

【表 31】

表 31:投薬 14 日目の T_{max} 、 C_{max} および AUC_{24} の平均 PK パラメータ

	コホート 1 50 mg- Ensure			コホート 2 100 mg- Ensure			コホート 3 100 mg 夕食と一緒に		
14 日目	T_{max}^* (時間)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)
幾何平均	4	1,335	14,070	4	3,379	35,416	3	3,650	34,706
CV%		15	24		31	37		32	15
N	8	8	8	6	6	6	8	8	8

*メジアン

【0540】

8 名のコホート 1 の対象の全員に関するアンドロステンジオン (図 13 A) およびテストステロン (図 13 B) の算術平均値を処置前のベースライン、1 日目および 14 日目に関する各時点においてプロットした。1 日目および 14 日目のアンドロステンジオンの濃度プロファイルは、ベースラインの平均プロファイルから明確に低下したことを示している。

【0541】

午前 6:00 ~ 午前 10:00 の重要な午前の時間帯の期間 (用量後、8、10 および

10

20

30

40

50

12時間の時点)に専ら注目すると、ACTHのレベルは、1日目および14日目の3つの時点の各々において、ベースラインからの顕著な低下があることを示す(図14A)。すべての3つの時点全体の算術平均値は、1日目および14日目において、ベースラインから $\geq 50\%$ 低下があることを示している(図14B)。

【0542】

午前6:00~午前10:00の重要な午前の時間帯の期間(用量後、8、10および12時間の時点)に専ら注目すると、17-OHPのレベルは、1日目および14日目の3つの時点の各々において、ベースラインからの顕著な低下があることを示す(図15A)。すべての3つの時点全体の算術平均値は、1日目および14日目において、ベースラインから $\geq 40\%$ の低下があることを示している(図15B)。

10

【0543】

午前6:00~午前10:00の重要な午前の時間帯の期間(用量後、8、10および12時間の時点)に専ら注目すると、アンドロステンジオンのレベルは、1日目および14日目の3つの時点の各々において、ベースラインからの顕著な低下があることを示す(図16A)。すべての3つの時点全体の算術平均値は、1日目および14日目において、ベースラインから $\geq 30\%$ の低下があることを示している(図16B)。

【0544】

コホート1における17-OHPおよびアンドロステンジオンが低下したことを要約したものを表32に示す。さらに、3名の対象のアンドロステンジオンレベルは、対象ID番号001、002および006を有する3名の対象に対する処置によって正常化された。

20

30

40

50

【表 3 2】

表 32.コホート 1 午前の時間帯(午前 6 時～午前 10 時)における各時点での 17-OHP
およびアンドロステンジオンの低下の要約

対象 ID	性別/ 年齢	投薬 日	17-OHP ベースラインからの%変化			アンドロステンジオン ベースラインからの%変化		
			6 AM	8 AM	10 AM	6 AM	8 AM	10 AM
001	F/37	D1	-61.4	14.7	-24.1	-42.0	2.0	-19.5
		D14	-90.3	-67.2	-37.2	-84.6	-58.6	-55.1
002	F/25	D1	-96.0	-95.5	45.4	-68.0	-66.7	-21.7
		D14	-37.7	-58.6	-24.9	-34.2	-47.8	-38.7
003	M/49	D1	-11.8	-46.6	-34.0	-13.4	-47.1	-22.7
		D14	-24.5	-5.2	-22.9	-7.5	-10.8	-16.0
004	M/36	D1	-13.7	17.1	10.1	4.5	15.9	3.0
		D14	-53.6	-46.8	-35.8	-13.8	-15.2	-21.2
005	F/27	D1	-24.4	-83.6	-52.2	-35.6	-50.3	-33.5
		D14	-78.8	-95.1	-86.3	26.7	-13.7	-10.9
006	M/19	D1	-5.1	-1.1	-97.8	-10.0	-18.5	-78.9
		D14	-25.4	-20.4	-98.3	-67.8	-62.7	-92.1
007	M/25	D1	-50.0	-28.0	-27.4	-24.8	-30.0	-15.8
		D14	14.9	4.0	-7.1	-4.8	-36.8	-30.2
008	F/31	D1	-64.5	-80.7	-92.8	-12.2	7.0	-9.3
		D14	-59.0	-65.2	-89.1	74.5	99.4	59.2

【 0 5 4 5 】

【表 3 3】

表 33.コホート 1 1 日目および 14 日目における各対象の $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ および AUC_{24} の PK パラメータの要約

	1 日目			14 日目		
対象 ID	$T_{\max}$ (時間)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)	$T_{\max}$ (時間)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{24} (時*ng/ml)
001	6	1830	14,487	6	1570	20,863
002	6	1210	11,829	4	1610	15,494
003	6	1060	11,068	3	1310	15,599
004	4	1670	9,669	3	1160	10,180
005	8	961	9,266	6	1550	15,130
006	4	1030	6,574	3	1090	10,288
007	6	1550	8,239	6	1170	12,880
008	3	1130	11,209	4	1330	13,944
平均	5.4	1305	10,292	4.4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24
N	8	8	8	8	8	8

【0 5 4 6】

式 (I) の化合物の 1 日 1 回の投与をして 1 4 日後に、コホート 1～3 における参加者の大部分は、副腎アンドロゲンおよび前駆体の血清中濃度の低下を示した。コホート 1 のベースラインからの平均変化 (±標準偏差) は以下の通りであった: 17-OHP、 $-2341.0 \pm 1535.0 \text{ ng/dL}$; アンドロステンジオン、 $-98.4 \pm 98.7 \text{ ng/dL}$; および ACTH、 $-157.0 \pm 194.9 \text{ pg/mL}$ 。平均低下率は、コホート 2 (17-OHP、 -4406.0 ± 5516.1 ; アンドロステンジオン、 -362.8 ± 354.0 ; ACTH、 -180.9 ± 155.2) およびコホート 3 (17-OHP、 -4760.1 ± 4018.2 ; アンドロステンジオン、 -210.9 ± 188.6 ; ACTH、 -358.9 ± 177.6) においてより大きく、用量応答がある可能性を示唆する。図 17A～17C、18A～18C および 19A～19C は、それぞれ、コホート 1、2 および 3 からの結果を図示している。

【0 5 4 7】

要約

この進行中の第 II 相非盲検研究からの結果は、1 4 日間、式 (I) の化合物により処置された、コホート 1 における CAH 患者の 50 パーセント超に、17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP) および副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) レベルのベースラインからの少なくとも 50 パーセントの低下があることを実証している (すなわち、コホート 1 における 8 名の患者のうち 6 名が、少なくとも 1 つの午前の時間帯の時点の間に、17-OHP のベースラインレベルからの $\geq 50\%$ の低下を有した。例えば、表 3 2 を参照されたい)。有意な低下は、アンドロステンジオンを含めた、他のバイオマーカーでも観察された (すなわち、これらの患者の 4 名はまた、少なくとも 1 つの午前の時間帯の時点の間に、アンドロステンジオンのベースラインレベルからの $\geq 50\%$ の低下を有した。例えば、表 3 2 を参照されたい)。コホート 1 と比べると、式 (I) の化合物の 2 倍の用量を用いて処置された、コホート 2 および 3 におけるバイオマーカーのより大きな低下は、用量応答がある可能性を示唆している。さらに、式 (I) の化合物は、報告された軽度の有害事象 (AE) (例えば、頭痛、排卵痛、倦怠感、局所感染 (つま先)、目まい、吐

き気、U R I、最も一般的な頭痛を伴う挫傷)の数は比較的少なく、十分に耐容された。通常の検査値、バイタルサインまたは心電図からの臨床的に重要な知見は認められなかった。

【0548】

(実施例9)

式(I)の化合物の参照製剤1

表34Aおよび34Bは、上の実施例6および8に記載されている臨床研究に使用されている式(I)の化合物の参照製剤1を示している。例となる製造プロセスが、図20に示されている。例となる別の製造プロセスが、図21に示されている。

【表34A】

表 34A:

構成成分	品質規格	機能	50 mg カプセル剤	
			重量 (mg/ 単位)	% (w/w)
式(I)の化合物、遊離塩基	自家製	活性成分	50.0	10.0
中鎖トリグリセリド(Labrafac(商標)Lipophile WL1349)	NF	油相ビヒクル	196.0	39.2
ニカプリル酸/ニカプロン酸プロピレングリコール、(Labrafac(商標)PG)	NF	乳化剤	102.0	20.4
ラウロイルポリオキシシル-32 グリセリド(Gelucire(登録商標)44/14)	NF	非イオン性界面活性剤および可溶化剤	95.0	19.0
ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート(Kolliphor(登録商標)TPGS)	USP/NF	可溶化剤	57.0	11.4
全エマルション重量			500.0	100.0
ゼラチンカプセルシェル サイズ #00, Swedish Orange キャップ/本体;(Coni-Snap(登録商標))	非薬局方	カプセルシェル	--	--
ゼラチン粉末、220 ブルーム	USP	カプセルシェルバンディング剤	--	--
精製水	USP	カプセルシェルバンディング溶媒	--	--

10

20

30

40

50

【 0 5 4 9 】

【表 3 4 B】

表 34B:

構成成分	品質規格	機能	50 mg カプセル剤	
			重量 (mg/ 単位)	% (w/w)
式(I)の化合物、遊離塩基	自家製	活性成分	50.0	10.0
中鎖トリグリセリド(カプリル酸:カプリン酸 60:40;ミグリオール 812N)	Ph. Eur./NF	ビヒクル	195.85	39.2
プロピレングリコールジカプリロカプレート、(Labrafac(商標)PG)	Ph. Eur.	ビヒクル	102.15	20.4
ラウロイルマクロゴールグリセリドタイプ 1500-ラウロイルポリオキシルグリセリドタイプ 1500(Gelucire(登録商標)44/14)	Ph. Eur./NF	界面活性剤	95.0	19.0
ビタミン E ポリエチレングリコールスクシネート、260mg/g d-アルファトコフェロール(ビタミン E/TPGS260)	NF	界面活性剤	57.0	11.4
全エマルション重量			500.0	100.0
オレンジ色の不透明な硬質カプセル、サイズ 0、ゼラチン、二酸化チタンおよび赤色酸化鉄からなる(Swedish Orange(登録商標))	非薬局方	カプセルシェル	--	--
エタノール(96%)および精製水	USP	カプセルシェルバンディング溶媒	--	--

【 0 5 5 0 】

(実施例 10)

参照カプセル剤に及ぼす Ensure Plus、Ensure Pudding、ミルクおよび高脂肪食の影響を評価する研究

研究設計

これは、健常な成人対象における、式 (I) の化合物の PK、安全性および耐受性に及ぼす様々なレベルの脂肪およびカロリー含量を含む食物の影響を評価するための、第 1 相の非盲検の無作為化 4 期間交差研究である。

【0551】

合計で16名の健常な成人対象（男性8名および女性8名）は、4つの処置順序のうちの1つに無作為に割り当てる（順序あたり4名の対象〔順序あたり男性2名および女性2名〕；以下の表35を参照されたい）。各処置期間の間に、対象は、無作為化スキームに従い、適切な食事と共に単回用量の式（I）の化合物100mgを服用する。各用量の間に少なくとも21日間のウォッシュアウトがある。

【表35】

表 35:

処置順序	処置期間 1	処置期間 2	処置期間 3	処置期間 4
1	参照食	試験食 1	試験食 2	試験食 3
2	試験食 1	試験食 3	参照食	試験食 2
3	試験食 2	参照食	試験食 3	試験食 1
4	試験食 3	試験食 2	試験食 1	参照食

10

参照食：バニラ風味 Ensure Plus（登録商標）試験食 1：低脂肪、低カロリー含有食 1 試験食 2：低脂肪、低カロリー含有食 2

20

試験食 3：標準高脂肪、高カロリー含有食

【0552】

インフォームドコンセントの提示後、対象は、この研究への参加に適格かどうかのスクリーニングを受ける。スクリーニングは、処置期間 1 の 1 日目の最大で 28 日前に開始する。適格対象は、- 1 日目に臨床ユニットに入院し、処置期間 1 の 1 日目に 4 つの処置順序の 1 つに無作為化される。各処置期間の間に、対象は、無作為化スキームに従い、割り当てられた食事を開始するまで、少なくとも 10 時間、一晩、絶食し、ほぼ 08:00 時に研究薬物を摂取する。対象は、指定時間の期間内に全食事を完了しなければならず、投薬後、4 時間、いかなる他の食事でも消費すべきではない。すべての処置期間の間、研究薬物の投薬と共に提供された水および計画した食事を除いて、投薬前の 1 時間から投薬後の 2 時間まで水を許可しない。

30

【0553】

各処置期間の 1 日目に、対象に式（I）の化合物 100mg を投与する。屋内に滞在している間の 36 時間の期間にわたり、PK 分析するため血液試料を採取する。各処置期間の間に、対象は、投薬当日に診療所に留まり、すべての必要な手順を完了した後の、2 日目に退院する。各処置期間の 8 日目および 15 日目の午前中に、PK 血液試料の採取および安全性評価のため、対象を外来患者訪問のため診療所に戻す。処置期間 1～3 の 21 日目に、対象は施設に到着し、21 日目の評価を完了し、対象は、この施設に一晩、滞在して、翌日に後続の処置期間の 1 日目を開始する。最終経過観察研究訪問を処置期間 4 の 22 日目（処置期間 4 の投薬後、21 ± 2 日間）または早期終了時に行う。

40

研究全体を通じて、スケジュール時間に行った PK のための血液試料。

【0554】

研究集団

プロトコルの適格基準をすべて満たす、18～55 歳の間の年齢の 16 名の健常な成人対象（8 名の男性および 8 名の女性）を登録する。

【0555】

処置期間

各健常な成人対象に対する研究への参加の予測期間は、約 16 週間であり、最大で 28 日間のスクリーニング、連続投与の間に少なくとも 21 日間を含む 4 日間の投薬、および処置期間 4 の間の研究薬物の最後の用量の服用後の 21 日間（± 2 日間）の最終経過観察

50

研究訪問を含む。

【0556】

試験生成物、用量および投与様式

式（I）の化合物は、経口投与のためのカプセル剤として供給される（カプセル封入した脂質性半固体製剤、例えば、実施例9）。式（I）の化合物のカプセル剤は、遊離塩基当量として、式（I）の化合物50mgを含有する。各処置期間中に、対象は、無作為化スキームによって定義した通り、食事および水と共に、研究薬物50mgのカプセル剤2個（100mg）を服用する。食物、水および研究薬物の投与は、以下の通りである：

参照食：液状食事サプリメント（すなわち、Ensure Plus（登録商標）〔237mLの容器〕）、および研究薬物を投薬するための追加の水120mLを開始して約5分後に、研究薬物のカプセル剤2個を投与する。

試験食1：研究薬物の投薬のための水120mLと一緒に低脂肪低カロリー食1を開始して約5分後に研究薬物のカプセル剤2個を投与する。

試験食2：研究薬物の投薬のための水120mLと一緒に低脂肪低カロリー食2を開始して約5分後に研究薬物のカプセル剤2個を投与する。

試験食3：研究薬物の投薬のための水120mLと一緒に高脂肪高カロリー食を開始して約30分後に研究薬物のカプセル剤2個を投与する。

【0557】

評価のための診断基準

薬物動態

式（I）の化合物および代謝産物の血漿中濃度の評価のための血液試料を投薬前の45分以内、ならびに投薬後、約30分時、および1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336および504時間時に採取する。

式（I）の化合物および代謝産物に関して、以下の血漿PKパラメータを計算する。

- ・ 0時間から最後の測定可能な濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積（ $AUC_{0-t_{last}}$ ）
- ・ 0時間から無限にまで外挿した血漿中濃度対時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）
- ・ 最大血漿中濃度（ C_{max} ）
- ・ 最大血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）
- ・ 測定可能試験品の投薬時間と出現時間の間の遅延時間（ T_{lag} ）
- ・ 見かけの終末相半減期（ $t_{1/2}$ ）
- ・ 見かけの消失速度定数（ λ_z ）
- ・ 見かけの平均滞留時間（MRT）
- ・ 一次代謝産物と式（I）の化合物の親薬物化合物とのモルAUC比。以下の血漿PKパラメータを式（I）の化合物に関してのみ計算する：
 - ・ 経口投与後の見かけの全身クリアランス（ CL/F ）
 - ・ 経口投与後の終末相中の見かけの分布容積（ V_z/F ）

