

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-530554

(P2021-530554A)

(43) 公表日 令和3年11月11日 (2021. 11. 11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2021-503828 (P2021-503828)
 (86) (22) 出願日 令和1年7月26日 (2019. 7. 26)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年3月18日 (2021. 3. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/043738
 (87) 国際公開番号 W02020/023910
 (87) 国際公開日 令和2年1月30日 (2020. 1. 30)
 (31) 優先権主張番号 62/703, 862
 (32) 優先日 平成30年7月26日 (2018. 7. 26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

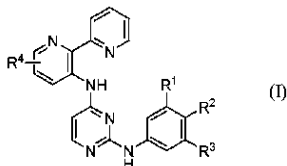
(71) 出願人 510055334
 スミトモ ダイニッポン ファーマ オン
 コロジー, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, メモリアル
 ドライブ 640
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100118371
 弁理士 ▲駒▼谷 剛志
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 異常な ACVR1 発現を伴う疾患を処置するための方法およびそこで使用するための ACVR1 阻害剤

(57) 【要約】

以下の式 (I)



(その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグが含まれ、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は本明細書で定義されたとおりである)を有するACVR1阻害剤を投与することによる、それを必要とする対象の疾患を処置するための方法が開示される (I)。処置から利益を得ることができる対象は、そのACVR1遺伝子中に変異を有する場合がある。がん (例えば、びまん性真性橋膜腫 (DIPG)) および遺伝的障害 (例えば、進行性骨化性線維異形成症 (FOP)) を含む様々な疾患が、説明される方法を使用して処置され得る。

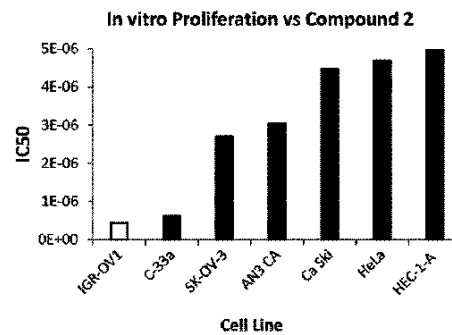
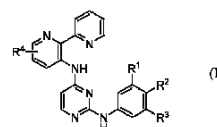


FIG. 6B

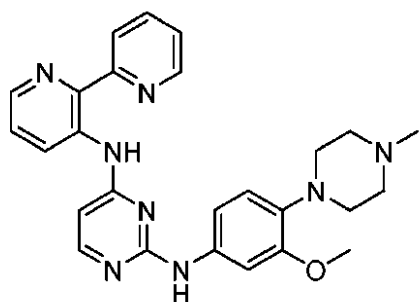


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

びまん性真性橋膠腫（D I P G）の処置を必要とする対象のびまん性真性橋膠腫（D I P G）を処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の式（2）：

【化 3 3】



(2)

10

の化合物またはその結晶塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記結晶塩が、酸付加塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記酸付加塩が、塩酸塩である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記塩酸塩が、1 価である、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

結晶塩形態が、無水物である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、小児患者である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象が、約 1 週齢から約 2 2 歳である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、約 1 8 歳またはそれよりも若い、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記対象が、約 1 0 歳またはそれよりも若い、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記対象が、約 8 歳またはそれよりも若い、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記対象が、約 6 歳またはそれよりも若い、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 2】

前記 D I P G が、新たに診断されたものまたは再発である、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 D I P G が、浸潤性グリオーマ グレード I I から I V と組織学的診断がなされた脳橋腫瘍として特徴付けられる、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

放射線療法を投与することをさらに含む、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

50

放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前に行われる、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の後に行われる、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前および後の両方で行われる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

1 種またはそれより多種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1 9】

前記化合物またはその結晶塩の投与が、D I P Gに関連する 1 つまたはそれより多くの徴候または症状を低減させまたは軽減させる、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 1 つまたはそれより多くの徴候または症状が、会話または会話パターンの変容、対象の顔または身体の一部を動かす能力の損失、バランスの損失、協調の損失、歩行または運動に関するトラブル、視覚の問題、聴覚の問題、頭痛、吐き気、嘔吐、異常な眠気、エネルギーレベルの変容、行動変化、および学校での成績の変化からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の方法。 20

【請求項 2 1】

前記化合物またはその結晶塩の投与が、無憎悪生存期間を実現する、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記無憎悪生存期間が、1 か月もしくはそれよりも長い、2 か月しくはそれよりも長い、3 か月しくはそれよりも長い、4 か月しくはそれよりも長い、5 か月しくはそれよりも長い、6 か月しくはそれよりも長い、7 か月しくはそれよりも長い、8 か月しくはそれよりも長い、9 か月しくはそれよりも長い、1 0 か月しくはそれよりも長い、1 1 か月しくはそれよりも長い、1 年もしくはそれよりも長い、2 年しくはそれよりも長い、3 年しくはそれよりも長い、または5 年しくはそれよりも長い、請求項 2 1 に記載の方法。 30

【請求項 2 3】

腫瘍成長の減量術または脳脊髄液転換の 1 つまたは複数をさらに含む、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記対象が、A C V R 1 遺伝子中に 1 つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

A C V R 1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、請求項 2 4 に記載の方法。 40

【請求項 2 6】

前記 A C V R 1 遺伝子中の 1 つまたはそれより多くの変異が、R 2 0 6 H、G 3 2 8 V、R 2 5 8 G、またはこれらの組合せから選択される、1 つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含む A C V R 1 ポリペプチドをコードする、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 A C V R 1 ポリペプチド中のアミノ酸置換が R 2 0 6 H を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記化合物またはその結晶塩が経口投与される、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記化合物またはその結晶塩が、週当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記用量が、週当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記用量が、週当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記用量が、週当たり約 30 mg から約 120 mg に及ぶ、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記用量が、週当たり約 60 mg から約 120 mg に及ぶ、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

前記用量が、週当たり約 60 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記用量が、週当たり約 90 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

前記用量が、週当たり約 120 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 37】

前記用量が、週当たり約 180 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 38】

前記用量が、週当たり約 210 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 39】

前記用量が、週当たり約 240 mg である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 40】

前記化合物またはその結晶塩が、約 320 mg もしくはそれよりも少ない、約 240 mg もしくはそれよりも少ない、約 210 mg もしくはそれよりも少ない、約 180 mg もしくはそれよりも少ない、約 120 mg もしくはそれよりも少ない、約 90 mg もしくはそれよりも少ない、約 60 mg もしくはそれよりも少ない、または約 30 mg もしくはそれよりも少ない 1 週用量で投与される、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記用量が、週当たり約 60 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記用量が、週当たり約 90 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記用量が、週当たり約 120 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

。

【請求項 44】

前記用量が、週当たり約 180 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

。

【請求項 45】

前記用量が、週当たり約 210 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

。

【請求項 46】

前記用量が、週当たり約 240 mg またはそれよりも少ない、請求項 40 に記載の方法。

。

【請求項 47】

前記用量が、週に 1 回投与される、請求項 29 から 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

10

20

30

40

50

前記用量が、1週間のクールにわたって2回またはそれを超える回数の部分用量、3回またはそれを超える回数の部分用量、4回またはそれを超える回数の部分用量、5回またはそれを超える回数の部分用量、6回またはそれを超える回数の部分用量、または毎日の部分用量で投与される、請求項29から46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約80%から100%の間である、請求項29から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記用量が、前記用量範囲の約80%、85%、90%、または95%に調節される、請求項49に記載の方法。

10

【請求項51】

前記用量が、週当たり約8mgから約320mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

【請求項52】

前記用量が、週当たり約24mgから約240mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

【請求項53】

前記用量が、週当たり約24mgから約120mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

【請求項54】

前記用量が、週当たり約48mgから約120mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

【請求項55】

前記用量が、週当たり約72mgから約120mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

20

【請求項56】

前記用量が、週当たり約96mgから約120mgに及ぶ、請求項49に記載の方法。

【請求項57】

前記対象が、少なくとも約0.1ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する、請求項1から56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記所定のヘプシジンレベルが、約10ng/mLから約200ng/mLに及ぶ、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のヘプシジンレベルを決定することをさらに含む、請求項1から58のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項60】

前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のトランスフェリン飽和レベルを決定することをさらに含む、請求項1から59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

前記トランスフェリン飽和レベルが、約50%未満である、請求項60に記載の方法。

【請求項62】

前記トランスフェリン飽和レベルが、約45%未満である、請求項60に記載の方法。

【請求項63】

前記トランスフェリン飽和レベルが、約40%未満である、請求項60に記載の方法。

40

【請求項64】

前記化合物またはその結晶塩が、1回またはそれを超える回数の処置サイクルにわたり投与され、各サイクルが4週を含む、請求項1から63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

前記方法が、処置サイクル間に1日またはそれを超える日数の休処置日をさらに含む、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

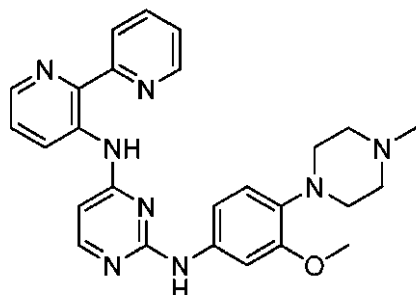
前記休処置日が、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、または4週から選択される、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

