

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544239

(P2013-544239A)

(43) 公表日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/52 (2006. 01)	A 6 1 K 31/52	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/26 (2006. 01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/12 (2006. 01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)	A 6 1 K 9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-536694 (P2013-536694)	(71) 出願人	504135550
(86) (22) 出願日	平成23年10月24日 (2011. 10. 24)		シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月24日 (2013. 6. 24)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/057460	(74) 代理人	110000338
(87) 国際公開番号	W02012/061061		特許業務法人原謙三国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成24年5月10日 (2012. 5. 10)	(72) 発明者	バート, スリーニヴァス, エス.
(31) 優先権主張番号	61/537, 963		アメリカ合衆国, 0 8 8 2 4 ニュージャージー州, ケンダル パーク, ジャードブルヴァード 1 2
(32) 優先日	平成23年9月22日 (2011. 9. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/481, 378		
(32) 優先日	平成23年5月2日 (2011. 5. 2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/528, 427		
(32) 優先日	平成23年8月29日 (2011. 8. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 置換されているジアミノプリンの薬学的製剤

(57) 【要約】

本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ-trans-シクロヘキサノール（薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体およびラセミ混合物が挙げられる）を含んでいる薬学的製剤；ならびに疾患の処置または予防のためのそれらの使用である。



FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる、薬学的製剤。

【請求項 2】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体を、約10～約60重量%含んでいる、請求項1に記載の薬学的製剤。

10

【請求項 3】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体を、約25～約50重量%含んでいる、請求項2に記載の薬学的製剤。

【請求項 4】

ケイ化されている微結晶性セルロースを約20～約70重量%含んでいる、請求項3に記載の薬学的製剤。

【請求項 5】

ケイ化されている微結晶性セルロースを約25～約60重量%含んでいる、請求項4に記載の薬学的製剤。

20

【請求項 6】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割ったケイ化されている微結晶性セルロースの重量比は、約0.1～約1.0である、請求項5に記載の薬学的製剤。

【請求項 7】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割ったケイ化されている微結晶性セルロースの重量比は、約0.5～約2である、請求項6に記載の薬学的製剤。

30

【請求項 8】

希釈剤をさらに含んでいる、請求項7に記載の薬学的製剤。

【請求項 9】

上記希釈剤を約1～約30重量%含んでいる、請求項8に記載の薬学的製剤。

【請求項 10】

上記希釈剤を約10～約20重量%含んでいる、請求項9に記載の薬学的製剤。

40

【請求項 11】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割った上記希釈剤の重量比は、約0.1～約1である、請求項10に記載の薬学的製剤。

【請求項 12】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変

50

異性体によって割った上記希釈剤の重量比は、約 0.05～約 0.15 である、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 13】

上記希釈剤はラクトースである、請求項 12 に記載の薬学的製剤。

【請求項 14】

崩壊剤をさらに含んでいる、請求項 13 に記載の薬学的製剤。

【請求項 15】

上記崩壊剤を約 1～約 10 重量%含んでいる、請求項 14 に記載の薬学的製剤。

【請求項 16】

上記崩壊剤を約 1～約 5 重量%含んでいる、請求項 15 に記載の薬学的製剤。

10

【請求項 17】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割った上記崩壊剤の重量比は、約 0.01～約 0.5 である、請求項 16 に記載の薬学的製剤。

【請求項 18】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割った上記崩壊剤の重量比は、約 0.05～約 0.15 である、請求項 17 に記載の薬学的製剤。

20

【請求項 19】

上記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである、請求項 18 に記載の薬学的製剤。

【請求項 20】

滑剤をさらに含んでいる、請求項 19 に記載の薬学的製剤。

【請求項 21】

上記滑剤を約 0.1～約 5 重量%含んでいる、請求項 20 に記載の薬学的製剤。

【請求項 22】

上記滑剤を約 0.5～約 1.5 重量%含んでいる、請求項 21 に記載の薬学的製剤。

30

【請求項 23】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割った上記滑剤の重量比は、約 0.005～約 0.1 である、請求項 22 に記載の薬学的製剤。

【請求項 24】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体によって割った上記滑剤の重量比は、約 0.01～約 0.05 である、請求項 23 に記載の薬学的製剤。

40

【請求項 25】

上記滑剤はステアリン酸マグネシウムである、請求項 24 に記載の薬学的製剤。

【請求項 26】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体を、約 5～約 500 mg 含んでいる、請求項 25 に記載の薬学的製剤。

【請求項 27】

50

4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furyl)-8-((2,4,6-trifluorophenyl)amino)-9H-purin-2-yl)amino)-trans-cyclohexanol、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体を、25、100または200mg含んでいる、請求項26に記載の薬学的製剤。

【請求項28】

ケイ化されている微結晶性セルロースを約5～約500mg含んでいる、請求項27に記載の薬学的製剤。

【請求項29】

ケイ化されている微結晶性セルロースを約15、約20、約50、約70、約125または約200mg含んでいる、請求項28に記載の薬学的製剤。

10

【請求項30】

ラクトースを約1～約100mg含んでいる、請求項29に記載の薬学的製剤。

【請求項31】

ラクトースを約5、約20、約25、約50または約75mg含んでいる、請求項30に記載の薬学的製剤。

【請求項32】

クロスカルメロースナトリウムを、約1～約100mg含んでいる、請求項31に記載の薬学的製剤。

【請求項33】

クロスカルメロースナトリウムを約1.5、約3、約6または約12mg含んでいる、請求項32に記載の薬学的製剤。

20

【請求項34】

ステアリン酸マグネシウムを約0.1～約10mg含んでいる、請求項33に記載の薬学的製剤。

【請求項35】

ステアリン酸マグネシウムを約0.75、約1.5、約2、約3、約4または約5mg含んでいる、請求項34に記載の薬学的製剤。

【請求項36】

4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furyl)-8-((2,4,6-trifluorophenyl)amino)-9H-purin-2-yl)amino)-trans-cyclohexanol、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体と、

30

ケイ化されている微結晶性セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとを含んでいる、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項37】

約5～約500mgの4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furyl)-8-((2,4,6-trifluorophenyl)amino)-9H-purin-2-yl)amino)-trans-cyclohexanol、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体と、

40

約5～約500mgのケイ化されている微結晶性セルロース、約5～約200mgのラクトース、約1～約50mgのクロスカルメロースナトリウム、および約0.1～約10mgのステアリン酸マグネシウムとを含んでいる、請求項36に記載の薬学的製剤。

【請求項38】

約20～約60重量%の4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furyl)-8-((2,4,6-trifluorophenyl)amino)-9H-purin-2-yl)amino)-trans-cyclohexanol、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体と、

約25～60重量%のケイ化されている微結晶性セルロース、約5～約25重量%のラクトース、約1～約5重量%のクロスカルメロースナトリウム、および約0.5～約2.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含んでいる、請求項37に記載の薬学的製剤。

50

【請求項 39】

カプセル剤の形態である、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 40】

上記カプセル剤は、# 0 0 0、# 0 0、# 0、# 1、# 2、# 3、# 4 または # 5 のサイズを有している、請求項 39 に記載の薬学的製剤。

【請求項 41】

上記カプセル剤は、# 0、# 1、# 2、# 3、# 4 または # 5 のサイズを有している、請求項 40 に記載の薬学的製剤。

【請求項 42】

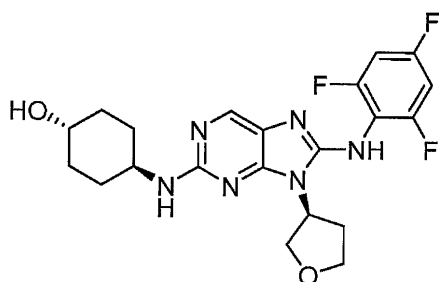
コーティング錠剤の形態である、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

10

【請求項 43】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、以下の互変異性体：

【化 1】



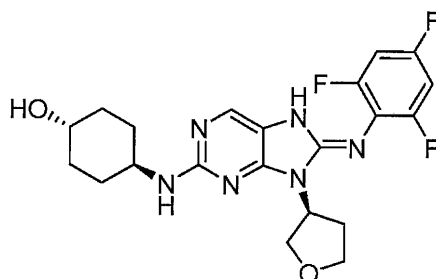
20

として存在している、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 44】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、以下の互変異性体：

【化 2】



30

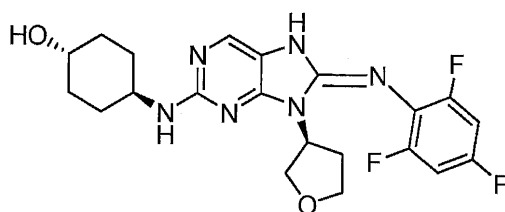
として存在している、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 45】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、以下の互変異性体：

40

【化 3】



50

として存在している、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 4 6】

がん、炎症性障害、免疫障害、自己免疫障害、代謝障害または線維性障害を処置するか、または予防する方法であって、

がん、炎症性障害、免疫障害、自己免疫障害または代謝障害にかかっている対象に、請求項 1 に記載の薬学的製剤を投与することを包含しており、

(a) 上記がんは、頭部、頸部、眼、口、咽頭、食道、気管、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、大腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳または中枢神経系のがんであり；

(b) 上記炎症性障害は、喘息、アレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン氏病、粘膜性大腸炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病または肥満症であり；

(c) 上記免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病または糖尿病であり；

(d) 上記自己免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病、I 型糖尿病または全身性硬化症であり；

(e) 上記代謝障害は肥満症または糖尿病であり；

(f) 上記線維性障害は、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、腎線維症、慢性の同種移植腎症、糸球体腎炎、糸球体性腎症、糸球体症、脂肪性線維症、脂肪性肝炎または強皮症である、方法。

【請求項 4 7】

薬学的製剤を調製する方法であって、

(i) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体、その溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の所望される量を計量すること；

(ii) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体をふるいに通すこと；

(iii) 賦形剤の所望される量を計量すること；ならびに

(iv) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体もしくは互変異性体を、1つ以上の上記賦形剤とともに混合し、ブレンドすることを包含している、方法。

【請求項 4 8】

適切に整粒されたカプセルに、ブレンドされた混合物を所望の充填重量まで充填することを包含している、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

上記賦形剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤および滑剤を含んでいる、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

上記結合剤はケイ化されている微結晶性セルロースであり、上記希釈剤は無水ラクトースであり、上記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、上記滑剤はステアリン酸

10

20

30

40

50

マグネシウムである、請求項 49 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願に対する相互参照)

本願は、これらの全体が参照によって本明細書に援用される、米国仮出願第 61 / 406, 292 号 (出願日: 2010 年 10 月 25 日) の利益、米国仮出願第 61 / 481, 378 号 (出願日: 2011 年 5 月 2 日) の利益、米国仮出願第 61 / 528, 427 号 (出願日: 2011 年 8 月 29 日) の利益、および米国仮出願第 61 / 537, 963 号 (出願日: 2011 年 9 月 22 日) の利益を主張する。

10

【0002】

本明細書に示されているのは、化合物、および 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール (薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体およびラセミ混合物が挙げられる) と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでいる薬学的製剤; ならびにそれらの使用である。

【背景技術】

【0003】

4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールの調製および特定の用途は、それらの開示事項の全体のそれぞれが参照によって本明細書に援用される米国特許第 7, 521, 446 号、米国特許第 7, 723, 340 号および米国特許第 7, 759, 342 号; 米国特許出願公開第 2009 / 27556 号、米国特許出願公開第 2009 / 312320 号、米国特許出願公開第 2010 / 249066 号、および米国特許出願公開第 2009 / 0048275 号; ならびに国際公開第 2006 / 076595 号、国際公開第 2007 / 127382 号、および国際公開第 2008 / 057252 号に記載されている。

20

【0004】

製剤の変更が、種々の物理特性および化学特性に影響し得ることを考慮すると、薬学的な化合物の製剤の同定および選択は、複雑である。当該物理特性および化学特性は、安全性、加工、安定性、可溶性および生体適合性、とりわけ重要な薬学的特性に利点または欠点をもたらし得る。

30

【0005】

特に、薬学的な化合物の製剤に採用される種々の賦形剤は、製造工程に対する重大な影響を有し得、ここで、特性 (例えば、流動性 (例えば、ブレンドの流動)、硬度、圧縮率、粘性、フィルミング (filming) およびキャッピング) は、採用される賦形剤の独自性および量によって影響され得る。

【0006】

可能な製剤としては、固体、液体およびエアロゾルの製剤が挙げられるが、これらに限定されない。可能な固体の製剤としては、錠剤およびカプセル剤が挙げられるが、これらに限定されない。種々の可能な製剤は、所定の薬学的な化合物にとっての物理特性および化学特性における潜在的な相違を生じる。最適な製剤の発見および選択は、安全、有効、安定かつ販売可能な医薬品の開発において極めて重要である。

40

【0007】

特に、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、綿毛状の外観を有している白色の微粉末であり、流動性に乏しい。さらに、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、1 mg / mL 未満のレベルにおける低い水溶性を示す。

50

【0008】

したがって、より所望される化学特性および物理特性を付与する製剤に関する必要性がある。

【0009】

催奇性物質は、胚または胎児の成長を妨害し得る。したがって、催奇性の作物質に対するばくろは、妊娠中であるか、もしくは懐妊状態になり得る女性、およびそのような女性と接触し得る男性によって回避されるべきである。薬学的な催奇性物質に対するそのようなばくろを低減させるか、または最小化するための1つの方法は、そのようなばくろを最小化する形態における最終製品（例えば、カプセル剤またはコーティング錠剤）を提供することである。そのような製剤は、医療介護提供者および催奇性物質と接触し得る他の人間以外に、例えば製造環境において催奇性物質と接触し得る労働者、および催奇性物質を投与される患者の、上記ばくろを低減させ得る。

10

【0010】

したがって、薬学的な催奇性物質に対するばくろのリスクを低下させる製剤に対する必要性がある。

【0011】

薬剤がカプセルの殻の内部に収納されているカプセル剤は、そのような製剤への手段をもたらす。カプセル剤は、薬剤調合物を内部に収納する硬質の外殻を備え得、したがって、製造工程が完了した後における薬剤へのばくろを低減させる。さらに、カプセル剤は、固体製剤の取り扱いを減らし得る製造工程を可能にする。例えば、賦形剤を適切に選択すれば、カプセル剤への直接充填が可能であり得、したがって、圧縮（錠剤）、フィルムコート、包装の作業の間における薬剤へのばくろを低減させる。したがって、カプセル剤はまた、製造工程の間における薬剤に対するばくろを低減させ得る。

20

【0012】

本願における任意の参考文献に対する引用または特定は、当該参考文献が本願に対する従来技術であるとの承認として解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【0013】

医薬品の製剤は、適切な薬物送達にとって重要である。患者および医療介護提供者を保護し、かつ有効な生体適合性を実現する製剤が、求められている。さらにまた、時間および費用に対する効果の高い方法において実施される大規模化された製造工程を可能にする製剤が、求められている。さらにまた、所望の分解プロファイル（すなわち所望の生体適合性と相関する）を有している製剤が、求められている。

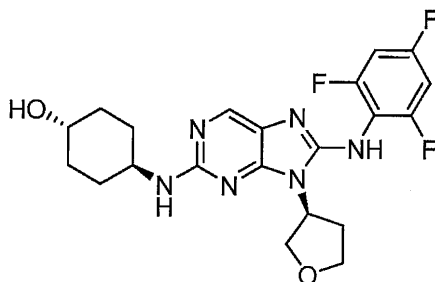
30

【0014】

したがって、本明細書に示されているのは、以下の構造：

【0015】

【化1】



40

を有している、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物（これらのすべては、本明細書に使用されるとき“化合物I”という用語の範囲内に包含されている）を含んでいる、疾患の処置、

50

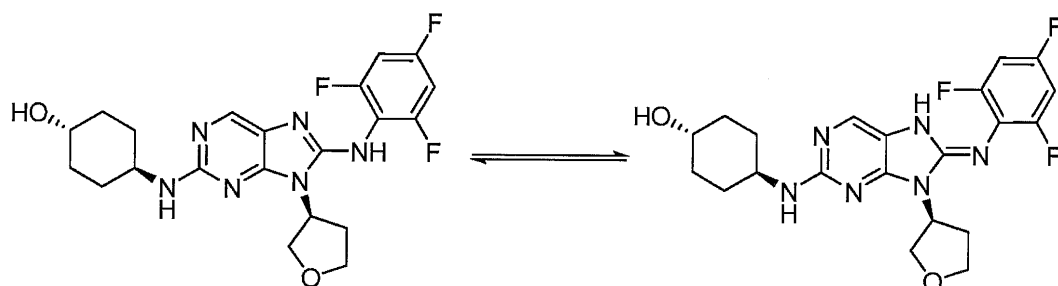
予防または管理にとって有用な薬学的製剤である。ここで、当該薬学的製剤は、活性な薬剤に対する予期しないばくろのリスクを低下させ、所望の製造上の性質および所望の分解プロファイルを有している。4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールに代わる別の名称としては、(1S,4R)-4-((9-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキサノール (ChemBioDraw Ultra, version 11.0.1 (Cambridgesoft, Cambridge, MA) を用いてつけられた化学名)、および4-((9-((テトラヒドロフラン-3-イル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール (これらの両方は、本明細書に使用されるとき“化合物I”という用語の範囲内に含まれている)が挙げられる。一実施形態において、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールの互変異性体は、(1S,4R)-4-((E)-9-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキサノール (ChemBioDraw Ultra, version 11.0.1 (Cambridgesoft, Cambridge, MA) を用いてつけられた化学名)である。ある実施形態において、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノールは、以下：

10

20

【0016】

【化2】



30

に示されているようなアミン-イミン互変異性体として存在している。

【0017】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を含んでいる、疾患の処置、予防または管理にとって有用な薬学的製剤である。ここで、当該薬学的製剤はカプセル剤として調合されている。

40

【0018】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を含んでいる、疾患の処置、予防または管理にとって有用な薬学的製剤である。ここで、当該薬学的製剤はコーティング錠剤として調合されている。

【0019】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H

50

ープリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤である。

【0020】

また、本明細書に記載されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを、希釈剤、崩壊剤および/または滑剤の1つ以上と組み合わせて含んでいる薬学的製剤である。

10

【0021】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを、ラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよび/またはステアリン酸マグネシウムの1つ以上と組み合わせて含んでいる薬学的製剤である。

【0022】

本明細書に示されているのは、約10～約60重量% (本明細書において% w/wとも記載される) の4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、約20～約70重量%のケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤である。

20

【0023】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、約45～約60% w/wのケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤である。

30

【0024】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、約0.5% w/w以下の滑剤とを含んでいる薬学的製剤である。

【0025】

一実施形態において、本明細書に記載されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、微結晶セルロースおよびスターチと組み合わせて含んでいる薬学的製剤である。一実施形態において、上記微結晶セルロースはケイ化されている。

40

【0026】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、

50

約40～60% w/wのラクトースとを含んでいる薬学的製剤である。

【0027】

一実施形態において、本明細書に記載されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、微結晶セルロース、ラクトースおよびCab-O-Sil（登録商標）と組み合わせて含んでいる薬学的製剤である。一実施形態において、上記微結晶セルロースはケイ化されている。

【0028】

一実施形態において、本明細書に記載されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、AVICEL（登録商標）PH 105および／またはAVICEL（登録商標）PH 302と組み合わせて含んでいる薬学的製剤である。

【0029】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤である。一実施形態において、上記薬学的製剤はカプセル剤として調合されている。

【0030】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを、希釈剤、崩壊剤および／または滑剤と組み合わせて含んでいる薬学的製剤の単回投与形態である。

【0031】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、ケイ化されている微結晶性セルロースとを、ラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよび／またはステアリン酸マグネシウムと組み合わせて含んでいる薬学的製剤の単回投与形態である。

【0032】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、約5～約500mgの4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物と、約5～約500mgのケイ化されている微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤の単回投与形態である。

【0033】

本明細書に示されている薬学的製剤は、(a)がん；(b)炎症性障害；(c)免疫障害；(d)自己免疫障害；(e)代謝障害；または(f)線維性障害の処置または予防に有用であり、当該処置または予防は、当該薬学的製剤を必要としている対象に対して、1つの当該薬学的製剤の治療有効量を投与することを包含している。ここで、

(a)上記がんは、頭部、頸部、眼、口、咽頭(throat)、食道、気管、喉頭、咽頭(ph

10

20

30

40

50

arynx)、胸部、骨、肺、大腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳または中枢神経系のがんである。

(b) 上記炎症性障害は、喘息、アレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン氏病、粘膜性大腸炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病または肥満症である。

(c) 上記免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病または糖尿病である。

10

(d) 上記自己免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病、I型糖尿病または全身性硬化症である。

(e) 上記代謝障害は肥満症または糖尿病である。

(f) 上記線維性障害は、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、腎線維症、慢性の同種移植腎症（慢性の同種移植機能障害が挙げられる）、糸球体腎炎、糸球体性腎症、糸球体症、脂肪性線維症、脂肪性肝炎（非アルコール性の脂肪性肝炎が挙げられる）または強皮症である。

【0034】

20

本明細書に示されている薬学的製剤は、強皮症、ケロイド、UV外傷または日光皮膚炎を処置するか、または予防するため、ならびに瘢痕形成を改善させるか、または予防するために有用である。

【0035】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、キナーゼ経路（一実施形態においてJNK経路）の阻害によって処置可能または予防可能な疾患を処置するか、または予防するために有用である。

【0036】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、催奇性物質との接触と関連するリスク（例えば、胚における異常発育、先天性奇形または先天欠損）を軽減するか、または低下させる。

30

【0037】

本明細書に示されているのは、(a)がん；(b)炎症性障害；(c)免疫障害；(d)自己免疫障害；(e)代謝障害；または(f)線維性障害を処置する方法または予防する方法であり、当該方法は、本明細書に示されている薬学的製剤のうちの1つの治療有効量を、当該方法を必要としている対象に投与することを包含している。ここで、

(a) 上記がんは、頭部、頸部、眼、口、咽頭(throat)、食道、気管、喉頭、咽頭(pharynx)、胸部、骨、肺、大腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳または中枢神経系のがんである。

40

(b) 上記炎症性障害は、喘息、アレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン氏病、粘膜性大腸炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病または肥満症である。

(c) 上記免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病または糖尿病である。

(d) 上記自己免疫障害は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、

50

重症筋無力症、バセドウ病、I型糖尿病または全身性硬化症である。

(e) 上記代謝障害は肥満症または糖尿病である。

(f) 上記線維性障害は、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、腎線維症、慢性の同種移植腎症（慢性の同種移植機能障害が挙げられる）、糸球体腎炎、糸球体性腎症、糸球体症、脂肪性線維症、脂肪性肝炎（非アルコール性の脂肪性肝炎が挙げられる）または強皮症である。

【0038】

本明細書にさらに示されているのは、強皮症、ケロイド、UV外傷または日光皮膚炎を処置するか、または予防し、かつ瘢痕形成を改善させるか、または予防する方法である。当該方法は、本明細書に示されている1つの薬学的製剤の治療有効量を、当該方法を必要

10

【0039】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、キナーゼ経路（一実施形態においてJNK経路）の阻害によって処置可能または予防可能な疾患を処置するか、または予防する方法である。

【0040】

一の実施形態において、本明細書に示されているのは、薬学的製剤を調製する方法である。当該方法は、(i) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の所望される量を計量すること；(ii) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物をふるいに通すこと；(iii) 賦形剤の所望される量を計量すること；ならびに(iv) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、1つ以上の上記賦形剤とともに混合し、ブレンドすることを包含している。

20

30

【0041】

一の実施形態において、本明細書に示されているのは、実施例11～12または図1～9に示されている特性の1つ以上を有している化合物Iの固体（結晶形態が挙げられる）を用いて調製された製剤である。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は、データ収集のために使用した結晶の光学顕微鏡写真を示している。

【図2A】図2Aは、結晶構造に基づく分子Aの図を示している。非水素原子についての異方性の原子変位の楕円体は、50%の確率水準において示されている。水素原子は、任意の小さい半径を用いて表されている。

40

【図2B】図2Bは、結晶構造に基づく分子Bの図を示している。非水素原子についての異方性の原子変位の楕円体は、50%の確率水準において示されている。水素原子は、任意の小さい半径を用いて表されている。

【図2C】図2Cは、結晶構造に基づく分子Cの図を示している。非水素原子についての異方性の原子変位の楕円体は、50%の確率水準において示されている。水素原子は、任意の小さい半径を用いて表されている。

【図3】図3は、単一の結晶構造から得られたシミュレート of XRPDパターン（破線）との、化合物Iについての試験のXRPDパターン（実線）の重ね合わせを示している。

【図4】図4は、化合物Iの原末から得られた試験のXRPDパターンを示している。

【図5】図5は、単一の結晶構造から得られたシミュレート of XRPDパターンを示して

50

いる。

【図 6】図 6 は、化合物 I の結晶充填状態の一部の図を示している。この図は、分子 A、分子 B および分子 C を有している単位格子の b 軸に平行な水素結合した複数の分子の二次の鎖状の構造を示している。

【図 7】図 7 は、化合物 I のビスー水和物に関連するデータ収集のために使用した結晶の光学顕微鏡写真を示している。

【図 8 A】図 8 A は、結晶構造に基づく、2 分子の水を有している分子 A の図を示している。非水素原子についての異方性の原子変位の楕円体は、50 % の確率水準において示されている。水素原子は、任意の小さい半径を用いて表されている。

【図 8 B】図 8 B は、結晶構造に基づく、2 分子の水を有している分子 B の図を示している。非水素原子についての異方性の原子変位の楕円体は、50 % の確率水準において示されている。水素原子は、任意の小さい半径を用いて表されている。

【図 9】図 9 は、単一の結晶構造から得られたシミュレート（算出された）XRPD パターンとの、化合物 I のビス水和物から得られた試験の XRPD パターンの重ね合わせを示している。

【図 10】図 10 は、化合物 I の平均血漿濃度 対 試験日の全体を通した時間の、すべてのプロファイル（均等目盛）を示している。

【図 11 A】図 11 A は、化合物 I の平均血漿濃度 対 1 日目の時間のプロファイル（片対数の目盛）を示している。

【図 11 B】図 11 B は、化合物 I の平均血漿濃度 対 10 日目の時間のプロファイル（片対数の目盛）を示している。

【図 11 C】図 11 C は、化合物 I の平均血漿濃度 対 14 日目の時間のプロファイル（片対数の目盛）を示している。

【図 12 A】図 12 A は、定常状態における化合物 I の用量比例の評価（14 日目における C_{max} 対 用量（ $N=8$ ））を示している。

【図 12 B】図 12 B は、定常状態における化合物 I の用量比例の評価（14 日目における $UC_{0-24時間}$ 対 用量（ $N=8$ ））を示している。

【発明を実施するための形態】

【0043】

〔1. 定義〕

本明細書に説明されている開示内容の理解を容易にするために、多数の用語が以下に定義されている。

【0044】

一般的に、本明細書に用いられている命名法、ならびに本明細書に記載されている、有機化学、医薬品化学、薬理学および薬学における実験手順は、当技術分野において周知であり、通常、採用されている。他に定義されていなければ、本明細書に用いられているすべての技術用語および科学用語は、一般にこの開示内容が属する技術における当業者によって通常、理解される通りの同じ意味を有している。

【0045】

“対象”という用語は、動物（霊長類（例えばヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットまたはマウスが挙げられるが、これらに限定されない）を指す。“対象”および“患者”という用語は、例えば哺乳類の対象（例えばヒトの対象、一実施形態においてヒト）に対する言及において、本明細書において交換可能に使用される。ある実施形態において“対象”は、本明細書に示されている疾患の処置を必要とするヒトである。

【0046】

“処置する”、“処置すること”および“処置”という用語は、障害、疾患もしくは好ましくない健康状態、または当該障害、疾病もしくは好ましくない健康状態に関連する 1 つ以上の症状を軽減するか、または排除するか；または当該障害、疾患もしくは好ましくない健康状態自体の（複数の）原因を部分的に解消させるか、または根絶することを包含

10

20

30

40

50

すると意図されている。

【0047】

“ 予防する ” “ 予防すること ” および “ 予防 ” という用語は、疾患、疾病もしくは状態の発症および／またはそれに付随する症状の発生を遅延させるか、および／または防ぐ方法；および／または対象を疾患、疾病もしくは状態にさせないこと；または疾患、疾病もしくは状態になる、対象のリスクを低減することを含んでいることを意味している。

【0048】

瘢痕の形成またはケロイドの形成に関連して本明細書に使用されるとき、“ 改善させること ” という用語は、瘢痕またはケロイドのサイズ、視認性もしくは目立ちやすさを低下させること、または瘢痕もしくはケロイドの外観を改善することを意味している。

10

【0049】

“ 治療に有効な量 ” という用語は、投与されるとき、疾患、疾病もしくは状態の症状の1つ以上の進行を防ぐために十分な量、または当該症状の1つ以上をある程度まで軽減するために十分な量の化合物を含んでいることを意味している。また、“ 治療的に効果的な量 ” という用語は、生物学的な分子（例えばタンパク質、酵素、RNAまたはDNA）、細胞、組織、系、動物またはヒトの生物学的なまたは医学的な応答を誘発するために十分な化合物の量を指し、ここで、当該応答は、研究者、獣医、医学博士または臨床医によって求められている応答である。

【0050】

“ 薬学的に許容可能な賦形剤 ” は、薬学的に許容可能な材料、組成物またはビヒクル（例えば液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒または封入材料）を指す。一実施形態において、それぞれの賦形剤は、（1）薬学的製剤の他の成分と適合性であり、（2）過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織または器官と接触させる使用に好適であり、（3）合理的な利益／リスク比に見合っているという意味において、“ 薬学的に許容可能 ” である（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.: Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.: Rowe et al., Eds.: The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.: Ash and Ash Eds.: Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.: Gibson Ed.: CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照）。

20

30

【0051】

“ 約 ” または “ およそ ” という用語は、当業者によって決定される特定の値についての許容可能な誤差を意味しており、当該誤差は、当該値がどのように測定されたか、または決定されたかに部分的に依存する。一部の実施形態において、“ 約 ” または “ およそ ” という用語は、標準偏差が1、2、3または4の範囲内であることを意味している。一部の実施形態において、“ 約 ” または “ およそ ” という用語は、所定の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%または0.05%以内を意味している。

【0052】

“ 活性成分 ” および “ 活性物質 ” という用語は、状態、疾患または疾病の症状の1つ以上の処置、予防または改善のために、単独にか、または1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて、対象に投与される化合物を指す。本明細書に使用されるとき、“ 活性成分 ” および “ 活性物質 ” は、本明細書に記載されている光学活性異性体であり得る。

40

【0053】

“ 溶媒和物 ” という用語は、溶質（例えば、化学量論的な量または非化学量論的な量において存在している、本明細書に示されている化合物および溶媒の1つ以上の分子）によって形成された複合体または集合体を指す。好適な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールおよび酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、溶媒は薬学的に許容可能である。一実施形態におい

50

て、複合体または集合体は結晶形態である。他の実施形態において、複合体または集合体は非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例としては、半水化物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物および五水和物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

“異性体”という用語は、化合物の任意の幾何形態（例えば、配座異性体、回転異性体、立体異性体およびそれらの混合物が挙げられる）を指す。“立体異性体”は、複数のステレオジェン中心（stereogenic centre）（例えば、4つの異なる置換基を有している炭素）有している、（例えば結合についての）軸面の非対称、平面の非対称、およびそれらの混合物の存在を包含している。立体異性体は、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、ラセミ体および対称の中心平面を有しているメソ化合物を包含している。また、“異性体”という用語は、不飽和の炭素-炭素結合、不飽和の炭素-ヘテロ原子結合および不飽和のヘテロ原子-ヘテロ原子結合についての配座異性体を包含し得る。当該配座異性体としては、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（entgegen）（E）およびツザメン（zusammen）（Z）異性体ならびにそれらの混合が挙げられる。また、“異性体”という用語は、単結合についての制限された回転に関係した配座異性の形態である回転異性体を包含し得る。回転異性体は、回転に対するエネルギー障壁に依存して、容易に相互変換可能であるか、または分離可能な安定した形態において存在可能である。

10

【0055】

また、“異性体”という用語は互変異性体を包含している。互変異性体としては、プロトトロピー互変異性体（すなわち不飽和の移動を同時にともなう水素またはプロトンの移動に基づいて関連する互変異性体）（アミン-イミン互変異性体が挙げられるが、これに限定されない）が挙げられ得る。互変異性体の型は、安定した純粋な単一の状態において、または任意の割合における互変異性体の混合物として存在し得る。互変異性型は、例えばプロトン性溶媒における一般的な酸-塩基触媒によってか、加熱によってか、またはこれらの方法の任意の混合によって、相互変換交換可能であり得る。互変異性体の相互変換に好適な条件を与えることは、熱力学的に有利な優勢な互変異性型の単離を可能にさせる。互変異性型は、溶媒の存在または非存在によって影響され得る。

20

【0056】

“光学活性”という用語は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、または約99.8%以上のエナンチオマーの過剰を有している分子の集合を指す。一部の実施形態において、化合物は、問題となるラセミ体の総重量に基づいて約95重量%以上の1つのエナンチオマーおよび約5重量%以下の他のエナンチオマーを含んでいる。

30

【0057】

光学活性化合物の説明において、接頭語RおよびSは、当業者に知られている、Cahn-Ingold-Prelog順位則にしたがって、その（複数の）キラル中心について分子の絶対配置を示すために使用される。

40

【0058】

“同位体置換体”という用語は、天然同位体存在度の少なくとも1原子が、天然存在度と異なる同位体的に富化された形態に置き換えられている、化合物の任意の形態を指す。同位体置換体は、ジュウテリウムおよび／またはトリチウムへの水素の置換に基づき得る。同様に、任意の組合せにおいて、天然に豊富な ^{12}C は、 ^{13}C または ^{14}C に置き換えられ得、天然に豊富な ^{14}N は、 ^{15}N に置き換えられ得、天然に豊富な ^{16}O は、 ^{17}O または ^{18}O に置き換えられ得るなどである。他の同位体置換体は、フッ素、硫黄、リン、ホウ素等の同位体の富化に基づき得る。同位体置換体は、同位体的に富化された形態を有している化合物に、任意の数の原子を置き換えることを包含している。同位体の富化は、任意の程度（1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、

50

60、70、80、90、95および99ならびに100%（それらの間にある任意の値およびそれらの任意の端数が挙げられる）の富化が挙げられる）まで達成され得る。

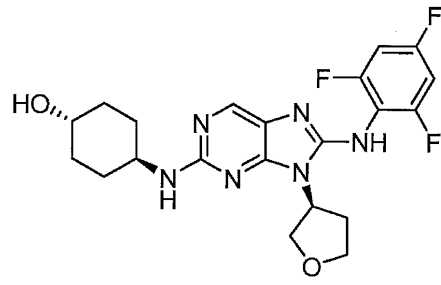
【0059】

〔2. ジアミノプリン化合物〕

化合物 I としては、構造：

【0060】

【化3】



10

を有している、本明細書に示されている製剤および方法に使用される4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、ならびに薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体、およびラセミ混合物が挙げられる。本明細書に使用されるとき、“化合物 I”という用語は、4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、ならびに薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体およびラセミ混合物を含んでいることを意図されている。一実施形態において、異性体はエナンチオマーである。

20

【0061】

一部の実施形態において、化合物 I は本明細書に示されている製剤および方法において有用である。

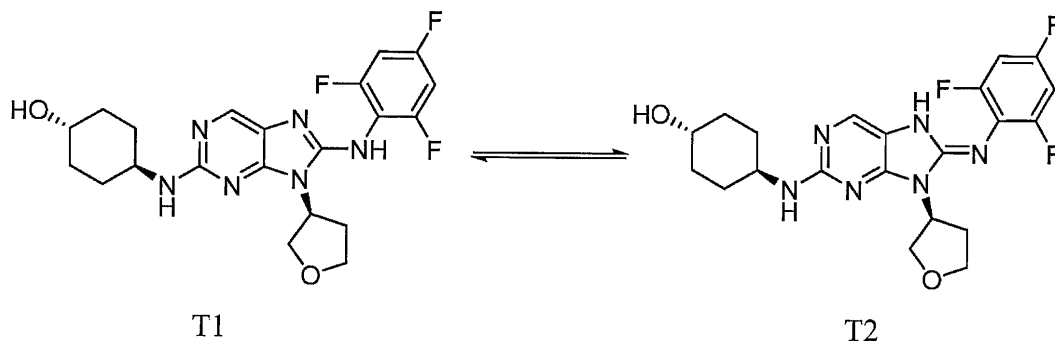
【0062】

いくつかの実施形態において、化合物 I は、互変異性体 T1 および互変異性体 T2 として以下に示されている2つの互変異性体の形態において存在し得る。

30

【0063】

【化4】



40

したがって、一実施形態において、一般式 T2 を有している化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体およびラセミ混合物が、本明細書に示されている。

【0064】

いくつかの実施形態において、互変異性体 T2 は優勢な互変異性体である。いくつかの当該実施形態において、互変異性体 T2 は固体として実質的に純粋な形態において提供さ

50

れ得る。理論によって縛れることなく、互変異性体 T 2 は、熱力学的に有利な互変異性体であることが示唆されている。いくつかの実施形態において、互変異性体 T 1 は、固体における優勢な互変異性体である。いくつかの当該実施形態において、互変異性化に好適な条件の非存在下において、固体として動力的に安定な形態として調製され得る。さらなる実施形態において、固形の化合物 I は、互変異性化の割合を制御するために好適な条件（極性プロトン溶媒の存在、一般的な酸-塩基触媒の存在、加熱（特に極性非プロトン溶媒における）、またはこれらの条件の混合が挙げられる）にしたがう任意の割合における互変異性体 T 1 および T 2 の混合物として提供され得る。上述の純粋な互変異性型または混合された互変異性型のうちのいずれかは、以下においてさらに説明されているように、結晶性形態または非晶質（アモルファス）形態において存在し得る。いくつかの実施形態において、互変異性体 T 1 または T 2 は、溶液において優勢な形態として提供され得ると同様に、他の実施形態において、溶液は種々の割合において存在する両方の互変異性体を有し得る。