【0558】

安全性評価

安全性は、本研究全体を通してモニタリングし、以下の評価を含む：

- ・ 有害事象（AE）
- ・ 臨床検査（血液学、凝固、臨床化学および尿検査）
- ・ バイタルサインの測定（起立時血圧および脈拍数を含む）
- ・ 身体検査
- ・ 12-誘導心電図（ECG）

【0559】

統計学的方法

薬物動態パラメータは、非コンパートメント法を使用して計算し、記述統計学を使用して食事タイプ（試験食／参照食）ごとに要約する。式（I）の化合物および代謝産物の $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ および C_{max} に関する、各試験食の参照食に対する比に

10

20

30

40

50

関して両側 90% 信頼区間を計算する。記述統計学を用いて安全性データを要約する。

【0560】

結果

薬物動態結果

薬物動態結果を以下の表 36 に示す。

【表 36】

表 36: 血漿中薬物動態パラメータの要約

パラメータ(単位) 統計	式(I)の化合物の血漿中濃度			
	Ensure Plus (摂食) (N=18)	Ensure Pudding (摂食) (N=18)	全乳 (摂食) (N=17)	高脂肪食 (摂食) (N=17)
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng × 時/mL)				
平均(SD)	36703 (17400)	34077 (11597)	35561 (15866)	55487 (23242)
幾何 CV(%)	58	39.7	44.6	41.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng × 時/mL)				
平均	45386 (19648)	40037 (9515)	46737 (17395)	63755 (19139)
幾何 CV(%)	43.3	23.8	38.8	31
C_{max} (ng/mL)				
平均(SD)	3090 (1070)	3038 (984)	2835 (1005)	4336 (1938)
幾何 CV(%)	39.7	34.9	34.5	53.6
t_{max} (時間)				
メジアン(最小値、 最大値)	5.0 (2.0, 10.0)	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 7.0)	5.0 (4.0, 7.0)
T_{lag} (時間)				
平均(SD)	0.38 (0.46)	0.20 (0.25)	0.16 (0.31)	0.29 (0.37)
$t_{1/2}$ (時間)				
平均(SD)	361 (263)	373 (196)	373 (143)	326 (120)
幾何 CV(%)	61.1	48.6	37.1	33.8
CL/F (L/時間)				
平均(SD)	2.49 (0.956)	2.636 (0.659)	2.427 (0.975)	1.706 (0.526)
幾何 CV(%)	41.2	24.8	38.8	31.1
V_z/F (L)				
平均(SD)	1254 (906)	1414 (720)	1308 (627)	816 (378)
幾何 CV(%)	72.7	58.4	61.3	54.9

【0561】

(実施例 11)

式 (I) の化合物の噴霧乾燥分散体顆粒製剤 (SDD-G)

表 37 は、上の実施例 3 により調製した SDD を使用する、式 (I) の化合物の顆粒製

剤を示す。例となる製造プロセスが、図 2 2 A および図 2 2 B に示されている。

【表 3 7】

表 37:

構成成分	品質規格	機能	50 mg サシエ剤		バッチ重量 (g)
			重量 (mg/単位)	% (w/w)	
実施例 3、SDD	自家製	薬物物質	200.0	13.33	40
ケイ酸カルシウム(ZEOPHARM 250)	NF	流動促進剤	10.0	0.67	2
マンニトール(Pearlitol 200SD)	NF / EP / JP	充填剤	832.5	55.5	166.5
微結晶セルロース (Avicel PH-102)	NF / EP / JP	充填剤	300.0	20.0	60
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol(登録商標))SD711	NF / EP / JP	崩壊剤	150.0	10.0	30
フマル酸ステアリルナトリウム	NF / EP / JP	滑沢剤	7.5	0.5	1.5
合計			1500	100.0	300

【0 5 6 2】

(実施例 1 2)

式 (I) の化合物の液状製剤 1

表 3 8 は、式 (I) の化合物の遊離塩基の液状製剤 1 を示している。例となる製造プロセスが、図 2 3 に示されている。

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 38:

構成成分	品質規格	機能	50 mg/mL 経口溶液		バッチ重量 (g)
			重量 (mg/mL)	% (w/v)	
式(I)の化合物 FB	自家製	薬物物質	50.0	5	20.03
サッカリン	NF / EP	甘味剤	1.5	0.15	0.61
ブチル化ヒドロキシトルエン	NF / EP	抗酸化剤	1.7	0.17	0.69
FONA オレンジ風味剤	NF	風味剤	1.0	0.1	0.41
Labrafac Lipophile WL1349	NF / EP	液状ビヒクル	1mL まで	94.58	358.87
合計			1 mL	100.0	380.6

10

20

【 0 5 6 3】

(実施例 1 3)

式 (I) の化合物の液状製剤 2

表 3 9 は、式 (I) の化合物の遊離塩基の液状製剤 2 を示す。例となる製造プロセスが、図 2 4 に示されている。

【表 3 9】

表 39:

構成成分	品質規格	機能	50 mg/mL 経口溶液		バッチ重量 (g)
			重量 (mg/mL)	% (w/v)	
式(I)の化合物 FB	自家製	薬物物質	50.0	5	20.17
サッカリン	NF / EP	甘味剤	1.5	0.15	0.61
ブチル化ヒドロキシトルエン	NF / EP	抗酸化剤	1.7	0.17	0.68
LABRAFIL M 1944 CS	NF / EP	界面活性剤	200.0	20	80.16
FONA オレンジ風味剤	NF	風味剤	1.0	0.1	0.40
Labrafac Lipophile WL1349	NF / EP	液状ビヒクル	1mL まで	74.58	278.68
合計			1 mL	100.0	380.7

30

40

【 0 5 6 4】

50

(実施例 14)

健常な成人対象における、式 (I) の様々な化合物のプロトタイプ製剤の薬物動態、相対生体利用率、食物の影響、安全性および耐容性を評価するための第 1 相の非盲検研究。

方法

これは、最大で 4 種の式 (I) の化合物の液状脂質性プロトタイプ製剤（プロトタイプ製剤である、式 (I) の化合物の経口溶液、50 mg/mL）、式 (I) の化合物の噴霧乾燥分散製剤（式 (I) の化合物、ふりかけ用顆粒剤、25～50 mg）および式 (I) の化合物 50 mg のカプセル剤（参照）の薬物動態（PK）および安全性を検討するように設計されている、健常な成人対象における、単一施設の非盲検の無作為化された単回用量の 4 期間交差研究である。それは、コホートあたり 12 名の対象からなる 3 つのコホート（サブコホートあたり 6 名の対象の 6 つのサブコホートを含む）として割り当てられる 36 名の対象を登録するよう計画されている。これらの 6 つのサブコホートの各々において、6 名の対象を 3 つのサブコホートの 1 つ（試験薬（IMP）の単回経口用量が、複数の摂食状態または絶食状態において、4 つの投薬期間（期間 1～4）で投与される）か、3 つのサブコホートの 1 つ（IMP の単回経口用量は、摂食状態においてのみ、2 つの投薬期間（期間 1 および 2）に投与される）に割り当てる。各サブコホート内では、対象はまた、期間 1 における IMP の最初の用量の投与前に、以下の処置順序の 1 つに無作為化される（表 40）：

【表 40】

表 40:

サブコホート	順序	対象の数	投薬期間の総数	レジメン			
				期間 1	期間 2	期間 3	期間 4
1A	ABEF	3	4	レジメン A	レジメン B	レジメン E	レジメン F
	BAEF	3	4	レジメン B	レジメン A	レジメン E	レジメン F
1B	AB	3	2	レジメン A	レジメン B	N/A	N/A
	BA	3	2	レジメン B	レジメン A	N/A	N/A
2A	ADEF	3	4	レジメン A	レジメン D	レジメン E	レジメン F
	DAEF	3	4	レジメン D	レジメン A	レジメン E	レジメン F
2B	AD	3	2	レジメン A	レジメン D	N/A	N/A
	DA	3	2	レジメン D	レジメン A	N/A	N/A
3A	ACEF	3	4	レジメン A	レジメン C	レジメン E	レジメン F
	CAEF	3	4	レジメン C	レジメン A	レジメン E	レジメン F
3B	AC	3	2	レジメン A	レジメン C	N/A	N/A
	CA	3	2	レジメン C	レジメン A	N/A	N/A

【0565】

インフォームドコンセントでは、対象は、2 つの研究期間または 4 つの研究期間のどちらかに参加することを同意する。サブコホートに一旦、入れられると、対象が研究処置を受ける順序は、上記のスケジュールに基づいて無作為化される。

【0566】

対象は、各サブコホート内の無作為化スケジュールに準拠した順序で、最大で4つの期間で最大で4つのレジメンを受ける。

【0567】

式(I)の化合物のPKに及ぼす様々な食事状態の影響は、絶食状態で、または代用食（例えば、高脂肪食、標準品または軽い朝食など）の後に投与することによって、期間3および4で調査されてもよい。

【0568】

提案するレジメンを以下の表41に提示する。

【表41】

表 41:

レジメン	治験薬	用量	投与経路	食事状態
A	式(I)の化合物、50mg カプセル剤(参照)	50 mg	経口	摂食(Ensure Plus)
B	式(I)の化合物 経口 溶液、プロトタイプ製 剤 1、 50 mg/mL	50 mg	経口	摂食(Ensure Plus)
C	式(I)の化合物 経口 溶液、プロトタイプ製 剤 2、 50 mg/mL	50 mg	経口	摂食(Ensure Plus)
D	式(I)の化合物 ふり かけ用顆粒、25 -50 mg	50 mg	経口	摂食(Ensure Plus)
E	式(I)の化合物 経口 溶液、プロトタイプ製 剤1	100 mg	経口	摂食(Ensure Plus)
F	式(I)の化合物 経口 溶液、ふりかけ用顆 粒	50 mg	経口	摂食(代用食)

【0569】

研究設計：

対象は、期間1においてIMPの最初の用量の最大で28日前にこの研究に参加する適格性についてスクリーニングを受ける。研究期間はそれぞれ、同じ研究設計に従う。対象は、IMP投与前に、夕方に臨床ユニットに入院する（-1日目）。期間1および2（レジメンA、およびレジメンB、CまたはDのいずれか1つ）に関すると、対象はすべて、摂食状態において無作為化スケジュールに従い、午前中に、液状食事サプリメント（Ensure Plus）と共に式(I)の化合物の製剤を服用する。期間3および4（レジメンEおよびF）に関すると、対象は、液状食事サプリメントと一緒に摂食状態の、または代替食事状態（絶食または代用食）の無作為化スケジュールに従い、午前中に式(I)の化合物の製剤を服用する。IMP投与は、1日目に、ロジスティック要件に基づく、対象間の適切な間隔で行う（約10分間）。食事は、期間全体にわたり各処置レジメンに対して標準化する。

【0570】

対象は、退院すると、用量後36時間まで臨床ユニットに留まる。対象は、PK血液試料および安全性評価のため、用量後、168時間時（7日目）および336時間時（14

日目)に臨床ユニットに戻る。IMP投薬機会間の最小ウォッシュアウトは、期間1および2の間では14日間であり、期間2と3の間および期間3と4の間では、中間データの精査に対応するため21日間またはそれより長い。

【0571】

対象の継続的な健康状態を確保するため、最終訪問後の18～24日間、経過観察の電話がある。

【0572】

すべてのコホートに関する期間2の完了後に、製剤、用量レベルおよび期間3においてIMPを投与する食事状態を判定するため、中間データの精査があり、この間にPKおよび安全性データ、ならびに任意の関連する新たに出現する化学、製造および品質管理(CMC)の安定性研究情報を精査する(レジメンE)。期間3の完了後(レジメンEの投与)に、製剤、用量レベルおよび期間4においてIMPを投与する食事状態を判定するための類似の中間精査がある(レジメンF)。中間決定のための診断基準は、入手可能な式(I)の化合物のPKデータ：例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC(0-36)$ 、 F_{rel} および安全性データに基づく。

【0573】

計画した対象の数：

それは、サブコホートあたり6名の対象の6つのサブコホートに36名の健常な男性および女性(妊娠していない、授乳していない)対象を登録するよう計画する。変形製剤ごとの一次目的の場合、これらのサブコホートを2組で組み合わせて、各コホート中の10名の評価対象でのデータを標的とするため、期間1および2について $n=12$ からなる3つのコホートを生成する。期間1および2に参加するサブコホート1A、2Aおよび3Aの各々から6名の合計で18名の対象が、6名の評価対象という最小限の目標で、期間3および4にさらに参加する。対象がIMPを服用し、そのようなレジメンに関して投薬後、最大で336時間(14日間)の十分に計画されたPK評価を完了して、研究エンドポイントの評価が可能になった場合に、対象は特定のレジメンに評価可能であると見なされる。対象が、比較下で両方のIMPを服用し、各レジメン後に最大で14日間の十分なPKデータを有し、研究エンドポイントの評価が可能になった場合、対象は特定の比較に評価可能(例えば、食物の影響、相対生体利用率)と見なされる。

【0574】

IMP関連有害事象(AE)のために離脱した対象は置き換えない。他の理由のために離脱した対象は、主要治験責任医師(PI)とスポンサーとの間での同意により必要とされる場合に置き換えが行われ、各研究期間の終了時に十分な数の評価対象を確保する。中間判断に必要な評価対象の最小数を得るため、および研究目的の比較を実施するために必要な任意の他のレジメンでのデータを得るため、準最適量が投与されていないと見なされたこれまでに投与された任意のIMPを除き、置き換えられた対象は、これまでのレジメンからの特定の製剤の投与を受ける必要があることがある。合計で最大で8名の置き換え対象をこの研究に登録してもよい。投与され得る対象の最大数は、合計で44名である。

【0575】

期間2の後にサブコホート1A、2Aまたは3Aから対象が離脱する場合、これらの対象を、4つの処置期間に参加することを合意する更新済みの同意書にサブコホート1B、2Bまたは3Bからの対象が署名するという条件で、これらの対象と置き換えることが許容される。治験責任医師の自由裁量では、そのような対象は、繰り返しスクリーニング手順を受けることが必要とされないことがある。

【0576】

研究期間：

期間1～4(サブコホート1A、2Aおよび3A)における4つの個別の機会における単回用量投与を受けるよう登録されている対象の場合、スクリーニングから経過観察の電話までの推定時間は、約15～16週間である。

【0577】

期間 1～2 のみ（サブコホート 1 B、2 B および 3 B）における 2 つの個別の機会における単回用量投与を受けるよう登録されている対象の場合、スクリーニングから経過観察の電話までの推定時間は約 8～9 週間である。

【0578】

薬物動態評価：

Quotient Sciences による最終報告のため、および Neurocrine Biosciences, Inc. (NBI) による中間精査のために、Phoenix WinNonlin v8.0 またはもっと最近のバージョン (Certara USA, Inc.、USA) を使用して、式 (I) の化合物に関する血漿中濃度データを解析する。NBI が、中間精査を行うための PK 分析を担う。

10

【0579】

得られた濃度時間データの PK 分析は、可能かつ適切な場合、適切な非コンパートメント技法を使用して行い、以下の PK パラメータ（表 42）の推定値を得る：

【表 42】

表 42:

T_{lag}	最初の測定可能な(非ゼロ)濃度前の時間
T_{max}	最大血漿中濃度までの時間
C_{max}	最大血漿中濃度
$AUC_{0-tlast}$	0 時間から最後の測定可能な濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積(AUC)
AUC_{0-inf}	0 時間から無限まで外挿した AUC
AUC_{extrap}	最後の測定可能な濃度を超過して外挿した AUC_{0-inf} のパーセント
ラムダ-z	見かけの終末相の傾き
$T_{1/2}$	見かけの終末相半減期
CL/F^a	経口投与後の見かけの全身クリアランス
Vd/F^a	単回経口投与後の面積に基づいた見かけ分布容積
MRT	平均滞留時間
MPR $AUC_{0-tlast}$	$AUC_{0-tlast}$ に基づいた親に対する代謝産物の比
MPR AUC_{0-inf}	AUC_{0-inf} に基づいた親に対する代謝産物の比