50

A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害を処置するための方法であって、前記方法は、A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害の処置を必要とする対象に、治療有効量の式 (2) :

【化 3 4】



(2)

10

の化合物またはその結晶塩を投与することを含み、前記化合物が、週当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、方法。

【請求項 68】

前記用量が、週当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記用量が、週当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

前記用量が、週当たり約 30 mg から約 120 mg に及ぶ、請求項 67 に記載の方法。

20

【請求項 71】

前記用量が、週当たり約 60 mg から約 120 mg に及ぶ、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 72】

前記用量が、週当たり約 60 mg である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 73】

前記用量が、週当たり約 90 mg である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 74】

前記用量が、週当たり約 120 mg である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 75】

前記用量が、週当たり約 180 mg である、請求項 67 に記載の方法。

30

【請求項 76】

前記用量が、週当たり約 210 mg である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 77】

前記用量が、週当たり約 240 mg である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 78】

前記化合物またはその結晶塩が、約 320 mg もしくはそれよりも少ない、約 240 mg もしくはそれよりも少ない、約 210 mg もしくはそれよりも少ない、約 180 mg もしくはそれよりも少ない、約 120 mg もしくはそれよりも少ない、約 90 mg もしくはそれよりも少ない、約 60 mg もしくはそれよりも少ない、または約 30 mg もしくはそれよりも少ない 1 週用量で投与される、請求項 67 から 77 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 79】

前記用量が、週当たり約 60 mg またはそれよりも少ない、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

前記用量が、週当たり約 90 mg またはそれよりも少ない、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 81】

前記用量が、週当たり約 120 mg またはそれよりも少ない、請求項 78 に記載の方法。

。

【請求項 82】

前記用量が、週当たり約 180 mg またはそれよりも少ない、請求項 78 に記載の方法。

50

。

【請求項 8 3】

前記用量が、週当たり約 2 1 0 m g またはそれよりも少ない、請求項 7 8 に記載の方法

。

【請求項 8 4】

前記用量が、週当たり約 2 4 0 m g またはそれよりも少ない、請求項 7 8 に記載の方法

。

【請求項 8 5】

前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約 8 0 % から 1 0 0 % の間である、請求項 6 7 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8 6】

前記用量が、前記用量範囲の約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、または 9 5 % である、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記用量が、週当たり約 8 m g から約 3 2 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記用量が、週当たり約 2 4 m g から約 2 4 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記用量が、週当たり約 2 4 m g から約 1 2 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記用量が、週当たり約 4 8 m g から約 1 2 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

20

【請求項 9 1】

前記用量が、週当たり約 7 2 m g から約 1 2 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記用量が、週当たり約 9 6 m g から約 1 2 0 m g に及ぶ、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記用量が、1 週間に 1 回投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記用量が、1 週間のクールにわたって 2 回の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 5】

前記用量が、1 週間のクールにわたって 3 回の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記用量が、1 週間のクールにわたって 4 回の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記用量が、1 週間のクールにわたって 5 回の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9 8】

前記用量が、1 週間のクールにわたって 6 回の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記用量が、毎日の部分用量で投与される、請求項 6 7 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記対象が、A C V R 1 遺伝子中に 1 つまたはそれよりも多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、請求項 6 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

50

A C V R 1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記 A C V R 1 遺伝子中の 1 つまたはそれより多くの変異が、R 2 0 6 H、G 3 2 8 V、R 2 5 8 G、またはこれらの組合せから選択される、1 つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含む A C V R 1 ポリペプチドをコードする、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記 A C V R 1 ポリペプチド中のアミノ酸置換が、R 2 0 6 Hを含む、請求項 1 0 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 0 4】

前記化合物またはその結晶塩が、経口投与される、請求項 6 7 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記疾患または障害が、びまん性真性橋髄腫、グレード I I から I V の浸潤性グリオーマと組織学的診断がなされた脳橋腫瘍、固形腫瘍、進行性骨化性線維異形成症、および慢性疾患の貧血症の 1 つまたは複数から選択される、請求項 6 7 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記化合物またはその結晶塩が、固体用量製剤として投与される、請求項 1 0 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 0 7】

前記化合物またはその結晶塩が、液体用量製剤として投与される、請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記対象が、用量の任意の修正を決定するためにヘプシジンレベルに関してモニタリングされる、請求項 6 7 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記対象が、1 つまたはそれより多くの臓器における前記化合物の蓄積に関してモニタリングされる、請求項 6 7 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 1 0】

前記結晶塩が、酸付加塩である、請求項 6 7 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記酸付加塩が、塩酸塩である、請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記塩酸塩が、1 価である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

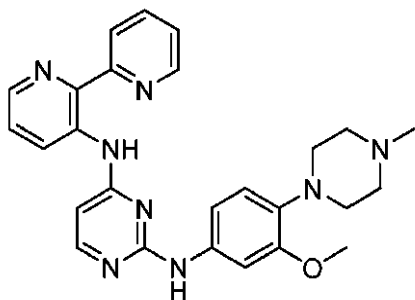
前記結晶塩形態が、無水物である、請求項 1 1 0 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

40

1 種またはそれより多種の薬学的に許容される賦形剤と、式 (2) :

【化 3 5】



(2)

10

の化合物またはその結晶塩とを含む経口固体医薬組成物であって、前記化合物が、遊離塩基重量に対して約 5 m g から約 1 2 5 m g の間の力価で製剤化される、医薬組成物。

【請求項 1 1 5】

前記結晶塩が、酸付加塩である、請求項 1 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 6】

前記酸付加塩が、塩酸塩である、請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

前記塩酸塩が、1 価である、請求項 1 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 8】

前記結晶塩形態が、無水物である、請求項 1 1 5 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 1 9】

前記医薬組成物が、ゼラチンカプセルである、請求項 1 1 4 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して (i) 5 m g 、 (i i) 2 5 m g 、または (i i i) 1 2 5 m g の力価である、請求項 1 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 1】

前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して (i) 3 0 m g 、 (i i) 6 0 m g 、 (i i i) 9 0 m g 、または (i v) 1 2 0 m g である、請求項 1 1 9 に記載の医薬組成物。

30

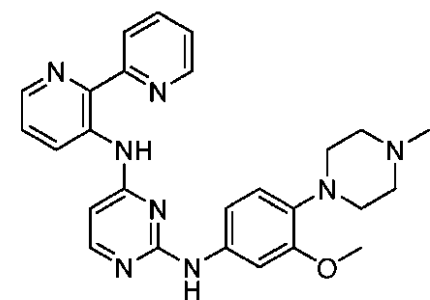
【請求項 1 2 2】

前記 1 種またはそれより多種の医薬賦形剤が、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組合せから選択される、請求項 1 1 4 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

式 (2) :

【化 3 6】



(2)

40

の化合物またはその結晶塩と ;

(i) 1 種またはそれより多種の緩衝剤 ;

(i i) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の保存剤 ;

50

(i i i) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の溶媒；
(i v) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の矯味剤；および
(v) 必要に応じて、1 種またはそれより多種のさらなる p H 調節剤
とを含む、経口液体医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

前記結晶塩が、酸付加塩である、請求項 1 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

前記酸付加塩が、塩酸塩である、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 6】

前記塩酸塩が、1 価である、請求項 1 2 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 2 7】

前記結晶塩形態が、無水物である、請求項 1 2 4 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 8】

前記組成物が約 2. 0 から約 5. 0 の間の p H を有する、請求項 1 2 3 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

前記組成物が約 2. 0 から約 3. 5 の間の p H を有する、請求項 1 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 0】

20

前記組成物が約 2. 0 の p H を有する、請求項 1 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 1】

前記緩衝剤が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、または酢酸から選択される、請求項 1 2 3 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 2】

前記緩衝剤が、リンゴ酸である、請求項 1 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 3】

前記リンゴ酸が、D L - リンゴ酸である、請求項 1 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 4】

1 種またはそれより多種の保存剤を含む、請求項 1 2 3 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 3 5】

前記保存剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、またはプロピレングリコールから選択される、請求項 1 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 6】

前記保存剤が、安息香酸である、請求項 1 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 7】

前記安息香酸が、保存剤および緩衝剤である、請求項 1 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 8】

40

1 種またはそれより多種の矯味剤を含む、請求項 1 2 3 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 9】

前記矯味剤が、スクラロース、グリセリン、シクロデキストリン、H P - β - シクロデキストリン、 α - シクロデキストリン、 β - シクロデキストリン、またはこれらの組合せから選択される、請求項 1 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 0】

前記矯味剤が、H P - β - シクロデキストリンおよびスクラロースの組合せである、請求項 1 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 1】

50

前記組成物が、式（２）の化合物またはその結晶塩を、約 10 mg / mL の濃度で含む、請求項 123 から 140 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 142】

前記組成物が、リンゴ酸を約 6.7 mg / mL までの濃度で含む、請求項 123 から 141 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 143】

前記組成物が、リンゴ酸を約 1.3 mg / mL の濃度で含む、請求項 142 に記載の医薬組成物。

【請求項 144】

前記組成物が、HP-β-シクロデキストリンを約 300 mg / mL までの濃度で含む、請求項 123 から 143 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 145】