10

【0065】

互変異性体の混合物が固体または溶液の形態において存在する場合に、T 1 に対する T 2 の比率は約 100 : 1 ~ 約 1 : 100 の範囲にあり得る。一部の実施形態において、T 1 に対する T 2 の比率は約 1 : 1 である。

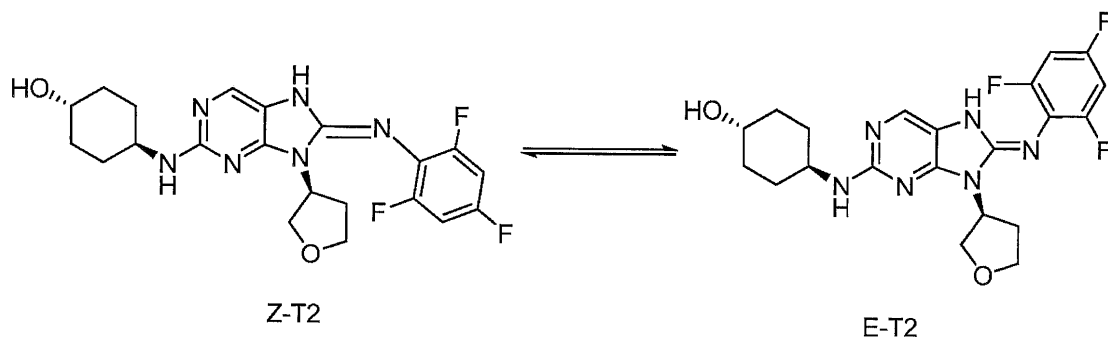
【0066】

いくつかの実施形態において、互変異性体 T 2 は、以下に示されているように Z または E の立体配置においてさらに存在し得る。一部の実施形態において、平衡は E 体に移される。

20

【0067】

【化5】



30

化合物 I は、当業者に公知の任意の方法によって調製されるか、単離されるか、または入手され得る。例えば、化合物 I は、参照によってそれぞれの開示内容の全体が本明細書に援用される、米国特許第 7, 521, 446 号、米国特許第 7, 723, 340 号および米国特許第 7, 759, 342 号；米国特許出願公開第 2009/275564 号、米国特許出願公開第 2009/312320 号および米国特許出願公開第 2010/249066 号；ならびに国際公開第 2006/076595 号および国際公開第 2007/127382 号に記載の方法によって調製され得る。

40

【0068】

結晶形態 A および B における遊離塩基の化合物 I は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される米国特許出願公開第 2009/0048275 号に記載の方法によって調製され得る。結晶形態 A および B の特定の性質は、参照によってその全体が本明細書に援用される米国特許出願公開第 2009/0048275 号の 5 ページ、段落 [0071] ~ 6 ページ、段落 [0077]（それらのに言及されている図面を含めて）に記載されている。

【0069】

一実施形態において、化合物 I は遊離塩基である。一部の実施形態において、遊離塩基は固体である。一部の実施形態において、遊離塩基はアモルファス固体である。さらなる

50

他の実施形態において、遊離塩基は結晶である。一部の実施形態において、遊離塩基は結晶形態 A である。一部の実施形態において、遊離塩基は結晶形態 B である。

【0070】

いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 E-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 E-T2 から実質的になる。いくつかの当該実施形態において、微量の互変異性体 Z-T2 および T1 が存在し得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 T1 を含み得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 E-T2 および T1 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 Z-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 E-T2 および Z-T2 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、アモルファス固体は互変異性体 E-T2、Z-T2 および T1 の混合物を含み得る。

10

【0071】

いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 E-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 E-T2 から実質的になる。いくつかの当該実施形態において、微量の互変異性体 Z-T2 および T1 が存在し得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 T1 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 E-T2 および T1 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 Z-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 E-T2 および Z-T2 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 A は互変異性体 E-T2、Z-T2 および T1 の混合物を含み得る。

20

【0072】

いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 E-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 E-T2 から実質的になる。いくつかの当該実施形態において、微量の互変異性体 Z-T2 および T1 が存在し得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 T1 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 E-T2 および T1 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 Z-T2 を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 E-T2 および Z-T2 の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態 B は互変異性体 E-T2、Z-T2 および T1 の混合物を含み得る。

30

【0073】

一部の実施形態において、化合物 I の遊離塩基の形態 A は、およそ以下の位置：10.0、12.4、12.8、15.2、16.0、16.3、17.7、18.5、18.9、19.4、20.0、20.6、20.9、21.6、22.7、23.2、26.1、26.6、26.8、25.7、26.0、26.4、26.6、27.2、27.9、30.2、30.8、31.0、31.5 度の 2θ の 1 つ以上に位置する XRPD ピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物 I の遊離塩基の形態 A は、およそ以下の位置：12.4、16.0、17.7、18.5、23.2、24.1 度の 2θ の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたは 6 つに位置する XRPD ピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物 I の遊離塩基の形態 A は、およそ 12.4、16.0 および 18.5 度の 2θ にピークを含んでいる XRPD のパターンを有している。一部の実施形態において、化合物 I の遊離塩基の形態 A は、およそ 17.7、23.2 および 24.1 度の 2θ にピークを含んでいる XRPD のパターンをさらに有している。

40

【0074】

いくつかの実施形態において、化学式 $C_{21}H_{23}F_3N_6O_2$ を有している化合物の遊離塩基の形態 A は、およそ以下の位置：10.0、12.4、12.8、15.2、16.0、16.3、17.7、18.5、18.9、19.4、20.0、20.6、2

50

0. 9、21. 6、22. 7、23. 2、26. 1、26. 6、26. 8、25. 7、26. 0、26. 4、26. 6、27. 2、27. 9、30. 2、30. 8、31. 0、31. 5度の2θの1つ以上に位置するXRPDピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化学式 $C_{21}H_{23}F_3N_6O_2$ を有している化合物の遊離塩基の形態Aは、およそ以下の位置：12. 4、16. 0、17. 7、18. 5、23. 2、24. 1度の2θの1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つに位置するXRPDピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化学式 $C_{21}H_{23}F_3N_6O_2$ を有している化合物の遊離塩基の形態Aは、およそ12. 4、16. 0および18. 5度の2θにピークを含んでいるXRPDのパターンを有している。一部の実施形態において、化学式 $C_{21}H_{23}F_3N_6O_2$ を有している化合物の遊離塩基の形態Aは、およそ17. 7、23. 2および24. 1度の2θにピークをさらに含んでいるXRPDのパターンを有している。

10

【0075】

一部の実施形態において、互変異性体T2の遊離塩基の形態Aは、およそ以下の位置：10. 0、12. 4、12. 8、15. 2、16. 0、16. 3、17. 7、18. 5、18. 9、19. 4、20. 0、20. 6、20. 9、21. 6、22. 7、23. 2、26. 1、26. 6、26. 8、25. 7、26. 0、26. 4、26. 6、27. 2、27. 9、30. 2、30. 8、31. 0、31. 5度の2θの1つ以上に位置するXRPDピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、互変異性体T2の遊離塩基の形態Aは、およそ以下の位置：12. 4、16. 0、17. 7、18. 5、23. 2、24. 1度の2θの1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つに位置するXRPDピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、互変異性体T2の遊離塩基の形態Aは、およそ12. 4、16. 0および18. 5度の2θにピークを含んでいるXRPDのパターンを有している。一部の実施形態において、互変異性体T2の遊離塩基の形態Aは、およそ17. 7、23. 2および24. 1度の2θにピークをさらに含んでいるXRPDのパターンを有している。

20

【0076】

いくつかの実施形態において、本明細書に示されている製剤としては、上述のXRPDピークおよびさらなる他の結晶形態（例えば結晶形態B、結晶の水和物、他の溶媒和物およびそれらの混合物）を有している結晶形態Aが挙げられ得る。いくつかの実施形態において、上述のXRPDピークを有している結晶形態Aとしては、アモルファス固体形態がさらに挙げられ得る。

30

【0077】

他の実施形態において、化合物Iは、薬学的に許容可能な、遊離塩基の溶媒和物である。一実施形態において、溶媒和物は水和物（例えばビス-水和物）である。他の実施形態において、水和物は結晶形態である。結晶形態における化合物Iの遊離塩基の水和物は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される、米国特許出願公開第2009/0048275号に記載の方法によって調製され得る。一部の実施形態において、結晶形態における化合物Iの遊離塩基の水和物は、互変異性体T2を含んでいる。

【0078】

さらなる他の実施形態において、化合物Iは、薬学的に許容可能な塩（以下に限定されないが、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、(+)-(1S)-ショウノウ-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタリン酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸

40

50

、マレイン酸、(－)－L－リンゴ酸、マロン酸、(±)－D L－マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－2－スルホン酸、ナフタレン－1, 5－ジスルホン酸、1－ヒドロキシ－2－ナナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L－ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、4－アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(＋)－L－酒石酸、チオシアン酸、p－トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸および吉草酸を含んでいる塩)である。

【0079】

一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、一塩酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態の塩酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態 A の塩酸塩である。結晶形態における化合物 I の塩酸塩は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される、米国特許出願公開第 2009/0048275 号に記載の方法によって調製され得る。

10

【0080】

一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、臭化水素酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、一臭化水素酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態の臭化水素酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態 A の臭化水素酸塩である。結晶形態における化合物 I の臭化水素酸塩は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される米国特許出願公開第 2009/0048275 号に記載の方法によって調製され得る。

20

【0081】

一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、硫酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、一硫酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態の硫酸塩である。一部の実施形態において、化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、結晶形態 A の硫酸塩である。結晶形態における化合物 I の硫酸塩は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される米国特許出願公開第 2009/0048275 号に記載の方法によって調製され得る。

30

【0082】

一部の実施形態において、化合物 I は同位体置換体として提供される。化合物 I の同位体置換体は、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される国際公開第 2011/071491 号に記載の方法によって調製され得る。化合物 I の特定の同位体置換体としては、参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される国際公開第 2011/071491 号の段落 [0038] ～ [0054] における同位体置換体が挙げられる。

【0083】

〔3. 薬学的製剤〕

化合物 I は、予想外かつ意外に、ラットおよびウサギに対して催奇性と分かった。したがって、一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I に対するヒトの予期しないばくろのリスクを最小化するためにカプセル剤またはコーティング錠剤として調剤される。一部の実施形態において、上記製剤は、化合物 I に対するヒトの局所または粘膜のばくろを低減させるか、または最小化する。理論に限定されることなく、本明細書に示されている薬学的製剤は、効率的な生物学的利用能を実現に好適であり、化合物 I に対する予期しないばくろを低減させることによって、患者および医療介護提供者を保護するために好適であると考えられる。

40

【0084】

さらに、化合物 I は、予想外かつ意外に、特定の賦形剤の種類および量は、本明細書に示されている製剤の所望の物理的および化学的な機能（例えば、硬度、ブレンドの流動（

50

すなわち流動性)、溶解率、粘性、フィルミングおよびキャッピング)を付与し得るとさらに分かっている。これらの性質の多くは、全体の製造工程に影響し得る。

【0085】

一実施形態において、化合物 I および 1 つ以上の賦形剤を含んでいる製剤が、本明細書に示されている。一部の実施形態において、薬学的製剤はカプセル剤である。

【0086】

一部の実施形態において、賦形剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤およびそれらの混合物である。

【0087】

例示的な結合剤としては、微結晶性セルロース (例えば、ケイ化されている微結晶性セルロース) および修飾されているセルロース (例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0088】

例示的な希釈剤としては、アルギン酸アンモニウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、酢酸セルロース、ケイ化されているセルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリスリトール、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マリトール、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、シメチコン、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖、タルク、トレハロース、キシリトール、またはそれらの 2 つ以上の任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0089】

例示的な崩壊剤としては、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロース、キトサン、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、グアールゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ケイ酸マグネシウム/アルミニウム、メチルセルロース、ポラクリンカリウム、ポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、デンプン、またはそれらの 2 つ以上の任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

例示的な滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸 (ステアリン)、水素化油およびフマル酸ナトリウムステアリルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0091】

例示的な流動促進剤としては、酸化アルミニウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、セルロース、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素 (例えばコロイド状の二酸化ケイ素)、安息香酸ナトリウム、フマル酸ナトリウムステアリル、デンプン、ステアリン酸、タルク、またはそれらの 2 つ以上の任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

一部の実施形態において、賦形剤は、結合剤 (本明細書に記載の賦形剤が挙げられる) である。一部の実施形態において、結合剤はケイ化されている微結晶性セルロースである。

40

【0093】

一部の実施形態において、賦形剤は、希釈剤 (本明細書に記載の希釈剤が挙げられる) である。一部の実施形態において、希釈剤はラクトースである。

【0094】

一部の実施形態において、賦形剤は、崩壊剤 (本明細書に記載の崩壊剤が挙げられる) である。一部の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0095】

一部の実施形態において、賦形剤は、滑剤 (本明細書に記載の滑剤が挙げられる) である。一部の実施形態において、滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

50

【0096】

一部の実施形態において、賦形剤は、流動促進剤（本明細書に記載の流動促進剤が挙げられる）である。

【0097】

一部の実施形態において、賦形剤はケイ化されている微結晶性セルロース（例えばPROSOLV SMCC 50（登録商標））、微結晶性セルロース（例えばAVICEL（登録商標） PH-102、AVICEL（登録商標） PH-105またはAVICEL（登録商標） PH-302）、ラクトース（例えば無水ラクトースまたはSUPER TAB（登録商標） 21AN）、デンプン（例えば α 化されたトウモロコシのデンプンまたはSTARCH 1500（登録商標））、マンニトール（例えばMANNOGEM（商標） EZ 噴霧乾燥マンニトール）、クロスカルメロースナトリウム（例えばAC-DI-SOL（登録商標））、グリコール酸ナトリウムデンプン（例えばEXPLOTAB（登録商標））、二酸化ケイ素（例えばコロイド状の二酸化ケイ素、未処理のヒュームドシリカまたはCab-O-Sil（登録商標） M-5P）、ステアリン酸マグネシウム（例えばHYQUAL（登録商標）、植物性の等級）、フマル酸ナトリウムステアリル（例えばPRUV（登録商標））、またはそれらの混合物である。

【0098】

一部の実施形態において、賦形剤は、ケイ化されている微結晶性セルロース、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムまたはそれらの混合物である。一部の実施形態において、賦形剤はケイ化されている微結晶性セルロースである。一部の実施形態において、賦形剤はラクトースである。一部の実施形態において、賦形剤はクロスカルメロースナトリウムである。一部の実施形態において、賦形剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0099】

他の実施形態において、薬学的製剤は1つ以上の追加の賦形剤をさらに含んでいる。一部の実施形態において、追加の賦形剤のそれぞれは独立に、結合剤、希釈剤、崩壊剤および滑剤、流動促進剤またはそれらの混合物である。一部の実施形態において、追加の賦形剤のそれぞれは独立に、ケイ化されている微結晶性セルロース（例えばPROSOLV SMCC 50（登録商標））、微結晶性セルロース（例えばAVICEL（登録商標） PH-102、AVICEL（登録商標） PH-105またはAVICEL（登録商標） PH-302）、ラクトース（例えば無水ラクトースまたはSUPER TAB（登録商標） 21AN）、デンプン（例えばトウモロコシのアルファ化デンプンまたはSTARCH 1500（登録商標））、マンニトール（例えばMANNOGEM（商標） EZ 噴霧乾燥マンニトール）、クロスカルメロースナトリウム（例えばAC-DI-SOL（登録商標））、グリコール酸ナトリウムデンプン（例えばEXPLOTAB（登録商標））、二酸化ケイ素（例えばコロイド状の二酸化ケイ素、未処理のヒュームドシリカまたはCab-O-Sil（登録商標） M-5P）、ステアリン酸マグネシウム（例えばHYQUAL（登録商標）、植物源）、フマル酸ナトリウムステアリル（例えばPRUV（登録商標））、またはそれらの混合物である。一部の実施形態において、追加の賦形剤のそれぞれは独立して、ケイ化されている微結晶性セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの混合物である。

【0100】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iおよびケイ化されている微結晶性セルロースを含んでいる薬学的製剤である。一実施形態において、薬学的製剤は1つ以上の追加の賦形剤をさらに含んでいる。他の実施形態において、薬学的製剤は結合剤をさらに含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤は希釈剤をさらに含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤は崩壊剤をさらに含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤は滑剤をさらに含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤は流動促進剤をさらに含んでいる。一実施形態において、薬学的製剤はラクトースを含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤はクロスカルメロースナトリウムを含んでいる。さらなる他の実施形態において、薬学的製剤はステアリン酸マグネシウムを含んでいる。

【0101】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤および希釈剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0102】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤および崩壊剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0103】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0104】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤、希釈剤および崩壊剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0105】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤、希釈剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0106】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤、崩壊剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0107】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびに結合剤、希釈剤、崩壊剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0108】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよび希釈剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0109】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよび崩壊剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0110】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよび滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0111】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、希釈剤および崩壊剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0112】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、希釈剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0113】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、崩壊剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0114】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、希釈剤、崩壊剤および滑剤を含んでいる薬学的製剤である。

【0115】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよびラクトースを含んでいる薬学的製剤である。

【0116】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを含んでいる薬学的製剤である。

10

20

30

40

50

【0117】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを含んでいる薬学的製剤である。

【0118】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、ラクトースおよびクロスカルメロースナトリウムを含んでいる薬学的製剤である。

【0119】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I ならびにケイ化されている微結晶性セルロース、ラクトースおよびステアリン酸マグネシウムを含んでいる薬学的製剤である。

10

【0120】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I と、ケイ化されている微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとを含んでいる薬学的製剤である。

【0121】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I と、ケイ化されている微結晶性セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとを含んでいる薬学的製剤である。

20

【0122】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I と、約 30～35% w/w、約 35～45% w/w、約 45～60% w/w、約 50～60% w/w、約 50～55% w/w または約 34% w/w または約 53% w/w の微結晶性セルロースとを含んでいる薬学的製剤である。

【0123】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I と、約 0.1～0.5% w/w、約 0.5%～1.0% w/w、約 0.5% w/w または約 1.0% w/w の滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム）とを含んでいる薬学的製剤である。

30

【0124】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、微結晶性セルロース（例えば AVICEL（登録商標） PH-102、AVICEL（登録商標） PH-105 または AVICEL（登録商標） PH-302）およびデンプン（例えば STARCH 1500（登録商標））（トウモロコシのアルファ化デンプン）と組み合わせて、化合物 I を含んでいる薬学的製剤である。

【0125】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I と、約 10～2% w/w、約 10%～15% w/w、約 15% w/w～20% w/w、約 20% w/w～40% w/w、約 40% w/w～60% w/w、約 50% w/w～60% w/w、約 55% w/w～60% w/w、約 56% w/w、約 18% w/w または約 11.5% w/w のラクトースとを含んでいる薬学的製剤である。一実施形態において、ラクトースは無水物である。

40

【0126】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、微結晶性セルロース、ラクトースおよび Cab-O-Sil（登録商標）と組み合わせて、化合物 I を含んでいる薬学的製剤である。

【0127】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、AVICEL（登録商標） PH-105 および／または AVICEL（登録商標） PH-302 と組み合わせて、化合物 I を含んでいる薬学的製剤である。

50

【0128】

一部の実施形態において、化合物 I および 1 つ以上の賦形剤を含んでいる材料は、乾燥したブレンドの製剤である。一部の実施形態において、乾燥したブレンドの製剤はカプセル剤を調合するために使用される。他の実施形態において、化合物 I および賦形剤は、カプセル剤を充填するために個々に使用される。他の実施形態において、乾燥したブレンドの製剤はコーティング錠剤を形成するために使用される。

【0129】

一部の実施形態において、本明細書に示されている化合物 I を含んでいる錠剤は、約 8 ～ 12 k P（例えば、25 mg または 100 mg の錠剤について）の硬度、または約 16 ～ 20 k P（400 mg の錠剤について）の硬度を有している。

10

【0130】

一部の実施形態において、本明細書に示されている化合物 I を含んでいる錠剤またはカプセル剤は、50 rpm または 75 rpm のパドルの速度または 100 rpm のバスケットの速度、水に約 5 分、約 5 分、約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 30 分、約 45 分または約 60 分において、界面活性剤ありまたはなしの、水、希釈 HCl 水溶液、または約 pH 1 ～ 約 pH 8（例えば約 pH 3）の水性緩衝溶液において、約 100 % の化合物 I が放出される溶解プロファイルを有している。

【0131】

一部の実施形態において、化合物 I および 1 つ以上の賦形剤を含んでいる材料は、大量生産品として提供される。一部の実施形態において、大量生産品は、約 0.40 ～ 約 0.5 g / cc（例えば 0.45 g / cc）のかさ密度を有している。一部の実施形態において、大量生産品は、約 0.45 ～ 約 0.55 g / cc（例えば 0.49 g / cc）のタップ密度を有している。

20

【0132】

一部の実施形態において、化合物 I および 1 つ以上の賦形剤を含んでいる材料は、約 1.0 ～ 約 2.0、約 1.2 ～ 約 1.8、約 1.4 ～ 約 1.6 または約 1.5 のハサー（Ha ser）比（タップ密度 / かさ密度）を有している。

【0133】

一部の実施形態において、化合物 I および 1 つ以上の賦形剤を含んでいる材料は、約 25 ～ 約 35、約 26 ～ 約 34、約 30 ～ 約 33、約 31 または約 32 のカールインデックス（（タップ密度 - かさ密度） * 100 / タップ密度）を有している。

30

【0134】

一部の実施形態において、本明細書に示されているカプセル剤は、約 50 ～ 約 150 mg、約 75 ～ 約 125 mg、約 150 ～ 約 250 mg、約 175 ～ 約 225 mg、約 300 ～ 約 500 mg、約 350 ～ 約 450 mg、約 100 mg、約 200 mg または約 400 mg の充填重量を有している。

【0135】

一部の実施形態において、本明細書に示されているカプセル剤は、約 100 ～ 約 200 mg、約 125 ～ 約 175 mg、約 135 ～ 約 145 mg、約 200 ～ 約 300 mg、約 225 ～ 約 275 mg、約 400 ～ 約 600 mg、約 450 ～ 約 550 mg、約 140 mg、約 260 mg または約 500 mg のカプセルの重量または総充填重量を有している。

40

【0136】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、本明細書に示されている化合物 I および 1 つ以上の物質を含んでおり、本明細書に示されている 1 つ以上の特定の実施形態によって特徴づけられる。

【0137】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、催奇剤との接触に関連するリスク（例えば、胚における異常発育、先天性奇形または先天欠損）を軽減するか、または低下させる。一部の実施形態において、本明細書に示されているカプセル剤の製剤は、他の製剤（例えば固体の製剤（例えば錠剤の製剤）と比較して、催奇剤との接触に関連

50

するリスクを軽減するか、または低下させる。

【0138】

本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態または複数回用量の形態において提供され得る。本明細書に使用されるとき、単位用量の形態は、当該技術に公知の通りに個別包装されている、ヒトおよび動物の対象に好適な物理的に分離した単位を指す。単位用量のそれぞれは、必須の薬学的な担体または賦形剤との関連において所望の治療効果をもたらすために十分な、規定量の（1つまたは複数の）活性成分を含んでいる。単位用量の形態の例としては、個別包装されているカプセル剤が挙げられる。複数回用量の形態は、分離した単位用量の形態において投与されるために、単一の容器に包装されている複数の単位用量の同一形態である。複数回用量の形態の例としては、カプセル剤のバイアルまたは瓶が挙げられる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

10

【0139】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 1 ～ 約 1000 mg、約 5 ～ 約 800 mg、約 5 ～ 約 600 mg、約 5 ～ 約 500 mg、約 10 ～ 約 500 mg、約 25 ～ 約 500 mg、約 5 ～ 約 250 mg、約 10 ～ 約 250 mg、約 25 ～ 約 250 mg、約 5 ～ 約 200 mg、約 10 ～ 約 200 mg または約 25 ～ 約 200 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 5、約 10、約 20、約 25、約 30、約 40、約 50、約 60、約 70、約 80、約 90、約 100、約 110、約 120、約 130、約 140、約 150、約 160、約 170、約 180、約 190、約 200、約 250、約 300、約 350 または約 400 mg の化合物 I を含んでいる。一部の実施形態において、単位用量の形態は約 5、約 10、約 25、約 50、約 100 または約 200 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 25、約 100 または約 200 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

20

【0140】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 1 ～ 約 99 重量%、約 10 ～ 約 90 重量%、約 20 ～ 約 80 重量%、約 20 ～ 約 70 重量%、約 10 ～ 約 60 重量%、約 20 ～ 約 60 重量%、約 10 ～ 約 50 重量% または約 25 ～ 約 50 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80 または約 90 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55 または約 60 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を 25 重量% の含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、化合物 I を 50 重量% 含んでいる。

30

【0141】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約 1 ～ 約 500 mg、約 5 ～ 約 500 mg、約 10 ～ 約 400 mg、約 10 ～ 約 300 mg、約 10 ～ 約 250 mg、約 15 ～ 約 250 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 40、約 50、約 60、約 70、約 80、約 90、約 100、約 110、約 120、約 130、約 140、約 150、約 160、約 170、約 180、約 190、約 200、約 210、約 225、約 250、約 300、約 350 または約 400 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約 15、約 20、約 25、約 50、約 70、約 100、約 125、約 150、約 175、約 200、約 210 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約 15、約 20、約 25、約 50、約 70、約 160 または約 220 mg 含ん

40

50

でいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

【0142】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約10～約90重量%、約20～約80重量%、約20～約70重量%、約25～約70重量%、約25～約60重量%または約30～約55重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85または約90重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約30、約30、約31、約32、約33、約34または約35重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、結合剤を、約50、約50、約51、約52、約53、約54または約55重量%含んでいる。

10

【0143】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対する結合剤の重量比は、約0.1～約10、約0.25～約5、約0.5～約2.5または約0.5～約2の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対する結合剤の重量比は、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、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または約2.5である。

20

【0144】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約1～約500mg、約1～約250mg、約1～約200mg、約1～約100mg、約5～約100mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約1、約2、約5、約10、約15、約17、約20、約23、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80または約100mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約5、約17、約20、約23、約25、約50または約75mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

30

【0145】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約1～約30重量%、約2～約25重量%、約5～約20重量%または約10～約20重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約20、約22、約24、約26または約30重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、希釈剤を、約10、約11.5、約15、約17.5または約20重量%含んでいる。

【0146】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対する希釈剤の重量比は、約0.05～約5、約0.05～約0.15、約0.1～約2.5、約0.2～約1%の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対する希釈剤の重量比は、約0.1、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35、約0.4、約0.45、約0.5、約0.55、約0.6、約0.65、約0.7、約0.75、約0.8、約0.85、約0.9、約0.95または約1である。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対する希釈剤の重量比は、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35、約0.4、約0.45、約0.5、約0.55、約0.6、約0.65、約0.7または0.75である。

40

【0147】

50

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1 ～ 約 1 0 0 m g、約 1 ～ 約 5 0 m g、約 1 ～ 約 2 5 m g、約 1 ～ 約 2 0 m g、約 1 ～ 約 1 5 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1、約 1. 5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 1 0、約 1 1、約 1 2、約 1 3、約 1 4、約 1 5、約 1 7. 5 または約 2 0 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1. 5、約 3、約 6 または約 1 2 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

【0148】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1 ～ 約 1 0 重量%、約 1 ～ 約 5 重量% または約 2 ～ 約 5 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9 または約 1 0 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、崩壊剤を、約 1、約 2、約 3、約 4 または約 5 重量% 含んでいる。

【0149】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対する崩壊剤の重量比は、約 0. 0 1 ～ 約 1、約 0. 0 1 ～ 約 0. 5、約 0. 0 2 ～ 約 0. 2 5 または約 0. 0 5 ～ 約 0. 1 5 の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対する崩壊剤の重量比は、約 0. 0 5、約 0. 0 6、約 0. 0 7、約 0. 0 8、約 0. 0 9、約 0. 1、約 0. 1 1、約 0. 1 2、約 0. 1 3、約 0. 1 4 または約 0. 1 5 である。

【0150】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、滑剤を、約 0. 1 ～ 約 1 0 m g、約 0. 2 ～ 約 8 m g または約 0. 5 ～ 約 6 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、滑剤を、約 0. 1、約 0. 2 5、約 0. 5、約 0. 7 5、約 1、約 1. 5、約 2、約 3、約 4 または約 5 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、滑剤を、約 0. 7 5、約 1. 5、約 2、約 3、約 4 または約 5 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

【0151】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、滑剤を、約 0. 1 ～ 約 5 重量%、約 0. 2 5 ～ 約 2. 5 重量%、約 0. 5 ～ 約 2 重量% または約 0. 5 ～ 約 1. 5 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、滑剤を、約 0. 5、約 0. 7 5、約 1、約 1. 2 5、約 1. 3、約 1. 5 または約 2 重量% 含んでいる。

【0152】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対する滑剤の重量比は、約 0. 0 0 5 ～ 約 0. 1、約 0. 0 1 ～ 約 0. 0 5 または約 0. 0 2 ～ 約 0. 0 5 の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対する滑剤の重量比は、約 0. 0 1、約 0. 0 1 5、約 0. 0 2、約 0. 0 2 5、約 0. 0 3、約 0. 0 4 または約 0. 0 5 である。

【0153】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約 1 ～ 約 5 0 0 m g、約 5 ～ 約 5 0 0 m g、約 1 0 ～ 約 4 0 0 m g、約 1 0 ～ 約 3 0 0 m g、約 1 0 ～ 約 2 5 0 m g または約 1 5 ～ 約 2 5 0 m g 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約 1 0、約 1 5、約 2 0、約 2 5、約 3 0、約 4 0、約 5 0、約 6 0、約 7 0、約 8 0、約 9 0、約 1 0 0、約 1 1 0、約 1 2 0、約 1 2 5、約 1 3 0、約 1 4 0、約 1 5 0、約 1 6 0、約 1 7 0、約 1 8 0、約 1 9 0、約 2 0 0、約 2 1 0、約

225、約250、約300、約350、または約400mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約15、約20、約25、約50、約70、約100、約125、約150、約175、約200または約210mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約15、約20、約50、約70、約160または約220mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

【0154】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約10～約90重量%、約20～約80重量%、約20～約70重量%、約25～約70重量%、約25～約60重量%または約30～約55重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85または約90重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ケイ化されている微結晶性セルロースを、約35または約55重量%含んでいる。

10

【0155】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対するケイ化されている微結晶性セルロースの重量比は、約0.1～約10、約0.25～約5、約0.5～約2.5または約0.5～約2%の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対するケイ化されている微結晶性セルロースの重量比は、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4または約1.5である。

20

【0156】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約1～約500mg、約1～約250mg、約1～約200mg、約1～約100mgまたは約5～約100mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約1、約2、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約75mg、約80または約100mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約5、約15、約20、約25、約50または約75mg含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

30

【0157】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約1～約30重量%、約2～約25重量%、約5～約20重量%、約10～約20重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約22、約24、約26または約30重量%含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ラクトースを、約10、約11.5、約15、約17.5または20重量%含んでいる。

40

【0158】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対するラクトースの重量比は、約0.05～約5、約0.1～約2.5、約0.1～約1、または約0.2～約1%の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対するラクトースの重量比は、約0.1、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35、約0.4、約0.45、約0.5、約0.55、約0.6、約0.65、約0.7、約0.75、約0.8、約0.85、約0.9、約0.95または約1である。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物Iに対するラクトースの重量比は、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35、約0.4、約0.45、約0.5、約0.55、約0.6、約0.65、約0.7ま

50

たは約 0.75 である。

【0159】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1～約 100 mg、約 1～約 50 mg、約 1～約 25 mg、約 1～約 20 mg または約 1～約 15 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1、約 1.5、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、約 17.5 または約 20 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1.5、約 3、約 6 または約 12 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

10

【0160】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1～約 10 重量%、約 1～約 5 重量% または約 2～約 5 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9 または約 10 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、クロスカルメロースナトリウムを、約 1、約 2、約 3、約 4 または約 5 重量% 含んでいる。

【0161】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対するクロスカルメロースナトリウムの重量比は、約 0.01～約 1、約 0.01～約 0.5、約 0.02～約 0.25 または約 0.05～約 0.15% の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対するクロスカルメロースナトリウムの重量比は、約 0.05、約 0.06、約 0.07、約 0.08、約 0.09、約 0.1、約 0.11、約 0.12、約 0.13、約 0.14 または約 0.15 である。

20

【0162】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0.1～約 10 mg、約 0.2～約 8 mg または約 0.5～約 6 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0.1、約 0.25、約 0.5、約 0.75、約 1、約 1.5、約 2、約 3、約 4 または約 5 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0.75、約 1.5、約 2、約 3、約 4 または約 5 mg 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、単位用量の形態として調剤される。

30

【0163】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0.1～約 5 重量%、約 0.25～約 2.5 重量%、約 0.5～約 2 重量% または約 0.5～約 1.5 重量% 含んでいる。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0.5、約 0.75、約 1、約 1.25、約 1.3、約 1.5 または約 2 重量% 含んでいる。

40

【0164】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対するステアリン酸マグネシウムの重量比は、約 0.005～約 0.1、約 0.01～約 0.05 または約 0.02～約 0.05 の範囲に及ぶ。一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I に対するステアリン酸マグネシウムの重量比は、約 0.01、約 0.015、約 0.02、約 0.025、約 0.03、約 0.04 または約 0.05 である。

【0165】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を、約 5～約 500 mg

50

、約 10～約 250 mg、約 10～約 200 mg、約 25～約 200 mg、約 25～約 100 mg、約 50～約 200 mg または約 50～約 100 mg 含んでおり、かつ結合剤を、約 5～約 500 mg、約 10～約 250 mg、約 10～約 150 mg、約 25～約 100 mg、約 25～約 75 mg または約 50～約 100 mg 含んでいる、本明細書に示されている薬学的製剤の単位用量の形態である。当該単位用量の形態はさらに、希釈剤を、約 1～約 100 mg、約 5～約 200 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg または約 10～約 50 mg、約 10～約 40 mg または約 20～約 40 mg 含み得る。また、当該単位用量の形態はさらに、崩壊剤を、約 1～約 100 mg、約 1～約 50 mg、約 1～約 20 mg、約 1～約 15 mg、約 1～約 10 mg、約 5～約 75 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg、約 5～約 15 mg または約 5～約 10 mg 含み得る。また、当該単位用量の形態はさらに、滑剤を、約 0.1～約 10 mg 約 1～約 10 mg、約 1～約 5 mg または約 1～約 3 mg 含み得る。

10

【0166】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を、約 5～約 500 mg、約 10～約 250 mg、約 10～約 200 mg、約 25～約 200 mg、約 25～約 100 mg、約 50～約 200 mg または約 50～約 100 mg 含んでおり、かつケイ化されている微結晶性セルロースを、約 5～約 500 mg、約 10～約 250 mg、約 10～約 150 mg、約 25～約 100 mg、約 25～約 75 mg または約 50～約 100 mg 含んでいる、本明細書に示されている薬学的製剤の単位用量の形態である。当該単位用量の形態はさらに、希釈剤を、約 1～約 100 mg、約 5～約 200 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg または約 10～約 50 mg、約 10～約 40 mg または約 20～約 40 mg 含み得る。当該単位用量の形態はさらに、崩壊剤を、約 1～約 100 mg、約 1～約 50 mg、約 1～約 20 mg、約 1～約 15 mg、約 1～約 10 mg、約 5～約 75 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg、約 5～約 15 mg または約 5～約 10 mg 含み得る。当該単位用量の形態はさらに、滑剤を、約 0.1～約 10 mg、約 1～約 10 mg、約 1～約 5 mg または約 1～約 3 mg 含み得る。

20

【0167】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を、約 5～約 500 mg、約 10～約 250 mg、約 10～約 200 mg、約 25～約 200 mg、約 25～約 100 mg、約 50～約 200 mg または約 50～約 100 mg 含んでおり、かつケイ化されている微結晶性セルロースを、約 5～約 500 mg、約 10～約 250 mg、約 10～約 150 mg、約 25～約 100 mg、約 25～約 75 mg または約 50～約 100 mg 含んでいる、本明細書に示されている薬学的製剤の単位用量の形態である。当該単位用量の形態はさらに、ラクトースを、約 1～約 100 mg、約 5～約 200 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg または約 10～約 50 mg、約 10～約 40 mg または約 20～約 40 mg 含み得る。当該単位用量の形態はさらに、クロスカルメロースナトリウムを、約 1～約 100 mg、約 1～約 50 mg、約 1～約 20 mg、約 1～約 15 mg、約 1～約 10 mg、約 5～約 75 mg、約 5～約 50 mg、約 5～約 25 mg、約 5～約 15 mg または約 5～約 10 mg 含み得る。当該単位用量の形態はさらに、ステアリン酸マグネシウムの形態を、約 0.1～約 10 mg、約 1～約 10 mg、約 1～約 5 mg または約 1～約 3 mg 含み得る。

30

40

【0168】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 10～約 60 重量% 含んでおり、かつケイ化されている微結晶性セルロースを約 20～70 重量% の含んでいる薬学的製剤である。当該薬学的製剤はさらに、希釈剤を約 1～30 重量% 含み得る。当該薬学的製剤はさらに、崩壊剤を約 1～10 重量% 含み得る。当該薬学的製剤はさらに、滑剤を約 0.1～5 重量% 含み得る。