20

30

40

【0580】

味感評価：

50

味感は、この目的のために設計されて、必要に応じてこの特定の研究に適合させたアンケートを使用して、IMP製剤およびビヒクル（例えば、Ensure Plus、柔らかい食物）の各々について評価する。

【0581】

以前の任意の製剤とは無関係な、IMP製剤の各々に関して、6ポイントスケールでの匂い、甘さ、苦さ、風味、食感および後味、ならびに5ポイントスケールでの総合的な経験の許容度を等級付けするためのアンケートを対象に尋ねる。

【0582】

統計学的方法：

安全性データ、PK評価および味感のアンケートデータのすべてに関する記述要約を提示する。安全性または味感のアンケートデータに関する仮説検証は行わない。

【0583】

期間1および2 – 各コホートを個別に

相対生体利用率

固定効果としてのレジメン、期間および順序と、変量効果としての順序内の対象の項目を有する複合効果モデルを使用して、自然対数変換した式(I)の化合物のPKパラメータ(AUC(0-tlast)、AUC(0-inf)およびCmax)に関する統計学的モデリングを行い、相対生体利用率(Frel)を評価する。関連する目的の比較、すなわちプロトタイプ製剤(式(I)の化合物の経口溶液、プロトタイプ製剤1、50mg/mL、例えば、実施例12；式(I)の化合物の経口溶液、プロトタイプ製剤2、50mg/mL、例えば実施例13；および式(I)の化合物のふりかけ用顆粒剤、25~50mg、例えば実施例11[それぞれ、レジメンB、CおよびD])および式(I)の化合物、50mgのカプセル剤、例えば、実施例9(参照；レジメンA)の幾何平均値(GMR)と90%信頼区間(CI)の比を提示する。

【0584】

すべての期間(期間1~4)

食物の影響

式(I)の化合物のPKパラメータAUC(0-tlast)、AUC(0-inf)およびCmaxに統計学的モデリングを行い、関連する場合、食物の影響について評価する。固定効果として、食事状態(および適切な場合、食事のタイプ)、および変量効果としての対象に関する項目を含む複合効果モデルを使用して、生体利用率について、自然対数変換したPKパラメータを分析する。関連する目的の比較のために、幾何平均値と90%CIとの比が提示されており、この場合、その比は、絶食/摂食または試験食/参照食(適宜)として定義される。

【0585】

相対生体利用率

自然対数変換した式(I)の化合物のPKパラメータ(AUC(0-tlast)、AUC(0-inf)およびCmax)に関して、固定効果としてのレジメンと変量効果としての対象の項目を有する複合効果モデルを使用して統計学的モデリングを行い、相対生体利用率を評価する。関連する目的の比較、すなわちプロトタイプ製剤(レジメンEおよびF、期間2および3の完了後の中間精査により判定されるIMP)および式(I)の化合物の50mgカプセル剤(参照；レジメンA)の各々の間の幾何平均値と90%CIとの比を提示する。

結果

予備PKデータを以下の表43に要約する：

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 43:期間 1 および 2 からの予備データ

	A-参照	B-経口溶液 1	C-経口溶液 2	D-SDD 顆粒
N	35	12	12	12
Tmax *	5	6	5	5
(h)	(2,6)	(5,7)	(5,7)	(5,7)
Cmax	1361	790	1082	1075
(ng/ml)	(33)	(31)	(46)	(35)
AUC36	9452	5556	7582	6691
(h*ng/ml)	(30)	(34)	(37)	(41)

*AUC および Cmax については幾何平均/CV%;Tmax についてはメジアン

【 0 5 8 6】

(実施例 1 5)

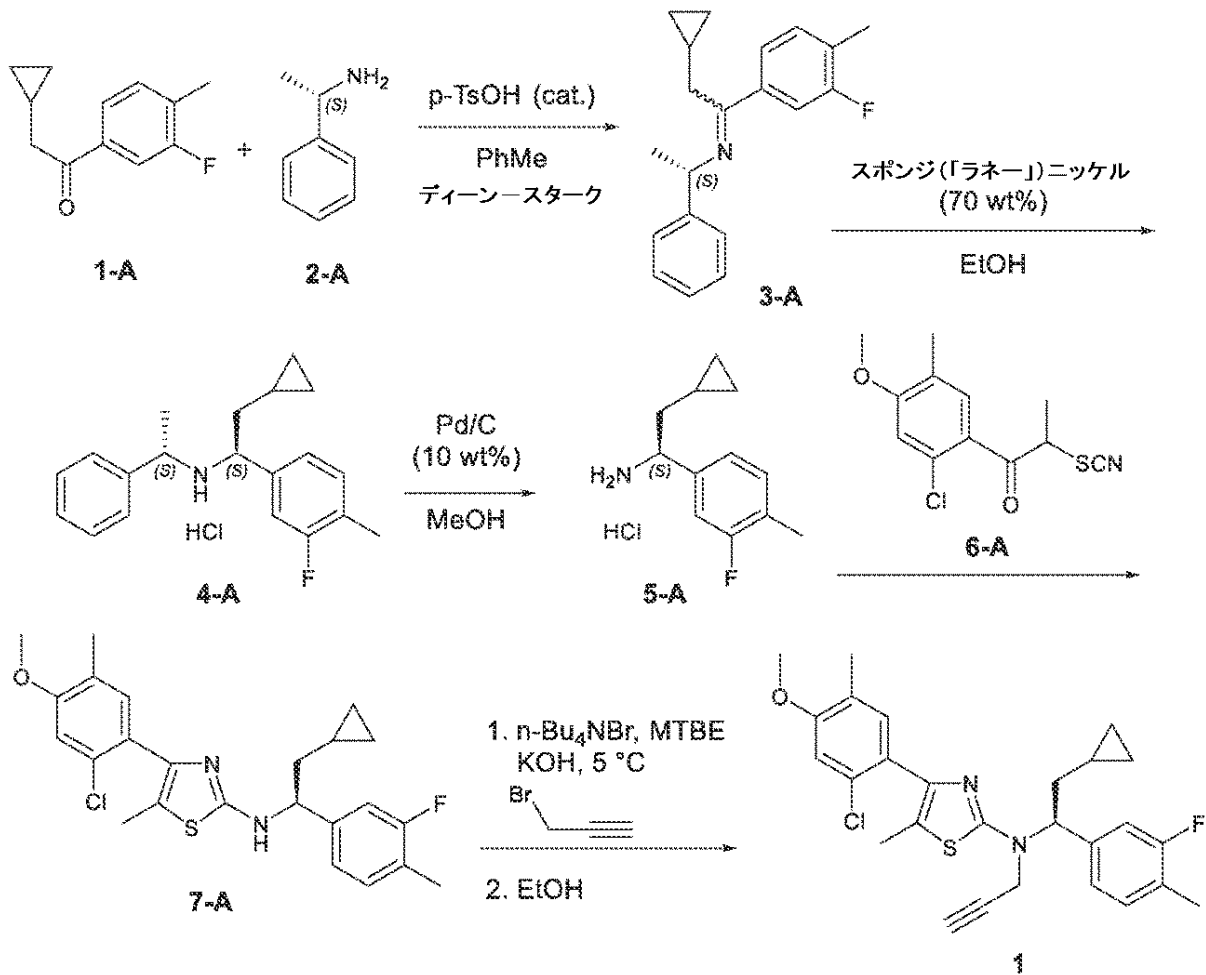
式 (I) の化合物の結晶性遊離塩基形態 I

実施例 1 5 A

スキーム 1 : 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S)
- 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチ
ル - N - (2 - プロピン - 1 - イル) - 2 - チアゾラミン (式 (I) の化合物、形態 I)
の調製

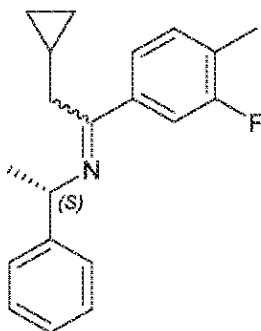
【化 19】

スキーム 1



工程 1：(S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(1-フェニルエチル)エタン-1-イミン (化合物 3-A) の調製

【化 20】



化合物 3-A

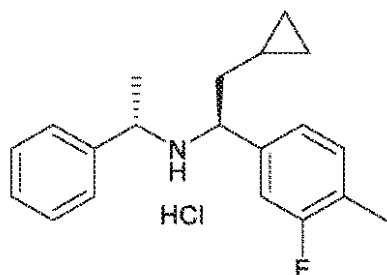
2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エタン-1-オン (1-A、150.7 kg、1当量、トルエン中の27.6% w/w溶液として、実施例 15C)、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン (2-A、112.9 kg、1.19当量) および p-トルエンスルホン酸 (7.4 kg、0.05当量) からなる混合物を、ディーン-スターク構成で設置した反応器中、23~25時間、110~120℃で還流する。次に、蒸留が停止するまで溶媒を大気圧下、125~135℃で除去し、一部のトルエン (275 kg、2.24 w/w) を加えて懸濁液を得る。この懸濁液を110~

120℃で23～25時間、還流する。この混合物を22℃まで冷却し、水性NH₄Cl（10%、301.2kg、0.72当量）により2回、および水性NaHCO₃（5%、301.2kg、0.23当量、pH8～9を確認）により1回、洗浄する。溶媒を125～135℃および大気圧で除去して、目標体積256Lにし、この混合物をセライト上でろ過し、ケーキをトルエン（25kg）で洗浄する。化合物3-Aを含有する得られた混合物を、単離することなく、次の工程に直接、使用する。収率は、LODおよび試料のGC-FID純度を補正することによって決定する（208.4kg、90.0%補正後、0.89%の化合物2-A）EI-MS：294.1 [M-H]⁺、190.1 [M-C₆H₅CH(CH₃)]⁺、105.1 [C₆H₅CH(CH₃)]⁺。

【0587】

工程2：(S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-((S)-1-フェニルエチル)エタン-1-アミン塩酸塩（化合物4-A）の調製

【化21】



化合物 4-A

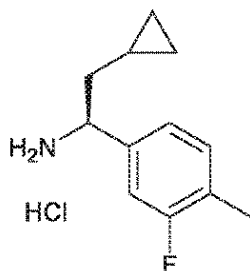
内部の物質塊の上部から物質を除去して、導入される水の量を最小化することが可能な浸漬管を装備する水素化反応器にスポンジニッケル触媒（144kg、0.70w/w、水中の50%w/w懸濁液として輸送）を加える。上清を廃棄し、エタノール（329.3kg、1.58w/w、無水）を加え、懸濁液を攪拌し、次に、沈殿させる。この過程をさらに4回、繰り返し、上清のKarl Fisher (KF)を確認する（≤1% H₂O w/w）。水素化反応器中で、上記の混合物に化合物3-A（208.4kg、1当量、トルエン中、62.6%の溶液として）を加え、エタノール（387.6kg、1.86w/w）を使用して水素化反応器への添加用フラスコをすすぐ。この水素化反応器を、窒素（2bar）で2回、および水素（5bar）により2回、加圧／除圧し、次に、水素（9.8～10.2bar）を加圧して、33～37℃に加熱し、17～19時間、攪拌する。この系を窒素（1bar）で3回、除圧／加圧し、この懸濁液をろ過して、エタノール（493.8kg、2.37w/w）により3回、洗浄する。HCl（濃、83.4kg、1.07当量）を加え、この混合物を20～24℃で25～35分間、攪拌する。この混合物を、蒸留物の目標体積を1167L（5.6L/kg、化合物3-A）にして、78～80℃および大気圧で蒸留することによって濃縮して水を除去し、この溶液のKFを確認する（≤1.5% H₂O w/w）。この混合物を48～52℃で55～65分間、次に、68～72℃で55～65分間、攪拌し、次に、12℃／時の速度で20～24℃まで冷却し、25～35分間、攪拌し、次に、10℃／時の速度で0～4℃まで冷却し、55～65分間、攪拌する。懸濁液をろ過して、ケーキを事前に冷却したエタノール（329.2kg、1.58w/w、0℃）により2回、洗浄し、採集した固体を40℃で乾燥すると、化合物4-A（156.5kg、66.4%、未補正）が得られる。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm -0.33 - -0.06 (m, 2 H) 0.11 - 0.31 (m, 3 H) 1.57 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.95 (br t, J=7.07 Hz, 2 H) 2.26 (d, J=1.26 Hz, 3 H) 3.68 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 3.92 (br t, J=6.44 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=7.71, 1.14 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2

H) 7.37 – 7.50 (m, 5 H). ESI-MS: 298.2 m/z [M+H]⁺.

【0588】

工程3: (S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩(化合物5-A)の調製

【化22】



化合物 5-A

化合物4-A(156.5kg、1.00当量)およびPd/C(7.8kg、10% Pdベース)を不活性な水素化反応器に加える。次に、この反応器を窒素(2bar)で2回、加圧/除圧し、次に、メタノール(494.5kg、3.16w/w)を加える。この反応器を、窒素(2bar)で3回、次に水素(5bar)により3回、除圧/加圧し、水素(9.8~10.2bar)を加圧して、58~62℃に加熱し、7~9時間、攪拌する。この反応混合物を20~24℃に冷却する。この反応器を窒素(1bar)で3回、除圧/加圧し、この懸濁液をろ過して、メタノール(492.9kg、3.15w/w)により3回、洗浄する。溶液を63~67℃および大気圧で濃縮し、蒸留物の目標体積を1408L(9.0L/kg、化合物4-A)にする。n-ヘプタン(1173.8kg、7.5w/w)を加え、この混合物をディーン-スターク構成で65~80℃および大気圧で還流しメタノールを除去する。この懸濁液を31~35℃まで冷却してろ過し、ケーキをn-ヘプタン(147.1kg、0.94w/w)により洗浄し、固体を40℃で乾燥する(101.0kg、93.8%、未補正、99.2%ee)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0.12 – 0.14 (m, 2 H) 0.26 – 0.42 (m, 2 H) 0.44 – 0.55 (m, 1 H) 1.70 – 1.83 (m, 2 H) 2.23 (d, J=1.52 Hz, 3 H) 4.24 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.22 – 7.29 (m, 1 H) 7.29 – 7.36 (m, 1 H) 7.40 (dd, J=10.99, 1.39 Hz, 1 H). ESI-MS: 194.2 [M+H]⁺, 177.0 [M-NH₂]⁺.

【0589】

工程4: (S)-4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-(2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル)-5-メチルチアゾール-2-アミン(化合物7-A)の調製

10

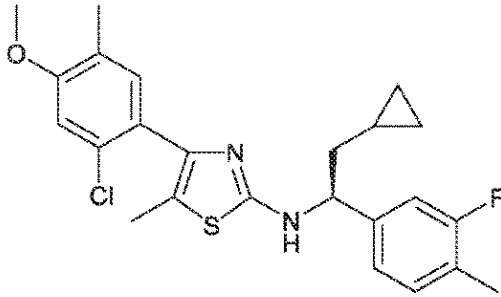
20

30

40

50

【化 2 3】



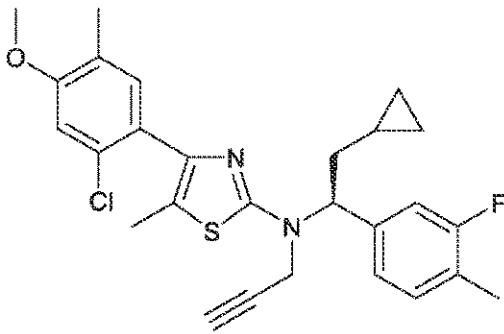
化合物 7-A

n-ヘプタン (146 kg)、水 (142 kg)、化合物 5-A (57.4 kg) および水性水酸化ナトリウム (30% w/w、41.0 kg) からなる混合物を一緒に撹拌した。これらの層を分配し、水層を除去した。有機層を水 (170 kg) により洗浄し、層を分配した。すすぎ用の n-ヘプタン (40 kg) を使用して有機層を取り置き、n-ヘプタン (145 kg) および 1-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-チオシアナトプロパン-1-オン (6-A、66.1 kg) を反応器に加えて、85℃ に加熱した。化合物 5-A の遊離塩基を含有する先に取り置いた有機層を 84~85℃ で反応器に加え、n-ヘプタン (20 kg) によりすすいだ。得られた混合物を 83℃ で 2 時間、撹拌した。続いて、55℃ でメタノール (180 kg) の投入および取り出すこと、すなわち添加／真空蒸留を 4 回、行うことによって溶媒をメタノールに交換し、目標体積 287 L を反応器中に残した。この懸濁液を 5℃ に冷却し、水 (570 kg) を 4 時間かけて 5~10℃ で加え、最初の 60 kg を非常にゆっくりと加えた。この懸濁液を℃ で 2 時間、熟成させて、次に、ろ過により単離し、メタノール／水 (91/115 kg) の混合物、次に、メタノール／水 (134/57 kg) の混合物により洗浄した。黄色固体を 25℃ および 1 mbar で 17 時間、次に、40℃ および 1 mbar で 22 時間、乾燥し、化合物 7-A (97.4 kg、87.5% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0.01 - 0.14 (m, 2 H) 0.29 - 0.42 (m, 2 H) 0.61 - 0.73 (m, 1 H) 1.47 (dt, J=13.83, 6.85 Hz, 1 H) 1.76 (dt, J=13.89, 7.20 Hz, 1 H) 2.00 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.19 (d, J=1.01 Hz, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.54 (q, J=7.58 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.06 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1 H). ESI-MS: 445.3 m/z [M+H]⁺.