前記組成物が、HP-β-シクロデキストリンを約 150 mg / mL までの濃度で含む、請求項 144 に記載の医薬組成物。

【請求項 146】

前記組成物が、スクラロースを約 2.0 mg / mL までの濃度で含む、請求項 123 から 145 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 147】

前記組成物が、スクラロースを約 1.0 mg / mL の濃度で含む、請求項 146 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 148】

前記組成物が、安息香酸を約 3.0 mg / mL までの濃度で含む、請求項 123 から 147 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 149】

前記組成物が、安息香酸を約 2.0 mg / mL までの濃度で含む、請求項 148 に記載の医薬組成物。

【請求項 150】

前記 pH が、塩酸で約 2.0 に調節される、請求項 123 から 149 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 151】

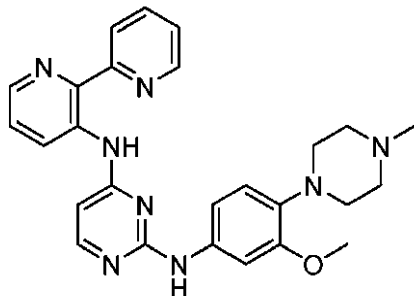
30

前記溶媒が水である、請求項 123 から 150 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 152】

化合物（２）

【化 37】



40

(2)

$N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$ の塩の結晶形態。

【請求項 153】

前記塩が、薬学的に許容される塩である、請求項 152 に記載の結晶形態。

【請求項 154】

前記薬学的に許容される塩が、HCl 塩である、請求項 153 に記載の結晶形態。

【請求項 155】

50

形態 A を含む、請求項 1 5 2 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 5 6】

前記形態 A から本質的になる、請求項 1 5 2 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 5 7】

形態 A が、不純物を実質的に含まない、請求項 1 5 5 または 1 5 6 に記載の結晶形態。

【請求項 1 5 8】

$N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン無水塩酸塩}$ の、化合物形態 A。

10

【請求項 1 5 9】

1 3. 5 3、1 6. 1 4、1 7. 6 7、1 8. 3 8、2 4. 9 6、および 2 8. 1 8 から選択される 1 つまたは複数の 2 θ 値を含む x 線回折パターン (XRPD) を特徴とする、 $N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態 A。

【請求項 1 6 0】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 2 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 5 9 に記載の形態 A。

【請求項 1 6 1】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 3 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 5 9 に記載の形態 A。

20

【請求項 1 6 2】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 4 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 5 9 に記載の形態 A。

【請求項 1 6 3】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 5 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 5 9 に記載の形態 A。

【請求項 1 6 4】

前記形態が、列挙される 2 θ 値の 6 つ全てを特徴とする、請求項 1 5 9 に記載の形態 A。

30

【請求項 1 6 5】

6. 7 1、1 9. 2 5、2 3. 9 8、および 2 9. 6 0 から選択される 1 つまたは複数の 2 θ 値をさらに特徴とする、請求項 1 5 7 から 1 6 4 のいずれか一項に記載の形態 A。

【請求項 1 6 6】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 2 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 6 5 に記載の形態 A。

【請求項 1 6 7】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 3 つまたはそれよりも多くを特徴とする、請求項 1 6 5 に記載の形態 A。

40

【請求項 1 6 8】

前記形態が、列挙される 2 θ 値のうちの 4 つ全てを特徴とする、請求項 1 6 5 に記載の形態 A。

【請求項 1 6 9】

前記 X 線粉末回折計が、Cu k α の X 線波長、K α 1 ($\text{\AA}$) : 1. 5 4 0 5 9 8、K α 2 ($\text{\AA}$) : 1. 5 4 4 4 2 6 を使用して、K α 2 / K α 1 強度比を 0. 5 0、そして X 線管の設定を 4 5 k V、4 0 m A にして反射モードで使用される、請求項 1 5 8 から 1 6 8 のいずれか一項に記載の形態 A。

【請求項 1 7 0】

前記 2 θ 値が、 $\pm 0. 2$ 2 θ 以内である、請求項 1 5 8 から 1 6 9 のいずれか一項に

50

記載の形態 A。

【請求項 171】

図 12 と実質的に同じ x 線回折パターン (XRPD) を特徴とする、 $N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態 A。

【請求項 172】

196.2℃、214.8℃、および 274.0℃のうちの 1 つまたは複数での吸熱を特徴とする、 $N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態 A。

10

【請求項 173】

198.9℃、218.0℃、および 275.9℃のうちの 1 つまたは複数でのピーク吸熱をさらに特徴とする、請求項 172 に記載の形態 A。

【請求項 174】

274.0℃の開始温度をさらに特徴とする、請求項 172 または 173 に記載の形態 A。

【請求項 175】

150℃までで 1.7%の重量損失をさらに特徴とする、請求項 172 から 174 のいずれか一項に記載の形態 A。

【請求項 176】

図 15 と実質的に同じ TGA-DSC サーマグラムを特徴とする、 $N^4 - (2, 2' - \text{ビピリジン} - 3 - \text{イル}) - N^2 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}) \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態 A。

20

【請求項 177】

請求項 152 から 176 のいずれか一項に記載の結晶形態を含む医薬組成物。

【請求項 178】

固体用量製剤としての、請求項 176 に記載の医薬組成物。

【請求項 179】

前記化合物が、請求項 152 から 176 のいずれか一項に記載の結晶形態である、請求項 114 から 122 のいずれか一項に記載の経口固体医薬組成物。

30

【請求項 180】

液体用量製剤としての、請求項 176 に記載の医薬組成物。

【請求項 181】

前記化合物が、請求項 152 から 176 のいずれか一項に記載の結晶形態である、請求項 123 から 151 のいずれか一項に記載の経口液体医薬組成物。

【請求項 182】

前記化合物が、請求項 152 から 176 のいずれか一項に記載の結晶形態である、請求項 1 から 113 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2018 年 7 月 26 日に出席された米国仮出願第 62/703,862 号の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本開示は、ACVR1 阻害剤としての活性を有する化合物の治療上の用途およびその化合物を投与することを含む処置の方法を、提供する。本開示は、ACVR1 阻害剤としての活性を有する化合物を含む、医薬組成物も提供する。さらに本開示は、ACVR1 阻害剤としての活性を有する化合物の新規な形態を提供する。

50

【背景技術】

【0003】

発明の背景

骨形成タンパク質（BMP）は、体内の様々な臓器全体にわたって組織機構を協調させるのに必須の役割を果たす、多面発現増殖因子である。BMP配位子は、セリン／トレオニンキナーゼ受容体の形質転換増殖因子ベータ（TGF- β ）スーパーファミリーに属する、骨形成タンパク質受容体（BMPR）と、相互に作用する（Ikushima, H. and K. Miyazono, *Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling*, Curr Pharm Biotechnol, 2011、これは、そのような背景の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる）。配位子はI型受容体と結合し、次いでヘテロマー錯体を形成するI型受容体を補充する。錯体として、I型受容体はI型受容体をリン酸化し、このI型受容体は活性になりかつ下流のシグナル伝達分子をリン酸化する。これらの受容体を活性化

する下流の作用は、主にタンパク質のSMADファミリーによって行われる。SMADはリン酸化されたものになり、細胞膜からのシグナルを核に伝達し、そこで遺伝子発現を調節するための転写因子として機能する（Massague, J., J. Seoane, and D. Wotton, *Smad transcription factors*, Genes Dev, 2005. 19(23): p. 2783-810、これは、そのような背景の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる）。

10

【0004】

がんおよび炎症などの慢性疾患を持つ個体では、BMPシグナル伝達が恒常的に活性化されて貧血症をもたらす。この状態を一般に、慢性疾患の貧血（ACD）と呼び、これはがん患者に関連する衰弱性の症状である（Cullis, J.O., *Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status*, Br J Haematol, 2011. 154(3): p. 289-300、これは、そのような背景の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる）。がん患者の慢性貧血症は、極端な脱力感および疲労をもたらし、これらの個体のクオリティーオブライフを不十分なものに

する。これらの患者において、2種のBMP I型受容体、ALK2（記述されるように、ACVR1としても公知である）およびALK3を通じたBMPシグナル伝達は、ヘプシジンと呼ばれるペプチドホルモンの肝臓発現を誘発させる（Steinbicker, A.U., et al., *Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice*, Blood, 2011. 118(15): p. 4224-30、これは、そのような背景の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる）。

20

30

【0005】

ヘプシジンは、鉄輸送体、フェロポルチンの分解を促進させることにより、血清中鉄レベルを低減させ、その結果、マクロファージおよびその他の細胞型に蓄えられる鉄が増加し、ヘモグロビンおよび赤血球（RBC）機能に鉄を利用できなくなる。患者の鉄の摂取を補うことで、活性化されたBMP経路および高い血清中ヘプシジンレベルに起因して消化された鉄は蓄えられるだけであるので、ACDは逆転しない。現在、がんにおけるACDは、患者の身体的活動を制限することによって管理され、輸血は、最も重篤な症例で使用される。これらの患者におけるBMPシグナル伝達の障害は、そのクオリティーオブライフに実際の相違をもたらす可能性があり、最終的には、治療、放射線または外科手術に