【0169】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 10～約 60 重量% 含んでおり、かつケイ化されている微結晶性セルロースを約 20～70 重量%

50

含んでいる薬学的製剤である。当該薬学的製剤はさらに、ラクトースを約 1 ～ 約 30 重量 % 含み得る。当該薬学的製剤はさらに、クロスカルメロースナトリウムを約 1 ～ 10 重量 % 含み得る。当該薬学的製剤はさらに、ステアリン酸マグネシウムを約 0.1 ～ 5 重量 % 含み得る。

【0170】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 25 ～ 約 50 重量 % 含んでおり、結合剤を約 25 ～ 60 重量 % を含んでおり、希釈剤を約 10 ～ 約 20 重量 % 含んでおり、崩壊剤を約 1 ～ 5 重量 % 含んでおり、かつ滑剤を約 0.5 ～ 1.5 重量 % 含んでいる薬学的製剤である。

【0171】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 25 ～ 約 50 重量 % 含んでおり、ケイ化されている微結晶性セルロースを約 25 ～ 60 重量 % 含んでおり、希釈剤を約 10 ～ 約 20 重量 % 含んでおり、崩壊剤を約 1 ～ 5 重量 % 含んでおり、かつ滑剤を約 0.5 ～ 1.5 重量 % 含んでいる薬学的製剤である。

【0172】

さらなる他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 25 ～ 約 50 重量 % 含んでおり、ケイ化されている微結晶性セルロースを約 25 ～ 60 重量 % 含んでおり、ラクトースを約 10 ～ 約 20 重量 % 含んでおり、クロスカルメロースナトリウムを約 1 ～ 5 重量 % 含んでおり、かつステアリン酸マグネシウムを約 0.5 ～ 1.5 重量 % 含んでいる薬学的製剤である。

【0173】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、カプセル剤として調剤されている。一部の実施形態において本明細書に示されている薬学的製剤は、#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4 または #5 のカプセルカプセルサイズ剤として調剤されている。一実施形態において、カプセルサイズは #000 である。他の実施形態において、カプセルサイズは #00 である。さらなる他の実施形態において、カプセルサイズは #0 である。さらなる他の実施形態において、カプセルサイズは #1 である。さらなる他の実施形態において、カプセルサイズは #2 である。さらなる他の実施形態において、カプセルサイズは #3 である。さらなる他の実施形態において、カプセルサイズは #4 である。さらなる他の実施形態において、カプセルのサイズは #5 である。理論に縛られることなく、カプセルサイズは患者の服薬順守に関して重要である。例えば、カプセル剤が大きいほど、嚥下することがより困難になり得、かつ服薬順守がより問題になる。

【0174】

一部の実施形態において、カプセル剤は、本明細書に示されている薬学的製剤を約 1 ～ 約 1000 mg、約 5 ～ 約 500 mg、約 10 ～ 約 400 mg、約 20 ～ 約 400 mg、約 50 ～ 約 400 mg または約 100 ～ 約 400 mg 含んでいる。一部の実施形態において、カプセル剤は、本明細書に示されている薬学的製剤を約 5、約 10、約 20、約 50、約 100、約 200、約 400 または約 1000 mg 含んでいる。

【0175】

一部の実施形態において、カプセル剤は、#0 のカプセルサイズを有しており、本明細書に示されている薬学的製剤を約 400 mg 含んでいる。一部の実施形態において、カプセル剤は、#2 のカプセルサイズを有しており、本明細書に示されている薬学的製剤を約 200 mg 含んでいる。一部の実施形態において、カプセル剤は、#4 のカプセルサイズを有しており、本明細書に示されている薬学的製剤を約 50 ～ 約 100 mg 含んでいる。

【0176】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤は、コーティング錠剤として調剤されている。例示的なコーティングとしては、Opadry II white、非機能性のフィルムコーティング系が挙げられるが、これに限定されない。活性な核錠は、適切に整粒されるコーティングパンにおいて、所望の重量を得るまでコーティングされ得る。

【0177】

患者に投与されるための、本明細書に示されている薬学的製剤における化合物 I の用量は、大きく変更可能であり、保健医療従事者の判断に従い得る。一般的に、化合物 I は、患者の体重 1 k g につき 0. 0 0 5 m g ～ 約 1 0 m g の用量において 1 日に 1 ～ 4 回にわたって、一患者において投与され得るが、上述の用量は、患者の年齢、患者の体重、患者の健康状態、および投与の種類に応じて適切に変更され得る。一実施形態において、用量は、患者の体重 1 k g につき 約 0. 0 1 m g ～ 約 5 m g /、患者の体重 1 k g につき 約 0. 0 5 m g ～ 約 1 m g /、患者の体重 1 k g につき 約 0. 1 m g ～ 約 0. 7 5 m g、または患者の体重 1 k g につき 約 0. 2 5 m g ～ 約 0. 5 m g / k g である。一実施形態において、一回の用量は一日ごとに与えられる。任意の所定の場合において、投与される化合物 I の量は、活性成分の溶解性、用いられる製剤および投与の経路といった要因に依存する。

10

【0178】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、疾患または障害の処置または予防のための方法であり、当該方法は、約 0. 3 7 5 m g / 日 ～ 約 7 5 0 m g / 日、約 0. 7 5 m g / 日 ～ 約 3 7 5 m g / 日、約 3. 7 5 m g / 日 ～ 約 7 5 m g / 日、約 7. 5 m g / 日 ～ 約 5 5 m g / 日または約 1 8 m g / 日 ～ 約 3 7 m g / 日の化合物 I の、それを必要としている患者に対する投与を包含している。

【0179】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、疾患または障害の処置または予防のための方法であり、当該方法は、約 1 m g / 日 ～ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 1 0 m g / 日 ～ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 1 0 0 m g / 日 ～ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 4 0 0 m g / 日 ～ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 6 0 0 m g / 日 ～ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 4 0 0 m g / 日 ～ 約 8 0 0 m g / 日または約 6 0 0 m g / 日 ～ 約 8 0 0 m g / 日の化合物 I の、それを必要としている患者に対する投与を包含している。特定の実施形態において、本明細書に開示されている当該方法は、4 0 0 m g / 日、約 6 0 0 m g / 日または約 8 0 0 m g / 日の化合物 I の、それを必要としている患者に対する投与を包含している。

20

【0180】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を約 1 m g ～ 2 0 0 m g、約 3 5 m g ～ 約 1 4 0 0 m g、約 1 2 5 m g ～ 約 1 0 0 0 m g、約 2 5 0 m g ～ 約 1 0 0 0 m g、または約 5 0 0 m g ～ 約 1 0 0 0 m g 含んでいる単位用量の製剤である。一実施形態において、単位用量の製剤は、約 5 0 m g または約 1 0 0 m g の化合物 I である。

30

【0181】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を 1 0 0 m g または 4 0 0 m g 含んでいる単位用量の製剤である。

【0182】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I を 1 m g、5 m g、1 0 m g、1 5 m g、2 0 m g、3 0 m g、3 5 m g、5 0 m g、7 0 m g、1 0 0 m g、1 2 5 m g、1 4 0 m g、1 7 5 m g、2 0 0 m g、2 5 0 m g、2 8 0 m g、3 5 0 m g、5 0 0 m g、5 6 0 m g、7 0 0 m g、7 5 0 m g、1 0 0 0 m g または 1 4 0 0 m g 含んでいる単位用量の製剤である。

40

【0183】

本明細書に示されている薬学的組成物は、1 日ごとに、1 回、2 回、3 回、4 回またはそれ以上にわたって投与され得る。特定の実施形態において、6 0 0 m g 以下の用量が、一回の一日量として投与され、6 0 0 m g 以上の用量が、1 日量の合計の等量から半量において 1 日ごとに 2 回にわたって投与される。

いくつかの実施形態において、化合物 I は、1 日ごとに 1 回（すなわち Q D）の 2 5 m g の用量、1 日ごとに 2 回（すなわち B I D）の 2 5 m g の用量、1 日ごとに 1 回（すなわち Q D）の 5 0 m g、1 日ごとに 2 回（すなわち B I D）の 5 0 m g の用量、1 日ごとに 1 回（すなわち Q D）の 1 0 0 m g の用量、1 日ごとに 2 回（すなわち B I D）の 1 0 0

50

mg の用量、1 日ごとに 1 回（すなわち Q D）の 1 5 0 mg の用量、1 日ごとに 2 回（すなわち B I D）の 1 5 0 mg の用量、1 日ごとに 1 回（すなわち Q D）の 2 0 0 mg の用量。または 1 日ごとに 2 回（すなわち B I D）の 2 0 0 mg の用量において、投与される。

【0184】

本明細書に示されている薬学的組成物は、便宜上の理由から経口投与され得る。一実施形態において、経口投与される場合、本明細書に示されている薬学的組成物は、食事および水とともに投与される。他の実施形態において、薬学的組成物は、水またはジュース（例えばリンゴジュースまたはオレンジジュース）に分散されており、懸濁剤として経口投与される。

10

【0185】

一部の実施形態において、本明細書に示されている薬学的組成物は、患者に周期的に投与され得る。サイクリング療法は、一定期間の薬学的組成物の投与、これに続く一定期間の休止および再度の投与を包含している。サイクリング療法は、1 つ以上の療法に対する耐性の発生を減少させ得るか、治療法のうちの 1 つの副作用を回避し得るか、もしくは軽減させ得るか、および／または処置の有効性を向上させ得る。

【0186】

したがって、特定の一実施形態において、本明細書に示されている薬学的組成物は、約 1 または 2 週間の休止期間をとまって、4 ～ 6 週間の 1 サイクルにおいて、1 日ごとに単回または分割された用量において投与される。本明細書に示されている方法は、投与サイクルの頻度の上昇、回数の増加および長さの延長をさらに許容する。したがって、特定の他の実施形態において、本明細書に示されている方法は、単独において投与される場合に典型的なサイクルより多くのサイクルにわたる、本明細書に示されている薬学的組成物の投与を包含している。

20

【0187】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的組成物は、後に 1 または 2 週間の休止がある、約 1 0 ～ 約 2 0 0 mg / 日の用量において、3 または 4 週間にわたって毎日連続して投与される。他の実施形態において、後に 1 または 2 週間の休止がある、本明細書に示されている薬学的組成物は、約 0 . 1 ～ 約 5 mg / 日の用量において、3 または 4 週間にわたって毎日連続して投与される。特定の実施形態において、本明細書に示されている薬学的組成物は、後に 1 または 2 週間の休止がある、約 5 、 1 0 、 2 5 または 5 0 mg / 日、好ましくは約 2 5 mg / 日の用量において、3 または 4 週間にわたって、4 または 6 週間の 1 サイクルにおいて、投与される。

30

【0188】

〔4. 使用の方法〕

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、対象における疾患を処置するため、予防するため、および／または管理するために有用である。一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、プロテインキナーゼに関連する疾患（がん、炎症性障害、免疫障害、神経変性疾患、心臓血管系疾患、代謝障害、インスリン抵抗性、糖尿病、線維性疾患、ならびにオゾン、寒気または運動によって引き起こされるか、誘発されるか、または悪化する障害に関連するものが挙げられる）を処置するため、予防するため、および／または管理するために有用である。

40

【0189】

本明細書に示されている製剤の種々の使用が、本明細書に示されている。本明細書に示されている製剤の種々の使用としては、本明細書に述べられているそれらの疾患、ならびに米国特許第 7 , 5 2 1 , 4 4 6 号、米国特許第 7 , 7 2 3 , 3 4 0 号および米国特許第 7 , 7 5 9 , 3 4 2 号；米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 2 7 5 5 6 4 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 3 1 2 3 2 0 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 2 4 9 0 6 6 号および米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 4 8 2 7 5 号；ならびに国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 6 5 9 5 号、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 7 3 8 2 号および国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 7 2 5 2

50

号（参照によってそれぞれの開示内容の全体が本明細書に援用される）に記載の疾患の処置または予防が挙げられる。

【0190】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である自己免疫障害としては、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡（皮膚エリテマトーデスおよび円板状エリテマトーデス（例えば、難治性の円板状エリテマトーデス）が挙げられる）、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、重症筋無力症、バセドウ病、糖尿病（例えば、I型糖尿病）および全身性硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0191】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である炎症性障害としては、喘息およびアレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン氏病、粘膜性大腸炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病（例えば、I型糖尿病およびII型糖尿病）、ならびに肥満症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0192】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である代謝障害としては、肥満症および糖尿病（例えば、II型糖尿病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0193】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である心臓血管系疾患としては、脳卒中、心筋梗塞、または心臓、肺、消化管、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓もしくは脳に対する虚血性損傷が挙げられるが、これらに限定されない。

【0194】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である心臓血管系疾患および腎臓疾患としては、アテローム性動脈硬化症、および血管拡張術（血管形成など）後の再狭窄の処置または予防が挙げられるが、これらに限定されない。

【0195】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である神経変性としては、ハンチントン病、アルツハイマー病およびHIV関連脳炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である、オゾン、寒気または運動によって引き起こされるか、誘発されるか、または悪化する障害としては、喘息、気管支炎、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺炎または気道過敏が挙げられるが、これらに限定されない。

【0197】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、シンドロームXまたはメタボリック症候群の処置または予防に有用である。

【0198】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、インスリン抵抗性の処置または予防に有用である。一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、糖尿病（例えば、II型糖尿病）を引き起こすインスリン抵抗性の処置または予防に有用である。

【0199】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、糖尿病の処置または予防に有用である。一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である糖尿病としては、II型糖尿病、I型糖尿病、緩徐発症I型糖尿病、尿崩症、真正糖尿病、妊娠性真正糖尿病、成人発症型糖尿病、若年型糖尿病、インスリン依存型糖尿病、非インスリン依存型糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトosis傾向型糖尿病、前糖

10

20

30

40

50

尿病、嚢胞性線維症関連糖尿病またはケトン症抵抗性糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

一部の実施形態において、線維性疾患または障害を処理するか、または予防する方法が、本明細書に示されている。一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用である線維性障害としては、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、腎線維症、慢性の同種移植腎症（慢性の同種移植機能不全が挙げられる）、糸球体腎炎、糸球体性腎症、糸球体症、脂肪性線維症、脂肪性肝炎（非アルコール性の脂肪性肝炎が挙げられる）、または強皮症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0201】

一部の実施形態において、全身の虚血／再灌流障害を処理するか、または予防する方法が、本明細書に示されている。したがって、一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、急性または慢性の臓器移植拒絶反応の処置または予防、ならびに組織および臓器の保存に有用である。

【0202】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤が処置または予防に有用であるがんとしては、頭部、頸部、眼、口、咽頭（throat）、食道、気管、喉頭、咽頭（pharynx）、胸部、骨、肺、大腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣、または他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、および脳神経系もしくは中枢神経系のがんが挙げられるが、これらに限定されない。

【0203】

本明細書に示されている方法の範囲にあるがんとしては、BCR-ABLおよびその変異体またはアイソフォームに関連するがん、ならびにsrcキナーゼファミリーに由来するキナーゼ、Rskキナーゼファミリーに由来するキナーゼ、CDKキナーゼファミリーに由来するキナーゼ、MAPKキナーゼファミリーに由来するキナーゼ、およびチロシンキナーゼ（Fesキナーゼ、LynキナーゼおよびSykキナーゼ、ならびにそれらの変異体またはアイソフォームなど）と関連するがんが挙げられる。

【0204】

強皮症、ケロイド、UV外傷または日光皮膚炎を処置するか、または予防する方法、ならびに瘢痕形成を改善させるか、または予防する方法が、本明細書にさらに示されている。当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、当該方法を必要とする対象に投与することを包含している。

【0205】

一部の実施形態において、強皮症は、限局性強皮症、全身性強皮症、局所性強皮症または広汎性強皮症である。

【0206】

一部の実施形態において、全身性強皮症は、CREST（石灰沈着、レイノー食道機能障害、手指硬化、末梢血管拡張）、局所性または広汎性を包含している。全身性強皮症は、全身性硬化症または進行性全身性硬化症としても知られている。一部の実施形態において、レイノー病を処置するか、または予防する方法が、本明細書に示されている。一部の実施形態において、全身性強皮症は、強皮症性肺疾患、強皮症腎クリーゼ、心臓の徴候、筋衰弱（疲労または限定的なCRESTが挙げられる）、消化管運動障害および消化管痙攣、ならびに中枢神経系、末梢神経系および自律神経系における異常（続いて三叉神経痛を起こす手関節管症候群が挙げられる）を包含している。また、全身性強皮症は、一般的な身体障害（うつ状態および生活の質に対する影響が挙げられる）を包含している。

【0207】

一部の実施形態において、局所性強皮症は、手、顔、首またはそれらの組合せに制限される。

【0208】

一部の実施形態において、広汎性強皮症は、皮膚の張りを包含しており、上述の手関節

10

20

30

40

50

(または肘関節)に生じる。一部の実施形態において、広汎性硬化症は、皮膚所見を欠いた硬化症(内臓線維症あり、皮膚の張りなし)；または家族性進行性全身性硬化症である。

【0209】

一実施形態において、強皮症は、衰弱(疾患関連衰弱など)と関連していない。

【0210】

一実施形態において、強皮症の症状の1つ以上を軽減するか、抑制するか、または予防する方法が、本明細書に示されており、当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、当該方法を必要とする対象に投与することを包含している。上記症状は、(i)漸進的な皮膚(例えば、四肢(手、顔および足など))の硬化、肥厚および張り；(ii)皮膚の変色；(iii)四肢の麻痺；(iv)光沢のある皮膚；(v)白亜色流動体中へ吹き出す皮膚表面下の小さい白いしこり；(vi)レイノー食道機能不全(痛み、麻痺、および/または冷え、または精神的ストレスにさらされたときに血管の痙攣によって引き起こされる手の変色)；(vii)末梢血管拡張(例えば手、掌、前腕、顔および唇における紅斑)；(viii)関節の痛みおよび/または凝り；(ix)手および足の腫脹；(x)皮膚のかゆみ；(xi)指の硬直および萎縮(curling)；(xii)ある関節(指関節および肘など)の外側における潰瘍(びらん)；(xiii)消化の問題(胸やけ、嚥下困難、下痢、過敏性大腸および便秘など)；(xiv)疲労および虚弱；(xv)息切れ；(xvi)関節炎；(xvii)脱毛；(xviii)内臓の問題；(xix)指の潰瘍；または(xx)指の自己切断である。

【0211】

ケロイド(“ケロイド状の瘢痕(keloidal scars)”としても知られている)を処置するか、予防するか、または改善する方法が、本明細書にさらに示されており、当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、当該方法を必要とする対象に投与することを包含している。ケロイドとしては、損傷を受けた皮膚の領域における隆起した不明確な皮膚の成長が挙げられる。

【0212】

UV外傷または日光皮膚炎を処置するか、または予防する方法が、本明細書にさらに示されており、当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、当該方法を必要とする対象に投与することを包含している。本明細書に示されている製剤は、紫外線(UV)照射(例えば日光)(UVA、UVB、またはUVAおよびUVBの両方が挙げられるが、これらに限定されない)に対する皮膚のぼくろに起因するUV外傷または日光皮膚炎を処理するためまたは予防するために有用である。一実施形態において、本明細書に示されている製剤は、紫外線(UV)照射(例えば日光)(UVA、UVB、またはUVAおよびUVBの両方が挙げられるが、これらに限定されない)に対する皮膚のぼくろに起因するUV外傷または日光皮膚炎を予防するために有用である。

【0213】

一実施形態において、UV外傷および/または日光皮膚炎の症状の1つ以上を軽減するか、抑制するか、または予防する方法が、本明細書に示されており、当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、必要とする対象に投与することを包含している。当該症状は、(i)皮膚におけるアポトーシス細胞死；(ii)上皮におけるアポトーシス細胞死；(iii)皮膚の炎症；(iv)紅斑または皮膚への組織損傷；(v)急速な色素暗色化；(vi)遅延の色素沈着反応；(vii)皮膚の赤みおよび刺激；(viii)ショック；(ix)皮膚の水疱；(x)悪寒；(xi)発熱；(xii)吐き気もしくは嘔吐または両方；(xiii)インフルエンザ様症状(発熱、関節および筋肉ならびに眼の周辺における激しい疼痛および痛み、ならびに全身性虚弱など)；または(xiv)皮膚の喪失である。

【0214】

また、瘢痕形成を改善するか、または予防する方法が、本明細書に示されており、当該方法は、当該方法を必要とする対象(例えば、創傷を有している対象、または創傷(外

10

20

30

40

50

科手術に由来する創傷など）が予想される対象）に対して、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを投与することを包含している。一実施形態において、(i)～(vi)のうち1つ以上の予防の向上改善のための方法が、本明細書に示されており、当該方法は、本明細書に示されている有効量の薬学的製剤の1つを、当該方法を必要とする対象に投与することを包含している。(i) 癬痕の長さ、幅もしくは厚さによって測定されるような、癬痕の大きさの減少；(ii) 癬痕と関連する痛みの軽減もしくは消失；(iii) 癬痕に関連する掻痒の軽減もしくは消失；(iv) 癬痕における色素沈着の減少もしくは消失；(v) 癬痕における柔軟性の向上；または(vi) 癬痕内の血管質の減少（例えば癬痕内における紫色から赤色、赤色からピンク色、ピンク色から白色への色の変化によって、証明される）。

10

【0215】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤によって処置され得るか、または予防され得るがんおよび関連疾患としては、白血病（急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（骨髄芽球性の、前骨髄球性の、骨髄単球性の、単球性の、赤白血病の、白血病など）が挙げられるが、これらに限定されない）および脊髄形成異常性症候群（またはその症状（貧血、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症または汎血球減少症など））、難治性貧血症（RA）、シデロブラスト性難治性貧血症（RARS）、芽細胞過剰性難治性貧血症（RAEB）、変異芽細胞過剰性難治性貧血症（RAEB-T）、前白血病および慢性骨髄性単球性白血病（CMML）、慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ性白血病、毛様細胞性白血病などが挙げられるが、これらに限定されない）；真性赤血球増加症；リンパ腫（ホジキン病、非ホジキン病などが挙げられるが、これらに限定されない）；多発性骨髄腫（くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、プラズマ細胞性白血病、孤立性プラズマ細胞腫および髄外性プラズマ細胞腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；意義が不確定の単クローン性免疫グロブリン症；良性モノクローナルγグロブリン異常、H鎖病；骨および結合組織の肉腫（骨の肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の線維肉腫、脊索腫、骨膜性肉腫、軟組織肉腫、血管肉腫（血管内皮腫）、線維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性がん、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；脳腫瘍（神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、脳室上衣腫、乏突起膠腫、非神経膠腫、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、初期脳リンパ腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；乳がん（腺癌、小葉（小細胞）がん、分泌管内がん、髄性乳がん、膠様乳がん、管状乳がん、乳頭状乳がん、初期乳がん、ページェット病および炎症性乳がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；副腎がん（好クローム性細胞種および副腎皮質がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；甲状腺がん（乳頭状甲状腺がんもしくは濾胞状甲状腺がん、髄様甲状腺がん、および未分化性甲状腺がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；膵臓がん（インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫、および類癌腫または島細胞腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；下垂体がん（クッシング病、プロラクチン分泌腫、先端巨大症および尿崩症などが挙げられるが、これらに限定されない）；眼のがん（眼のメラノーマ（虹彩のメラノーマ、脈絡膜のメラノーマおよび毛様体のメラノーマなど）、および網膜芽腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；膣がん（扁平上皮がん、腺がんおよびメラノーマなど）；外陰部のがん（扁平上皮がん、メラノーマ、腺がん、基底細胞がん、肉腫およびページェット病など）；子宮頸がん（扁平上皮がんおよび腺がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；子宮がん（子宮内膜がんおよび子宮肉腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；卵巣がん（卵巣上皮がん、境界性悪性腫瘍、胚細胞腫瘍および間質性腫瘍などが挙げられるが、これらに限定されない）；食道がん（扁平上皮がん、腺がん、アデノイド嚢胞状がん、粘液性類表皮がん、腺扁平上皮がん、肉腫、メラノーマ、プラズマ細胞腫、いぼ状がんおよび燕麦細胞（小細胞）がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；胃がん（腺がん、肉芽

20

30

40

50

腫性（ポリポイド）、潰瘍性、表在性広範性、散在的拡散性、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫および癌肉腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；大腸がん；直腸がん；肝臓がん（肝細胞がんおよび肝芽細胞腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；胆嚢がん（腺がんなど）；胆管がん（乳頭状、結節状および広汎性などが挙げられるが、これらに限定されない）；肺がん（非小細胞肺がん、扁平上皮がん（扁平上皮細胞がん）、腺がん、大細胞がんおよび小細胞肺がんなど）；精巣がん（胚細胞腫瘍、精上皮腫、未分化性、古典的な（典型的な）、精母細胞性、非精上皮腫、精上皮腫、奇形腫がん、絨毛癌（卵黄嚢腫）などが挙げられるが、これらに限定されない）；前立腺がん（腺がん、平滑筋肉腫および横紋筋肉腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；陰茎がん；口腔がん（扁平上皮細胞がんなどが挙げられるが、これに限定されない）；基底がん；唾液腺がん（腺がん、粘液性類表皮がんおよびアデノイド嚢胞状がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；咽頭がん（扁平上皮細胞がんおよびいぼ状がんなどが挙げられるが、これらに限定されない）；皮膚がん（基底細胞がん、扁平上皮細胞がんおよびメラノーマ、表在性広範メラノーマ、結節性メラノーマ、ほくろ悪性メラノーマ、末端性ほくろ性メラノーマなどが挙げられるが、これらに限定されない）；腎臓がん（腎細胞がん、腺がん、副腎腫、線維肉腫、移行上皮細胞がん（腎盂および／または尿管）などが挙げられるが、これらに限定されない）；ウィルムス腫瘍；膀胱がん（移行上皮細胞がん、扁平上皮細胞がん、腺がん、癌肉腫などが挙げられるが、これらに限定されない）；が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、がんとしては、粘液肉腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮癌腫、嚢胞腺がん、気管支原性がん、汗腺癌腫、皮脂腺癌腫、乳頭状がんおよび乳頭状腺がんが挙げられる（当該疾患の総説について、“Fishman et al., Medicine, (1985), 2d ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia”；および“Murphy et al., Informal Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, (1997), Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America”を参照すればよい）。

【0216】

一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、種々のがんまたは他の異常増殖性疾患の処置または予防において有用である。種々のがんまたは他の異常増殖性疾患としては、癌腫（膀胱、胸部、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺および皮膚の癌腫が挙げられる）；扁平上皮細胞がんが挙げられる；リンパ系の造血器の腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、パーケットリンパ腫が挙げられる）；脊髄系の造血器の腫瘍（急性および慢性の骨髄性白血病および前骨髄球性白血病が挙げられる）；間充織起源の腫瘍（繊維腫および横紋筋肉腫が挙げられる）；他の腫瘍（黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫および神経膠腫が挙げられる）；中心性および末梢の神経系の腫瘍（星細胞腫、多形性膠芽腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経繊維種が挙げられる）；固形腫瘍および血液由来の腫瘍；間充織期限の腫瘍（繊維腫、横紋筋肉腫および骨肉種が挙げられる）；ならびに他の腫瘍（黒色腫、乾皮症、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞がんおよび奇形癌腫が挙げられる）が挙げられるが、これらに限定されない。また、アポトーシスにおける異常によるがんは、本明細書に開示されている方法および製剤によって処置されることが意図されている。当該がんとしては、濾胞性リンパ腫、p53の変異をともなう悪性腫瘍、胸部のホルモン依存性腫瘍、前立腺のホルモン依存性腫瘍、卵巣のホルモン依存性腫瘍、ならびに前癌性の病変（例えば家族性の腺腫性ポリープ症）および骨髄異形成症候群が挙げられ得るが、これらに限定されない。特定の実施形態において、悪性（すなわち異常増殖性の変化（例えば化生および形成異常））または過剰増殖性の疾患は、卵巣、膀胱、胸部、結腸、肺、皮膚、膵臓または子宮において処置されるか、または予防される。他の特定の実施形態において、肉腫、黒色腫または白血病が処置されるか、または予防され得る。

【0217】

特定の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、（1）悪性疾患を処置する

ために骨髄移植を必要としている患者（例えば、例えば、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群（“全白血病”）、第7染色体症候群、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、多発性骨髄腫、精巣胚細胞腫瘍、乳がん、肺がん、卵巣がん、黒色腫、神経膠腫、肉腫またはその他の固体の腫瘍にかかっている患者）、（2）非悪性疾患を処置するために骨髄の移植を必要とする患者（例えば、血液疾患、先天性免疫欠損、ムコ多糖症、脂質症、骨粗しょう症、ランゲルハンス細胞の組織球増殖症、レッシューナイハン症候群または糖原症にかかっている患者）、（3）化学療法または放射線療法を受けている患者、（4）化学療法または放射線療法を受けるために準備している患者、ならびに（5）以前に化学療法または放射線療法を受けている患者に対する投与に有用である。

10

【0218】

特定の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、骨髄増殖性の疾患または脊髄形成異常性症候群の処置または予防に有用である。特定の実施形態において、骨髄増殖性の疾患は、真性多血球血症、原発性血小板血症；慢性リンパ性白血病；急性もしくは慢性顆粒球性白血病；急性もしくは慢性の骨髄単球性白血病；骨髄繊維性赤白血病；または原因不明骨髄様化生である。

【0219】

特定の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、例えばメシル酸イマチニブ（STI-571またはGLEEVEC（登録商標））などの他のキナーゼ阻害剤に耐性のがんまたは腫瘍の処置または予防に有用である。特定の実施形態において、本明細書に示されている製剤は、白血病（メシル酸イマチニブ（STI-571またはGLEEVEC（登録商標））に耐性のある胃腸の間質性の腫瘍（GIST）、急性リンパ性白血病または慢性骨髄性白血病が挙げられるが、これらに限定されない）の処置または予防に有用である。

20

【0220】

一実施形態において、本明細書に示されている製剤は、キナーゼ経路（一部の実施形態においてJNK経路）の調節によって、処置可能または予防可能な障害または患の処置または予防に有用である。特定の実施形態において、キナーゼ経路（一部の実施形態においてJNK経路）の調節によって、処置可能または予防可能な障害としては、リウマチ様関節炎；リウマチ様脊椎炎；骨関節炎；痛風；喘息；気管支炎；アレルギー性鼻炎；慢性閉塞性肺疾患；嚢胞性線維症；炎症性腸疾患；過敏性腸症候群；過敏性腸症候群；粘液性大腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン氏病；ハンチントン病、胃炎、食道炎、肝炎、膵炎、腎炎、多発性硬化症、エリテマトーデス、I型糖尿病、肥満症；アテローム動脈硬化症；血管形成に伴う再狭窄；左心室肥大；心筋梗塞；脳卒中；心臓、肺、消化管、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓および脳の虚血性の損傷；急性または慢性の組織移植の拒絶反応；臓器移植のための組織の保存；組織の損傷または四肢の欠損（例えば虚血性の再灌流傷害、外傷、著しい身体的な傷害、自動車事故、衝突の傷害または臓器移植の失敗）；移植片対宿主病；エンドトキシンショック；多発性組織傷害；乾癬；火、化学物質または放射性物質にばく露したことによる火傷；湿疹；皮膚炎；虚血；外科手術または外傷性の傷害に関連した虚血（例えば車両事故、銃創または四肢の圧搾）；癲癇；アルツハイマー病；パーキンソン病；細菌またはウイルス感染に対する免疫学的応答；悪液質；血管形成または増殖性の疾患；固形腫瘍；および種々の組織（例えば結腸、直腸、肺、気管支、膵臓、脳、頭部、首、胃、皮膚、腎臓、頸部、血液、喉頭、食道、口、咽頭、膀胱、卵巣もしくは子宮）のがんが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0221】

一部の実施形態において、本明細書に示されている方法は、食物または食事（例えば高脂肪の食事）とともに製剤を投与することを包含している。一部の実施形態において、食物または食事は、本明細書に示されている製剤の投与の前、後または間に摂取され得る。

【0222】

本明細書にさらに示されているのは、化合物Iに関する特定の薬物動態（PK）パラメータを、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている

50

製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、PKパラメータを実現するための方法は、化合物Iの投与後の対象の生物学的なサンプル（例えば尿、血液、血清または血漿）における化合物Iの量を測定することをさらに包含している。

【0223】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約1～6時間の T_{max} を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している、患者における化合物Iの約1時間、約2時間、約3時間、約4時間または約5時間の T_{max} を実現するための方法である。

10

【0224】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、上記患者における化合物Iの約15～50時間の $t_{1/2}$ を実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約22時間、約23時間、約24時間、約25時間、約26時間または約27時間の $t_{1/2}$ を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

【0225】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、上記患者における化合物Iの約400～約1000 ng/mLの C_{max} を実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約500 ng/mL、約600 ng/mL、約700 ng/mLまたは約800 ng/mLの C_{max} を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

20

【0226】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約10,000～約20,000 ng*時間/mLの AUC_{t-0} を、患者において現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約15,000 ng*時間/mL、約16,000 ng*時間/mL、約17,000 ng*時間/mLまたは約18,000 ng*時間/mLの AUC_{t-0} を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

30

【0227】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約12,000～約25,000 ng*時間/mLの AUC_{∞} を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約15,000 ng*時間/mL、約16,000 ng*時間/mL、約17,000 ng*時間/mL、約18,000 ng*時間/mLまたは約19,000 ng*時間/mLの AUC_{∞} を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

40

【0228】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約0.005～約0.02 mL/時間のCL/Fを、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物Iの約0.01 mL/時間のCL/Fを、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

【0229】

50

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I の約 0.15 ～ 約 0.45 mL の Vz / F を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物 I の約 0.19 mL、約 0.20 mL、約 0.21 mL、約 0.22 mL、約 0.23 mL、約 0.24 mL、約 0.25 mL または約 0.26 mL の Vz / F を、患者において実現するための方法であり、当該方法は、本明細書に示されている製剤を患者に投与することを包含している。

【0230】

本明細書に示されている製剤は、他の活性化合物（“第2の活性剤”）をさらに含む得る。一部の組合せは、特定の種類の疾患または障害、ならびに当該疾患または障害と関連する好ましくない健康状態および症状の処置において相乗的に機能し得る。また、化合物 I は、一部の第2の活性剤と関連する副作用を低減させ得、逆に第2の活性剤は、一部の化合物 I と関連する副作用を低減させ得る。

10

【0231】

第2の活性成分または第2の活性剤の1つ以上は、本明細書に示されている方法および製剤において用いられ得る。第2の活性剤は、巨大分子（例えばタンパク質）または小分子（例えば、合成分子、無機分子、有機金属分子または有機分子）であり得る。

【0232】

巨大分子の第2の活性剤の例としては、造血性の成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体が挙げられるが、これらに制限されない。活性剤の特定の例は、抗 CD40 モノクローナル抗体（例えばSGN-40）；ヒストン脱アセチル化阻害剤（例えばSAHAおよびLAQ 824）；ヒートショックタンパク質90阻害剤（例えば17-AAG）；インスリン様成長因子1受容体キナーゼ阻害剤；血管内皮成長因子受容体阻害剤；（例えばPTK787）；インスリン成長因子受容体阻害剤；リゾフォスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ阻害剤；i k B キナーゼ阻害剤；p38MAPK阻害剤；EGFR阻害剤（例えばゲフィチニブおよびエルロチニブHCL）；HER2抗体（例えばトラストズマブ（HERCEPTIN（登録商標））およびペルツズマブ（OMNITARG（商標）））；VEGFR阻害剤（例えば、f l k 1 特異的キナーゼ阻害剤であるSU5416およびptk787/zk222584）；P13K阻害剤（例えばワートマニン）；C-Met阻害剤（例えばPHA-665752）；モノクローナル抗体（例えばリツキシマブ（RITUXAN（登録商標））、トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、エドレコロマブ（PANOREX（登録商標））およびG250）；および抗TNF α 抗体である。小分子の活性剤の例としては、小分子の抗癌剤および小分子の抗生物質（例えばクラリスロマイシン）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0233】

化合物 I と組み合わせられ得る特定の第2の活性化合物は、処置されるか、予防されるか、または管理されるべき特定の徴候に依存して異なる。

【0234】

例えば、がんの処置、予防または管理のための第2の活性剤としては、セマクサニブ；シクロスポリン；エタネルセプト；ドキシサイクリン；ブルテゾミブ；アシビシン；アクリラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アムサクリン；アナストロゾール；アンサラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデーバ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナールナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチメル；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルセレシン；セデフィゴール；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；デカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デクソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドクソルビシン；塩酸ドクソルビシン；ドロロキシ

40

50

フェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ヅアゾマイシン；
 エダトレキセート；塩酸エフロルニシン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロ
 メート；エピピロピジン；塩酸エピルビシン；エルプロゾール；塩酸エソルビシン；エス
 トラムスチン；エストラムスチンリンサンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リ
 ン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フ
 ロクスリジン；リン酸フルダラビン；フロオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；
 ホストレイシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イ
 ダルビシン；イフォスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸
 イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール
 ；ロメトレクソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキアントロン；マソプロコール；
 マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メ
 ルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メソトレキサート；メソトレキサートナト
 リウム；メトプリン；メツレデーパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミト
 ジリン；ミトマルシン；ミトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサン；マイコ
 フェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パシリ
 タキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩
 ；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサン；プリカマイシ
 ン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドノムスチン；
 塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；サ
 フィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナト
 リウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン
 ；ストレプトニグリン；ストレプトゾーシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガ
 ランナトリウム；タキソテア；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモプルフィン；テ
 ニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテーパ；
 チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；サクサントレストロン；リン酸ト
 リシイビン；トリメトレキセート；グルクロン酸トリメトレキセート；トリプトレリン；
 塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデーパ；バプレオチド；ベルトボルフィン
 ；硫酸ビンブラチン；硫酸ブンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；酒石酸ビノレ
 ルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチ
 ン；および塩酸ゾルビシンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

