

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7203083号

(P7203083)

(45)発行日 令和5年1月12日(2023.1.12)

(24)登録日 令和4年12月28日(2022.12.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12

請求項の数 17 (全199頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-502346(P2020-502346)

(86)(22)出願日 平成30年7月18日(2018.7.18)

(65)公表番号 特表2020-527575(P2020-527575 A)

(43)公表日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/042756

(87)国際公開番号 WO2019/018570

(87)国際公開日 平成31年1月24日(2019.1.24)

審査請求日 令和3年7月12日(2021.7.12)

(31)優先権主張番号 62/534,585

(32)優先日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 516026343

イグナイタ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
0 8 0 サウスサンフランシスコ ディー
エヌエイ ウェイ 1

(74)代理人 100106002

弁理士 正林 真之

(74)代理人 100120891

弁理士 林 一好

(74)代理人 100165157

弁理士 芝 哲央

(74)代理人 100126000

弁理士 岩池 満

(72)発明者 コダロス ジュニア ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エントレクチニブを含む薬学的組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド、酒石酸、およびラクトース、ヒプロメロース、クロスポビドン、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの 2 つ以上の任意の組み合わせを含む固体混合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと酒石酸との間のモル比が、約 0 . 5 ~ 約 2 である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態である、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記薬学的組成物が、約 2 5 m g ~ 約 8 0 0 m g の前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記薬学的組成物が開放容器において 40℃および 75%相対湿度で 3ヶ月間保存された後、前記 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約 2%未満が前記薬学的組成物において分解する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態であり、前記錠剤またはカプセルは、USP 装置タイプ I バスケット法において 50rpm で 500mL の酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5 の pH で、および約 37℃で試験した場合、前記 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約 30%が約 60 分で前記錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 7】

前記薬学的組成物が、マンニトールまたはイソマルトをさらに含む、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記薬学的組成物が、デンプンをさらに含む、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記薬学的組成物中の前記マンニトールまたはイソマルト対前記デンプンの重量対重量比が、約 1:1～約 3:1 である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 10】

前記薬学的組成物が、絶食状態の対象に投与された場合、前記対象における薬物動態プロファイルを提供し、前記対象の血漿中の前記 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、前記薬学的組成物の前記対象への前記投与後約 2 時間～6 時間である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記薬学的組成物が、対象に投与されたときに食物効果を示さない、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 12】

約 20 重量/重量%～約 60 重量/重量%の N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約 5 重量/重量%～約 20 重量/重量%の酒石酸、約 15 重量/重量%～約 35 重量/重量%のラクトース、約 1 重量/重量%～約 10 重量/重量%のヒプロメロース、約 1 重量/重量%～約 5 重量/重量%の微結晶セルロース、約 1 重量/重量%～約 10 重量/重量%のクロスポビドン、約 0.05 重量/重量%～約 5 重量/重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および約 0.1 重量/重量%～約 5 重量/重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 13】

約 40 重量/重量%～約 50 重量/重量%の N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約 10 重量/重量%～約 15 重量/重量%の酒石酸、約 25 重量/重量%～約 30 重量/重量%のラクトース、約 3 重量/重量%～約 5 重量/重量%のヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、約 2 重量/重量%～約 4 重量/重量%の微結晶セルロース、約 4 重量/重量%～約 7 重量/重量%のクロスポビドン、約 0.1 重量/重量%～約 1 重量/重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および約 0.5 重量/重量%～約 2 重量/重量%のステアリン酸マグ

50

ネシウムを含む、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

ラクトースが、無水ラクトースである、請求項 1 2 または 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の薬学的組成物を調製するための方法であって、

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド、無水ラクトース、ヒプロメロース、クロスボビドンの第 1 の部分、および酒石酸と一緒に添加し、ブレンドして、第 1 の混合物を形成することと、

前記第 1 の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第 1 の混合物を形成することと、

前記ふるい分けされた第 1 の混合物をブレンドして、第 2 の混合物を形成することと、

前記第 2 の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第 2 の混合物を形成することと、

前記ふるい分けされた第 2 の混合物をブレンドして、第 3 の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの第 1 の部分を前記第 3 の混合物に添加し、ブレンドして、第 4 の混合物を形成することと、

前記第 4 の混合物を圧縮および粉碎して、第 5 の混合物を形成することと、

微結晶セルロース、クロスボビドンの第 2 の部分、およびコロイド状二酸化ケイ素を前記第 5 の混合物に添加し、ブレンドして、第 6 の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの第 2 の部分を前記第 6 の混合物に添加し、ブレンドして、前記薬学的組成物を形成することと、を含む、方法。

【請求項 1 6】

がんを有する対象を治療するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年7月19日に提出された米国仮特許出願第62/534,585号の利益および優先権を主張し、その内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、がんを有する対象の治療に有用な薬学的組成物および剤形に関する。本開示は、これらの薬学的組成物および剤形を調製するための方法、ならびに本明細書で提供される薬学的組成物および剤形を利用してがんを有する対象を治療する方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

化合物N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよびその調製は、米国特許第8,299,057号に開示されており、その内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドは、チロシンキナーゼ、NTRK1/2/3変換チロシンキナーゼタンパク質(TrkA、TrkB、TrkC)、がん原遺伝子チロシントランスポスファターゼ1(ROS1)、および未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)の強力な阻害剤である。様々なインビトロ研究では、N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-

10

20

30

40

50

ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、増殖および生存についてTrkAキナーゼ活性に依存するCRC細胞株KM12の増殖を阻害した。ALK依存性未分化大細胞リンパ腫細胞株の細胞増殖を阻害するのにも有効であった。

【0004】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのイヌにおける単回用量食物効果研究では、少なくとも1つの酸味料を含まない製剤において、イヌにおけるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの曝露レベルは、絶食条件下で観察されたものと比較して、喫食条件下で約2倍高かった。患者の喫食または絶食条件は、薬物の曝露または生物学的利用能を大きく変動させ得るため、そのような食物効果は、薬物のヒト試験中に困難を引き起こし得る。

【0005】

ヒトにおける初期臨床研究では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有する様々な形態のがんを有する患者において抗腫瘍効果を有することが示された。少なくとも1つの酸味料を含まないN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの製剤を用いる研究では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの全身曝露は、食物と同時投与された場合に増加した。特に、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドAUC値は、食物と摂取される場合、それぞれ200mg/m²/日および400mg/m²/日のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド用量を用いて約200%および50%高かった。C_{max}値は、両方の用量について食物と同時摂取で約150%高かった。加えて、これらの研究における一部の患者には、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびランソプラゾールなどの併用プロトンポンプ阻害剤(PPi)が投与され、可変的なN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド曝露を示した。さらに、用量比例性は、800mg/m²/日より高い用量で失われた。そのようなものとして、本開示の目的は、食物ありまたはなしで、PPiの存在下または不在下で投与される場合に、ヒトなどの対象における吸収のばらつきに悩まされない、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物および剤形を提供することである。

【発明の概要】

【0006】

いくつかの実施形態では、弱塩基性有機化合物および少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、

少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。
【0007】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

10

【0008】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

20

【0009】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約0.5~約2である。

30

【0010】

いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルの形態の薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、錠剤の形態の薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、カプセルの形態の薬学的組成物が提供される。

【0011】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、約10mg~約1000mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む。

40

【0012】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において40℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約2%未満が当該薬学的組成物において分解する。

【0013】

50

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において40℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約98%超が当該薬学的組成物において存在する。

【0014】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において60℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約2%未満が当該薬学的組成物において分解する。

【0015】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該組成物は、非吸湿性である。

【0016】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約30%が約60分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約40%、または約50%、または約60%、または約70%、または約80%、または約90%、または約95%が約60分で当該錠剤またはカプセルから放出されている、そのような薬学的製剤が提供される。

【0017】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物が提供され、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約20%が約45分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。

10

20

30

40

50

【0018】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物が提供され、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約15%が約30分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間~6時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0020】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2080nM~約2110nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

20

30

【0021】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90パーセント信頼区間に基づいて、2560nMの80%~125%である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズ

50

アミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約28,900nM*時間~約30,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0023】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後2080nM~約2100nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約28,900nM*時間~約30,800nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間~約6時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0026】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを対象に送達するための手段と、を含む、食物効果を示さない薬学的組成物が提供される。

【0027】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを対象に送達するための手段と、を含む、食物効果を示さない薬学的組成物が提供される。

【0028】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に投与されたときに食物効果を示さない。

【0029】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に投与されたときに食物効果を示さず、その対象には1つ以上のプロトンポンプ阻害剤化合物も投与される。

【0030】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約5時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0031】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0032】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ

10

20

30

40

50

ーピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間～約8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0033】

いくつかの実施形態では、Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間～約8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0034】

いくつかの実施形態では、Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Nー[5ー(3,5ージフルオロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー(4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー(テトラヒドローピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM～約3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少な

くとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0035】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0036】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0037】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-

2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM～約3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのAUC（0～120）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間～約85,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

20

【0039】

いくつかの実施形態では、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象状態に約600mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのAUC（0～120）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間～約85,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

30

40

【0040】

いくつかの実施形態では、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダ

50

ゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0041】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0042】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および

10

20

30

40

50

塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0043】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0044】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0045】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総

用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0046】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後1200nM~約3500nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後1200nM~約3500nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後1500nM~約3500nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0049】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後1500nM~約3500nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフ

10

20

30

40

50

ルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの C_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約 600 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの総用量を含む。

【0050】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約 30, 000 nM * 時間 ~ 約 85, 000 nM * 時間の当該対象の血漿中の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの AUC (0 ~ 120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約 600 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの総用量を含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約 30, 000 nM * 時間 ~ 約 85, 000 nM * 時間の当該対象の血漿中の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの AUC (0 ~ 120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約 600 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの総用量を含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約 35, 000 nM * 時間 ~ 約 90, 000 nM * 時間の当該対象の血漿中の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの AUC (0 ~ 120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約 600 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの総用量を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約 35, 000 nM * 時間 ~ 約 90, 000 nM * 時間の当該対象の血漿中の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの AUC (0 ~ 120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約 600 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの総用量を含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間~約5時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-

50

1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約2時間～約5時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間～約8時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約4時間～約8時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】絶食条件下、PPIありおよびなしでの、F2A製剤の投与後、 $nM \times \text{時間} / mL$ で測定された、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの生物学的利用能(曲線下面積、AUC)のグラフ図である。

【図2】 $nM \times \text{時間} / mL$ で測定された、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの生物学的利用能(曲線下面積、AUC)に対する食物の効果のグラフ図である。F2A製剤は、喫食または絶食条件下、PPIなしで投与された。

10

20

30

40

50

【図3】 $nM \times \text{時間} / mL$ で測定された、 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの生物学的利用能 (曲線下面積、AUC) に対する食物の効果のグラフ図である。F2A 製剤は、喫食または絶食条件下、PPI ありで投与された。

【図4】 F2A での治療後の N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの経時的な平均血漿レベル (ナノモル) のグラフ図である。ダイヤモンド (◆) は、絶食条件下 PPI なしでの F2A の投与を示す。四角 (■) は、絶食条件下 PPI ありでの F2A の投与を示す。三角 (▲) は、喫食条件下 PPI なしでの F2A の投与を示す。丸 (○) は、喫食条件下 PPI ありでの F2A の投与を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0063】

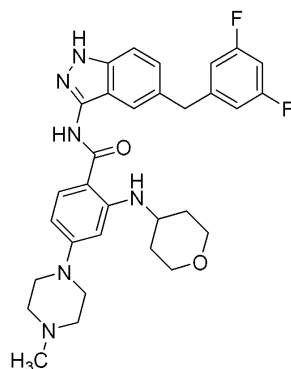
単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の参照物を含む。例えば、「細胞」という用語は、これらの混合物を含む、1つ以上の細胞を含む。本明細書では、「A および / または B」は、次の代替物: 「A」、「B」、「A または B」、および「A および B」の全てを含むように使用されている。

【0064】

本明細書で使用される場合、「 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド」という用語は、Chemical Abstracts Service 登録番号 1108743-60-7 を有し、かつ以下の化学構造を有する化合物を意味する。

20

【化1】



30

【0065】

以下、本明細書における N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドへの全ての言及には、その溶媒和物、複合体、多形形態、立体異性体、および同位体標識バージョンへの言及が含まれる。 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの溶媒和物、複合体、多形形態、立体異性体、および同位体標識バージョンも本明細書で提供される範囲内に含まれる。

40

【0066】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、提供された値の $\pm 10\%$ 以内か、提供された値を含む全ての場合において、最も近い有効数字に丸められることのいずれかを意味する。範囲が指定されている場合、それらは境界値を含む。

【0067】

50

本明細書で使用される場合、「酸味料」という用語は、本質的に酸性である化合物を意味する。本明細書で使用される場合、「有機酸味料」という用語は、その化学組成が炭素を含む酸味料を意味する。本明細書で使用される場合、「無機酸味料」という用語は、その組成が炭素を含まない酸味料を意味する。

【0068】

本明細書で使用される場合、「投与」および「投与すること」という用語は、経口、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、投与経路による対象への生物活性組成物または製剤の送達を意味する。いくつかの実施形態では、対象への投与は、経口である。

【0069】

本明細書で使用される場合、「混合物」という用語は、組成物中の1つ以上の化合物の混合物を意味する。本明細書に開示される薬学的組成物が、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含むことは、当業者によって理解される。

【0070】

本明細書で使用される場合、「ALK」という用語は、ヒトにおいてALK遺伝子によってコードされ、またUniProt同定ALK_HUMANを有する酵素である、未分化リンパ腫キナーゼ受容体またはCD246（分化246のクラスター）を意味する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、他の分子の特定の空間的および極性のある組織に特異的に結合し、それによってそれと相補的であると定義される免疫グロブリンを意味する。抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得、宿主の免疫化および血清（ポリクローナル）の収集などの当該技術分野において周知の技術によって、または連続ハイブリッド細胞株の調製および分泌タンパク質（モノクローナル）の収集によって、または天然の抗体の特異的結合に必要なアミノ酸配列を少なくともコードするヌクレオチド配列またはその変異型をクローニングおよび発現させることによって調製することができる。抗体は、完全な免疫グロブリンまたはこれらの断片を含み得、その免疫グロブリンは、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2bおよびIgG3、IgMなどの様々なクラスおよびアイソタイプを含む。これらの断片は、Fab、Fv、およびF(ab')₂、Fab'などを含み得る。さらに、特定の標的に対する結合親和性が維持される限り、適切な場合に、免疫グロブリンまたはこれらの断片の凝集体、ポリマー、およびコンジュゲートを使用することができる。

【0072】

本明細書で使用される場合、「AUC」という用語は、対象の血漿中の化合物の濃度対時間のプロットの曲線下面積を意味する。

【0073】

本明細書で使用される場合、「塩酸ベタイン」という用語は、Chemical Abstracts Service登録番号590-46-5ならびに一般名1-カルボキシ-n,n,n-トリメチルメタアミニウムクロリドおよび（カルボキシメチル）トリメチルアンモニウム塩酸塩を有する化合物を意味する。

【0074】

本明細書で使用される場合、「生物学的試料」という用語は、診断アッセイまたはモニタリングアッセイにおいて使用され得る生物から得られる試料を意味する。試料は、健康な組織、罹患組織、または罹患組織であると疑われる組織のものであってもよい。試料は、例えば、外科手術中に採取された生検材料であってもよい。試料は、細針吸引、腔の搔き取りまたは洗浄でそこから細胞または組織を収集するという手段によって収集されてもよい。試料は、例えば、固形および造血管腫瘍などの腫瘍、ならびに隣接する健康な組織のものであってもよい。試料は、対象細胞の塗抹標本または組織切片であってもよい。この用語は、血液および生体由来の他の液体試料、生検標本もしくは組織培養物またはそれ

10

20

30

40

50

らに由来する細胞などの固体組織試料、ならびにそれらの子孫を包含する。この用語は、試薬による処理、可溶化、または特定の成分の濃縮など、調達後に任意の方法で操作された試料を包含する。この用語は、臨床試料を包含し、また、細胞培養物、細胞上清、細胞溶解物、細胞抽出物、細胞ホモジネート中の細胞、および合成タンパク質、血清、血漿、体液、および他の生物学的液体を含む細胞内成分、ならびに組織試料も含む。生物学的試料は、保存剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養素、抗生物質などの、天然の細胞または組織と自然には混ざらない化合物を含有することができる。いくつかの実施形態では、試料は、凍結試料として、またはホルムアルデヒドもしくはパラホルムアルデヒド固定パラフィン包埋（FFPE）組織調製物として保存される。例えば、試料を、マトリックス、例えばFFPEブロックまたは凍結試料に埋め込むことができる。

10

【0075】

本明細書で使用される場合、「バイオマーカー」という用語は、核酸またはタンパク質産物のレベルが、対象の生物学的状態の態様に関して定量的に異なる濃度またはレベルを有する、1つ以上の化合物を意味する。「バイオマーカー」という用語は、本明細書において、「マーカー」という用語と交換可能に使用され得る。バイオマーカーのレベルは、核酸レベルおよびポリペプチドレベルの両方で測定することができる。核酸レベルでは、例えばミトコンドリアゲノムを含む、対象の染色体および染色体外ゲノムの任意の部分から転写される核酸遺伝子または転写物を測定してもよい。好ましくはRNA転写物、より好ましくは、バイオマーカーの一次転写物、スプライシング転写物、選択的スプライシング転写物、またはmRNAを含むRNA転写物を測定する。ポリペプチドレベルでは、バイオマーカーのプレプロペプチド、プロペプチド、成熟ペプチド、または分泌ペプチドを測定してもよい。バイオマーカーを、本明細書で定義される目的の生物学的状態との相関を可能にするように、単独か、1つ以上の他の同定されたバイオマーカーと組み合わせてのいずれかで使用することができる。本開示によって網羅されるバイオマーカーの具体例としては、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCと関連したものが挙げられる。

20

【0076】

本明細書で使用される場合、「C_{max}」という用語は、化合物、または化合物を含む薬学的組成物が対象に投与された後に対象の血漿中で化合物が達成するピーク濃度を意味する。いくつかの実施形態では、化合物、または化合物を含む薬学的組成物は、特定のC_{max}を達成するために対象に経口投与される。

30

【0077】

本明細書で使用される場合、「がん」または「腫瘍」という用語は、互換的に使用されてもよい。これらの用語は、制御されない増殖、不死性、転移能、急速な増殖および増殖速度、ならびに特定の特徴的な形態学的特徴などの、がんを引き起こす細胞に特有の特徴を有する細胞の存在を意味する。がん細胞は、しばしば腫瘍の形態であるが、そのような細胞は動物内に単独で存在でき、または白血病細胞などの非腫瘍形成性がん細胞であってもよい。これらの用語は、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変を含む。本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、前悪性のがん、ならびに悪性のがんを含む。特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変である。この用語はまた、固形腫瘍を形成する細胞の種類で命名される固形腫瘍、血液のがん、骨髄がん、またはリンパ系がんを指す。固形腫瘍の例としては、肉腫およびがん腫が挙げられるが、これらに限定されない。血液のがんの例としては、白血病、リンパ腫、および骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。この用語には、体内の特定の部位に発生する原発がん、発生した場所から体の他の部分に広がった転移性がん、寛解後の最初の原発がんからの再発、および後者のものとは異なるタイプの以前のがんの病歴を有する人における新たな原発がんである第2の原発がんが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「がん」とは、異常な細胞成長によって引き起こされる任意の悪性および／または浸潤性の成長または腫瘍を指す。

40

【0078】

50

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、状態、特にがんを治療するために使用される細胞毒性剤または細胞増殖抑制剤などの化学物質を意味する。

【0079】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」および「～と組み合わせる」という用語は、少なくとも1つの追加の薬学的または医学的薬剤（例えば、抗がん剤）と一緒に、順次または同時のいずれかでの、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの投与を意味する。それは、同時に、または互いに数分もしくは数時間以内に、もしくは同日に、もしくは隔日に投与することか、あるいは、例えば、化学療法剤などの別の化合物を、同日にもしくは隔日にもしくは隔週に、またはそれと同時のもしくはそれと付随した時間の間で定期的に、または本明細書で開示される薬学的組成物が投与される間の時間の少なくとも一部で投与しながら、本明細書で提供される薬学的組成物を、毎日、または週に複数日、または毎週投与することを含む。例えば、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物は、毎日または週に数日投与され得るが、化学療法剤は、隔日もしくは隔週または他の期間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日間以上毎に投与される。

10

【0080】

本明細書で使用される場合、「接触」という用語は、特異性または特異的結合に関して使用される場合、ファンデルワールス力、水素結合、疎水性相互作用などの短距離非共有化学相互作用が分子の相互作用を支配するほど、2つの分子が十分に近いことを意味する。

20

【0081】

本明細書で使用される場合、「細胞株」という用語は、クローン細胞に由来する1世代以上の細胞を意味する。「クローン」または「クローン細胞」という用語は、表現型が類似した細胞の単離された集団（すなわち、「クローン細胞集団」）を産生するように増殖される単一細胞を意味する。

【0082】

本明細書で使用される場合、パラメータDv10、Dv50、Dv90、およびDv99は、累積体積アンダーサイズ粒径分布の10%、50%、90%、および99%ポイントでの粒径を表す。よって、材料についての「Dv10」は、材料の体積の10%がDv10値以下に等しい粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料についての「Dv50」は、材料の体積の50%がDv50値以下に等しい粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料についての「Dv90」は、材料の体積の90%がDv90値以下に等しい粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料についての「Dv99」は、材料の体積の99%がDv99値以下に等しい粒径を有する粒子からなる粒径を表す。

30

【0083】

本明細書で使用される場合、「食物効果」という用語は、化合物が絶食条件下で対象に投与される場合の化合物の吸収の速度および／または程度と比較した、化合物が食事直後（喫食条件）で対象に投与される場合の対象における化合物の吸収の速度および／または程度の変化を意味する。本明細書で使用される場合、「食物効果なし」という用語は、絶食条件と比較して、化合物が喫食条件で対象に投与される場合、対象における化合物の吸収の速度および／または程度に有意な差がないことを意味する。

40

【0084】

本明細書で使用される場合、「免疫組織化学」という用語は、抗原に特異的に結合する抗体の原理を利用して、生物学的試料、細胞、および／または組織切片の細胞中の抗原（例えば、タンパク質）を局在化するプロセスを意味する。免疫組織化学的染色は、がん性腫瘍に見られるものなどの異常細胞の診断に広く使用されている。特異的分子マーカーは、細胞増殖または細胞死などの特定の細胞事象の特徴である。抗体-抗原相互作用を可視化することは、いくつかの方法で達成することができる。最も一般的な例では、抗体は、

50

発色反応を触媒することができる、ペルオキシダーゼなどの酵素にコンジュゲートされる。あるいは、抗体を蛍光色素分子にタグ付けして、免疫蛍光の原理を利用することもできる。免疫組織化学はまた、qPCRが行われる試料における腫瘍含有量を評価して、qPCRの結果が、存在する腫瘍組織の量によって影響されるという事実を説明するために使用することもできる。

【0085】

本明細書で使用される場合、「微粒子化」という用語は、典型的には数マイクロメートルの粒径を有する粒子を提供するために、固体材料の平均粒径を低減するプロセスを指す。

【0086】

本明細書で使用される場合、「微粒子化された」という用語は、微粒子化に供された材料を意味する。

10

【0087】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」、「mAb」、および「MAB」という用語は、抗原上の単一のエピトープのみを認識する、リンパ球の単一クローンによって産生される免疫グロブリンである抗体を意味する。例えば、本明細書で提供される方法に有用なモノクローナル抗体は、1つ以上のチロシンキナーゼの特定のエピトープについて単一の結合特異性および親和性を示す。

【0088】

本明細書で使用される場合、「多重化アッセイ」という用語は、複数のアッセイ反応、例えば、複数の標的バイオマーカーの同時アッセイが単一の反応チャンバーで実施され、ならびに／または単一の分離および検出形式で分析されるアッセイを意味する。

20

【0089】

本明細書で使用される場合、「多重同定」という用語は、単一混合物中の1つ以上の標的バイオマーカーの同時同定を意味する。例えば、二重アッセイは、2つの異なる標的バイオマーカーの、単一反応混合物における、同時同定を意味する。

【0090】

本明細書で使用される場合、「1つ以上の分子変化」という用語は、対応する野生型遺伝子またはタンパク質と比較した、対象の1つ以上の細胞における遺伝子配列またはタンパク質配列の任意の変動を意味する。1つ以上の分子変化としては、遺伝子変異、遺伝子増幅、スプライシングバリエーション、欠失、挿入／欠失、遺伝子再編成、一塩基多様性（SNV）、挿入、および異常なRNA／タンパク質の発現が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0091】

本明細書で使用される場合、「粒径分布」という用語は、所定の粒径を有する化合物の粒子の相対的割合を意味する。球形物体の粒径はその直径によって明確かつ定量的に定義することができるが、活性薬学的成分または賦形剤を含む粒子は非球形および不規則な形状であり得る。レーザー回折法を使用してそのような粒子のサイズを測定し、所定の粒子を粒子の多くの特性のうちの1つを有する仮想球で置換することに基づいてそのような粒子のサイズを表現するなど、当業者が非球形および不規則な粒子のサイズを測定および表現するいくつかの方法がある。そのような特性は、例えば、これらに限定されないが、測定される粒子と同じ体積を有する仮想球の直径（体積ベースの粒径）、測定される粒子と同じ重量を有する仮想球の直径（重量ベースの粒径）、および測定される粒子と同じ表面積を有する仮想球の直径（面積ベースの粒径）から選択することができる。当業者は、そのような方法、およびそのような方法の結果が表現される様式に精通しており、そのような方法は、過度の実験なしに本明細書に開示される実施形態に適用することができる。粒径分布は、例えば、プロットとして図で表されてもよい。一般的なタイプのプロットは、規定された粒径よりも小さい粒子の割合（例えば、数、体積、または質量による）を表す累積アンダーサイズプロットである。

40

【0092】

本明細書で使用される場合、「ポリクローナル抗体」という用語は、同じまたは異なる

50

抗原上のいくつかの異なる特異的抗原決定基と結合または反応することができる異なる抗体分子の組成物を意味する。ポリクローナル抗体の抗原特異性のばらつきは、ポリクローナル抗体を構成する対象抗体の可変領域、特に相補性決定領域（CDR）に位置する。好ましくは、ポリクローナル抗体は、標的チロシンキナーゼまたはその一部で動物を免疫化することによって調製される。あるいは、ポリクローナル抗体は、標的チロシンキナーゼに対して所望の特異性を有する複数のモノクローナル抗体を混合することによって調製されてもよい。

【0093】

本明細書で使用される場合、「プロトンポンプ阻害剤」または「PPI」という用語は、胃酸産生を低減する薬物を指す。本明細書におけるいくつかの実施形態で使用され得るPPIには、デキスランソプラゾール、エソメプラゾール、イラプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ピコプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、およびチモプラゾールが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0094】

本明細書で使用される場合、「ROS1」は、UniProt名称ROS1_HUMANを有するROS1受容体チロシントキナーゼを意味する。

【0095】

本明細書で使用される場合、「選択的に結合する」という用語は、特定の種内または種間結合対の一方のメンバーが、その特定の種内または種間結合パートナー以外の分子に対していかなる有意な結合（例えば、約100倍未満の親和性）も示さない状況を意味し、これは、最小の交差反応性しか生じないことを意味する。

20

【0096】

2つの分子または1つ以上の化合物および分子の複合体の結合に関して、本明細書で使用される場合、「特異的」という用語は、他方に対する一方の特異的な認識で、安定な複合体を形成するのに対して、他の分子の認識がかなり低く、そのような他の分子と安定な複合体を形成することができないことを意味する。好ましくは、結合に関して「特異的」とは、1つ以上の化合物が他の分子または複合体と複合体を形成する限り、それが特異性を有する分子または複合体と少なくとも50パーセントの複合体を形成することを意味する。一般に、分子または複合体は、それらの表面上または空洞内に、2つの結合部分間の特異的な認識を生じさせる領域を有する。特異的結合の例は、抗体-抗原相互作用、酵素-基質相互作用、ポリヌクレオチドハイブリダイゼーション、および／または二重鎖の形成、細胞受容体-リガンド相互作用などである。

30

【0097】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒト、イヌ、またはネコを含むが、これらに限定されない、哺乳動物を意味する。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、イヌである。いくつかの実施形態では、対象は、ネコである。

【0098】

本明細書で使用される場合、「T_{max}」という用語は、対象への化合物、または化合物を含む薬学的組成物の投与後に対象の血漿中の化合物のピーク濃度に達する時間を意味する。

40

【0099】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療される障害の症状のうちの1つ以上をある程度緩和するであろう、対象に投与される化合物（複数可）、またはそれらの薬学的に許容される塩の量を意味する。がんの治療に関して、治療有効量とは、（1）がん腫瘍の大きさを縮小する、（2）がん腫瘍の転移を阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）、（3）がん腫瘍の増殖をある程度阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）、ならびに／または（4）がんに関連する1つ以上の症状をある程度緩和する（または、好ましくは取り除く）という効果を有する量を意味する。

50

【0100】

本明細書で使用される場合、「トロポミオシン受容体キナーゼ」、「Trks」、および「Trk」という用語は、ニューロトロフィンファミリーのペプチドホルモンによって活性化されるトロポミオシン受容体キナーゼ (Trks) のファミリーを意味し、Trk A、Trk B、およびTrk Cを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「Trk A」という用語は、UniProt識別子NTRK1__HUMANを有する野生型トロポミオシン受容体キナーゼAを意味する。本明細書で使用される場合、「Trk B」という用語は、UniProt識別子NTRK2__HUMANを有する野生型トロポミオシン受容体キナーゼBを意味する。本明細書で使用される場合、「Trk C」という用語は、UniProt識別子NTRK3__HUMANを有する野生型トロポミオシン受容体キナーゼCを意味する。Trk A、Trk B、およびTrk Cは、当業者によって、それぞれTrk 1、Trk 2、およびTrk 3とも呼ばれる。Trk Aへの参照は、Trk 1への参照である。Trk Bへの参照は、Trk 2への参照である。Trk Cへの参照は、Trk 3への参照である。