どのように応答するかに関して良い影響を及ぼす可能性がある（Steinbicker, A.U., et al., *Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation*, Blood, 2011. 117(18): p. 4915-23; Coyle, D.W., *Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target*, Kidney Int, 2011. 80(3): p. 240-4; Theurl, I., et al., *Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats*, Blood, 2011、これらは、そのような背景の教示に関して、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）。

40

【0006】

ACDにおけるその機能に加え、BMPシグナル伝達は、がん細胞の成長および転移に

50

において、特に乳がん、前立腺がん、および骨に頻繁に転移するその他のがんにおいて、極めて重要な役割を果たす (Ye, L., M.D. Mason, and W.G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. *Front Biosci*, 2011. 16: p. 865-97)。BMP および BMPR は、転移性乳がん細胞において、転移性の低いものよりも高度に発現し、骨硬化性骨転移を発生させる前立腺がん細胞でも発現する (Bobinac, D., et al., Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. *Croat Med J*, 2005. 46(3): p. 389-96)。がん細胞の侵襲性および転移性に影響を及ぼすことに加え、BMP 経路は、骨微小環境に影響を及ぼすことも示されてきた。研究は、BMP シグナル伝達の阻害が、前立腺がん骨転移の前臨床モデルにおいて、骨腫瘍負荷および溶骨性疾患を著しく低減させることを示していた。これらの結果は、BMP 阻害剤が、骨転移の予防における用途を有する可能性があることを示唆する。 10

さらに、BMP 阻害剤は、がん以外の複数の疾患徴候を処置する可能性を有する。ACD は、リウマチ様関節炎、全身性ループス、慢性腎疾患、および多くのその他の炎症性疾患を含むその他の疾患に罹っている個体に、影響を及ぼす壊滅的状态である。さらに、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) と呼ばれる、希少な小児の遺伝性疾患は、*alk2* 遺伝子の変異を活性化することによって引き起こされることが示されている (Kaplan, F.S., et al., Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. *Methods Enzymol*, 2010. 484: p. 357-73)。この疾患における ALK2 の変異は、線維組織 (筋肉、腱、靱帯など) が損傷したときに骨化させる。FOP の動物モデルで行われた研究は、ALK2 の阻害が、FOP に関連した「再燃」を低下させ、モデルの修復組織の骨化を予防することを示唆する。 20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】Ikushima, H. and K. Miyazono, Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011

【非特許文献 2】Massague, J., J. Seoane, and D. Wotton, Smad transcription factors. *Genes Dev*, 2005. 19(23): p. 2783-810 30

【非特許文献 3】Cullis, J.O., Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol*, 2011. 154(3): p. 289-300

【非特許文献 4】Steinbicker, A.U., et al., Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice. *Blood*, 2011. 118(15): p. 4224-30

【非特許文献 5】Steinbicker, A.U., et al., Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4915-23

【非特許文献 6】Coyne, D.W., Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int*, 2011. 80(3): p. 240-4 40

【非特許文献 7】Theurl, I., et al., Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. *Blood*, 2011

【非特許文献 8】Ye, L., M.D. Mason, and W.G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. *Front Biosci*, 2011. 16: p. 865-97

【非特許文献 9】Bobinac, D., et al., Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. *Croat Med J*, 2005. 46(3): p. 389-96

【非特許文献 10】Kaplan, F.S., et al., Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibro 50

dysplasia ossificans progressiva. Methods Enzymol, 2010. 484: p. 357-73

【発明の概要】

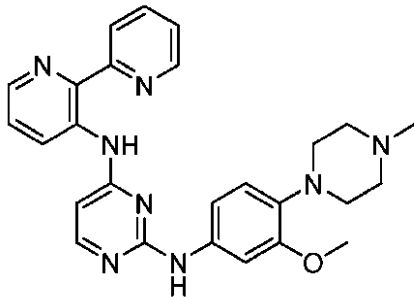
【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示の概要

一実施形態では、本開示は、びまん性真性橋膠腫（D I P G）の処置を必要とする対象のびまん性真性橋膠腫（D I P G）を処置する方法であって、方法は、治療有効量の式（2）：

【化1】



(2)

の化合物またはその結晶塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

一態様では、結晶塩は、酸付加塩である。一態様では、酸付加塩は、塩酸塩である。一態様では、塩酸塩は、1価である。一態様では、結晶塩形態は、無水物である。一態様では、対象は、小児患者である。一態様では、対象は、約1週齢から約22歳である。一態様では、対象は、約18歳またはそれよりも若い。一態様では、対象は、約10歳またはそれよりも若い。一態様では、対象は、約8歳またはそれよりも若い。一態様では、対象は、約6歳またはそれよりも若い。一態様では、D I P Gは、新たに診断されたものまたは再発である。一態様では、D I P Gは、浸潤性グリオーマ グレード I I から I V と組織学的診断がなされた脳橋腫瘍として特徴付けられる。一態様では、方法は、放射線療法の投与することを含む。一態様では、放射線の投与は、化合物またはその結晶塩の投与の前に行われる。一態様では、放射線の投与は、化合物またはその結晶塩の投与の後に行われる。一態様では、放射線の投与は、化合物またはその結晶塩の投与の前および後の両方で行われる。一態様では、方法は、1種またはそれよりも複数の追加の治療剤を投与することを含む。一態様では、放射線は、構成要素剤（component agent）として投与され得る。一態様では、化合物またはその結晶塩の投与は、D I P Gに関連する1つまたはそれよりも多くの徴候または症状を低減させまたは軽減させる。一態様では、1つまたはそれよりも多くの徴候または症状は、会話または会話パターンの変容、対象の顔または身体の片側を動かす能力の損失、バランスの損失、協調の損失、歩行または運動に関するトラブル、視覚の問題、聴覚の問題、頭痛、吐き気、嘔吐、異常な眠気、エネルギーレベルの変容、行動変化、および学校での成績の変化からなる群から選択される。一態様では、化合物またはその結晶塩の投与は、無憎悪生存期間を実現する。一態様では、無憎悪生存期間は、1か月もしくはそれよりも長い、2か月しくはそれよりも長い、3か月しくはそれよりも長い、4か月しくはそれよりも長い、5か月しくはそれよりも長い、6か月しくはそれよりも長い、7か月しくはそれよりも長い、8か月しくはそれよりも長い、9か月しくはそれよりも長い、10か月しくはそれよりも長い、11か月しくはそれよりも長い、1年しくはそれよりも長い、2年しくはそれよりも長い、3年しくはそれよりも長い、または5年しくはそれよりも長い。一態様では、方法は、腫瘍成長の減量術または脳脊髄液転換の1つまたは複数を含む。一態様では、対象は、A C V R 1 遺伝子中に1つまたはそれよりも多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する。一態様では、A C V R 1 遺伝子中の1つまたはそれよりも多くの変異は、活性化変異である。一態様では、A C V R 1 遺伝子中の1つまたはそれよりも多くの変異は、

10

20

30

40

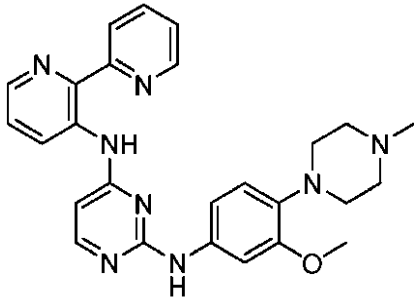
50

R 2 0 6 H、G 3 2 8 V、R 2 5 8 G、またはこれらの組合せから選択される、1つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含むA C V R 1 ポリペプチドをコードする。一態様では、A C V R 1 ポリペプチド中のアミノ酸置換がR 2 0 6 Hを含む。一態様では、化合物またはその結晶塩が経口投与される。一態様では、化合物またはその結晶塩は、週当たり約1 0 m g から約3 2 0 m g に及ぶ用量で投与される。一態様では、用量は、週当たり約3 0 m g から約2 4 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約6 0 m g から約1 8 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約3 0 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約6 0 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約6 0 m g である。一態様では、用量は、週当たり約9 0 m g である。一態様では、用量は、週当たり約1 2 0 m g である。一態様では、用量は、週当たり約1 8 0 m g である。一態様では、用量は、週当たり約2 1 0 m g である。一態様では、用量は、週当たり約2 4 0 m g である。一態様では、化合物またはその結晶塩は、約3 2 0 m g もしくはそれよりも少ない、約2 4 0 m g もしくはそれよりも少ない、約2 1 0 もしくはそれよりも少ない、約1 8 0 もしくはそれよりも少ない、約1 2 0 もしくはそれよりも少ない、約9 0 もしくはそれよりも少ない、約6 0 もしくはそれよりも少ない、または約3 0 もしくはそれよりも少ない1週用量で投与される。一態様では、用量は、週当たり約6 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約9 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約1 2 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約1 8 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約2 1 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約2 4 0 m g またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週に1回投与される。一態様では、用量は、1週間のクールにわたって2回またはそれを超える回数の部分用量、3回またはそれを超える回数の部分用量、4回またはそれを超える回数の部分用量、5回またはそれを超える回数の部分用量、6回またはそれを超える回数の部分用量、または毎日の部分用量で投与される。一態様では、対象が小児患者であり、用量は、用量範囲の約8 0 % から1 0 0 % の間である。一態様では、用量は、用量範囲の8 0 %、8 5 %、9 0 %、または9 5 % に調節される。一態様では、用量は、週当たり約8 m g から約3 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約2 4 m g から約2 4 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約2 4 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約4 8 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約7 2 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約9 6 m g から約1 2 0 m g に及ぶ。一態様では、対象は、少なくとも約0. 1 n g / m L の所定のヘプシジンレベルを有する。一態様では、所定のヘプシジンレベルは、約1 0 n g / m L から約2 0 0 n g / m L に及ぶ。一態様では、方法は、化合物またはその結晶塩が投与された後に、対象のヘプシジンレベルを決定することをさらに含む。一態様では、方法は、化合物またはその結晶塩が投与された後に、対象のトランスフェリン飽和レベルを決定することをさらに含む。一態様では、トランスフェリン飽和レベルは、約5 0 % 未満である。一態様では、トランスフェリン飽和レベルは、約4 5 % 未満である。一態様では、トランスフェリン飽和レベルは、約4 0 % 未満である。一態様では、化合物またはその結晶塩は、1回またはそれを超える回数の処置サイクルにわたり投与され、各サイクルが4週を含む。一態様では、方法は、処置サイクル間に1日またはそれを超える日数の休処置日をさらに含む。一態様では、休処置日は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、または4週から選択される。