【0235】

他の第2の薬剤としては、20-epi-1, 25ジヒドロキシビタミンD3；5-エ
 チニルウラシル；アピラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；ア
 ドゼレシン；アルデスロイキン；AAL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバ
 ムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサク
 リン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタ
 ゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗-背方化形態形成タンパク質-1
 ；グリシン酸アフィジコリン；前立腺癌；抗エストロゲン；抗ネオブラストン；アンチセ
 ンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アポトーシス遺伝子調節因子；ア
 ポトーシス制御因子；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナ
 ーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン 1；アキシナ
 スタチン 2；アキシナスタチン 3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バ
 クカチン III ユウドウタイ；バラノール；バチマスタット IBCR/ABLアンタゴニ
 スト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベーター
 アレチン；ベータクラマイシンB；ベツリンサン；bFGF阻害剤；ビカルタミド；ビサ
 ントレン；ビスンジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；
 プレフレート；プロピロミン；プロチタン；プチオニンスルホキシミン；カルシポトリオ
 ール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；カルボキサミド-アミノ
 ートリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3、CARN 700；カルチラー
 ジ誘導体阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミ

40

50

ン；セクロピンB；セトロレリックス；クロルリン；クロロキサリンスルホンアミド；シ
 カプロスト；シスーポルフィリン；クラドリピン；クラスロマイシン；クロミフェンアナ
 ログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマシインB；コムブレタスタチンA
 4；コムブレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベスシジン816；クリスナトー
 ル；クリプトマイシン8；クリプトファイシンA誘導体；九クラシンA；シクロペンタン
 スラキノン；シクロプラタム；サイペマイシン；シタラビンオクフォスフェート；細胞溶
 解因子；サイトスタチン；デクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロ
 レリン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド；デクスラゾキサナ；デクスベラパミル
 ；ジアイジクオン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスベルミン；ジヒドロ－5
 －アザシチジン；ジヒドロタキソール，9－；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムス
 チン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドクソルピシ
 ン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムス
 チン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロニシン；エレメン；エミテファー；エピ
 ルピシン；エピロステライド；エストラムスチンアナログ；アストロゲンアゴニスル；
 エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトボシド；エクセメスタン；フ
 ァドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステライド；
 フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウ
 ノルニシン；フォルフェニメックス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチ
 ン；ガドリニウムエキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビンガニレリックス；ゼラチ
 ナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキ
 サメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；”イドキシ
 フェン；イダラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イマチニブ（GLEEVEC（登
 録商標））；イミキモッド；免疫賦活ペプチド；インスリン様成長因子1受容体阻害剤；
 イオンターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン
 ；ヨードドクソルピシン；イボメアノール，4－；イロプラクト；イルソグラジン；イソ
 ベンガゾール；イソホモハリコンドリノB；イタセトロン；ジャスブラキノライド；カハ
 ラライドF；三酢酸ラメラリン－N；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；
 硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；ロイケミア阻害因子；ロイコサイト
 アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン；プロゲステロン；ロイプロレ
 リン；レバミソール；リアロゾール；直鎖状ポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド
 ；親油性プラチナム化合物；リッソクリナミド7；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメト
 レクソール；ロニダミン；ロソクサトロン；ロクソリピン；ラートテカン；ルテチウムテ
 キサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリ
 マスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロ
 テイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプ
 ラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；メルテフォシン；メリモスチム；ミトグアゾ
 ン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；マイトナフィド；マイトトキシシン線維芽
 細胞成長因子－サボリン；マイロキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；エル
 ビタックス、ヒトの絨毛性性腺刺激ホルモン；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリウム
 細胞壁sk；モピダモール；マスタード抗癌剤；マイカペロキシドB；；放線菌細胞壁抽
 出物；ミリアポロン；N－アセチルジナリン；N－置換ベンザミド；ナファレリン；ナグ
 レスチップ；ナロクソン+ペンタゾーシン；ナバビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム
 ；ネモルピシン；ネリドロネサン；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節因子；一
 酸化窒素酸化防止剤；ニトルリン；オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））；O6－ベン
 ジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オ
 ンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；口腔のサイトカイン誘導物質；オルマブ
 ラチン；オサテロン；オキアリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリ
 タキセルアナログ；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パ
 ミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガス
 パラガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾ

10

20

30

40

50

ール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニル酢酸；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性剤阻害剤；プラチナ複合体；プラチナ化合物；プラチナートリアミン複合体；ポルフィマーナトリウムポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビスーアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAに基づく免疫調節剤；プロテインキナーゼC阻害剤；微細藻類のプロテインキナーゼC阻害剤；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンブクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン抱合体；ラフアンタゴニスト；ラルチトレキシド；ラモセトロン；ラスファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ラス阻害剤；ラスーGAP阻害剤；脱メチル化レテリピチン；レニウムRel86エチドロネート；リゾキシム；リボザイム；RIIレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノンB1；ルボキシム；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sde1ミメティック；セムスチン；老化誘導性阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキサム；ボロカプタン酸ナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン；結合タンパク質；ソネルミン；スパルホシン酸；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラディスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガファー；テルラピリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラミン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチンミメティック；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；チロイド刺激ホルモン；チンエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チロホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖器の瘻孔由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベラレソール；ベラミン；ベルディン；ベルデボルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシム；ボロゾール；ザノテロン；ザニプラチン；ジラスクルブ；およびジノスタチンスタマラマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0236】

特定の第2の活性剤としては、2-メトキシエステラジオール、テロメスタチン、多発性骨髄腫におけるアポトーシス誘導物質（例えばTRAIL）ブルテゾミブ、スタチン、セマクサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシシクリン、ボルテゾミブ1、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（DECADRON（登録商標））、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチナム、テモゾロミド、エトボシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、ピロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トボテカン、メトトレキセート、ARISA（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコポリン、イリノテカン、キセローダ、CPT-11、インターフェロンα、PEG付加されたインターフェロンα（例えばPEG INTRON-A）、カベシタビン、シスプラチン、チオテーパ、フルダラビン、カルボプラチン、リボソームのダウノルビシン、シタラビン、ドクセタキソール、パシリタキセル、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、デカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトリネート、ピアキシム、ブスルファン、プレドニゾン、ニリン酸塩、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキシソルピシン（DOXIL（登録商標））、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム（EMCYT（登録商標））、スリンダクおよびエトボシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

同様に、処置されるか、予防されるか、または管理されるべき徴候にしたがう特定の第2の活性剤の例は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される以下の文献：米国特許第6,281,230号および米国特許第5,635,517；米国特許出願公開第10/411,649号、米国特許出願公開第10/483,213、米国特許出願公開第10/411,656号、米国特許出願公開第10/693,794号、米国特許出願公開第10/699,154号および米国特許出願公開第10/981,189号に見られ得る。

【0238】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、痛みを処置するため、または予防するために用いられる従来の治療（例えば、抗うつ剤、抗痙攣薬、抗高血圧症薬、抗不安薬、カルシウムチャンネル阻害剤、筋肉弛緩剤、非麻酔性鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤、抗炎症剤、コックス2阻害剤、免疫調節剤、アルファアドレナリン作動性受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、免疫抑制剤、コルチコステロイド、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔剤、NMDAアンタゴニスト、および例えばPhysician's Desk Reference 2003に見られる、他の治療用物質が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、酢酸サリチル酸（ASPIRIN（登録商標））、セレコキシブ（CELEBREX（登録商標））、ENBREL（登録商標）、ケタミン、ガバペンチン（NEURONTIN（登録商標））、フェニトイン（DILANTIN（登録商標））、カルバマゼピン（TEGRETOL（登録商標））、オキカルバゼピン（TRILEPTAL（登録商標））、バルプロイン酸（DEPAKENE（登録商標））、硫酸モルフィン、ヒドロモルホン、プレドニゾン、グリセオフルビン、ペントニウム、アレンドロネート、ダイフェンヒドラミド、グアネシジン、ケトロラク（ACULAR（登録商標））、チロカルシトニン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、クロニジン（CATAPRESS（登録商標））、ブレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、ピバカイン、リドカイン、アセトミノフェン、ノルトリプチリン（PAMELOR（登録商標））、アミトリプチリン（ELAVIL（登録商標））、イミプラチン（TOFRANIL（登録商標））、ドキシセピン（SINEQUAN（登録商標））、クロミプラチン（ANANFRANIL（登録商標））、フルオキシチン（PROZAC（登録商標））、セルトラルセルタラリン（ZOLOFT（登録商標））、ネファドゾン（SERZONE（登録商標））、ベンラファキシン（EFFEXOR（登録商標））、トラドゾン（DESYREL（登録商標））、ブプロピオン（WELLBUTRIN（登録商標））、メキシレチン、ニフェジピン、プロパノロール、トラマドール、ラモトリジン、ジコノチド、ケタミン、キキソトロメトルファン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、チアニジン、およびフェノキシベンズアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0239】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、ステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、血管新生の制御因子、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物または抗血管形成または抗炎症性化合物または抗血管形成化合物またはそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、ベルテポルフィン、プルリチン、血管新生抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2γ、ペントキシフィリン、スズエチオプルビン、メテキサフィンルテリウム、9-フルオロー11,21-ジヒドロキシー16,17-1-メチレチリジン-ビス（オキシ）プレグナー1,4-ジエン-3,20-ジオン、ラタノプラスト（米国特許第6,225,348号）、テトラサイクリンおよびその誘導体、リファマイシンおよびその誘導体、マクロリド、メトロニダゾール（米国特許第6,218,369号および米国特許第6,015,803号）、ゼニスタイン、ゼニシチン、6'-O-マルゼニシチン、6'-O-アクゼニシチン、ダイドザイン、ダイドジン、6'-O-マルダイドジン、6'-O-アクダイドジン、グリシタイン、グリシチン、6'-O-マルグリシチン、ピオチャニンA、ホルモノネチン（米国特許第6,001,368号）、トリアムシノロンアセトミド、デキサメタゾン（米国特許第5,770,589号）、サリドマイド、グルタチオン（米国特許第5,632,984号）、ベーシック繊維形成成長因子（bFGF）、変異成長因子β（TG

F- β)、脳由来の神経栄養因子(BDNF)、プラスミノゲン活性化因子タイプ2(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant、ならびにRETISERT移植片(Bausch & Lomb)が挙げられるが、これらに限定されない。以上において引用されたすべての文献は、参照によって本明細書に援用される。

【0240】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、角質溶解剤、レチノイド、 α -ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロンおよび免疫調節剤が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、5-フルオロウラシル、マソプロコール、三塩化酢酸、サリチル酸、乳酸、乳酸アンモニウム、尿素、トレチノイド、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、コルチコステロイド、トランスレチノイン酸およびコラーゲン(例えばヒトの胎盤のコラーゲン、動物の胎盤のコラーゲン、デルマロゲン、アロダーム、ファスシア、サイメトラ、ザイダーム、ザイプラスト、レソプラストおよびイソラゲン)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0241】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、抗凝固剤、利尿剤、強心性配糖体、カルシウムチャネル阻害剤、血管拡張剤、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリンアンタゴニスト、ホスホジエステール阻害剤(例えばPDFV阻害剤)、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質低下剤、トロボキササン阻害剤、および肺動脈圧を低下させると知られている他の治療物質が挙げられるが、これらに制限されない。特定の例としては、ワルファリン(COUMADIN(登録商標))、利尿促進性、強心性配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、血管拡張剤(例えば、ロスタサイクリン(例えばプロスタグランジンI2)(PGI2)、エポプロステノール(EPO、FLORAN(登録商標))、トレプロステニル(REMODULIN(登録商標))、一酸化窒素(NO)、ボセンタン(TRACLEER(登録商標))、アンロジピン、エポプロステノール(FLORAN(登録商標))、トレプロステニル(REMODULIN(登録商標))、プロスタサイクリン、アダラフィル(CIALIS(登録商標))、シンバスタチン(ZOCOR(登録商標))、オマパトリラット(VANLEV(登録商標))、イルベサルタン(AVAPRO(登録商標))、プラバスタチン(PRAVACHOL(登録商標))、ジゴキシン、L-アルギニン、イロprost、ベタprostおよびシルデナフィル(VIAGRA(登録商標))が挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、アントラサイクリン、プラチナム、アルキル化剤、アブリメルセン(GENASENSE(登録商標))、シスプラチナム、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、タキソテル、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテーパ、フルダラビンカルボプラチン、リボソームのダウノルビシン、シタラビン、ドクセタキソール、パシリタキセル、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバシン、ビノレルビン、ゾレドロニン酸、バルミトロネート、ピアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ニリン酸塩、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドクソルビシン(DOXYL(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ヒアルロン酸分解酵素、マイトマイシンC、メパクリン、チオテーパ、テトラサイクリンおよびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0243】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、クロロキン、キニン、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メフロキン、ハロファントリン、プリマキン、ヒドロキシクロロキン、プログアニル、アトバクオン、アジトロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモクス、ベンズニダゾール、アンホテリシンB、五価のアンチモン化合物(例えばスチボグルクロン酸ナトリウム)、インターフェロンガンマ、イトラコナゾール、死んだプロマスチゴートおよびBCGの組合せ、ロイコボリン、コルチコステロイド、スルホナミド、スピラマイシン、Ig

G（血清学）、トリメトプリム、ならびにスルファメタゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0244】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、抗生物質（治療的または予防的）（例えば、アンピシリン、クラリスロマイシン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナマイシンおよびエリスミチマイシンが挙げられるが、これらに限定されない）；抗ウイルス薬（例えば、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビルおよびリバビリンが挙げられるが、これらに限定されない）；免疫グロブリン；血漿；免疫学的促進薬（例えばレバミゾールおよびイソプリノシン）；生物製剤（例えばガンマグロブリン、変異因子、インターロイキンおよびインターフェロンが挙げられるが、これらに限定されない）；ホルモン（例えば他の免疫学的薬剤（例えばB細胞刺激物質（例えばBAFF／BlyS）、サイトカイン（例えばIL-2、IL-4およびIL-5）、成長因子（例えばTGFβ）、抗体（例えば抗CD40およびIgM）、非メチル化CpGモチーフを含んでいるオリゴヌクレオチド、およびワクチン（例えばウイルスおよび腫瘍のペプチドワクチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0245】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、ドーパミンアゴニストまたはアンタゴニスト（例えば、Levodopa、L-DOPA、コカイン、α-メチルル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、バルジリン、フェノドルパムメシレート、カベルゴリン、プラミベキソール、二塩化水素化物、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドーパ、メシル酸ベルゴライド、Sinemet CRおよびSymmetrel：が挙げられるが、これらに限定されない）；MAO阻害剤（例えば、イプロニアジド、クロルジリン、フェネルジンおよびイソカルボキサジドが挙げられるが、これらに限定されない）；COMT阻害剤（例えば、トルカポンおよびエンタカポンが挙げられるが、これらに限定されない）；コリンエステラーゼ阻害剤（例えばフィソスチグミンサリクレート、硫酸フィソスチグミン、臭化フィソスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドトホニウム、ピリドスチグミンおよびデメカリウム：が挙げられるが、これらに限定されない）；抗-炎症剤（ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラクメロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、サルファサラジン、金塩、RHo-D Immune Globulin、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルアアリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレートオルサラジン、サルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェンナミン酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アバゾン、ジロイトン、金チオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、アウラノフィン、メトトレキセート、コルチシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロンまたはグルココルチコイドが挙げられるが、これらに限定されない）；ならびに制吐剤（例えばメトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン、モノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、バイエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびそれらの混合物が挙げられ

るが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0246】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、免疫調節剤、免疫抑制剤、抗一高血圧薬、抗癌薬、血栓溶解剤、抗血小板薬、抗精神薬、抗うつ剤、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アマンタジン、ならびにCNSの傷害／損傷およびCNS関連症候群を有している患者に用いられる、公知または従来の他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、ステロイド(例えばグルココルチコイド(例えばメチルプレニゾロン、デキサメタゾンおよびベタメタゾンが挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない；抗炎症剤(ナプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラクメロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、サアルファサラジン、金塩、RHo-D Immune Globulin、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルアアリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレートオルサラジン、サルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェンナミン酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロイトン、金チオグルコース、チオリング酸金ナトリウム塩、アウラノフィン、メトトレキセート、コルチシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズブロマロンが挙げられるが、これらに限定されない)；cAMPアナログ(bd-cAMPが挙げられるが、これらに限定されない)；メチルフェニデート剤を含んでいる薬剤であって、l-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dl-トレオ-メチルフェニデート、l-エリスロ-メチルフェニデート、d-エリスロ-メチルフェニデート、dl-エリスロ-メチルフェニデートおよびそれらの混合物を含んでいる薬剤が挙げられるが、これらに限定されない；ならびに利尿剤(例えばマンニトール、フロセミド、グリセロールおよび尿素が挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0247】

さらなる第2の活性剤の例としては、三環系抗うつ剤、選択的なセロトニン再取り込み阻害剤、抗てんかん薬(ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、レビチラセタム、トピラメート)、強壮剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、選択的な炎症媒介物質阻害剤、オピオイド剤、第2の免疫調節性化合物、複合剤、および睡眠療法に使用される公知もしくは従来の他の作用物質が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、ニューロンチン、オキシコンチン、モルフィン、トピラメート、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、カルバマゼピン、Levodopa、L-DOPA、コカイン、 α -メチルーチロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、パルギリン、フェンドルパムメシラート、カベルゴリン、プラミペクソールジヒドロクロライド、ロピノロール、アマンタジンヒドロクロライド、セレギリンヒドロクロライド、カルビドーパ、ペルゴリドメシラート、Sinemet CR、Symmetrel、イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、フィソスチグミンサリクラート、フィソスチグミンサルフェート、フィソスチグミンプロミド、メオスチグミンプロミド、ネオスチグミンメチルサルフェート、アンベノニムクロライド、エドロフォニウムクロライド、タクリン、パラリドキシムクロライド、オビドキシムクロライド、トリメドキシムプロマイド、ジアセチルモノキシム、エンドロフォニウム、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロクセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、サルファサラジン、金塩、RHo-D Immune Globulin、マイコフェニレートモ

フェチル、シクロサポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルビプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アバゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、チオリンゴ酸ナトリウム金、アウラノフィン、メトトレキセート、コルキシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ベータメタゾンおよび他のグルココルチコイド、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドラキシジン、アセチルロイシンモノメタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブカリジン、セレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル、メトピマジン、ナビロン、オキシオペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0248】

さらなる特定の第2の活性剤の例としては、インターロイキン（例えばIL-2（組換えIL-1I（“rIL2”）およびカナリア痘IL-2）、IL-10、IL-12およびIL-18、インターフェロン（例えばインターフェロンα-2a、インターフェロンα-2b、インターフェロンα-n1、インターフェロンα-n3、インターフェロンα-1aおよびインターフェロンγ-1b）；G-CSF；水酸化尿素、臭化物または臭化物誘導体、亜酸化窒素；HEMOXIN（商標）（NIPRISAN（商標）、米国特許第5,800,819号を参照すればよい）；ガルドスチャネルアンタゴニスト（例えばクロトリマゾールおよびトリアリールメタン誘導体）；デフェロキサミン；プロテインC；および血液もしくは代用血液（例えばHEMOSPAN（商標）またはHEMOSPAN（商標）PS（Sangart）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0249】

本明細書に示されている製剤、および第2の活性剤の患者に対する投与は、同じか、または異なる投与経路によって同時または順次に生じ得る。同時にまたは連続的に生じ得る。特定の活性剤のために採用される特定の投与経路の適合性は、活性剤自体（例えば血流に入る前に分解せずに経口投与され得るか否か）および処置される疾患に依存する。一部の実施形態において、本明細書に示されている製剤は経口投与される。本明細書に示されている第2の活性剤（すなわち複数の成分）にとって好ましい投与経路は、当業者に公知である。例えば、Physicians' Desk Reference、1755-1760（56th ed.,2002）を参照すればよい。

30

【0250】

〔5. 製造の方法〕

一実施形態において、本明細書に示されているのは、薬学的製剤を調製する方法であり当該方法は、(i) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の所望される量を計量すること；(ii) 4-((9-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物をふるいに通すこと；(iii) 賦形剤（例えば、結合剤（例えばケイ化されている微結晶性セルロースケイ化されている微結晶性セルロース）、希釈剤（例えば無水ラクトース）、崩壊剤（例えばクロスカルメロースナトリウム）、滑剤（例え

40

50

ばステアリン酸マグネシウム)、および/または流動促進剤)の所望される量をを計量すること;ならびに(i v) 4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、1つ以上の上記賦形剤とともに混合し、ブレンドすることを包含している。

【0251】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤を調製する方法は、薬学的製剤を調製する方法であり、(v)適切に整粒されたカプセル剤(例えば25mg用量のためのサイズ4のカプセル、100mg用量のためのサイズ2もしくはサイズ0のカプセル、および200mg用量のためのサイズ0のカプセル)に、ブレンドされた混合物を所望の充填重量まで充填することをさらに包含している。

【0252】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤を調製する方法は、(v i)適切な不活性コーティングまたは腸溶性コーティング(例えばOpadry(登録商標)コーティング)を用いてコーティングされている錠剤へと、材料を圧縮することをさらに包含している。

【0253】

一実施形態において、本明細書に示されているは、薬学的製剤を調製する方法であり、(i)~(v i i)の組合せを包含している。(i) 4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の所望される量を計量すること;(i i) 4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、異性体、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物をふるいに通すこと;(i i i)賦形剤(例えば、結合剤(例えばケイ化されている微結晶性セルロースケイ化されている微結晶性セルロース)、希釈剤(例えば無水ラクトース)、崩壊剤(例えばクロスカルメロースナトリウム)、滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム)、および/または流動促進剤)の所望される量をを計量すること;(i v)賦形剤のそれぞれをふるいに通すこと;(v) 4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物を、結合剤(例えばケイ化されている微結晶性セルロース)と混ぜ、ブレンドすること;(v i)希釈剤(例えば無水ラクトース)および崩壊剤(例えばクロスカルメロースナトリウム)を、混合物(結合剤ならびに4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の混合物)とともに混合し、ブレンドすること;

(v i i)滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム)を、混合物(結合剤、希釈剤、崩壊剤ならびに4-((9-((3 S)-テトラヒドロ-3-フラニル)-8-((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-trans-シクロヘキサノール、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、同位体置換体、互変異性体もしくはラセミ混合物の混合物)とともに混合し、ブレンドすること。

【0254】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤を調製する方法は、(v i i i)適切に整粒されたカプセル(例えば25mg用量のためのサイズ4のカプセル、100mg用量のためのサイズ2もしくはサイズ0のカプセル、および200mg用量のため

10

20

30

40

50

のサイズ 0 のカプセル) に、ブレンドされた混合物を所望の充填重量まで充填すること；および (i x) カプセル剤を脱塵機を用いて艶出しすることをさらに包含している。

【 0 2 5 5 】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤を調製する方法は、(v i i i) 適切な不活性コーティングまたは腸溶性コーティング (例えば Opadry (登録商標) コーティング) を用いてコーティングされている錠剤へと、材料を圧縮することをさらに包含している。

【 0 2 5 6 】

一実施形態において、本明細書に示されている薬学的製剤を調製する方法は、3 分以上、4 分以上、または約 5 分以上にわたって滑剤の混合を実施することをさらに包含している。理論によって制限されることなく、より長い滑剤の混合時間が、滑剤のより良好な分散を可能にし、押抜き具の表面に対する固着の減少をもたらすと考えられる。

【 0 2 5 7 】

〔 6 . 固体の形態 〕

本明細書における特定の実施形態は、化合物 I の固体 (例えば結晶形態) を含んでいる薬学的製剤を提供する。代表的な化合物 I の固体としては、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 4 8 2 7 5 号 (例えば、4 ~ 8 ページの Scetion 5.2) に記載されている形態が挙げられる。

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態において、化合物 I の固体は、酢酸エチルにおける化合物 I の溶液を蒸発させる手順によって入手され得る。一部の実施形態において、化合物 I は、酢酸エチルに懸濁され、完全に溶解されるまで 5 0 °C に加熱され、その後、約 2 5 °C において濃縮される。

【 0 2 5 9 】

化合物 I の固体の代表的な X R D P パターンは、図 4 に示されている。一部の実施形態において、化合物 I の固体は、以下のおよその位置 : 1 0 . 0 、 1 1 . 9 、 1 2 . 3 、 1 2 . 8 、 1 5 . 2 、 1 6 . 0 、 1 6 . 2 、 1 6 . 7 、 1 7 . 7 、 1 8 . 5 、 1 8 . 9 、 1 9 . 4 、 2 0 . 0 、 2 0 . 6 、 2 0 . 8 、 2 1 . 6 、 2 2 . 7 、 2 3 . 1 、 2 4 . 1 、 2 4 . 4 、 2 4 . 6 、 2 4 . 8 、 2 5 . 7 、 2 5 . 9 、 2 6 . 1 、 2 6 . 3 、 2 7 . 1 、 2 7 . 4 、 2 7 . 8 度の 2 θ ($\pm 0 . 1$) の 1 つ以上に位置している X R P D のピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物 I の固体は、以下のおよその位置 : 1 2 . 3 、 1 6 . 0 、 1 8 . 5 、 1 8 . 9 、 2 0 . 6 、 2 3 . 1 、 2 4 . 1 度の 2 θ ($\pm 0 . 1$) のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたは 6 つに位置している X R P D のピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物 I の固体は、およそ 1 2 . 3 、 1 6 . 0 および 1 8 . 5 度の 2 θ ($\pm 0 . 1$) にピークを含んでいる X R P D パターンを有している。一部の実施形態において、化合物 I の固体は、およそ 1 8 . 9 、 2 0 . 6 、 2 3 . 2 および 2 4 . 1 度の 2 θ ($\pm 0 . 1$) にピークをさらに含んでいる X R P D パターンを有している。

【 0 2 6 0 】

他の実施形態において、化合物 I の固体は、ビス水和物であり、アセトン / 水 (5 0 / 5 0 % v / v) に化合物 I を溶解させ、室温において穏やかに溶液を濃縮することを包含している手順によって入手され得る。

【 0 2 6 1 】

ビス水和物である化合物 I の固体の X R P D パターンは、図 9 に示されている。一部の実施形態において、ビス水和物の化合物 I の固体は、以下のおよその位置 : 1 6 . 5 、 9 . 2 、 1 0 . 3 、 1 1 . 2 、 1 3 . 0 、 1 3 . 4 、 1 5 . 9 、 1 8 . 4 、 1 9 . 5 、 2 0 . 1 、 2 0 . 5 、 2 1 . 1 、 2 1 . 5 、 2 1 . 8 、 2 3 . 0 、 2 3 . 8 、 2 4 . 7 、 2 5 . 6 、 2 6 . 0 、 2 6 . 8 度の 2 θ ($\pm 0 . 1$) の 1 つ以上に位置している X R P D のピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物 I の固体は、以下のおよその位置 : 6 . 5 、 1 3 . 0 、 1 3 . 4 、 1 9 . 5 、 2 0 . 1 、 2 3 . 0 、 2 3 . 8 度の

2θ (±0.1) のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つに位置しているXRPDのピークによって特徴づけられる。一部の実施形態において、化合物Iの固体は、およそ6.5、13.0および23.0度の2θ (±0.1) にピークを含んでいるXRPDパターンを有している。一部の実施形態において、化合物Iの固体は、およそ13.4、20.1および23.8度の2θ (±0.1) にピークをさらに含んでいるXRPDパターンを有している。

【実施例】

【0262】

以下の実施例を例として示すが、当該実施例に限定されない。

【0263】

(実施例1 カプセル製剤)

化合物Iを、カプセル剤として調剤し、カプセル剤の組成を表1～3にまとめている。

【0264】

【表1】

表1. 薬学的製剤I

構成成分	量		
	重量 (%)	単位当たり (mg)	バッチ当たり (g)
化合物I	25.00	25.00	375.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	17.87	17.87	268.05
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	53.38	53.38	800.70
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP (AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	3.00	45.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	0.75	0.75	11.25
合計	100	100.00	1,500.00
サイズ“4”の白色の不透明カプセル	NA	15,000	

【0265】

【表 2】

表 2. 薬学的製剤II

構成成分	量		
	重量 (%)	単位当たり (mg)	バッチ当たり (g)
化合物 I	25.00	100.00	750.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	17.87	71.48	536.10
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	53.38	213.52	1,601.40
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP(AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	12.00	90.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	0.75	3.00	22.50
合計	100	400.00	3,000.00
サイズ“0”の白色の不透明カプセル	NA	7,500	

10

20

【0266】

【表 3】

表 3. 薬学的製剤III

構成成分	量		
	重量 (%)	単位当たり (mg)	バッチ当たり (g)
化合物 I	50.00	200.00	1,500.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	11.55	46.20	346.50
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	34.15	136.60	1,024.50
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP(AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	12.00	90.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	1.30	5.20	39.00
合計	100	400.00	3,000.00
サイズ“0”の白色の不透明カプセル	NA	7,500	

30

40

8 q t. の V 型混合器を用いて、製剤 I ~ I I I 用の成分の粉末を混合した。充填物を、30メッシュのふるいに通して、あらゆる凝集体を壊した。化合物 I を、40メッシュのふるいに通した。40メッシュのふるいに通して、流動促進剤をふるいに分けた。60

50

メッシュのふるいに通して、滑剤をふるい分けた。バッチのほとんどについて、複数の充填物の1つに挟まれている化合物Ⅰの前混合を、10分にわたって実施した。次に、残りの充填物（賦形剤、崩壊剤および流動促進剤（適用可能なとき））を混合容器に添加し、14分にわたってブレンドした。最後に、滑剤を混合物に添加し、5分にわたって混合した。工場における25rpmの設定速度においてブレンドするために、4qt.のV型シェルを有しているV型混合器を用いた。

【0267】

混合物の均一性のため、それぞれのバッチから最終混合物の3組のサンプルを採取した。採取したサンプルのそれぞれは、カプセル剤の充填重量の1～3倍であった。最終混合物のかさ密度を、適切なサイズ測定シリンダ（Pyrex N 3025 25 cc）および分析用天秤を用いて決定した。タップ密度を、タップ密度試験装置（Globe Pharma Tap Density Tester, TDENS-01）を用いて決定した。かさ密度およびタップ密度の結果から、カールインデックス（タップ密度とかさ密度との差をタップ密度で割ることによって算出される）およびハウスナー比（タップ密度をかさ密度で割ることによって算出される）を算出した。これらパラメータの値を用いて、粉末の圧縮性および流動特性を評価した。結果を、表4にまとめている。

【0268】

【表4】

表4. 最終的なブレンドのかさ密度およびタップ密度

製剤	化合物Ⅰの重量 (%)	かさ密度	タップ密度	ハウスナー比	カールインデックス
IまたはII	25	0.45 g/cc	0.66 g/cc	1.47	32
III	50	0.49 g/cc	0.71 g/cc	1.45	31

Boschカプセル剤充填機を用いて、製剤Ⅰ、ⅠⅠおよびⅠⅠⅠのカプセル剤を製造した。当該カプセル剤充填機を、約10000カプセル／時間の速さにおいて稼働させた。

【0269】

25mgの最終混合物（製剤Ⅰ）を、9.0mmの投薬ディスク（dosing disc）を用いて、#4のサイズのカプセル剤に充填した。カプセル剤の充填重量のそれぞれは100mgであり、カプセル剤の最終重量のそれぞれは約139.3mgであった。25mg強度のカプセル剤に対するカプセル充填中において、固着は認められなかった。25mg強度のカプセル剤用のサイズ#4のカプセル剤は、この混合物の標的となる充填質量に最適なようであった。カプセル剤充填の工程は、流動に関する任意の問題を示さず、かつ充填されたカプセル剤の重量変化は、十分に許容可能な範囲であった。製剤Ⅰを、サイズ#4の白色の不透明カプセル剤として調製した。

【0270】

100mgの最終混合物（製剤ⅠⅠ）を、17.5mmの投薬ディスクを用いて、#0のサイズのカプセル剤に充填した。カプセル剤の充填重量のそれぞれは400mgであり、カプセル剤の最終重量のそれぞれは約495.4mgであった。カプセル剤充填中に、固着の兆候は観察されず、工程は、流動に関するあらゆる問題を示さず、かつ充填されたカプセル剤の重量変化は、十分に許容可能な範囲であった。100mg強度（25%薬物負荷）でのカプセル剤充填の実行中に、粉末状のスラッグが、カプセル剤本体の上部にわずかにみ出していた。製剤ⅠⅠを#0のサイズの白色の不透明カプセル剤として調製した。

【0271】

200mgの最終混合物（製剤ⅠⅠⅠ）を、17.5mmの投薬ディスクを用いて、#

0のサイズのカプセル剤に充填した。カプセル剤の充填重量のそれぞれは400mgであり、カプセル剤の最終重量のそれぞれは約495.4mgであった。固着の兆候は観察されず、カプセル充填の工程は、なんら問題なく円滑に進んだ。カプセル剤充填の工程は、流動に関するあらゆる問題を示さず、かつ充填されたカプセル剤の重量変化は、十分に許容可能な範囲であった。製剤IIIを#0のサイズの白色の不透明カプセル剤として調製した。

【0272】

カプセル剤充填の完了時に、カプセル剤のそれぞれのバッチに関してSade選別機を用いて、100%の重量検査を行った。100mgおよび200mg強度のカプセル剤（467mg～524mgの選別範囲）について、不良品発生率は約5%未満であった。25mg強度のカプセル剤（133mg～144mgの選別範囲）について、不良品発生率は約1%未満であった。

【0273】

3つすべての投与強度について、組成および工程は、臨床試験製造に適しているようである。工程の全段階についての工程パラメータは、良好な物理特性（スラッグ形成を含むこと、およびカプセル剤の一貫した重量を有していることが挙げられる）を有するカプセル剤を提供することに適用可能と証明している。

【0274】

（実施例2 50%薬物混合物を用いた、25および100mg強度のカプセルの投薬ディスクのサイズ決定ならびに手動によるカプセル剤充填）

50%の化合物Iを含んでいる、200mgの充填重量における、カプセル剤の#2のサイズにとって最適なディスクサイズを評価する起点として、14mmの投薬ディスクを用いた。カプセル充填の結果を表5にまとめている。

【0275】

【表5】

表5

カプセル	高充填	低充填
1	208.1	198.6
2	216.9	199.5
3	220.0	199.4
合計	645.0	597.6
平均値	215.0	199.2

投薬ディスクのサイズ範囲を、以下のようにして決定した。つまり、(i) 試験用スラッグの平均値を、用いたディスクのサイズで割ることによって、1mm当たりのmgを算出し、そして、高充填および低充填における1mm当たりのmgは、それぞれ15.4mm（214.0/14.0）および14.2mm（199.2/14.0）であり；(ii) 理論的な充填重量を、1mm当たりのmgで割ることによって、第1標的となるディスクのサイズを算出し、そして、高充填および低充填における第1標的となるディスクのサイズは、それぞれ13.0mm（200.0/15.4）および14.1mm（200.0/14.2）であり、高充填および低充填における標的となるディスクのサイズの平均は13.6mmであり、(iii) 標的となるディスクの平均サイズ±10%（mm）の式に基づいて投薬ディスクのサイズ範囲を算出し、上限は15.0mmであり、下限が12.2mmであった。

【0276】

100 mg の最終混合物（製剤 I V）を # 2 のサイズのカプセル剤に充填した（表 6）。サイズ“2”の変更部を有して設定されている Model 300 Cropharm の手動カプセル剤の充填機を用いて、カプセル剤を充填した。60 グラムの最終混合物を測定し、上記カプセル機を用いて 300 個のカプセル剤に充填した。標的重量は $261 \pm 5\%$ 、すなわち、249～273 mg であった。空のカプセル容器は、約 61 mg であった。したがって、カプセル剤の充填重量のそれぞれは 200 mg であり、カプセル剤の最終重量のそれぞれは 261 mg であった。製剤 I V を # 2 のサイズの白色の不透明カプセル剤として調製した。充填したカプセル剤の重量を、分析用天秤を用いて検査した。重量偏差は、標的重量の 3 パーセント未満であることが分かった。

【0277】

25 mg の最終混合物（製剤 V）をサイズ # 4 のカプセル剤に充填した（表 7）。スパチュラおよび分析用天秤を用いて、充填を手動で 89 ± 4.5 mg の標的重量まで行なった。空のカプセル剤の平均重量は 39 mg であった。調製した 11 個のカプセル剤について、個々の充填カプセル剤の重量を表 8 に示す。

【0278】

【表 6】

表 6. 薬学的製剤 VI

構成成分	量	
	重量 (%)	単位当たり (mg)
化合物 I	50.00	100.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	11.55	23.10
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	34.45	68.90
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP (AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	6.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	1.00	2.0
合計	100	200.00
サイズ“2”の白色の不透明カプセル	それぞれ	

【0279】

【表 7】

表 7. 薬学的製剤V

構成成分	量	
	重量 (%)	単位当たり (mg)
化合物 I	50.00	25.000
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	11.55	5.775
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	34.45	17.225
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP (AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	1.500
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	1.00	0.500
合計	100	50
# 4 の硬質ゼラチンカプセル、 白色(0999) 不透明	それぞれ	