10

【0101】

本明細書で使用される場合、「USP装置タイプI」という用語は、装置1 (バスケット装置またはバスケット方法) および米国薬局方 (USP) 一般章<711>に記載される装置を使用するための手順を意味する。

【0102】

本明細書で使用される場合、「USP装置タイプII」という用語は、装置2 (パドル装置またはパドル方法) および米国薬局方 (USP) 一般章<711>に記載される装置を使用するための手順を意味する。

20

【0103】

一態様では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。

【0104】

一態様では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤の混合物を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。本明細書に開示される薬学的組成物に使用され得る酸味料の中には、有機および無機酸味料がある。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、無機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの有機酸味料は、有機カルボン酸、アミニウム、およびイミニウム塩から選択される。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、酸味料は、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゾスルホン酸、塩酸ベタイン、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ドデシルスルホン酸、フマル酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸、またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物、吉草酸などから選択され

50

る。

【0107】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酢酸、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、(D)もしくは(L)マレイン酸またはそれらの混合物、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。

【0110】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、少なくとも1つの酸味料は、(D)-酒石酸である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、少なくとも1つの酸味料は、(L)-酒石酸である。

30

【0112】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、湿式造粒を用いて調製される。

【0113】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、乾式造粒を用いて調製される。いくつかの実施形態では、薬物製品製造の乾式造粒ステップに少なくとも1つの酸味料を含めることは、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの溶解性を高める低pH微小環境を作成する。

40

【0114】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、湿式造粒を用いて調製され、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択さ

50

れる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)酒石酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(L)酒石酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)および(L)酒石酸の混合物である。

【0115】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、乾式造粒を用いて調製され、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)酒石酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(L)酒石酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)および(L)酒石酸の混合物である。

【0116】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約15℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約20℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約25℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約30℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約40℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約50℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約75℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約100℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約150℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約200℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約250℃以上の融点を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約300℃以上の融点を有する。

【0117】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約9未満、または約8未満、または約7未満、または約6未満、または約5未満、または約4未満、または約3未満、または約2未満のpKaを有する。

【0118】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、約1～約9、または約1～約8、または約1～約7、または約1～約6、または約1～約6、または約1～約5、または約1～約4、または約1～約3.5、または約1～約3.25、または約1～約3、または約1～約2.75、または約1～約2.5、または約1～約2.25、または約1～約2、または約1～約1.9、または約1.5～約5、または約1.5～約4.5、または約1.5～約4、または約1.5～約3.5、または約1.5～約3.25、または約1.8～約3.5のpKaを有する。

【0119】

いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約0.5~約2、または約0.75~約1.75、または約1~約1.75、または約1~約1.5、または約1.25~約1.75、または約1~約1.5である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約2、または約1.75、または約1.5、または約1.25、または約1、または約0.75、または約0.5である。いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約1.5である。

【0121】

いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該少なくとも1つの酸味料は、(D)酒石酸、(L)酒石酸、または(D)および(L)酒石酸の混合物であり、さらに当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約2、または約1.75、または約1.5、または約1.25、または約1、または約0.75、または約0.5である。いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該少なくとも1つの酸味料は、(D)酒石酸、(L)酒石酸、または(D)および(L)酒石酸の混合物であり、さらに当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約1.5である。

【0122】

いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})$ -ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間のモル比は、約0.5~約5、または約0.5~約4.5、または約0.5~約4、または約0.5~約3.5、または約0.5~約3、または約0.5~約2.75、または約0.5~

約 2.5、または約 0.5～約 2.25 である。

【0123】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 0.5～約 5、または約 0.5～約 4.5、または約 0.5～約 4、または約 0.5～約 3.5、または約 0.5～約 3、または約 0.5～約 2.75、または約 0.5～約 2.5、または約 0.5～約 2.25 である。

10

【0124】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 0.5 である。

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 1 である。

20

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 1.5 である。

30

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 2 である。

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 2.25 である。

40

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約 2.5 である。

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル

50

アミノ) -ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約2.75である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約3である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約3.5である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約4である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約4.5である。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む、薬学的組成物が提供され、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該塩酸ベタインとの間のモル比は、約5である。

【0125】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、製剤は、約10mg~約1000mg、または約25mg~約1000mg、または約50mg~約1000mg、または約100mg~約1000mg、または約100mg~約800mg、または約100mg~約750mg、または約100mg~約500mg、または約100mg~約300mg、または約100mg~約250mg、または約100mg~約200mg、または約100mg~150mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25mg、または約50mg、または約75mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約4

50

4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドを含む。

【0126】

本明細書で提供される薬学的組成物の実施形態は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、徐放性製剤、溶液懸濁液、懸濁液、またはエマルジョンなどの経口投与に適した形態である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態である。いくつかの実施形態では、錠剤は、多層錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドを含む1つ以上の層が、少なくとも1つの酸味料を含む1つ以上の層とは別個である、多層錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドを含む層が、少なくとも1つの酸味料を含む層とは別個である、二層錠剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される多層錠剤のいずれかは、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態であり、その錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態であり、その錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料の混合物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤のいずれかは、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

20

【0128】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態であり、その錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの充填剤を含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つの崩壊剤をさらに含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つの流動促進剤をさらに含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つの潤滑剤をさらに含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つの孔形成剤をさらに含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つの結合剤をさらに含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも1つのゲル形成剤をさらに含む。

30

【0129】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態であり、その錠剤は、N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミド、および少なくとも1つの酸味料を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酢酸、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、（D）もしくは（L）リンゴ酸またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、および（D）もしくは（L）酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、（D）もしくは（L）マレイン酸またはそれらの混合物、および（D）もしくは（L）酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は

40

50

、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。

【0130】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤の形態であり、その錠剤は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、およびステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酢酸、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、(D)もしくは(L)マレイン酸またはそれらの混合物、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。

【0131】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、カプセルは、多層カプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルは、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む1つ以上の層が、少なくとも1つの酸味料を含む1つ以上の層とは別個である、多層カプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルは、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む層が、少なくとも1つの酸味料を含む層とは別個である、二層カプセルである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される多層カプセルのいずれかは、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【0132】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、カプセル内の粒内成分および粒外成分を含むか、それらからなるか、またはそれらから本質的になる。いくつかの実施形態では、粒内成分は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む。いくつかの実施形態では、粒内成分は、充填剤、結合剤、崩壊剤、もしくは潤滑剤、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせをさらに含む。いくつかの実施形態では、粒内成分は、ラクトース、ヒプロメロース、クロスボドン、もしくはステアリン酸マグネシウム、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせをさらに含む。いくつかの実施形態では、粒外成分は、充填剤、崩壊剤、流動促進剤、もしくは潤滑剤、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、粒外成分は、微結晶セルロース、クロスボドン、コロイド状二酸化ケイ素、もしくはステアリン酸マグネシウム、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせを含む。

【0133】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料の混合物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるカプセルのいずれかは、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの充填剤を含む。別の実施形態では、カプセルは、少なくとも1つの崩壊剤をさらに含む。別の実施形態では、カプセルは、少なくとも1つの流動促進剤をさらに含む。別の実施形態では、カプセルは、少なくとも1つの潤滑剤をさらに含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、および少なくとも1つの酸味料を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酢酸、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、(D)もしくは(L)マレイン酸またはそれらの混合物、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物である。

20

30

【0136】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルの形態であり、そのカプセルは、
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、およびステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酢酸、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸またはそれらの混合物、マレイン酸、マンデル酸、マロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、安息香酸、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、(D)もしくは(L)マレイン酸またはそれらの混合物、および(D)もしくは(L)酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタイン、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、お

40

50

よび（D）もしくは（L）酒石酸またはそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、（D）もしくは（L）酒石酸またはそれらの混合物である。

【0137】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを約10mg~約2000mg、または約10mg~約1500mg、または約10mg~約1000mg、または約10mg~約750mg、または約10mg~約500mg、または約25mg~約500mg、または約50mg~約500mg、または約100mg~約500mgの量で含む、薬学的組成物が提供される。さらに、本明細書で提供される薬学的組成物は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、または約500mgの量で含有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを約100mg~約200mgの量で含有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを約25mg~約800mgの量で含有する。

【0138】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを約0.5重量/重量%~約95重量/重量%、または約1重量/重量%~約95重量/重量%、または約1重量/重量%~約75重量/重量%、または約5重量/重量%~約75重量/重量%、または約10重量/重量%~約75重量/重量%、または約10重量/重量%~約50重量/重量%の量で含む、薬学的組成物が提供される。

【0139】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ラクトースをさらに含む。いくつかの実施形態では、ラクトースは、組成物中に約15重量/重量%~約35重量/重量%の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、および35重量/重量%が含まれる。いくつかの実施形態では、ラクトースは、組成物中に約25重量/重量%~約30重量/重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースは、無水ラクトースである。

【0140】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）をさらに含む。いくつかの実施形態では、ヒプロメロースは、組成物中に約1重量/重量%~約10重量/重量%の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10重量/重量%が含まれる。いくつかの実施形態では、ヒプロメロースは、組成物中に約3重量/重量%~約5重量/重量%の量で存在する。

【0141】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、微結晶セルロースをさらに含む。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースは、組成物中に約1重量／重量％～約5重量／重量％の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5重量／重量％が含まれる。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースは、組成物中に約2重量／重量％～約4重量／重量％の量で存在する。

【0142】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、クロスポビドンを含さらに含む。いくつかの実施形態では、クロスポビドンは、組成物中に約1重量／重量％～約10重量／重量％の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10重量／重量％が含まれる。いくつかの実施形態では、クロスポビドンは、組成物中に約4重量／重量％～約7重量／重量％の量で存在する。

【0143】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、コロイド状二酸化ケイ素をさらに含む。いくつかの実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、組成物中に約0.5重量／重量％～約5重量／重量％の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約0.05、0.10、0.15、0.20、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5重量／重量％が含まれる。いくつかの実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、組成物中に約0.1重量／重量％～約1重量／重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、組成物中に約0.1重量／重量％～約0.5重量／重量％の量で存在する。

【0144】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ステアリン酸マグネシウムをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、組成物中に約0.1重量／重量％～約5重量／重量％の量で存在する。これには、その中の増分、およびこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、約0.10、0.15、0.20、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5重量／重量％が含まれる。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、組成物中に約0.5重量／重量％～約2重量／重量％の量で存在する。

【0145】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ラクトース、ヒプロメロース、クロスポビドン、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、もしくはステアリン酸マグネシウム、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせをさらに含む。いくつかの実施形態では、ラクトースは、無水ラクトースである。

【0146】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、酒石酸、ラクトース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、クロスポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg～約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25mg～約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イ

10

20

30

40

50

ンダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約800mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約750mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約500mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約300mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約250mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約200mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。特定の実施形態では、組成物は、約25mg、または約50mg、または約75mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約475mg、または約500mg、または約525mg、または約550mg、または約575mg、または約600mg、または約625mg、または約650mg、または約700mg、または約750mg、または約800mg、または約850mg、または約900mg、または約950mg、または約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg~約100mgの酒石酸を含む。これには、約10mg~約90mg、約10mg~約80mg、約10mg~約70mg、約10mg~約60mg、約20mg~約100mg、約20mg~約90mg、約20mg~約80mg、約20mg~約70mg、約20mg~約60mg、約30mg~約100mg、約30mg~約90mg、約30mg~約80mg、約30mg~約70mg、および約30mg~約60mgが含まれる。いくつかの実施形態では、酒石酸は、組成物中に、その中の増分、またはこれらの値の2つの間の範囲(エンドポイントを含む)を含む、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、

10

20

30

40

50

92、93、94、95、96、97、98、99、または100mgの量で存在する。
【0147】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、酒石酸、ラクトース、ヒプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、微結晶セルロース、クロスボビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含むか、それらからなるか、またはそれらから本質的になる、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約800mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約750mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約500mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約300mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約250mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約200mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。特定の実施形態では、組成物は、約25mg、または約50mg、または約75mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約475mg、または約500mg、または約525mg、または約550mg、または約575mg、または約600mg、または約625mg、または約650mg、または約700mg、または約750mg、または約800mg、または約850mg、または約900mg、または約950mg、または約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg~約100mgの酒石酸を含む。これには、

10

20

30

40

50

約10mg～約90mg、約10mg～約80mg、約10mg～約70mg、約10mg～約60mg、約20mg～約100mg、約20mg～約90mg、約20mg～約80mg、約20mg～約70mg、約20mg～約60mg、約30mg～約100mg、約30mg～約90mg、約30mg～約80mg、約30mg～約70mg、および約30mg～約60mgが含まれる。いくつかの実施形態では、酒石酸は、組成物中に、その中の増分、またはこれらの値の2つの間の範囲（エンドポイントを含む）を含む、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100mgの量で存在する。

【0148】

いくつかの実施形態では、約20重量／重量％～約60重量／重量％のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約5重量／重量％～約20重量／重量％の酒石酸、約15重量／重量％～約35重量／重量％のラクトース、約1重量／重量％～約10重量／重量％のヒプロメロース、約1重量／重量％～約5重量／重量％の微結晶セルロース、約1重量／重量％～約10重量／重量％のクロスボビドン、約0.05重量／重量％～約5重量／重量％のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.1重量／重量％～約5重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約40重量／重量％～約50重量／重量％のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約10重量／重量％～約15重量／重量％の酒石酸、約25重量／重量％～約30重量／重量％のラクトース、約3重量／重量％～約5重量／重量％のヒプロメロース、約2重量／重量％～約4重量／重量％の微結晶セルロース、約4重量／重量％～約7重量／重量％のクロスボビドン、約0.1重量／重量％～約1重量／重量％のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.5重量／重量％～約2重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、薬学的組成物が提供される。

【0149】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、酒石酸、無水ラクトース、ヒプロメロース、微結晶セルロース、クロスボビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなり、組成物は、

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、無水ラクトース、ヒプロメロース、クロスボビドンの粒内部分、および酒石酸と一緒に添加し、ブレンドして、第1の混合物を形成することと、

第1の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第1の混合物を形成することと、

ふるい分けされた第1の混合物をブレンドして、第2の混合物を形成することと、

第2の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第2の混合物を形成することと、

ふるい分けされた第2の混合物をブレンドして、第3の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの粒内部分を第3の混合物に添加し、ブレンドして、第4の混合物を形成することと、

第4の混合物を圧縮および粉碎して、第5の混合物を形成することと、

微結晶セルロース、クロスボビドンの粒外部分、およびコロイド状二酸化ケイ素を第5の混合物に添加し、ブレンドして、第6の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの粒外部分を第6の混合物に添加し、ブレンドして、薬学的組成物を形成することと、を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる方法で調製される。

【0150】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、フマル酸、マンニトール、アルファ化デンブ、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約800mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約750mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約500mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約300mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約250mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約200mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。特定の実施形態では、組成物は、約25mg、または約50mg、または約75mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約475mg、または約500mg、または約525mg、または約550mg、または約575mg、または約600mg、または約625mg、または約650mg、または約700mg、または約750mg、または約800mg、または約850mg、または約900mg、または約950mg、または

10

20

30

40

50

約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。

【0151】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、塩酸ベタイン、イソマルト、アルファ化デンプン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約800mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約750mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約500mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約300mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約250mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約100mg~約200mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。特定の実施形態では、組成物は、約25mg、または約50mg、または約75mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約475mg、または約500mg、または約525mg、または約550mg、または約575mg、または約600mg、または約625mg、または約650mg、または約700mg、または約750mg、または約800mg、または約850mg、または約900mg、または約950mg、または約1000mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む。

10

20

30

40

50

【0152】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において40℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約2%未満が当該薬学的組成物において分解する。

【0153】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において40℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約98%超が当該薬学的組成物において存在する。

【0154】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において60℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約2%未満が当該薬学的組成物において分解する。

【0155】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物が開放容器において60℃および75%相対湿度で3ヶ月間保存された後、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの約98%超が当該薬学的組成物において存在する。

【0156】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%が約60分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1つの酸味料をさらに

10

20

30

40

50

含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%が約45分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1つの酸味料をさらに含む。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約15%、または少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%が約30分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1つの酸味料をさらに含む。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、USP装置タイプIバスケット法において50rpmで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約10%、または少なくとも約15%、または少なくとも約20%が約15分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1つの酸味料をさらに含む。

30

40

【0160】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、およびマンニトールまたはイソマルトを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、マンニトールを含む薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、イソマルトを含む薬学的組成物が提供される。

【0161】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダ

50

ゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、マンニトールまたはイソマルト、およびデンプンを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの重量対重量比は、約1:1~約10:1、または約1:1~約7:1、または約1:1~約6:1、または約1:1~約5:1、または約1.5:1~約3:1、または約1.75:1~約3:1、または約1:1~約2.5:1、または約1:1~約2:1である。

【0162】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、マンニトールまたはイソマルト、およびデンプンを含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの重量対重量比は、約10:1、または約7:1、または約6:1、または約5:1、または約4:1、または約3:1、または約2:1、または約1.8:1、または約1.5:1、または約1:1である。

【0163】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、少なくとも1つの酸味料、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、発泡混合物、染料、甘味料、および湿潤剤から選択される、薬学的組成物が提供される。

【0164】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間~6時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}は、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約5時間である。

【0165】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約5時間~12時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}は、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約8時間である。

【0166】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2080nM~約2110nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2080nM~約2560nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90パーセント信頼区間に基づいて、2080nMの80%~125%である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

30

【0169】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90パーセント信頼区間に基づいて、2560nMの80%~125%である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

40

【0170】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダ

50

ゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)は、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約28,900nM*時間~約30,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約40,400nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で約30,800nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で約40,400nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

40

【0174】

50

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後2080 nM~約2100 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約2560 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

20

【0176】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約28,900 nM*時間~約30,800 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

30

【0177】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約40,400 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

40

【0178】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間~約6時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmax

50

を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0179】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約5時間~約12時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0180】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2080nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2560nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0182】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、30,800nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0183】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、40,400nM*時間の80%

10

20

30

40

50

～125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0～24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供され、当該組成物は、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む。

【0184】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを対象に送達するための手段と、を含む、食物効果を示さない薬学的組成物が提供される。

【0185】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に投与されたときに食物効果を示さない。

【0186】

当業者によって、「本明細書で提供される薬学的組成物」などへの言及は、本明細書において実施形態として記載される薬学的組成物を意味することが理解される。ほんの一例として、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む、がんを有する対象を治療する方法は、当該対象に、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書に記載される組成物のいずれかを投与することを含む、がんを有する対象を治療する方法を意味する。

【0187】

いくつかの実施形態では、医薬品としての使用のための本明細書で提供される薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、がんである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCのうちの1つ以上によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCのうちの1つ以上における少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてALKにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてROS1における少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてTrkAにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてTrkBにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、哺乳動物においてTrkCにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される異常な細胞成長の治療における使用のためのものである。いくつかのそのような実施形態では、分子変化は、EML4-ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、分子変化は、少なくとも1つの突然変異を有するEML4-ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、突然変異は、L1196Mである。いくつかの実施形態では、突然変異は、C1156Yである。

10

20

30

40

50

【0188】

いくつかの実施形態では、哺乳動物に治療有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法が提供される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、およびT r k Cのうちの1つ以上における少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてA L Kにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてR O S 1における少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてT r k Aにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてT r k Bにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかの実施形態では、異常な細胞成長は、哺乳動物においてT r k Cにおける少なくとも1つの分子変化によって媒介される。いくつかのそのような実施形態では、分子変化は、E M L 4 - A L K融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、分子変化は、少なくとも1つの突然変異を有するE M L 4 - A L K融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、突然変異は、L 1 1 9 6 Mである。いくつかの実施形態では、突然変異は、C 1 1 5 6 Yである。

10

【0189】

いくつかの実施形態では、哺乳動物に、ある量の抗腫瘍剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法が提供され、その量は一緒に当該異常な細胞成長を治療するのに有効である。いくつかの実施形態では、抗腫瘍剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、放射線、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗体、細胞毒性剤、抗ホルモン剤、および抗アンドロゲン剤からなる群から選択される。

20

【0190】

いくつかの実施形態では、哺乳動物における異常な細胞成長の治療における使用のための、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物が提供される。さらなる態様では、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための、本明細書に記載される1つ以上の薬学的組成物の使用が開示される。

30

【0191】

さらに別の態様では、異常な細胞成長の治療のための医薬品の調製のための、本明細書に記載される1つ以上の薬学的組成物の使用が開示される。

【0192】

本明細書に記載される方法および使用の頻出する実施形態では、異常な細胞成長は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚または眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、卵管のがん、子宮内膜のがん、子宮頸部のがん、膣のがん、外陰のがん、ホジキン病、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、前立腺がん、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱のがん、腎臓または尿管のがん、腎細胞がん、腎盂のがん、中枢神経系(C N S)の新生物、原発性C N Sリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、およびそれらの組み合わせから選択される。

40

【0193】

いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん(N S C L C)、扁平上皮がん、ホルモン不応性前立腺がん、乳頭状腎細胞がん、結腸直腸腺がん、神経芽細胞腫、未分化大細胞リンパ腫(A L C L)、および胃がんからなる群から選択される。

【0194】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、哺乳動物に、ある量の抗がん治療剤または緩和剤を投与することをさらに含み、その量は一緒に当該異常な細胞成長を

50

治療するのに有効である。いくつかのそのような実施形態では、1つ以上の抗がん治療剤は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択され、その量は一緒に当該異常な細胞成長を治療するのに有効である。

【0195】

他の実施形態では、本明細書に記載される使用は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される1つ以上の物質と組み合わせた、本明細書に提供される1つ以上の薬学的組成物の使用を含む。

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される1つ以上の物質と組み合わせた使用に適している。

10

【0197】

本明細書で提供される薬学的組成物の実施形態の各々は、それが組み合わされる実施形態（複数可）と矛盾しない、本明細書に記載される薬学的組成物の1つ以上の他の実施形態と組み合わせることができる。

【0198】

加えて、本明細書で提供される実施形態のそれぞれは、その範囲内で、記載される薬学的組成物が、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、またはN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの薬学的に許容される塩を含み得ることを想定している。

20

【0199】

いくつかの実施形態では、調節解除されたプロテインキナーゼ活性、特にPLKファミリー、異なるアイソフォームのプロテインキナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、FLT3、JAK2、IGF-R、ALK、PI3K、weelキナーゼ、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk／サイクリンキナーゼファミリー、より特にAurora 2、IGF-1R、およびALK活性、ならびにROS1活性、ならびにさらにより特にALK活性および／またはROS1活性によって引き起こされる、および／またはこれらに関連する疾患を治療するための方法が提供され、これは、それを必要とする哺乳動物に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む。

30

【0200】

いくつかの実施形態では、がんおよび細胞増殖性障害からなる群から選択される調節不全プロテインキナーゼ活性によって引き起こされる、および／またはこれらに関連する疾患を治療する方法が提供される。

【0201】

40

いくつかの実施形態では、がん腫、扁平上皮がん、骨髄またはリンパ系の造血器腫瘍、間葉系由来の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形がん腫、骨肉腫、色素性乾皮症、血管肉腫、神経膠芽腫、胆管がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、類上皮血管内皮腫、星状細胞腫、髄膜腫、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、ケラトアカントーマ、甲状腺濾胞がん、カポジ肉腫、ならびに膵臓がんを含む特定の種類のがんを治療する方法が提供される。

【0202】

いくつかの実施形態では、これらに限定されないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、明細胞腎細胞がん、浸潤性乳管（乳）がん、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、膵臓が

50

ん、神経芽細胞腫、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療する方法が提供される。

【0203】

いくつかの実施形態では、ALK+未分化大細胞リンパ腫（ALCL）およびおそらくALK活性が役割を果たし得る他の適応症、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、膠芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、ならびにある種の黒色腫、乳がん、ユーイング肉腫、網膜芽細胞腫、および非小細胞肺癌（NSCLC）などを治療する方法が提供される。

【0204】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調節の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

10

【0205】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調節の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

【0206】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調節の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

20

【0207】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調節の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

30

【0208】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0209】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

40

【0210】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるROS1活性

50

についてアッセイすることを含む。

【0211】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調節の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調節の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、対象における膵臓がん、およびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調節の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、対象に本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上を投与することによって役割を果たし得るそのような対象における他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異と関連した、対象における膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0214】

いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される対象における状態、ならびにおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、対象に本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される対象における状態、ならびにおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、対象に本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれらに薬学的に対処する方法が提供される。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される対象における状態を治療、その症状を低減

50

、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0217】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上を投与することによって、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される対象における状態を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

10

【0218】

いくつかの実施形態では、これらに限定されないが、良性前立腺肥大症、家族性腺腫症ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、および血管形成術または手術後の再狭窄などの血管平滑筋増殖または新生内膜形成が関与する状態、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、糖尿病網膜症および未熟児網膜症を含む網膜症、ならびに加齢黄斑変性症、血管または臓器移植後に発生し得るような移植片血管疾患、先端巨大症および先端巨大症に続発する障害、ならびに線維性肺疾患、慢性もしくは急性酸化ストレスまたは高酸素誘発性組織損傷に関連する病状などのIGF/IGF-1Rシグナル伝達に関係する他の肥大性状態、ならびに肥満症などの高IGFレベルまたはIGF-1R活性が関係する代謝障害などの細胞増殖性障害を治療する方法が提供される。

20

【0219】

いくつかの実施形態では、腫瘍の血管新生および転移の阻害をもたらす方法が提供される。

【0220】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、それを必要とする哺乳動物を、少なくとも1つの細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤と組み合わせて放射線療法または化学療法レジメンに供することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、ALKタンパク質の活性を阻害することをさらに含み、これは、当該タンパク質を有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物と接触させることを含む。

30

【0221】

いくつかの実施形態では、細胞において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼ活性、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを阻害するための本明細書で提供される方法は、当該細胞を有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物と接触させることを含む。

【0222】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0223】

いくつかの実施形態は、対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む、当該対象において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせを阻害する方法を提供する。

40

【0224】

いくつかの実施形態は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、当該対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、当該対象において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせを阻害することを含む。

【0225】

いくつかの実施形態は、対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物

50

を投与することを含む、当該対象における非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんを治療する方法を提供する。

【0226】

いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を治療する方法を提供し、当該方法は、対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む。

【0227】

いくつかの実施形態は、腫瘍が対象における非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんの存在によって引き起こされる方法を提供する。いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つを発現する遺伝子の存在について陽性であると試験するか、または当該対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼ活性のうちの少なくとも1つを示す方法を提供する。

10

【0228】

いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つを発現する遺伝子またはその断片を含む少なくとも1つの遺伝子再配列について陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がROS1、TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する、そのような方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がROS1キナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrkA、TrkB、およびTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrkAキナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrkBキナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrkCキナーゼについて陽性であると試験する、そのような方法を提供する。

20

【0229】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、(1) 対象における腫瘍を含む1つ以上の細胞をALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つの存在について試験することと、(2) 対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することと、を含む。

30

【0230】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、(1) 対象における腫瘍を含む1つ以上の細胞をALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼにおける少なくとも1つの分子変化の存在について試験することと、(2) 対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することと、を含む。

【0231】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、当該対象における1つ以上のがん性細胞は、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つを発現し、方法は、対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む。

40

【0232】

いくつかの実施形態は、がんを有する対象を治療するための方法を提供し、当該対象からの腫瘍は、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC陽性、それらの組み合わせであり、方法は、対象に有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む。

【0233】

いくつかの実施形態は、(a) がん対象における少なくとも1つの標的遺伝子の少なくとも1つの遺伝子変化の存在の認識を得ることであって、少なくとも1つの標的遺伝子が

50

、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、得ることと、(b) 本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を、当該薬学的組成物が当該少なくとも1つの標的遺伝子の当該少なくとも1つの遺伝子変化を有するがん対象を治療するのに有効であるという認識に基づいて、がん対象のための治療として選択することと、(c) 治療有効量の当該薬学的組成物の1つ以上を当該がん対象に投与することと、を含む、がん対象を治療する方法を提供する。

【0234】

いくつかの実施形態は、がん対象に治療有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含み、当該1つ以上の薬学的組成物の当該投与前に、当該がん対象が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られている、がん対象を治療する方法を提供する。

10

【0235】

いくつかの実施形態は、治療前に、対象が、少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られており、がん対象に治療有効量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含み、当該少なくとも1つの標的遺伝子が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、がん対象を治療する方法を提供する。

20

【0236】

いくつかの実施形態は、対象または対象ががんに罹患しており、がんが非小細胞肺がん、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんのうちの少なくとも1つから選択される、本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。

【0237】

一態様では、本明細書において、(a) がん対象からの生物学的試料における1つ以上の分子変化の存在の認識を得ることであって、1つ以上の分子変化が、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCバイオマーカーのうちの1つ以上に結合する1つ以上の抗体を含むアッセイによって検出される、得ることと、(b) がん対象のための治療として化学療法剤を選択することであって、アッセイが、分子変化の1つ以上の存在を検出し、選択された化学療法剤が、本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上であるか、当該薬学的に許容される塩である、選択することと、(c) 治療有効量の1つ以上の選択された化学療法剤をがん対象に投与することと、を含む、対象においてがんを治療するための方法が提供される。