【0 0 1 0】

一実施形態では、本開示は、A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害を処置するための方法であって、方法は、A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害の処置を必要とする対象に、治療有効量の式（2）：

【化 2】



(2)

10

の化合物またはその結晶塩を投与することを含み、化合物は、週当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、方法を提供する。一態様では、用量は、週当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 30 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 60 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 60 mg である。一態様では、用量は、週当たり約 90 mg である。一態様では、用量は、週当たり約 120 mg である。一態様では、用量は、週当たり約 180 mg である。一態様では、用量は、週当たり約 210 mg である。一態様では、用量は、週当たり約 240 mg である。一態様では、化合物またはその結晶塩は、約 320 mg もしくはそれよりも少ない、約 240 mg もしくはそれよりも少ない、約 210 mg もしくはそれよりも少ない、約 180 mg もしくはそれよりも少ない、約 120 mg もしくはそれよりも少ない、約 90 mg もしくはそれよりも少ない、約 60 mg もしくはそれよりも少ない、または約 30 mg もしくはそれよりも少ない 1 週用量で投与される。一態様では、用量は、週当たり約 60 mg またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約 90 mg またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約 120 mg またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約 180 mg またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約 210 mg またはそれよりも少ない。一態様では、用量は、週当たり約 240 mg またはそれよりも少ない。一態様では、対象が小児患者であり、用量は、用量範囲の約 80 % から 100 % の間である。一態様では、用量は、用量範囲の約 80 %、85 %、90 %、または 95 % である。一態様では、用量は、週当たり約 8 mg から約 320 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 24 mg から約 240 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 24 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 48 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 72 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、週当たり約 96 mg から約 120 mg に及ぶ。一態様では、用量は、1 週間に 1 回投与される。一態様では、用量は、1 週間のクールにわたって 2 回の部分用量で投与される。一態様では、用量は、1 週間のクールにわたって 3 回の部分用量で投与される。一態様では、用量は、1 週間のクールにわたって 4 回の部分用量で投与される。一態様では、用量は、1 週間のクールにわたって 5 回の部分用量で投与される。一態様では、用量は、1 週間のクールにわたって 6 回の部分用量で投与される。一態様では、用量は、毎日の部分用量で投与される。一態様では、対象は、ACVR1 遺伝子中に 1 つまたはそれよりも多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する。一態様では、ACVR1 遺伝子中の 1 つまたはそれよりも多くの変異は、活性化変異である。一態様では、ACVR1 遺伝子中の 1 つまたはそれよりも多くの変異は、R206H、G328V、R258G、またはこれらの組合せから選択される、1 つまたはそれよりも多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含む ACVR1 ポリペプチドをコードする。一態様では、ACVR1 ポリペプチド中のアミノ酸置換は、R206H を含む。一態様では、化合物またはその結晶塩は、経口投与される。一態様では、疾患または障害は、びまん性真性橋髄腫、グレード II から IV の浸潤性グリオーマと組織学的診断がなされた脳橋腫瘍、固形腫瘍、進行性骨化性線維異形成症、および慢性疾患の貧血症の 1 つまたは複数から選択される。一態様では、疾患または障害は、びまん性真性橋髄腫である。一態様では、疾患また

20

30

40

50

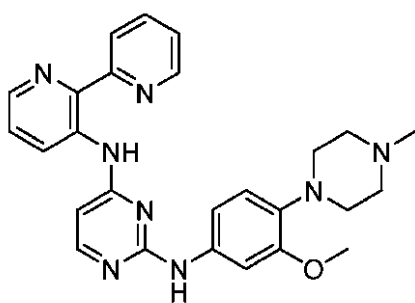
は障害は、浸潤性グリオーマグレード I I から I V と組織学的診断がなされた脳橋腫瘍である。一態様では、疾患または障害は、固形腫瘍である。一態様では、疾患または障害は、進行性骨化性線維異形成症である。一態様では、疾患または障害は、慢性疾患の貧血症である。一態様では、化合物またはその結晶塩は、固体用量製剤として投与される。一態様では、化合物またはその結晶塩は、液体用量製剤として投与される。一態様では、対象は、用量の任意の修正を決定するためにヘプシジンレベルに関してモニタリングされる。一態様では、対象は、1 つまたはそれより多くの臓器における化合物の蓄積に関してモニタリングされる。一態様では、結晶塩は、酸付加塩である。一態様では、酸付加塩は、塩酸塩である。一態様では、塩酸塩は、1 価である。一態様では、結晶塩形態は、無水物である。

10

【0011】

一実施形態では、本開示は、1 種またはそれより多種の薬学的に許容される賦形剤と、式 (2) :

【化3】



(2)

20

の化合物またはその結晶塩とを含む経口固体医薬組成物であって、化合物は、遊離塩基重量に対して約 5 mg から約 125 mg の間の力価で製剤化される、医薬組成物を提供する。

【0012】

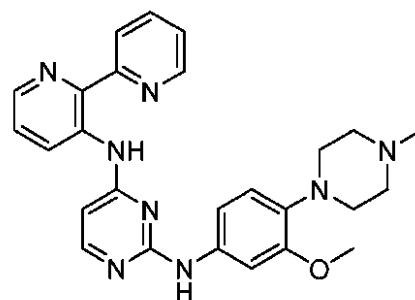
一態様では、結晶塩は、酸付加塩である。一態様では、酸付加塩は、塩酸塩である。一態様では、塩酸塩は、1 価である。一態様では、結晶塩形態は、無水物である。一態様では、医薬組成物は、ゼラチンカプセルである。一態様では、ゼラチンカプセルは、遊離塩基重量に対して (i) 5 mg、(ii) 25 mg、または (iii) 125 mg の力価である。一態様では、ゼラチンカプセルは、遊離塩基重量に対して (i) 30 mg、(ii) 60 mg、(iii) 90 mg、または (iv) 120 mg である。一態様では、1 種またはそれより多種の医薬賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組合せから選択される。

30

【0013】

一実施形態では、本開示は、式 (2) :

【化4】



(2)

40

の化合物またはその結晶塩と ;

a) 1 種またはそれより多種の緩衝剤 ;

50

- b) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の保存剤；
 - c) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の溶媒；
 - d) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の矯味剤；および
 - e) 必要に応じて、1 種またはそれより多種のさらなる pH 調節剤
- とを含む、経口液体医薬組成物を提供する。

【0014】

一態様では、結晶塩は、酸付加塩である。一態様では、酸付加塩は、塩酸塩である。一態様では、塩酸塩は、1 価である。一態様では、結晶塩形態は、無水物である。一態様では、組成物が約 2.0 から約 5.0 の間の pH を有する。一態様では、組成物が約 2.0 から約 3.5 の間の pH を有する。一態様では、組成物が約 2.0 の pH を有する。一態様では、緩衝剤は、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、または酢酸から選択される。一態様では、緩衝剤は、リンゴ酸である。一態様では、リンゴ酸は、DL-リンゴ酸である。一態様では、組成物は、1 種またはそれより多種の保存剤を含む。一態様では、保存剤は、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、またはプロピレングリコールから選択される。一態様では、保存剤は、安息香酸である。一態様では、安息香酸は、保存剤および緩衝剤である。一態様では、1 種またはそれより多種の矯味剤を含む。一態様では、矯味剤は、スクラロース、グリセリン、シクロデキストリン、HP-β-シクロデキストリン、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、またはこれらの組合せから選択される。一態様では、矯味剤は、HP-β-シクロデキストリンおよびスクラロースの組合せである。一態様では、組成物は、式 (2) の化合物またはその結晶塩を、約 10 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、リンゴ酸を最高約 6.7 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、リンゴ酸を約 1.3 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、HP-β-シクロデキストリンを最高約 300 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、HP-β-シクロデキストリンを最高約 150 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、スクラロースを最高約 2.0 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、スクラロースを約 1.0 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、安息香酸を最高約 3.0 mg/mL の濃度で含む。一態様では、組成物は、安息香酸を最高約 2.0 mg/mL の濃度で含む。一態様では、pH は、塩酸で約 2.0 に調整される。一態様では、溶媒は水である。