10

20

【0280】

【表 8】

表 8. カプセルの重量

カプセルの重量 (mg)
91.0
89.6
90.2
89.2
88.7
91.2
90.8
91.6
92.2
90.9
91.8

10

20

製剤 V I ~ V I I I を、それぞれ表 9 ~ 1 1 にまとめている。

【 0 2 8 1】

30

【表 9】

表 9. 薬学的製剤VI

構成成分	量	
	重量 (%)	単位当たり (mg)
化合物 I	50.00	200.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	11.55	46.20
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	34.45	137.80
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP (AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	12.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	1.00	4.00
合計	100	400
# 0 の硬質ゼラチンカプセル、 白色(0999) 不透明(Capsugel part#: GOHCS001246)	それぞれ	

10

20

【0282】

【表 10】

表 10. 薬学的製剤VII

構成成分	量	
	重量 (%)	単位当たり (mg)
化合物 I	25.00	25.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	17.87	17.87
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	53.38	53.38
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP(AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	3.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP (植物源、Hyqual)	0.75	0.75
合計	100	100.00
# 4 の硬質ゼラチンカプセル、 白色(0999) 不透明(Capsugel part#: G41CS000217 またはG41CS000420)	それぞれ	

10

20

【0283】

【表 1 1】

表 1 1. 薬学的製剤VIII

構成成分	量	
	重量 (%)	単位当たり (mg)
化合物 I	50.00	100.00
無水ラクトース USP, NF, EP, JP (SUPER TAB(登録商標) 21AN)	11.55	23.10
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	34.45	68.90
クロスカルメロースナトリウム NF, EP, JP (AC-DI-SOL(登録商標))	3.00	6.00
ステアリン酸マグネシウム NF, EP(植物源、Hyqual)	1.00	2.0
合計	100	200.00
# 2 の硬質ゼラチンカプセル、 白色(0999)不透明(Capsugel part#: G2HCS000482)	それぞれ	

(実施例 3 化合物 I の発育影響)

ラットへの化合物 I の投与 ($\geq 25 \text{ mg/kg/day}$) およびウサギへの化合物 I の投与 (40 mg/kg/day) における発育影響を観察した。25 および 50 mg/kg/day のラットへの投与では、発育影響は、胎児の体重がより減少すること、および骨格変化の回数が増加することに限られていた。しかし、 100 mg/kg/day のラットへの高用量では、発育影響として、心臓、大動脈、肋骨、および/または脊椎に関する発生奇形ならびに着床後胚損失の増加が観察された。ウサギでは、発育影響として、胎児における着床後胚損失の増加、ならびに、肋骨および脊椎の発生奇形のわずかな増加が挙げられた。しかし、ウサギにおける発育影響は、おそらく、観察された母体毒性の重症度によるものであるが、ラットにおける発育影響は、 25 mg/kg/day の最低投与量において母体毒性の非存在下で観察された。ラットにおける最低影響量 (LOEL: 25 mg/kg/day) での母体曝露 (AUC) は、19, $700 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ (100 mg および 200 mg の BID 用量のそれぞれにおいて、人間の AUC の ~ 0.8 倍および 0.4 倍) であり、かつウサギにおける NOAEL (20 mg/kg/day) は、85, $040 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ (100 mg および 200 mg の BID 用量のそれぞれにおいて、人間の AUC の ~ 3.4 倍および 1.6 倍) であった。

【0284】

(実施例 4 ラットにおける化合物 I の経口の発育毒性の試験)

交配期を合わせた (time-mated) 25 匹のメスの CD (登録商標) (Cr1:CD (登録商標) (SD)) が 1 グループにつき属する 4 グループに、0 (ビヒクル、1.0%カルボキシメチルセルロース/0.25%TWEEN (登録商標) 80)、25、50または 100 mg/kg/day の投与レベルにおいて、妊娠 (GD) 6~17日目まで、化合物 I を経口投与した。さらに、5 匹の交配期を合わせたメス/グループのうち、4つのグループを毒物動態 (TK) 動物とし、当該グループに、主試験グループと同じ方法によってビヒクルまた

は被験物質を投与した。

【0285】

主試験グループおよびTKサブグループにおけるすべての動物は、予定されていた終点まで生存していた。すべてのグループにおいて妊娠率は100%であり、GD20における評価のための胎児を用いた各主試験グループにおける25匹の同腹子、および胎児のTL血液採取のための各TKグループにおける5匹の同腹子をもたらした。

【0286】

25mg/kg/日において、母体毒性は観察されなかったが、発生上の影響は、より低い胎児の体重（対照より約6%低い）、および胎児の種々の骨格変化の高い頻度に基づいて認められた。より高い用量レベルにおいて見られた母体毒性は、50および100mg/kg/日における処置期間の低い体重増加、ならびに100mg/kg/日における低い食物消費量から明らかである。また、100mg/kg/日において、吸収の平均値および着床後胚損失率が上昇した。50および100mg/kg/日のグループにおいて、胎児の体重は、対照よりそれぞれ約11%および27%少なく、両方のグループにおいて、これらのグループにおける胎児の少ない体重と一致している何匹かの胎児の骨格変化の発生頻度の上昇があり、発育の遅延を示していた。100mg/kg/日のグループにおいて、心臓、大動脈、肋骨および/または脊椎に関する胎児奇形の発生はわずかに増加し、これらの結果は処置と関係すると考えられる。

10

【0287】

化合物Iは、11日間（GD6～16）の化合物Iの経口投与によって、妊娠中のラットに容易に吸収される。化合物Iに対するばくろは、25～100mg/kg/日において、およそ用量依存的に増大した。化合物Iについての毒物動態の平均値を表12に示す。

20

【0288】

結論としては、化合物Iを用いたこのラット発育毒性試験において、母体毒性に対する最大無毒量（NOAEL）は25mg/kg/日であり、また、これは発育毒性に対する最大無作用量（NOEL）であった。

【0289】

【表 1 2】

表 1 2. 妊娠中のメスラットにおける化合物 I および
その S-シス異性体についての、毒物動態パラメータの平均値のまとめ

	Cmpd I (mg/kg/d)		
	25	50	100
	妊娠 6 日		
C _{max} (ng/mL)	2422	3918	6793
AUC _τ (ng・時間/mL)	19490	49520	102400
	妊娠 1 6 日		
C _{max} (ng/mL)	1934	4211	8129
AUC _τ (ng・時間/mL)	19700	42260	96930
	妊娠 1 7 日 ^a		
母獣(ng/mL)	1519	3407	6650
胎児(ng/mL) ^b	896.7	2115	4012
胎児：母の血漿比 ^c	0.59	0.61	0.61

^a 妊娠 1 7 日の投与後 2 時間に回収されたサンプル^b プールした胎児の血液サンプル^c 個体の比から算出された略語：AUC_τ = 投与の時間(時間 0)から定量化可能な最後の濃度までの
曲線の下にある面積；C_{max} = 最大血漿濃度；d = 日

(実施例 5 ウサギでの化合物 I の経口発育毒性試験)

交配期を合わせた 25 匹のメスのニュージージーランドホワイト H h a (N Z W) S P F ウサギが 1 グループにつき属する 4 グループに、0 (ビヒクル、1.0 % カルボキシメチルセルロース / 0.25 % TWEEN (登録商標) 80)、10、20 または 40 mg / kg / 日の投与レベルにおいて、妊娠 (G D) 7 ~ 19 日目まで化合物 I を経口投与した。さらに、交配期を合わせた 5 匹のメスが 1 グループに属する 4 グループを毒物動態 (T K) 動物とし、当該グループに、主試験グループと同じ方法および投与レベルにおいてビヒクルまたは被験物質を投与した。すべての交配期を合わせたメスは、G D 0 において試験室に到着し、交配の証拠となる日を観察した。

【0290】

1 週間の最初および最後の調製物からの、投与製剤の分析によって、すべての化合物 I の製剤は、適切な濃度 (97.3 ~ 103.7 % に及ぶ標的となる濃度) を有しており、最初の調製物は、調剤日およびその後の 8 日間の保管において均一であること (再懸濁均一性) を確認した。さらに、化合物 I は、ビヒクル対照のグループでは見られなかった。

【0291】

対照、10 および 20 mg / kg / 日における、主試験ならびに T K 用の動物は、予定されていた終点まですべて生存していた。40 mg / kg / 日において、主試験用の 1 匹の動物の死亡が認められ (死亡は被験物質と関連しているとみなされた)、主試験用の 5 匹のメスは流産し、主試験用の 3 匹のメスおよび T K 用の 1 匹のメスは、子宮検査において、子宮内に吸収部位 (resorption sites) を有していた。対照、10、20 および 40 mg / kg / 日のグループにおいて、主試験の妊娠率は、それぞれ 100 %、95 %、1

00%および95%であり、GD29における評価のために生存していた胎児は、それぞれ20、19、20および10の同腹子であった。

【0292】

10mg/kg/日において、母体毒性および発育毒性は見られなかった。20mg/kg/日において、臨床試験において顕著であった散発性の外見上のい瘦およびわずかな排泄物/排泄物なしを示しており、かつ食物消費および体重に対して影響のない動物の発生率が上昇し、これは、毒物学的に有意とはみなされなかった。この投与レベルでは、他の母体毒性および発育毒性は見られなかった。40mg/kg/日において頻度の増加を認められ、かつ処置と関連しているとみなされる臨床治験としては、わずかな排泄物/排泄物なし（処置期間におけるより低い食物消費と対応している）、排泄物がほぼない/ないこと（処置期間の食物消費量がより少ないことと一致している）、ケージパンにおける赤い物質（流産と関連する）、活動度の低下、および外見上のい瘦が挙げられる。40mg/kg/日における付加的な母体毒性としては、より低い妊娠体重、体重増加、およびより低下した食物消費量が挙げられる。

10

【0293】

この試験において見られる発育毒性は、40mg/kg/日の投与レベルに限られており、成体のメス1匹当たりの胎児数の減少、子宮検査における同腹子のサイズの低下、ならびに吸収部位の数および着床後胚損失率の上昇に関連する。また、1匹以上の奇形胎児を含んでいる同腹子の全体の発生率は上昇した。GD29において胎児評価に利用可能な、10の同腹子のうちの7（70%）は、1匹以上の奇形胎児を含んでいた。しかし、グループ内において形成以上にある類似性が認められたのは、骨格評価の間のみであった。しかし、これらの変化は、対照（25%）から統計的に異なっていなかった。被験物質と関連する直接の影響を無視できないが、これらの胎児に対する影響は、おそらく、このグループにおいて観察された重篤な母体毒性に最も起因していた。化合物Iについての毒物動態の平均値を表13に示す。

20

【0294】

結論としては、化合物Iを用いたこのウサギ発育毒物試験において、母体毒性に対する最大無毒量（NOAEL）は20mg/kg/日であり、また、これは発育毒性に対する最大無作用量（NOEL）であった。

【0295】

30

【表 1 3】

表 1 3. 妊娠中のメスウサギにおける化合物 I についての、毒物動態パラメータの平均値のまとめ

	Cmpd I (mg/kg/d)		
	10	20	40
	妊娠 7 日		
$C_{\max}$ (ng/mL)	6517	12480	21230
AUC_{τ} (ng・時間/mL)	35250	79130	151900
	妊娠 1 8 日		
$C_{\max}$ (ng/mL)	6728	13190	21470
AUC_{τ} (ng・時間/mL)	39270	85040	151500
	妊娠 1 9 日 ^a		
成体のメス(ng/mL)	4916	9217	15594
胎児(ng/mL) ^b	465.7	870.7	3426
胎児：母の血漿比 ^c	0.10	0.09	0.24

^a 妊娠 1 9 日の投与後 2 時間に回収されたサンプル^b プールした胎児の血液サンプル^c 個体の比から算出された略語： AUC_{τ} ＝投与の時間(時間0)から定量化可能な最後の濃度までの曲線の下にある面積； $C_{\max}$ ＝最大血漿濃度；d＝日

(実施例 6 薬学的製剤の開発)

4－（（9－（（3 S）－テトラヒドロ－3－フラニル）－8－（（2，4，6－トリフルオロフェニル）アミノ）－9 H－プリン－2－イル）アミノ）－trans－シクロヘキサノールを含有している特定の製剤を調製し、多くの物理的、および化学的特性について試験した。その後改良を行い、続いて望ましい物理的特性および化学的特性を有している製剤が見つかるまで、製剤を試験した。以下の実施例は、これら製剤および試験について記載している。

【0 2 9 6】

調製した最初の製剤を、以下の表 1 4 に記載し、対応する物理試験の結果を、以下の表 1 5 に記載し、対応する溶解プロファイルを、以下の表 1 6 に記載する。

【0 2 9 7】

【表 1 4】

表 1 4. 製剤マトリクス : バッチB0001F1~B0005F5

成分	バッチ当たりの%(w/w)				
	B0001F1	B0002F2	B0003F3	B0004F4	B0005F5
化合物I	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
微結晶性セルロース (Avicel(登録商標) PH 102)	35.75	—	35.75	53.63	53.63
無水ラクトース (Super Tab(登録商標) 21AN)	35.75	—	—	17.62	—
アルファ化デンプン (Starch 1500(登録商標))	—	35.75	—	—	—
マンニトール(スプレー乾燥 されたマンニトール Mannogerm(商標) EZ)	—	35.75	35.75	—	17.37
クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di-Sol(登録商標))	3.0	3.0	—	3.0	—
スターチグリコール酸 ナトリウム(Explotab(登録商標))	—	—	3.0	—	3.0
ステアリン酸マグネシウム (HyQual(登録商標)、植物源)	0.5	0.5	—	0.75	—
ナトリウムステアрил フメレート(PRUV(登録商標))	—	—	0.5	—	1.0
合計	100	100	100	100	100

10

20

30

【 0 2 9 8 】

【表 1 5】

表 1 5. 物理試験の結果：バッチB0001F1～B0005F5

試験／統計値		バッチ#								
		B0001F1A (25MG)	B0001F1B (100MG)	B0002F2A (25MG)	B0003F3A (25MG)	B0003F3B (100MG)	B0004F4A (25MG)	B0004F4B (100MG)	B0005F5a (25MG)	B0005F5B (100MG)
重量の変動 (MG)	AVG (N=10)	101.0	406.7	実施せず (NP)	98.2	402.2	102.7	408.8	98.2	404.7
	% RSD	2.9	1.0	NP	2.4	0.6	0.9	2.0	1.3	1.4
厚さ (IN)	AVG (N=10)	0.1185	0.1976	NP	0.1182	0.1945	0.1200	0.1968	0.1174	0.1983
	% RSD	1.8	0.8	NP	1.5	0.6	0.8	1.8	1.2	1.1
硬度 (KPF)	AVG (N=10)	5.3 (N=6)	14.8 (N=6)	NP	5.4	20.7	6.6	17.5	6.3	16.1
	% RSD	12.1	7.3	NP	8.7	7.2	4.0	5.5	5.9	5.6
破砕性 (重量減少の%)		0.0	0.03	NP	0.07	0.10	0.02	0.0	0.0	0.0

【表 1 6】

表 1 5 . 物理試験の結果 : バッチ B0001F1 ~ B0005F5

試験／統計値		バッチ#							
		B0001F1A (25MG)	B0001F1B (100MG)	B0002F2A (25MG)	B0003F3A (25MG)	B0003F3B (100MG)	B0004F4A (25MG)	B0004F4B (100MG)	B0005F5B (100MG)
崩壊 (分：秒)	第1TAB	01:18	02:22	NP	00:23	00:45	02:00	0.3:02	00:59
	第3TAB	01:39	02:45	NP	01:18	01:31	02:10	03:44	01:07
外観 視認		白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり	白色、わずかに光沢あり	白色、錠剤	白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり	白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり	白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり	白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり	白色、一部の錠剤はわずかに光沢あり
密度 (G/ML)		0.49	0.52	0.45	0.45	0.45	0.43	0.43	0.43

【表 17】

表 16. 溶解プロファイルの結果：バッチB0001F1～B0005F5

バッチ	統計値 (n=3を 試験した)	時点(分)ごとに放出されていた 化合物Iの平均%					
		5	15	30	45	60	75 (インフィニ ティ スピン)
B0001F1A (25MG)	AVG	104	107	108	108	108	108
	% RSD	3.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.1
B0001F1B (100MG)	AVG	94	103	104	104	105	105
	% RSD	3.9	1.1	1.3	1.3	1.2	0.9
B0003F3A (25MG)	AVG	80	86	90	94	93	100
	% RSD	3.3	2.3	2.2	1.8	1.6	2.1
B0003F3B (100MG)	AVG	76	81	84	85	86	99
	% RSD	1.2	1.0	1.3	1.0	0.8	0.7
B0004F4A (25MG)	AVG	94	96	96	97	97	97
	% RSD	1.5	1.5	1.4	1.4	1.6	1.7
B0004F4B (100MG)	AVG	100	102	103	103	103	103
	% RSD	3.0	1.5	1.5	1.5	0.8	1.5

バッチを、200または250gのサイズで調製した。錠剤を、2組の成形用具を用いて、約29rpmのプレス速度において圧縮した。等量のAVICEL（登録商標）PH-102およびSuper Tab（登録商標）21ANを含むバッチB0001F1の圧縮は、低硬度であり、25mgおよび100mgの両強度において押抜き具表面への被覆を生じさせた。2kPより高い硬度を、バッチB0002F2Aの圧縮中に得られなかった。バッチB0002F2Aは、等量のStarch 1500およびMannogem EZ 噴霧乾燥マンニトールを含んでいた。等量のAVICEL（登録商標）PH-102およびMannogem EZ 噴霧乾燥マンニトールを含んでい

る、バッチ B 0 0 0 3 F 3 錠剤は、同様に低硬度であった。錠剤の崩壊を、1 0 0 m g 強度で観察した (B 0 0 0 3 F 3)。製剤 1 および 3 を改良することに決め、AVICEL (登録商標) PH-102 の量を増やした。これら変更を行ない、バッチ B 0 0 0 4 F 4 および B 0 0 0 5 F 5 として調製した。硬度がわずかに増加したが、圧縮中に両強度において押抜き具表面への被覆を観察した。

【0301】

次の一連の実験について、目的の新規な賦形剤を実施すること、ならびに製剤の調整を行なうことを決定した。次のバッチでは、混合流量を上昇させ、錠剤強度を増加させ、圧縮中の錠剤の固着、被覆およびキャッピングを防止することを目的とした。この一連の実験および残りの試験について、すべてのバッチは、これまでのバッチにおける 3 分間から延長されている、5 分間の滑剤の混合を含んでいた。理論に制限されることなく、混合時間を延長させたが、混合時間の増加は、押抜き具表面に固着する錠剤が観察されることを排除する試みにおいて、滑剤の十分な分散を可能にすることを目的としていた。

10

【0302】

前バッチに対して、以下の改良をした；(i) ステアリン酸マグネシウムの濃度を 0.75 % から 0.5 % へ減らすことによりバッチ F 4 を改良し (バッチ B 0 0 0 6 F 6)；(ii) 滑剤の混合時間を増やすとともにバッチ F 5 を繰り返し (バッチ B 0 0 0 7 F 7)；(iii) AVICEL (登録商標) PH-102 および Starch 1500 の組合せを、錠剤強度の向上のために用い (バッチ B 0 0 0 8 F 8)；(iv) 新たな製法では、Super Tab (登録商標) 21AN の濃度を 17.62 % から 56.5 % に増加させ、ラクトースの粒子サイズを増加させたことにより、圧縮中において混合流量を向上させ (バッチ B 0 0 0 9 F 9)、(v) 2 種の MCC (AVICEL (登録商標) PH-102 および PH-105) と、Super Tab (登録商標) 21AN と、0.2 % 濃度の Cab-O-Sil (登録商標) M5P の含有物との組み合わせ (流動促進剤 (Cab-O-Sil (登録商標) M5P) および AVICEL (登録商標) PH-105 を混合し、混合流量特性および圧縮特性をそれぞれ向上させた) (バッチ B 0 0 1 0 F 1 0) を実行し；ならびに (vi) 53.63 % の PROSOLV SMCC50 (登録商標) を主充填物として混合し、錠剤の硬度を向上させた (バッチ B 0 0 1 1 F 1 1)。

20

【0303】

調製したこれら製剤を、以下の表 17 に記載し、対応する物理試験の結果を、以下の表 18 および 19 に記載し、対応する溶解プロファイルを、以下の表 20 に記載する。

30

【0304】

【表 18】

表 17. 製剤マトリクス : バッチB0006F6~B00011F11

成分	バッチ当たりの%(w/w)					
	B0006F6	B0007F7	B0008F8	B0009F9	B0010F10	B0011F11
化合物I	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
微結晶性セルロース (Avicel(登録商標)PH 102)	53.63	53.63	35.75	15.0	26.72	—
微結晶性セルロース (Avicel(登録商標)PH 105)	—	—	—	—	26.72	—
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	—	—	—	—	—	56.63
無水ラクトース (Super Tab(登録商標) 21AN)	17.87	—	—	56.5	17.87	17.87
トウモロコシのアルファ化 デンプン(Starch 1500(登録商標))	—	—	35.75	—	—	—
マンニトール(スプレー乾燥 されたマンニトール Mannogem(商標) EZ)	—	17.37	—	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol(登録商標))	3.0	—	3.0	3.0	3.0	3.0
コロイド状の二酸化ケイ素 (未処理のヒュームドシリカ) (Cab-O-Sil(登録商標) M-5P)	—	—	—	—	0.2	—
スターチグリコール酸ナトリウム (Explotab(登録商標))	—	3.0	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム (HyQual(登録商標)、植物源)	0.5	—	0.5	0.5	0.5	0.5
ナトリウムステアリルフメレート (PRUV(登録商標))	—	1.0	—	—	—	—
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
見込まれる代表的製剤	I	II	II	I	I	I

10

20

30

【0305】

【表 1 9】

表 1 8. 物理試験の結果：バッチB0006F6～B0008F8

試験／統計値		バッチ#								
		B0006f6A (わずかな 硬度)	B0006f6A (低硬度)	B0006f6A (高硬度)	B0006F6b	B0007F7a (わずかな 硬度)	B0007F7a (低硬度)	B0007F7b	B0008F8a (n=6)	B0008F8B
重量の変動 (MG)	AVG (N=10)	102.0	98.7	101.8	404.8	99.8	101.6	395.7	102.4	404.1
	% RSD	0.4	0.7	2.8	0.6	0.5	0.7	1.2	1.2	0.9
厚さ (IN)	AVG (N=10)	0.1080	0.1069	0.1074	0.1827	0.1090	0.1146	0.1839	0.1160	0.1964
	% RSD	0.6	1.3	1.8	0.4	1.0	0.2	0.9	1.1	0.7
硬度 (KP)	AVG (N=10)	6.5	5.7	6.9	17.0	6.1	4.0	16.1	2.2	5.9
	% RSD	5.1	14.6	5.2	3.9	4.2	3.4	5.3	7.7	8.2
破碎性 (重量減少の%)		0.11	0.25	0.18	-0.02	0.06	0.18	0.00	実施せず (NP)	NP

【0 3 0 6】

10

20

30

40

【表 2 0】

表 1 8. 物理試験の結果：バッチB0006F6～B0008F8

試験／統計値		バッチ#								
		B0006f6A (わずかな 硬度)	B0006f6A (低硬度)	B0006f6A (高硬度)	B0006F6b	B0007F7a (わずかな 硬度)	B0007F7a (低硬度)	B0007F7b	B0008F8a (n=6)	B0008F8B
崩壊 (分：秒)	第1TAB	01:21	00:55	01:22	03:05	00:26	00:10	01:01	NP	01:58
	第3TAB	01:30	01:11	01:34	03:36	00:32	00:15	01:07	NP	02:04
外観	視認	白色、つやあり、均一				白色～ 黄白色、 つやあり、 均一	実施せず	白色あり、 一部の錠剤は、 側面に および表面に スレスレの 兆候を示した	白色、 つやあり、 均一	白色、わずかな つやあり、 均一
		白色、つやあり、均一				白色～ 黄白色、 つやあり、 均一	実施せず	白色あり、 一部の錠剤は、 側面に および表面に スレスレの 兆候を示した	白色、 つやあり、 均一	白色、わずかな つやあり、 均一
密度 (G/ML)	かさ	バッチB0004F4に言及 (0.5%のステアリン酸マグネシウムを ともなった繰返しバッチ)				バッチB0005F5に言及 (向上させた混合をともなった 繰返しバッチ)				0.49
	タップ した									0.78
	カーネル インテグリティ (%)									0.37

【0 3 0 7】

10

20

30

40

【表 2 1】

表 1 9. 物理試験の結果：バッチB0009F9～B00011F11

試験／統計値		バッチ#					
		B0009F9A (25MG) (N=6)	B0009F9B (100MG)	B0010F10A (25MG)	B0010F10B (100MG)	B0011F11A (25MG)	B0011F11B (100MG)
重量の 変動 (MG)	AVG (N=10)	100.8	400	101.7	397.7	102.9	401.2
	% RSD	1.3	0.8	1.7	1.3	1.1	0.9
厚さ (IN)	AVG (N=10)	0.1083	0.1844	0.1154	0.1932	0.1158	0.1957
	% RSD	1.7	0.8	1.3	0.7	0.7	0.5
硬度 (KP)	AVG (N=10)	1.9	11.3	10.7	20.5	12.0	22.5
	% RSD	6.8	7.3	3.9	6.3	2.2	4.8
破砕性 (重量減少の%)		実施せず (NP)	NP	0.14	0.03	0.07	-0.02
崩壊 (分：秒)	第1TAB	NP	01:16	02:55	02:47	03:19	01:58
	第3TAB	NP	01:27	03:16	03:21	03:36	02:25
外観	視認	白色、 つやあり／ 強い光沢、 均一	白色、 つやあり、 均一	わずかに 黄白色、 つやあり、 均一	わずかに 黄白色、 つやあり、 均一	黄白色、 つやあり、 均一	白色～ 黄白色、 つやあり、 均一
密度 (G/ML)	かさ	B0004F4から 変更したバッチ		0.43		0.42	
	タップ した			0.74		0.64	
	カル インデックス (%)			41		34	

【0308】

【表 2 2】

表 2 0. 物理試験の結果：バッチB00010F1A、B0011F11AおよびB00011F11B

バッチ	容器#	時点(分)ごとに放出されていた 化合物Iの平均%					
		5	15	30	45	60	75 (インフィニ スピン)
B0010F10A (25MG)	1	94	101	100	100	100	101
	2	95	100	100	100	100	100
	3	94	101	102	102	102	102
	AVG	94	101	101	101	101	101
	% RSD	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	1.0
B0011F11A (25MG)	1	99	101	101	101	101	101
	2	96	100	101	101	101	101
	3	97	100	101	101	101	101
	AVG	98	101	101	101	101	101
	% RSD	1.5	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
B0011F11B (100MG))	1	99	100	101	101	101	101
	2	96	98	98	98	98	98
	3	97	100	100	101	101	101
	AVG	97	100	100	100	100	100
	% RSD	1.6	1.3	1.4	1.5	1.4	1.3

バッチを、200 gまたは250 gのサイズで調製した。錠剤を、2組の成形用具を用いて、約29 rpmで圧縮した。バッチB0006F6Aの圧縮中、混合物中のステアリン酸マグネシウムの減少にもかかわらず、その硬度は変化し、低い値を保った。圧縮中の固着も、押抜き具表面への被覆も見られなかったが、硬度はおよそ6および7 k Pと非常に低い値であった。圧縮中に錠剤の押圧を調整し、硬度を増加させて、低硬度、わずかな硬度、および高硬度におけるデータを収集した。同様にして、4～6 k Pの低硬度を、バ

ッチ B 0 0 0 7 F 7 A の圧縮中に得た。これら 2 つのバッチに関して、あらゆる化学試験も行わないこととした。錠剤硬度の低い値とともに、ホッパーからの乏しい流動が、バッチ B 0 0 0 8 F 8 A および B 0 0 0 8 F 8 B の圧縮中に観察された。バッチ B 0 0 1 0 F 1 0 および B 0 0 1 1 F 1 1 を作製し、低硬度の課題を克服した。バッチ B 0 0 1 0 F 1 0 は、ホッパーからの乏しい流量を示したが、AVICEL（登録商標） PH-105 を含有させることにより、錠剤の硬度において顕著な違いが生じ、バッチ B 0 0 1 0 F 1 0 A（25 mg）およびバッチ B 0 0 1 0 F 1 0 B（100 mg）のそれぞれについて、約 11 kP および 21 kP の平均値を示した。すべての前バッチと比較して、硬度は非常に向上した。バッチ B 0 0 1 1 F 1 1 の混合物は、ケイ化されている微結晶性セルロース（PROSOLV SM CC50（登録商標））の含有を主原因として、優れた流動特性を示し、バッチ B 0 0 1 1 F 1 1 A およびバッチ B 0 0 1 1 F 1 1 B のそれぞれについて、標的となる硬度を 12 kP および 23 kP において達成した。さらに、圧縮中に、錠剤固着または錠剤押抜き具の被覆の兆候を、観察しなかった。バッチ B 0 0 1 0 F 1 0 およびバッチ B 0 0 1 1 F 1 1 の圧縮が成功したため、2 つの 25 mg 錠剤バッチを溶解プロファイルに供した。

10

【0309】

バッチ B 0 0 1 1 F 1 1 A について、良好な溶解データと、理想的な混合特性および圧縮特性とが得られたため、錠剤の両強度に関して追加の化学実験を行なった。含量均一性試験および分析試験を、バッチ B 0 0 1 1 F 1 1 A および B 0 0 1 1 F 1 1 B に関して、25 mg および 100 mg 強度でそれぞれ行なった。100 mg 強度の錠剤についての溶解結果は、15 分の時点で、100% 放出であり、非常に顕著な効果を示した。

20

【0310】

追加のバッチを調製し、第 2 の強固で独自の試作品の製剤を継続的に製造した。バッチ B 0 0 1 0 F 1 0 において、AVICEL（登録商標） PH-105 を含有させて、圧縮中に錠剤がより高硬度になることを補助した。よって、製造法に概要について説明されている賦形剤の使用と、見込みのある新たな製剤の評価とを続行した。他の賦形剤の組合わせを試験し、第 2 の試作品の製剤における混合流量および圧縮特性を向上させることを目的とした。

【0311】

前回のバッチに対して、以下の改良をした；（i）Cab-O-Sil（登録商標）M5P 濃度を 0.2% から 0.5% へ増加させることにより F 1 0 を改良して、混合流量を向上させ（バッチ B 0 0 1 2 F 1 2）；（i i）AVICEL（登録商標） PH-105 および AVICEL（登録商標） PH-302 の組合せを用いた新たな製剤を調製し（理論に制限されることなく、これら 2 つの材料を、圧縮特性のために（a）錠剤の硬度を上昇させ、材料密度の増加のために（b）混合流量を増加させることに用いた）（バッチ B 0 0 1 6 F 1 3）；（i i i）等量の AVICEL（登録商標） PH-105 および PH-302 を用い、Super Tab（登録商標）21AN、Ac-Di-Sol（登録商標）およびステアリン酸マグネシウム（HyQual（登録商標）植物源）を、Exp lotab（登録商標）、PRUV（登録商標）および Mannogem（商標）EZ 噴霧乾燥マンニトールと置換し、錠剤硬度および混合流量を増加させ（バッチ B 0 0 1 8 F 1 4）；（i v）AVICEL（登録商標） PH-105 の量を増加させることにより F 1 4 を改良し、錠剤の硬度を増大させ（バッチ B 0 0 2 0 F 1 6）、（v）フィルムコーティングおよび分析手法開発における使用のためのより大きいスケールにおいて、25 mg 強度で F 1 1 を繰り返した（バッチ B 0 0 2 1 F 1 1 A）。

30

40

【0312】

【表 2 3】

表 2 1. 製剤マトリクス : バッチB00012F12~B00021F11A

成分	バッチ当たりD%(w/w)									
	B0012F12	B0013F10P	B0014F11P	B0015F12P	B0016F13	B0017F12P	B0018F14	B0019F15P	B0020F16	B0021F11A
化合物I	25.0	—	—	—	25.0	—	25.0	—	25.0	25.0
微結晶性 セルロース (Avicel(登録 商標) PH 102)	26.7	26.72	—	—	—	—	—	—	—	—
微結晶性 セルロース (Avicel(登録 商標) PH 105)	26.7	26.72	—	—	26.72	—	26.72	—	36.72	—
微結晶性 セルロース (Avicel(登録 商標) PH 302)	—	—	—	—	26.72	—	26.72	—	16.72	—
ケイ化 されている 微結晶性 セルロース (PROSOLV SMCC 50 (登録商標))	—	—	53.63	78.63	—	78.63	—	53.63	—	53.63

【表 2 4】

表 2 1. 製剤マトリクス：バッチB00012F12～B00021F11A

成分	バッチ当たり の%(w/w)									
	B0012F12	B0013F10P	B0014F11P	B0015F12P	B0016F13	B0017F12P	B0018F14	B0019F15P	B0020F16	B0021F11A
無水ラクトース (Super Tab(登録 商標) 21AN)	17.6	17.87	17.87	17.87	17.57	17.87	—	17.87	—	17.87
マンニトール (スプレー乾燥 された マンニトール Mannogerm (商標) EZ)	—	—	—	—	—	—	17.07	—	17.07	—
クロス カルメロース ナトリウム (Ac-Di-Solo (登録商標))	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	—	3.0	—	3.0
コロイド状の 二酸化ケイ素 (ヒュ-4ト・シカ) (Cab-O-Sil (登録商標) M-5P)	0.5	0.2	—	—	0.5	—	0.5	0.5	0.5	—
スターチ グリコール酸 ナトリウム (Explotab (登録商標))	—	—	—	—	—	—	3.0	—	3.0	—

【表 2 5】

表 2 1. 製剤マトリクス : バッチB00012F12~B00021F11A

成分	バッチ当たりの%(w/w)									
	B0012F12	B0013F10P	B0014F11P	B0015F12P	B0016F13	B0017F12P	B0018F14	B0019F15P	B0020F16	B0021F11A
ステアリン酸 マグネシウム (HyQual(登録 商標)、植物源)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—	0.5	—	0.5
ナトリウム ステアリル フメレート (PRUV(登録 商標))	—	—	—	—	—	—	—	0.5	1.0	—
Opadryl (登録商標) II White (PVA規格)	—	—	—	—	—	4%	—	4mg	—	4%
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	79.0mg	100.0	100.0

【表 2 6】

表 2 2 . 物理試験の結果 : バッチB00010F10~B00021F11A

試験／統計値		バッチ#										
		B0010F10A	B0010F10B	B0011F11A	B0011F11B	B0012F12A	B0012F12B	B0015F12P	B0017F12PA 被覆あり	B0018F14A	B0018F14B	B0021F11A
重量の変動 (MG)	AVG (N=10)	101.7	397.7	102.9	401.2	106.8	398.5	NP	105.2	101.2	398.4	NP
	% RSD	1.7	1.3	1.1	0.9	1.6	1.1	NP	0.4	0.6	0.8	NP
厚さ(IN)	AVG (N=10)	0.1154	0.1932	0.1158	0.1957	0.1244	0.1975	NP	0.1238	0.1224	0.2014	NP
	% RSD	1.3	0.7	0.7	0.5	0.9	0.6	NP	1.0	0.6	0.4	NP
硬度(KP)	AVG (N=10)	10.7	20.5	12.0	22.5	11.9	20.7	NP	24.1	8.1	17.8	NP
	% RSD	3.9	6.3	2.2	4.8	6.2	7.6	NP	3.9	9.1	2.8	NP
破砕性 (重量減少の%)		0.14	0.03	0.07	-0.02	0.1	0.1	0.03	-0.20	0.02	0.0	0.55
崩壊 (分：秒)	第1TAB	02:55	02:47	03:19	01:58	03:28	02:28	02:51	03:44	01:03	00:44	00:23
	第3TAB	03:16	03:21	03:36	02:25	03:52	04:03	03:57	05:29	01:10	00:57	03:38

【表 2 7】

表 2 2. 物理試験の結果：バッチB00010F10～B00021F11A

試験／統計値		バッチ#										密度 (G/ML)	かさ
		B0010F10A	B0010F10B	B0011F11A	B0011F11B	B0012F12A	B0012F12B	B0015F12P	B0017F12PA 被覆あり	B0018F14A	B0019F14B	B0021F11A	
外観	視認	わずかに 黄白色、 つやあり、 均一	わずかに 黄白色、 わずかに つやあり、 均一	黄白色、 つやあり、 均一	白色～ 黄白色、 つやあり、 均一	白色、 わずかに つやあり、 均一	黄白色、 非常に わずかに つやあり、 均一	白色、 不均一な まだらな 被覆あり； R&Dデボス 処理は多く の錠剤に おいては 明らかでな	白色、円形の くぼみ、 一側面におい てR&Dデボス 処理されて いた	白色、つや あり、一側 面において R&Dデボス 処理されて いた	白色、 均一、 つやあり	白色、一側 面において R&Dデボス 処理されて いた；一部 の錠剤は 被覆によ らなっ	NP ₂
		0.43		0.42		0.44		0.39		0.44			

これらの調製した製剤を、以下の表 2 1 に記載し、対応する物理試験の結果を、以下の

表 2 2 に記載し、対応する溶解プロファイルを、以下の表 2 3 に記載する。

【 0 3 1 7 】

【表 2 8】

表 2 3. 溶解プロファイルの結果：バッチB00018F14A～B00018F14B

バッチ	容器 #	時点(分)ごとに放出されていた 化合物Iの平均%					
		5	15	30	45	60	75
B0018F14A (25MG)	1	104	105	105	105	106	105
	2	104	105	106	106	106	106
	3	103	104	104	105	105	105
	AVG	104	105	105	105	106	105
	% RSD	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
B0018F14B (100MG)	1	100	101	102	102	102	102
	2	98	101	101	101	101	101
	3	97	101	101	101	102	102
	AVG	98	101	101	102	102	102
	% RSD	1.7	0.2	0.4	0.3	0.3	0.4