30

【0238】

別の態様では、本明細書において、(a) がん対象からの生物学的試料における1つ以上の分子変化の存在の認識を得ることであって、1つ以上の分子変化が、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCバイオマーカーのうちの1つ以上に結合する1つ以上の抗体を含むアッセイによって検出される、得ることと、(b) 1つ以上の分子変化がバイオマーカーのうちの1つ以上において検出される場合、治療レジメンの投与に応答すると予測される対象を選択すること、または1つ以上の分子変化がバイオマーカーにおいて検出されない場合、治療レジメンの投与に応答しないと予測される対象を選択することと、を含む、治療レジメンの投与に応答すると予測されるがん対象を選択するための方法が提供される。本開示のこの態様による方法では、治療レジメンは、選択された対象に治療有効量の本明細書で提供される薬学的組成物の1つ以上を投与することを含む。

40

【0239】

実際の投与量N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、製剤化された特定の組成物、投与の方法、ならびに治

50

療される特定の部位、対象または対象、および疾患に応じて変動するであろうことが理解されるであろう。当業者は、従来の投与量決定試験を使用し、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ に対する実験データを考慮して、所与の一連の状態に対する最適な投与量を確認し得る。経口投与について、一般に使用される例示的な1日用量は、約 $0.001\sim 1000\text{ mg/kg}$ 、体重の約 $0.1\text{ mg}\sim 1000\text{ mg}$ であり、治療の経過は適切な間隔で繰り返される。

【0240】

この量は、これらに限定されないが、本明細書で提供される薬学的組成物および製剤の特性（その活性、薬物動態、薬力学、および生物学的利用能を含む）、治療される対象または細胞の生理学的状態（年齢、性別、疾患の種類および段階、一般的な体調、所与の投与量に対する応答性、ならびに医薬品の種類を含む）、薬学的に許容される担体 mg/kg または製剤中の担体の性質、ならびに投与の経路を含む、様々な因子に応じて変動するであろう。さらに、有効量または治療有効量は、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物が単独で、あるいは他の薬物（複数可）、他の療法（複数可）、または他の治療方法（複数可）もしくは様式（複数可）と組み合わせて投与されるかに応じて変動し得る。臨床および薬理学分野の当業者は、日常的な実験を通して、すなわち本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物および製剤の投与に対する細胞または対象の応答を監視し、それに従って投与量を調節することによって、有効量または治療有効量を決定することができるであろう。

【0241】

いくつかの実施形態では、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ の用量は、上記の因子に応じて、約 $0.1\text{ mg/kg}\sim 100\text{ mg/kg}$ 以上の範囲であってもよい。他の代替では、投与量は、約 $0.1\text{ mg/kg}\sim 100\text{ mg/kg}$ 、または約 $1\text{ mg/kg}\sim 100\text{ mg/kg}$ 、または約 $5\text{ mg/kg}\sim 100\text{ mg/kg}$ の範囲であってもよい。本明細書で提供されるいくつかの代替による、例えば、様々な毛髪状態の治療などの局所適用について、好適な投与量は、約 $1\text{ mg/kg}\sim 10\text{ g/kg}$ 、または約 $10\text{ mg/kg}\sim 1\text{ g/kg}$ 、または約 $50\text{ mg/kg}\sim 10\text{ g/kg}$ の範囲であってもよい。この点に関するさらなるガイダンスは、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005に見られ得る。

【0242】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ を含む本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかは、対象が受ける $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチル-ピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ の量が、約 $200\text{ mg/m}^2\sim 1600\text{ mg/m}^2$ 、または約 $200\text{ mg/m}^2\sim 1200\text{ mg/m}^2$ 、または約 $200\text{ mg/m}^2\sim 1000\text{ mg/m}^2$ 、または約 $400\text{ mg/m}^2\sim 1200\text{ mg/m}^2$ 、または約 $400\text{ mg/m}^2\sim 1000\text{ mg/m}^2$ 、または約 $800\text{ mg/m}^2\sim 1000\text{ mg/m}^2$ 、または約 $800\text{ mg/m}^2\sim 1200\text{ mg/m}^2$ 、または約 $800\text{ mg/m}^2\sim 1600\text{ mg/m}^2$ の範囲であるような量で、対象に投与される。

【0243】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、 $N-[5-(3$

、5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかは、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量が、約200mg/m²、約300mg/m²、約400mg/m²、約500mg/m²、約600mg/m²、約700mg/m²、約800mg/m²、約900mg/m²、約1000mg/m²、約1100mg/m²、約1200mg/m²、約1300mg/m²、約1400mg/m²、約1500mg/m²、約1600mg/m²、約1700mg/m²、約1800mg/m²、約1900mg/m²、または約2000mg/m²であるような量で、対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約200mg/m²、約300mg/m²、約400mg/m²、約500mg/m²、約600mg/m²である。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約200mg/m²である。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約300mg/m²である。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約400mg/m²である。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約500mg/m²である。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約600mg/m²である。

【0244】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかは、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量が、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、または約2000mgであるような量で、対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、または約1000mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約200mgである。いくつ

かの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約300mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約400mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約500mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約600mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約700mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約800mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約900mgである。いくつかの実施形態では、対象が受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約1000mgである。

【0245】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかは、対象が1日あたりに受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量が、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、または約2000mgであるような量で、対象に1日あたり1回投与される。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約200mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約300mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約400mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約500mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,

5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約600mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約700mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約800mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約900mgである。いくつかの実施形態では、対象が1日1回受けるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの量は、約1000mgである。
【0246】

当業者は、本明細書で提供されるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物に関して、そのような治療を必要とする哺乳動物に、1日あたりに投与される特定の薬学的組成物、投与量、および投与の回数は、全て当業者の知識の範囲内の選択であり、過度の実験なしに決定することができることを理解するであろう。

【0247】

したがって、特定の用量および投与レジメンが本明細書に例示されるが、これらの例は、本開示の方法を実施する際に対象に提供され得る用量および投与レジメンを決して限定するものではない。

【0248】

投与量の値は、緩和される状態の種類および重症度により変動し得、単回投与または複数回投与を含み得ることを認識されたい。任意の特定の対象について、特定の投与量レジメンは、対象の必要性、および管理者の専門的な判断または組成物の投与の監督に従って、経時的に調節されるべきであること、ならびに本明細書に記載される投与量範囲は、単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を限定することを意図していないことをさらに理解されたい。例えば、用量は、薬物動態パラメータまたは薬力学パラメータに基づいて調節されてもよく、これらは、例えば、毒性作用および／または実験室値などの臨床効果を含み得る。本明細書で提供される実施形態は、当業者によって決定される対象内用量漸増を包含することを意図している。化学療法剤の投与に適した投与量およびレジメンを決定することは、関連技術分野において周知であり、本明細書で提供される教示を一度提供された当業者によって包含されると理解されるであろう。

【0249】

本開示の方法の実施は、以下の特徴のうちの1つ以上を含むことができる。いくつかの実施形態では、選択された化学療法剤は、本明細書で提供される薬学的組成物のうちの1つ以上である。いくつかの実施形態では、アッセイは、ALK、ROS1、TrkA、TrkBおよびTrkCバイオマーカーのうちの少なくとも2つに結合する1つ以上の抗体を含む。いくつかの実施形態では、生物学的試料において検出される1つ以上の分子変化は、バイオマーカーの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つに關与する。いくつかの実施形態では、生物学的試料における1つ以上の分子変化の存在の認識は、生物学的試料を、バイオマーカーに特異的な1つ以上の抗体またはその断片と接触させることを含むアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、特異的抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、特異的抗体は、D5F3（登録商標）、D4D5（登録商標）、C17F1（登録商標）、およびそれらの組み合わせのうちの少な

くとも1つを含む。いくつかの実施形態では、生物学的試料を、1つ以上の特異的抗体と同時に接触させる。いくつかの実施形態では、生物学的試料を、特異的抗体と連続的に接触させる。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化は、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCバイオマーカーのうちの1つ以上の発現の上昇をもたらす。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、(a) 生物学的試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することと、(b) 測定された発現レベルを基準の発現レベルと比較することと、を含む、1つ以上のバイオマーカーの発現が上昇しているかどうかを判断するアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、抗体ベースのアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、抗体ベースのアッセイは、ELISA、免疫組織化学、ウェスタンブロッティング、質量分析、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、免疫蛍光、および多重検出アッセイからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗体ベースのアッセイは、免疫組織化学分析を含む。

【0250】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法の実施は、投与ステップの前に、第2の分析アッセイから対象のがんにおける遺伝子変化の認識を得ることをさらに含み、第2の分析アッセイは、キャピラリー電気泳動、核酸配列決定、ポリペプチド配列決定、制限消化、核酸増幅ベースのアッセイ、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、比較ゲノムハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR、定量的逆転写PCR (qRT-PCR)、PCR-RFLPアッセイ、HPLC、質量分析ジェノタイピング、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (FISH)、次世代シーケンシング (NGS)、およびキナーゼ活性アッセイからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、結腸直腸がん (CRC)、胆管がん、胃がん、神経膠芽腫 (GBM)、平滑筋肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌 (NSCLC)、扁平上皮肺癌、神経芽細胞腫 (NB)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、甲状腺髄様がん、乳がん、および甲状腺乳頭がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、複数の生物学的試料に対して同時に行われたアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、複数の生物学的試料は、少なくとも6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1500、または3000の試料を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化は、遺伝子突然変異、遺伝子増幅、遺伝子再編成、一塩基多様性 (SNV)、欠失、挿入、Indel突然変異、一塩基点突然変異 (SNP)、エピジェネティックな変化、スプライシングバリエーション、RNA/タンパク質過剰発現、異常なRNA/タンパク質発現、およびこれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化は、バイオマーカー遺伝子のコード配列内への異種核酸配列の挿入を含む。いくつかの実施形態では、挿入は、融合ペプチドをコードするキメラ核酸配列を形成する。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識を得ることは、1つ以上の分子変化を含む核酸配列および/またはアミノ酸配列を測定することをさらに含む。

【0251】

いくつかの実施形態は、がんを治療、その症状を改善、またはその発症を予防もしくは遅延するために一般に投与される放射線療法などの、1つ以上の化学療法剤または放射線療法と組み合わされた本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を含む、薬学的組成物を提供する。そのような薬剤には、限定はされないが、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤およびアロマトラーゼ阻害剤などの抗ホルモン剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管を標的とする薬剤、プラチナ (platin) 系薬剤、アルキル化剤、DNA損傷剤もしくは挿入剤、抗新生物代謝拮抗剤、他のキナーゼ阻害剤、他の抗血管新生剤、キネシン阻害剤、治療用モノクローナル抗体、mTOR阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに低酸素応答の阻害剤が含まれる。

【0252】

いくつかの実施形態は、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物および1つ以上の化学療法剤を、抗がん療法における同時、別々、または順次の使用のための組み合わせられた調製物として含む製品またはキットを提供する。

【0253】

いくつかの実施形態は、医薬品としての使用のための本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を提供する。

【0254】

いくつかの実施形態は、抗腫瘍活性を有する医薬品の製造における、本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物の使用を提供する。

【0255】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかであり、当該がんは、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、甲状腺乳頭がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、膵臓がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、結腸直腸がんである。

【0256】

薬学的に許容可能な担体は、従来の薬学的担体または賦形剤を含んでもよい。好適な薬学的担体としては、不活性な希釈剤または充填剤、流動促進剤、潤滑剤、水、および様々な有機溶媒（例えば、水和物および溶媒和物）が挙げられる。薬学的組成物は、所望であれば、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してもよい。したがって、経口投与のために、クエン酸などの様々な賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤、ならびにスクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの結合剤と一緒に使用してもよい。いくつかの実施形態では、賦形剤は、アルファ化デンプンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、流動促進剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、コロイド状二酸化ケイ素を含む。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの潤滑剤は、打錠の目的にしばしば有用である。同様の種類の固体組成物はまた、軟充填ゼラチンカプセルおよび硬充填ゼラチンカプセルに使用されてもよい。したがって、材料の非限定的な例としては、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0257】

ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC、またはそれらの組み合わせによって媒介される疾患または状態を治療または予防するために、本明細書で提供される薬学的組成物は、治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を組み合わせることによって投与される。任意に、そのような薬学的組成物は、例えば、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの最終薬学的調製物への加工を促進する希釈剤、賦形剤、および助剤から選択される、1つ以上の薬学的に好適な担体を含み得る。

【0258】

使用される薬学的な担体は、固体または液体のいずれかであってもよい。例示的な固体担体は、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。例示的な液体担体は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、水などである。同様に、本発明の組成物は、例えば、単独もしくはワックスを伴うモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン、エチル

10

20

30

40

50

セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどの当該技術分野で知られている遅延型または徐放型物質を含んでもよい。所望の製剤特性を達成するために、さらなる添加剤または賦形剤を添加してもよい。例えば、Labrasol、Gelucireなどの生物学的利用能増強剤、または例えば、CMC（カルボキシメチルセルロース）、PG（プロピレングリコール）、もしくはPEG（ポリエチレングリコール）などの処方剤を添加してもよい。Gelucire（登録商標）は、有効成分を光、湿気、および酸化から保護する半固形ビヒクルであり、例えば、カプセル製剤を調製する場合に添加されてもよい。

【0259】

固体担体を使用する場合、製剤は、錠剤化されてもよく、粉末もしくはペレット状で硬ゼラチンカプセル内に入れられてもよく、またはトローチもしくはロゼンジに形成されてもよい。固体担体の量は変化し得るが、通常は、約25mg～約1gであろう。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟ゼラチンカプセル、アンプルもしくはバイアル内の滅菌注射溶液もしくは懸濁液、または非水性懸濁液の形態であってもよい。半固体担体を使用する場合、製剤は、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル製剤の形態であってもよい。本発明の組成物は、投与の様式、例えば、非経口投与または経口投与に適した単位剤形で調製される。

【0260】

安定な水溶性剤形を得るために、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、コハク酸またはクエン酸の0.3M溶液などの、有機酸または無機酸の水溶液に溶解され得る。可溶性塩形態が利用可能ではない場合、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、好適な共溶媒または共溶媒の組み合わせに溶解され得る。好適な共溶媒の例としては、総体積の0～60%の濃度の、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリソルベート80、グリセリンなどが挙げられる。例示的な実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、DMSOに溶解され、水で希釈される。薬学的組成物はまた、水または等張生理食塩水もしくはデキストロス溶液などの適切な水性ビヒクル中のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの塩形態の溶液の形態であってもよい。

【0261】

適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。注射について、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、水溶液、好ましくは、ハanks溶液、リンゲル溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理的に適合性のある緩衝液中で製剤化されてもよい。経粘膜投与については、浸透されるバリアに対して適切な浸透剤が、製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般に、当該技術分野において知られている。

【0262】

経口投与について、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、それを当該技術分野で知られている薬学的に許容される担体と組み合わせることによって製剤化され得る。そのような担体は、治療される対象による経口摂取のために、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、粉

10

20

30

40

50

末、顆粒、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することを可能にする。経口使用のための薬学的調製物は、固体賦形剤を $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ と混合して使用し、任意に得られた混合物を粉碎し、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために、好適な補助剤を添加した後に顆粒の混合物を加工することで得ることができる。好適な賦形剤としては、イソマルト、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む、糖類などの充填剤；およびセルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、またはポリビニルピロリドン (PVP) が挙げられる。いくつかの実施形態では、充填剤は、マンニトール、イソマルト、ヒプロメロース (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、または微結晶セルロースである。いくつかの実施形態では、充填剤は、マンニトールである。いくつかの実施形態では、充填剤は、イソマルトである。いくつかの実施形態では、充填剤は、微結晶セルロースである。いくつかの実施形態では、充填剤は、ラクトースである。いくつかの実施形態では、充填剤は、無水ラクトースである。所望であれば、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、または例えばアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

【0263】

糖衣錠コアには、好適なコーティングが施される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用してもよく、それらはアラビアガム、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒、または溶媒混合物を任意で含有してもよい。染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0264】

経口で使用することができる薬学的製剤は、ゼラチンから作製される押し込み型のカプセル、ならびにゼラチン、および例えばグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される軟密封型カプセルを含む。押し込み型のカプセルは、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意で安定剤と混合して含有することができる。軟カプセルにおいて、 $N-[5-(3,5\text{-ジフルオロベンジル})-1\text{H-インダゾール-3-イル}]-4-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})-2-(\text{テトラヒドロピラン-4-イルアミノ})\text{-ベンズアミド}$ は、脂肪油、液状パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁されてもよい。さらに、安定剤が添加されてもよい。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に好適な投与量でなければならない。口腔内投与については、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤または口ゼンジの形態をとってもよい。

【0265】

本明細書で提供される薬学的組成物は、これらに限定されないが、循環系のがん、例えば、心臓 (肉腫 [血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫]、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫)、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内臓器、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織；気道のがん、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支、ならびに肺、例えば、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、気管支原性がん (扁平上皮がん、未分化小細胞がん、未分化大細胞がん、腺がん)、肺胞 (細気管支) がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化器系のがん、例えば、食道 (扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃 (がん、リンパ腫、平滑筋肉腫)、胃部、膵臓 (管状腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍)、小腸 (腺がん、リンパ腫、カルチノ

イド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路のがん、例えば、腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および／または尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓のがん、例えば、肝がん（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、およびグルカゴノーマなど）；骨のがん、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochondroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫瘍；神経系のがん、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳がん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系のがん、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜がん）、子宮頸（子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん〔漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫瘍、セルトリ－ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（がん）、および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系のがん、例えば、血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔のがん、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、および唾液腺の他の部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位；皮膚のがん、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；副腎：神経芽細胞腫；ならびに結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または／および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、ならびに他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含む、がんの治療に有用である。

【0266】

より具体的には、本明細書で提供される薬学的組成物に関連して本明細書で使用される場合のがんの例としては、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部のがん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門部のがん、胃がん、乳がん、腎臓もしくは尿管のがん、腎細胞がん、腎盂のがん、中枢神経系（CNS）の腫瘍、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、または前述のがんのうちの1つ以上の組み合わせから選択されるがんが挙げられる。

【0267】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、スピッツ黒色腫、神経周囲浸潤、肺大細胞神経内分泌がん、子宮がん、若年性乳がん、鼻咽頭がん、腺様嚢胞がん、甲状腺髄様がん、唾液腺がん、先天性乳児性線維肉腫、中胚葉性腎腫、食道がん（扁平上皮）、びまん性大B細胞リンパ腫、甲状腺乳頭がん、および乳腺類似体分泌がんを含む、がんの治療に有用である。

【0268】

いくつかの実施形態では、調節解除されたプロテインキナーゼ活性、特にPLKファミリー、異なるアイソフォームのプロテインキナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-

10

20

30

40

50

1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、FLT3、JAK2、IGF-R、ALK、PI3K、wee1キナーゼ、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk／サイクリンキナーゼファミリー、より特にAurora 2、IGF-1R、およびALK活性、ならびにROS1活性、ならびにさらにより特にALK活性および／またはROS1活性によって引き起こされる、および／またはこれらと関連する疾患を治療するための方法が提供され、これは、それを必要とする哺乳動物に有効量の本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む。

【0269】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるものは、がんおよび細胞増殖性障害からなる群から選択される調節不全プロテインキナーゼ活性によって引き起こされる、および／またはこれと関連する疾患を治療することに関する。

【0270】

いくつかの実施形態では、がん腫、扁平上皮がん、骨髄またはリンパ系の造血器腫瘍、間葉系由来の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形がん腫、骨肉腫、色素性乾皮症、血管肉腫、神経膠芽腫、胆管がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、類上皮血管内皮腫、星状細胞腫、髄膜腫、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、ケラトアkantoma、甲状腺濾胞がん、カポジ肉腫、ならびに膵臓がんを含む特定の種類のがんを治療する方法が提供される。

【0271】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、これらに限定されないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、明細胞腎細胞がん、浸潤性乳管（乳）がん、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、膵臓がん、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療することに関する。

【0272】

いくつかの実施形態では、ALK+未分化大細胞リンパ腫（ALCL）およびおそらくALK活性が役割を果たし得る他の適応症、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、膠芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、ならびにある種の黒色腫、乳がん、ユーイング肉腫、網膜芽細胞腫、および非小細胞肺癌（NSCLC）などを治療する方法が提供される。

【0273】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0274】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0275】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくは

10

20

30

40

50

はTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0276】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1活性の調整の欠陥、またはその上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0277】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0278】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0279】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

10

【0280】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0281】

20

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性化されたROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるROS1活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性化されたROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるROS1転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性化されたROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

30

【0282】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性化されたALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼをコードするALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性化されたALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼをコードするALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんも

40

50

しくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などの A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 調整欠陥、例えば、A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性な A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C キナーゼをコードする A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0283】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらく A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらく R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0284】

いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらく R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらく R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0285】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞における R O S 1 下方調節欠陥、例えば、R O S 1 欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、R O S 1 下方調節欠陥、例えば、R O S 1 欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性膵臓細胞における R O S 1 下方調節欠陥、例えば、R O S 1 欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、R O S 1 下方調節欠陥、例えば、R O S 1 欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0286】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC欠失などのヌル突然変異と関連した膵臓がんを治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0287】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるROS1活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるROS1転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0288】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼをコードするALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼをコードするALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼをコードするALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0289】

いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態、ならびにおそらくALK、ROS1、Trk

10

20

30

40

50

A、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせの調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、膵臓がんおよびおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0290】

いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態、ならびにおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態、ならびにおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態、ならびにおそらくROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせ、活性の調整の欠陥、またはそれらの上方調節、誤調節、もしくは欠失が、本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって役割を果たし得る他の適応症を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0291】

いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象のがんまたは前がん性細胞におけるROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ROS1下方調節欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0292】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞におけるALK、ROS1、TrkA、TrkB、またはTrkC下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、Tr

10

20

30

40

50

k A、Trk B、またはTrk C欠失などのヌル突然変異を同定し、対象に本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk C下方調節欠陥、例えば、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk C欠失などのヌル突然変異と関連した非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される状態を治療、その症状を低減、その症状を改善、その発症を遅延、またはそうでなければそれに薬学的に対処する方法が提供される。

【0293】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるROS1活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるROS1転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのROS1調整欠陥、例えば、ROS1欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なROS1キナーゼをコードするROS1キメラ遺伝子座を同定することは、がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0294】

いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk CキナーゼをコードするALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk Cキメラ遺伝子座を同定することは、がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk C活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk CキナーゼをコードするALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk Cキメラ遺伝子座を同定することは、がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk C転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態では、対象のがんもしくは前がん性細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C調整欠陥、例えば、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk CキナーゼをコードするALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk Cキメラ遺伝子座を同定することは、がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、細胞を有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと接触させることを含む、細胞において、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk Cキナーゼ

活性、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを阻害するための方法が提供される。いくつかの実施形態は、細胞を有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと接触させることによって、細胞において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼ活性、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞を有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドである化合物と接触させることを含む、細胞において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼ活性、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、本明細書で提供される薬学的組成物の形態で細胞に送達される。

10

【0296】

いくつかの実施形態は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む、対象において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせを阻害する方法を提供する。

20

【0297】

いくつかの実施形態は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、当該対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することによって、当該対象において、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC活性、またはそれらの組み合わせを阻害することを含む。

【0298】

いくつかの実施形態は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む、対象における非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんを治療する方法を提供する。

30

【0299】

いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を治療する方法を提供し、当該方法は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む。

40

【0300】

いくつかの実施形態は、腫瘍が対象における非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんの存在によって引き起こされる方法を提供する。いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼのうちの少なくとも1つを発現する遺伝子の存在について陽性であると試験するか、または当該対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkCキナーゼ活性のうちの少なくとも1つを示す方法を提供する。

【0301】

いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む細胞の1つ以上がALK、ROS1、

50

Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つを発現する遺伝子またはその断片を含む少なくとも1つの遺伝子再配列について陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する、そのような方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がROS1キナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrk A、Trk B、およびTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrk Aキナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrk Bキナーゼについて陽性であると試験する方法を提供する。いくつかの実施形態は、細胞がTrk Cキナーゼについて陽性であると試験する、そのような方法を提供する。

10

【0302】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、(1) 対象における腫瘍を含む1つ以上の細胞をALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つの存在について試験することと、(2) 当該1つ以上の細胞がALK、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する場合、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することと、を含む。

20

【0303】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、方法は、(1) 対象における腫瘍を含む1つ以上の細胞をROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つの存在について試験することと、(2) 当該1つ以上の細胞がROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つについて陽性であると試験する場合、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的製剤を投与することと、を含む。

30

【0304】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、当該対象における1つ以上のがん性細胞は、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つを発現し、方法は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む。

【0305】

いくつかの実施形態は、対象においてがんを治療する方法を提供し、当該対象における1つ以上のがん性細胞は、ROS1、Trk A、Trk B、またはTrk Cキナーゼのうちの少なくとも1つを発現し、方法は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む。

40

【0306】

いくつかの実施形態は、がんを有する対象を治療するための方法を提供し、当該対象からの腫瘍は、ALK、ROS1、Trk A、Trk B、もしくはTrk C陽性、またはそれらの組み合わせであり、方法は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む。

50

【0307】

いくつかの実施形態は、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療するための方法を提供し、方法は、対象に有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的製剤を投与することを含む。

【0308】

いくつかの実施形態は、(a)がん対象における少なくとも1つの標的遺伝子の少なくとも1つの遺伝子変化の存在の認識を得ることであって、少なくとも1つの標的遺伝子が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、得ることと、(b)本明細書で提供される薬学的組成物を当該がん対象に投与することであって、当該薬学的組成物が、治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む、投与することと、を含む、がん対象を治療する方法を提供する。

10

【0309】

いくつかの実施形態は、がん対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含み、当該薬学的組成物の当該投与前に、当該がん対象が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られている、がん対象を治療する方法を提供する。

20

【0310】

いくつかの実施形態は、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られているがん対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含む、対象においてがんを治療する方法を提供する。

30

【0311】

いくつかの実施形態は、がん対象が、少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られており、当該がん対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物を投与することを含み、当該標的遺伝子が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、がん対象を治療する方法を提供する。

40

【0312】

いくつかの実施形態は、治療前に、対象が、少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られており、がん対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含み、当該標的遺伝子が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、がん対象を治療

50

する方法を提供する。

【0313】

いくつかの実施形態は、がん対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することを含み、当該薬学的組成物が当該対象に投与される前に、当該対象が、ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化を有することが知られている、がん対象を治療する方法を提供する。

10

【0314】

いくつかの実施形態は、(a) ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化の存在の認識を得ることと、(b) 対象に治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む本明細書で提供される薬学的組成物を投与することと、を含む、がん対象を治療するための方法を提供する。

【0315】

いくつかの実施形態は、対象または対象ががんに罹患しており、がんが非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんのうちの少なくとも1つから選択される、本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。いくつかの実施形態は、対象または対象が非小細胞肺癌に罹患している本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。いくつかの実施形態は、対象または対象が甲状腺乳頭がんに罹患している本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。いくつかの実施形態は、対象または対象が神経芽細胞腫に罹患している本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。いくつかの実施形態は、対象または対象が膵臓がんに罹患している本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。いくつかの実施形態は、対象または対象が結腸直腸がんに罹患している本明細書に記載される方法のいずれかを提供する。

20

【0316】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、以下に記載される1つ以上の追加の抗がん剤と組み合わせて使用されてもよい。併用療法が使用される場合、1つ以上の追加の抗がん剤は、本明細書で提供される薬学的組成物と順次または同時に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書で提供される薬学的組成物の投与前に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書で提供される薬学的組成物の投与後に、哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書で提供される薬学的組成物の投与と同時に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。

30

【0317】

いくつかの実施形態はまた、抗血管新生剤およびシグナル伝達阻害剤からなる群から選択される1つ以上（好ましくは1つ〜3つ）の抗がん剤と薬学的に許容される担体とを組み合わせ、ある量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの水和物、溶媒和物、および多形を含む本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を含む、ヒトを含む哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための薬学的組成物に関し、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび併用抗がん剤の量は、全体として見たときに、当該異常な細胞成長を治療するのに治療上有効である。

40

【0318】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物と共に使用される抗がん剤は、抗血管新生剤（例えば、腫瘍が新しい血管を生じさせるのを止める薬剤）である。抗血管新生剤の例としては、例えば、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE-2阻害剤、PDGFR阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、PKC-ベータ阻害剤、COX-2（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、インテグリン（アルファ-v/ベータ-3）、MMP-2（マトリックス-メタロプロテイナーゼ2）阻害剤、およびMMP-9（マトリックス-メタロプロテイナーゼ9）阻害剤が挙げられる。好ましい抗血管新生剤としては、スニチニブ（Sutent（登録商標））、ペバシズマブ（Avastin（登録商標））、アキシチニブ（AG 13736）、SU 14813（Pfizer）、およびAG 13958（Pfizer）が挙げられる。

10

【0319】

追加の抗血管新生剤としては、バタラニブ（CGP 79787）、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、ペガプタニブオクタソジウム（pegaptanib octasodium）（Macugen（登録商標））、バンデタニブ（Zactima（登録商標））、PF-0337210（Pfizer）、SU 14843（Pfizer）、AZD2171（AstraZeneca）、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））、Neovastat（登録商標）（AE941）、テトラチオモリブデータ（tetrathiomolybdata）（Coproxa（登録商標））、AMG706（Amgen）、VEGF Trap（AVE 0005）、CEP 7055（Sanofi-Aventis）、XL 880（Exelixis）、テラチニブ（BAY 57-9352）、およびCP-868,596（Pfizer）が挙げられる。

20

【0320】

他の抗血管新生剤としては、エンザスタウリン（LY317615）、ミドスタウリン（CGP41251）、ペリホシン（KRX0401）、テブレノン（Selbex（登録商標））およびUCN01（Kyowa Hakko）が挙げられる。