【0590】

工程 5: 4-(2-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N-[(1S)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-5-メチル-N-(2-プロピン-1-イル)-2-チアゾラミン (式 (I) の化合物) の調製

【化 2 4】



式(I)の化合物

MTBE (279 kg)、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (10.5 kg) および化合物 7-A (95.4 kg) からなる混合物を 60℃ の外部温度で 30 分間、加熱し、次に、0℃ に冷却した。水性水酸化カリウム (52.4% w/w、364 kg) および臭化プロパルギル (39.4 kg、トルエン中の 80% w/w 溶液として、1.19 当量) を 0~5℃ で加え、二相混合物を激しく攪拌しながら、14.5 時間、4~6℃ で熟成した。続いて、水 (191 kg) を加え、水層を排出した。有機層を 20℃ で、水 (382 kg) により 2 回、および水性酢酸 (5.26% w/w、190 kg) により 1 回、洗浄した。この混合物を磨きろ過 (polish filter) して、エタノール (11 kg) ですすぎ、次に最初のサイクルに 25~30℃ で、次に 35~40℃ でエタノール (300 kg) の投入および取り出し、すなわち添加/真空蒸留を 3 回、行うことによって溶媒をエタノールに交換し、各サイクルの目標体積を反応器中に残る 250 L にした。エタノール (164 kg) を加え、外部を 60℃ でこの混合物を 0.5 時間、加熱した後、この混合物を 25℃ まで 1 時間で冷却し、以下の実施例 15 B に記載されている通りに調製することができる確かな式 (I) の化合物 (0.340 kg) を種晶に加えた。この懸濁液を 5 時間、熟成させて、2 時間で、0℃ まで冷却し、12 時間、熟成させて、ろ過し、0℃ に事前冷却したエタノール (それぞれ、24 kg) により 2 回、洗浄した。白色固体を 40℃ および 1 mbar で 19 時間、乾燥し、式 (I) の化合物の形態 I が 80.15 kg (77.2% 収率) 得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.14 (qt, *J*=8.59, 4.42 Hz, 2 H) 0.29 - 0.48 (m, 2 H) 0.61 - 0.82 (m, 1 H) 1.89 (dt, *J*=14.08, 6.98 Hz, 1 H), 2.07 (br d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.20 (d, *J*=1.01 Hz, 3 H) 3.11 (t, *J*=2.27 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.94 - 4.22 (m, 2 H) 5.26 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.10 - 7.36 (m, 4 H). ESI-MS: 483.2 m/z [M+H]⁺. [0591]

式 (I) の化合物の形態 I の結晶性遊離塩基の結晶化度を、XRPD (図 25、表 44) により確認し、DSC (図 26) によりさらに支持され、この結晶性化合物は、約 84.4℃ (71.9 J/g) において融解の開始を有することを示している。結晶性遊離塩基の TGA は、溶媒/H₂O により、約 0.6% の重量減少を示した。

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 1】

表 44.式(I)の化合物の結晶性遊離塩基形態 I の XRPD ピークデータ

2 シータ(°)	高さ(cps)
5.901(15)	1221(101)
10.367(11)	1280(103)
11.762(13)	1377(107)
12.582(11)	1591(115)
13.802(2)	7326(247)
14.1541(16)	20179(410)
15.173(14)	449(61)
15.854(7)	2906(156)
16.746(5)	5113(206)
18.366(7)	1171(99)
19.586(2)	27789(481)
20.100(4)	10759(299)
20.794(4)	5441(213)
21.730(5)	7125(244)
22.239(7)	10370(294)
23.056(11)	3482(170)
23.714(7)	2300(138)
24.115(7)	8402(265)
25.666(4)	26173(467)
26.296(6)	1505(112)
26.752(4)	9919(288)
27.264(7)	1016(92)
27.874(7)	2092(132)
28.623(3)	10560(297)
29.546(6)	5811(220)
30.025(3)	2248(137)
30.737(10)	1333(105)
31.017(19)	1406(108)
31.588(10)	2292(138)
31.809(8)	2212(136)
32.126(13)	593(70)
33.200(16)	839(84)
33.613(13)	2996(158)

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 2】

2 シータ(°)	高さ(cps)
33.914(13)	1156(98)
34.276(16)	1008(92)
34.564(12)	1056(94)
35.397(18)	816(82)
36.073(10)	1928(127)
36.67(3)	562(68)
37.347(9)	1553(114)
37.776(12)	1573(114)
39.070(7)	1890(125)
39.743(15)	1042(93)
40.643(9)	2808(153)
41.106(8)	1107(96)
41.984(11)	2686(150)
42.376(16)	986(91)
42.901(16)	492(64)
43.543(10)	4744(199)
44.419(16)	2810(153)

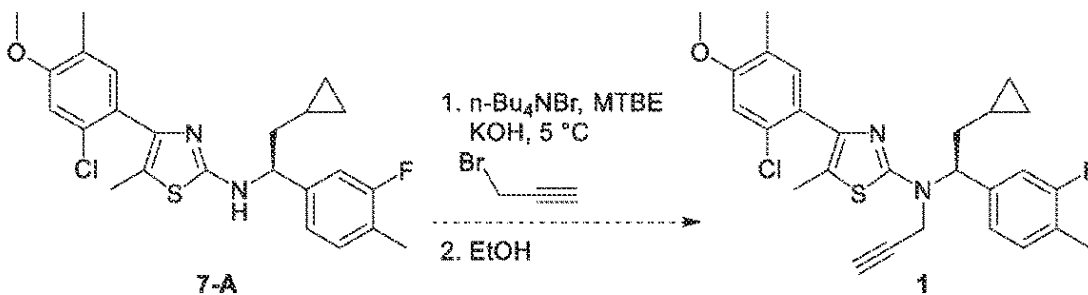
10

20

【 0 5 9 2】

(実施例 1 5 B)

4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - N - [(1 S) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メチル - N - (2 - プロピル - 1 - イル) - 2 - チアゾラミン (式 (I) の化合物、種晶用バッチ) の調製【化 2 5】



30

0 °Cに冷却した、MTBE、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムおよび化合物7-Aの混合物を、温度を0 ~ 5 °Cに維持しながら、水性水酸化カリウムおよび臭化プロパルギルにより処理する。得られる二相混合物を4 ~ 6 °Cで23時間、熟成する。続いて、水およびMTBEを加え、水層を排出する。有機層を20 °Cで水により2回、および水性酢酸により1回、洗浄する。エタノールを加え、次に、35 ~ 40 °Cでエタノールの投入および取り出し、すなわち添加／真空蒸留を3回、行うことによって溶媒をエタノールに交換し、3回目のサイクル（混合物が濃縮乾固される）を除き、各サイクルの目標体積を容器中に残す。エタノールをこの容器に加え、外側を60 °Cでこの混合物を0.5時間、加熱した後、この混合物を20 °Cまで1時間で冷却し、18時間、熟成すると、懸濁液が得られる。この懸濁液を0 °Cまで冷却し、6時間、熟成してろ過し、予め0 °Cに冷却したエタノールで2回、洗浄すると、固体が得られる。固体を真空下、40 °Cで乾燥すると、式 (I) の化合物が得られる。

40

50

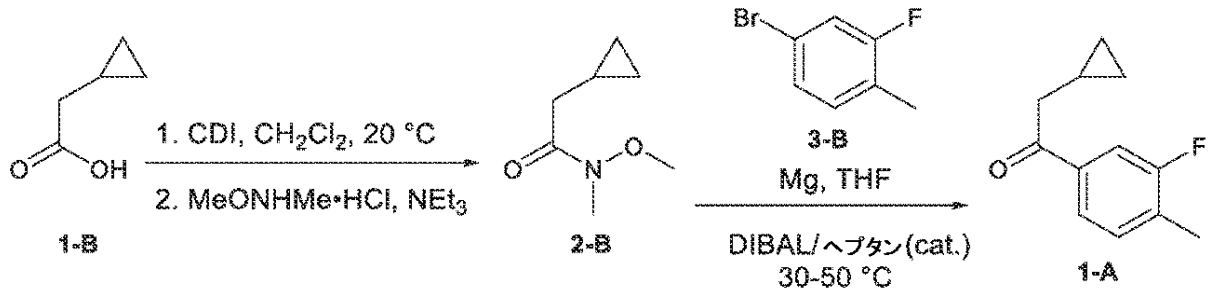
【0593】

(実施例15C)

スキーム2：2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エタン-1-オン(化合物1-A)の調製

【化26】

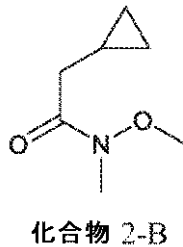
スキーム2



10

工程1：2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(化合物2-B)の調製

【化27】



20

DCM (682 kg、513 L、2-シクロプロピル酢酸に対して7.3 w/w) 中の1, 1'-カルボニルジイミダゾール (152.6 kg、1.01 当量) の懸濁液を、DCM (248 kg、186 L、2.65 w/w) 中の2-シクロプロピル酢酸 (1-B、93.6 kg、1 当量) の溶液により、少なくとも1時間かけて処理し、 $\leq 25^\circ\text{C}$ の温度を維持して、かなりの起泡を相殺した。得られた混合物を 22°C で15分間、攪拌し、次に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン・HCl (93.3 kg、1.03 当量) を小分けにして加え、 $\leq 30^\circ\text{C}$ の温度に維持する。続いて、トリエチルアミン (46.4 kg、0.49 当量) をこの攪拌混合物に $20\sim 25^\circ\text{C}$ で加える。得られた混合物を、 22°C で少なくとも1時間、攪拌する。この混合物をKHSO₄溶液 (0.24 M、357.1 kg、0.09 当量) により1回、KHSO₄溶液 (0.40 M、365.4 kg、0.15 当量) により1回、KHSO₄溶液 (0.80 M、384.5 kg、0.30 当量) により1回、およびNaHCO₃溶液 (0.60 M、393.1 kg、0.24 当量) により1回、洗浄する。THF (166.6 kg、1.78 w/w) の投入および取り出しを3回、行い、真空蒸留 ($50\sim 60^\circ\text{C}$ 、最小体積になるまで/蒸留が停止するまで) することによって残留DCMを除去する。THF (333.2 kg、3.56 w/w) を加え、収率は、LODおよび試料のGC-FID純度に関して補正することによって決定する (131.5 kg、98.2%、補正後)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : -0.01 - 0.03 (m, 2H) 0.32 - 0.36 (m, 2H) 0.81 - 0.90 (br m, 1H) 2.18 (d, J=6.80 Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.53 (s, 3H). ES I-MS: 144.0 [M+H]⁺.

30

40

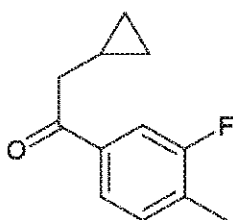
【0594】

工程2：2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)エタン-1-

50

オン（化合物 1-A）の調製

【化 28】



化合物 1-A

10

Mg（削りくず、28.6 kg、1.37 当量）を THF（244.7 kg、2.0 w/w）に懸濁し、DIBAL-H（n-ヘプタン中の 1M、18.9 kg、0.03 当量）を 30℃で滴下して加える。得られた混合物を 30℃で少なくとも 10 分間、攪拌し、次に、4-ブロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼン（3-B、ニート、21.1 kg、0.13 当量）を少なくとも 30 分間かけて、30～50℃で加える。続いて、この混合物を 30～50℃で、3 時間またはそれ未満をかけて THF（414.5 kg、3.37 w/w）中の 4-ブロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼン（3-B、191.6 kg、1.18 当量）の溶液により処理する。この混合物を 30℃で少なくとも 1 時間、攪拌する。続いて、この混合物を 15～25℃で少なくとも 1 時間かけて、2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（2-B、123.0 kg、1 当量、THF 中の 25.9% w/w 溶液）により処理する。得られた混合物を 20～25℃で少なくとも 1 時間、攪拌する。次に、攪拌混合物を 10～25℃で水性 HCl（3M、10.3% w/w、668.9 kg、2.24 当量）により処理し、得られた混合物を少なくとも 2 時間（pH 3.0～3.5 であることを確認）、攪拌する。層を分離して、水層をヘプタン（290.3 kg、2.36 w/w）と一緒にする。層を分離して、有機層を NaHCO₃ 溶液（0.63M、211.6 kg、0.15 当量）で 1 回、および NaCl 溶液（2.57M、213.0 kg、0.55 当量）により 1 回、洗浄する。蒸留が停止するまで、58～62℃で真空蒸留し、次に、107～117℃で蒸留が停止するまで、トルエン（275.5 kg、2.24 w/w）の投入および取り出しを 1 回、行うことによって残留溶媒を除去する。トルエン（275.5 kg、2.24 w/w）を加え、収率は、LOD および試料の GC-FID 純度に対して補正することによって決定する（150.7 kg、91.3%、補正後）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 0.07 – 0.21（m, 2 H） 0.40 – 0.54（m, 2 H） 1.02（t t t, J=8.16, 8.16, 6.68, 6.68, 4.86, 4.86 Hz, 1 H） 2.30（d, J=1.77 Hz, 3 H） 2.91（d, J=6.57 Hz, 2 H） 7.44（t, J=7.83 Hz, 1 H） 7.57 – 7.78（m, 2 H）。ESI-MS: 193.1 [M+H]⁺.