AVICEL（登録商標） PH-105およびAVICEL（登録商標） PH-302の組合せを用いることにより、混合流量の向上がバッチ B 0 0 1 8 F 1 4 に認められた。圧縮を、2つの強度：25mgおよび100mgにおいて首尾よく行なった。錠剤の表面は、光沢を有したままであり、フィルミングおよび押抜き具の固着は見られなかった。さらに、平均錠剤硬度は、8.1kPおよび17.8kPがそれぞれ見込まれ、当該硬度は所望の標的となる硬度の範囲内であった。全体において、製剤 F 1 4 は、得られた混合流量および錠剤硬度の点から好ましいことが分かった。バッチ B 0 0 2 0 F 1 6 の圧縮中に、観察された混合流量は非常に乏しく、バッチ B 0 0 1 8 F 1 4 と比較して、錠剤硬度の実質的な改良はなかった。バッチ B 0 0 2 0 F 1 6 に関して、化学試験を行わなかった。バッチ B 0 0 2 1 F 1 1 A を、1100gにおいてバッチ B 0 0 1 1 F 1 1 A のスケールアップしたバッチとして調製し、被覆評価および分析手法開発に用いた。錠剤を、上部押抜き具において打ち出す8組のR&Dを有している1/4" SC成形用具の8組を用いて、10～12kPを標的として圧縮した。圧縮中の固着によりR&Dデボス処理に関してピッキングを示した。さらに、いくつかの錠剤は、壊れており、欠けており、非常にもろかった。これらの情報は、0.07%の破碎率（重量減少の%）である最初のバッチ（同じ製造法）、バッチ B 0 0 1 1 F 1 1 A と比較して、0.55%の破碎率であったことにより裏付けられた。優れた圧縮特性に裏付けられた化学、および物理試験データにより、製剤 1 4 を2つ目の試作品として認定した。

【0318】

早期の安定性データは、2つの試作品製剤に対して可能性を示したが、組成に対する改良を実行し、押抜き具表面への固着を防止して、混合流量および圧縮特性をさらに向上させることを決定した。バッチB0029F18AおよびB0030F19Aを、25mg強度の錠剤において調製し、1000gのバッチサイズにおいて調製した。

【0319】

前バッチに対して、以下の改良をした；(i) 試作品Iの改良では、ステアリン酸マグネシウムHyQual（登録商標）Vegetable Sourceを0.5%から0.65%まで増加させた。理論に制限されることなく、これを行ない、押抜き具表面への錠剤の固着を減少させ（バッチB0029F18A）；(ii) 試作品IIでは、Cab-O-Sil（登録商標）M5P濃度を0.5%から0.6%まで増加させた（B0030F19A）。Cab-O-Sil（登録商標）M5P濃度を、最後の混合工程において混合物が生じた前バッチと比較して、14分間の混合（化合物Iの前混合の後）において混合した。理論に制限されることなく、量および混合時間を増加させ、圧縮工程中に、混合流特性を改良する流動促進剤を供給した。

10

【0320】

これらの調製した製剤を、以下の表24に記載し、対応する物理試験の結果を、以下の表25に記載する。

【0321】

【表 2 9】

表 2 4. 製剤マトリクス：バッチB00029F18A～B00030F19A

成分	バッチ当たりの%(w/w)	
	B0029F18A (25mg)	B0030F19A (25mg)
化合物I、 アッセイ=99.4%	25.15*	25.15*
微結晶性セルロース (Avicel(登録商標)PH 105)	—	26.46
微結晶性セルロース (Avicel(登録商標)PH 302)	—	26.72
ケイ化されている 微結晶性セルロース (PROSOLV SMCC 50(登録商標))	53.33	—
無水ラクトース (Super Tab(登録商標) 21AN)	17.87	—
マンニトール(スプレー乾燥された マンニトール Mannogerm(商標) EZ)	—	17.07
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol(登録商標))	3.0	—
コロイド状の二酸化ケイ素 (未処理のヒュームドシリカ) (Cab-O-Sil(登録商標) M-5P)	—	0.6
スターチグリコール酸ナトリウム (Explotab(登録商標))	—	3.0
ステアリン酸マグネシウム (HyQual(登録商標)、植物源)	0.65	—
ナトリウムステアрилフメレート (PRUV(登録商標))	—	1.0**
Opadryl(登録商標) II White(PVA規格)	—	—
合計	100.0	100

* 99.4%のアッセイ値に基づいて調整された

** 加圧の間に、PRUVの量は1.9まで増加した

【 0 3 2 2 】

【表 3 0】

表 2 5. 物理試験の結果：バッチB00029F18A～B00030F19A

試験／統計値		バッチ#	
		B0029F18A (25MG) 被覆なし	B0030F19A (25MG) 被覆なし
重量の変動 (MG)	AVG (N=10)	99.7	101.2
	% RSD	1.4	2.6
厚さ (IN)	AVG (N=10)	0.1180	0.1223
	% RSD	1.0	1.7
硬度 (KP)	AVG (N=10)	12.5	8.3
	% RSD	4.6	10.7
破碎性 (重量減少の%)		0.14	-0.01
崩壊 (分：秒)	第1TAB	03:44	01:01
	第3TAB	04:36	01:29
外観	視認	非常にわずかに黄白色、 つやあり、平坦、均一	非常にわずかに黄白色、 つやあり、平坦、均一

(実施例 7 溶解試験)

当業者によく知られた標準的手法を用いて、カプセル剤または錠剤の溶解プロファイルを得ることができる。溶解プロファイルを得る具体的な方法は、以下の記載の通りである。

【0323】

1 N HCl を 1 0 0 0 m l の水に添加し、よく混合することにより、0 . 0 0 1 N HCl (pH 3 . 0 ± 0 . 1) の溶出溶媒を調製した。pH を、さらなる水または 1 N の HCl を添加することによって 3 . 0 ± 0 . 1 の範囲に調節した。

【0324】

化合物 I の標準試料を、既知量の化合物 I を一定量の溶出溶媒に添加することにより調製する。

【0325】

容器ごとに 1 つの投与形態（例えば、カプセルまたは錠剤）で、6 つのサンプルを試験した。溶解装置は、USP Apparatus II（パドル）である。溶出溶媒の量は、約 9 0 0 m L であり、温度は 3 7 . 0 °C ± 0 . 5 °C である。パドル速度は 7 5 r p m であり、6 0 分後に 2 5 0 r p m のインフィニティスピンを行なった。1 0、2 0、3 0、4 5、6 0 および 7 5 分においてサンプルを取り出し、溶解した化合物 I の量を、HPLC を用いて測定

する。最初の 20 分間の観察（例えば、カプセルの気泡、カプセルの自転、またはカプセルの内容物を被覆する弾性体、膨張した塊、もしくは薄膜）を記録した。

【0326】

（実施例 8 化合物 I の単回経口投与の薬物動態）

手法：無作為、2 重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与（single-ascending-dose）試験を行なった。45 人の健康な男性の対象を、5 グループ中の 1 つに割り当てた（1 グループ当たりアクティブ：プラセボ＝7：2）。対象は、単回用量が 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg もしくは 200 mg のカプセル中の調剤されていない化合物 I、またはマッチングプラセボを受けた。

【0327】

結果：主な PK（薬物動態）パラメータを表 26 にまとめた。

【0328】

【表 31】

表 26. 薬物動態パラメータ

パラメータ	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
T_{max} (時間)	1.5 (1.5-6.0)	1.5 (1.1-4.0)	2.0 (1.5-2.5)	2.0 (1.5-6.0)	1.5 (1.0-2.5)
C_{max} (ng/mL)	34.69 (28.70)	162.63 (66.97)	367.41 (23.37)	471.16 (67.06)	1428.67 (41.75)
AUC_{0-t} (ng・時間/mL)	567.01 (16.50)	3146.26 (41.94)	6695.52 (22.37)	10831.12 (31.20)	23122.26 (23.09)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・時間/mL)	624.88 (20.29)	3604.82 (44.31)	7317.68 (23.44)	13561.96 (24.76)	26449.94 (26.51)
$t_{1/2}$ (時間)	19.14 (41.99)	24.05 (22.84)	20.45 (11.52)	27.51 (54.14)	25.01 (26.43)
CLF (mL/分)	133.36 (20.29)	115.58 (44.31)	113.88 (23.44)	122.89 (24.76)	126.02 (26.52)
V_z/F (L)	220.88 (28.52)	240.65 (32.36)	201.59 (22.48)	292.63 (57.94)	272.84 (21.35)
値＝相乗平均(CV%)； T_{max} ＝中央値(最小値－最大値)					

変化しなかった化合物 I の尿中排泄は、投与から 72 時間後に用量の 9～13% の範囲であった。

【0329】

結論：化合物 I は、試験用量の全範囲において、約 1.5～2 時間の中央値 T_{max} を有して容易に吸収された。 $t_{1/2}$ は約 19～28 時間であった。 AUC_{0-t} は約 500～24000 ng・時間/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ は約 600～27000 ng・時間/mL であった。 C_{max} は約 30～1500 ng/mL であった。CLF は約 100～140 mL/分 であった。 V_z/F は約 200～300 L であった。 $t_{1/2}$ に関して、用量依存性は観察されなかった。化合物 I の全身ばくろ (C_{max} および $AUC_{0-\infty}$) は、試験用量の全範囲において用量に比例して増加しているようであった。

【0330】

(実施例 9 無作為、二重盲検、プラセボ対照試験による、健康な有志者における化合物 I の漸増反復経口投与 (Ascending-Multiple Oral Dose) の薬物動態評価)

対象：20～50歳の健康な男性および女性の対象40人をこの試験に登録した。すべての対象が健康であることを、病歴、身体検査、12誘導心電図 (ECG)、血清生化学、尿検査およびウイルス学により判断した。最初の投与から30日間の任意の処方薬の摂取、または最初の投与から7日間のあらゆる非処方薬の摂取を対象に対して許可しなかった。

【0331】

試験計画：この試験は、無作為、2重盲検、プラセボ対照、漸増投与試験であり、この試験において、化合物 I の反復経口投与の安全性、許容度および薬物動態を評価した。対象を4グループの1つに登録し、1グループ当たり対象は10人であった (アクティブ：プラセボ=8：2)。対象は、反復経口容量が25、50、100もしくは200mgのカプセルに入った調剤されていない化合物 I、またはマッチングプラセボを、1日1回 (QD)、14日間受け取った。

【0332】

評価：副作用 (AE) モニタリング、臨床検査、バイタルサイン測定、12誘導心電図測定、併用薬評価および身体検査により、安全性および許容度を評価した。血液および尿サンプルを採取し、化合物 I および化合物 I の S-c i s 異性体の PK プロファイルの評価した。以下のそれぞれの時点：(i) 1日目：投薬前、および投薬後2.5、3、4、6、8、10、12、16および24時間；(i i) 3日目～9日目：投薬後前、(i i i) 10日目：投薬前、ならびに投薬後0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12および16時間；(i v) 11日目～13日目：投薬前、(v) 14日目：投薬前、ならびに投薬後0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24、48、72、96、120、144および168時間)におけるおよそ2mLの血漿を得るために、血漿PK分析用の血液サンプル (～5mL) をK₂-EDTAのバキュティナ採血管に採取した。PK分析用の尿サンプルを、(i) 1日目：投薬前 (スポット採取)、投薬後0～8、8～16および16～24時間、ならびに(i i) 14日目：投薬後0～8、8～16および16～24時間において、1組として採取した。化合物 I およびその S-c i s 異性体の血漿ならびに尿濃度の両方を、有用な液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) により測定した。

【0333】

データ分析：安全性データを処置による記述統計学を用いてまとめた。化合物 I およびその S-c i s 異性体用の PK パラメータを、WinNonlin (Versio 5.0.1 以上;Pharsight Corporation, Mountain View, CA) を用いた非コンパートメント分析によって、算出した。用量比例性および用量依存性を目視評価により評価した。10日目および14日目のデータを用いて、ANOVA モデルを用いて、対象間の変動性を評価した。

【0334】

結果。人口統計学：40人の対象を、登録し、無作為化されて処置に割り当てた。これらの中で、35人 (87.5%) の対象は白人であり、4人 (10%) の対象はアフリカ系アメリカ人であり、1人 (2.5%) の対象は混血であった。対象の大部分は男性であった (35/40、87.5%)。登録対象の人口統計学を表27に示す。処置を施すグループは、年齢、体重、身長および肥満度指数 (BMI) において釣り合いがとれていた。40人 (100%) の対象の試験を完了した。

【0335】

【表 3 2】

表 2 7. 対象の人口統計学：平均値(標準偏差)

人口統計学	プラシーボ (N = 8)	25mgの 化合物I (N = 8)	50m g の化合物I (N = 8)	100mg の化合物I (N = 8)	200mg の化合物I (N = 8)
年齢(年)	31.5 (7.43)	34.3 (9.63)	38.0 (12.39)	32.0 (6.07)	32.5 (6.00)
身長(cm)	174.06 (7.538)	169.25 (8.565)	169.88 (7.591)	176.13 (5.969)	175.50 (5.028)
体重(kg)	82.01 (6.654)	72.85 (9.990)	72.06 (4.309)	78.48 (14.312)	84.48 (7.387)
BMI (kg/m ²)	27.08 (1.306)	25.46 (3.239)	25.15 (3.010)	25.11 (3.229)	27.43 (2.128)

BMI＝肥満度指数

安全性および許容度：18人（45％）の対象（2／8 プラセボ、16／32 アクティブ）は、処置により生じた計55の有害事象（T E A E）を報告した。T E A Eがある対象の数に対して用量依存性を示す傾向は、明らかではなかった。さらに、この用量依存性の欠如を示す傾向を、疑わしいT E A Eを報告する対象の数で確認した。T E A Eの大部分は、1人の対象によりそれぞれ報告された。2人以上の対象により報告されたT E A Eを、表28に示す。治験薬に関係しない穏やかなT E A Eが例外として1つあったが（歯の覆いの消失）、すべてのT E A Eは、重症度が軽度であり、かつ試験の終わりまでにはT E A Eは消失していた。3つのT E A E（関節痛、咽頭喉頭の痛みおよび接触皮膚炎）は、併用薬物治療での処置を必要としていたが、これらT E A Eは、治験薬に関係するとは考えられなかった。1人の対象は、200mgの化合物Iの最終投与の24時間後に、上室性頻拍症（ECGに基づくHR＝147bpm）を報告した。5分後に行なった反復ECGは、通常通りであった。その対象は、異常なECGを記録したときに、無症候であった。バイタルサイン、12誘導心電図、または臨床検査値において、他に重要な臨床的知見はなかった。

【0336】

10

20

30

【表 3 3】

表 2 8. 頻度高く報告される合計の、処置によって発現した有害事象
(化合物Iを受けているすべての対象の5%以上によって報告されている)

項目	プラシーボ (N=8) n (%) E	25 mg (N = 8) n (%) E	50 mg (N = 8) n (%) E	100 mg (N = 8) n (%) E	200 mg (N = 8) n (%) E
合計のTEAE	2 (25.0) 4	3 (37.5) 6	6 (75.0) 20	4 (50.0) 10	3 (37.5) 15
頭痛	1 (12.5) 2	1 (12.5) 1	2 (25.0) 2	3 (37.5) 3	0
めまい	0	0	0	2 (25.0) 2	1 (12.5) 1
膨満	0	0	2 (25.0) 4	0	0
悪心	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (12.5) 3
皮膚炎関連	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1
鼻詰まり	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (12.5) 1
咽頭喉頭の 痛み	0	0	0	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1
鼻炎	0	0	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1	0

n=TEAEを報告している対象の数；%=n/N*100；E=TEAEの数

薬物動態：P Kパラメータを図 1 0、1 1 A～Cおよび1 2 A～Bならびに表 2 9～3 2 に示す。

【0 3 3 7】

10

20

30

【表 3 4】

表 2 9. 1日につき1回の投与後における健常対象における、
化合物Iの血漿中の薬物動態パラメータ
(相乗平均(相乗CV%))(N=8)

1日						
化合物I	$C_{\max}$ (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (時間)	$AUC_{(0-\tau)}^b$ (ng・時間/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng・時間/mL)	
25 mg	212 (21)	55 (26)	2.3 (1.5 – 3.0)	2272 (20)	4258 (54)	10
50 mg	406 (39)	125 (27)	2.3 (1.5 – 4.0)	4559 (22)	7751 (35)	
100 mg	637 (69)	183 (27)	2.0 (1.0 – 3.0)	7300 (51)	12234 (30)	
200 mg	1436 (44)	375 (30)	1.8 (1.0 – 4.0)	15103 (27)	26961 (47)	20

14日										
化合物I	$C_{\max}$ (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (時間)	$AUC_{(0-\tau)}^b$ (ng・時間/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng・時間/mL)	CL/F (mL/分)	Vz/F (L)	$t_{1/2}$ (時間)	RA	
25 mg	328 (24)	130 (27)	2.0 (1.0-2.5)	4397 (17)	10244 (26.93)	95 (17)	256 (22)	31 (25)	1.9 (17.1)	
50 mg	740 (10)	282 (17)	2.0 (1.0-2.5)	9812 (14)	21287 (28)	85 (14)	193 (27)	26 (34)	2.2 (28.1)	30
100 mg	880 (33)	400 (27)	1.8 (1.0-2.5)	12830 (26)	31596 (29.10)	130 (26)	338 (32)	30 (25)	1.8 (32.7)	
200 mg	1739 (27)	643 (22)	1.8 (1.0-3.0)	22814 (19)	48386 (22)	146 (19)	328 (35)	26 (24)	1.5 (41.1)	

$AUC_{(0-\tau)}$ = 1回の投与期間の全体にわたる血漿濃度－時間曲線の下にある面積；
 $AUC_{(0-\infty)}$ = 挿入された時間0から無限大まで； $C_{\max}$ = 観察された最大血漿濃度；
 C_{trough} = 投与期間の終端に観察された血漿濃度；CL/F = 見かけの総血漿クリアランス；
N = 対象の総数；RA = 蓄積の割合； $t_{\max}$ = 最大濃度の時点； $t_{1/2}$ = 末梢排出半減期；
Vz/F = 分配の見かけの総容積。

^a中央値(最小値－最大値)；^b τ = 1日につき1回の投与についての24時間。

40

【0338】

【表 3 5】

表 3 0. $AUC_{(0-\tau)}$ および $C_{\max}$ についての、対象間の変動性

コホート	$AUC_{(0-\tau)}$ の対象間CV%	$C_{\max}$ の対象間CV%
25 mg QD	7.0	10.2
50 mg QD	8.4	5.7
100 mg QD	15.7	23.7
200 mg QD	14.0	18.3

10

【 0 3 3 9】

【表 3 6】

表 3 1. 化合物Iの尿中の薬物動態パラメータの相乗平均(相乗CV%)

化合物Iの 投与量	日	相乗平均(CV%)		
		Ae (mg)	fe (%)	CL _R (mL/分)
25 mg	1日	1.3	5.2	9.5
	(n=8)	(40.9)	(40.86)	(32.4)
	14日	3.5	14.0	13.3
	(n=8)	(35.6)	(35.6)	(37.5)
50 mg	1日	3.0	5.9	10.9
	(n=8)	(34.8)	(34.8)	(36.8)
	14日	6.9	13.9	11.8
	(n=8)	(49.4)	(49.4)	(43.4)
100 mg	1日	5.3	5.3	12.0
	(n=8)	(45.9)	(46.0)	(40.6)
	14日	11.9	11.9	15.4
	(n=8)	(38.7)	(38.7)	(27.1)
200 mg	1日	5.0	2.5	5.5
	(n=8)	(54.4)	(54.5)	(43.3)
	14日	11.7	5.8	8.5
	(n=8)	(53.1)	(53.1)	(46.9)

20

30

40

Ae=尿中に排泄された薬物の量；fe=尿中に排出された量のパーセンテージ。CL_R=薬物の腎クリアランス。

50

【 0 3 4 0 】

【 表 3 7 】

表 3 2. 1日につき1回の投与後の14日における、
化合物IのS-シス異性体の血漿中の薬物動態パラメータ(相乗平均(相乗CV%))(N=8)

処理	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	t _{max} ^a (時間)	AUC _(0-τ) ^b (ng・時間/mL)	AUC _(0-∞) (ng・時間/mL)	t _{1/2} (時間)	RA
25 mg	5.43 (41.99)	2.33 (37.73)	2.5 (2.0 - 10.0)	78.40 (25.94)	180.14 (69.22)	28.82 (66.55)	2.02 (24.64)
50 mg	11.61 (34.66)	4.93 (34.92)	3.0 (2.0 - 4.0)	177.01 (32.62)	365.88 (42.47)	25.39 (37.12)	2.28 (30.23)
100 mg	14.87 (45.81)	7.14 (34.80)	2.5 (2.0 - 3.0)	237.26 (35.91)	541.06 (37.46)	28.17 (25.94)	1.88 (26.70)
200 mg	27.69 (38.45)	10.90 (37.77)	2.5 (2.0 - 4.0)	404.33 (31.87)	804.07 (35.33)	23.93 (18.46)	1.50 (41.45)

AUC_(0-τ) = 1回の投与期間の全体にわたる血漿濃度-時間曲線の下にある面積；

AUC_(0-∞) = 挿入された時間0から無限大までの血漿濃度-時間曲線の下にある面積；

C_{max} = 観察された最大血漿濃度；C_{trough} = 投与期間(すなわち1日につき1回の投与についての24時間)の終端に観察された血漿濃度；N = 対象の総数；NA = 適用せず；

t_{1/2} = 末梢排出半減期；t_{max} = 最大濃度の時点；RA = 蓄積の割合。

^a中央値(最小値-最大値)；^bτ = 1日につき1回の投与についての24時間。

考察：この試験は、健康な有志者に14日間反復投与したときの、化合物Iの安全性、許容度およびPKを試験することを目的とした。

【 0 3 4 1 】

この試験中、深刻または重篤なTEAEは報告されなかった。さらに、早期中止に至るTEAEは報告されなかった。TEAEを報告した対象の数において、投薬と関係する傾向は見られなかった。無関係かつ穏やかな1つのTEAE(歯の覆いの消失)を除いて、報告されたすべてのAEは、軽い重症度であり、試験の終わりまでに消失していた。データは、化合物Iの反復投与は、14日間、200mgまでの1日1回投与において、健康な有志者に対して良好な許容度を有していることを示した。

【 0 3 4 2 】

化合物Iの血漿PKは、高速吸収によって特徴付けられ、1～2時間の中央値t_{max}において最大血漿濃度が生じていた(図10)。C_{max}の達成後、化合物Iの血漿濃度は、2相において減少するようであった(図11C)。平均末梢半減期(t_{1/2})は、25～31時間に及んでいた(表29)。t_{1/2}において投薬と関係する傾向は見られなかった。6日目に化合物Iのトラフ血漿濃度である、見かけ上定常状態に達し、10日目および14日目におけるQD投与(図10、表29)では約2倍の蓄積があった。定常状態では、全体ばくろ(AUC_{ss})およびC_{max}は、用量が25mgから200mgへ増加するにつれて増加した(図12、表29)。化合物IのAUS_{ss, (0-τ)}の対象間の変動性は、14日目において10%から26%に及んだ。AUS_{ss, (0-τ)}の対象間の変動性は、20%未満であった(表30)。

【 0 3 4 3 】

尿に排出された変化していない化合物Iは少なく、定常状態において排出される平均値は、全服用レベルで6%～14%に及んでおり(表31)、非腎性メカニズムが主な排出経路であることを示している。

10

20

30

40

50

【0344】

化合物 I の S - c i s 異性体の全身ばくろは少なく、化合物 I の全身ばくろの約 2 % であることを示している（表 3 2）。化合物 I の S - c i s 異性体について t_{max} 、 $t_{1/2}$ および蓄積比は、化合物 I のそれらと同等であった。

【0345】

化合物 I の反復投与の薬物動態特性は、単回投与試験から得られたデータと調和がとれていた。

【0346】

結論：化合物 I の反復投与は、14 日間、200 mg QD までの投与において、健康な有志者に対して良好な許容度を示した。化合物 I の全身ばくろ（ C_{max} および AUC）は、定常状態において用量が増加するにつれて増加した。1 日 1 回の投与での定常状態における化合物 I の血漿濃度の蓄積の約 2 倍であった。

【0347】

（実施例 10 健康な男性の対象への非盲検、無作為、単回投与、4 期間交差試験による、化合物 I の製剤化カプセルに関する、相対的な生体利用効率および食物作用の評価）

方法：これは、健康な対象への非盲検、無作為、4 回処理、4 期間、4 系列のクロスオーバー試験であり、この試験により、化合物 I の製剤化カプセルに関する、相対的に生体利用効率および食物作用の評価を行なう。この試験は、対象の適任性のためのスクリーニング段階（-2 日目～-21 日目）、それぞれの期間での基準／承認段階（-1 日目）、処置および評価段階（1 日目～8 日目）、ならびに追跡試験（最後の投薬から 15 日目±2 日目）から構成されていた。それぞれの期間中、対象は、-1 日目～2 日目に、試験現場に居住した（PK サンプルングおよび安全性評価の後、3 日目において退出した）。そして、対象は、PK サンプルングおよび安全性評価のため、それぞれの段階である 4 日目、6 日目および 8 日目に試験所を訪れた。2 つの期間の間に、前回の投与前から次の投与までに最低 10 日間（14 日間以下）の洗い流しがあった。

【0348】

16 人の男性の対象を、期間 1 の 1 日目において、以下の 4 つの処置の系列の 1 つ（1 系列当たり 4 人の対象）に無作為抽出された：

【0349】

【表 3 8】

	期間1	期間2	期間3	期間4
系列I	A	D	B	C
系列II	B	A	C	D
系列III	C	B	D	A
系列IV	D	C	A	B

処理A：カプセルに入った100mg(1×100mg)の化合物Iの単回投与、空腹時

処理B：100mg(1×100mg)の化合物Iの製剤化カプセル(薬学的製剤VIII、表11)の単回投与、空腹時

処理C：100mg(4×25mg)の化合物Iの製剤化カプセル(薬学的製剤VII、表10)の単回投与、空腹時

処理D：100mg(1×100mg)の化合物Iの製剤化カプセル(薬学的製剤VIII、表11)の単回投与、摂食後

投薬に先立ち最低 10 時間、-1 日目の夜から絶食を開始した。各期間の 1 日目のおよそ午前 8 時に、対象は、無作為化された化合物 I の処置を受けた。処置 D を受けた対象は、投薬前に、標準的な高脂肪の朝食を最初に消費した。処置 A、B および C を受けた対象は絶食状態で投薬された。およそ 5 mL の血液サンプルが、PK 分析のために 1～8 日目

に採取された。対象は試験のそれぞれの期間における拘束の間、およそ同じ時間に予定された、規格化した食事を受けとった。

【 0 3 5 0 】

結果：主な P K パラメータを表 3 3 ～ 3 4 に示す。

【 0 3 5 1 】

【表 3 9】

表 3 3. 薬物動態パラメータ (平均値)

パラメータ	処理A N=14	処理B N=13	処理C N=15	処理D N=13
$T_{\max}$ (時間)	2.64	1.62	1.73	4.12
$C_{\max}$ (ng/mL)	595.38	773.12	718.57	693.42
AUC_{0-t} (ng・時間/mL)	15710.13	17555.19	16680.89	17937.89
$AUC_{0-\infty}$ (ng・時間/mL)	16188.86	17980.76	17195.09	18460.77
$t_{1/2}$ (時間)	26.30	23.76	25.14	24.10
CL/F (mL/時間)	0.01	0.01	0.01	0.01
Vz/F (mL)	0.25	0.21	0.22	0.19

10

20

30

【 0 3 5 2 】

【表 4 0】

表 3 4. 空腹時および摂食後におけるカプセル入りの化合物Iおよび
製剤化カプセルの化合物Iの経口投与後における、
化合物Iの複数のばくろパラメータ統計分析および比較

パラメータ	処理 ^a	N	相乗平均	比較 (試験 対 基準)	相乗平均の 比(%) (試験/基準)	相乗平均の比の 90%CI(%)	対象間 CV%
$C_{\max}$	A	14	489.1	B vs. A	135.3	(106.9, 171.2)	36.8
	B	13	661.9	C vs. A	138.9	(110.2, 175.0)	
	C	15	679.4	C vs. B	102.6	(81.3, 129.6)	
	D	13	656.2	D vs. B	99.1	(78.0, 126.0)	
AUC_t	A	14	13973.5	B vs. A	109.4	(98.3, 121.7)	16.1
	B	13	15282.9	C vs. A	111.5	(100.4, 123.9)	
	C	15	15581.1	C vs. B	102.0	(91.7, 113.3)	
	D	13	16691.0	D vs. B	109.2	(98.0, 121.7)	
AUC_{∞}	A	14	14562.7	B vs. A	108.4	(98.0, 119.9)	15.3
	B	13	15782.5	C vs. A	110.5	(100.0, 122.1)	
	C	15	16090.8	C vs. B	102.0	(92.2, 112.7)	
	D	13	17328.5	D vs. B	109.8	(99.1, 121.6)	

略語： AUC_{∞} ＝時間0から ∞ までの血漿濃度－時間曲線の下にある面積；

AUC_t ＝時間0から定量化可能な最後の濃度までの血漿濃度－時間曲線の下にある面積；

CI＝信頼区間； $C_{\max}$ ＝最大血漿濃度。

a. 処理A：1×100mgのカプセル入りの化合物I、空腹時；処理B：1×100mgの製剤化カプセルの化合物I、空腹時；処理C：4×25mgの製剤化カプセルの化合物I、空腹時；処理D：1×100mgの製剤化カプセルの化合物I、摂食後。

結論： AUC に基づく、全体ばくろは、以下の4×25mgの製剤化カプセル、100mgの製剤化カプセル、または100mgのカプセル入りの化合物Iの処理と同様であった。製剤は、カプセル入りの化合物Iよりも、約35%高い $C_{\max}$ を実現した。中央値 $t_{\max}$ は、カプセル入りの化合物Iにおいて2.5時間であったことと比較して、製剤において1.5時間であり、これは、吸収速度が、製剤化によりわずかに早まったことを示している。100mgのカプセル化製剤の経口投与の後、吸収度への食物の影響は見られなかった。しかし、中央値 $t_{\max}$ は、食物の存在により、約2.5時間遅くなった。

【0353】

(実施例11 化合物Iの単結晶X線構造)

化合物I（～5mg）を酢酸エチル（500μl）に懸濁させ、完全に溶解するまで50℃に加熱した。そして、溶媒を室温において少しずつ蒸発させ、単結晶回折に適した結晶を形成した。単結晶X線回折による分析に十分な大きさおよび品質を有している結晶を

、サンプルから選択し、当該結晶は、およそ $0.12 \times 0.08 \times 0.06$ mm の寸法のプリズム形態を示した。データ収集用結晶の光学顕微鏡写真を図 1 に示す。

【0354】

結晶化合物を化合物 I のイミノ互変異性体であって、イミダゾールの部分の二重結合は、環外であると特定している。

【0355】

非対称ユニットは、化合物 I の 3 つの独立した分子（以降において、分子 A（図 2 A）、分子 B（図 2 B）および分子 C（図 2 C）と呼ばれる）を含んでいる。最終的な $R_1 [I > 2\sigma(I)]$ は、3.05% である。

【0356】

化合物 I の絶対立体化学を決定した。キラル中心 C18（A、B および C）に与えられた構造について、S 配置において、Flack パラメータは、0.00（7）である。C18（A、B および C）が有している反転構造について、R 配置において、Flack パラメータは、1.00（7）である。前者の結果に基づき、化合物 I の絶対立体化学は、C18（A、B および C）のキラル中心において S 配置を有しているように配置される。

【0357】

最小二乗平面は、分子 A、B、C の 2, 4, 6 トリフルオロフェニル環（C1～C6）の 6 つの分子を介して、算出され、C6A、C1B および C2C 原子それぞれが有している、0.0090、0.0052 および 0.0041 の平面度から RMSD を得、当該原子は平面度から最も大きな偏差として、それぞれ $-0.013(1) \text{ \AA}$ 、 $-0.007(1) \text{ \AA}$ 、および $-0.006(1) \text{ \AA}$ を示した。

【0358】

最小二乗平面は、分子 A、B、C のプリン環（C7～C11、N2～N5）の 9 つの分子を介して、算出され、C9A、C7B および C11C 原子それぞれが有している、0.0206、0.0275 および 0.0303 の平面度から RMSD を得、当該原子は平面度から最も大きな偏差として、それぞれ $-0.032(1) \text{ \AA}$ 、 $-0.049(1) \text{ \AA}$ 、および $-0.046(1) \text{ \AA}$ を示した。

【0359】

プリンおよびトリフルオロフェニル環の最小二乗平面の間に形成されるねじれ角を算出すると、分子 A、B および C のそれぞれで $57.94(6)^\circ$ 、 $47.05(6)^\circ$ および 48.95° である。

【0360】

置換テトラヒドロフラン環の立体配座分析により、この部分について記述子を縮ませる最も近い環は、分子 A および B の O2 を包み、分子 C の C2O—O2 結合をねじれさせることが明らかである。

【0361】

置換シクロヘキサノール環の立体配座分析により、この部分について記述子を縮ませる最も近い環は、分子 A、B および C について、エクアトリアル位置にアミノおよびヒドロキシル置換基の両方を有している椅子型であることが明らかである。

【0362】

特別な構造的特徴は他になく、最終フーリエ示差マップ（Fourier difference map）に特徴はなく、最大および最小電子密度のそれぞれは 0.162 および $-0.229 \text{ e \AA}^{-3}$ である。

【0363】

化合物 I についての実験および模擬実験の XRPD パターンを、図 3（オーバーレイ）、図 4（実験）、および図 5（模擬実験）に示す。化合物 I についての実験および模擬実験の XRPD パターン用の強度に対する 2θ のピークリストを、それぞれ表 35 および 36 に示す。2 つのパターンはよく釣り合いが取れているが、いくつかのピークにおいて、小さな温度シフトがあり、これは、実験パターンが室温において収集され、算出したパターンが 100 K において収集されたデータに由来するという事実のためである。また、実

10

20

30

40

50

験パターンは、いくつかの好ましい配向効果を低角度において示す。ピーク位置は、およそ±0.1°の2θにおいて、サンプル間で変異し得る。ピーク位置の変異は、複数因子（粒子サイズ、サンプル調製、データ収集、温度およびパラメータが挙げられる）に依存し得る。ピーク強度の変異は、例えば、晶癖における、好ましい配向および／または変異の結果として起こり得る。

【0364】

【表41】

表35. 化合物IのXRPDピークの一覧—実験

角度 °2θ	強度 %	角度 °2θ	強度 %
10.0	18.6	21.6	13.3
11.9	4.8	22.7	12.6
12.3	48.2	23.1	34.6
12.8	21.7	24.1	34.7
15.2	22.9	24.4	20.9
16.0	64.8	24.6	13.5
16.2	14.0	24.8	15.3
16.7	5.9	25.7	19.7
17.7	29.5	25.9	20.3
18.5	100.0	26.1	17.2
18.9	34.9	26.3	20.9
19.4	25.3	27.1	14.4
20.0	19.7	27.4	11.3
20.6	36.7	27.8	13.6
20.8	20.8		

10

20

30

【0365】

【表 4 2】

表 3 6. 化合物IのXRPDピークの一覧—シミュレート

角度 °2θ	強度 %	角度 °2θ	強度 %
5.4	4.3	21.8	7.5
10.1	12.7	22.9	11.8
10.4	1.5	23.4	35.0
12.0	2.2	24.3	31.1
12.4	40.5	24.6	14.6
12.9	13.8	24.7	9.6
15.3	14.6	25.0	11.6
16.1	50.7	26.0	14.8
16.4	17.5	26.2	17.0
16.8	5.1	26.3	17.3
17.8	16.6	26.6	20.4
18.6	100.0	26.7	15.1
19.0	30.0	27.4	13.8
19.6	17.0	27.6	9.3

10

20

【 0 3 6 6】

【表 4 3】

表 3 7. 化合物IIについてのサンプルおよび結晶データ

実験式	$C_{21}H_{23}N_6O_2F_3$	
式量	448.45	30
温度	100(1) K	
波長	1.5418 Å	
結晶サイズ	0.12 x 0.08 x 0.06 mm	
晶相	無色の三角柱状結晶	
結晶系	斜方晶系	
空間群	$P2_12_12_1$	
単位格子寸法	$a = 9.9354(3) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 18.6610(5) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 32.9747(8) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
体積	$6113.7(3) \text{ Å}^3$	
Z	12	
密度(算出)	1.462 Mg/m^3	40
吸収係数	0.990 mm^{-1}	
F(000)	2808	

【 0 3 6 7】

【表 4 4】

表 3 8. データ収集および構造精密化

回折計	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas	
線源	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α	
データ収集法	オメガスキャン	
データ収集のためのシータ範囲	3.58 to 62.24°	
指標範囲	$-11 \leq h \leq 10, -21 \leq k \leq 17, -28 \leq l \leq 37$	
収集された反射	20039	10
独立な反射	9449 [R(int) = 0.0261]	
独立な反射の適用範囲	98.8 %	
確認反射における変動	N/A	
吸収補正	等価物からの半経験的	
最大および最小の透過	1.00000および0.83924	
構造解析手法	直接	
構造解析プログラム	Bruker SHELXTL	
精密化手法	F^2 に関する全行列の最小二乗	20
精密化プログラム	Bruker SHELXTL	
最小化された関数	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ／制限／パラメータ	9449 / 0 / 901	
F^2 に対する適合度	1.003	
$\Delta/\sigma_{\max}$	0.002	
最終のR指標		
8667データ ; $I > 2\sigma(I)$	R1 = 0.0305, wR2 = 0.0746	
全データ	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0780	30
重みづけスキーム	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0490P)^2 + 0.9400P]$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$	
完全な構造パラメータ	0.00(7)	
最大の回折 ピークおよびホール	0.162および-0.229e Å ⁻³	