【0321】

本明細書に記載される1つ以上の薬学的組成物と共に使用することができる抗血管新生剤の他の例としては、セレコキシブ（Celebrex（登録商標））、パレコキシブ（Dynastat（登録商標））、デラコキシブ（SC 59046）、ルミラコキシブ（Preige（登録商標））、バルデコキシブ（Bextra（登録商標））、ロフェコキシブ（Vioxx（登録商標））、イグラチモド（Careram（登録商標））、IP 751（Invedus）、SC-58125（Pharmacia）、およびエトリコキシブ（Arcoxia（登録商標））が挙げられる。

30

【0322】

他の抗血管新生剤としては、エクシスリンド（Aptosyn（登録商標））、サルサレート（Amigesic（登録商標））、ジフルニサル（Dolobid（登録商標））、イブプロフェン（Motrin（登録商標））、ケトプロフェン（Orudis（登録商標））、ナブメトン（Relafen（登録商標））、ピロキシカム（Feldene（登録商標））、ナプロキセン（Aleve（登録商標））、Naprosyn（登録商標）、ジクロフェナク（Voltaren（登録商標））、インドメタシン（Indocin（登録商標））、スリンダク（Clinoril（登録商標））、トルメチン（Tolactin（登録商標））、エトドラク（Lodine（登録商標））、ケトロラク（Toradol（登録商標））、およびオキサプロジン（Daypro（登録商標））が挙げられる。

40

【0323】

他の抗血管新生剤としては、ABT510（Abbott）、アブラタスタット（apratastat）（TMI005）、AZD8955（AstraZeneca）、インサイクリニド（incyclinide）（Metastat（登録商標））、およびPCK3145（Procyon）が挙げられる。

【0324】

50

他の抗血管新生剤としては、アシトレチン（Neotigason（登録商標））、ブレチデプシン（Aplidine（登録商標））、シレンジチド（EMD121974）、コンブレタスタチンA4（CA4P）、フェンレチニド（4HPR）、ハロフジノン（Tempostatina（登録商標））、Panzem（登録商標）（2-メトキシエストラジオール）、PF-03446962（Pfizer）、rebimastat（BMS 275291）、catumaxomab（Removab（登録商標））、レナリドマイド（Revlimid（登録商標））、スクアラミン（EVIZON（登録商標））、サリドマイド（Thalomid（登録商標））、Ukrain（登録商標）（NSC 631570）、Vitaxin（登録商標）（MED1522）、およびゾレドロン酸（Zometa（登録商標））が挙げられる。

10

【0325】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤（例えば、細胞増殖、分化、および生存の基本プロセスを支配する調節分子が細胞内で伝達する手段を阻害する）である。シグナル伝達阻害剤としては、低分子、抗体、およびアンチセンス分子が挙げられる。シグナル伝達阻害剤としては、例えば、キナーゼ阻害剤（例えば、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤）および細胞周期阻害剤が挙げられる。より具体的には、シグナル伝達阻害剤としては、例えば、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、TrkA阻害剤、TrkB阻害剤、TrkC阻害剤、ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤、EGF阻害剤、ErbB-1（EGFR）、ErbB-2、pan erb、IGF1R阻害剤、MEK、c-Kit阻害剤、FLT-3阻害剤、K-Ras阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、JAK阻害剤、STAT阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、P70S6キナーゼ阻害剤、WNT経路の阻害剤、およびいわゆる多標的キナーゼ阻害剤が挙げられる。

20

【0326】

好ましいシグナル伝達阻害剤としては、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、セツキシマブ（Erbibitux（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））、イマチニブ（Gleevec（登録商標））、およびPD325901（Pfizer）が挙げられる。

【0327】

本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物と共に使用され得るシグナル伝達阻害剤の追加の例としては、BMS 214662（Bristol-Myers Squibb）、ロナファルニブ（Sarasar（登録商標））、ペリトレキソール（AG 2037）、マツズマブ（EMD 7200）、ニモツズマブ（TheraCIM h-R3（登録商標））、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、バンデタニブ（Zactima（登録商標））、パゾパニブ（SB 786034）、ALT 110（Alteris Therapeutics）、BIBW 2992（Boehringer Ingelheim）、およびCervene（登録商標）（TP 38）が挙げられる。

30

【0328】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、PF-2341066（Pfizer）、PF-299804（Pfizer）、カネルチニブ（CI 1033）、ペルツズマブ（Omnitarg（登録商標））、ラパチニブ（Tykerb（登録商標））、ペリチニブ（EKB 569）、ミルテホシン（Miltefosin（登録商標））、BMS 599626（Bristol-Myers Squibb）、Lapuleucel-T（Neuvence（登録商標））、NeuVax（登録商標）（E75がんワクチン）、Osidem（登録商標）（IDM 1）、ムブチニブ（TAK-165）、CP-724,714（Pfizer）、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、ラパチニブ（Tykerb（登録商標））、PF-299804（Pfizer）、ペリチニブ（EKB 569）、およびペルツズマブ（Omnitarg（登録商標））が挙げられる。

40

50

【0329】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、ARRY 142886 (Array BioPharm)、エベロリムス (Certican (登録商標))、ゾタロリムス (Endeavor (登録商標))、テムシロリムス (Torisel (登録商標))、AP 23573 (ARIAD)、および VX 680 (Vertex) が挙げられる。

【0330】

さらに、他のシグナル伝達阻害剤としては、XL 647 (Exelixis)、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、LE-AON (Georgetown University)、および GI-4000 (Globe Immune) が挙げられる。

10

【0331】

他のシグナル伝達阻害剤としては、ABT 751 (Abbott)、アルボシジブ (フラボピリドール)、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、インジスラム (E 7070)、セリシクリブ (CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、PD 0332991 (Pfizer)、AG 024322 (Pfizer)、LOXO-101 (Loxo Oncology)、クリゾチニブ、およびセリチニブが挙げられる。

【0332】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、古典的な抗新生物剤と一緒に使用される。典型的な抗新生物剤としては、ホルモン調節剤、例えば、ホルモン、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニストおよび抗エストロゲン治療剤、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤、遺伝子サイレンシング剤または遺伝子活性化剤、リボヌクレアーゼ、プロテオミクス、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼ II 阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ-1 (PARP-1) 阻害剤、微小チューブリン阻害剤、抗生物質、植物由来紡錘体阻害剤、白金配位化合物、遺伝子治療剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬 (VTA)、およびスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0333】

任意に1つ以上の他の薬剤を有する本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物との併用療法において使用される古典的な抗新生物剤の例としては、グルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、およびプロゲステロン、例えば、メドロキシプロゲステロン、メゲストロールアセテート (Megace)、ミフェプリストン (RU-486)、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフィモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスペミフェン、オルメロキシフェン、オスペミフェン、テスミリフェン、トレミフェン、トリロスタン、および CHF 4227 (Cheisi))、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (SERD、例えば、フルベストラント)、エキセメスタン (Aromasin)、アナストロゾール (Arimidex)、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール (Femara)、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH、一般に黄体形成ホルモン放出ホルモン [LHRH] と称される) アゴニスト、例えば、ブセレリン (Suprefact)、ゴセレリン (Zoladex)、リュープロレリン (Lupron) およびトリプトレリン (Trelstar)、アバレリクス (Plenaxis)、ビカルタミド (Casodex)、シプロテロン、フルタミド (Eulexin)、メゲストロール、ニルタミド (Nilandron)、およびオサテロン、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、セレノア・レペンス、PHL 00801、アバレリクス、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン、ビカルタミド、タモキシフェン、エキセメスタン、アナストロゾール、ファドロゾール、ホルメスタン、レトロゾール、ならび

30

40

50

にこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

本明細書で提供される薬学的組成物と組み合わせて使用される古典的な抗新生物剤の他の例としては、スベロラニリドヒドロキサム酸 (SAHA、Merck Inc. / At on Pharmaceuticals)、デブシペプチド (FR901228またはFK228)、G2M-777、MS-275、ピバロイルオキシメチルブチレート、およびPXD-101; Onconase (ランビルナーゼ)、PS-341 (MLN-341)、Velcade (ボルテゾミブ)、9-アミノカンプトテシン、ベロテカン、BN-80915 (Roche)、カンプトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン (Daiichi)、ギマテカン、10-ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカンHCl (Camp to sar)、ラルトテカン、Orathec in (ルビテカン、Super gen)、SN-38、トポテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、SN-38、エドテカリン、トポテカン、アクリラルビシン、パクリタキセル、アモナフィド、アムルビシン、アナマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エルサミトルシン、エビルビシン、エトポシド、イダルビシン、ガラルビシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルビシン、ノバントロン (ミトキサントロン)、ピラルビシン、ピクサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルポシド、バルルビシン、Zinecard (デキサゾキサン)、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、AMD-473、アルトレタミン、AP-5280、アバジクオン、ブロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イフォスファミド、KW-2170、ロムスチン、マフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、および白金配位アルキル化合物、例えば、シスプラチン、Paraplatin (カルボプラチン)、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、Eloxatin (オキサリプラチン、Sanofi)、ストレプトゾシン、サトラプラチン、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0335】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤 (例えば、メトトレキセートおよびNeuTrexin (トリメトレキセート))、プリンアンタゴニスト (例えば、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6-チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン (Clolar)、フルダラビン、ネララビン、およびラルチトレキセド)、ピリミジンアンタゴニスト (例えば、5-フルオロウラシル (5-FU)、Alimta (プレメトレキセド二ナトリウム、LY231514、MTA)、カペシタビン (Xeloda (登録商標))、シトシンアラビノシド、Gemzar (登録商標) (ゲムシタビン、Eli Lilly)、Tegafur (UFT OrzelまたはUforal、およびテガフル、ギメスタット、およびオトスタットのTS-1配合物を含む)、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン (オクホスフェート、リン酸ステアレート、徐放性およびリボソーム形態を含む)、エノシタビン、5-アザシチジン (Vidaza)、デシタビン、およびエチニルシチジン)、および他の代謝物、例えば、エフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキセド (Thymitaq)、トリアピン、トリメトレキセート、N-(5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸、AG-014699 (Pfizer Inc.)、ABT-472 (Abbott Laboratories)、INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals)、およびGPI 18180 (Guilford Pharm Inc)、ならびにこれらの組み合わせと一緒に使用される。

【0336】

任意に1つ以上の他の薬剤を有する本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物との併用療法において使用される古典的な抗新生物細胞毒性剤の他の例としては、Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.)、Batabulin (Amgen)、EPO906 (Novartis)、Vinflunine (Bristol-Myers Squibb Company)、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルジノスタチン (Zinostatin)、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン (Navelbine)、ドセタキセル (Taxotere)、Ortataxel、パクリタキセル (Taxoprexin、DHA／パクリタキセルコンジュゲートを含む)、シスプラチン、カルボプラチン、Nedaplatin、オキサリプラチン (Eloxatin)、Satraplatin、Camptosar、カペシタビン (Xeloda)、オキサリプラチン (Eloxatin)、Taxotereアリトレチノイン、Canfosfamide (Telcyta (登録商標))、DMXAA (Antisoma)、イバンドロン酸、L-アスパラギナーゼ、ペガスパルガーゼ (Oncaspar (登録商標))、Efaproxiral (Efaproxyn (登録商標) - 放射線療法)、ベキサロテン (Targretin (登録商標))、Tesmilifene (DPPE - 細胞毒性剤の有効性を高める)、Theratope (登録商標) (Biomira)、Tretinoin (Vesano id (登録商標))、チラパザミン (Trizaone (登録商標))、モテキサフィンガドリニウム (Xcytrin (登録商標))、Cotara (登録商標) (mAb)、およびNBI-3001 (Protox Therapeutics)、ポリグルタメートパクリタキセル (Xyotax (登録商標))、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0337】

任意に1つ以上の他の薬剤を有する本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物との併用療法において使用される古典的な抗新生物剤のさらなる例としては、Advexin (ING201)、TNFerade (GeneVec、放射線療法に応答してTNFアルファを発現する1つ以上の化合物)、RB94 (Baylor College of Medicine)、Genasense (Oblimersen、Genta)、Combretastatin A4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、Atorvastatin (Lipitor、Pfizer Inc.)、Provastatin (Pravachol、Bristol-Myers Squibb)、Lovastatin (Mevacor、Merck Inc.)、Simvastatin (Zocor、Merck Inc.)、Fluvastatin (Lescol、Novartis)、Cerivastatin (Baycol、Bayer)、Rosuvastatin (Crestor、AstraZeneca)、Lovostatin、Niacin (Advicor、Kos Pharmaceuticals)、Caduet、Lipitor、トルセトラピブ、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0338】

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける乳がんの治療のための方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、例えば、当該ヒトに、トラスツズマブ、タモキシフェン、ドセタキセル、パクリタキセル、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン、エキセメスタン、レトロゾール、およびアナストロゾールからなる群から選択される1つ以上（好ましくは1つ～3つ）の抗がん剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む。

【0339】

いくつかの実施形態は、1つ以上（好ましくは1つ～3つ）の抗がん剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物を投与することによって、そのような治療を必要とする、ヒトなどの哺乳動物における結腸直腸がんを治療する方法を提供する。特定の抗がん剤の例としては、例えば、FOLFOX、5-フルオロウラシル（

5-FU) またはカペシタビン (Xeloda)、ロイコボリンおよびオキサリプラチン (エロキサチン) の組み合わせなどの、補助化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。特定の抗がん剤のさらなる例としては、例えば、FOLFFOX またはベバシズマブ (Avastin) と組み合わせた FOLFFOX、5-FU またはカペシタビン、ロイコボリンおよびイリノテカン (Campptosar) の組み合わせである FOLFIRI などの、転移性疾患のための化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。さらなる例としては、17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、アプリジン (プリチデプシン、Aplidin)、Aroplatin、アキシチニブ (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、バチルス・カルメット・ゲラン (BCG)、ベバシズマブ (Avastin)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、ボルテゾミブ (Velcade)、C-1311 (Symadex)、カンツズマブ・メルタンシン、カペシタビン (Xeloda)、セツキシマブ (Erbix)、クロファラビン (Clorafarex)、CMD-193、コンブレタスタチン、Cotara、CT-2106、CV-247、デシタビン (Dacogen)、E-7070、E-7820、エドテカリン、EMD-273066、エンザスタウリン (LY-317615) エポチロンB (EPO-906)、エルロチニブ (Tarceva)、フラボピリドール、GCAN-101、ゲフィチニブ (Iressa)、huA33、huC242-DM4、イマチニブ (Gleevec)、インジスラム、ING-1、イリノテカン (CPT-11、Campptosar) ISIS 2503、イクサベピロン、ラパチニブ (Tykerb)、mapsumumab (HGS-ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregirin)、マイトマイシン、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、オブリメルセン (Genasense、G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、オキサリプラチン (Eloxatin)、パニツムマブ (ABX-EGF、Vectibix)、ペリチニブ (EKB-569)、ペトレキセド (Alimta)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (Everolimus)、RAV-12、レスベラトロール、Rexin-G、S-1 (TS-1)、セリシクリブ、SN-38リポソーム、スチボグルコン酸ナトリウム (SSG)、ソラフェニブ (Nexavar)、SU-14813、スニチニブ (Sutent)、テムシロリムス (CCI 779)、テトラチオモリブデン酸塩、サリドマイド、TLK-286 (Telcyta)、トポテカン (Hycamtin)、トラベクティン (Yondelis)、バタリナブ (PTK-787)、ボリノスタット (SAHA、Zolinzsa)、WX-UK1、および ZYC300 が挙げられ、併用抗がん剤の量と共に活性薬剤の量は、結腸直腸がんの治療に有効である。

【0340】

いくつかの実施形態は、カペシタビン (Xeloda)、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、ベバシズマブ (Avastin)、ゲムシタビン (Gemzar)、サリドマイド、セツキシマブ (Erbix)、バタリニブ (PTK-787)、Sutent、AG-13736、SU-11248、Tarceva、Iressa、Lapatinib、および Gleevec からなる群から選択される1つ以上 (好ましくは1つ~3つ) の抗がん剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される薬学的組成物をヒトに投与することを含む、そのような治療を必要とするヒトにおける腎細胞がんの治療のための方法を提供し、併用抗がん剤の量と共に活性薬剤の量は、腎細胞がんを治療するのに有効である。

【0341】

いくつかの実施形態は、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、テモゾロマイド (Temodar)、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタキセル、ダカルバジン (DTIC)、カルムスチン (BCNUとしても知られている)、Cisplatin、ビンブラスチン、タモキシフェン、PD-325,901、Axitinib、

10

20

30

40

50

ベバシズマブ (Avastin)、サリドマイド、ソラフェニブ、バタラニブ (PTK-787)、Sutent、CpG-7909、AG-13736、Iressa、Lapatinib、およびGleevecからなる群から選択される1つ以上（好ましくは1つ～3つ）の抗がん剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される薬学的組成物をヒトに投与することを含む、そのような治療を必要とするヒトにおける黒色腫の治療のための方法を提供し、併用抗がん剤の量と共に本明細書で提供される薬学的組成物の量は、黒色腫を治療するのに有効である。

【0342】

いくつかの実施形態は、カペシタビン (Xeloda)、ベバシズマブ (Avastin)、ゲムシタビン (Gemzar)、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタキセル、プレメトレキセドニナトリウム (Alimta)、Tarceva、Iressa、Vinorelbine、Irinotecan、Etoposide、Vinblastine、およびParaplatin (カルボプラチン) からなる群から選択される1つ以上（好ましくは1つ～3つ）の抗がん剤と組み合わせて、ある量の本明細書で提供される1つ以上の薬学的組成物をヒトに投与することを含む、そのような治療を必要とするヒトにおける肺がんの治療のための方法を提供し、併用抗がん剤の量と共に活性薬剤の量は、肺がんを治療するのに有効である。

【0343】

ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、およびNTRK3から選択される、がん対象の少なくとも1つの標的遺伝子における少なくとも1つの遺伝子変化の存在は、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCバイオマーカーのうちの少なくとも2つ、3つ、4つ、または全てに結合する1つ以上の抗体を含むアッセイの使用によって検出され得る。生物学的試料において検出される1つ以上の分子変化は、バイオマーカーのうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つに関連し得る。生物学的試料における1つ以上の分子変化の存在の認識は、生物学的試料を、バイオマーカーに特異的な1つ以上の抗体またはその断片と接触させることを含むアッセイから得てもよい。いくつかの例では、特異的抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの例では、特異的抗体は、D5F3（登録商標）、D4D5（登録商標）、C17F1（登録商標）、およびそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む。いくつかの例では、生物学的試料は、特異的抗体のうちの1つ以上と同時に接触させる。いくつかの例では、生物学的試料は、特異的抗体と順次に接触させる。いくつかの例では、1つ以上の分子変化は、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCバイオマーカーのうちの1つ以上の発現の上昇をもたらす。いくつかの例では、1つ以上の分子変化の認識は、1つ以上のバイオマーカーの発現が上昇しているかを決定することが、(a) 生物学的試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定することと、(b) 決定された発現レベルを参照発現レベルと比較することと、を含む、アッセイから得られる。

【0344】

本明細書で使用される場合、「参照レベル」という用語は、対照者または対象における標的バイオマーカー（複数可）の既知の発現レベルを指す。いくつかの例では、参照発現レベルは、健康者または対象における標的バイオマーカー（複数可）の発現レベルである。いくつかの例では、参照発現レベルは、健康な対照細胞の集団における標的バイオマーカー（複数可）の発現レベルである。いくつかの例では、参照発現レベルは、1つ以上の分子変化を有すると以前に決定された対照者または対象における標的バイオマーカー（複数可）の発現レベルである。いくつかの例では、参照発現レベルは、1つ以上の分子変化を有すると以前に決定された対照の細胞の集団における標的バイオマーカー（複数可）の発現レベルである。

【0345】

いくつかの例では、1つ以上の分子変化の認識は、抗体ベースのアッセイから得られる。抗体ベースのアッセイは、一般的には任意の抗体ベースのアッセイであり得、例えば、

10

20

30

40

50

E L I S A、免疫組織化学、ウェスタンブロッティング、質量分析、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、免疫蛍光、および多重検出アッセイであり得る。いくつかの例では、抗体ベースのアッセイは、免疫組織化学分析を含む。

【0346】

いくつかの例では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C調整欠陥、例えば、A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k CキナーゼをコードするA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k Cキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞抽出物におけるA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、またはT r k C活性についてアッセイすることを含む。いくつかの例では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C調整欠陥、例えば、A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k CキナーゼをコードするA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k Cキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からのRNA集団におけるA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、またはT r k C転写物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの例では、対象のがんもしくは前がん性膵臓細胞における上方調節欠陥もしくは下方調節欠陥などのA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C調整欠陥、例えば、A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C欠失などのヌル突然変異、または構成的に活性なA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k CキナーゼをコードするA L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k Cキメラ遺伝子座を同定することは、膵臓がん性または前がん性細胞集団からの細胞（複数可）を含む細胞（複数可）または細胞集団におけるゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

【0347】

本明細書で使用される「マイクロアレイ」という用語は、他の分子種または抗体を結合することができる固体支持体上に載置されたアレイ要素（例えば、組織試料などの対象からの生物学的試料の小さな試料）の規則正しい配置を意味する。アレイ要素は、好ましくは少なくとも1つ以上の異なるアレイ要素が存在するように配置される。

【0348】

本明細書で使用される「固体支持体」という用語は、例えば、タンパク質および核酸などの様々な成分が物理的に付着し、それにより成分を固定化する十分理解された固体材料を意味する。本明細書で使用される「固体支持体」という用語は、非液体物質を意味する。固体支持体は、膜、シート、ゲル、ガラス、プラスチック、または金属であり得るが、これらに限定されない。固定化成分は、例えば、共有結合によって、ならびに／または水素結合相互作用、疎水性引力、およびイオン力などの非共有引力を介して固体支持体と会合され得る。

【0349】

いくつかの例では、本明細書で提供される方法に好適なマイクロアレイは、少なくとも1、2、4、6、8、10スポット／ cm^2 、好ましくは少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、より好ましくは少なくとも210、220、230、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、または9000スポット／ cm^2 の密度を有する。

【0350】

いくつかの例では、アレイ上のスポットが各々異なる種のバイオマーカーを表し得るこ

と、またはアレイ上の複数のスポットが同じ種のバイオマーカーを表し得ることが企図されている。いくつかの例では、スポットは、各々異なる同一性または特性のアレイ要素を表す。

【0351】

いくつかの例では、本開示のこの態様および他の態様による方法の実施は、投与ステップの前に、第2の分析アッセイから対象のがんにおける遺伝的変化の認識を得ることをさらに含む。第2の分析アッセイは、一般に、当業者に知られている任意の分析アッセイであり得、例えば、抗体ベースのアッセイ、ヌクレオチドベースのアッセイ、または酵素活性アッセイであり得る。好適な第2の分析アッセイの非限定的な例には、キャピラリー電気泳動、核酸配列決定、ポリペプチド配列決定、制限消化、核酸増幅ベースのアッセイ、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、比較ゲノムハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR、定量的逆転写PCR (qRT-PCR)、PCR-RFLPアッセイ、HPLC、質量分析ジェノタイピング、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (FISH)、次世代シーケンシング (NGS)、およびキナーゼ活性アッセイが含まれる。好適な第2の分析アッセイの他の例には、ELISA、免疫組織化学、ウェスタンブロッティング、質量分析、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、免疫蛍光、および多重検出アッセイが含まれる。

【0352】

いくつかの例では、本明細書に記載される融合遺伝子または遺伝子産物などの1つ以上の分子変化をもたらし染色体再編成を同定するために、FISH分析が使用される。例えば、FISHを行うために、第1の検出可能な標識でタグ付けされた少なくとも1つの第1のプローブは、遺伝子の1つ以上のエクソンにおけるように、融合遺伝子の第1の遺伝子を標的とするように設計することができ、第2の検出可能な標識でタグ付けされた少なくとも1つの第2のプローブは、遺伝子の1つ以上のエクソン（例えば、チロシンキナーゼドメインを含むタンパク質の部分を含むエクソン）におけるように、融合遺伝子の第2の遺伝子を標的とするように設計することができる。少なくとも1つの第1のプローブおよび少なくとも1つの第2のプローブは、融合遺伝子または遺伝子産物を保有しない対象と比較して、融合を保有する対象において互いにより近いであろう。いくつかの例では、本明細書で提供される方法によって選択された対象を評価するために、FISHアッセイの変形、例えば、「Break-apart FISH」が使用される。この方法によって、融合ジャンクションを標的とする少なくとも1つのプローブ、ならびに例えば、遺伝子の1つ以上のエクソンおよびまたはイントロンで、融合の対象遺伝子を標的とする少なくとも1つのプローブが利用される。正常細胞では、両方のプローブが観察され（または遺伝子融合の2つの遺伝子の近接による二次色が観察され）、転座が起こる場合、単一遺伝子プローブのみが観察されるか、またはプローブを観察する当業者が関連する遺伝子融合または欠失が試料に存在することを決定することができるように、異なる色を有するプローブが分離されるであろう。一般的に、FISHアッセイは、スライド上に配置されるホルマリン固定、パラフィン包埋組織切片を使用して行われる。組織試料切片からのDNAは、一本鎖形態に変性され、その後、当業者に知られている方法および技法を使用して設計および調製することができる適切なDNAプローブとハイブリダイズさせる。ハイブリダイゼーション後、任意の未結合プローブは、一連の洗浄によって除去してもよく、細胞の核は、青色に蛍光するDNA特異的染料であるDAPI (4', 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール) で対比染色される。プローブ（複数可）のハイブリダイゼーションは、適切な励起および発光フィルターを備えた蛍光顕微鏡を使用して観察され、蛍光シグナルの可視化を可能にする。

【0353】

例えば、ALK遺伝子座が関与する複数の種類の再配列を検出するために、Break-apart FISHアッセイが使用され得る。この方法では、非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する一部の対象からの腫瘍細胞は、緑 (FITC)、赤 (Texas red)、および青 (4', 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール) を、デュアル (赤/緑

10

20

30

40

50

）およびトリプル（青、赤、緑）バンドパスフィルターとして含む単一干渉フィルターセットを使用して検出される A L K 陽性 F I S H パターンを表示する。A L K 遺伝子の融合は、分割されたオレンジおよび緑のシグナル、単一のオレンジのシグナル、または単一のオレンジおよび単一の緑のシグナルとして可視化される。

【0354】

上記と同じ方法を使用するが、標的分子変化に適した方法で、および当業者によって容易に決定することができるように、アッセイにおいて使用される試薬、プローブ、および他の材料を変更することによる、がん対象に由来する生物学的試料中の R O S 1、T r k A、T r k B および T r k C に関する関連分子変化である。

【0355】

当該技術分野で知られている F I S H 方法の他の変形は、本明細書で提供される方法に従って選択された対象を評価するのに適している。

【0356】

本明細書で提供される方法のいくつかの例では、がんは、未分化大細胞リンパ腫（A L C L）、結腸直腸がん（C R C）、胆管がん、胃がん、神経膠芽腫（G B M）、平滑筋肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌（N S C L C）、扁平上皮肺癌、神経芽細胞腫（N B）、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、甲状腺髄様がん、乳がん、および甲状腺乳頭がんからなる群から選択される。いくつかの例では、1つ以上の分子変化の存在の認識が、複数の生物学的試料に対して同時に行われたアッセイから得られる、そのような方法が提供される。いくつかの例では、複数の生物学的試料は、多重試験プラットフォームにおいてアッセイされ得る。

【0357】

本明細書で使用される場合、「多重試験プラットフォーム」という用語は、1つ以上の反応混合物、懸濁液、または検出反応物を含めるための任意の好適な手段を包含することを意図している。そのようなものとして、多くのスクリーニング事象の結果は、1つの表面上にまとめることができ、複数の実験を同時に行うために複数の要素または部分を有するか、またはこれらからなる「多重試験プラットフォーム」をもたらす。「多重試験プラットフォーム」という用語は、タンパク質チップ、マイクロタイタープレート、マルチウェルプレート、マイクロカード、試験管、ペトリプレート、トレイ、スライドなどを包含することを意図している。いくつかの例では、多重化は、複数の別々の生物学的試料の各々において複数のスクリーニング事象を同時に実施することをさらに含むことができる。例えば、分析された生物学的試料の数は、（実施例2でより詳細に記載されるように）スライド上のスポットの数および各スポットにおいて実施された試験の数に基づき得る。別の例では、分析された生物学的試料の数は、マルチウェルプレートにおけるウェルの数および各ウェルにおいて実施された試験の数に基づき得る。例えば、6ウェル、12ウェル、24ウェル、48ウェル、96ウェル、384ウェル、1536ウェル、または3456ウェルのマイクロタイタープレートは、本開示方法において有用であり得るが、当業者によって、各マイクロタイターウェルが対象生物学的試料を含む必要はないことが理解されるであろう。マイクロタイタープレートのサイズおよび各ウェルにおける対象生物学的試料の数に応じて、非常に多数の試験を同時に実行することができる。マイクロスライドに関する実施例2では多重化が例示されているが、多重化には他のフォーマットを使用することができることが理解されるであろう。

【0358】

いくつかの例では、複数の生物学的試料が少なくとも6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1250、1500、または3000個の試料を含む、そのような方法が提供される。

【0359】

いくつかの例では、1つ以上の分子変化が、遺伝子突然変異、遺伝子増幅、遺伝子再編成、一塩基多様性（S N V）、欠失、挿入、I n D e l 突然変異、一塩基点突然変異（S N P）、エピジェネティックな変化、スプライシングバリエーション、RNA／タンパク質過