10

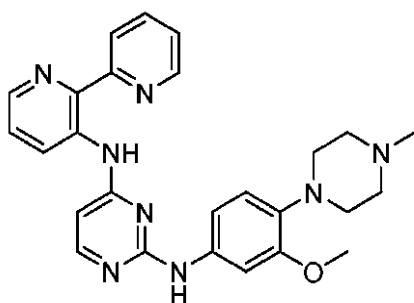
20

30

【0015】

一実施形態では、本開示は、化合物 (2)

【化 5】



(2)

40

N⁴ - (2, 2' - ビピリジン - 3 - イル) - N² - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの塩の結晶形態を提供する。

【0016】

一態様では、塩は、薬学的に許容される塩である。一態様では、薬学的に許容される塩は、HCl 塩である。一態様では、結晶形態は、形態 A を含む。一態様では、結晶形態は、形態 A から本質的になる。一態様では、形態 A は、不純物を実質的に含まない。

【0017】

50

一実施形態では、本開示は、 $N^4-(2, 2'-\text{ビピリジン}-3\text{-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ}-4-(4\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル})\text{フェニル})\text{ピリミジン}-2, 4\text{-ジアミン無水塩酸塩}$ の、化合物形態Aを提供する。

【0018】

一実施形態では、本開示は、13.53、16.14、17.67、18.38、24.96、および28.18から選択される1つまたは複数の 2θ 値を含むX線回折パターン(XRPD)を特徴とする、 $N^4-(2, 2'-\text{ビピリジン}-3\text{-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ}-4-(4\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル})\text{フェニル})\text{ピリミジン}-2, 4\text{-ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態Aを提供する。

【0019】

一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの2つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの3つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの4つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの5つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値の6つ全てを特徴とする。一態様では、形態は、6.71、19.25、23.98、および29.60から選択される1つまたは複数の 2θ 値をさらに特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの2つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの3つまたはそれよりも多くを特徴とする。一態様では、形態は、列挙される 2θ 値のうちの4つ全てを特徴とする。一態様では、X線粉末回折計は、Cu $k\alpha$ のX線波長、 $K\alpha 1$ (Å): 1.540598、 $K\alpha 2$ (Å): 1.544426を使用して、 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比を0.50、そしてX線管の設定を45 kV、40 mAにして反射モードで使用する。一態様では、 2θ 値は、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 以内である。

【0020】

一実施形態では、本開示は、図12と実質的に同じX線回折パターン(XRPD)を特徴とする、 $N^4-(2, 2'-\text{ビピリジン}-3\text{-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ}-4-(4\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル})\text{フェニル})\text{ピリミジン}-2, 4\text{-ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態Aを提供する。

【0021】

一実施形態では、本開示は、196.2°C、214.8°C、および274.0°Cのうちの1つまたは複数での吸熱を特徴とする、 $N^4-(2, 2'-\text{ビピリジン}-3\text{-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ}-4-(4\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル})\text{フェニル})\text{ピリミジン}-2, 4\text{-ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態Aを提供する。

【0022】

一実施形態では、本開示は、198.9°C、218.0°C、および275.9°Cのうちの1つまたは複数でのピーク吸熱をさらに特徴とする。一態様では、形態は、274.0°Cの開始温度をさらに特徴とする。一態様では、形態は、150°Cまでで1.7%の重量損失をさらに特徴とする。

【0023】

一実施形態では、本開示は、図15と実質的に同じTGA-DSCサーモグラムを特徴とする、 $N^4-(2, 2'-\text{ビピリジン}-3\text{-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ}-4-(4\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル})\text{フェニル})\text{ピリミジン}-2, 4\text{-ジアミン無水塩酸塩}$ の化合物形態Aを提供する。

【0024】

一実施形態では、本開示は、本開示の結晶質形態を含む医薬組成物を提供する。一態様では、組成物は固体用量製剤である。特定の態様では、固体用量製剤は、化合物が本開示の結晶質形態である、本開示の経口固体医薬組成物である。一態様では、組成物は液体用量製剤である。特定の態様では、液体用量製剤は、化合物が本開示の結晶質形態である、本開示の経口液体医薬組成物である。

【0025】

一実施形態では、本開示は、化合物が本開示の結晶質形態である、本開示の任意の方法を提供する。

【0026】

一実施形態では、本開示は、単独でまたは放射線もしくは追加の治療剤のいずれかと組み合わせて、本開示の結晶質形態を含む、医薬組成物を提供する。一態様では、組成物は固体用量製剤である。一態様では、組成物は液体用量製剤である。

【0027】

本開示の一実施形態は、本開示の任意の化合物を投与することを含む、本開示の任意の方法を含む。

【0028】

10

本開示の一実施形態は、本開示の1つまたはそれより多くの処置での本開示の任意の化合物の使用を含む。

【0029】

本開示の一実施形態は、本明細書に開示される1つまたはそれより多くの疾患または障害の処置のための、本開示による医薬の調製を含む。

【0030】

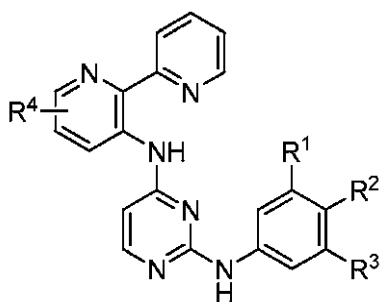
本開示の一実施形態は、治療における本開示の化合物の使用を含む。

【0031】

簡単に言うと、本開示の実施形態は、ACVR1遺伝子中に1つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する対象に、ACVR1阻害剤を含む処置レジメンを投与することを含む、それを必要とする対象の疾患を処置するための方法であって、ACVR1阻害剤が、以下の式(I)：

20

【化6】



(I)

30

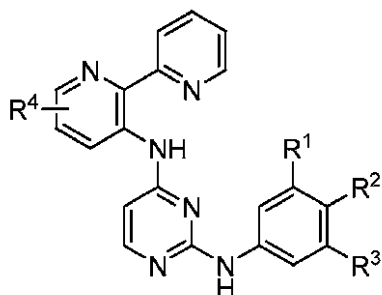
またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が本明細書で定義される通りである方法を提供する。

【0032】

本開示のさらなる実施形態は、ACVR1阻害剤を含む処置レジメンを対象に投与することを含む、それを必要とする対象のびまん性真性橋膠腫(DIPG)を処置するための方法であって、ACVR1阻害剤が、以下の式(I)：

【化7】

40



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有

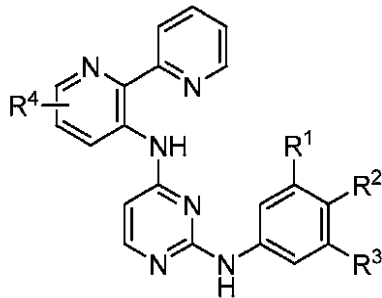
50

し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が本明細書で定義される通りである方法を提供する。

【0033】

本開示の追加の実施形態は、ACVR1阻害剤および治療剤を含む処置レジメンを対象に投与することを含む、それを必要とする対象の進行性骨化性線維異形成症（FOP）を処置するための方法であって、ACVR1阻害剤が、以下の式（I）：

【化8】



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が本明細書で定義される通りである方法を提供する。

【0034】

本開示の一実施形態は、DIPGおよびFOPなどの異常なACVR1発現（例えば、発現したタンパク質の変異）を伴う疾患を処置するための、式（I）のACVR1阻害剤の使用を含み、同様に提供される。

【0035】

1つまたはそれより多くの態様および実施形態は、異なる実施形態に組み込まれてもよいが、特に記述しない。即ち、全ての態様および実施形態は、任意の方法または組合せで組み合わせられてもよい。

【0036】

本開示のこれらの態様およびその他の態様は、下記の詳細な記述を参照することにより明らかにされる。

【0037】

図中、同一の参照符号は類似の要素を特定する。図中の要素のサイズおよび相対的位置は、必ずしも縮尺に合わせて描かれておらず、これらの要素のいくつかは、図の見易さを改善するよう任意に拡大されかつ位置決めされる。さらに、描かれる要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関する任意の情報を伝えることを意図するものではなく、図における認識を容易にするために選択されただけである。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1は、化合物2による、BMP2刺激HepG2細胞でのSMAD1/5リン酸化の阻害を示すデータを提示する。