【0 3 6 8】

【表 4 5】

表 3 9. 原子座標および等価等方性原子変位パラメータ (Å²)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
分子A				
F1A	1.09549(12)	0.35377(6)	0.88041(3)	0.0249(3)
F2A	1.38781(13)	0.17383(7)	0.92476(4)	0.0357(3)
F3A	1.08661(13)	0.27893(7)	1.01666(3)	0.0303(3)
O1A	0.07332(15)	0.67476(7)	0.95197(4)	0.0219(3)
O2A	0.65123(16)	0.53089(7)	1.02448(4)	0.0262(3)
N1A	0.98171(17)	0.36898(8)	0.95886(5)	0.0175(4)
N2A	0.77335(16)	0.42190(8)	0.94275(5)	0.0171(4)
N3A	0.82634(16)	0.32208(9)	0.90911(5)	0.0165(4)
N4A	0.49812(16)	0.35951(8)	0.85993(5)	0.0165(4)
N5A	0.55953(16)	0.44692(8)	0.91063(5)	0.0170(4)
N6A	0.36749(17)	0.45912(9)	0.87118(5)	0.0197(4)
C1A	1.1402(2)	0.31148(10)	0.91092(6)	0.0182(4)
C2A	1.2431(2)	0.26423(11)	0.90196(6)	0.0223(5)
C3A	1.2892(2)	0.22220(10)	0.93304(6)	0.0233(5)
C4A	1.2402(2)	0.22646(11)	0.97187(7)	0.0251(5)
C5A	1.1373(2)	0.27435(11)	0.97875(6)	0.0203(4)
C6A	1.08106(19)	0.31822(10)	0.94897(6)	0.0158(4)
C7A	0.8729(2)	0.36914(10)	0.93770(5)	0.0157(4)
C8A	0.67010(19)	0.40822(10)	0.91622(5)	0.0150(4)
C9A	0.4785(2)	0.42002(10)	0.88117(6)	0.0167(4)
C10A	0.61107(19)	0.32113(10)	0.86742(5)	0.0163(4)
C11A	0.7012(2)	0.34518(10)	0.89534(6)	0.0156(4)
C12A	0.3205(2)	0.52037(10)	0.89454(6)	0.0176(4)
C13A	0.2464(2)	0.49735(10)	0.93245(6)	0.0226(5)
C14A	0.1955(2)	0.56187(10)	0.95628(6)	0.0219(5)
C15A	0.1089(2)	0.61046(10)	0.93050(6)	0.0186(4)
C16A	0.1803(2)	0.63215(10)	0.89203(6)	0.0212(5)
C17A	0.2292(2)	0.56664(11)	0.86812(6)	0.0208(4)
C18A	0.7851(2)	0.47837(10)	0.97345(6)	0.0201(4)
C19A	0.6949(3)	0.46310(11)	1.01047(6)	0.0295(5)
C20A	0.6219(2)	0.57029(11)	0.98831(6)	0.0218(5)
C21A	0.7380(2)	0.55371(10)	0.95974(6)	0.0202(4)

10

20

30

【 0 3 6 9 】

【表 4 6】

表 3 9. 原子座標および等価等方性原子変位パラメータ(Å²)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
分子B				
F1B	1.56944(11)	1.15917(6)	0.79328(3)	0.0199(3)
F2B	1.91408(12)	1.30876(6)	0.74704(4)	0.0317(3)
F3B	1.59788(12)	1.21904(6)	0.65462(3)	0.0246(3)
O1B	0.58933(14)	0.81098(7)	0.71467(4)	0.0189(3)
O2B	1.11693(15)	0.98817(7)	0.64040(4)	0.0239(3)
N1B	1.46755(16)	1.14057(9)	0.71166(5)	0.0170(4)
N2B	1.25209(16)	1.09215(8)	0.72250(4)	0.0158(4)
N3B	1.31262(16)	1.18159(9)	0.76324(5)	0.0150(3)
N4B	0.98014(16)	1.14120(8)	0.80903(5)	0.0156(3)
N5B	1.03340(16)	1.06641(8)	0.75160(5)	0.0158(4)
N6B	0.83696(17)	1.05176(9)	0.78826(5)	0.0171(4)
C1B	1.62899(19)	1.19409(10)	0.76169(6)	0.0154(4)
C2B	1.74068(19)	1.23459(10)	0.77075(6)	0.0182(4)
C3B	1.80359(19)	1.26822(11)	0.73892(6)	0.0204(4)
C4B	1.7595(2)	1.26320(11)	0.69979(6)	0.0217(5)
C5B	1.64530(19)	1.22273(10)	0.69289(6)	0.0175(4)
C6B	1.57401(19)	1.18589(10)	0.72313(5)	0.0153(4)
C7B	1.3568(2)	1.13989(10)	0.73199(5)	0.0148(4)
C8B	1.1484(2)	1.10274(10)	0.74924(5)	0.0141(4)
C9B	0.95451(19)	1.08799(10)	0.78265(5)	0.0140(4)
C10B	1.09664(19)	1.17787(10)	0.80453(5)	0.0151(4)
C11B	1.18412(19)	1.15958(10)	0.77469(5)	0.0140(4)
C12B	0.7838(2)	0.99797(10)	0.76060(6)	0.0164(4)
C13B	0.8556(2)	0.92626(10)	0.76459(6)	0.0187(4)
C14B	0.7960(2)	0.87168(10)	0.73536(6)	0.0186(4)
C15B	0.6459(2)	0.86186(10)	0.74259(6)	0.0173(4)
C16B	0.57132(19)	0.93273(10)	0.74098(6)	0.0176(4)
C17B	0.63359(19)	0.98823(10)	0.76923(6)	0.0192(4)
C18B	1.2604(2)	1.03957(10)	0.68958(6)	0.0185(4)
C19B	1.1591(2)	1.05603(11)	0.65538(6)	0.0245(5)
C20B	1.1013(2)	0.94490(11)	0.67587(6)	0.0212(5)
C21B	1.2241(2)	0.96182(10)	0.70182(6)	0.0211(5)

10

20

30

【 0 3 7 0 】

【表 4 7】

表 3 9. 原子座標および等価等方性原子変位パラメータ (Å²)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
分子C				
F1C	-0.09310(11)	0.82865(6)	0.95661(3)	0.0201(3)
F2C	-0.43755(12)	0.67619(6)	0.91296(3)	0.0263(3)
F3C	-0.13380(12)	0.77063(6)	0.81787(3)	0.0265(3)
O1C	0.88529(15)	1.18600(7)	0.88454(4)	0.0224(3)
O2C	0.32786(14)	1.01173(7)	0.80415(4)	0.0231(3)
N1C	-0.00036(17)	0.84924(8)	0.87476(5)	0.0181(4)
N2C	0.21266(17)	0.90023(8)	0.88567(5)	0.0164(4)
N3C	0.16111(16)	0.80601(8)	0.92394(5)	0.0156(4)
N4C	0.49857(16)	0.84534(8)	0.96668(5)	0.0167(4)
N5C	0.43682(17)	0.92302(8)	0.91099(5)	0.0167(4)
N6C	0.64331(17)	0.93138(9)	0.94339(5)	0.0176(4)
C1C	-0.15327(19)	0.79268(10)	0.92549(6)	0.0164(4)
C2C	-0.2631(2)	0.75089(10)	0.93543(6)	0.0186(4)
C3C	-0.3283(2)	0.71737(10)	0.90414(6)	0.0190(4)
C4C	-0.2882(2)	0.72334(10)	0.86436(6)	0.0193(4)
C5C	-0.1763(2)	0.76521(10)	0.85679(6)	0.0189(4)
C6C	-0.10332(19)	0.80218(10)	0.88644(6)	0.0160(4)
C7C	0.1120(2)	0.85011(10)	0.89440(5)	0.0172(4)
C8C	0.3218(2)	0.88710(10)	0.91015(5)	0.0144(4)
C9C	0.5217(2)	0.89889(10)	0.94010(6)	0.0163(4)
C10C	0.3823(2)	0.80847(10)	0.96307(6)	0.0168(4)
C11C	0.29065(19)	0.82805(10)	0.93432(6)	0.0155(4)
C12C	0.6938(2)	0.99069(10)	0.91897(6)	0.0178(4)
C13C	0.6191(2)	1.06075(10)	0.92642(6)	0.0186(4)
C14C	0.6789(2)	1.12046(10)	0.90074(6)	0.0205(4)
C15C	0.8278(2)	1.13090(10)	0.90953(6)	0.0200(4)
C16C	0.9053(2)	1.06127(10)	0.90502(6)	0.0193(4)
C17C	0.84243(19)	1.00010(11)	0.92909(6)	0.0206(4)
C18C	0.1978(2)	0.95725(10)	0.85564(6)	0.0174(4)
C19C	0.2826(2)	0.94341(11)	0.81726(6)	0.0243(5)
C20C	0.3626(2)	1.04856(11)	0.84084(6)	0.0204(4)
C21C	0.2462(2)	1.03224(10)	0.86940(6)	0.0196(4)

10

20

30

【 0 3 7 1】

40

【表 4 8】

表 4 0. 水素原子座標および等方性原子変位パラメータ (Å²)

	x/a	y/b	z/c	U	
分子A					
H1A	0.060(3)	0.6649(13)	0.9760(8)	0.032(7)	
H3A	0.863(2)	0.2777(13)	0.9017(7)	0.030(6)	
H6A	0.305(2)	0.4331(12)	0.8564(6)	0.026(6)	
H2AA	1.2802	0.2611	0.8755	0.027	
H4AB	1.2758	0.1977	0.9931	0.030	10
H10C	0.6273	0.2776	0.8533	0.020	
H12C	0.4004	0.5496	0.9027	0.021	
H13E	0.3075	0.4688	0.9498	0.027	
H13F	0.1693	0.4666	0.9248	0.027	
H14E	0.1426	0.5450	0.9798	0.026	
H14F	0.2734	0.5894	0.9667	0.026	
H15C	0.0245	0.5843	0.9231	0.022	
H1DB	0.2583	0.6628	0.8989	0.025	
H1DC	0.1183	0.6606	0.8749	0.025	
H17E	0.1508	0.5381	0.8590	0.025	
H17F	0.2791	0.5826	0.8438	0.025	
H18C	0.8809	0.4814	0.9826	0.024	20
H19E	0.6170	0.4331	1.0026	0.035	
H19F	0.7464	0.4379	1.0318	0.035	
H20E	0.6171	0.6223	0.9940	0.026	
H20F	0.5353	0.5546	0.9764	0.026	
H21E	0.8112	0.5893	0.9627	0.024	
H21F	0.7075	0.5531	0.9312	0.024	
分子B					
H1B	0.571(2)	0.8333(13)	0.6921(7)	0.033(7)	
H3B	1.352(2)	1.2229(12)	0.7722(6)	0.026(6)	
H6B	0.781(2)	1.0708(10)	0.8057(6)	0.011(5)	30
H2BA	1.7728	1.2391	0.7978	0.022	
H4BB	1.8053	1.2865	0.6782	0.026	
H10A	1.1172	1.2164	0.8223	0.018	
H12A	0.7947	1.0157	0.7322	0.020	
H13A	0.9526	0.9326	0.7587	0.022	
H13B	0.8468	0.9085	0.7927	0.022	
H14A	0.8110	0.8879	0.7071	0.022	
H14B	0.8423	0.8251	0.7389	0.022	
H15A	0.6345	0.8420	0.7705	0.021	
H16A	0.4762	0.9249	0.7487	0.021	
H16B	0.5728	0.9512	0.7128	0.021	
H17A	0.6213	0.9728	0.7977	0.023	40
H17B	0.5868	1.0347	0.7657	0.023	
H18A	1.3536	1.0402	0.6781	0.022	
H19A	1.0813	1.0833	0.6660	0.029	
H19B	1.2024	1.0844	0.6336	0.029	
H20A	1.0989	0.8934	0.6687	0.025	
H20B	1.0173	0.9573	0.6904	0.025	
H21A	1.2991	0.9286	0.6958	0.025	
H21B	1.2022	0.9588	0.7311	0.025	

【 0 3 7 2 】

【表 4 9】

表 4 0. 水素原子座標および等方性原子変位パラメータ (Å²)

	x/a	y/b	z/c	U
分子C				
H1C	0.911(3)	1.1680(13)	0.8609(8)	0.042(7)
H3C	0.124(2)	0.7616(13)	0.9323(7)	0.038(7)
H6C	0.700(2)	0.9120(12)	0.9631(7)	0.028(6)
H2CA	-0.2921	0.7456	0.9627	0.022
H4CB	-0.3352	0.6998	0.8431	0.023
H10B	0.3643	0.7691	0.9805	0.020
H12B	0.6853	0.9778	0.8896	0.021
H13C	0.5228	1.0546	0.9196	0.022
H13D	0.6255	1.0737	0.9555	0.022
H14C	0.6669	1.1088	0.8717	0.025
H14D	0.6303	1.1657	0.9063	0.025
H15B	0.8363	1.1467	0.9384	0.024
H16C	0.9990	1.0687	0.9144	0.023
H16D	0.9085	1.0479	0.8760	0.023
H17C	0.8910	0.9551	0.9230	0.025
H17D	0.8522	1.0099	0.9584	0.025
H18B	0.1009	0.9606	0.8477	0.021
H19C	0.3599	0.9119	0.8236	0.029
H19D	0.2273	0.9203	0.7960	0.029
H20C	0.3707	1.1008	0.8361	0.024
H20D	0.4486	1.0304	0.8520	0.024
H21C	0.1736	1.0682	0.8665	0.024
H21D	0.2768	1.0313	0.8980	0.024

10

20

30

(実施例 1 2 化合物 I 二水和物の単結晶 X 線構造)

少量の化合物 I をアセトン／水（5 0／5 0 % v／v）に溶解した。溶液は室温において徐々に蒸発した。結晶を分離し、偏光顕微鏡において観察した。小さな結晶の平面モーフロジーを分離し、単結晶 X 線回折において分析した。選択した結晶のおよその寸法は、0. 0 8 × 0. 0 7 × 0. 0 1 mm（8 0 × 7 0 × 1 0 μm）であった（図 7 を参照）。

【0 3 7 3】

形成物を、化合物 I 二水和物と特定した。

【0 3 7 4】

非対称部は、2 つの独立した化合物 I 分子および 4 つの水分子を含んでおり、当該化合物 I 分子を、以後、分子 A（図 8 A）、および分子 B（図 8 B）という。最終 $R_1 [I > 2 \sigma(I)] = 3. 7 5 \%$ である。

40

【0 3 7 5】

化合物 I の絶対立体化学を決定した。キラル中心 C 1 8（A および B）に与えられた構造について、S 配置において、F l a c k パラメータは、0. 1 3（1 7）である。C 1 8（A および B）が有している反転構造について、R 配置において、F l a c k パラメータは、0. 8 1（1 7）である。前者の結果に基づき、化合物 I の絶対立体化学は、C 1 8（A および B）のキラル中心において S 配置を有しているように配置される。

【0 3 7 6】

単結晶構造は、イミダゾール部についての C－N 結合長は、分子 A および B のそれぞれ

50

において、 $1.317(4) \text{ \AA}$ [N3A-C7A] および $1.331(4) \text{ \AA}$ [N3B-C7B] であること（平均値： 1.324 ）を示している。

【0377】

置換シクロヘキサノール環の立体配座分析により、この部分は、分子AおよびBについて、エクアトリアル位置にアミノおよびヒドロキシル置換基の両方を有している椅子型の状態であることが明らかである。

【0378】

特別な構造的特徴は他になく、最終フーリエ示差マップに特徴はなく、最大および最小電子密度のそれぞれは 0.223 および $-0.230 \text{ e \AA}^{-3}$ である。

【0379】

化合物I二水和物の実験および模擬実験のXRPDパターンを、図9に示す。得られた材料に関して、実験パターンを測定した。2つのパターンはよく釣り合っているが、いくつかのピークにおいて、小さな温度シフトがあり、これは、実験パターンが室温において収集され、算出したパターンが 100 K において収集されたデータに由来するという事実のためである。

【0380】

【表50】

表41. 化合物Iのビス水素化物のXRDPピークの一覧一実験

角度 2θ	強度 %	角度 2θ	強度 %
6.9	13.9	20.5	15.5
8.4	9.5	21.5	7.3
8.7	38.0	22.0	9.7
11.5	8.6	22.3	20.9
13.2	6.8	23.4	15.1
13.5	10.7	23.7	15.6
13.8	16.2	24.3	13.8
14.0	12.6	24.5	10.3
15.0	16.8	25.4	10.2
15.3	9.0	25.7	8.3
15.7	8.6	26.1	8.7
16.9	3.9	26.5	9.1
17.2	15.8	27.1	15.3
17.6	6.1	27.5	10.9
19.2	30.9	27.9	10.8
19.4	27.1	28.2	7.6
20.2	100.0	28.9	11.4

【0381】

【表 5 1】

表 4 2. 化合物Iのビス水素化物のXRDピークの一覧—シミュレート

角度 °2-θ	強度 %	角度 °2θ	強度 %	
6.9	18.5	21.9	5.1	
8.6	13.2	22.2	10.5	
8.7	44.4	22.4	26.3	
11.6	9.1	23.2	7.1	10
12.9	1.5	23.7	13.1	
13.2	6.2	23.8	9.9	
13.6	13.3	24.1	11.7	
13.8	6.6	24.5	19.9	
14.0	12.9	24.8	4.4	
14.1	10.0	25.1	3.3	
15.2	14.4	25.9	14.6	
15.4	9.4	26.2	7.9	20
15.9	7.3	26.5	4.1	
17.0	3.4	26.6	3.7	
17.3	15.3	26.8	6.0	
17.7	6.1	27.4	13.0	
19.3	20.0	27.7	5.4	
19.4	24.0	27.8	8.4	
19.7	27.1	28.2	5.7	
20.5	100.0	28.4	7.5	
20.9	14.0	29.2	11.3	30

【 0 3 8 2 】

【表 5 2】

表 4 3. 化合物Iのビス水素化物のサンプルおよび結晶データ

実験式	$C_{21}H_{23}F_3N_6O_2, 2(H_2O)$		
式量	484.49		
温度	100(1) K		
波長	1.5418 Å		
結晶サイズ	0.08 x 0.07 x 0.01 mm		
晶相	無色の板状		10
結晶系	単斜晶系		
空間群	$P2_1$		
単位格子寸法	$a = 11.1219(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 8.0104(2)$ Å	$\beta = 91.610(2)^\circ$	
	$c = 25.5814(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$	
体積	2278.17(9) Å ³		
Z	4		
密度(算出)	1.413 Mg/m ³		20
吸収係数	0.993 mm ⁻¹		
F(000)	1016		

【 0 3 8 3 】

【表 5 3】

表 4 4. データ収集および構造精密化

回折計	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas	
線源	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α	
データ収集法	オメガスキャン	
データ収集のためのシータ範囲	8.88 to 74.50°	
指標範囲	$-13 \leq h \leq 13, -10 \leq k \leq 9, -31 \leq l \leq 31$	10
収集された反射	48161	
独立な反射	9119 [R(int) = 0.0533]	
独立な反射の適用範囲	99.4 %	
確認反射における変動	N/A	
吸収補正	等価物からの半経験的	
最大および最小の透過	1.00000および0.80978	
構造解析手法	直接	
構造解析プログラム	Bruker SHELXTL	20
精密化手法	F^2 に関する全行列の最小二乗	
精密化プログラム	Bruker SHELXTL	
最小化された関数	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ/制限/パラメータ	9119 / 1 / 660	
F^2 に対する適合度	1.030	
$\Delta/\sigma_{\max}$	0.001	
最終のR指標		
7404データ ; $I > 2\sigma(I)$	R1 = 0.0375, wR2 = 0.0865	
全データ	R1 = 0.0522, wR2 = 0.0956	30
重みづけスキーム	計算式 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0437P)^2 + 0.5115P]$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
完全な構造パラメータ	0.13(17)	
最大の回折 ピークおよびホール	0.223および-0.230 e Å ⁻³	

【0 3 8 4】

【表 5 4】

表 4 5. 原子座標および等価等方性原子変位パラメータ ($\text{\AA}^2$) $-U(\text{eq})$ は、
直交された U_{ij} テンソルのトレースの3分の1と規定される。

	x/a	y/b	z/c	U(eq)	
O3W	0.93684(19)	0.0100(4)	0.97204(8)	0.0279(5)	
O4W	0.43584(19)	0.8719(4)	0.47144(8)	0.0265(5)	
O5W	0.18106(19)	0.9861(4)	0.53593(8)	0.0245(5)	
O6W	0.32042(18)	0.3998(4)	0.96477(8)	0.0241(5)	10
分子A					
F1A	0.55820(16)	0.6954(3)	-0.05656(7)	0.0272(5)	
F2A	0.21051(15)	0.9176(3)	0.01535(6)	0.0310(5)	
F3A	0.23296(18)	0.8522(3)	-0.16609(6)	0.0383(5)	
O1A	0.69156(18)	0.8923(3)	0.19703(7)	0.0404(5)	
O2A	0.58255(19)	0.6132(3)	0.44781(8)	0.0215(5)	
N1A	0.4416(2)	0.7971(4)	0.03205(9)	0.0196(6)	
N2A	0.4499(2)	0.7035(4)	0.11997(8)	0.0165(5)	
N3A	0.3169(2)	0.5769(4)	0.06353(9)	0.0183(6)	
N4A	0.4187(2)	0.5362(4)	0.19726(9)	0.0170(5)	
N5A	0.2685(2)	0.3203(4)	0.18311(9)	0.0205(6)	20
N6A	0.3716(2)	0.3508(4)	0.26215(9)	0.0232(6)	
C1A	0.3866(3)	0.8058(4)	-0.01804(11)	0.0184(7)	
C2A	0.2716(3)	0.8683(5)	-0.02680(11)	0.0211(7)	
C3A	0.2170(3)	0.8820(5)	-0.07558(11)	0.0271(7)	
C4A	0.2835(3)	0.8378(5)	-0.11770(11)	0.0266(8)	
C5A	0.3992(3)	0.7775(5)	-0.11284(12)	0.0245(7)	
C6A	0.4472(3)	0.7607(4)	-0.06283(11)	0.0191(6)	
C7A	0.3998(2)	0.6932(4)	0.06968(11)	0.0168(6)	
C8A	0.3955(2)	0.5777(4)	0.14784(10)	0.0157(6)	
C9A	0.3128(2)	0.5023(5)	0.11316(10)	0.0162(6)	
C10A	0.2495(3)	0.3700(5)	0.13355(10)	0.0200(6)	30
C11A	0.3518(2)	0.4050(4)	0.21269(10)	0.0171(6)	
C12A	0.4554(3)	0.4296(4)	0.29884(10)	0.0183(6)	
C13A	0.4761(3)	0.3112(5)	0.34478(12)	0.0259(8)	
C14A	0.5582(3)	0.3859(5)	0.38736(11)	0.0240(7)	
C15A	0.5068(3)	0.5503(4)	0.40567(11)	0.0194(7)	
C16A	0.4943(3)	0.6722(4)	0.36008(11)	0.0203(7)	
C17A	0.4087(3)	0.5976(5)	0.31830(11)	0.0205(7)	
C18A	0.5296(3)	0.8324(5)	0.14171(11)	0.0212(7)	
C19A	0.4783(3)	0.9258(5)	0.18868(11)	0.0282(7)	
C20A	0.5889(3)	0.9490(5)	0.22506(11)	0.0436(9)	
C21A	0.6485(3)	0.7643(5)	0.16337(12)	0.0276(7)	40

【表 5 5】

表 4 5. 原子座標および等価等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2$)— $U(\text{eq})$ は、直交された U_{ij} テンソルのトレースの3分の1と規定される。

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
分子B				
F1B	1.05538(16)	0.1901(3)	0.44127(7)	0.0274(5)
F2B	0.71239(16)	-0.0409(3)	0.51571(7)	0.0338(5)
F3B	0.72750(18)	0.0249(3)	0.33400(6)	0.0384(5)
O1B	1.05513(19)	-0.1313(3)	0.71224(7)	0.0382(5)
O2B	1.08661(18)	0.2679(3)	0.94658(8)	0.0212(5)
N1B	0.9422(2)	0.0870(4)	0.53079(9)	0.0203(6)
N2B	0.9468(2)	0.1772(4)	0.61921(9)	0.0179(6)
N3B	0.8166(2)	0.3068(4)	0.56247(9)	0.0183(6)
N4B	0.9126(2)	0.3408(4)	0.69665(9)	0.0183(6)
N5B	0.7633(2)	0.5574(4)	0.68262(9)	0.0197(6)
N6B	0.8621(2)	0.5217(4)	0.76251(9)	0.0218(6)
C1B	0.8863(3)	0.0761(4)	0.48059(11)	0.0187(7)
C2B	0.7717(3)	0.0098(5)	0.47328(12)	0.0236(7)
C3B	0.7150(3)	-0.0068(5)	0.42469(11)	0.0256(7)
C4B	0.7805(3)	0.0411(5)	0.38235(11)	0.0259(8)
C5B	0.8948(3)	0.1042(5)	0.38592(11)	0.0243(7)
C6B	0.9443(3)	0.1222(4)	0.43570(11)	0.0198(7)
C7B	0.8998(3)	0.1883(4)	0.56851(11)	0.0167(6)
C8B	0.8924(3)	0.3015(4)	0.64683(11)	0.0170(6)
C9B	0.8108(2)	0.3800(5)	0.61232(10)	0.0176(6)
C10B	0.7467(2)	0.5094(5)	0.63245(10)	0.0198(6)
C11B	0.8459(3)	0.4711(4)	0.71241(11)	0.0180(7)
C12B	0.9506(3)	0.4440(4)	0.79838(10)	0.0185(7)
C13B	0.9065(3)	0.2764(5)	0.81869(11)	0.0207(7)
C14B	0.9946(3)	0.2052(4)	0.85996(11)	0.0183(7)
C15B	1.0085(3)	0.3296(5)	0.90452(10)	0.0187(7)
C16B	1.0595(3)	0.4928(5)	0.88544(11)	0.0202(7)
C17B	0.9747(3)	0.5664(5)	0.84330(11)	0.0233(8)
C18B	1.0235(2)	0.0451(4)	0.64125(11)	0.0178(7)
C19B	1.1375(3)	0.1082(5)	0.67104(11)	0.0262(7)
C20B	1.1417(3)	0.0007(5)	0.71997(12)	0.0471(8)
C21B	0.9600(3)	-0.0587(5)	0.68266(11)	0.0263(7)

10

20

30

【 0 3 8 6 】

【表 5 6】

表 4 6. 水素原子座標および等方性原子変位パラメータ ($\text{\AA}^2$)

	x/a	y/b	z/c	U	
H3WA	0.865(3)	0.062(5)	0.9692(13)	0.042	
H3WB	0.936(3)	-0.044(5)	1.0007(14)	0.042	
H4WA	0.428(3)	0.961(5)	0.4943(14)	0.040	
H4WB	0.357(3)	0.858(5)	0.4652(12)	0.040	
H5WA	0.246(3)	1.053(5)	0.5407(13)	0.037	10
H5WB	0.185(3)	0.945(5)	0.5073(14)	0.037	
H6WA	0.308(3)	0.455(5)	0.9942(14)	0.036	
H6WB	0.253(3)	0.358(5)	0.9612(13)	0.036	
分子A					
H ₂ OA	0.549(4)	0.694(8)	0.460(2)	0.078(14)	
H1NA	0.517(3)	0.845(5)	0.0366(13)	0.042(11)	
H6NA	0.329(2)	0.278(4)	0.2736(10)	0.009(7)	
H3A	0.1365	0.9205	-0.0799	0.033	
H5A	0.4440	0.7488	-0.1426	0.029	
H10A	0.1915	0.3135	0.1121	0.024	20
H12A	0.5335	0.4479	0.2813	0.022	
H13A	0.5123	0.2064	0.3320	0.031	
H13B	0.3976	0.2830	0.3599	0.031	
H14A	0.5656	0.3075	0.4172	0.029	
H14B	0.6394	0.4042	0.3735	0.029	
H15A	0.4250	0.5289	0.4194	0.023	
H16A	0.5741	0.6928	0.3451	0.024	
H16B	0.4622	0.7800	0.3725	0.024	
H17A	0.3282	0.5820	0.3331	0.025	
H17B	0.4004	0.6760	0.2885	0.025	
H18A	0.5466	0.9152	0.1136	0.025	30
H19A	0.4437	1.0348	0.1779	0.034	
H19B	0.4156	0.8589	0.2057	0.034	
H20A	0.5986	1.0681	0.2347	0.052	
H20B	0.5802	0.8830	0.2575	0.052	
H21A	0.6362	0.6592	0.1829	0.033	
H21B	0.7052	0.7434	0.1350	0.033	

【0 3 8 7】

【表 5 7】

表 4 6. 水素原子座標および等方性原子変位パラメータ(Å²)

	x/a	y/b	z/c	U	
分子B					
H ₂ OB	1.050(3)	0.180(5)	0.9588(13)	0.025	
H1NB	1.024(3)	0.073(4)	0.5329(10)	0.018(8)	
H6NB	0.821(3)	0.623(6)	0.7722(15)	0.061(14)	10
H3B	0.6355	-0.0490	0.4208	0.031	
H5B	0.9378	0.1339	0.3557	0.029	
H10B	0.6895	0.5664	0.6107	0.024	
H12B	1.0270	0.4260	0.7795	0.022	
H13C	0.8977	0.1969	0.7892	0.025	
H13D	0.8266	0.2910	0.8342	0.025	
H14C	0.9638	0.0978	0.8733	0.022	
H14D	1.0736	0.1845	0.8443	0.022	
H15B	0.9273	0.3516	0.9188	0.022	
H16C	1.1398	0.4737	0.8709	0.024	
H16D	1.0686	0.5720	0.9150	0.024	20
H17C	0.8975	0.5966	0.8592	0.028	
H17D	1.0107	0.6697	0.8293	0.028	
H18B	1.0482	-0.0305	0.6124	0.021	
H19C	1.2101	0.0914	0.6502	0.031	
H19D	1.1304	0.2280	0.6799	0.031	
H20C	1.2232	-0.0465	0.7257	0.057	
H20D	1.1215	0.0684	0.7509	0.057	
H21D	0.9099	0.0132	0.7048	0.032	
H21C	0.9083	-0.1455	0.6661	0.032	

30

(実施例 1 3 段階 1、非盲検、単一施設試験による、健康な対象における化合物 I の薬物動態への性別、年齢および食物の影響評価)

方法：これは、非盲検試験であり、優れた臨床診療 (G C P) に適合した単一試験施設において行なわれる。適任である、36 人の健康な男性対象および女性対象を登録し、以下の 3 つのグループに割り当てた：

グループ 1 - 18 ~ 55 歳の合計 12 人の女性 (グループ 2 における対象と ± 5 年で年齢の釣り合いが取れており、± 10 % で体重の釣り合いが取れている)

グループ 2 - 18 ~ 55 歳の合計 12 人の男性 (グループ 1 における対象と ± 5 年で年齢の釣り合いが取れており、± 10 % で体重の釣り合いが取れている)

グループ 3 - 65 ~ 85 歳の合計 12 人の男女 (グループ 1 および 2 における対象と体重および性別の釣り合いが取れている。少なくともそれぞれの性の対象は 3 人である。)
グループ 3 における七人の対象は 70 歳以上であり、それら対象の 2 人は、75 歳よりも年上である。

【0388】

グループ 1 (健康な女性) およびグループ 3 (年配の男女)：対象を、投与から 21 日以内にスクリーニングし、適任である対象は、-1 日目 (つまり、少なくとも投与前 12 時間) において、基礎評価および適任性の確認のため、試験施設に入ることが許可された。100 mg の化合物 I を単回経口投与において、1 日目に投与され、その後、少なくと

50

も 8 時間の絶食を夜通し行なった。対象は、試験手続の完了時の 3 日目の朝に試験施設から退出し、4、5 および 6 日目において P K 用の採血および安全評価のために戻ってきた。また、6 日目において試験終了 (E O S) 評価を行なった。対象は、E O S から 7 日～10 日の間に追訪のため、試験施設に戻ってきた。血液サンプルの系列を、化合物 I の血漿濃度の決定のために、投与前および投与後の 120 時間まで回収した。試験中、安全性を監視し、安全評価としては、A E 報告、身体検査、バイタルサイン測定、E C G および臨床試験安全試験が挙げられる。すべての A E および付随的な薬剤処理を、追跡試験を経て I C F が承認されたときから試験の間中評価し、記録した。

【0389】

グループ 2 (健康な男性) : グループ 2 の対象は、無作為、非盲検、単回投与、2 期間 (期間 1 および期間 2)、2 系列、2 つの方法のクロスオーバー設計による食物影響を評価する試験の一部に参加した。対象を、投与から 21 日以内にスクリーニングし、適任である対象は、-1 日目 (つまり、少なくとも投与前 12 時間) において、基礎評価および適任性の確認のため、試験施設に入ることが許可された。期間 1 の 1 日目において、少なくとも 8 時間の絶食を夜通し行なった後、ランダムコードに基づき、食物あり、あるいは食物なしのいずれか一方の条件で、100 mg の化合物 I を無作為で受け取った (6 人の対象は、食物ありの条件で化合物 I を受け取り、6 人の対象は、食物なしの条件で化合物 I を受け取った)。対象は、試験手続の完了時の 3 日目の朝に試験施設から退出し、4、5 および 6 日目において P K 用の採血および安全評価のために戻ってきた。

【0390】

人口統計学および他の基準指標 : 食物の影響、性別の影響および年齢の影響の評価に参加した対象に関する人口統計学のまとめを、表 47、表 48 および表 49 にそれぞれ示す。この試験には、19 人の男性および 17 人の女性が参加した。この試験に登録した 36 人の対象の平均年齢は、 52.1 ± 15.88 歳 (範囲 : 24 ~ 82 歳) であった。平均身長は、 168.76 ± 8.84 cm (範囲 : 148.8 ~ 186.8 cm) であった。平均体重は、 74.89 ± 8.63 kg (範囲 : 60.8 ~ 90.0 kg) であり、ヘ金 BMI は、 26.35 ± 2.90 kg/m² (範囲 : 21.2 ~ 31.0 kg/m²) であった。28 人の対象 (77.8%) が白人であり、7 人の対象 (19.4%) が黒人またはアフリカ系アメリカ人であり、1 人の対象 (2.8%) がアメリカインディアンまたはアラスカ原住民であった。

【0391】

【表 5 8】

表 4 7. 食品の影響の分析に関する人口統計学

	男性(群2) N = 12
人種	
白人 :	6
黒人またはアメリカ黒人 :	6
年齢(年)	
平均値±SD :	42.6 ± 10.59
範囲 :	24 - 55
身長(cm)	
平均値±SD :	176.55 ± 6.59
範囲 :	164.0 - 186.8
体重(kg)	
平均値±SD :	74.90 ± 7.955
範囲 :	65.1 - 84.6
BMI (kg/m ²)	
平均値±SD :	24.06 ± 2.63
範囲 :	21.2 - 30.3

10

20

【 0 3 9 2 】

30

【表 5 9】

表 4 8. 性別の影響の分析に関する人口統計学

	男性		女性	
	若年 N = 12	高年 N = 7	若年 N = 12	高年 N = 5
人種 :				
白人 :	6	7	10	5
黒人または アメリカ黒人 :	6	0	1	0
アメリカインディアン またはアラスカ原住民 :	0	0	1	0
年齢(年)				
平均値±SD :	42.6±10.59	71.3±5.12	42.8±9.33	70.2±6.10
範囲 :	24 - 55	66 - 82	28 - 55	65 - 80
身長(cm)				
平均値±SD :	176.55±6.59	170.80±6.19	163.34±6.21	160.18±5.50
範囲 :	164.0 - 186.8	160.5 - 178.5	148.8 - 173.5	154.5 - 166.5
体重(kg)				
平均値±SD :	74.90±7.95	82.23±5.94	74.02±8.71	66.72±6.02
範囲 :	65.1 - 84.6	71.2 - 90.0	60.8 - 84.6	61.0 - 73.2
BMI (kg/m ²)				
平均値±SD :	24.06±2.63	28.20±1.90	27.68±2.25	26.04±2.78
範囲 :	21.2 - 30.3	25.5 - 31.0	24.1 - 30.4	23.7 - 30.7

10

20

30

【 0 3 9 3 】

【表 6 0】

表 4 9 . 年齢の影響に関する分析

	若年 N = 24		高年 N = 12	
	男性 N = 12	女性 N = 12	男性 N = 7	女性 N = 5
人種 :				
白人 :	6	10	7	5
黒人または アメリカ黒人 :	6	1	0	0
アメリカインディアン または アラスカ原住民 :	0	1	0	0
年齢(年)				
平均値±SD :	42.6±10.59	42.8±9.33	71.3±5.12	70.2±6.10
範囲 :	24 - 55	28 - 55	66 - 82	65 - 80
身長(cm)				
平均値±SD :	176.55±6.59	163.34±6.21	170.80±6.19	160.18±5.50
範囲 :	164.0 - 186.8	148.8 - 173.5	160.5 - 178.5	154.5 - 166.5
体重(kg)				
平均値±SD :	74.90±7.95	74.02±8.71	82.23±5.94	66.72±6.02
範囲 :	65.1 - 84.6	60.8 - 84.6	71.2 - 90.0	61.0 - 73.2
BMI (kg/m ²)				
平均値±SD :	24.06±2.63	27.68±2.25	28.20±1.90	26.04±2.78
範囲 :	21.2 - 30.3	24.1 - 30.4	25.5 - 31.0	23.7 - 30.7