10

20

30

40

50

剰発現、および異常なRNA／タンパク質発現から選択される、そのような方法が提供される。いくつかの例では、遺伝的变化がバイオマーカー遺伝子のコード配列内の異種核酸配列の挿入を含む、そのような方法が提供される。いくつかの例では、挿入が融合ペプチドをコードするキメラ核酸配列を形成する、そのような方法が提供される。

【0360】

いくつかの例では、1つ以上の分子変化の認識を得ることが、1つ以上の分子変化を含む核酸配列および／またはアミノ酸配列を決定することをさらに含む、そのような方法が提供される。いくつかの例では、選択されたがん対象腫瘍からの1つ以上の分子変化を含む核酸配列が配列決定される。いくつかの例では、配列は、次世代シーケンシング方法によって決定される。

【0361】

いくつかの実施形態は、がんを治療、その症状を改善、またはその発症を予防もしくは遅延するために一般に投与される放射線療法などの、1つ以上の化学療法剤または放射線療法と組み合わされた、治療有効量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む、薬学的組成物を提供する。そのような薬剤には、限定はされないが、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤およびアロマターゼ阻害剤などの抗ホルモン剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管を標的とする薬剤、プラチナ(platin)系薬剤、アルキル化剤、DNA損傷剤もしくは挿入剤、抗新生物代謝拮抗剤、他のキナーゼ阻害剤、他の抗血管新生剤、キネシン阻害剤、治療用モノクローナル抗体、mTOR阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに低酸素応答の阻害剤が含まれ得る。

【0362】

いくつかの実施形態は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび1つ以上の化学療法剤を含む本明細書で提供される薬学的組成物を、抗がん療法における同時、別々、または順次の使用のための組み合わせられた調製物として含む、製品またはキットを提供する。

【0363】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、および結腸直腸がんから選択される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかであり、当該がんは、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、甲状腺乳頭がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、膵臓がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される方法のいずれかを含み、当該がんは、結腸直腸がんである。

【0364】

いくつかの実施形態は、医薬品としての使用のための本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかに関する。いくつかの実施形態は、異常な細胞成長の治療のための医薬品の製造のための、本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかの使用に関する。

【0365】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズ

10

20

30

40

50

アミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約5時間、または約2.5時間～約4.7時間、または約2.4時間～約4.7時間、または約2.6時間～約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0366】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約5時間、または約2.5時間～約4.7時間、または約2.4時間～約4.7時間、または約2.6時間～約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0367】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、嚥食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間～約8時間、または約4.6時間～約5.4時間、または約4.5時間～約7.2時間、または約4.2時間～約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、

、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0368】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間~約8時間、または約4.6時間~約5.4時間、または約4.5時間~約7.2時間、または約4.2時間~約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0369】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約3500nM、または1500nM~約2800nM、または約1490nM~約3030nM、または約1670nM~約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0370】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総

用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約3500nM、または1500nM~約2800nM、または約1490nM~約3030nM、または約1670nM~約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0371】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nM、または1810nM~約3070nM、または約2210nM~約2990nM、または約1990nM~約2810nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0372】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nM、または1810nM~約3070nM、または約2210nM~約2990nM、または約1990nM~約2810nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、

実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0373】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,100nM*時間~約71,700nM*時間、または約32,500nM*時間~約79,700nM*時間、または約37,100nM*時間~約77,300nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0374】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,100nM*時間~約71,700nM*時間、または約32,500nM*時間~約79,700nM*時間、または約37,100nM*時間~約77,300nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0375】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5

10

20

30

40

50

－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドのＡＵＣ（０～１２０）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約３５，０００ｎＭ＊時間～約９０，０００ｎＭ＊時間、または約３８，９００ｎＭ＊時間～約７８，７００ｎＭ＊時間、または約５８，９００ｎＭ＊時間～約８４，７００ｎＭ＊時間、または約５１，３００ｎＭ＊時間～約７７，５００ｎＭ＊時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約６００ｍｇの当該Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドのＡＵＣ（０～１２０）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約３５，０００ｎＭ＊時間～約９０，０００ｎＭ＊時間、または約３８，９００ｎＭ＊時間～約７８，７００ｎＭ＊時間、または約５８，９００ｎＭ＊時間～約８４，７００ｎＭ＊時間、または約５１，３００ｎＭ＊時間～約７７，５００ｎＭ＊時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約６００ｍｇの当該Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該Ｎ－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル］－４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドのＡＵＣ（無限大）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約３０，０００ｎＭ＊時間～約８５，０００ｎＭ＊時間、または約３４，７００ｎＭ＊時間～約７２，９００ｎＭ＊時間、または約３３，２００ｎＭ＊時間～約８１，２００ｎＭ＊時間、または約３７，８００ｎ

M*時間～約78, 800 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0378】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000 nM*時間～約85,000 nM*時間、または約34,700 nM*時間～約72,900 nM*時間、または約33,200 nM*時間～約81,200 nM*時間、または約37,800 nM*時間～約78,800 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0379】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000 nM*時間～約90,000 nM*時間、または約39,100 nM*時間～約79,700 nM*時間、または約59,400 nM*時間～約87,200 nM*時間、または約51,700 nM*時間～約79,700 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0380】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物のその対象へのその投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間、または約39,100nM*時間~約79,700nM*時間、または約59,400nM*時間~約87,200nM*時間、または約51,700nM*時間~約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0381】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間~約5時間、または約2.5時間~約4.7時間、または約2.4時間~約4.7時間、または約2.6時間~約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0382】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間~約5時間、または約2.5時間~約4.7時間、または約2.4時間~約4.7時間、または約2.6時間~約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0383】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダ

ゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間~約8時間、または約4.6時間~約5.4時間、または約4.5時間~約7.2時間、または約4.2時間~約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

10

【0384】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間~約8時間、または約4.6時間~約5.4時間、または約4.5時間~約7.2時間、または約4.2時間~約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

20

【0385】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約3500nM、または1500nM~約2800nM、または約1490nM~約3030nM、または約1670nM~約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

30

【0386】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約35

40

50

00 nM、または1500 nM～約2800 nM、または約1490 nM～約3030 nM、または約1670 nM～約2930 nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0387】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500 nM～約3500 nM、または1810 nM～約3070 nM、または約2210 nM～約2990 nM、または約1990 nM～約2810 nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0388】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500 nM～約3500 nM、または1810 nM～約3070 nM、または約2210 nM～約2990 nM、または約1990 nM～約2810 nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0389】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000 nM*時間～約85,000 nM*時間、または約34,100 nM*時間～約71,700 nM*時間、または約32,500 nM*時間～約79,700 nM*時間、または約37,100 nM*時間～約77,300 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0390】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的

組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間、または約34,100 nM*時間~約71,700 nM*時間、または約32,500 nM*時間~約79,700 nM*時間、または約37,100 nM*時間~約77,300 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

10

【0391】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約38,900 nM*時間~約78,700 nM*時間、または約58,900 nM*時間~約84,700 nM*時間、または約51,300 nM*時間~約77,500 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

20

【0392】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約38,900 nM*時間~約78,700 nM*時間、または約58,900 nM*時間~約84,700 nM*時間、または約51,300 nM*時間~約77,500 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

30

40

【0393】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-

50

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,700nM*時間~約72,900nM*時間、または約33,200nM*時間~約81,200nM*時間、または約37,800nM*時間~約78,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0394】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,700nM*時間~約72,900nM*時間、または約33,200nM*時間~約81,200nM*時間、または約37,800nM*時間~約78,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0395】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、嚥食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間、または約39,100nM*時間~約79,700nM*時間、または約59,400nM*時間~約87,200nM*時間、または約51,700nM*時間~約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する。

【0396】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該酸味料は、酒石酸であり、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間、または約39,100nM*時間~約79,700nM*時間、または約59,400nM*時間~約87,200nM*時間、または約51,700nM*時間~約79,700nM*時間である、当該対象における薬物

動態プロファイルを提供する。

【0397】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約5時間、または約2.5時間～約4.7時間、または約2.4時間～約4.7時間、または約2.6時間～約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0398】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～約5時間、または約2.5時間～約4.7時間、または約2.4時間～約4.7時間、または約2.6時間～約4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0399】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1

－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間～約8時間、または約4.6時間～約5.4時間、または約4.5時間～約7.2時間、または約4.2時間～約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0400】

いくつかの実施形態では、N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの T_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間～約8時間、または約4.6時間～約5.4時間、または約4.5時間～約7.2時間、または約4.2時間～約6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0401】

いくつかの実施形態では、N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM～約3500nM、または1500nM～約2800nM、または約1490nM～約3030nM、または約1670nM～約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味

10

20

30

40

50

料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0402】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~約3500nM、または1500nM~約2800nM、または約1490nM~約3030nM、または約1670nM~約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0403】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nM、または1810nM~約3070nM、または約2210nM~約2990nM、または約1990nM~約2810nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0404】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラ

ジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nM、または1810nM~約3070nM、または約2210nM~約2990nM、または約1990nM~約2810nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0405】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,100nM*時間~約71,700nM*時間、または約32,500nM*時間~約79,700nM*時間、または約37,100nM*時間~約77,300nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0406】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,100nM*時間~約71,700nM*時間、または約32,500nM*時間~約79,700nM*時間、または約37,100nM*時

間～約 77, 300 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0407】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600 mgの当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35, 000 nM*時間～約90, 000 nM*時間、または約38, 900 nM*時間～約78, 700 nM*時間、または約58, 900 nM*時間～約84, 700 nM*時間、または約51, 300 nM*時間～約77, 500 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0408】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600 mgの当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35, 000 nM*時間～約90, 000 nM*時間、または約38, 900 nM*時間～約78, 700 nM*時間、または約58, 900 nM*時間～約84, 700 nM*時間、または約51, 300 nM*時間～約77, 500 nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なく

10

20

30

40

50

とも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0409】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、絶食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC（無限大）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,700nM*時間~約72,900nM*時間、または約33,200nM*時間~約81,200nM*時間、または約37,800nM*時間~約78,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0410】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC（無限大）が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間、または約34,700nM*時間~約72,900nM*時間、または約33,200nM*時間~約81,200nM*時間、または約37,800nM*時間~約78,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも1つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0411】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ

ーピランー４－イルアミノ)ーベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、喫食状態の対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間、または約39,100nM*時間~約79,700nM*時間、または約59,400nM*時間~約87,200nM*時間、または約51,700nM*時間~約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0412】

いくつかの実施形態では、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドおよび少なくとも１つの酸味料を含む薬学的組成物が提供され、当該薬学的組成物は、対象に約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間、または約39,100nM*時間~約79,700nM*時間、または約59,400nM*時間~約87,200nM*時間、または約51,700nM*時間~約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供し、当該薬学的組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、有機酸味料である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの酸味料は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、マレイン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、当該少なくとも１つの酸味料は、塩酸ベタインである。

【0413】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間~約5時間、または約2.5時間~約4.7時間、または約2.4時間~約4.7時間、または約2.6時間~約4.8時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドのT_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0414】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約2時間～約5時間、または約2.5時間～約4.7時間、または約2.4時間～約4.7時間、または約2.6時間～約4.8時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0415】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間～約8時間、または約4.6時間～約5.4時間、または約4.5時間～約7.2時間、または約4.2時間～約6.7時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0416】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約4時間～約8時間、または約4.6時間～約5.4時間、または約4.5時間～約7.2時間、または約4.2時間～約6.7時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0417】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後1200nM～約3500nM、または約1500nM～約2800nM、または約1490nM～約3030nM、または約1670nM～約2930nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0418】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後1200nM～約3500nM、または約1500nM～約2800nM、または約1490nM～約3030nM、または約1670nM～約2930nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0419】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後1500 nM~約3500 nM、または約1810 nM~約3070 nM、または約2210 nM~約2990 nM、または約1990 nM~約2810 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0420】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後1500 nM~約3500 nM、または約1810 nM~約3070 nM、または約2210 nM~約2990 nM、または約1990 nM~約2810 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0421】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間、または約34,100 nM*時間~約71,700 nM*時間、または約32,500 nM*時間~約79,700 nM*時間、または約37,100 nM*時間~約77,300 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0422】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間、または約34,100 nM*時間~約71,700 nM*時間、または約32,500 nM*時間~約79,700 nM*時間、または約37,100 nM*時間~約77,300 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0423】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約38,900 nM*時間~約78,700 nM*時間、または約58,900 nM*時間~約84,700 nM*時間、または約51,300 nM*時間~約77,500 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

20

30

40

50

【0424】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約38,900 nM*時間~約78,700 nM*時間、または約58,900 nM*時間~約84,700 nM*時間、または約51,300 nM*時間~約77,500 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間、約34,700 nM*時間~約72,900 nM*時間、または約33,200 nM*時間~約81,200 nM*時間、または約37,800 nM*時間~約78,800 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0426】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約30,000 nM*時間~約85,000 nM*時間、約34,700 nM*時間~約72,900 nM*時間、または約33,200 nM*時間~約81,200 nM*時間、または約37,800 nM*時間~約78,800 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0427】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約39,100 nM*時間~約79,700 nM*時間、または約59,400 nM*時間~約87,200 nM*時間、または約51,700 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0428】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約35,000 nM*時間~約90,000 nM*時間、または約39,100 nM*時間~約79,700 nM*時間、または約59,400 nM*時間~約87,200

50

nM＊時間、または約51，700nM＊時間～約79，700nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0429】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間～約5時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0430】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約2時間～約5時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0431】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間～約6時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0432】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約4時間～約6時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0433】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間～約8時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0434】

いくつかの実施形態では、(a) N－[5－(3，5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約4時間～約8時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3，5－ジフルオロベン

50

ジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0435】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間~約7時間の当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0436】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約4時間~約7時間の当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0437】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1500nM~約2800nMの当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0438】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約1500nM~約2800nMの当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0439】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1490nM~約3030nMの当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0440】

いくつかの実施形態では、(a) N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約1490nM~約3030nMの当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのCmax

50

xを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0441】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1670 nM~約2930 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0442】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約1670 nM~約2930 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0443】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約1810 nM~約3070 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0444】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約1810 nM~約3070 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0445】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約2210 nM~約2990 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0446】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約2210 nM~約2990 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0447】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約1990 nM~約2810 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0448】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約1990 nM~約2810 nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0449】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約34,100 nM*時間~約71,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0450】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約34,100 nM*時間~約71,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0451】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約32,500 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0452】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約32,500 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が

10

20

30

40

50

提供される。

【0453】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約37, 100 nM*時間~約77, 300 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0454】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約37, 100 nM*時間~約77, 300 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0455】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約38, 900 nM*時間~約78, 700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0456】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約38, 900 nM*時間~約78, 700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0457】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約58, 900 nM*時間~約84, 700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0458】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投

50

与後約 58,900 nM*時間～約 84,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (0～120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0459】

いくつかの実施形態では、(a) N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約 51,300 nM*時間～約 77,500 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (0～120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0460】

いくつかの実施形態では、(a) N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約 51,300 nM*時間～約 77,500 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (0～120) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0461】

いくつかの実施形態では、(a) N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約 34,700 nM*時間～約 72,900 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (無限大) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0462】

いくつかの実施形態では、(a) N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約 34,700 nM*時間～約 72,900 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (無限大) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0463】

いくつかの実施形態では、(a) N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約 33,200 nM*時間～約 81,200 nM*時間の当該対象の血漿中の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドの AUC (無限大) を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

50

【0464】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約33,200 nM*時間~約81,200 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0465】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約37,800 nM*時間~約78,800 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0466】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約37,800 nM*時間~約78,800 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0467】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約39,100 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0468】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約39,100 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0469】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約59,400 nM*時間~約87,200 nM*時間の当該対象の血漿

10

20

30

40

50

中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0470】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約59,400 nM*時間~約87,200 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0471】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約51,700 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0472】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後約51,700 nM*時間~約79,700 nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0473】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.6時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0474】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.6時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0475】

50

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0476】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0477】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.7時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0478】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.7時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0479】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0480】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イ

10

20

30

40

50

ル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0481】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.8時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0482】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.8時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0483】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.4時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0484】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.4時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0485】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2150nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0486】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-

50

インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2150 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0487】

いくつかの実施形態では、(a)N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2260 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0488】

いくつかの実施形態では、(a)N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2260 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0489】

いくつかの実施形態では、(a)N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2300 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0490】

いくつかの実施形態では、(a)N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2300 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0491】

いくつかの実施形態では、(a)N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b)薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2440 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒド

50

ローピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0492】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2440nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0493】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2600nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0494】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2600nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0495】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2400nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0496】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2400nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0497】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラ

50

ヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、52, 900 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0498】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、52, 900 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0499】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、56, 100 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0500】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、56, 100 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0501】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57, 200 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0502】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57, 200 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための

10

20

30

40

50

手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0503】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58,800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0504】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58,800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0505】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、71,800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0506】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、71,800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0507】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、64,400 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

50

【0508】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投

50

与後、90パーセント信頼区間に基づいて、64, 400 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0509】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、53, 800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0510】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、53, 800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【0511】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57, 200 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

30

【0512】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57, 200 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

40

【0513】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58, 300 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

50

【0514】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58,300 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0515】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、59,400 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0516】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、59,400 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0517】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、73,300 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0518】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、73,300 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0519】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、65,700 nM*時間の80%

10

20

30

40

50

～125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【0520】

いくつかの実施形態では、(a) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、(b) 薬学的組成物の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、65,700nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【実施例】

【0521】

本明細書で使用される成分の量、反応条件などを表す全ての数字は、「約」という用語によって全ての例において修正されているものと理解されるべきである。したがって、反対の指示がない限り、本明細書に記載される数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて変動し得る近似である。最低限でも、本出願の優先権を主張する任意の出願における任意の特許請求の範囲と同等の原理の適用を限定する試みとしてではなく、各数値パラメータは、有効桁の数および通常の丸めアプローチを考慮して解釈されるべきである。

20

【0522】

当業者によって理解されるように、記載された説明を提供することに関してなどのあらゆる全ての目的のために、本明細書で提供される全ての範囲はまた、あらゆる全ての可能な部分範囲およびその部分範囲の組み合わせを包含する。列挙されたいずれの範囲も、十分に記述されており、同じ範囲を少なくとも半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解できると容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で説明する各範囲は、下3分の1、中3分の1および上3分の1などに容易に分解することができる。当業者には理解されるように、「～まで(up to)」、「少なくとも(at least)」、「より大きい(greater than)」、「より小さい(less than)」などの全ての言語は、列挙された数字を含み、上述したように、その後、部分範囲に分解することができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解されるように、範囲は、各対象部材を含む。したがって、例えば、1～3個のものを有する群は、1個、2個または3個のものを有する群を指す。同様に、1～5個のものを有する群は、1、2、3、4、または5個のものなどを有する群を指す。

30

【0523】

実施例1：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびフマル酸を含む薬学的組成物を次のように調製した。

40

【表 1】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量／重量％	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	200. 0	44. 44	66. 67	66. 67
フマル酸	50. 0	11. 11	16. 67	16. 67
イソマルト	173. 0	38. 44	57. 67	57. 67
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	22. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil (登録商標))	2. 25	0. 50	0. 75	0. 7542
ステアリン酸マグネシウム、NF (HyQual (登録商標) 5712 粉末)	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
合計	450. 00	100. 00	150. 00	150. 01

【0524】

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドを粉碎し、得られた材料を60メッシュスクリーンに通した。乳鉢および乳棒を使用して指定量のフマル酸をすりつぶし、得られた材料を60メッシュスクリーンに通した。フマル酸をVブレンダーに添加し、約30秒間ブレンドし、その後、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドをブレンダーに加え、得られた混合物を25rpmで約1分間ブレンドした。約半分のイソマルト（目視で推定）、アルファ化デンプン、およびコロイド状二酸化ケイ素をブレンダーに加え、得られた混合物を約3分間ブレンドした。イソマルトの残りをステアリン酸マグネシウムと一緒に大きな計量ボートに加え、混合物を撹拌した。次いで、イソマルトおよびステアリン酸マグネシウムの得られた混合物をブレンダーに加え、混合物を25rpmで約3分間ブレンドした。混合物をブレンダーから取り出し、40メッシュスクリーンを通してふるいにかけて、ビニール袋に入れた。0.3200×0.5800の寸法を有するツーリングを使用して、混合物から、二分され、修正された楕円形錠剤を調製した。いくつかの粘着の問題がこのツーリングで観察されたため、0.25×0.75の寸法を有するカプレットののためのツーリングに切り替え、これは粘着の影響を受けにくい錠剤をもたらした。次いで、各打錠の実行後にスワブ上のステアリン酸マグネシウムでツーリングを拭くことによって錠剤を調製した。一般に、打錠前の粉末の流動がやや悪く、撹拌が必要であったが、ツーリングがステアリン酸マグネシウムで毎回拭かれた場合、錠剤の圧縮は許容可能であった。

【0525】

実施例2：

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル

アミノ) -ベンズアミドおよび塩酸グリシンを含む薬学的組成物を次のように調製した。

【表 2】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量／重量%	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	200. 0	44. 44	66. 67	66. 67
塩酸グリシン	48. 00	10. 67	16. 00	16. 00
イソマルト	175. 0	38. 89	58. 33	58. 33
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	22. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil (登録商標))	2. 25	0. 50	0. 75	0. 7542
ステアリン酸マグネシウム、NF (HyQual (登録商標) 5712 粉末)	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
合計	450. 00	100. 00	150. 00	150. 00

【0526】

塩酸グリシンを乳鉢および乳棒ですりつぶした。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドを粉碎したが、ふるいにかけなかった。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ボートに加え、一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計量ボートに加えた。イソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素の混合物を、残りのイソマルト、アルファ化デンプン、および塩酸グリシンと共に、ビニール袋に加えた。得られた混合物をビニール袋で簡単に混合し、その後、N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドをビニール袋に加え、得られた混合物をビニール袋中で手動で約1分間混合した。ビニール袋中の得られた混合物を40メッシュスクリーンを通してふるいにかけ、Vブレンダーに加えた。計量ボートからのステアリン酸マグネシウムおよびイソマルトの混合物もVブレンダーに加え、得られた混合物を約25rpmで約10分間ブレンドした。

【0527】

計測用の0.2500×0.7500の寸法を有するカプレットののためのツーリングを使用して、上記混合物から錠剤を調製した。最初の2つの錠剤で粘着およびキャッピングが発生した。打錠ツーリングをステアリン酸マグネシウムでクリーニングおよびスワビングしたが、錠剤粘着は依然として有意であり、得られた錠剤の重量は有意に変動した。打錠ツーリングに入る粉末の流動は、ホッパーにおいてヘッドスペースに敏感であった。

【0528】

実施例3：

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

10

20

30

40

50

【表 3】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量／重量%	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	200. 0	44. 44	66. 67	66. 67
塩酸ベタイン	66. 50	14. 78	22. 17	22. 17
イソマルト	156. 50	34. 78	52. 17	52. 17
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	22. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil (登録商標))	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
ステアリン酸マグネシウム、 NF (HyQual (登録商標) 5712 粉末)	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
合計	450. 00	100. 00	150. 00	150. 00

【0529】

塩酸ベタインを使用前に乳鉢および乳棒ですりつぶした。N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドを使用前に粉碎した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ポートに加え、一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計量ポートに加え、ビニール袋中で一緒に攪拌した。残りのイソマルト、アルファ化デンプン、および塩酸ベタインをビニール袋に加え、簡単に一緒に混合した。全てのN－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドをビニール袋に加え、得られた混合物をビニール袋中で手動で約1分間混合した。ビニール袋中の得られた混合物を40メッシュスクリーンを通してふるいにかけ、Vブレンダーに加えた。計量ポートからのステアリン酸マグネシウムおよびイソマルトの混合物もVブレンダーに加え、得られた混合物を約25rpmで約3分間ブレンドした。

【0530】

計測用の0.2500×0.750の寸法を有するカプレットののためのツーリングを使用して、上記混合物から錠剤を調製した。ホッパーにおける粉末の流動は改善し、ステアリン酸マグネシウムでのツーリングの拭き取りはまれにしか必要なかった。

【0531】

実施例4：

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

10

20

30

40

50

【表 4】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量／重量％	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	200. 0	57. 14	85. 71	85. 71
塩酸ベタイン	66. 50	19. 00	28. 50	28. 50
イソマルト	37. 50	10. 71	16. 07	16. 07
微結晶セルロース、NF（Avicel（登録商標）PH－200 LM）	24. 90	7. 11	10. 67	10. 67
アルファ化デンプン、NF（Starch 1500）	17. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素（Cab－O－Sil（登録商標））	1. 80	0. 51	0. 77	0. 77
ステアリン酸マグネシウム、NF（HyQual（登録商標）5712 粉末）	1. 80	0. 51	0. 77	0. 77
合計	350. 00	100. 00	150. 00	150. 00

【0532】

塩酸ベタインを使用前に乳鉢および乳棒ですりつぶした。N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドを使用前に粉砕した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ボートに加え、一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計量ボートに加え、ビニール袋中で一緒に攪拌した。残りのイソマルト、アルファ化デンプン、微結晶セルロース、および塩酸ベタインをビニール袋に加え、簡単に一緒に混合した。全てのN－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドをビニール袋に加え、得られた混合物をビニール袋中で手で約2分間混合した。ビニール袋中の得られた混合物を40メッシュスクリーンを通してふるいにかけ、Vブレンダーに加えた。計量ボートからのステアリン酸マグネシウムおよびイソマルトの混合物もVブレンダーに加え、得られた混合物を25rpmで約3分間ブレンドした。

【0533】

計測用の0.2500×0.7500の寸法を有するカプレットのためのツーリングを使用して、上記混合物から錠剤を調製した。ホッパーにおける粉末の流動は一般に乏しく、ホッパーにおける頻繁な攪拌が必要であった。

【0534】

実施例5：

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル

アミノ)ーベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

【表 5】

構成成分	投与量単位あ たりの目標量 (mg)	重量／重 量%	バッチあたり の目標重量 (g)	バッチあたり の実重量 (g)
Nー [5ー (3, 5ージフルオ ロベンジル)ー1Hーインダ ゾールー3ーイル]ー4ー (4ーメチルーピペラジン ー1ーイル)ー2ー (テトラ ヒドロー2Hーピランー4ー イルアミノ)ーベンズアミ ド	200. 0	44. 44	66. 67	66. 67
塩酸ベタイン	66. 50	14. 78	22. 17	22. 17
イソマルト	91. 00	20. 22	30. 33	30. 33
微結晶セルロース、NF (Avicel (登録商標) PHー 200 LM)	61. 00	13. 56	20. 33	20. 33
クロスカルメロースナトリ ウム (AcーDiーSol (登録 商標) SDー711)	4. 50	1. 00	1. 50	1. 50
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	22. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素 (CabーOーSil (登録商 標))	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
ステアリン酸マグネシウ ム、NF (HyQual (登録商 標) 5712 粉末)	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
合計	450. 00	100. 00	150. 00	150. 00

【0 5 3 5】

塩酸ベタインを使用前に乳鉢および乳棒ですりつぶした。Nー [5ー (3, 5ージフル
オロベンジル)ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー (4ーメチルーピペラジンー1
ーイル)ー2ー (テトラヒドロー2Hーピランー4ーイルアミノ)ーベンズアミドを使用
前に粉砕した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ボート
に加え、一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計
量ボートに加え、ビニール袋中で一緒に攪拌した。残りのイソマルト、アルファ化デンプ
ン、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、および塩酸ベタインをビニール
袋に加え、一緒に約1分間混合した。全てのNー [5ー (3, 5ージフルオロベンジル)
ー1Hーインダゾールー3ーイル]ー4ー (4ーメチルーピペラジンー1ーイル)ー2ー
(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイルアミノ)ーベンズアミドをビニール袋に加え、
得られた混合物をビニール袋中で手動で混合した。ビニール袋中の得られた混合物を40
メッシュスクリーンを通してふるいにかけ、Vブレンダーに加えた。計量ボートからのス
テアリン酸マグネシウムおよびイソマルトの混合物もVブレンダーに加え、得られた混合
物を25rpmで約3分間ブレンドした。

【0 5 3 6】

計測用の0.2500×0.7500の寸法を有するカプレットのためのツーリングを
使用して、上記混合物から錠剤を調製した。ツーリングへの粉末の粘着は問題であり、各
圧縮についてステアリン酸マグネシウムの使用を必要とし、粉末は圧縮中に2回ホッパー

において攪拌されなければならなかった（錠剤＃３および＃２９）。

【０５３７】

実施例６：

N－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１H－インダゾール－３－イル〕－４－（４－メチルーピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

【表６】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量／重量％	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１H－インダゾール－３－イル〕－４－（４－メチルーピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミド	200. 0	44. 44	66. 67	66. 67
塩酸ベタイン	66. 50	14. 78	22. 17	22. 17
イソマルト	94. 00	20. 889	31. 33	31. 33
微結晶セルロース、NF（Avicel（登録商標）PH－200 LM）	62. 50	13. 89	20. 83	20. 83
アルファ化デンプン、NF（Starch 1500）	22. 50	5. 00	7. 50	7. 50
コロイド状二酸化ケイ素（Cab－O－Sil（登録商標））	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
ステアリン酸マグネシウム、NF（HyQual（登録商標）5712 粉末）	2. 25	0. 50	0. 75	0. 75
合計	450. 00	100. 00	150. 00	150. 00

【０５３８】

塩酸ベタインを使用前に乳鉢および乳棒ですりつぶした。N－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１H－インダゾール－３－イル〕－４－（４－メチルーピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドを使用前に粉碎した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ポートに加え、一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計量ポートに加え、ビニール袋中で一緒に攪拌した。残りのイソマルト、アルファ化デンプン、微結晶セルロース、および塩酸ベタインをビニール袋に加え、一緒に約１分間混合した。全てのN－〔５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１H－インダゾール－３－イル〕－４－（４－メチルーピペラジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イルアミノ）－ベンズアミドをビニール袋に加え、得られた混合物をビニール袋中で手動で混合した。ビニール袋中の得られた混合物を４０メッシュスクリーンを通してふるいにかけ、Vブレンダーに加えた。計量ポートからのステアリン酸マグネシウムおよびイソマルトの混合物もVブレンダーに加え、得られた混合物を２５rpmで約３分間ブレンダーした。