【0039】

【図2A】図2Aおよび図2Bは、BMP-2刺激での（図2A）またはBMP-2刺激なしでの（図2B）、化合物2によるHepG2細胞でのヘプシジン発現の阻害を示す。

【図2B】図2Aおよび図2Bは、BMP-2刺激での（図2A）またはBMP-2刺激なしでの（図2B）、化合物2によるHepG2細胞でのヘプシジン発現の阻害を示す。

【0040】

【図3】図3は、化合物2が与えられた群に関する血漿中鉄レベルを示す。黒色棒は、テレピン油が投与された群を示す。

【0041】

【図4A】図4Aは、マウスにおける静脈内および経口的に送達された化合物2の、脳内

10

20

30

40

50

薬物動態を示し、図 4 B は、血漿および脳組織中の化合物 2 の濃度を示す。

【図 4 B】図 4 A は、マウスにおける静脈内および経口的に送達された化合物 2 の、脳内薬物動態を示し、図 4 B は、血漿および脳組織中の化合物 2 の濃度を示す。

【0042】

【図 5】図 5 は、化合物 2 の薬物動態および毒性試験の結果を示す。

【0043】

【図 6 A】図 6 A は、IGR-OV1 細胞中の化合物 2 に関する用量応答曲線を示す。図 6 B は、7 つの細胞系に関する比較 IC₅₀ データを示す。

【図 6 B】図 6 A は、IGR-OV1 細胞中の化合物 2 に関する用量応答曲線を示す。図 6 B は、7 つの細胞系に関する比較 IC₅₀ データを示す。

10

【0044】

【図 7】図 7 は、異種移植モデルにおける腫瘍体積に対する、化合物 2 の影響を示す。

【0045】

【図 8】図 8 は、様々な変異を有する ALK2/ACVR1 上での化合物 2 の活性を示す。

【0046】

【図 9 A】図 9 A は、がんゲノムアトラス (TCGA) 汎がんおよびメモリアルスローン ケッタリング (MSK) IMPACT データベースにおける、ACVR1 変異の分布の、ロリポップダイアグラムを示す。図 9 B は、TCGA 汎がんおよび MSK IMPACT データベースにおいて種々の成人腫瘍タイプ全体にわたって見出される染色体異常の分布を示す。図 9 C は、ACVR1 に遺伝子異常を持つ対象が、ACVR1 の変化 (ACVR1 alterations) のない対象と比べて 6 か月短い生存時間を有することを示す、Kaplan-Meier 曲線を示す。

20

【図 9 B】図 9 A は、がんゲノムアトラス (TCGA) 汎がんおよびメモリアルスローン ケッタリング (MSK) IMPACT データベースにおける、ACVR1 変異の分布の、ロリポップダイアグラムを示す。図 9 B は、TCGA 汎がんおよび MSK IMPACT データベースにおいて種々の成人腫瘍タイプ全体にわたって見出される染色体異常の分布を示す。図 9 C は、ACVR1 に遺伝子異常を持つ対象が、ACVR1 の変化 (ACVR1 alterations) のない対象と比べて 6 か月短い生存時間を有することを示す、Kaplan-Meier 曲線を示す。

30

【図 9 C】図 9 A は、がんゲノムアトラス (TCGA) 汎がんおよびメモリアルスローン ケッタリング (MSK) IMPACT データベースにおける、ACVR1 変異の分布の、ロリポップダイアグラムを示す。図 9 B は、TCGA 汎がんおよび MSK IMPACT データベースにおいて種々の成人腫瘍タイプ全体にわたって見出される染色体異常の分布を示す。図 9 C は、ACVR1 に遺伝子異常を持つ対象が、ACVR1 の変化 (ACVR1 alterations) のない対象と比べて 6 か月短い生存時間を有することを示す、Kaplan-Meier 曲線を示す。

【0047】

【図 10】図 10 は、化合物 2 を含む経口液体製剤の、in vitro 官能調査の結果を示す。苦味を測定し、キニンとの比較のために変換した。

40

【0048】

【図 11】図 11 は、化合物 2 を含む経口液体製剤の、in vitro 官能調査の結果を示す。苦味を測定し、キニンとの比較のために変換した。

【0049】

【図 12】図 12 は、化合物 2 モノ-HCl 塩形態 A (812608-08-A1) の XRPD パターンである。

【0050】

【図 13 A】図 13 A および 13 B は、化合物 2 HCl 塩結晶形態の、XRPD の重ね合わせである。

【図 13 B】図 13 A および 13 B は、化合物 2 HCl 塩結晶形態の、XRPD の重ね

50

合わせである。

【0051】

【図14】図14は、均等であることを実証するための、化合物2 HCl塩形態AパッチのXRPDの重ね合わせである。

【0052】

【図15】図15は、化合物2 HCl形態A（812608-12-A）のTGA／DSC曲線を示す。

【0053】

【図16】図16は、加熱後の化合物2 HCl形態A（812608-12A__218C）の、DSCを示す。

10

【0054】

【図17】図17は、安定性を実証するための、加熱前および加熱後の化合物2 HCl塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示す。

【0055】

【図18】図18は、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）の、TGA／DSC曲線を示す。

【0056】

【図19】図19は、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）の、¹H-NMRスペクトルを示し、限られたEtOH残留物が検出された（約1.6%）。

20

【0057】

【図20A】図20Aは、化合物2遊離塩基形態A（812608-05-A）のDVSプロットを示し；図20Bは、DVS試験の前および後の、化合物2遊離塩基形態AのXRPDの重ね合わせを示し；図20Cは、化合物2 HCl塩形態A（812608-12-A）の、DVSプロットを示し；図20Dは、DVS試験の前および後の、化合物2 HCl塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示し；図20Eは、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）のDVSプロットを示し；および図20Fは、DVS試験の前および後の、化合物2フマル酸塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示す。

【図20B】図20Aは、化合物2遊離塩基形態A（812608-05-A）のDVSプロットを示し；図20Bは、DVS試験の前および後の、化合物2遊離塩基形態AのXRPDの重ね合わせを示し；図20Cは、化合物2 HCl塩形態A（812608-12-A）の、DVSプロットを示し；図20Dは、DVS試験の前および後の、化合物2 HCl塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示し；図20Eは、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）のDVSプロットを示し；および図20Fは、DVS試験の前および後の、化合物2フマル酸塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示す。

30

【図20C】図20Aは、化合物2遊離塩基形態A（812608-05-A）のDVSプロットを示し；図20Bは、DVS試験の前および後の、化合物2遊離塩基形態AのXRPDの重ね合わせを示し；図20Cは、化合物2 HCl塩形態A（812608-12-A）の、DVSプロットを示し；図20Dは、DVS試験の前および後の、化合物2 HCl塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示し；図20Eは、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）のDVSプロットを示し；および図20Fは、DVS試験の前および後の、化合物2フマル酸塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示す。

40

【図20D】図20Aは、化合物2遊離塩基形態A（812608-05-A）のDVSプロットを示し；図20Bは、DVS試験の前および後の、化合物2遊離塩基形態AのXRPDの重ね合わせを示し；図20Cは、化合物2 HCl塩形態A（812608-12-A）の、DVSプロットを示し；図20Dは、DVS試験の前および後の、化合物2 HCl塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示し；図20Eは、化合物2フマル酸塩形態A（812608-12-B）のDVSプロットを示し；および図20Fは、DVS試験の前および後の、化合物2フマル酸塩形態Aの、XRPDの重ね合わせを示す。

【図20E】図20Aは、化合物2遊離塩基形態A（812608-05-A）のDVSプロットを示し；図20Bは、DVS試験の前および後の、化合物2遊離塩基形態AのX

50

R P Dの重ね合わせを示し；図 2 0 Cは、化合物 2 H C l 塩形態 A（8 1 2 6 0 8－1 2－A）の、D V Sプロットを示し；図 2 0 Dは、D V S試験の前および後の、化合物 2 H C l 塩形態 Aの、X R P Dの重ね合わせを示し；図 2 0 Eは、化合物 2 フマル酸塩形態 A（8 1 2 6 0 8－1 2－B）のD V Sプロットを示し；および図 2 0 Fは、D V S試験の前および後の、化合物 2 フマル酸塩形態 Aの、X R P Dの重ね合わせを示す。

【図 2 0 F】図 2 0 Aは、化合物 2 遊離塩基形態 A（8 1 2 6 0 8－0 5－A）のD V Sプロットを示し；図 2 0 Bは、D V S試験の前および後の、化合物 2 遊離塩基形態 AのX R P Dの重ね合わせを示し；図 2 0 Cは、化合物 2 H C l 塩形態 A（8 1 2 6 0 8－1 2－A）の、D V Sプロットを示し；図 2 0 Dは、D V S試験の前および後の、化合物 2 H C l 塩形態 Aの、X R P Dの重ね合わせを示し；図 2 0 Eは、化合物 2 フマル酸塩形態 A（8 1 2 6 0 8－1 2－B）のD V Sプロットを示し；および図 2 0 Fは、D V S試験の前および後の、化合物 2 フマル酸塩形態 Aの、X R P Dの重ね合わせを示す。