10～15日の投与間隔（つまり、期間1の投与日（1日目）から期間2の1日目まで、少なくとも10日、かつ15日以下）の後、対象は、期間2の－1日目（つまり、少なくとも投与前12時間）において、基礎評価および適任性の確認のため、試験施設に入ることが再度許可された。期間2の1日目において、割り当てられる処理を変更した。期間1において食物ありで化合物Iを受け取っていた対象は、期間2において食物なしで化合物Iを受け取った。期間1において食物なしで化合物Iを受け取っていた対象は、期間2において食物ありで化合物Iを受け取った。対象は、試験手続の完了時の3日目の朝に試験施設から退出し、4、5および6日目においてPK用の採血および安全評価のために戻ってきた。また、期間2の6日目においてEOS評価を行なった。対象はEOSから7日～10日の間に追訪のため、試験施設に戻ってきた。それぞれの試験期間において、血液サンプルの系列を、化合物Iの血漿濃度の決定のために、投与前および投与後の12

0 時間まで回収した。試験中、安全性を監視し、安全評価としては、A E 報告、身体検査、バイタルサイン測定、E C G および臨床試験安全試験が挙げられる。すべての A E および付随的な薬剤処理を、追跡試験を経て I C F が承認されたときから試験の間中評価し、記録した。

【0394】

化合物 I の P K への年齢および性別の影響を、絶食状態で化合物 I が投与されたすべての健康な対象のデータを用いて、評価した（グループ 1、絶食条件下のグループ 2、およびグループ 3）。化合物 I の P K への食物の影響を、クロスオーバー法における絶食および摂食状態で化合物 I が投与されたグループ 2 における健康な男性対象のデータを用いて、評価した。

10

【0395】

グループ 1、2（両試験期間）および 3 において、対象の血液サンプルを、投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12、24、36、48、72、96 および 120 時間において採取した。好ましい P K サンプル採取ウィンドウを試験開始前に、試験所に提供する。P K サンプルの採取、取り扱い、加工、保存および搬送に関する明確な指示を、別々で、独立型の P K Manual を介して、試験所に提供する。それぞれの時点において、約 5 mL の血液を前冷却した K₂-EDTA 管に採取した。採血は 30 分以内であり、それぞれのサンプルを、血漿を得るため、4℃において 10 分間、1,500 g（3,000 rpm）において遠心分離した。血漿を 2 つのアリコートに分け、2 つのポリプロピレン管に移した（1 つの管当たり約 1 mL の血漿）。採血は 60 分以内であり、血漿サンプルを -70℃ の冷凍庫に移動し、それらが生物分析試験室に搬送されるまで保存した。化合物 I について、血漿サンプルを高感度液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。

20

【0396】

薬物動態：以下の非コンパートメント P K パラメータを、WinNonlin（Professional Version 5.1.1）を用いて、血漿濃度-時間データから算出した。実際のサンプリング時間を計算に用いた：

AUC_{0-t} ：時間 0～時間 t までの血漿濃度-時間曲線の下にある面積（t は最終計測可能時点）

$AUC_{0-\infty}$ ：挿入された時間 0 から無限大までの血漿濃度-時間曲線の下にある面積

30

C_{max} ：観察された最大血漿濃度

T_{max} ：観察された最大血漿濃度の時点

$t_{1/2}$ ：血漿中の末梢排出半減期の推定値

CL/F：経口投与時の見かけの総血漿の清澄性

V_Z/F：経口投与時の分配の見かけの総容積。

【0397】

100 mg の単回経口投与後の化合物 I の P K プロファイルを、食物、年齢および性別の影響を評価することにより明らかにし、比較した。一般的に、化合物 I の P K は、急速吸収（絶食状態で 1～2 時間の中央値 T_{max} ；食物ありで 4 時間）し、比較的遅く排出（約 23～34 時間に及ぶ $t_{1/2}$ の平均値）された、健康な対象における前試験において観察されたそれと同様であった。

40

【0398】

食物あり、あるいは食物なしで、100 mg の化合物 I を単回経口投与した後、中央値 T_{max} は、絶食状態における 1 時間から、摂食状態における 4 時間まで増加した。化合物 I が食物ありで与えられた場合、化合物 I の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の相乗平均値は、それぞれ 16177.79 ng*時間/mL および 571.69 ng/mL であり、食物なしも比較すると、それぞれ 15584.10 ng*時間/mL および 658.46 ng/mL であった。100 mg の化合物 I を若い、あるいは、年配の対象に単回経口投与した場合、P K パラメータ（相乗平均）は、化合物 I の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の

50

それぞれで、両方の年齢のグループにおいて似た値であり、若い対象では14398.28 ng*時間/mLおよび602.02 ng/mLであり、年配の対象では14239.14 ng*時間/mLおよび648.81 ng/mLであった。中央値 T_{max} は、両方のグループにおいて約1.5時間であった。100mgの化合物Iを男性および女性に単回経口投与した後、化合物Iの全身ばくろは、2つの性別の間で比較可能であり、化合物Iの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} のそれぞれについて、男性では14983.12 ng*時間/mLおよび645.79 ng/mLであり、女性では13663.99 ng*時間/mLおよび586.80 ng/mLであった。中央値 T_{max} は、男性および女性において、それぞれ1.5および2.0時間であった。

【0399】

【表61】

10

表50. 薬物動態パラメータ

群1	N	AUC_{0-t} (ng*時間/mL)	AUC_{0-inf} (ng*時間/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	CL/F (mL/分)	V_z/F (L)
		12	12	12	12	12	12	12
	平均値	13045.64	13783.07	594.36	2.59	25.78	129.76	275.30
	SD	3201.05	3871.12	222.01	1.90	9.29	35.91	91.88
	SE	924.06	1117.50	64.09	0.55	2.68	10.37	26.52
	CV%	24.5	28.1	37.4	73.4	36.0	27.7	33.4
	相乗平均	12680.52	13302.69	550.41	2.19	24.42	125.29	264.89
	相乗CV%	25.6	28.4	45.3	60.5	34.9	28.4	27.7
	中央値	12571.98	12954.65	639.65	2.00	26.33	128.72	241.37
	最小値	7869.39	8296.41	256.90	1.00	14.67	80.33	188.44
	最大値	18237.04	20746.86	1017.00	8.00	48.63	200.89	537.44

20

30

40

【0400】

【表 6 2】

表 5 0 . 薬物動態パラメータ

		AUC _{0-t} (ng * 時間/mL)	AUC _{0-inf} (ng * 時間/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	CL/F (mL/分)	Vz/F (L)
群2 空腹時	N	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	14741.80	15993.48	684.25	1.42	32.99	110.39	307.70
	SD	3192.36	3479.60	178.82	0.56	8.77	32.33	87.16
	SE	921.55	1004.47	51.62	0.16	2.53	9.33	25.16
	CV%	21.7	21.8	26.1	39.3	26.6	29.3	28.3
	相乗平均	14376.45	15584.10	658.46	1.33	31.97	106.95	295.96
	相乗CV%	24.8	25.4	31.3	38.0	26.5	25.4	30.3
	中央値	14921.75	16352.16	704.95	1.00	31.14	101.97	305.95
	最小値	7906.69	8397.22	349.00	1.00	21.25	81.09	177.33
	最大値	19176.18	20554.44	924.00	2.50	49.99	198.48	452.26
群2 摂食後	N	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	15057.83	16538.73	582.41	4.00	34.83	105.71	314.04
	SD	2984.99	3391.01	120.23	1.41	10.84	27.36	108.88
	SE	861.69	978.90	34.71	0.41	3.13	7.90	31.43
	CV%	19.8	20.5	20.6	35.4	31.1	25.9	34.7
	相乗平均	14744.60	16177.79	571.69	3.81	33.59	103.02	299.51
	相乗CV%	22.7	23.1	20.1	32.4	27.5	23.1	31.8
	中央値	15540.80	16631.59	556.80	4.00	34.08	100.23	278.38
	最小値	8304.73	9286.64	432.50	2.00	23.43	79.47	203.52
	最大値	19837.09	20972.93	817.90	8.00	64.60	179.47	571.23

【 0 4 0 1】

10

20

30

【表 6 3】

表 5 0 . 薬物動態パラメータ

	N	AUC ₀₋₄ (ng * 時間/mL)	AUC _{0-inf} (ng * 時間/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	CL/F (mL/分)	Vz/F (L)
群3 男性								
N	7	7	7	7	7	7	7	7
平均値		13896.05	14492.26	678.47	1.93	23.58	123.50	235.95
SD		3606.17	3892.69	248.88	1.13	6.91	37.66	44.43
SE		1363.00	1471.30	94.07	0.43	2.61	14.23	16.79
CV%		26.0	26.9	36.7	58.8	29.3	30.5	18.8
相乗平均		13467.74	14006.29	624.63	1.70	22.56	119.00	232.41
相乗CV%		28.1	29.6	50.9	56.6	34.5	29.5	18.9
中央値		14895.20	15372.97	796.60	1.50	26.80	108.42	219.20
最小値		8829.53	8958.19	260.80	1.00	12.73	87.29	179.57
最大値		18415.05	19094.08	880.50	4.00	31.60	186.05	297.22
群3 女性								
N	5	5	5	5	5	5	5	5
平均値		14519.99	15166.06	832.02	2.02	25.84	119.06	268.64
SD		4388.19	4786.99	473.26	0.83	6.29	37.85	121.76
SE		1962.46	2140.81	211.65	0.37	2.81	16.93	54.45
CV%		30.2	31.6	56.9	41.0	24.3	31.8	45.3
相乗平均		13981.33	14571.65	684.24	1.88	25.17	114.38	249.20
相乗CV%		31.9	32.6	91.3	46.8	26.7	32.6	44.2
中央値		13777.13	14030.00	932.80	2.00	29.81	118.79	203.89
最小値		9078.62	9470.65	203.90	1.00	17.51	75.10	174.19
最大値		20564.58	22193.62	1271.00	3.12	31.37	175.98	454.33

【表 6 4】

表 5 0 . 薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₄ (ng * 時間/mL)	AUC _{0-inf} (ng * 時間/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	CL/F (mL/分)	V _z /F (L)
群3 すべて	N	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	14156.03	14773.01	742.45	1.97	24.52	121.65	249.57
	SD	3768.13	4088.83	348.54	0.98	6.47	36.05	82.16
	SE	1087.77	1180.34	100.62	0.28	1.87	10.14	23.72
	CV%	26.6	27.7	46.9	49.6	26.4	29.6	32.9
	相乗平均	13679.40	14239.14	648.81	1.77	23.61	117.05	239.26
	相乗CV%	28.3	29.4	64.6	50.4	30.6	29.4	29.9
	中央値	14336.17	14701.49	798.70	1.50	27.06	113.61	215.02
	最小値	8829.53	8958.19	209.30	1.00	12.73	75.10	174.19
	最大値	20564.58	22193.62	1271.00	4.00	31.60	186.05	454.33
群 1&2 空腹時	N	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	13893.72	14888.27	639.30	2.00	29.39	120.07	291.50
	SD	3244.25	3772.56	202.42	1.50	9.57	34.85	89.14
	SE	662.23	770.07	41.32	0.31	1.95	7.11	18.19
	CV%	23.4	25.3	31.7	74.6	32.6	29.0	30.6
	相乗平均	13501.88	14398.28	602.02	1.71	27.94	115.75	279.99
	相乗CV%	25.5	27.6	39.1	56.8	33.5	27.6	29.0
	中央値	13886.76	14568.72	661.75	1.52	28.63	114.47	262.90
	最小値	7869.39	8296.41	256.90	1.00	14.67	80.33	177.33
	最大値	19176.18	20746.86	1017.00	8.00	49.99	200.89	537.44

【 0 4 0 3】

10

20

30

40

【表 6 5】

表 5 0 . 薬物動態パラメータ

		AUC _{0-t} (ng * 時間/mL)		AUC _{0-inf} (ng * 時間/mL)		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	CL/F (mL/分)	V _z /F (L)
		19	19	19	19	19	19	19	19	19
すべての 男性 空腹時	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	平均値	14430.21	15440.40	682.12	1.61	29.52	281.27	115.22	33.96	81.02
	SD	3276.95	200.49	46.00	0.19	2.11	18.59	7.79	29.5	28.8
	SE	751.78	827.29	23.4	51.5	31.2	270.74	111.24	26.7	28.8
	CV%	22.7	23.4	29.4	1.45	28.12	270.74	111.24	26.7	28.8
	相乗平均	14034.74	14983.12	645.79	1.45	28.12	270.74	111.24	26.7	28.8
	相乗CV%	25.5	26.7	38.0	45.7	33.9	261.52	104.32	81.09	177.33
	中央値	14895.20	15977.10	733.80	1.50	29.17	261.52	104.32	81.09	177.33
	最小値	7906.69	8397.22	260.80	1.00	12.73	177.33	81.09	198.48	452.26
	最大値	19176.18	20554.44	924.00	4.00	49.99	452.26	198.48		
すべての 女性	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	平均値	13479.27	14189.83	664.26	2.42	25.80	273.34	126.62	35.64	97.57
	SD	3512.57	4056.27	319.90	1.65	8.32	23.66	8.64	28.1	35.7
	SE	851.92	983.79	77.59	0.40	2.02	23.66	8.64	28.1	35.7
	CV%	26.1	28.6	48.2	68.1	32.3	260.18	121.97	28.9	31.8
	相乗平均	13050.01	13663.99	586.80	2.09	24.64	260.18	121.97	28.9	31.8
	相乗CV%	26.9	28.9	58.0	55.6	31.8	239.94	125.89	75.10	174.19
	中央値	12613.73	13238.69	643.50	2.00	27.22	239.94	125.89	75.10	174.19
	最小値	7869.39	8296.41	203.90	1.00	14.67	174.19	75.10	200.89	537.44
	最大値	20564.58	22193.62	1271.00	8.00	48.63	537.44	200.89		

食物の影響：グループ 2（18～55歳の男性対象）における化合物 I の血漿 PK パラメータを、食物あり、および食物なしでの投与の場合に、化合物 I の PK への食物の影響を評価するために用いた。AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} および C_{max} への食物の影響を、母数効果およびランダム効果としての系列内の対象として、処理、系列および期間での分散分析モデル（ANOVA）を用いて、自然対数データを分析した。この ANOVA より、相乗平均、相乗平均のパーセント率、および相乗平均の割合に対する 90% の信頼区画（CI）を得た。T_{max} については、非母数分析を用いて、2つの処理の平均差を得た。

【0404】

10

20

30

40

50

食物あり、あるいは食物なしで、100mgの化合物Iを単回経口投与した後、中央値 T_{max} は、絶食状態における1時間から、摂食状態における4時間まで増加し、薬物吸収速度は、食物により低下することを示した。しかし、化合物Iの全体ばくろおよび $t_{1/2}$ （相乗平均）は、食物の摂取により影響を受けないようであった（表51を参照）。

【0405】

【表66】

表51. 食品の影響：化合物Iの血漿PKパラメータの相乗平均(相乗CV%)

パラメータ	100mgの化合物I、空腹時 (N = 12)	100mgの化合物I、摂食後 (N = 12)
T_{max} (時間) ^a	1.00 (1.00-2.50)	4.00 (2.00-8.00)
C_{max} (ng/mL)	658.46 (31.3)	571.69 (20.1)
AUC_{0-t} (ng*時間/mL)	14376.45 (24.8)	14744.60 (22.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*時間/mL)	15584.10 (25.4)	16177.79 (23.1)
$t_{1/2}$ (時間)	31.97 (26.5)	33.59 (27.5)

10

20

グループ2からの対象の薬物動態パラメータは、分析に含まれる。その結果を、表52および表53に示す。相乗平均の割合（摂食／絶食）に対する90%CIは、 AUC_{0-t} において（97.3、108.1）であり、 $AUC_{0-\infty}$ において（98.5、109.4）であり、 C_{max} において（71.6、105.3）であった。2つの処理（摂食－絶食）の平均差の90%CIは（2.00、3.00）であった（p値＝0.0005）。

【0406】

【表 6 7】

表 5 2. 群2の化合物Iの $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$

パラメータ	処理	N	相乗平均	相乗平均の %比	相乗平均の比の 90%CI	対象間 CV%
AUC_{0-t} (時間*ng/mL)	化合物I 摂食後	12	14744.6	102.6	(97.3, 108.1)	7.1
	化合物I 空腹時	12	14376.4			
$AUC_{0-\infty}$ (時間*ng/mL)	化合物I 摂食後	12	16177.8	103.8	(98.5, 109.4)	7.1
	化合物I 空腹時	12	15584.1			
$C_{\max}$ (ng/mL)	化合物I 摂食後	12	571.7	86.8	(71.6, 105.3)	26.5
	化合物I 空腹時	12	658.5			

10

20

【0 4 0 7】

【表 6 8】

表 5 3. 食品の影響の統計分析：群2の化合物Iの $T_{\max}$

パラメータ	処理	N	中央値	中央値の 差異	中央値の差異の 90%CI	P値
$T_{\max}$ (時間)	化合物I 摂食後	12	4.00	2.50	(2.00, 3.00)	0.0005
	化合物I 空腹時	12	1.50			

30

年齢および性別の影響：グループ 1、グループ 2（絶食条件下のみ）およびグループ 3 からの血漿 PK パラメータのデータを、年齢および性別の影響を評価するために用いた。

40

【0 4 0 8】

表 5 4 に示されている結果は、100 g の化合物 I を若い健康な対象および年配の健康な対象に投与した場合に、PK パラメータが両方の年齢のグループにおいて同様であったことを示す。

【0 4 0 9】

【表 6 9】

表 5 4 . 年齢の影響：化合物Iの血漿PKパラメータの相乗平均(相乗CV%)

パラメータ	100mgの化合物I、若年 (N = 24)	100mgの化合物I、高年 (N = 12)
$T_{\max}$ (時間) ^a	1.52 (1.00-8.00)	1.50 (1.00-4.00)
$C_{\max}$ (ng/mL)	602.02 (39.1)	648.81 (64.6)
AUC_{0-t} (ng*時間/mL)	13501.88 (25.5)	13679.40 (28.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*時間/mL)	14398.28 (27.6)	14239.14 (29.4)
$t_{1/2}$ (時間)	27.94 (33.5)	23.61 (30.6)

10

グループ 1、グループ 2（絶食条件下のみ）およびグループ 3 からの対象の薬物動態パラメータは、統計分析に含まれる。分散分析（ANOVA）を、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ の自然対数に関して行なった。モデルは、年齢、性別および母体効果としての年齢と性別との相互作用を含んでいた。年齢と性別との相互作用を、0.05の有意レベルにおいて試験した。年齢と性別との相互作用は、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ にとって統計的に有意ではないため、年配の対象と若い対象との比較は、年齢の主効果に基づいていた。非母数法（Hodges-Lehmann estimate および Wilcoxon rank-sum test）を用いて、年配の対象および若い対象間の $T_{\max}$ を比較した。結果を、表 5 5 および表 5 6 に示す。相乗平均の割合（年配－若い）に対する 90% CI は、 AUC_{0-t} において（86.7、119.1）であり、 $AUC_{0-\infty}$ において（84.0、117.3）であり、 $C_{\max}$ において（82.0、143.8）であった。2つの年齢グループ間の平均差の 90% CI は -0.5、0.5 であった（p 値 = 0.7821）。

20

【0 4 1 0】

30

【表 7 0】

表 5 5 . 年齢の影響の統計分析：化合物Iの $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$

パラメータ	年齢群	N	相乗平均	相乗平均の %比	相乗平均の比の 90%CI
AUC_{0-t} (時間*ng/mL)	高年	12	13722.1	101.6	(86.7, 119.1)
	若年	24	13501.9		
$AUC_{0-\infty}$ (時間*ng/mL)	高年	12	14286.2	99.2	(84.0, 117.3)
	若年	24	14398.3		
$C_{\max}$ (ng/mL)	高年	12	653.8	108.6	(82.0, 143.8)
	若年	24	602.0		

40

【0 4 1 1】

50

【表 7 1】

表 5 6. 年齢の影響の統計分析：化合物Iの C_{max}

パラメータ	年齢群	N	中央値	中央値の 差異	中央値の差異の 90%CI	P値
T_{max} (時間)	高年	12	2.00	0	(-0.50, 0.50)	0.7821
	若年	24	1.75			

10

男性および女性への100mgの化合物Iの単回経口投与に続いて、化合物IのPKパラメータは、表57に示すように同様であった。

【0412】

【表 7 2】

表 5 7. 性別の影響：化合物Iの血漿PKパラメータの相乗平均(相乗CV%)

パラメータ	100mgの化合物I、男性 (N = 19)	100mgの化合物I、女性 (N = 17)
T_{max} (時間) ^a	1.50 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-8.00)
C_{max} (ng/mL)	645.79 (38.0)	586.80 (58.0)
AUC_{0-t} (ng*時間/mL)	14034.74 (25.5)	13050.01 (26.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*時間/mL)	14983.12 (26.7)	13663.99 (28.9)
$t_{1/2}$ (時間)	28.12 (33.9)	24.64 (31.8)

20

30

性別の影響を、年齢の影響の分析の場合と同じデータおよび同じ統計手法を用いて、分析した。年齢と性別との相互作用は、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} にとって統計的に有意ではないため、男性および女性との比較は、性別の主効果に基づいていた。結果を、表58および表59に示す。相乗平均の割合（女性－男性）に対する90%CIは、 AUC_{0-t} において（81.7、112.1）であり、 $AUC_{0-\infty}$ において（79.1、111.4）であり、 C_{max} において（72.3、126.7）であった。2つの性別グループ間の平均差の90%CIは（0.00、1.00）であった（p値＝0.0207）。

40

【0413】

【表 7 3】

表 5 8. 性別の影響の統計分析：化合物Iの $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$

パラメータ	性別	N	相乗平均	相乗平均の %比	相乗平均の比の 90%CI
AUC_{0-t} (時間*ng/mL)	女性	17	13315.0	95.7	(81.7, 112.1)
	男性	19	13914.7		
$AUC_{0-\infty}$ (時間*ng/mL)	女性	17	13922.7	94.2	(79.7, 111.4)
	男性	19	14774.1		
$C_{\max}$	女性	17	613.7	95.7	(72.3, 126.7)
(ng/mL)	男性	19	643.1		

10

【 0 4 1 4 】

【表 7 4】

20

表 5 9. 性別の影響の統計分析：化合物Iの $T_{\max}$

パラメータ	性別	N	中央値	中央値の 差異	中央値の差異の 90%CI	P値
$T_{\max}$ (時間)	女性	17	2.06	0.5	(0.00, 1.00)	0.0207
	男性	19	1.50			

30

全体として、化合物 I の PK について、食物、年齢または性別の臨床的に関係する効果はなかった。化合物 I は、すべての年齢グループ、何れの性別、ならびに本試験での絶食および摂食条件下での投与時の対象に耐受性を示した。

【 0 4 1 5 】

本発明は、特定の実施形態について説明されている一方において、種々の変更および変形は、特許請求の範囲に規定されている通りの本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに、なされ得ることが当業者にとって明らかである。また、そのような変形は、添付の特許請求の範囲の範囲に包含されていると意図されている。参照によってその開示内容の全体が本明細書に援用される多くの参考文献が、引用されている。

40

【図 1】

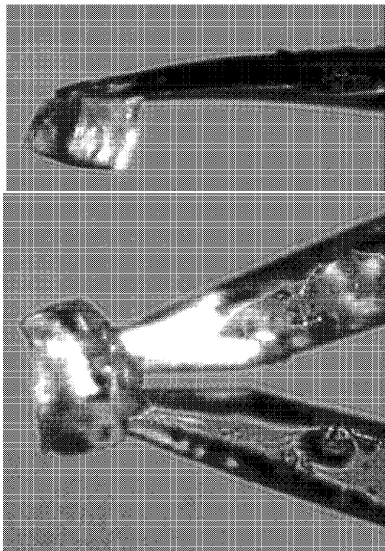


FIG. 1

【図 2 A】

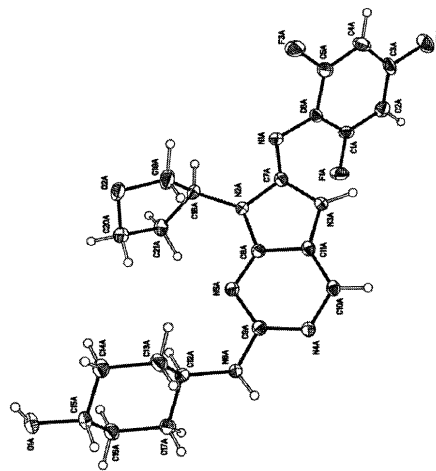


FIG. 2A

【図 2 B】

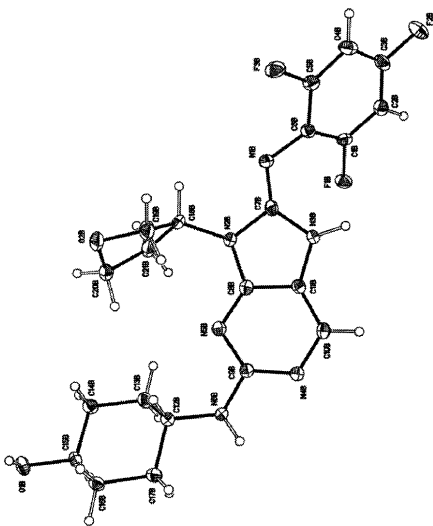


FIG. 2B

【図 2 C】

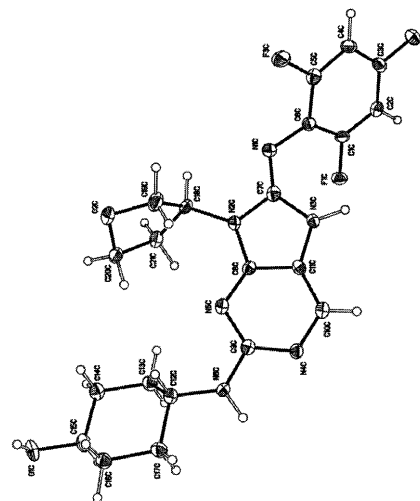
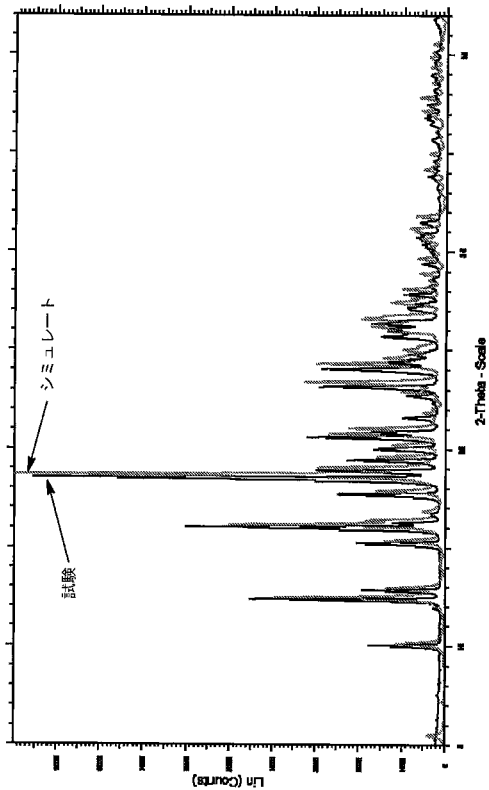
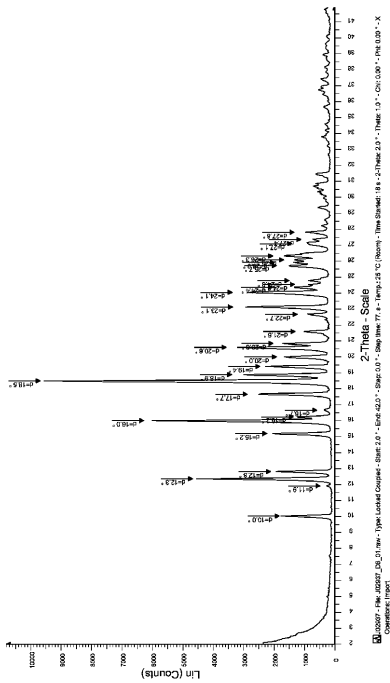


FIG. 2C

【図 3】



【図 4】



【図 7】

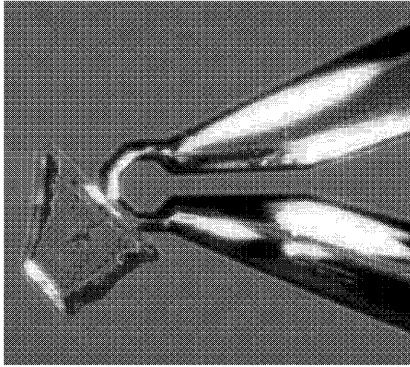


FIG. 7

【図 8 A】

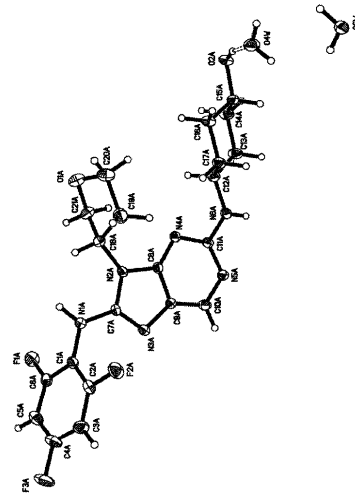


FIG. 8A

【図 8 B】

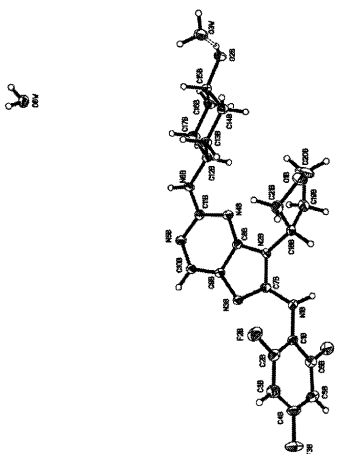
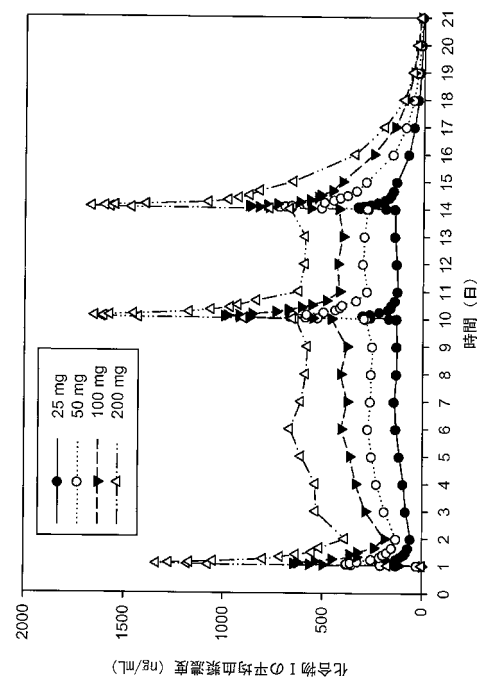
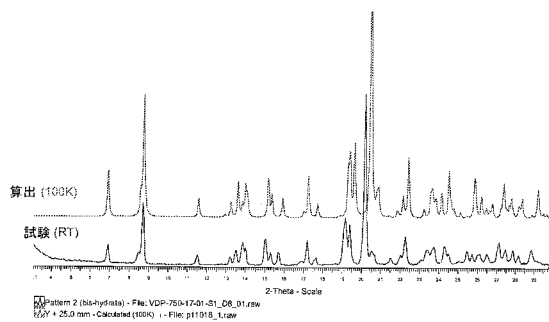


FIG. 8B

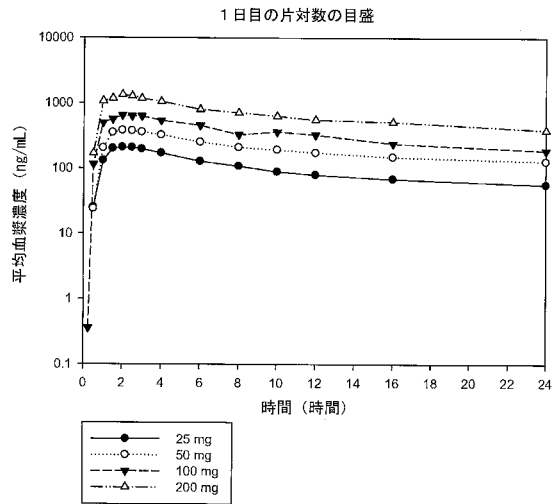
【図 10】



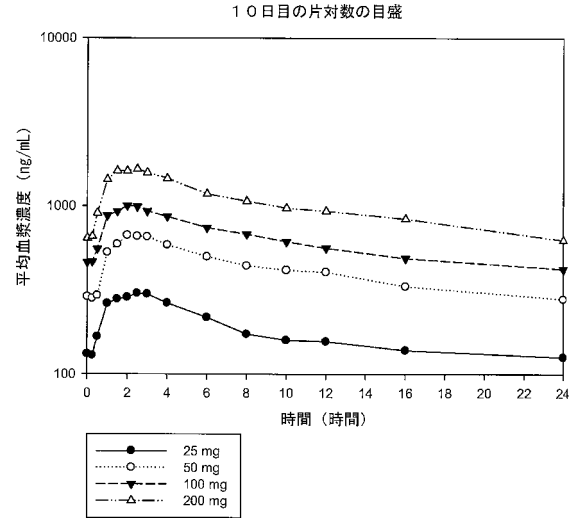
【図 9】



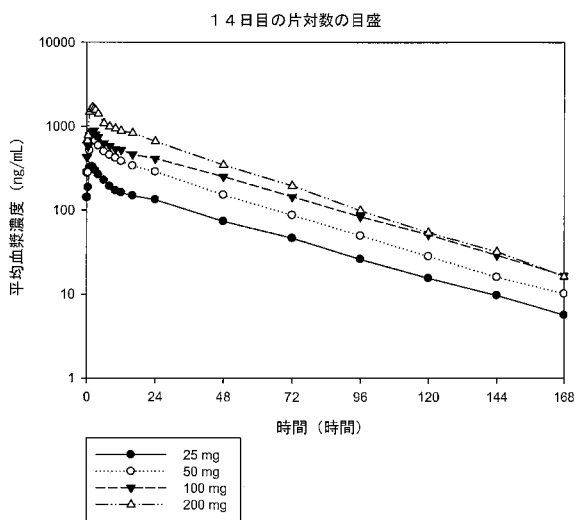
【図 1 1 A】



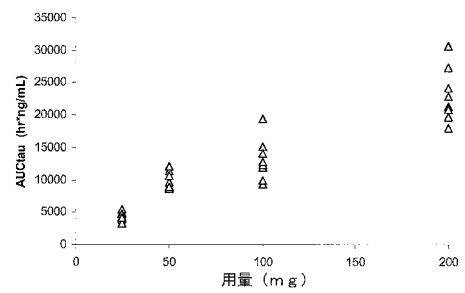
【図 1 1 B】



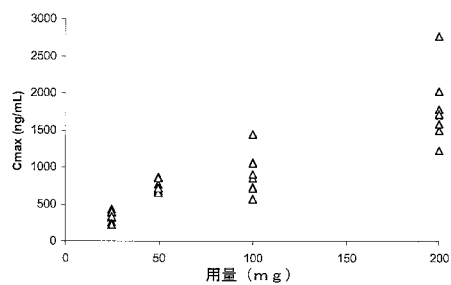
【図 1 1 C】



【図 1 2 B】



【図 1 2 A】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/057460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K31/505
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/057252 A2 (SIGNAL PHARM LLC [US]; BEAUCHAMPS MARIE G [US]; HILGRAF ROBERT [US]; K) 15 May 2008 (2008-05-15) cited in the application the whole document paragraph [0140] - paragraph [0156]	1-50
A	TOBYN M J ET AL: "Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 19980715 NL LNKD- DOI:10.1016/S0378-5173(98)00127-6, vol. 169, no. 2, 15 July 1998 (1998-07-15) , pages 183-194, XP002666510, ISSN: 0378-5173 the whole document	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 January 2012

Date of mailing of the international search report

17/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sproll, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/057460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008057252 A2	15-05-2008	AU 2007318132 A1	15-05-2008
		CA 2667345 A1	15-05-2008
		CN 101568544 A	28-10-2009
		EP 2076516 A2	08-07-2009
		JP 2010507673 A	11-03-2010
		KR 20090084891 A	05-08-2009
		NZ 576347 A	28-10-2011
		US 2009048275 A1	19-02-2009
		WO 2008057252 A2	15-05-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	9/28
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
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	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
		A 6 1 P	13/12

(31)優先権主張番号 61/406,292

(32)優先日 平成22年10月25日(2010.10.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. PYREX

(72)発明者 リャン, シャオツォン

アメリカ合衆国, 0 8 8 2 0 ニュージャージー州, エディソン, エリソン アヴェニュー 2 2

(72)発明者 トゥティノ, アンソニー

アメリカ合衆国, 0 7 9 7 4 ニュージャージー州, ニュー プロヴィデンス, ヒクソン ドライブ 1 0 4

Fターム(参考) 4C076 AA44 AA53 BB01 CC05 CC07 CC26 CC27 DD41C DD67A EE31A
EE32B FF01 FF70 GG04 GG11
4C086 AA01 AA02 CB07 GA16 MA03 MA05 MA35 MA37 NA11 NA20
ZA02 ZA59 ZA62 ZA66 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07

ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC06 ZC21 ZC35