【０５３９】

計測用の０．２５００×０．７５００の寸法を有するカプレットののためのツーリングを

使用して、上記混合物から錠剤を調製した。粉末のツーリングへの粘着は問題であり、全錠剤圧縮に対してステアリン酸マグネシウムでのツーリングのスワビングを必要とした。加えて、得られた錠剤の重量は可変であり、ホッパーにおける粉末のいくらかの攪拌を必要とした。

【0540】

実施例7：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

【表7】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	重量/重量%	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
第1の層				
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド	200.0	44.44	66.67	66.67
イソマルト	78.25	17.39	26.08	26.08
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	11.25	2.50	3.75	3.75
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil (登録商標))	2.25	0.50	0.75	0.75
ステアリン酸マグネシウム、NF (HyQual (登録商標) 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
合計	292.88	65.08	97.63	97.63
第2の層				
塩酸ベタイン	66.50	14.78	22.17	22.17
イソマルト	78.25	17.39	26.08	26.08
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	11.25	2.50	3.75	3.75
ステアリン酸マグネシウム、NF (HyQual (登録商標) 5712 粉末)	1.13	0.25	0.38	0.38
第2の層の合計	157.12			
総計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0541】

塩酸ベタインを使用前に乳鉢および乳棒ですりつぶした。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを使用前に粉碎した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムを計量ボートに加え、層#1について一緒に攪拌した。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびコロイド状二酸化ケイ素を計量ボートに加え、層#1について一緒に攪拌した。

【0542】

層#2について、塩酸ベタイン、イソマルト、およびアルファ化デンプンをビニール袋に加え、手で混合し、次いでVブレンダーに加えた。ほぼ同じ体積のイソマルトおよびマグネシウムを攪拌することによって一緒に混合し、得られた混合物もVブレンダーに加え、混合物を25rpmで約3分間ブレンドした。

【0543】

層#1について、コロイド状二酸化ケイ素およびイソマルトの混合物をビニール袋に加え、振盪することによって混合した。袋に残りのイソマルト、アルファ化デンプンに加え、混合物を振盪した。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの全てを袋に加え、袋を振盪し、得られた混合物をVブレンダーに加えた。予備混合されたイソマルトおよびステアリン酸マグネシウムをVブレンダーに加えた。得られた混合物をブレンダーから取り出し、40メッシュスクリーンに通してふるいにかけ、ブレンダーに戻し、25rpmで約3分間ブレンドした。

【0544】

0.2500×0.7500を測定するツーリングを使用して、各錠剤の対象層のためにブレンドを計量した。第1の層は約292.88mgであり、第2の層は約157.12mgであった。錠剤は、Carverプレスを使用して、第1の層に約400ポンド、完成した錠剤に約1400ポンドの力で圧縮した。粉末を各々に装填する前に、ステアリン酸マグネシウムを上および下パンチ上に散布した。

【0545】

実施例8：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびフマル酸を含む薬学的組成物を次のように調製した。

【表8】

構成成分	カプセルあたりの量 (mg)
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ベンズアミド	200.0
フマル酸	50.0
アルファ化デンプン	70.0
マンニトール	125.5
ヒュームドシリカ	2.25
ステアリン酸マグネシウム	2.25
合計	450

【0546】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを60メッシュのふるいに通してふるい分け、指定量を計量し、ブレンド容器に移した。フマル酸を60メッシュスクリーンに通して流動するように粉碎し、所望の量を計量し、ブレンド容器に移した。2つの構成成分を約1分間混合した。アルファ化デンプン、ヒュームドシリカ、およびマンニトールの半分の部分をブレンド容器に加えた。得られた混合物を約1分間ブレンドし、40メッシュスクリーンに通してふるいにかけた。ステアリン酸マグネシウムおよびマンニトールの残部を別の容器に加え、約1分間ブレンドし、40メッシュのふるいに通してふるい分け、第1の混合物に加え、組み合わせられた混合物を約5分間ブレンドした。

【0547】

得られた混合物を#00カプセルに充填した。全てのカプセルを小規模カプセル充填トレイ装置に充填した。カプセル充填は、体積充填に基づいており、ブレンド材料のタップ密度に依存していた。200mgの用量のカプセルをサイズ#00カプセルシェルに充填し、最終充填重量を達成するには装置の強いタッピングを必要とした。

【0548】

50mgおよび100のカプセル投与量強度も調製した。カプセルの全ての強度のブレンド組成は上記と同じであるが、カプセル充填重量は必要な投与量強度を達成するために比例して調整した。

【0549】

上記ブレンドをサイズ#1カプセルに充填することによって100mgの投与量強度のカプセルを調製し、50mgの投与量強度のカプセルをサイズ#3カプセルに充填した。充填密度は、サイズ#00カプセルにおいて200mg強度で最大であり、それに応じてカプセルを所望の重量まで充填するために粉末のさらなるタッピングを必要とした。充填密度は、50mg強度では最小であった。

【表9】

強度	カプセルサイズ	充填重量 (mg)	カプセル体積 (cc)	充填密度 (g/cc)	充填に必要なタッピング
200mg	#00	450	0.95	474	強
100mg	#1	225	0.5	450	中
50mg	#3	112.5	0.3	375	弱

【0550】

上記の手順を使用して調製された200mgカプセルの代表的な試料を、下記の条件下でUSP装置タイプIバスケット法を使用して薬物放出について試験した。

【表10】

溶解パラメータ

媒体	0.05M酢酸ナトリウム、pH4.5に調整
体積	500mL
攪拌速度	50rpm
浴温	37°C
装置	バスケット
試料体積	5mL
試料時点	15、30、45、60、120分
検出	300nmのUV

【0551】

200mgカプセルの代表的な試料は、上記の条件を使用して試験され、(カプセルに含まれるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総量と比較して媒体に含まれるN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの測定量に基づく)薬物放出の平均パーセントを表す以下の溶解結果を提供した。以下の結果は、試験された2つのカプセルの平均溶解データを表す。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

溶解（％、実施例 8 に従って調製された 2 つのカプセルの平均）

時間（分）	0	15	30	45	60	120
実施例 8 に従って調製された 200mg カプセルからの N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドの放出％	0%	23%	54%	78%	90%	96%

10

【0 5 5 2】

実施例 1 1 に従って調製された代表的な 2 0 0 m g カプセルは、上記と同じ溶解条件下で試験され、（カプセルに含まれる N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドの総量と比較して媒体に含まれる N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドの測定量に基づく）薬物放出の平均パーセントを表す以下の溶解結果を提供した。以下の結果は、試験された 2 つのカプセルの平均溶解データを表す。

20

【表 1 2】

溶解（％、実施例 11 に従って調製された 2 つのカプセルの平均）

時間（分）	0	15	30	45	60	120
実施例 11 に従って調製された 200mg カプセルからの N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドの放出％	0%	6%	9%	13%	16%	18%

30

40

【0 5 5 3】

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドおよび少なくとも 1 つの酸味料を含む薬学的組成物は、より多量の N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドを、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）ベンズアミドを含むが、少なくとも 1 つの酸味料を

50

含まない薬学的組成物と同様の条件下、および同じ測定時点で放出した。

【0554】

実施例9：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと混合されるマレイン酸、フマル酸、クエン酸、および酒石酸の適合性を調査した。

【0555】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドとの1:1の重量比で各酸の乾燥粉末混合物を調製した。混合物は各試料について二重に調製し、オープントップの4mLガラスバイアルに(1)60℃/乾式加熱ならびに(2)40℃および75%相対湿度(RH)で保存した。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのみを含有した対照試料を含めた。

【0556】

13日間の保存後、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、酒石酸、クエン酸、およびマレイン酸を含む混合物が、40℃および75%RHの条件で、部分的または完全に液化したことが観察された。対照的に、フマル酸およびN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む混合物ならびに対照試料は、40℃および75%RHで乾燥したままであった。60℃および乾式加熱条件で保存された全ての混合物試料および対照試料は、乾燥粉末のままであった。

【0557】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの純度および分解を評価するために、両方の条件で3ヶ月保存後、賦形剤適合性試料および対照を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析した。HPLCトレース分析は、以下の表に見られる条件を使用して、Agilentダイオードアレイ検出器およびChemstationソフトウェアを備えたAgilent 1100 LCで実施した。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

カラム：	Waters SunFire (商標) C18、3. 5μm、150 × 4. 6mm、部品番号 186002554、または同等のもの。
カラム温度：	10℃
流速：	1mL／分
注入体積：	10μL
検出波長：	N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ベンズアミドおよび関連物質については 303nm
試料保存温度：	室温
実行時間：	22 分
移動相：	A：70%水：30%アセトニトリル、0. 1%トリフルオロ酢酸 (TFA) 体積／体積 B：30%水：70%アセトニトリル、0. 1%TFA 体積／体積

【0 5 5 8】

【表 1 4】

勾配プログラム

時間 (分)	A (%)	B (%)
0	90	10
9	77	23
14	32	68
15	32	68
15. 10	90	10

【0 5 5 9】

【表 1 5】

試料	条件	UV 純度%	最も豊富な不純物 (相対保持)	最も豊富な不純物 (面積%)
酒石酸	40℃／75%RH	99. 1%	0. 93	0. 16%
	60℃乾式加熱	99. 4%	0. 84	0. 13%
クエン酸	40℃／75%RH	98. 6%	0. 78	0. 14%
	60℃乾式加熱	98. 3%	0. 89	0. 45%
マレイン酸	40℃／75%RH	44. 6%	0. 83	51. 3%
	60℃乾式加熱	80. 4%	0. 85	11. 4%
フマル酸	40℃／75%RH	98. 0%	0. 85	1. 3%
	60℃乾式加熱	99. 2%	0. 84	0. 18%
対照	40℃／75%RH	99. 2%	0. 84	0. 13%
	60℃乾式加熱	99. 3%	0. 84	0. 13%

【0 5 6 0】

マレイン酸および N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ベンズアミドの混合物は、分解が両方の保存条件で観察され

たように、不十分な化学的安定性を示した。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびクエン酸の相溶性は、両方の保存条件で不純物のわずかな増加のみを示した。0.85 RRTでの不純物の増加は、40℃/75%RH条件で保存されたフマル酸試料（対照について1.3%対0.13%）で見られたが、60℃で保存された試料は、対照と比較して不純物のわずかな増加のみを示した。酒石酸およびN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの混合物は、不純物レベルの増加がないか、または非常に少なく、優れた化学的安定性を示した。

【0561】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび酒石酸の混合物は許容できる化学的安定性を示したが、混合物は水分の吸収による許容できない物理的不安定性を示した。対照的に、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびフマル酸の混合物は、吸湿性を示さず、許容できるレベルの化学的安定性を維持した。

【0562】

実施例10（以下、薬学的組成物「F2」と呼ばれる）

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびフマル酸を含む薬学的組成物を次のように調製した。

HPLCによって測定される結果を以下に示す。

【表16】

構成成分	カプセルあたりの量 (mg)	バッチあたりの量 (g)
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド	200.0	128.00
フマル酸、NF	50.0	32.00
アルファ化デンプン	70.0	44.80
マンニトール	125.5	80.32
コロイド状二酸化ケイ素、NF	2.25	1.44
ステアリン酸マグネシウム	2.25	1.44
合計	450	288.0

【0563】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを60メッシュのふるいを通してふるいにかけて、バッチ混合容器に移した。フマル酸をボールミルにおいて毎秒30回転で約2分間粉碎し、60メッシュのふるいを通してふるいにかけて、次いでバッチ混合容器に移した。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびフマル酸の混合物を約1分間手動で混合し、その後、アルファ化デンプン、コロイド状二酸化ケイ素、および必要なマンニトールの量の半分をバッチ容器に加えた。得られ

た混合物を手動で約1分間混合した。ステアリン酸マグネシウムおよびマンニトールを40メッシュのふるいを通して予備ブレンドし、次いでバッチ混合容器において材料と組み合わせた。最終混合物を手動で約5分間ブレンドした。

【0564】

得られた混合物を、サイズ#00の不透明な白色のゼラチンカプセルシェルに充填した。カプセルの本体およびキャップを分離し、カプセル本体をカプセルデバイスに入れ、デバイスのスパーサーを動かすことにより、カプセル本体の上部が充填デバイスの表面と同一平面になるようにした。粉末ブレンドを充填デバイスの表面上に注ぎ、カプセルの本体を体積的に充填し、全てのカプセル本体が満たされるまで余分な粉末を均一に掻き取った。タンパーを使用して、粉末をシェルに一回しっかりとタンピングした。カプセルの残部を充填するために追加の粉末ブレンドを加え、あらゆる余分な粉末を掻き取った。所望のカプセル充填重量が達成されるまで、各カプセルについてタンピング、充填、および掻き取り手順を繰り返した。充填されたカプセルを10メッシュのふるいに収集し、軽く攪拌することにより除塵した。

【0565】

充填されたカプセル重量範囲の許容限界は、93%~107%に設定した。空のカプセルシェルの平均重量は119.4mgであった。カプセル重量下限は $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ に設定した。カプセル重量上限は $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ に設定した。実施例12に記載される研究では、重量限界を満たすカプセルのみを使用した。

【0566】

実施例11（以下、薬学的組成物「F1」と呼ばれる）

50mg、100mg、および200mgのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含むが、少なくとも1つの酸味料を含まない硬ゼラチンカプセルは、次のように調製する。

【0567】

有効成分および賦形剤の必要量は、ウェアハウス分注エリアに計量される。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびマンニトールの量は、剤形の有効な所望の効力に従って調整する。(1) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびコロイド状二酸化ケイ素を手動で予備混合してポリエチレン(PE)袋に入れる。(2) ステップ1から得られた混合物を、アルファ化デンプンおよびマンニトールの一部分と共に、0.500mmのスクリーンサイズのふるいに通し、得られた材料をブレンダーに収集する。(3) ステップ2から得られた混合物を、20~25rpmで約20分間さらに混合する。(4) アルファ化デンプンおよびステアリン酸マグネシウムと一緒に予備混合し、0.500mmのスクリーンサイズのふるいに通す。(5) ステップ4からの材料をステップ3からの材料と一緒に混合し、20~25rpmで約20分間混合する。(6) ステップ5から得られたブレンドを、自動カプセル充填機を使用して硬ゼラチンカプセルに充填する。50mg、100mg、または200mgのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含むカプセルの代表的な製剤を以下に示す。

【0568】

10

20

30

40

50

【表 17】

50mg カプセルの代表的なバッチ製剤 (50mg F1)

構成成分	作用	バッチ製剤 50mg (6,000 カプセル)	カプセルあたりの量 50mg
N-[5-(3,5-ジフル オロベンジル)-1H-イ ンダゾール-3-イル] -4-(4-メチル-ピペ ラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	有効成分	300g	50mg
マンニトール	充填剤	255.00g	42.50mg
アルファ化デンプン	充填剤	102.75g	17.125mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	10.50g	1.750mg
ステアリン酸マグネシウ ム	潤滑剤	6.75g	1.125mg
合計		675.00g	112.50mg

10

【0569】

【表 18】

100mg カプセルの代表的なバッチ製剤 (100mg F1)

構成成分	作用	バッチ製剤 100mg (3,600 カプセル)	カプセルあたりの量 100mg
N-[5-(3,5-ジフル オロベンジル)-1H-イ ンダゾール-3-イル] -4-(4-メチル-ピペ ラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	有効成分	360.0g	100.00mg
マンニトール	充填剤	306.00g	85.00mg
アルファ化デンプン	充填剤	123.30g	34.25mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	12.60g	3.50mg
ステアリン酸マグネシウ ム	潤滑剤	8.10g	2.25mg
合計		810.00g	225.00mg

30

【0570】

40

50

【表 19】

200mg カプセルの代表的なバッチ製剤 (200mg F1)

構成成分	作用	バッチ製剤 200mg (4, 100 カプセル)	カプセルあたりの量 200mg
N- [5- (3, 5-ジフル オロベンジル) -1H-イ ンダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペ ラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	有効成分	820. 00g	200. 00mg
マンニトール	充填剤	697. 00g	170. 00mg
アルファ化デンプン	充填剤	280. 85g	68. 50mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	28. 70g	7. 00mg
ステアリン酸マグネシウ ム	潤滑剤	18. 45g	4. 50mg
合計		1845. 00g	450. 00mg

10

【0571】

実施例 12 : F1 および F2 製剤の比較薬物動態研究

健康なヒト対象における比較薬物動態研究を実施し、200mg の投与量強度の薬学的組成物 F1 (実施例 11 に記載) を 200mg の投与量強度の薬学的組成物 F2 (実施例 10 に記載) と比較した。

【0572】

ランダム化スキームに従って、薬学的組成物 F1 および F2 を、ランソプラゾールと共に、約 240mL の水と経口投与した。ランソプラゾールを 30mg のランソプラゾール遅延放出カプセルとして投与した。

【0573】

対象を A および B の 2 つの群にランダム化した。期間 1 および 2 を、全ての対象が F1 および F2 を受けた絶食条件下でのクロスオーバー設計として実施した。期間 3 では、対象は、喫食条件下であるが、期間 2 において受けたような、同じ N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド製剤を受けた。期間 1、2、および 3、ならびに群 A および B における対象が各期間において受ける薬学的組成物の代表的な要約を以下に示す。

【表 20】

対象群	期間 1 (絶食)	期間 2 (絶食)	期間 3 (喫食)
A	F1	F2	F2
B	F2	F1	F1

30

40

【0574】

各期間では、複数の経口 1 日用量のランソプラゾールを、絶食 (期間 1 および 2) または喫食 (期間 3) 条件下で 4 日目に併用投与される単一経口用量の N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドと共に連続 9 日間投与した。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよびその代謝物、M5 のための PK サンプルングを、N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3

50

－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミド投与後の120時間にわたって実施した。

【0575】

ウォッシュアウト期間は、N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1 H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドの各用量間で少なくとも8日間であった。

【0576】

4日目のN－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1 H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミド投与前に、対象の全パネル（各研究パートで最大24人の対象）を確保するため、スタンバイ（3日目の安全性評価後の脱落の可能性を考慮した各投与群の3人の代替対象）を含む対象は、1～3日目にある用量のランソプラゾールを受けた。1日目～9日目のランソプラゾール投与を午前中、4日目の0時間にF1またはF2のいずれかの投与の約1.5時間前に実施した。

【0577】

対象は、ランダム化され、次のシーケンス：ABDまたはBACのうちの1つにおける4つの治療のうちの3つを受けた（すなわち、期間1および2は、絶食条件下でのクロスオーバー設計として実施した[治療AおよびB]）。期間3では、対象は、喫食条件下であるが、期間2において受けたような、同じN－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1 H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミド製剤を受けた[治療CまたはD]。各対象は、一度に3つの割り当てられた治療の各々を受けた。

【0578】

治療AおよびCは、200mgの強度のF1カプセルを使用した。

【0579】

治療BおよびDは、200mgのF2カプセルを使用した。

【0580】

治療A、B、C、およびDは、次のとおりであった。

【0581】

治療A：4日目のランソプラゾールの投与の1.5時間後に絶食条件下で投与される800mgのF1（4×200mgカプセル）と共に、連続9日間（1日目の投与時間の±1時間以内）の30mgのランソプラゾール（1×30mgカプセル）を投与した。

【0582】

治療B：4日目のランソプラゾールの投与の1.5時間後に絶食条件下で投与される800mgのF2（4×200mgカプセル）と共に、連続9日間（1日目の投与時間の±1時間以内）の30mgのランソプラゾール（1×30mgカプセル）を投与した。

【0583】

治療C：4日目の高脂肪朝食の開始の30分後に投与される800mgのF1（4×200mgカプセル）と共に、連続9日間（1日目の投与時間の±1時間以内）の30mgのランソプラゾール（1×30mgカプセル）を投与した。4日目に、高脂肪食の開始の約1時間前にランソプラゾールを投与した。

【0584】

治療D：4日目の高脂肪朝食の開始の30分後に投与される800mgのF2（4×200mgカプセル）と共に、9日間（1日目の投与時間の±1時間以内）、一晚絶食後の30mgのランソプラゾール（1×30mgカプセル）を投与した。4日目に、高脂肪食の開始の約1時間前にランソプラゾールを投与した。

【0585】

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1 H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル

10

20

30

40

50

アミノ) ベンズアミド投与後に予定されている全ての手順について、時点は、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与(すなわち、4日目の0時間)の時間に対するものであった。

【0586】

全ての対象について、血液試料を予定された時点でヘパリンナトリウムを含む採血管に収集した。サンプリング時点は、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与(すなわち、4日目の0時間)の時間に対するものであった。薬物動態測定のための血液サンプリングは、次の時間(時間単位)に予定した(全ての時点は、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与、すなわち、研究の4日目の0時間に対して測定した): 0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、および120であった。

【0587】

対象血漿試料は、当業者に知られている分析方法を使用して、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの代謝物の存在について分析した。

【0588】

少なくとも1つの用量のN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを受け、評価可能なPKデータを有する全ての対象は、PK集団を構成し、全てのPK分析に使用した。以下のPKパラメータは、必要に応じて血漿中のN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドについて計算した: AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC\%extrap$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、および V_z/F であった。

【0589】

N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのPKパラメータ AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、および C_{max} を、分散分析(ANOVA)モデルを使用して分析し、自然対数変換データを使用して幾何最小二乗平均(LSM)比を計算した。90%信頼区間(CI)を、N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの3つのPKパラメータについての幾何平均の比の周りに構築した。

【0590】

製剤F1を全ての相対生物学的利用能分析の参照として使用した。絶食投与を食物効果分析の参照として使用した。以下の評価を行った: (1) 絶食条件下での2つの製剤中のN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの相対的な生物学的利用能を、治療B対治療Aを比較することによって評価し、(2) 2つのN-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド製剤F1およびF2の各々に対する食物

の効果を、(a) F1について、治療C対治療A（同じ治療シーケンス内）、および(b) F2について、治療D対治療B（同じ治療シーケンス内）を比較することによって評価した。

【0591】

研究の結果を以下の表に示す。T_{max}を除く全ての値は、平均値（CV%）として報告する。T_{max}値は、中央値および範囲として報告する。例えば、製剤F1について、絶食状態の23人の対象についてのT_{max}の中央値は、約5時間であり、約2時間～約8時間の範囲であった。

【表21】

期間	食物		製剤 F1						製剤 F2					
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(時間)	(nM)	(nM 時間)	(nM 時間)	(時間)		(時間)	(nM)	(nM 時間)	(nM 時間)	(時間)
1&2	絶食	平均	23	5	623	9390	26700	29.7	24	5	2110	28900	59600	25.2
		CV%		(2-8)	107	118	108	67.9		(2-6)	24	24.3	31.3	29.8

10

期間	食物		製剤 F1						製剤 F2					
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(時間)	(nM)	(nM 時間)	(nM 時間)	(時間)		(時間)	(nM)	(nM 時間)	(nM 時間)	(時間)
2	絶食	平均	11	5	637	8760	26600	33.1	12	5	2080	30800	68800	29.2
		CV%		(2-8)	84.8	89.2	84.6	86.4		(4-6)	21.4	21.7	27.9	17.9
3	喫食	平均	11	8	2550	37300	88600	28.1	12	8	2560	40400	102000	27
		CV%		(5-12)	35.5	30	32.6	26.8		(5-12)	20.1	19.5	28.3	16.6

20

【0592】

体重によって固定された投与、または体表面積に基づいて調整された投与を評価するために、追加の分析を実施した。800mgの固定された用量で、55～106kgの範囲の体重（中央値74kg）および1.57～2.28mg/m²の範囲のBSA（中央値1.79mg/m²）を有する合計23人の健康な対象を評価した。N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総曝露は体重または体表面積と相関せず、固定された投与の実行可能性を示した。

【0593】

実施例13：（本明細書では「F2A」と呼ばれる）

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび塩酸ベタインを含む薬学的組成物を次のように調製した。

30

40

50

【表 2 2】

構成成分	投与量単位あたりの目標量 (mg)	バッチあたりの目標重量 (g)	バッチあたりの実重量 (g)
N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	200. 0	222. 22	222. 23
塩酸ベタイン	82. 00	91. 11	91. 11
イソマルト	124. 00	137. 78	137. 78
アルファ化デンプン、NF (Starch 1500)	35. 00	38. 89	38. 89
コロイド状二酸化ケイ素	4. 50	5. 00	5. 00
ステアリン酸マグネシウム、NF	4. 50	5. 00	5. 00
合計	450. 00	500. 00	500. 01

【0 5 9 4】

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドを60メッシュのふるいを通してふるいにかけて、バッチ混合容器に移した。塩酸ベタインを乳鉢および乳棒ですりつぶし、60メッシュのふるいを通してふるい分けした後、バッチ混合容器に移した。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび塩酸ベタインの混合物を約1分間手動で混合し、その後、アルファ化デンプン、コロイド状二酸化ケイ素、および必要なイソマルトの量の半分をバッチ容器に加えた。得られた混合物を手動で約1分間混合した。ステアリン酸マグネシウムおよびイソマルトを40メッシュのふるいを通して予備ブレンドし、次いでバッチ混合容器において材料と組み合わせた。最終混合物を手動で約5分間ブレンドした。

【0 5 9 5】

得られた混合物を、サイズ#00の不透明な白色のゼラチンカプセルシェルに充填した。カプセルの本体およびキャップを分離し、カプセル本体をカプセルデバイスに入れ、デバイスのスパーサーを動かすことにより、カプセル本体の上部が充填デバイスの表面と同一平面になるようにした。粉末ブレンドを充填デバイスの表面上に注ぎ、カプセルの本体を体積的に充填し、全てのカプセル本体が満たされるまで余分な粉末を均一に掻き取った。タンパーを使用して、粉末をシェルに一回しっかりとタンピングした。カプセルの残部を充填するために追加の粉末ブレンドを加え、あらゆる余分な粉末を掻き取った。所望のカプセル充填重量が達成されるまで、各カプセルについてタンピング、充填、および掻き取り手順を繰り返した。充填されたカプセルを10メッシュのふるいに収集し、軽く攪拌することにより除塵した。

【0 5 9 6】

充填されたカプセル重量範囲の許容限界は、93%~107%に設定した。空のカプセルシェルの平均重量は119.4mgであった。カプセル重量下限は $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ に設定した。カプセル重量上限は $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ に設定した。その後の研究では、重量限界を満たすカプセルのみを使用した。

【0 5 9 7】

実施例14：F2Aの比較薬物動態研究

健康なヒト対象における比較薬物動態研究を実施し、PPIランソプラゾールありまた

はなしでの F 2 A の単回投与を比較して、ある場合、P P I の効果を決定した。

【0598】

薬学的組成物 F 2 A を、800 mg（4つの200 mgの F 2 A カプセル）の投与量で、約240 mLの水と、絶食条件下で健康な個体に経口投与した。対象を E および F の2つの群にランダム化した。期間1および2を、全ての対象が絶食条件下で F 2 A を受けた絶食条件下でクロスオーバー設計として実施したが、期間1では、群 A にはランソプラゾールを投与し、群 B にはランソプラゾールを投与しなかった。期間2では、群 A にはランソプラゾールを投与せず、群 B にはランソプラゾールを投与した。期間3では、対象は、喫食条件下であるが、期間2からの同じ治療を継続した。期間1、2、および3、ならびに群 A および B における対象が各期間において受ける薬学的組成物の代表的な要約を以下に示す。

10

【0599】

対象は、ランダム化され、次のシーケンス：E F H または F E G における4つの治療のうちの3つを受けた（すなわち、期間1および2は、絶食条件下でのクロスオーバー設計として実施した〔治療 E および F〕）。期間3では、対象は、喫食条件下であるが、期間2において受けたような、同じ N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド製剤を受けた〔治療 G または H〕。各対象は、一度に3つの割り当てられた治療の各々を受けた。

20

【0600】

治療 E：4日目の絶食条件下での800 mgの F 2 A（4 x 200 mg カプセル）である。

【0601】

治療 F：4日目のランソプラゾールの投与の1.5時間後に絶食条件下で投与される800 mgの F 2 A（4 x 200 mg カプセル）と共に、連続8日間（1日目の投与時間の±1時間以内）の30 mgのランソプラゾール（1 x 30 mg カプセル）である。

【0602】

治療 G：4日目の高脂肪朝食の開始の30分後に投与される800 mgの F 2 A（4 x 200 mg カプセル）である。

【0603】

治療 H：4日目の高脂肪朝食の開始の30分後に投与される800 mgの F 2 A（4 x 200 mg カプセル）と共に、連続9日間（1日目の投与時間の±1時間以内）の30 mgのランソプラゾール（1 x 30 mg カプセル）。4日目に、高脂肪食の開始の約1時間前にランソプラゾールを投与する。

30

【表23】

対象群	期間1（絶食）	期間2（絶食）	期間3（喫食）
E	F2A ランソプラゾールなし	F2A ランソプラゾールあり	F2A ランソプラゾールあり
F	F2A ランソプラゾールあり	F2A ランソプラゾールなし	F2A ランソプラゾールなし

40

【0604】

各期間では、24人の対象のうちの最大12人がランソプラゾールの用量を受け、これは、絶食（期間1および2）または喫食条件（期間3）下のいずれかで各期間の4日目に併用投与される単一経口用量の N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと共に上記スキームに基づいて P P I の効果を決定するために投与された。N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドおよびその代謝物、M 5 の