20

30

【0595】

40

（実施例 16）

式（I）の化合物の結晶性トシル酸塩の形態 1

式（I）の化合物約 20 mg をバイアルに秤量した。ポジティブディスプレイメント式ピペットを使用し、溶媒（IPA）250 μL を攪拌子と共にバイアルに加えた。このバイアルを Reacti-Therm ミキサー上のアルミニウム製ブロックに入れて、約 1 時間、60℃まで加熱した。このバイアルに 1 モル当量のパラトルエンスルホン酸を加え（水中 2 M 溶液を 20 μL）、攪拌した。溶媒蒸発のため、穏やかな窒素ガスと共に、試料を室温までゆっくりと冷却して戻した。沈殿物を採集して、一晚、静置して乾燥し、次に、XRPD、DSC および TGA により分析した。

【0596】

50

結晶性トシル酸塩の形態 1 の結晶化度は、XRPD（図 27、表 45）により確認し、DSC（図 28）によりさらに支持され、この結晶性化合物は、約 156℃（22.2 J/g）において融解の開始を有することが示された。結晶性化合物の TGA は、図 28 に提示されており、溶媒/H₂O により、約 0.5% の重量減少を示した。

【表 45-1】

表 45. 式(I)の化合物の結晶性トシル酸塩形態 1 の XRPD ピークデータ

2 シータ(°)	高さ(cps)
8.112(9)	957(89)
9.124(2)	12296(320)
9.471(2)	4519(194)
10.525(3)	8507(266)
11.316(3)	10211(292)
13.182(5)	6158(227)
13.494(6)	1598(115)
14.249(9)	2197(135)
15.208(9)	1746(121)
15.711(7)	1437(109)
16.252(5)	5723(218)
16.692(3)	3848(179)
17.540(4)	1578(115)
19.031(6)	6774(238)
19.265(4)	6491(233)
19.499(10)	3152(162)
20.401(3)	8581(267)
20.656(4)	3040(159)
21.142(3)	11498(310)
21.703(6)	4979(204)
21.870(11)	5331(211)
22.277(5)	3701(176)
22.769(3)	10159(291)

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 2】

2 シータ(°)	高さ(cps)
23.297(3)	14954(353)
23.532(4)	3597(173)
23.810(3)	9590(283)
24.73(2)	2325(139)
25.47(4)	1704(119)
26.087(5)	2413(142)
26.71(3)	422(59)
27.210(6)	1648(117)
27.593(5)	2825(153)
28.472(4)	6417(231)
29.51(3)	1423(109)
29.98(3)	849(84)
30.63(6)	1262(103)
30.77(3)	1121(97)
31.577(3)	5563(215)
32.74(4)	874(85)
33.73(4)	1111(96)
34.415(13)	2054(131)
34.799(11)	706(77)
35.139(15)	1320(105)
35.682(16)	1028(93)
38.39(4)	751(79)
39.743(17)	1790(122)
40.219(16)	762(80)
41.23(3)	925(88)
43.16(3)	1540(113)
44.288(12)	1142(98)

10

20

30

【0597】

他の実施形態

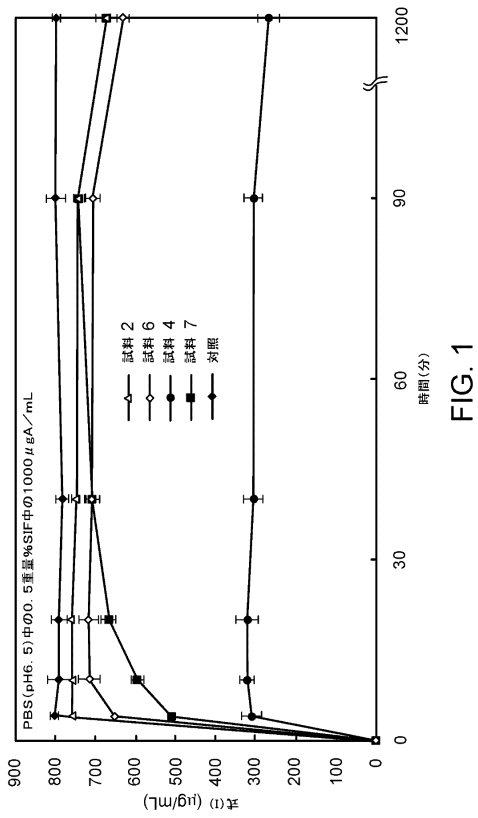
上述の説明は、例示を意図するものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解されるべきである。他の態様、利点および改変は、以下の特許請求の範囲内にある。

40

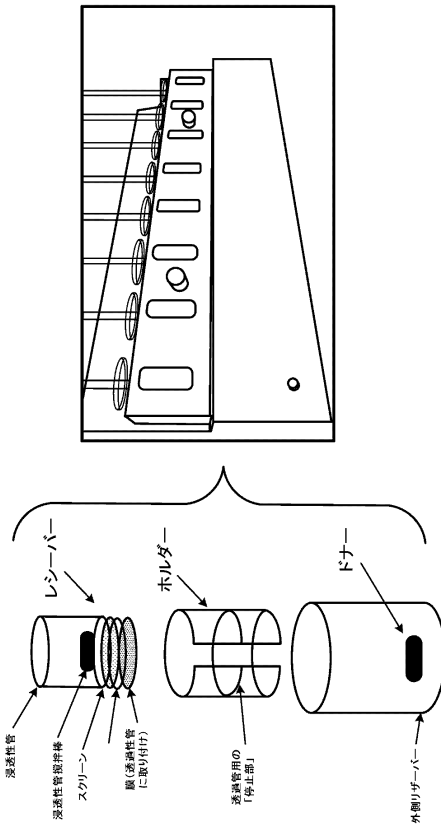
50

【図面】

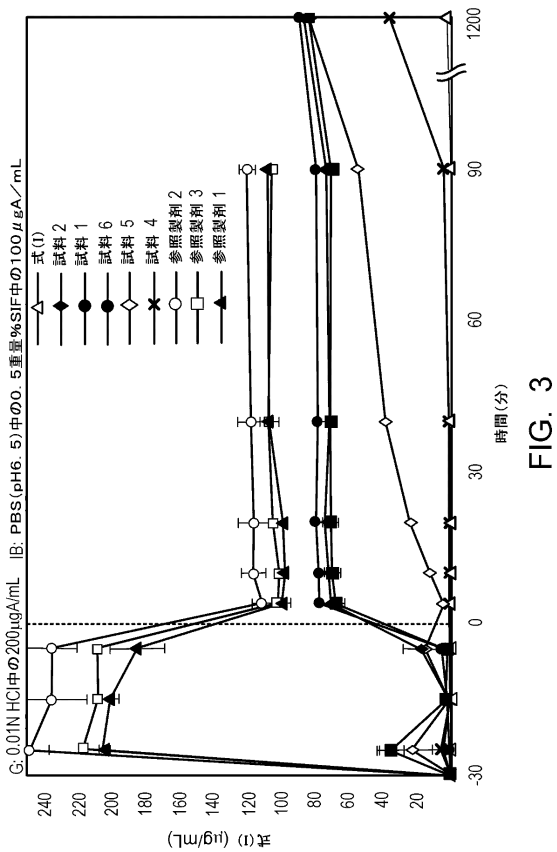
【図 1】



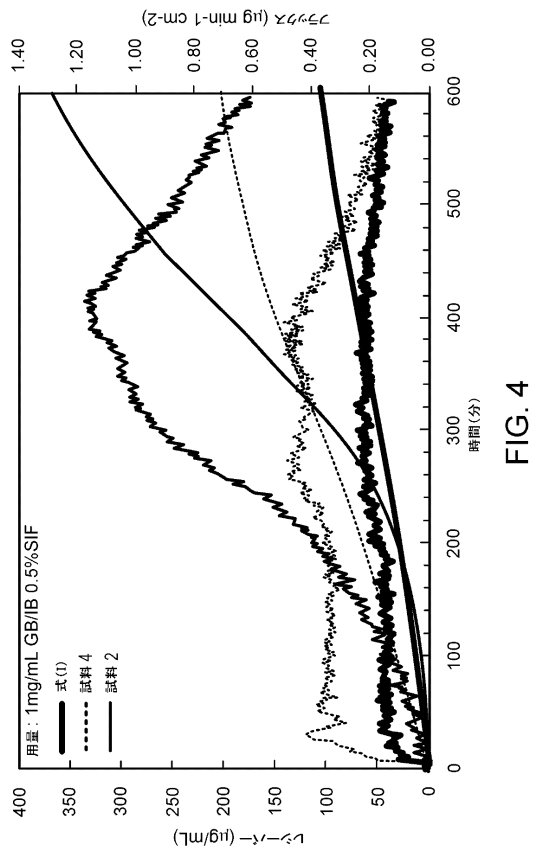
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5 - 1】

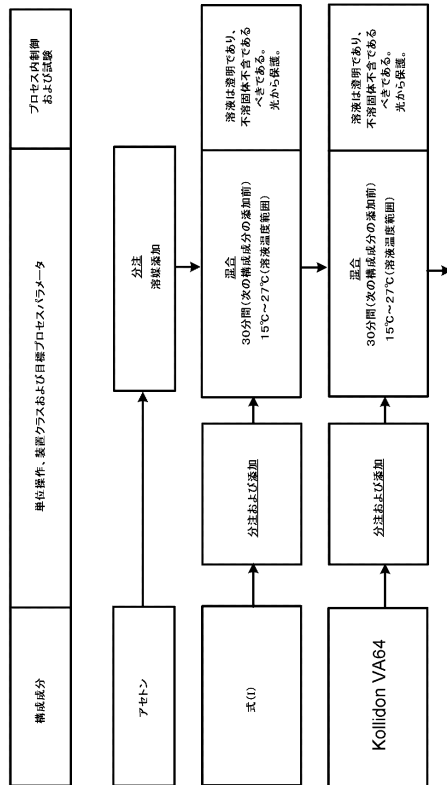


FIG. 5

【圖 5-2】

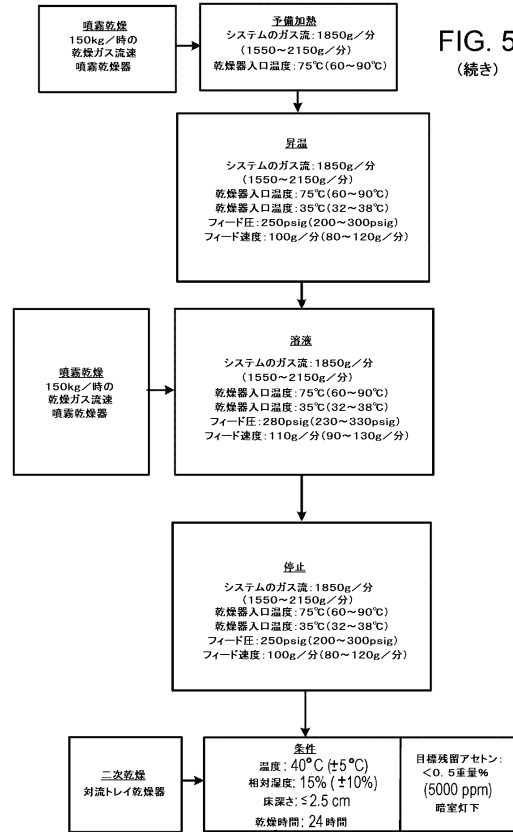


FIG. 5
(続き)

【図 6 A】

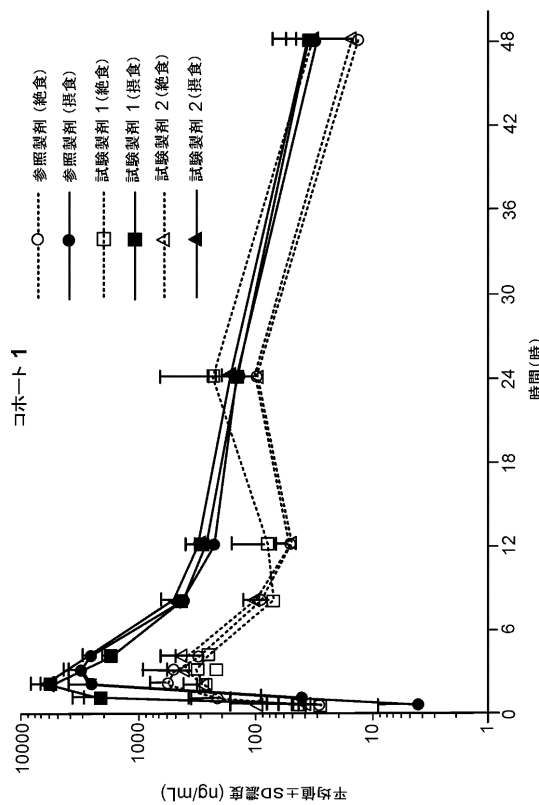


FIG. 6A
コホート 2

【図 6 B】

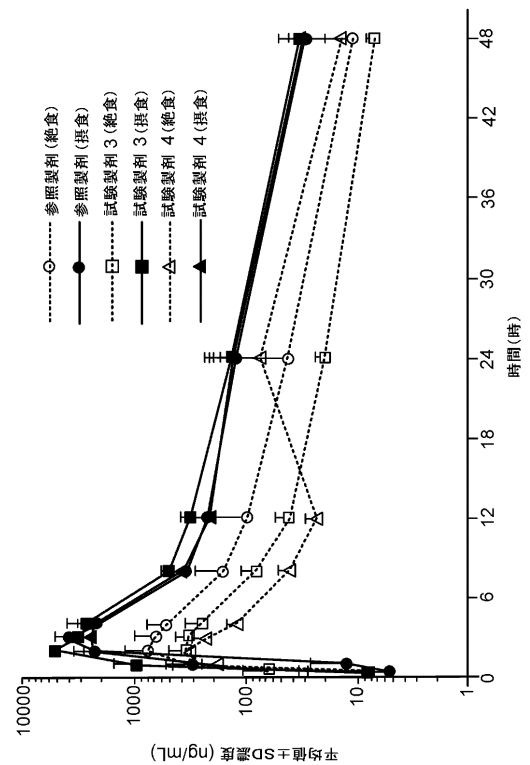


FIG. 6B

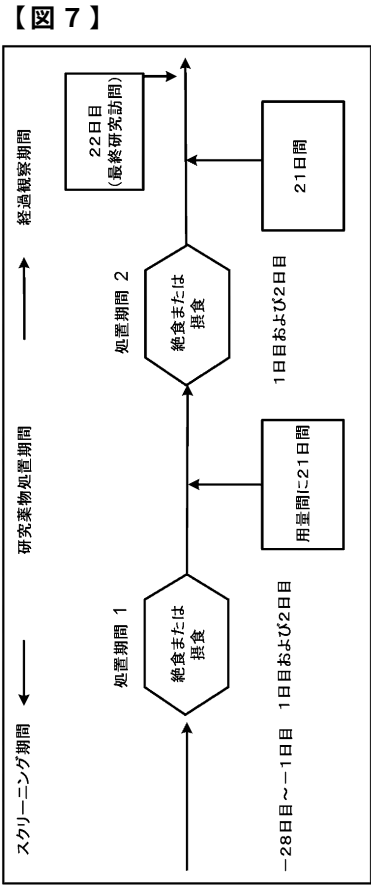


FIG. 7

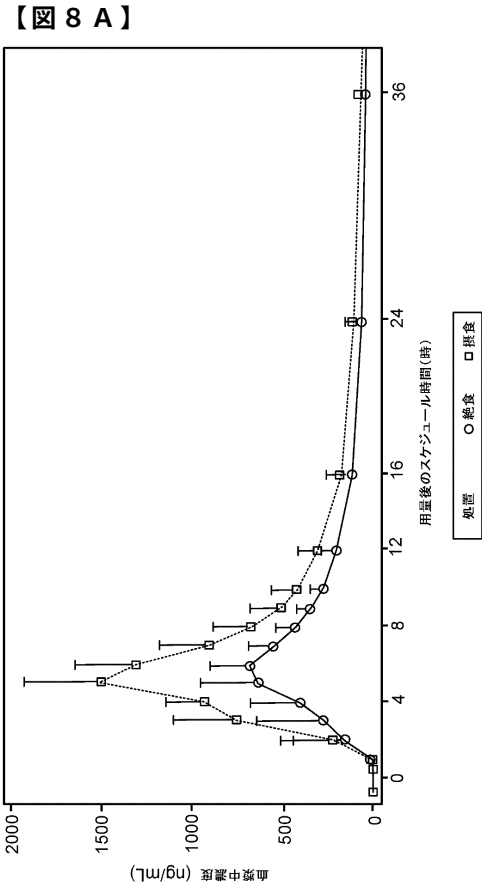


FIG. 8A

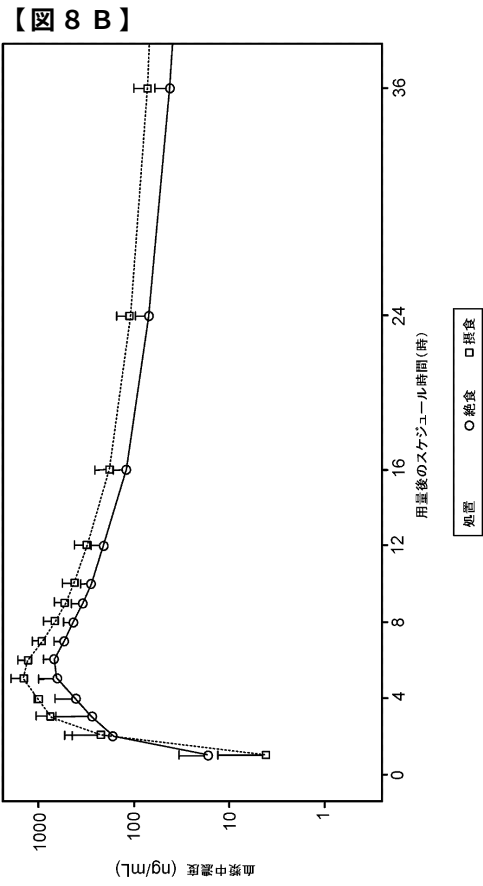


FIG. 8B

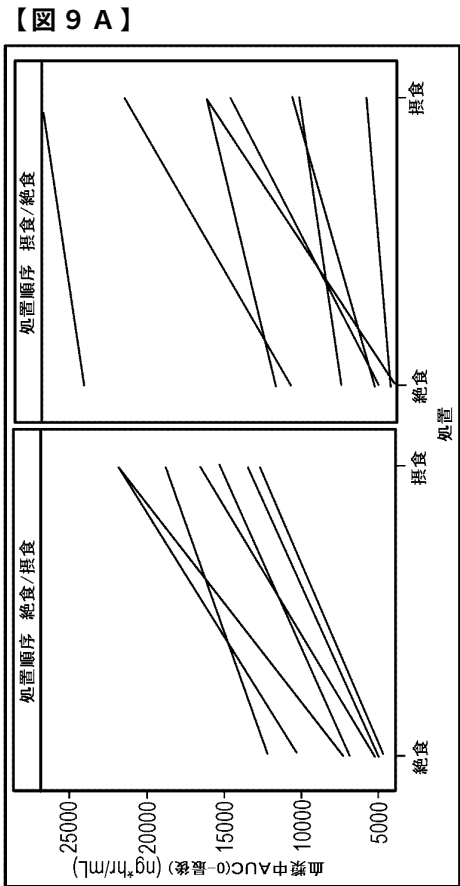


FIG. 9A

【図 9 B】

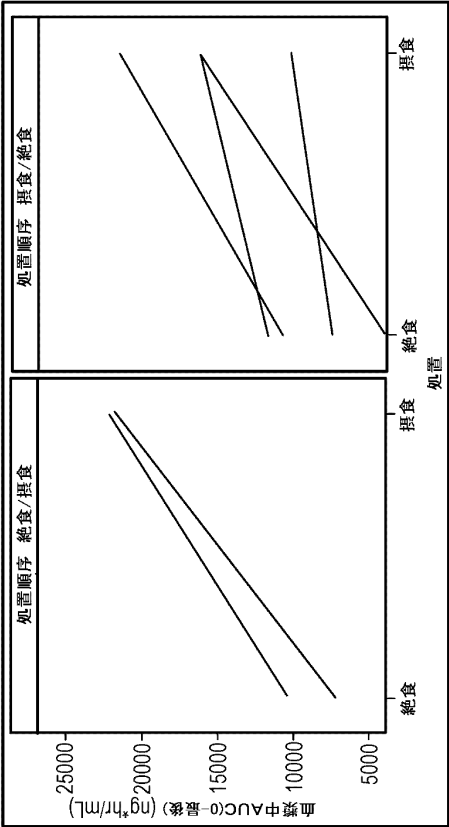


FIG. 9B

【図 9 C】

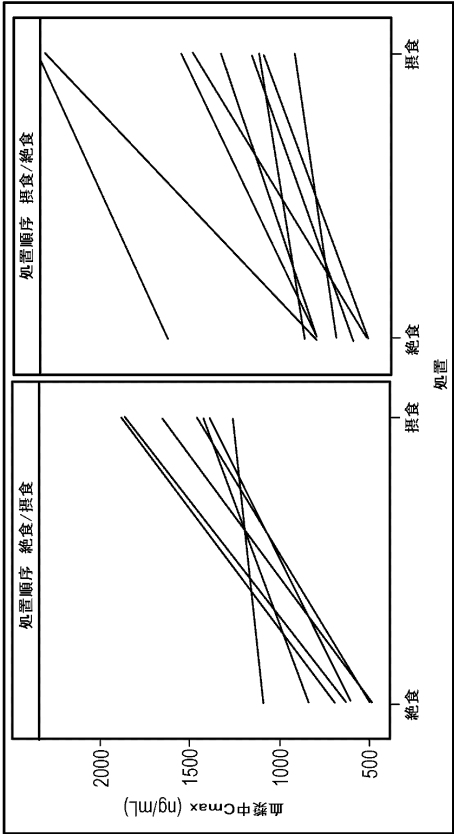
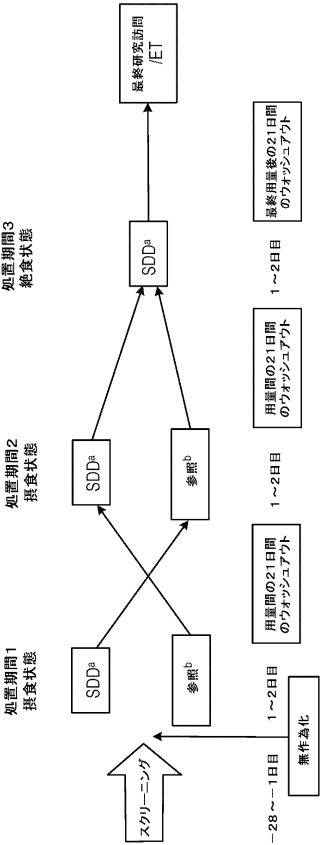