50

ための血漿薬物動態サンプリングを、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与後の120時間にわたって実施した。

【0605】

ウォッシュアウト期間は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの各用量間で少なくとも8日間であった。

【0606】

ウォッシュアウト期間は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの各用量間で少なくとも8日間であった。

【0607】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与後に予定されている全ての手順について、時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与（すなわち、4日目の0時間）の時間に対するものであった。

【0608】

全ての対象について、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与の前の各期間の4日目に、予防的抗嘔吐手段として、16mgのオンダンセトロンを水なしで投与する。

【0609】

全ての対象について、血液試料を予定された時点でヘパリンナトリウムを含む採血管に収集した。サンプリング時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与（すなわち、4日目の0時間）の時間に対するものであった。薬物動態測定のための血液サンプリングは、次の時間（時間単位）に予定した（全ての時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与、すなわち、研究の4日目の0時間に対して測定した）：0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、および120。

【0610】

対象血漿試料は、当業者に知られている分析方法を使用して、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの代謝物の存在について分析した。

【0611】

少なくとも1つの用量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを受け、評価可能なPKデータを有する全ての対象は、PK集団を構成し、全てのPK分析に使用した。以下のPKパラメータは、必要に応じて血漿中のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-

10

20

30

40

50

ル-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドについて計算した： AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 $AUC\%extrap$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、および V_z/F 。

【0612】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのPKパラメータ AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、および C_{max} を、分散分析(ANOVA)モデルを使用して分析し、自然対数変換データを使用して幾何最小二乗平均(LSM)比を計算した。90%信頼区間(CI)を、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの3つのPKパラメータについての幾何平均の比の周りに構築した。製剤2Aを全ての相対生物学的利用能分析の参照として使用した。

【0613】

研究の結果を以下の表に示す。 T_{max} を除く全ての値は、平均値(CV%)として報告する。 T_{max} 値は、中央値および範囲として報告する。

【表24】

用量	N		T_{max}	C_{max}	AUC_{∞}
PPIなし	22	平均	4.0	2670	66000
		CV%	(2-5)	24.0	28.8
PPIあり	22	平均	4.5	1500	39400
		CV%	(3-6)	30.7	35.2

【0614】

絶食条件下の健康な対象への800mg(4×200mgのF2Aカプセル)でのF2Aの単回投与後、F2Aは容易に吸収され、投与後0.5時間で検出可能なF2Aが循環し、ランソプラゾールありでは4.5時間で、ランソプラゾールなしでは5時間で T_{max} の中央値に達した。平均終末相半減期($t_{1/2}$)は約24時間であり、1日1回の投与レジメンを支持した。図1は、ランソプラゾールの効果を比較するグラフ図を示す。図1に見られるように、かつ上記表に示されるように、絶食条件下ランソプラゾールありでF2Aを使用する場合、明確なPPI効果が観察され、 AUC_{∞} はランソプラゾールなしで約67%高い。

【0615】

ランソプラゾールの効果を比較することに加えて、上記の研究を使用して、各治療群の期間2と期間3とを比較することによって、F2A治療での食物の効果を決定した。群Aは、期間2では絶食条件下でランソプラゾールを受けず、期間3では喫食条件下でランソプラゾールを受けなかった。以下の表は、ランソプラゾールなしでの食物効果を示す。図2および図3も参照されたい。

【表25】

	CV%比較		平均 AUC_{∞}	
	PPIなし	PPI	PPIなし	PPI
絶食	24	32	61600	44300
喫食	32	32	82800	95800

【0616】

データは、F2Aがランソプラゾールなしで投与される場合、 AUC_{∞} が、絶食条件と比較して、喫食条件下で約25%高いことを示す。加えて、 AUC_{∞} の個体差は、絶食条件と比較して喫食条件下で最大2.5倍大きかった(図2)。

【0617】

PPI同時投与の効果をF2A製剤についても評価した。F2Aの平均定常曝露は、F2A単独で投与された対象と比較して、PPIを同時投与された対象において約40%低かった。以下の表は、絶食条件下の健康な対象におけるF2A曝露に対するPPIの同時投与の効果をまとめる。

【表26】

パラメータ	N	GeoLSM		幾何平均比 (%) (PPIあり/PPIなし)	CI90%	
		PPIあり	PPIなし		下	上
C _{max} (nm)	22	1439	2609	55	49	62
AUC _{inf} (nM時間)	22	37498	62972	60	52	68

10

【0618】

食物効果をF2A製剤についても、PPIの同時投与ありおよびなしの両方で評価した。PPIなしでは、131%の喫食／絶食幾何平均比で、最小限の食物効果が観察された。PPIの同時投与では、213%のより高い喫食／絶食幾何平均比が観察された。しかしながら、以下の表に要約されるように、F1製剤（約4X）の同様の研究と比較して、食物効果の差は有意に低減した。

【表27】

PPI	パラメータ	N	GeoLSM		幾何平均比 (%) (喫食／絶食)	CI90%	
			喫食	絶食		下	上
PPIなし	C _{max} (nm)	12	2468	2477	100	88.1	114
	AUC _{inf} (nM時間)	12	79019	60113	131	108	160
PPIあり	C _{max} (nm)	9	2199	1480	149	122	180
	AUC _{inf} (nM時間)	9	91392	42457	215	169	269

20

【0619】

要約すると、製剤F2Aは、製剤F1と比較して、対象間の変動および食物効果を大幅に低減した。加えて、PPIと製剤F2Aとの同時投与は、F2A曝露の40%低減をもたらす。

30

【0620】

データはまた、F2Aがランソプラゾールありで投与される場合、AUC_∞が、絶食条件と比較して、喫食条件下で約80%大きいことを示す。AUC_∞の個体差は、図3に示されるように、絶食条件と比較して喫食条件下で最大3倍大きくなり得る。

【0621】

研究の完全な結果を以下の表に示す。T_{max}を除く全ての値は、平均値（CV%）として報告する。T_{max}値は、中央値および範囲として報告する。

40

【表 2 8】

期間	食物		製剤 F2A PPI なし						製剤 F2A PPI あり					
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(時間)	(nM)	(nM時間)	(nM時間)	(時間)		(時間)	(nM)	(nM時間)	(nM時間)	(時間)
1	絶食	平均	10	3.5	2860	38300	71400	23.7	12	3.0	1490	19000	35200	23.1
		CV%		(2-5)	28.8	27.3	32.1	15.5		(3-5)	36.1	32.5	36.4	20.6
2	絶食	平均	12	4.0	2510	34300	61600	23.2	10	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%		(3-5)	16.2	17.1	23.8	12.1		(3-6)	24.8	26.2	31.6	18.8
1&2	絶食	平均	22	4.0	2670	36100	66000	23.4	22	4.5	1500	20400	39400	23.8
		CV%		(2-5)	24.0	23.0	28.8	13.5		(3-6)	30.7	29.8	35.2	19.5

10

期間	食物		製剤 F2A					
			N	T _{max} [*]	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(時間)	(nM)	(nM時間)	(nM時間)	(時間)
2	絶食	平均	10	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%		(3-6)	24.8	26.2	31.6	18.8
3	喫食	平均	11	12	2270	36600	95800	28.1
		CV%		(8-12)	26.6	30	31.8	26.8

20

【0 6 2 2】

図 4 は、P P I と共に喫食条件下での F 2 A の P K データをまとめる。

【0 6 2 3】

実施例 1 5：製剤比較

絶食または喫食条件下 P P I ありでの製剤 F 1 (N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含み、少なくとも 1 つの酸味料を含まない薬学的組成物)、F 2 (N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと共に酸味料としてフマル酸を含む薬学的組成物)、および F 2 A (N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと共に酸味料としてバタイン塩酸を含む薬学的組成物)の投与についての薬物動態データを以下の表で比較する。

30

【表 2 9】

絶食				
	CV%比較		曝露	
	C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
F1	107	108	623	26700
F2	24	31	2110	59600
F2A	31	35	1500	39400

40

喫食				
	CV%比較		曝露	
	C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
F1	36	30	2550	88600
F2	20	28	2560	102000
F2A	27	32	2270	95800

50

【0624】

一般に、曝露は喫食条件下でより高く、高脂肪は中脂肪条件よりも良好である。加えて、曝露は、PPIの投与なしでより高い。F2およびF2Aの両方は、PPIの存在下での絶食投与下でのF1と比較して対象間変動を有意に改善し、曝露傾向は、F2AについてF1よりも高いが、統計的に有意なレベルではない。高脂肪食が使用された場合、3つ全ての製剤は、喫食条件下で同様の対象間変動および絶対曝露を提供する。

【0625】

実施例16：用量比較

薬物動態パラメータを、100、200、400、および800mg/m²/日の用量でのF1の連続投与後の製剤F1の食物との投与について評価した。以下の表に示されるように、F1曝露(C_{max}およびAUC)は、100mg/m²~400mg/m²の用量に比例した用量で増加した。曝露は、各用量レベルで1日目と比較して約2倍高い傾向があった。800mg/m²では、F1の曝露は、400mg/m²投与に匹敵し、14日目に同様の蓄積を示した。28日目に、おそらく研究変数の組み合わせによって、14日目と比較してより低い曝露が見られた。

【表30】

用量	日	N	対象	T _{max} ^a (時間)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₂₄ (nM時間)
100mg/m ²	1	5	平均	6	549	7500
			CV%	4-8	37.5	28.6
	28	3	平均	4	1140	20400
			CV%	2-8	19.6	24.4
200mg/m ²	1	5	平均	6	1450	21000
			CV%	4-8	50.4	40.5
	28	5	平均	4	2120	33600
			CV%	2-6	39.6	45.7
400mg/m ²	1	10	平均	4	2730	41300 ^b
			CV%	2-8	43.3	52.5
	28	7	平均	4	4400	89400 ^c
			CV%	2-6	44.6	37.7
800mg/m ²	1	8	平均	5	3770	53200
			CV%	4-8	51.5	55.1
	14	5	平均	6	5770	101000
			CV%	2-24	63.5	70.7
	28	3 ^d	平均	4	3840	62400
			CV%	2-8	33.5	44.1

^a T_{max}の中央値および範囲が報告され、^b N=9、^c N=6、^d 全て600mg投与である。

【0626】

実施例17：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物を次のように調製する。

10

20

30

40

50

【表 3 1 (1)】

構成成分	カプセルあたりの量 (mg)	バッチあたりの量 (g)
ステップ (a) の材料		
N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	200. 0	132. 0
無水ラクトース、DT、NF	124. 15	74. 49
ヒプロメロース、USP (Methocel E5)	18. 00	10. 80
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
(L) 酒石酸、USP/NF	80. 85	53. 36
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
ステップ (b) の材料		
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
合計	450. 0	270. 0

a. ステップ (a) の上記表における構成成分の各々を、カプセルの各バッチの表に記載されるように計量する。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドを30メッシュハンドスクリーンに通す。ラクトース、ヒプロメロース、およびクロスカルメロースの各々を、20メッシュハンドスクリーンを通して容器に入れる。酒石酸を、0.4mm開口スクリーンを備えたFrewitt発振器に通し、別の容器に収集する。N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド、ラクトース、ヒプロメロース、クロスカルメロース、および酒石酸をVブレンダーに入れ、混合物を10分間ブレンドする。ステアリン酸マグネシウムを20メッシュスクリーンに通し、Vブレンダーに加え、得られた混合物を5分間ブレンドする。得られたブレンドを二重ポリエチレン袋で裏打ちされた好適な容器に入れる。混合物を、微粒子が最小になるまで、2,500rpmのローラー速度および500psiのローラー油圧を使用するTFC Lab Micro Roller Compactorを使用して粒状化する。20メッシュスクリーンを使用して、造粒混合物に添加される微粒子をふるい分ける。次いで、混合物を0.80mmスクリーンを備えたFrewitt発振器に通す。

【表 3 1 (2)】

b. ステップ (b) の上記表におけるクロスカルメロースおよびステアリン酸マグネシウムを計量し、20メッシュスクリーンに通す。上記ステップ (a) からの混合物を、粒外クロスカルメロースと共にVブレンダーに加え、10分間ブレンドする。次いで、ステアリン酸マグネシウムを混合物に添加し、得られた混合物をVブレンダーで5分間ブレンドする。

c. ステップ (b) からの約450mgのブレンドをゼラチンカプセルシェルまたはHPMCカプセルシェルに充填し、得られたカプセルを必要に応じて手動で除塵する。

10

20

30

40

50

【0627】

実施例18：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、ステップ(a)で使用されたTFC Lab Micro Roller Compactorが2,500rpmの速度および750psiの油圧に設定され、ステップ(a)で使用されたFrewitt発振器が0.80mmスクリーンを備えたことを除いて、以下に挙げる量で成分を利用し、実施例17に開示される手順と同様の手順に従って調製する。

【表32】

構成成分	カプセルあたりの量 (mg)	バッチあたりの量 (g)
ステップ (a) の材料		
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド	200.0	132.0
ケイ化微結晶セルロース (Prosolv SMCC 90)	124.15	74.49
ヒプロメロース、USP (Methocel E5)	18.00	10.80
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L) 酒石酸、USP/NF	80.85	48.51
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2.250	1.350
ステップ (b) の材料		
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2.250	1.350
合計	450.0	270.0

【0628】

実施例19：

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、ステップ(a)で使用されたTFC Lab Micro Roller Compactorが2,500rpmの速度および750psiの油圧に設定され、ステップ(a)で使用されたFrewitt発振器が0.80mmスクリーンを備えたことを除いて、以下に挙げる量で成分を利用し、実施例17に開示される手順と同様の手順に従って調製する。

【表 3 3】

構成成分	カプセルあたりの量 (mg)	バッチあたりの量 (g)
ステップ (a) の材料		
N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	200. 0	132. 0
マンニトール、USP (Pearlitol 100SD)	90. 00	54. 00
微結晶セルロース (Avicel PH 102)	34. 15	20. 49
ヒプロメロース、USP (Methocel E5)	18. 00	10. 80
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
(L) 酒石酸、USP/NF	80. 85	48. 51
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
ステップ (b) の材料		
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
合計	450. 0	270. 0

【0629】

実施例 20 :

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、ステップ (a) で使用された TFC Lab Micro Roller Compactor が 2, 500 rpm の速度および 750 psi の油圧に設定され、ステップ (a) で使用された Frewitt 発振器が 0. 80 mm スクリーンを備えたことを除いて、以下に挙げる量で成分を利用し、実施例 17 に開示される手順と同様の手順に従って調製する。

【表 3 4】

構成成分	カプセルあたりの 量 (mg)	バッチあたりの量 (g)
ステップ (a) の材料		
N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミド	200. 0	132. 0
無水リン酸二カルシウム (A-Tab)	90. 00	54. 00
微結晶セルロース (Avicel PH 102)	34. 15	20. 49
ヒプロメロース、USP (Methocel E5)	18. 00	10. 80
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
(L) 酒石酸、USP/NF	80. 85	48. 51
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
ステップ (b) の材料		
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	11. 25	6. 750
ステアリン酸マグネシウム、非ウシ Hyqual、NF、EP	2. 250	1. 350
合計	450. 0	270. 0

【0630】

実施例 21 (以下、薬学的組成物「F05」と呼ばれる)

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物を次のように調製した。

10

20

30

40

50

【表 3 5】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
粒内成分		
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	44. 44	200. 00
無水ラクトース	32. 44	146. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4. 00	18. 00
クロスポビドン	2. 78	12. 50
酒石酸	9. 56	43. 00
ステアリン酸マグネシウム	0. 56	2. 50
粒外成分		
微結晶セルロース	2. 97	13. 37
クロスポビドン	2. 50	11. 25
コロイド状二酸化ケイ素	0. 25	1. 13
ステアリン酸マグネシウム	0. 50	2. 25
合計	100. 0	450. 00

【0 6 3 1】

酒石酸を30メッシュスクリーンに通してふるいにかけた。ブレンダーにラクトース、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、粒内クロスポビドン、およびふるいにかけた酒石酸を入れ、250回転で予備ブレンドした。得られた混合物を30メッシュスクリーンに通してふるいにかけた。ブレンダーにふるいにかけた予備混合物を入れ、これを次いで250回転でブレンドした。次いで、粒内ステアリン酸マグネシウムを20メッシュスクリーンに通してふるいにかける、ブレンダーに入れ、125回転で予備混合物にブレンドした。次いで、得られた予備ブレンドをローラー圧縮し、0.8mmスクリーンに通して粉碎した。次いで、微結晶セルロース、粒外クロスポビドン、およびコロイド状二酸化ケイ素を、20メッシュスクリーンに通してふるいにかけた。ブレンダーに、粉碎されたローラーで圧縮された予備ブレンド、ならびにふるいにかけた微結晶セルロース、粒外クロスポビドン、およびコロイド状二酸化ケイ素を入れ、次いで250回転でブレンドした。粒外ステアリン酸マグネシウムを20メッシュスクリーンに通してふるいにかける、ブレンダーに入れた。全ての構成成分を125回転で最終ブレンドした。

【0 6 3 2】

得られた混合物を、サイズ#0の不透明な白色のHPMCカプセルシェルに充填した。H&K 400 Encapsulatorを使用して、粉末ブレンドをカプセルに充填し、目標充填重量を達成した。充填されたカプセルを、カプセル除塵機を使用して研磨し、金属検出器に通し、重量選別機に通した。

【0 6 3 3】

充填重量範囲の許容限度は、95%～105%に設定した。重量選別目標範囲の許容限度は、95%～105%に設定した。重量限度を満たすカプセルのみを、実施例24に記載される研究において使用した。

【0 6 3 4】

実施例22（以下、薬学的組成物「F06」と呼ばれる）

N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル

アミノ)ーベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、以下に挙げる量の成分を利用し、実施例 2 1 に開示される手順と同様の手順に従って調製した。

【表 3 6】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
粒内成分		
N－〔5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル〕－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ーベンズアミド	44. 44	200. 00
無水ラクトース	28. 89	130. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4. 00	18. 00
クロスボビドン	2. 78	12. 50
酒石酸	13. 11	59. 00
ステアリン酸マグネシウム	0. 56	2. 50
粒外成分		
微結晶セルロース	2. 97	13. 37
クロスボビドン	2. 50	11. 25
コロイド状二酸化ケイ素	0. 25	1. 13
ステアリン酸マグネシウム	0. 50	2. 25
合計	100. 0	450. 00

【0 6 3 5】

いくつかの実施形態では、F 0 6 用のカプセルの組成は、次のとおりである。

【表 3 7】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
カプセル、HPMC、サイズ0、オレンジ不透明本体およびオレンジ不透明キャップ		各 1
二酸化チタン	1. 5202	1. 37～1. 55
ヒプロメロース	QSP 100	QSP 90～102
FD&C Yellow #6	0. 5774	0. 52～0. 59

QSP=Quantite Suffisante Pour” (十分な品質)

【0 6 3 6】

あるいは、薬学的組成物 F 0 6 の製造プロセスおよび上記カプセルを使用するその封入を、実施例 2 6 に開示する。

【0 6 3 7】

実施例 2 3 (以下、薬学的組成物「F 0 7」と呼ばれる)

N－〔5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル〕－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ーベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、以下に挙げる量の成分を利用し、実施例 2 1 に開示される手順と同様の手順に従って調製した。

10

20

30

40

50

【表 3 8】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
粒内成分		
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	44. 44	200. 00
無水ラクトース	25. 33	114. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4. 00	18. 00
クロスポビドン	2. 78	12. 50
酒石酸	16. 67	75. 00
ステアリン酸マグネシウム	0. 56	2. 50
粒外成分		
微結晶セルロース	2. 97	13. 37
クロスポビドン	2. 50	11. 25
コロイド状二酸化ケイ素	0. 25	1. 13
ステアリン酸マグネシウム	0. 50	2. 25
合計	100. 0	450. 00

【0 6 3 8】

実施例 2 4：F 0 5、F 0 6、および F 0 7 製剤の比較薬物動態研究

6 0 0 m g の投与量強度の薬学的組成物 F 0 5（実施例 2 0 に記載）を、6 0 0 m g の投与量強度の薬学的組成物 F 0 6（実施例 2 1 に記載）と、6 0 0 m g の投与量強度の薬学的組成物 F 0 7（実施例 2 2 に記載）と比較して、健康なヒト対象における比較薬物動態研究を実施し、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドを、賦形剤と混合し、得られた薬学的組成物を封入する前に粉碎したことを除いて、6 0 0 m g の投与量強度の F 2 A（実施例 1 3 に記載）に類似した薬学的組成物と比較した。

【0 6 3 9】

ランダム化スキームに従って、薬学的組成物 F 0 5、F 0 6、F 0 7、および粉碎 F 2 A を約 2 4 0 m L の水と経口投与した。

【0 6 4 0】

対象を、A B C D E、B D A C F、C A D B G、および D C B A H の 4 つのシーケンスにランダム化した。期間 1、2、3、および 4 は、全ての対象が 4 つの異なる製剤（F 0 5、F 0 6、F 0 7、または F 2 A）のうちの 1 つの単一経口投与を受けた絶食条件下でのクロスオーバー設計として実施した。期間 5 では、対象は、ランダム化スケジュールに従って、（以下に「喫食」または「喫食条件」と記載される）高脂肪、高カロリー食の開始の 3 0 分後に投与される、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドを含む 1 つの製剤のみの単一経口用量を受けた。各期間の 1 日目に各対象への各それぞれの用量の製剤の投与後、N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミドおよびそのデスメチル代謝物の量を測定するために、薬物動態試料を投与後 1 2 0 時間にわたって採取した。各投与期間の 1 日目に、1 6 m g のオンダンセトロン単一用量を、予防的抗嘔吐剤としてのそれぞれの製剤の投与の約 3 0 ～ 4 5 分前に、水なしで投与した。オンダンセトロンの追加用量を、研究者の裁量でそれぞれの投与の投与の約 8

～12時間後に投与した。各対象には、それぞれの製剤の用量間に少なくとも9日間のウォッシュアウト期間があった。

【0641】

期間1、2、3、4、および5、ならびに各シーケンスにおける対象が各期間において受ける薬学的組成物の代表的な要約を以下に示す。

【表39】

対象群	期間1（絶食）	期間2（絶食）	期間3（絶食）	期間4（絶食）	期間5（喫食）
ABCDE	F05	F06	F07	F2A	F2A
BDACF	F06	F2A	F05	F07	F07
CADBG	F07	F05	F2A	F06	F06
DCBAH	F2A	F07	F06	F05	F05

10

【0642】

治療AおよびHは、3つの200mg強度F05カプセルを使用した。

【0643】

治療BおよびGは、3つの200mg強度F06カプセルを使用した。

【0644】

治療CおよびFは、3つの200mg強度F07カプセルを使用した。

【0645】

治療DおよびEは、3つの200mg強度F2Aカプセルを使用した。

20

【0646】

治療A、B、C、D、E、F、G、およびHは、次のとおりであった。

【0647】

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ベンズアミド投与後に予定されている全ての手順について、時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与（すなわち、1日目の0時間）の時間に対するものであった。

30

【0648】

全ての対象について、血液試料を予定された時点で収集した。サンプリング時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与（すなわち、1日目の0時間）の時間に対するものであった。薬物動態測定のための血液サンプリングは、次の時間（時間単位）に予定した（全ての時点は、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド投与、すなわち、研究の4日目の0時間に対して測定した）：0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、および120。

40

【0649】

対象血漿試料は、当業者に知られている分析方法を使用して、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよびN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのデスメチル代謝物の存在について分析した。

【0650】

少なくとも1つの用量のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾ

50

ールー3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドを受け、評価可能なPKデータを有する全ての対象は、PK集団を構成し、全てのPK分析に使用した。対象が研究を完了しなかった場合でも、全ての対象からの試料をアッセイした。プロトコルを十分に順守し、評価可能なPKプロファイル (例えば、治療への曝露、測定値の入手可能性、および主要なプロトコル違反の不在) を示した全ての対象を、PKパラメータの統計要約に含めた。それぞれの製剤の投与後8時間以内に嘔吐した任意の対象の統計分析に含めること、すなわち、エントレクチニブの平均 t_{max} の2倍に等しい期間を分析時に評価した。加えて、不十分なウォッシュアウトの場合、試験される治療の C_{max} の5%を超える投与前濃度を有する対象は、評価不可能なPKを有するとみなされ、その治療のPK要約統計および生物学的同等性評価から除外した。同じ対象が受けた治療の比較には、平均生物学的同等性比較方法論を使用した。データの交絡を防止するために、両方の比較治療において評価可能なPKを有する対象のみを分析に使用した。

10

【0651】

以下のPKパラメータは、必要に応じて血漿中のN- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドについて計算した： AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 T_{max} 。

【0652】

N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドのPKパラメータ AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、および C_{max} を、分散分析 (ANOVA) モデルを使用して分析し、自然対数変換データを使用して幾何最小二乗平均 (LSM) 比を計算した。90%信頼区間 (CI) を、N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドの3つのPKパラメータについての幾何平均の比の周りに構築した。

20

【0653】

製剤F2Aを全ての相対生物学的利用能分析の参照として使用した。絶食投与を食物効果分析の参照として使用した。以下の評価を行った：(1) 絶食条件下での4つの製剤中のN- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドの相対的な生物学的利用能を、治療A対治療D、治療B対治療D、および治療C対治療Dを比較することによって評価し、(2) 4つのN- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミド製剤F05、F06、F07、およびF2Aの各々に対する食物の効果を、(a) F05について、治療A対治療H (同じ治療シーケンス内)、(b) F06について、治療B対治療G (同じ治療シーケンス内)、(c) F07について、治療C対治療F (同じ治療シーケンス内)、および(d) F2Aについて、治療D対治療E (同じ治療シーケンス内) を比較することによって評価し、(3) 喫食条件下での4つの製剤中のN- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)ー1H-インダゾール-3-イル]ー4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)ー2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ーベンズアミドの相対生物学的利用能を、治療F対治療E、治療G対治療E、および治療H対治療Eを比較することによって評価した。

30

40

【0654】

研究の結果を以下の表に示す。全ての値は、平均値 (CV%) として報告する。例えば、製剤F05について、絶食状態の48人の対象についての T_{max} の中央値は、約31.4%のCV%で、約3.58時間であった。

50

【表 40】

治療	製剤	食物		N	T _{max} (時間)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₁₂₀ (nM*時間)	AUC _∞ (nM*時間)
A	F05	絶食	平均	48	3.58	2150	52900	53800
			CV%		31.4	30.2	34.8	35.5
B	F06	絶食	平均	48	3.54	2260	56100	57200
			CV%		31.9	34.2	41.7	42
C	F07	絶食	平均	48	3.67	2300	57200	58300
			CV%		29.9	27.4	34.2	35.1
D	F2A 粉砕	絶食	平均	48	3.44	2340	57600	58800
			CV%		28.1	28.1	39	40.3

10

治療	製剤	食物		N	T _{max} (時間)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₁₂₀ (nM*時間)	AUC _∞ (nM*時間)
H	F05	喫食	平均	11	5	2440	58800	59400
			CV%		8.94	25.7	33.9	34.2
G	F06	喫食	平均	12	5.83	2600	71800	73300
			CV%		22.9	15	17.9	19
F	F07	喫食	平均	12	5.42	2400	64400	65700
			CV%		22.9	17	20.4	21.3
E	F2A 粉砕	喫食	平均	12	5.25	2350	63200	64200
			CV%		20.1	22.8	31.4	32.1

20

【0655】

実施例 25（以下、薬学的組成物「F06-100」と呼ばれる）

N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび酒石酸を含む薬学的組成物は、以下に挙げる量の成分を利用し、実施例 21 に開示される手順と同様の手順に従って調製した。

30

40

50

【表 4 1】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
粒内成分		
N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチルーピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド	44. 44	100. 00
無水ラクトース	28. 89	65. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4. 00	9. 00
クロスポビドン	2. 78	6. 25
酒石酸	13. 11	29. 50
ステアリン酸マグネシウム	0. 56	1. 25
粒外成分		
微結晶セルロース	2. 97	6. 685
クロスポビドン	2. 50	5. 625
コロイド状二酸化ケイ素	0. 25	0. 565
ステアリン酸マグネシウム	0. 50	1. 125
合計	100. 0	225. 00

【0 6 5 6】

いくつかの実施形態では、F 0 6－1 0 0用のカプセルの組成は、次のとおりである。

【表 4 2】

構成成分	重量／重量%	カプセルあたりの量 (mg)
カプセル、HPMC、サイズ2、黄色不透明本体および黄色不透明キャップ		各 1
二酸化チタン	1. 4584	0. 83～0. 98
ヒプロメロース	QSP 100	QSP 57-65
FDA／E172黄色酸化鉄	0. 2307	0. 13～0. 15

Q S P = Q u a n t i t e S u f f i s a n t e P o u r ”（十分な品質）

【0 6 5 7】

あるいは、薬学的組成物 F 0 6－1 0 0の製造プロセスおよび上記カプセルを使用するその封入を、実施例 2 6に開示する。

実施例 2 6 F 0 6および F 0 6－1 0 0を含むカプセルの製造プロセス

【0 6 5 8】

F 0 6および F 0 6－1 0 0を含むカプセルの製造プロセスを、4つの部分：1）粒内ブレンドの製造、2）粒外ブレンドの製造、3）封入、および4）カプセル包装に分けた。最初の2つの部分（粒内ブレンドの製造と粒外ブレンドの製造）は、F 0 6および F 0 6－1 0 0カプセルの乾式造粒ブレンドプロセスを形成する。乾式造粒ブレンドプロセスは、以下に詳述するように次のステップ：予備ブレンド、ローラー圧縮、粉碎、ブレンド、最終ブレンド（潤滑）、および封入で構成した。