FIG. 9C

【図 10】



a SDD=式(1)の化合物の凍結乾燥分散体(凍結液またはカプセル製剤)
b 参照製剤=カプセル封入した式(1)の化合物、固性状半固体

FIG. 10

【図 11】

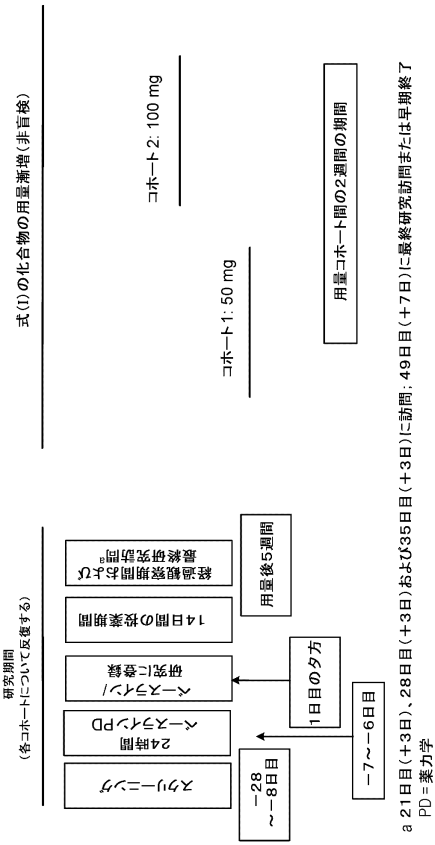


FIG. 11

【図 12 A】

ACTH -- すべての対象の平均値

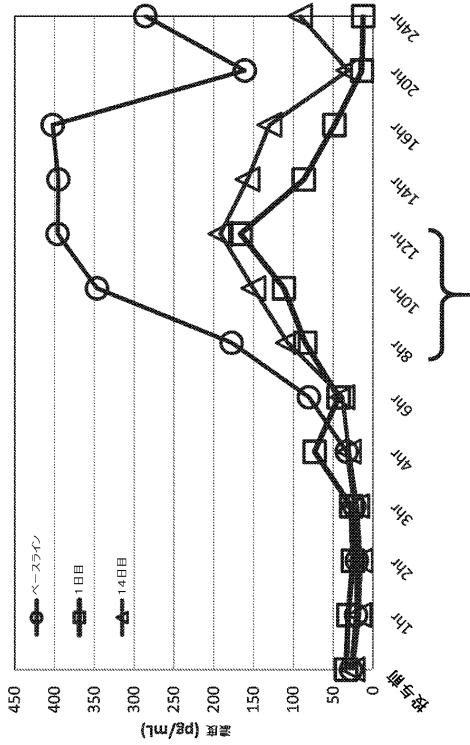


FIG. 12A

【図 12 B】

17-OHP -- すべての対象の平均値

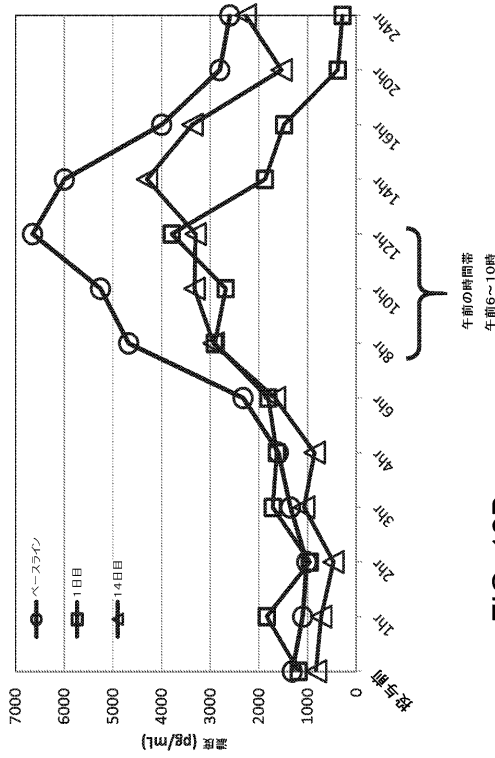


FIG. 12B

【図 13 A】

アンドロステンジオン -- すべての対象の平均値

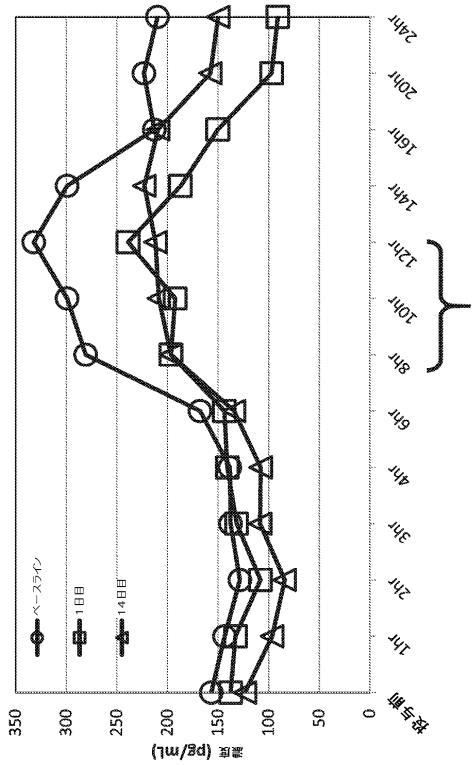


FIG. 13A

【図 13 B】

テストステロン -- すべての対象の平均値

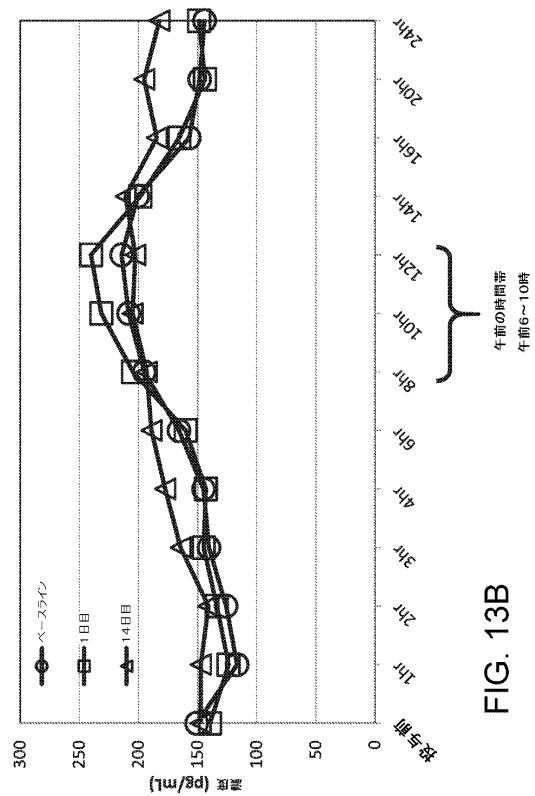


FIG. 13B

10

20

30

40

50

【図 14 A】

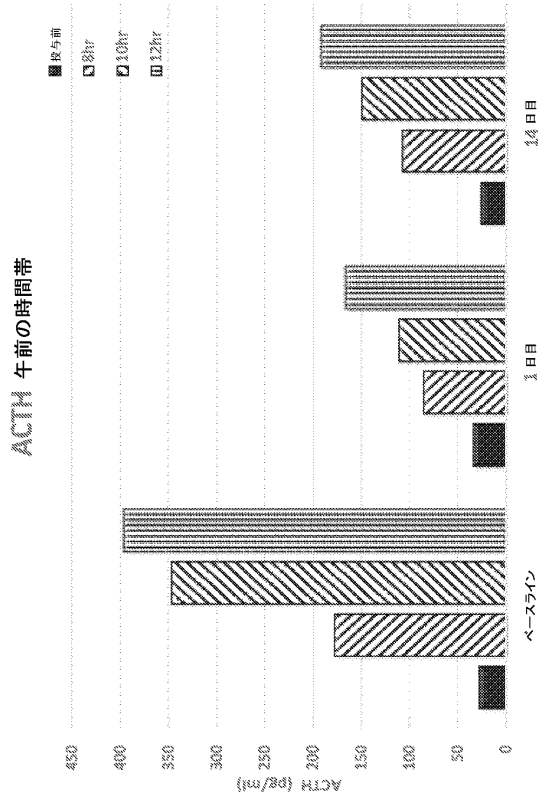


FIG. 14A

【図 14 B】

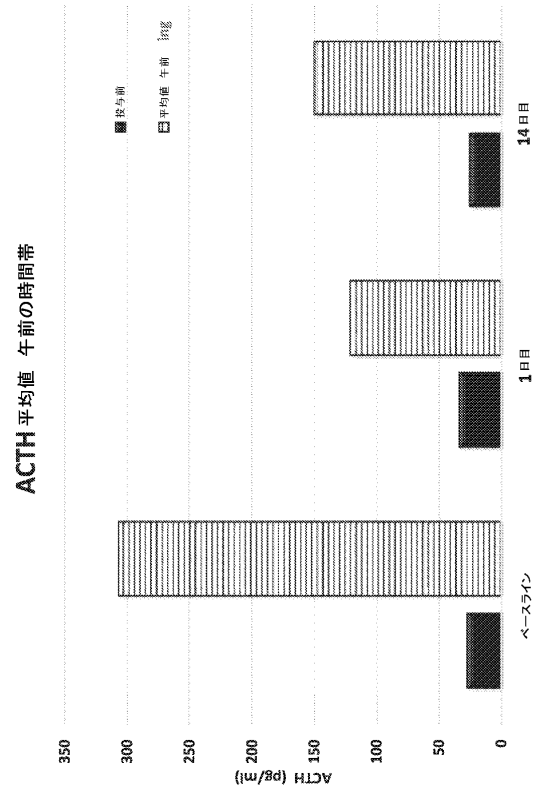


FIG. 14B

【図 15 A】

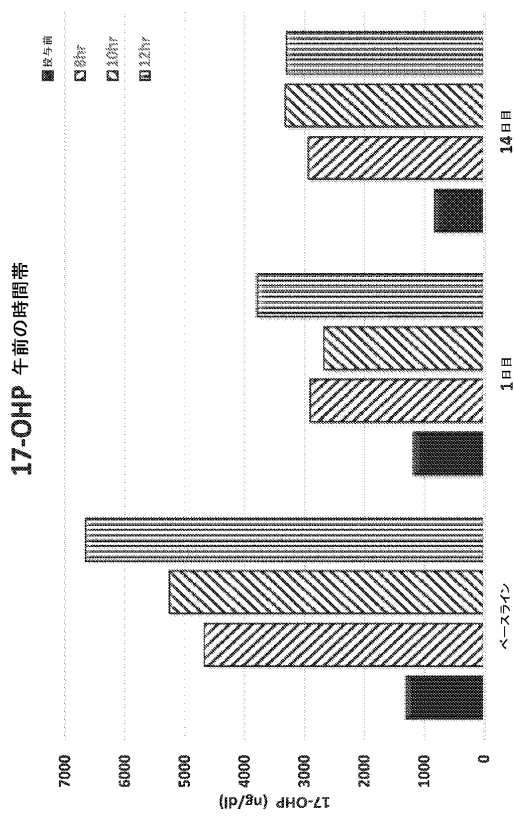


FIG. 15A

【図 15 B】

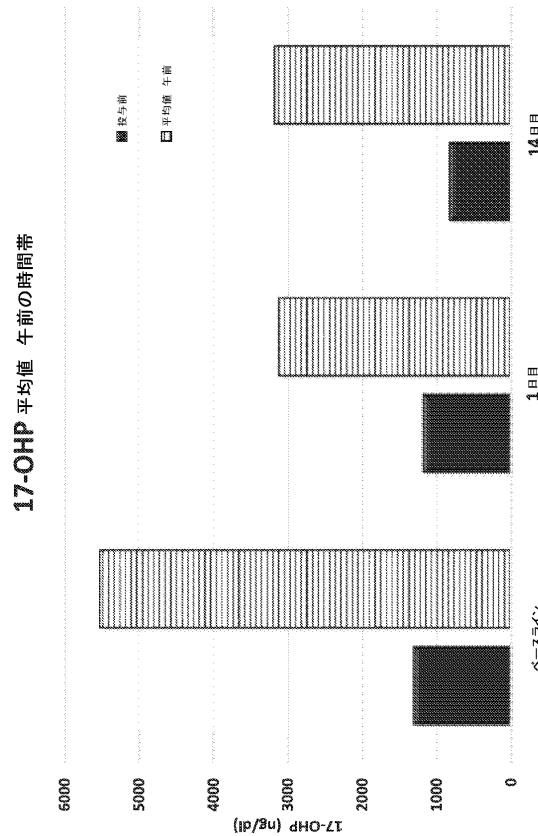


FIG. 15B

10

20

30

40

50

【図 16 A】

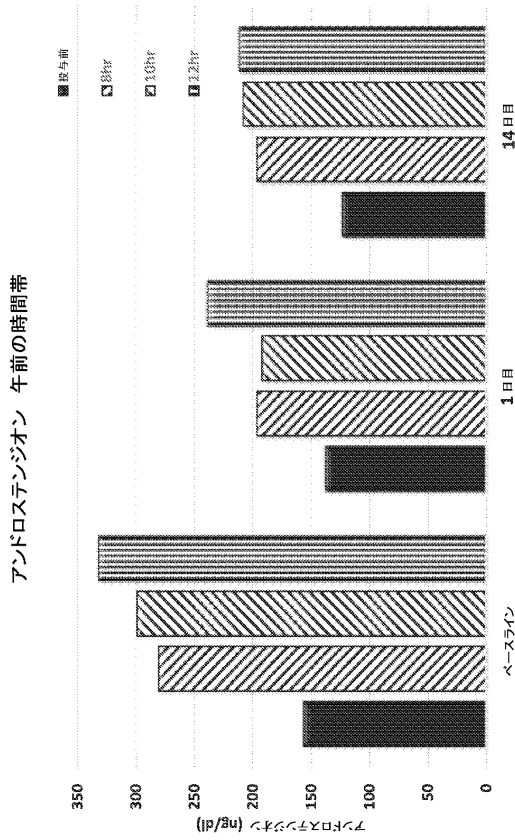


FIG. 16A

【図 16 B】

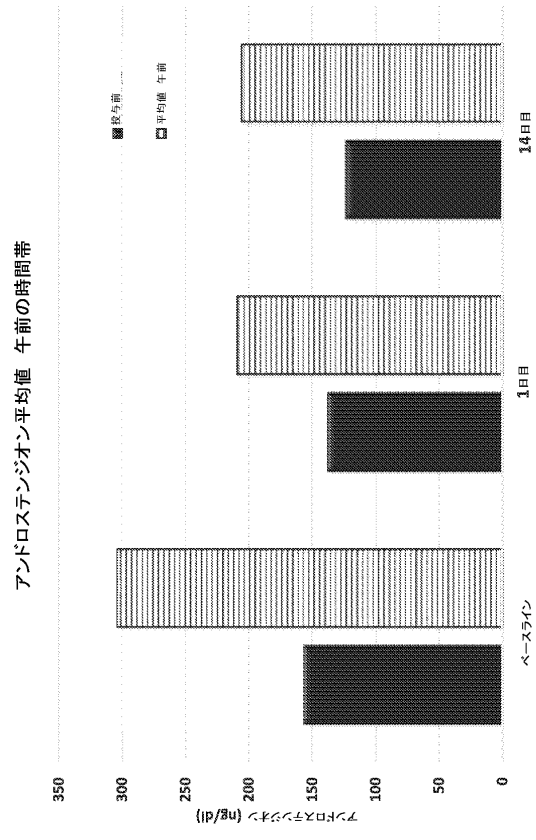


FIG. 16B

【図 17 A】

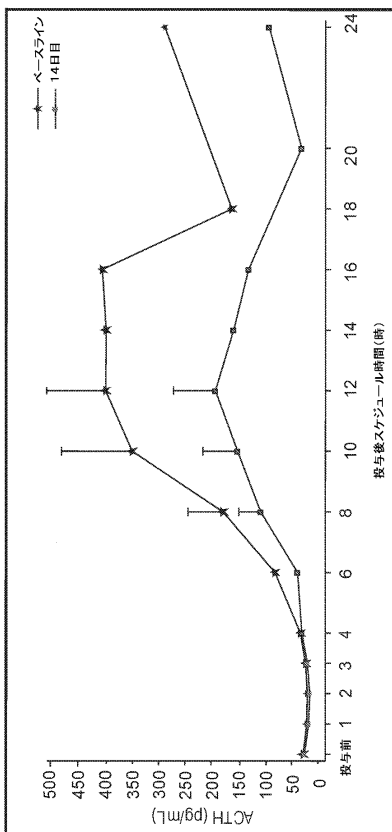


FIG. 17A

【図 17 B】

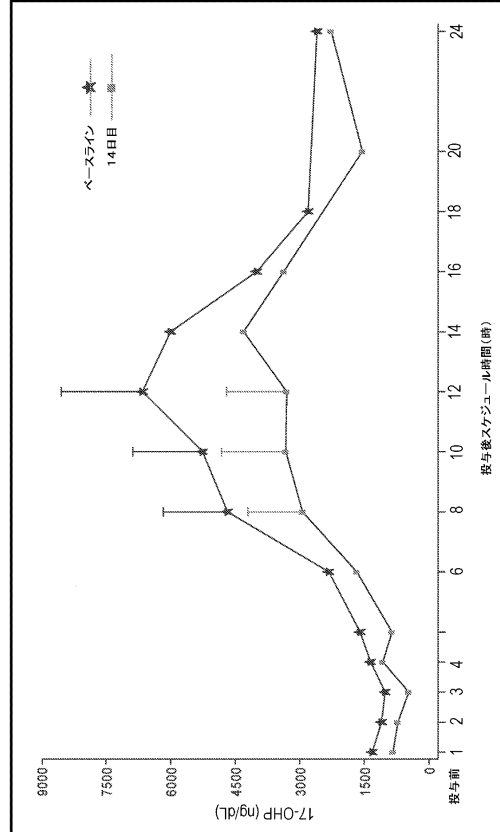


FIG. 17B

10

20

30

40

50

【図 17 C】

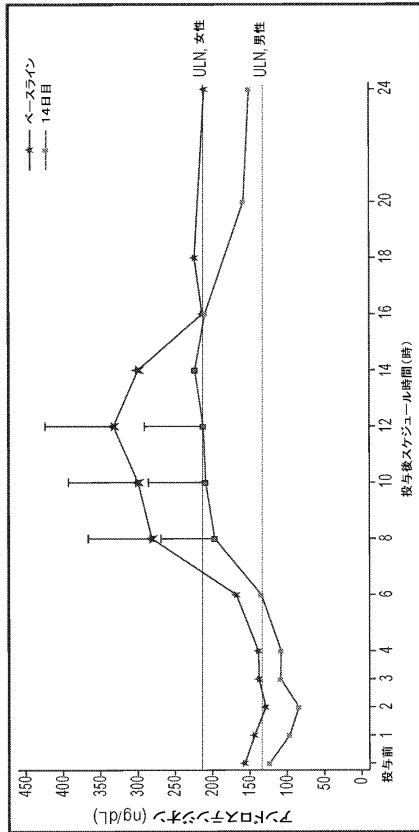


FIG. 17C

【図 18 A】

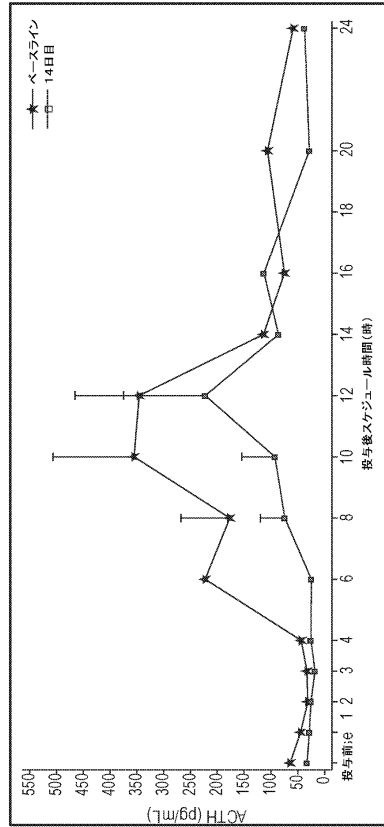


FIG. 18A

【図 18 B】

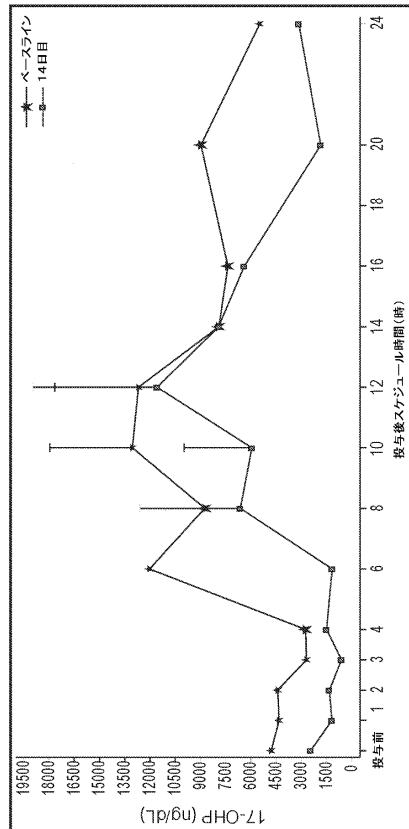


FIG. 18B

【図 18 C】

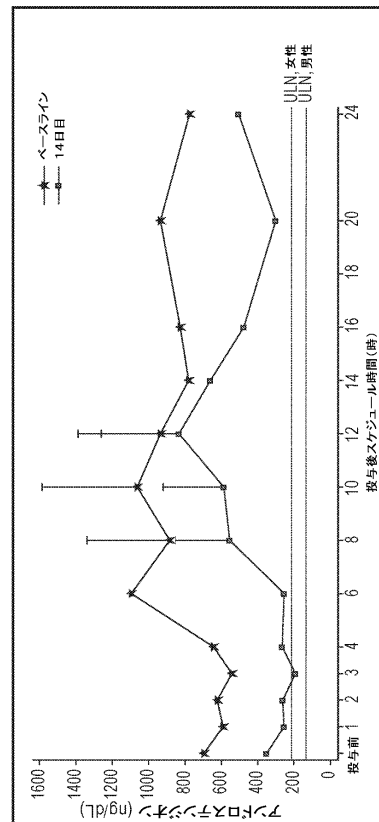


FIG. 18C

10

20

30

40

50

【図 19 A】

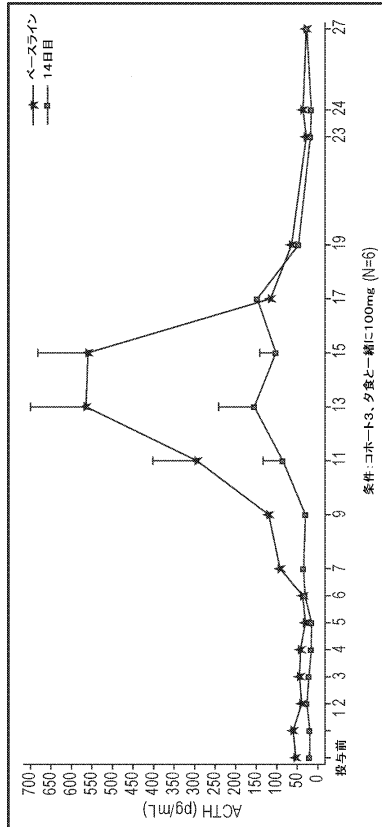


FIG. 19A

【図 19 B】

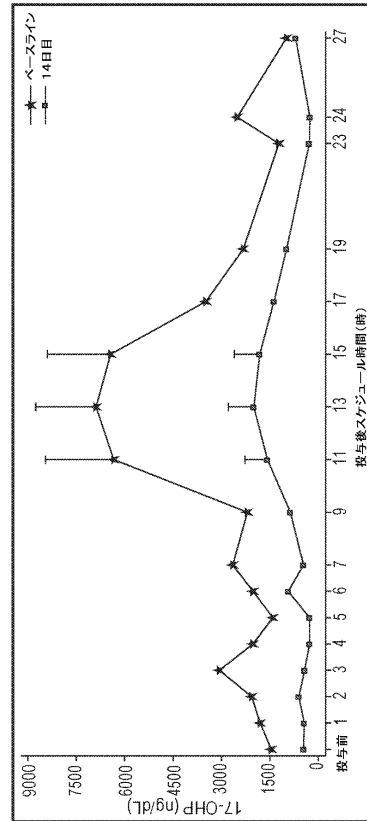


FIG. 19B

【図 19 C】

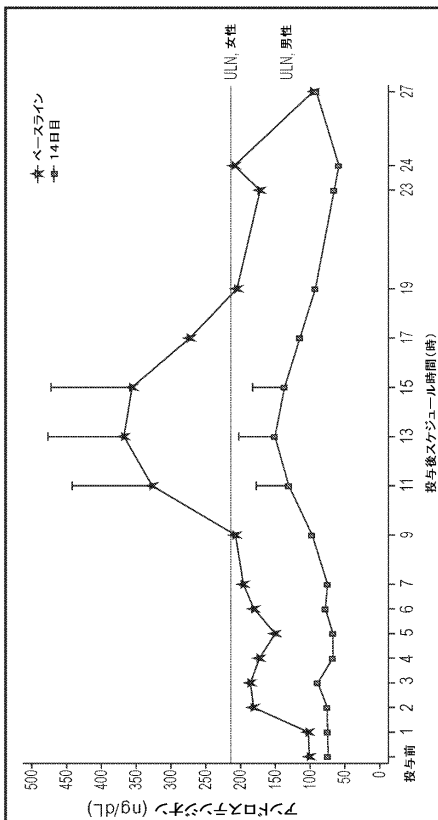


FIG. 19C

【図 20】

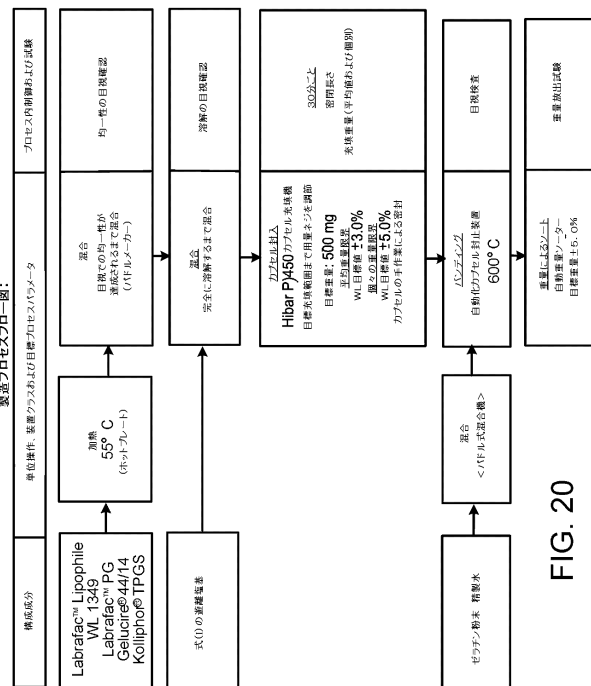
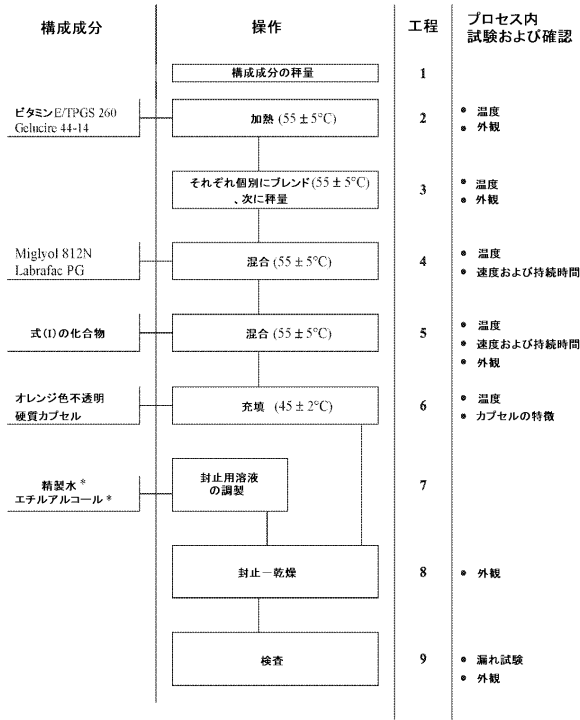


FIG. 20

【図 2 1】



* 製造使用向けに準備されているヒドロアルコール溶液に含有され得る

FIG. 21

【図 2 2 A】

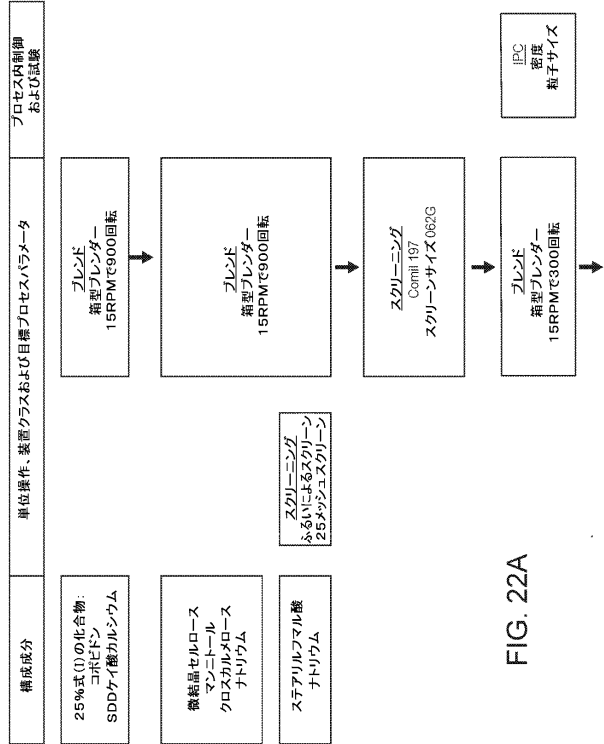


FIG. 22A

【図 2 2 B】

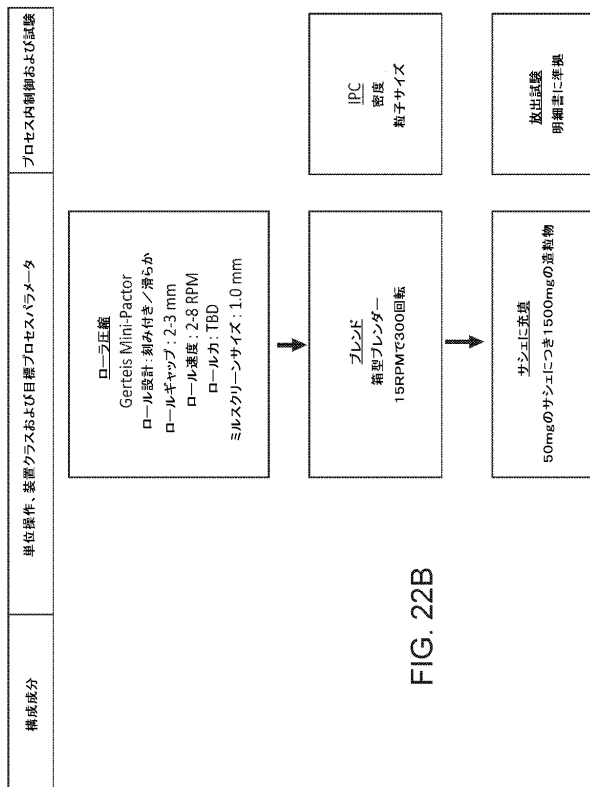


FIG. 22B

【図 2 3】

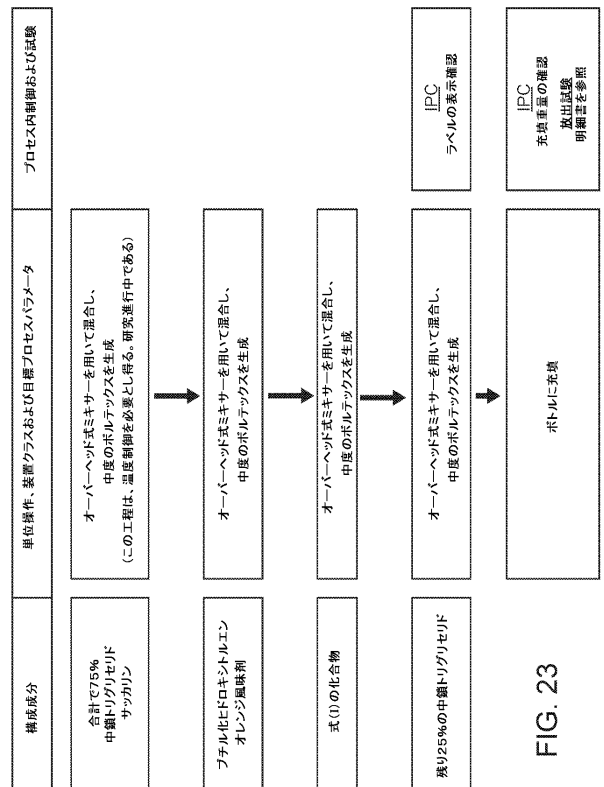


FIG. 23

【図 2 4】

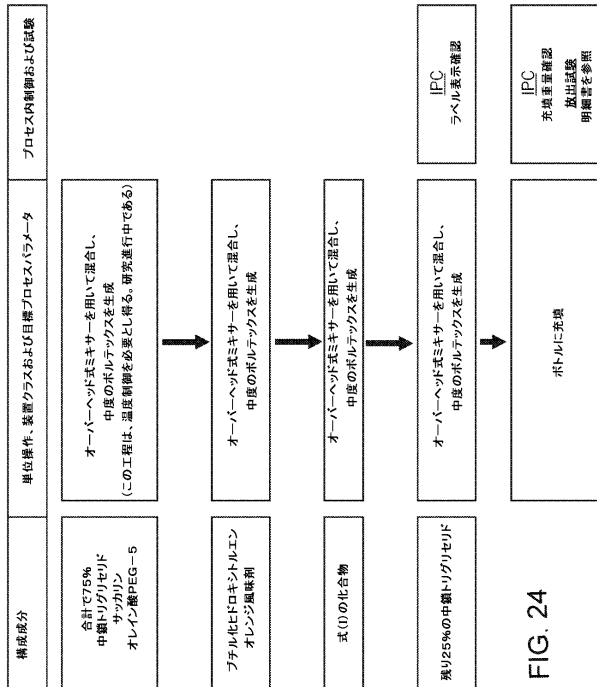


FIG. 24

【図 2 5】

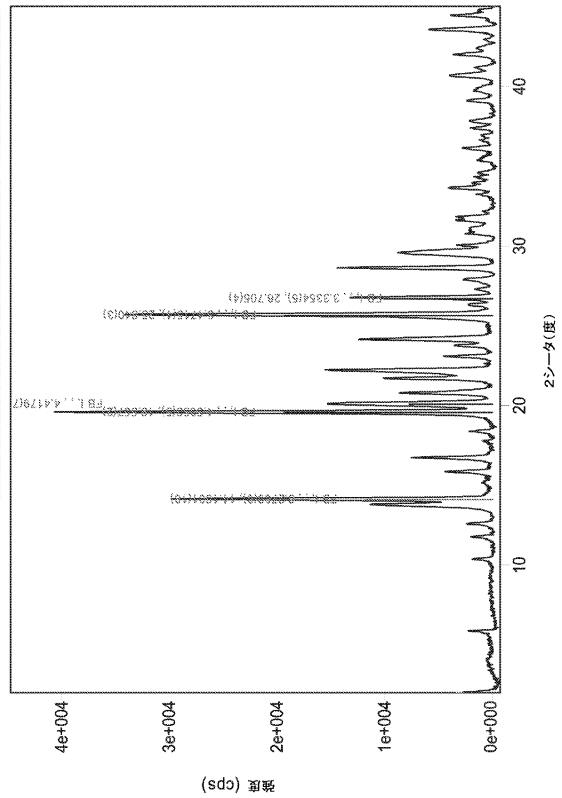


FIG. 25

【図 2 6】

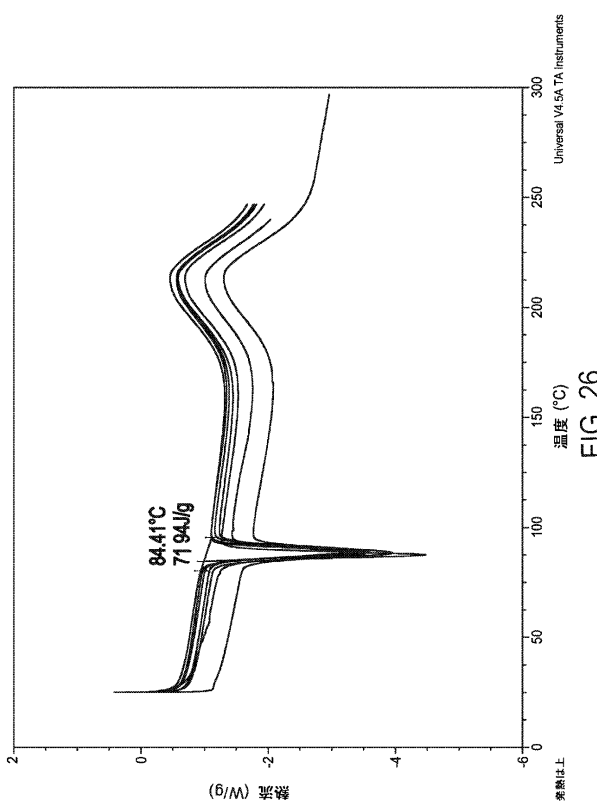


FIG. 26

【図 2 7】

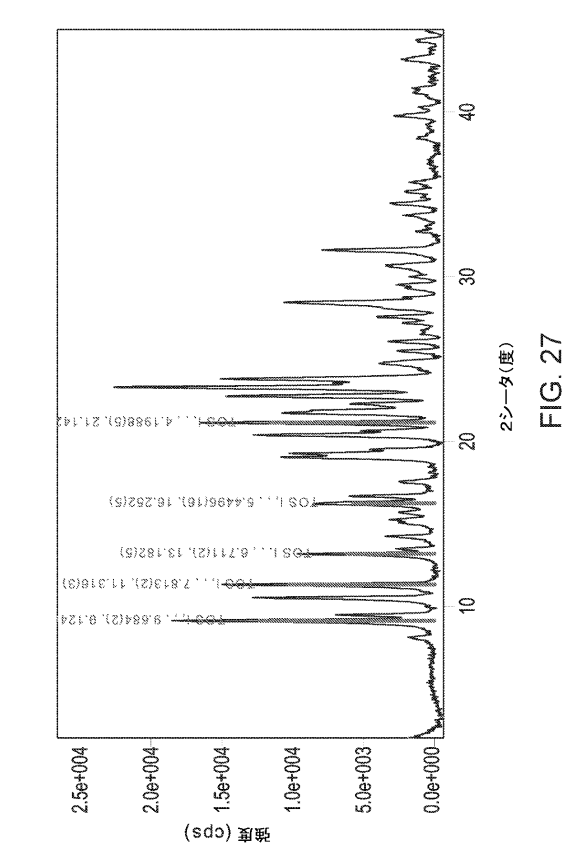


FIG. 27

【図 28】

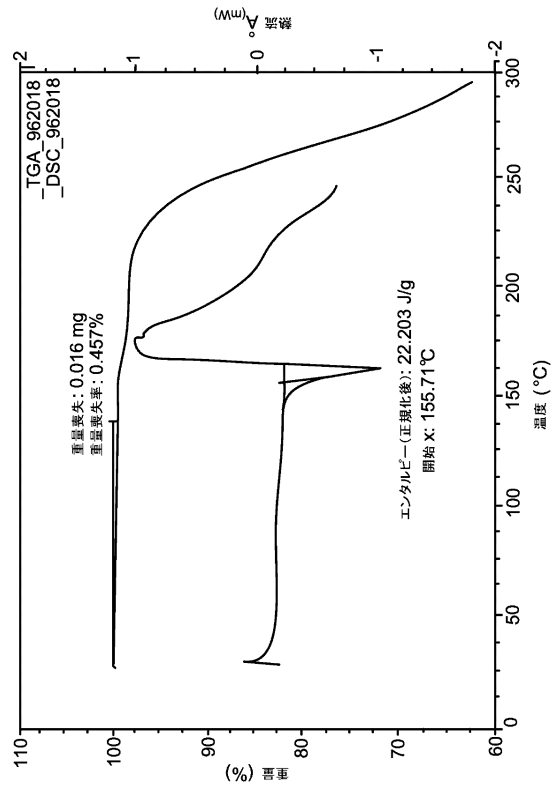


FIG. 28

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/50 (2006.01)	A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/30 (2006.01)	A 6 1 K	9/30
A 6 1 K	9/56 (2006.01)	A 6 1 K	9/56
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/38
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/10
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00

米国(US)

(72)発明者 ロバート エイチ. ファーバー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1 2 7 8 0, ニューロクライン バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゴードン ラファエル ローウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1 2 7 8 0, ニューロクライン バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジャン シャオピン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1 2 7 8

- 0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 ナグディーブ ギリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 ジーン エル. チャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 スコット スティルン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 ブライアン セイヤーズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 グレーム テイラー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 クリスティーナ マリー コスタ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 1278
0, ニューロクライン バイオサイエンシース, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 ステイシー パークス
アメリカ合衆国 オレゴン 97701, ベンド, エヌイー コーポレート プレイス 63045
, ベンド リサーチ, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 アンソニー ディー. ヴィッカリー
アメリカ合衆国 オレゴン 97701, ベンド, エヌイー コーポレート プレイス 63045
, ベンド リサーチ, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 クリスティー エム. ダウニング
アメリカ合衆国 オレゴン 97701, ベンド, エヌイー コーポレート プレイス 63045
, ベンド リサーチ, インコーポレイテッド 氣付
(72)発明者 キングスリー イヨハ
イギリス国 エヌジー11 6ジェイエス ノッティンガムシャー, ノッティンガム, ラディント
ン, ミア ウェイ, トレント ハウス, クオーシェント サイエンシース リミテッド 氣付
(72)発明者 アヤンダ ヌグウェニャージョーンズ
イギリス国 エヌジー11 6ジェイエス ノッティンガムシャー, ノッティンガム, ラディント
ン, ミア ウェイ, トレント ハウス, クオーシェント サイエンシース リミテッド 氣付
(72)発明者 アン シャルリエ
フランス国 75008 パリ, リュ ドゥ ラ ボエティ 54, サノフィ, パテント デパート
メント 氣付
(72)発明者 ガービンダー シン メートン
イギリス国 エヌジー11 6ジェイエス ノッティンガムシャー, ノッティンガム, ラディント
ン, ミア ウェイ, トレント ハウス, クオーシェント サイエンシース リミテッド 氣付
審査官 榎本 佳予子
(56)参考文献 特表2009-530263 (JP, A)
特表2017-503030 (JP, A)
国際公開第2016/065177 (WO, A1)
特表2003-505380 (JP, A)
特表2015-516979 (JP, A)
北河修治, ベーシック薬学教科書シリーズ20 薬剤学, 第2版, (株)化学同人, p.16-19
新・薬剤学総論, 改訂第3版, 株式会社南山堂, 1987年, p.414-416
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/00/33/44

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

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

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)