1）粒内ブレンドの製造：

1. N－〔5－（3，5－ジフルオロベンジル）－1H－インダゾール－3－イル〕－4－（4－メチルーピペラジン－1－イル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ）－ベンズアミド、無水ラクトース、ヒプロメロース、酒石酸、クロスポビドン（部分 1）をトートブレンダーに入れ、約 1 2 5回転でブレンドする。予備ブレンドを 3 0メッシュスクリーンに通してふるいにかける。

2. ふるいにかけた予備ブレンドをブレンダーに入れ、約250回転でブレンドする。予備ブレンドを30メッシュスクリーンに通してふるいにかける。

3. ふるいにかけた予備ブレンドをブレンダーに入れ、さらに約250回転でブレンドする。

4. ステアリン酸マグネシウム（部分1）を20メッシュスクリーンに通してふるいにかける、ブレンダーに加え、125回転でブレンドする。

5. ブレンドをローラー圧縮して、圧縮された材料を得る。

6. ローラー圧縮された材料を0.80mmスクリーンに通す。

2) 粒外ブレンドの製造：

1. 粉碎された材料の収率を使用して、微結晶セルロース、クロスボビドン（部分2）、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウム（部分2）の必要量を調整および再計量する。

2. ステアリン酸マグネシウムを分離したまま、微結晶セルロース、クロスボビドン（部分2）、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウム（部分2）を20メッシュスクリーンに通してふるいにかける。

3. ふるいにかけた微結晶セルロース、クロスボビドン（部分2）、コロイド状二酸化ケイ素、および粉碎材料をブレンダーに入れ、約250回転でブレンドする。

4. ふるいにかけたステアリン酸マグネシウムをブレンダーに入れ、約125回転でブレンドして、最終乾式造粒ブレンドを作成する。

3) 封入：

1. エンカプスレーターを使用して、連続監視しながら、それぞれ200mgおよび100mg強度についてサイズ0またはサイズ2のHPMCカプセルシェルに最終乾式造粒ブレンドを充填する。

4) 包装：

1. 100mg強度（F06-100）：30個の100mgカプセルを、1つの0.5g乾燥剤キャニスターを備える40cc白色HDPEボトルに入れ、33mm白色チャイルドレジスタントキャップで封をし、誘導加熱シールした。

2. 200mg強度（F06）：90個の200mgカプセルを、1つの2g乾燥剤キャニスターを備える150cc白色HDPEボトルに入れ、38mm白色チャイルドレジスタントキャップで封をし、誘導加熱シールした。

【0659】

項A. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物。

【0660】

項B. 当該少なくとも1つの酸味料が、有機酸味料である、項Aの薬学的組成物。

【0661】

項C. 当該少なくとも1つの酸味料が、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、および塩酸ベタインから選択される、項Aの薬学的組成物。

【0662】

項D. 当該少なくとも1つの酸味料が、フマル酸である、項Cの薬学的組成物。

【0663】

項E. 当該フマル酸が、微粒子化形態である、項Cの薬学的組成物。

【0664】

項F. 当該少なくとも1つの酸味料が、酒石酸である、項Cの薬学的組成物。

【0665】

項G. 当該少なくとも1つの酸味料が、マレイン酸である、項Cの薬学的組成物。

【0666】

項H. 当該少なくとも1つの酸味料が、クエン酸である、項Cの薬学的組成物。

【0667】

10

20

30

40

50

項 I. 当該少なくとも 1 つの酸味料が、塩酸ベタインである、項 C の薬学的組成物。

【0668】

項 J. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間のモル比が、約 0.5 ~ 約 2 である、項 A ~ I のいずれか 1 つの薬学的組成物。

【0669】

項 K. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 0.75 ~ 約 1.75 である、項 J の薬学的組成物。

10

【0670】

項 L. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 1 ~ 約 1.75 である、項 J の薬学的組成物。

【0671】

項 M. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 1 ~ 約 1.5 である、項 J の薬学的組成物。

20

【0672】

項 N. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 1.25 ~ 約 1.75 である、項 J の薬学的組成物。

【0673】

項 O. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 1 ~ 約 1.5 である、項 J の薬学的組成物。

30

【0674】

項 P. 当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも 1 つの酸味料との間の当該モル比が、約 1.5 である、項 J の薬学的組成物。

【0675】

項 Q. 当該薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態である、項 A ~ P のいずれか 1 つの薬学的組成物。

【0676】

項 R. 当該薬学的組成物が、錠剤の形態である、項 Q の薬学的組成物。

40

【0677】

項 S. 当該薬学的組成物が、カプセルの形態である、項 Q の薬学的組成物。

【0678】

項 T. 当該薬学的組成物が、約 25 mg ~ 約 500 mg の当該 N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む、項 A ~ S のいずれか 1 つの薬学的組成物。

【0679】

項 U. 当該薬学的組成物が、約 50 mg ~ 約 450 mg の当該 N- [5- (3, 5-ジ

50

フルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

【0680】

項 V . 当該薬学的組成物が、約 50 mg ~ 約 450 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

【0681】

項 W . 当該薬学的組成物が、約 50 mg ~ 約 200 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

10

【0682】

項 X . 当該薬学的組成物が、約 50 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

【0683】

項 Y . 当該薬学的組成物が、約 100 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

20

【0684】

項 Z . 当該薬学的組成物が、約 200 mg の当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、項 T の薬学的組成物。

【0685】

項 A A . 当該フマル酸の粒径が、60 メッシュスクリーンを通過するようなものである、項 D の薬学的組成物。

30

【0686】

項 A B . 当該薬学的組成物が開放容器において 40 °C および 75 % 相対湿度で 3 ヶ月間保存された後、当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの約 2 % 未満が当該薬学的組成物において分解する、項 A の薬学的組成物。

【0687】

項 A C . 当該薬学的組成物が開放容器において 40 °C および 75 % 相対湿度で 3 ヶ月間保存された後、当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの約 98 % 超が当該薬学的組成物中に存在する、項 A の薬学的組成物。

40

【0688】

項 A D . 当該薬学的組成物が開放容器において 60 °C および 75 % 相対湿度で 3 ヶ月間保存された後、当該 N - [5 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの約 2 % 未満が当該薬学的組成物において分解する、項 A の薬学的組成物。

【0689】

50

項 A E . 当該薬学的組成物が開放容器において 6 0 ° C および 7 5 % 相対湿度で 3 ヶ月間保存された後、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの約 9 8 % 超が当該薬学的組成物中に存在する、項 A の薬学的組成物。

【 0 6 9 0 】

項 A F . N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物であって、当該薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r p m で 5 0 0 m L の酢酸ナトリウム緩衝液中、4 . 5 の p H で、および約 3 7 ° C で試験した場合、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 3 0 % が約 6 0 分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、薬学的組成物。

【 0 6 9 1 】

項 A G . 当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r p m で 5 0 0 m L の酢酸ナトリウム緩衝液中、4 . 5 の p H で、および約 3 7 ° C で試験した場合、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 2 0 % が約 4 5 分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、項 A F の薬学的組成物。

【 0 6 9 2 】

項 A H . 当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r p m で 5 0 0 m L の酢酸ナトリウム緩衝液中、4 . 5 の p H で、および約 3 7 ° C で試験した場合、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 1 5 % が約 3 0 分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、項 A F の薬学的組成物。

【 0 6 9 3 】

項 A I . N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物であって、当該薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態であり、当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r p m で 5 0 0 m L の酢酸ナトリウム緩衝液中、4 . 5 の p H で、および約 3 7 ° C で試験した場合、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 5 0 % が約 6 0 分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、薬学的組成物。

【 0 6 9 4 】

項 A J . 当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r p m で 5 0 0 m L の酢酸ナトリウム緩衝液中、4 . 5 の p H で、および約 3 7 ° C で試験した場合、当該 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 4 0 % が約 4 5 分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、項 A I の薬学的組成物。

【 0 6 9 5 】

項 A K . 当該錠剤またはカプセルは、U S P 装置タイプ I バスケット法において 5 0 r

p mで500mLの酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5のpHで、および約37℃で試験した場合、当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの少なくとも約20%が約30分で当該錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、項A Iの薬学的組成物。

【0696】

項A L. 当該薬学的組成物が、マンニトールまたはイソマルトをさらに含む、項A ~ A Kのいずれか1つの薬学的組成物。

【0697】

項A M. 当該薬学的組成物が、デンプンをさらに含む、項A Lの薬学的組成物。

10

【0698】

項A N. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの重量対重量比が、約1:1~約3:1である、項A Mの薬学的組成物。

【0699】

項A O. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約1.5:1~約3:1である、項A Nの薬学的組成物。

【0700】

項A P. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約1.75:1~約3:1である、項A Nの薬学的組成物。

【0701】

20

項A Q. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約1:1~約2.5:1である、項A Nの薬学的組成物。

【0702】

項A R. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約1:1~約2:1である、項A Nの薬学的組成物。

【0703】

項A S. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約2:1である、項A Nの薬学的組成物。

【0704】

項A T. 当該薬学的組成物中の当該マンニトールまたはイソマルト対当該デンプンの当該重量対重量比が、約1.8である、項A Nの薬学的組成物。

30

【0705】

項A U. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間~6時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0706】

項A V. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのT_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約5時間~12時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0707】

50

項AW. N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に約800mgの当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2080nM~約2110nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0708】

項AX. N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に約800mgの当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2080nM~約2560nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0709】

項AY. N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に約800mgの当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90パーセント信頼区間に基づいて、2080nMの80%~125%である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0710】

項AZ. N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に約800mgの当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ〕-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90パーセント信頼区間に基づいて、2560nMの80%~125%である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0711】

項BA. N-〔5-〔3, 5-ジフルオロベンジル〕-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔4-メチル-ピペラジン-1-イル〕-2-〔テトラヒドロ-ピラン-4-イ

50

ルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約28,900nM*時間~約30,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0712】

項BB. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に約800mgのそのN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約40,400nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0713】

項BC. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で約30,800nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0714】

項BD. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量で投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で約40,400nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0715】

項BE. 当該薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態である、項AA~BDのいずれか1つの薬学的組成物。

【0716】

項BF. 当該薬学的組成物が、カプセルの形態である、項BEの薬学的組成物。

【0717】

項BG.

N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後2080nM～約2100nMの当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

10

【0718】

項BH.

N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約2560nMの当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのC_{max}を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

20

【0719】

項BI.

N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約28，900nM＊時間～約30，800nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのAUC（0～24）を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

30

【0720】

項BJ.

N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約40，400nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのAUC（0～24）を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドの総用量を含む、薬

40

50

学的組成物。

【0721】

項BK.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間～約6時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0722】

項BL.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約5時間～約12時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0723】

項BM.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2080nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

30

【0724】

項BN.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2560nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの C_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

40

【0725】

項BO.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

50

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、30, 800 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800 mgの当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

【0726】

項BP.

N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、40, 400 nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~24)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物であって、当該組成物が、約800 mgの当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む、薬学的組成物。

【0727】

項BQ.

N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを対象に送達するための手段と、を含む、食物効果を示さない薬学的組成物。

【0728】

項BR. N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドを含む薬学的組成物であって、対象に投与されたときに食物効果を示さない、薬学的組成物。

【0729】

項BS. 当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約0.5~約1.5である、項Jの薬学的組成物。

【0730】

項BT. 当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約0.5~約1.25である、項Jの薬学的組成物。

【0731】

項BU. 当該N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約0.5~約1である、項Jの薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【0732】

項BV. 当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約1.2である、項Jの薬学的組成物。

【0733】

項BW. 当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約0.9である、項Jの薬学的組成物。

10

【0734】

項BX. 当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドと当該少なくとも1つの酸味料との間の当該モル比が、約0.7である、項Jの薬学的組成物。

【0735】

項BY. 当該薬学的組成物が、約50mg～約300mgの当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドを含む、項Tの薬学的組成物。

20

【0736】

項BZ. 当該酒石酸の粒径が、30メッシュスクリーンを通過するようなものである、項Fの薬学的組成物。

【0737】

項CA. N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2時間～5時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0738】

項CB. N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2.5時間～4.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0739】

項CC. N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-〔5-（3，5-ジフルオロベンジル）-1H-インダゾール-3-イル〕-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-2-（テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ）-ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2.4時間～4.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

50

【0740】

項CD. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2.6時間~4.8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0741】

項CE. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4時間~8時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0742】

項CF. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4.6時間~5.4時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0743】

項CG. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4.5時間~7.2時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0744】

項CH. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約4.2時間~6.7時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0745】

項CI. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-3-イル] -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ

10

20

30

40

50

ルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1200nM~3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0746】

項CJ. N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約2800nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0747】

項CK. N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1490nM~約3030nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0748】

項CL. N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1670nM~約2930nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0749】

項CM. N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1500nM~約3500nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0750】

項CN. N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1810nM~約3070nMである、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0751】

50

項CO. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル
アミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって
、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ
ルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}
が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約2210nM~約2990nMである
、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0752】

項CP. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル
アミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって
、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ
ルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}
が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約1990nM~約2810nMである
、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0753】

項CQ. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル
アミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって
、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ
ルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC (0
~120) が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30, 000nM*時間
~約85, 000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する
、薬学的組成物。

【0754】

項CR. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル
アミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって
、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ
ルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC (0
~120) が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約34, 100nM*時間
~約71, 700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する
、薬学的組成物。

【0755】

項CS. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル
アミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって
、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N- [5- (3, 5-ジフ
ルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4- (4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC (0
~120) が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約32, 500nM*時間
~約79, 700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する
、薬学的組成物。

【0756】

項CT. N- [5- (3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]
]-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2- (テトラヒドロ-ピラン-4-イ

10

20

30

40

50

ルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約37,100nM*時間～約77,300nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0757】

項CU.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間～約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0758】

項CV.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約38,900nM*時間～約78,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0759】

項CW.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約58,900nM*時間～約84,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0760】

項CX.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約51,300nM*時間～約77,500nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0761】

項CY.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イ

50

ルアミノ) -ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約30,000nM*時間~約85,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0762】

項CZ.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約34,700nM*時間~約72,900nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0763】

項DA.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約33,200nM*時間~約81,200nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0764】

項DB.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約37,800nM*時間~約78,800nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0765】

項DC.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約35,000nM*時間~約90,000nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0766】

項DD.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イ

50

ルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約39,100nM*時間～約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0767】

項DE.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約59,400nM*時間～約87,200nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0768】

項DF.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後約51,700nM*時間～約79,700nM*時間である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0769】

項DG.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で3.6時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0770】

項DH.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で3.5時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0771】

項DI.N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イ

50

ルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で3.7時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0772】

項DJ. N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で5時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0773】

項DK. N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で5.8時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0774】

項DL. N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのTmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で5.4時間の約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0775】

項DM. N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxが、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2150nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0776】

項DN. N－[5－(3,5-ジフルオロベンジル)－1H-インダゾール-3-イル]－4－(4-メチル-ピペラジン-1-イル)－2－(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)－ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって

50

、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2260nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0777】

項DO.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2300nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0778】

項DP.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2440nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0779】

項DQ.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2600nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0780】

項DR.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのC_{max}が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で2400nMの約80%～約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0781】

項DS.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって

50

、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で52,900nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0782】

項DT.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で56,100nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0783】

項DU.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で57,200nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0784】

項DV.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で58,800nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0785】

項DW.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で71,800nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0786】

項DX.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって

50

、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で64,400nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0787】

項DY.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で53,800nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

10

【0788】

項DZ.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で57,200nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

20

【0789】

項EA.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、絶食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で58,300nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

30

【0790】

項EB.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で59,400nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

40

【0791】

項EC.N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって

50

、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で73,300 nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0792】

項ED. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料を含む、薬学的組成物であって、喫食状態の対象に投与される場合、当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)が、当該薬学的組成物の当該対象への当該投与後90%信頼区間で65,700 nM*時間の約80%~約125%以内である、当該対象における薬物動態プロファイルを提供する、薬学的組成物。

【0793】

項EE.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約2時間~約5時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0794】

項EF.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間~約6時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0795】

項EG.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間~約8時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0796】

項EH.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約4時間~約7時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0797】

項E I.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1500nM～約2800nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0798】

項E J.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1490nM～約3030nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0799】

項E K.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約1670nM～約2930nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0800】

項E L.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約1810nM～約3070nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0801】

項E M.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約2210nM～約2990nMの当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4

50

－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0802】

項EN.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約1990nM～約2810nMの当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0803】

項EO.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約34,100nM＊時間～約71,700nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0804】

項EP.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約32,500nM＊時間～約79,700nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0805】

項EQ.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約37,100nM＊時間～約77,300nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0806】

項ER.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約38,900nM＊時間～約78,700nM＊時間の当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テト

50

ラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0807】

項ES.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約58,900nM*時間~約84,700nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0808】

項ET.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約51,300nM*時間~約77,500nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0809】

項EU.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約34,700nM*時間~約72,900nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0810】

項EV.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約33,200nM*時間~約81,200nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0811】

項EW.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後約37,800nM*時間~約78,800nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テト

50

ラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0812】

項EX.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約39,100nM*時間~約79,700nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0813】

項EY.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約59,400nM*時間~約87,200nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0814】

項EZ.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後約51,700nM*時間~約79,700nM*時間の当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0815】

項FA.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.6時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのTmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0816】

項FB.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-

50

イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0817】

項 F C .

N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、3.7時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0818】

項 F D .

N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0819】

項 F E .

N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.8時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0820】

項 F F .

N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、5.4時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0821】

項 F G .

N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2150 nMの80%~125%である当該対象の血漿中の当該N - [5 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1

50

－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0822】

項FH。

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2260nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0823】

項FI。

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2300nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0824】

項FJ。

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2440nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0825】

項FK。

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2600nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0826】

項FL。

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、2400nMの80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1

50

－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのCmaxを送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0827】

項FM.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、52, 900 nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0828】

項FN.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、56, 100 nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0829】

項FO.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57, 200 nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0830】

項FP.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58, 800 nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドのAUC(0～120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0831】

項FQ.

N－[5－(3,5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－2－(テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ)－ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、71, 800 nM*時間の80%～125%である当該対象の血漿中の当該N－[5－(3, 5－ジフルオロベンジル)－1H－インダゾール－3－イル]－4－(4－メチル－ピペ

50

ラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0832】

項FR.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、64,400nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(0~120)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0833】

項FS.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、53,800nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0834】

項FT.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、57,200nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

30

【0835】

項FU.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の絶食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、58,300nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

40

【0836】

項FV.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、59,400nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペ

50

ラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

【0837】

項FW.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、73,300nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

10

【0838】

項FX.

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドと、

薬学的組成物の喫食状態の対象への投与後、90パーセント信頼区間に基づいて、65,700nM*時間の80%~125%である当該対象の血漿中の当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドのAUC(無限大)を送達するための手段と、を含む、薬学的組成物。

20

【0839】

項FY.当該少なくとも1つの酸味料が、酒石酸である、項CA~EDのいずれか1つの薬学的組成物。

【0840】

項FZ.当該組成物が、約600mgの当該N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドの総用量を含む、項CA~FYのいずれか1つの薬学的組成物。

30

【0841】

項GA.当該薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態である、項CA~FZのいずれか1つの薬学的組成物。

【0842】

項GB.当該薬学的組成物が、カプセルの形態である、項CA~GAのいずれか1つの薬学的組成物。

【0843】

項GC.ラクトース、ヒプロメロース、クロスポビドン、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、もしくはステアリン酸マグネシウム、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせをさらに含む、項A~GBのいずれか1つの薬学的組成物。

40

【0844】

項GD.約20重量/重量%~約60重量/重量%のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約5重量/重量%~約20重量/重量%の酒石酸、約15重量/重量%~約35重量/重量%のラクトース、約1重量/重量%~約10重量/重量%のヒプロメロース、約1重量/重量%~約5重量/重量%の微結晶セルロース、約1重量/重量%~約10重量/重量%のクロスポビドン、約0.05重量/重量%~約5重量/重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.1重量/重量%~約5重量/重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、項GCの薬学的組成物。

50

【0845】

項GE. 約40重量／重量％～約50重量／重量％のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約10重量／重量％～約15重量／重量％の酒石酸、約25重量／重量％～約30重量／重量％のラクトース、約3重量／重量％～約5重量／重量％のヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、約2重量／重量％～約4重量／重量％の微結晶セルロース、約4重量／重量％～約7重量／重量％のクロスボビドン、約0.1重量／重量％～約1重量／重量％のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.5重量／重量％～約2重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む、項GCの薬学的組成物。

10

【0846】

項GF. ラクトースが、無水ラクトースである、項GC～GEのいずれか1つの薬学的組成物。

【0847】

項GG. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドおよび少なくとも1つの酸味料が、組成物中に混合物として存在する、項A～GFの薬学的組成物。言い換えれば、N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミドは、組成物中に少なくとも1つの酸味料の塩形態として存在しない。

20

【0848】

項GH. N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、酒石酸、無水ラクトース、ヒプロメロース、微結晶セルロース、クロスボビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含む、薬学的組成物であって、

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、無水ラクトース、ヒプロメロース、クロスボビドンの第1の部分、および酒石酸と一緒に添加し、ブレンドして、第1の混合物を形成することと、

30

第1の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第1の混合物を形成することと、

ふるい分けされた第1の混合物をブレンドして、第2の混合物を形成することと、

第2の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第2の混合物を形成することと、

ふるい分けされた第2の混合物をブレンドして、第3の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの第1の部分を第3の混合物に添加し、ブレンドして、第4の混合物を形成することと、

第4の混合物を圧縮および粉碎して、第5の混合物を形成することと、

微結晶セルロース、クロスボビドンの第2の部分、およびコロイド状二酸化ケイ素を第5の混合物に添加し、ブレンドして、第6の混合物を形成することと、

40

ステアリン酸マグネシウムの第2の部分を第6の混合物に添加し、ブレンドして、薬学的組成物を形成することと、を含む、方法で調製される、組成物。

【0849】

項GI. がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～GHのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0850】

項GJ. ALK、ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～GHのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0851】

50

項G K. A L K陽性がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0852】

項G L. R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0853】

項G M. R O S 1陽性がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0854】

項G N. T r k A、T r k B、もしくはT r k C陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0855】

項G O. T r k A陽性がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0856】

項G P. T r k B陽性がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0857】

項G Q. T r k C陽性がんを有する対象を治療する方法であって、対象に項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【0858】

項G R. がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0859】

項G S. A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0860】

項G T. A L K陽性がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0861】

項G U. R O S 1、T r k A、T r k B、もしくはT r k C陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0862】

項G V. R O S 1陽性がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0863】

項G W. T r k A、T r k B、もしくはT r k C陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0864】

項G X. T r k A陽性がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0865】

項G Y. T r k B陽性がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項A～G Hのいずれか1つの薬学的組成物。

【0866】

10

20

30

40

50

項 G Z. T r k C 陽性がんを有する対象を治療する方法における使用のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物。

【 0 8 6 7 】

項 H A. がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 6 8 】

項 H B. A L K、R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 陽性がん、またはそれらの組み合わせの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 6 9 】

項 H C. A L K 陽性がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 0 】

項 H D. R O S 1、T r k A、T r k B、もしくは T r k C 陽性がん、またはそれらの組み合わせの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 1 】

項 H E. R O S 1 陽性がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 2 】

項 H F. T r k A、T r k B、もしくは T r k C 陽性がん、またはそれらの組み合わせの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 3 】

項 H G. T r k A 陽性がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 4 】

項 H H. T r k B 陽性がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 5 】

項 H I. T r k C 陽性がんの治療のための医薬品の調製のための、項 A ～ G H のいずれか 1 つの薬学的組成物の使用。

【 0 8 7 6 】

当業者によって理解されるように、記載された説明を提供することに関してなどのあらゆる全ての目的のために、本明細書で提供される全ての範囲はまた、あらゆる全ての可能な部分範囲およびその部分範囲の組み合わせを包含する。列挙されたいずれの範囲も、十分に記述されており、同じ範囲を少なくとも半分、3 分の 1、4 分の 1、5 分の 1、10 分の 1 などに分解できると容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で説明する各範囲は、下 3 分の 1、中 3 分の 1 および上 3 分の 1 などに容易に分解することができる。当業者には理解されるように、「～まで (u p t o)」、「少なくとも (a t l e a s t)」、「より大きい (g r e a t e r t h a n)」、「より小さい (l e s s t h a n)」などの全ての言語は、列挙された数字を含み、上述したように、その後、部分範囲に分解することができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解されるように、範囲は、各対象部材を含む。したがって、例えば、1 ～ 3 個のものを有する群は、1 個、2 個または 3 個のものを有する群を指す。同様に、1 ～ 5 個のものを有する群は、1、2、3、4、または 5 個のものなどを有する群を指す。

【 0 8 7 7 】

見出し、例えば、(a)、(b)、(i) などは、単に、明細書および特許請求の範囲を容易に読むために提示されている。明細書または特許請求の範囲における見出しの使用は、ステップまたは要素がアルファベット順もしくは数字順またはそれらが提示される順番で実行されることを必要としない。

10

20

30

40

50

【0878】

上記の説明は、本開示のいくつかの方法および材料を開示している。本明細書に開示される実施形態は、方法および材料の修正、ならびに製造方法および装置の変更の影響を受けやすい。そのような修正は、本開示の考察または本明細書で提供される実施形態の実施から当業者に明らかになるであろう。結果として、本明細書で開示される実施形態は、本明細書で提供される特定の実施形態に限定されるものではなく、本開示の真の範囲および趣旨内に含まれる全ての修正および代替を網羅するものである。

【0879】

公開および未公開出願、特許、ならびに参考文献を含むがこれらに限定されない、本明細書で引用される全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれ、本明細書の一部となる。参照により組み込まれる刊行物および特許または特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する程度まで、本明細書は、あらゆるそのような矛盾する資料に代替し、および／または優先することを意図している。

10

20

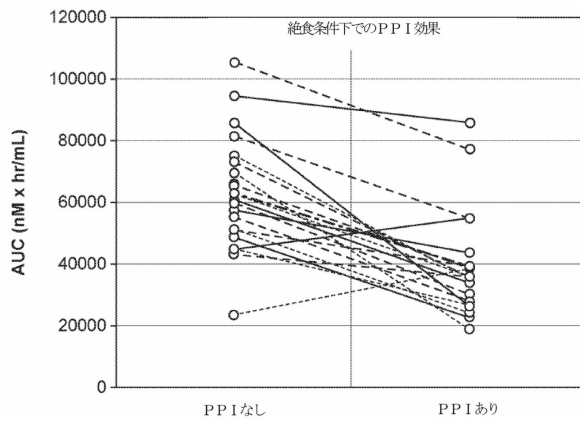
30

40

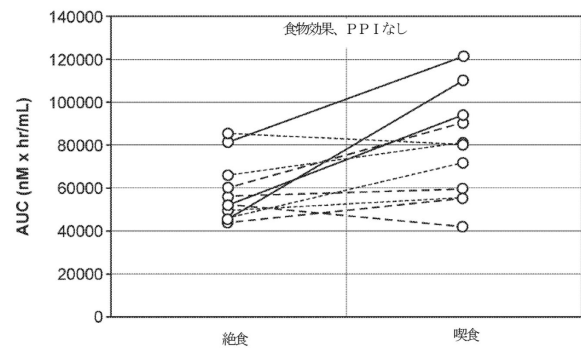
50

【図面】

【図 1】

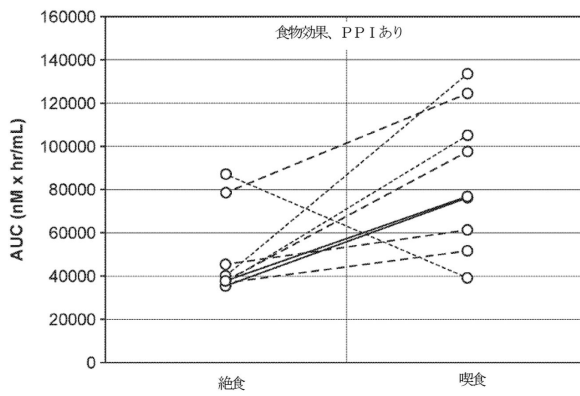


【図 2】

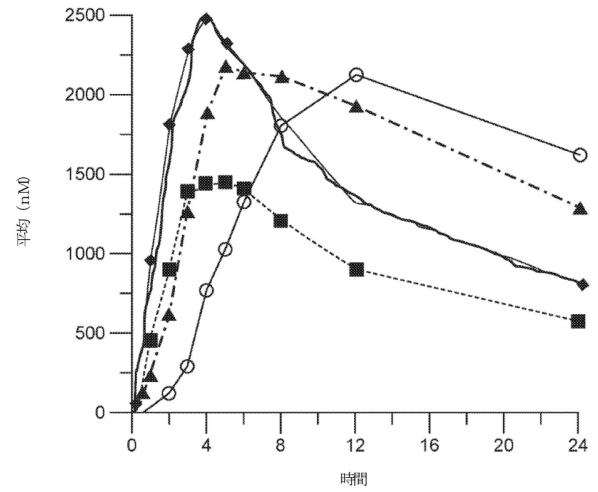


10

【図 3】



【図 4】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00

(72)発明者 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5 イグナイタ インコーポレイテッド内
オー ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5
イグナイタ インコーポレイテッド内

(72)発明者 リー チン-ユアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5
イグナイタ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スタート ヴァレリー デニス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5
イグナイタ インコーポレイテッド内

審査官 籠島 福太郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 6 4 9 2 (WO, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 0 6 2 5 5 (JP, A)

特表 2 0 0 0 - 5 1 5 5 6 0 (JP, A)

特表 2 0 1 4 - 5 1 7 0 4 0 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 4 7 / 0 4

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 3 5 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)