10

【0 0 5 8】

【図 2 1】図 2 1は、室温での、化合物 2 の 2 種の塩および遊離塩基の、動力的溶解度ファイルを示す。

【0 0 5 9】

【図 2 2】図 2 2は、安定性試験の前および後での試料の、X R P Dの重ね合わせを示す。

【0 0 6 0】

【図 2 3】図 2 3は、化合物 2 H C l 塩形態 A 試料の、X R P Dの重ね合わせを示す。

20

【0 0 6 1】

【図 2 4】図 2 4は、化合物 2 H C l 塩形態 A（8 1 2 6 0 8－1 6－A）のT G A／D S C曲線を示す。

【0 0 6 2】

【図 2 5】図 2 5は、化合物 2 H C l 塩形態 C（8 1 2 6 0 8－2 1－A 2）の、X R P Dパターンを示す。

【0 0 6 3】

【図 2 6】図 2 6は、化合物 2 H C l 塩形態 C（8 1 2 6 0 8－2 1－A 2）に関するT G A／D S C曲線を示す。

【0 0 6 4】

【図 2 7】図 2 7は、加熱の前および後の、化合物 2 H C l 塩形態 C（8 1 2 6 0 8－2 7－B）の、X R P Dの重ね合わせを示す。

30

【0 0 6 5】

【図 2 8】図 2 8は、加熱の前および後の、化合物 2 H C l 塩形態 C（8 1 2 6 0 8－2 7－B）の、D S Cの重ね合わせを示す。

【0 0 6 6】

【図 2 9】図 2 9は、加熱の前および後での試料（8 1 2 6 0 8－2 7－C）のX R P Dの重ね合わせを示し、N₂下で約 1 7 0℃に加熱され、3 0℃に冷却され、周囲条件に曝露されたとき、H C l 塩形態 C + Dの混合物を含有する試料が形態 A + Cの混合物に変換されることを示している。

40

【0 0 6 7】

【図 3 0】図 3 0は、加熱の前および後での試料（8 1 2 6 0 8－2 7－D）のX R P Dの重ね合わせを示し、N₂下で約 1 4 0℃に加熱され、3 0℃に冷却され、周囲条件に曝露されたとき、H C l 塩形態 C + Eの混合物を含有する試料が形態 A + Cの混合物に変換されることを示している。

【0 0 6 8】

【図 3 1】図 3 1は、化合物 2 H C l 塩形態 G（8 1 2 6 0 8－2 1－A 3__C）に関する、X R P Dの重ね合わせを示す。形態変化は、H C l 塩形態 C（8 1 2 6 0 8－2 1－A 3、T H F／H₂Oからの蒸発によって得られた）が周囲条件（2 1±1. 5℃、6 0±2 0% R H）に 6 日間曝露された後に観察され、H C l 塩形態 Gと称される。

50

【0069】

【図32A】図32A、32B、および32Cは、化合物2と、比較因子としての公知のCNS薬とを比較するチャートを示す。複数のパラメーターのスコア（「myMPO」）を、物理化学的性質に組み込んで、BBB浸透を予測する。スコアが高いほど（5が理想的である）、CNS浸透の機会はより良好になる。

【図32B】図32A、32B、および32Cは、化合物2と、比較因子としての公知のCNS薬とを比較するチャートを示す。複数のパラメーターのスコア（「myMPO」）を、物理化学的性質に組み込んで、BBB浸透を予測する。スコアが高いほど（5が理想的である）、CNS浸透の機会はより良好になる。

【図32C】図32A、32B、および32Cは、化合物2と、比較因子としての公知のCNS薬とを比較するチャートを示す。複数のパラメーターのスコア（「myMPO」）を、物理化学的性質に組み込んで、BBB浸透を予測する。スコアが高いほど（5が理想的である）、CNS浸透の機会はより良好になる。

10

【0070】

【図33A】図33Aおよび図33Bは、化合物2の粉末カプセル製剤と液体製剤との間でなされた比較の結果を示し、単一種での2種の製剤同士と同等の血漿中濃度を実証している。

【図33B】図33Aおよび図33Bは、化合物2の粉末カプセル製剤と液体製剤との間でなされた比較の結果を示し、単一種での2種の製剤同士と同等の血漿中濃度を実証している。

20

【発明を実施するための形態】

【0071】

本開示の詳細な説明

本開示は、ACVR1阻害剤を投与することによって、異常なACVR1発現（例えば、発現タンパク質の変異）を伴う疾患（例えばがん、例えばびまん性真性橋膜腫（DIPG）；遺伝的障害（例えば、進行性骨化性線維異形成症（FOP））；など）を処置する方法に関する。

【0072】

本開示をより詳細に述べる前に、本明細書で使用されるある特定の用語の定義を提供することが、その理解の助けになると考えられる。追加の定義は、本開示の全体を通して述べられる。

30

【0073】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0074】

「シアノ」または「ニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0075】

「ハロ」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ 基を指す。

【0076】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0077】

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

40

【0078】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0079】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0080】

「チオキソ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0081】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなる直鎖状または分枝鎖状炭化水素鎖基であって、飽和または不飽和であり（即ち、1つまたはそれより多くの二重（アルケニル

50

）結合および／または三重（アルキニル）結合を含有する）、1から12個の炭素原子を有し（ $C_1 \sim C_{12}$ アルキル）、好ましくは1から8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ アルキル）または1から6個の炭素原子（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有し、単結合によって分子の残りに結合される基を指し、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、 n -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（ t -ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロパー1-エニル、ブター1-エニル、ペンター1-エニル、ペンター1, 4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、および同様のものがある。1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合を含むアルキルは、アルケニルである。1つまたはそれより多くの炭素-炭素三重結合を含むアルキルは、アルキニルである。本明細書において他に特に示さない限り、アルキル基は、必要に応じて置換される。

10

【0082】

「アルコキシ」は、式-OR_aの基を指し、式中、R_aは、1から12個の炭素原子を含有する上記定義されたアルキル基である。本明細書で他に特に示さない限り、アルコキシ基は必要に応じて置換される。

【0083】

「縮合」は、本開示のACVR1阻害剤の既存の環構造と縮合している、本明細書に記述される任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール間の部分になる、既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子で置き換えられてもよい。

20

【0084】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」は、2から12個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される1から6個のヘテロ原子とを含む、安定な3から18員非芳香環基を指す。本明細書で他に特に示さない限り、ヘテロシクリル基は、縮合または架橋環系を含み得る単環式、二環式、三環式、または四環式環系であってもよく；ヘテロシクリル基中の窒素、炭素、または硫黄原子は、必要に応じて酸化されてもよく；窒素原子は、必要に応じて四級化されてもよく；ヘテロシクリル基は、部分的に飽和または完全に飽和であり得る。そのようなヘテロシクリル基の例には、ジオキソラニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが含まれる。本明細書で他に特に示さない限り、ヘテロシクリル基は必要に応じて置換されてもよい。

30

【0085】

本明細書で使用される「置換された」という用語は、少なくとも1個の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、およびアルコキシなどの非水素ラジカルへの結合に置き換えられている、上記基（例えば、アルキル、アルコキシ、および／またはヘテロシクリル）のいずれかを意味しており、前述のラジカルのそれぞれは、上記置換基の1個または複数個で必要に応じて置換されてもよく、「置換された」は、1個または複数個の水素原子がNR_gR_h、NR_gC(=O)R_h、NR_gC(=O)NR_gR_h、NR_gC(=O)OR_h、NR_gSO₂R_h、OC(=O)NR_gR_h、OR_g、SR_g、SOR_g、SO₂R_g、OSO₂R_g、SO₂OR_g、NSO₂R_g、またはSO₂NR_gR_hで置き換えられている上記基のいずれかも含む。「置換された」は、1個または複数個の水素原子がC(=O)R_g、C(=O)OR_g、C(=O)NR_gR_h、CH₂SO₂R_g、またはCH₂SO₂NR_gR_hで置き換えられている上記基のいずれかも意味する。前述において、R_gおよびR_hは同じであ

40

50

りまたは異なり、独立して水素であるか、または必要に応じて置換されたアルキルである。

【0086】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下でまたは加溶媒分解によって、本明細書に記述される生物学的に活性な塩に変換され得るACVR1阻害剤を示すことが意図されている。したがって「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性なACVR1阻害剤の前駆体を指す。一部の態様では、プロドラッグは、対象に投与されたときに不活性であるが、例えば加水分解によって、*in vivo*で活性ACVR1阻害剤に変換される。プロドラッグACVR1阻害剤は、対象生物での溶解度、組織適合性、または遅延放出の利点をしばしば提供する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam参照)。プロドラッグの考察は、共に本明細書に参照により完全に組み込まれるHiguchi, T., et al., "Pro drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提示されている。「プロドラッグ」という用語は、そのようなプロドラッグが対象に投与されたときに*in vivo*で活性ACVR1阻害剤を放出する、任意の共有結合担体を含むことも意図されている。本明細書に記述される活性ACVR1阻害剤のプロドラッグは、親活性ACVR1阻害剤に通常の操作でまたは*in vivo*でのいずれかで修飾が切断されるような方法で、活性ACVR1阻害剤中に存在する官能基を修飾することにより典型的には調製される。プロドラッグは、ACVR1阻害剤であって、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプト基が、活性ACVR1阻害剤のプロドラッグが対象に投与されたときに切断されて遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に結合している、ACVR1阻害剤を含む。プロドラッグの例には、活性ACVR1阻害剤などにおけるヒドロキシ官能基のアセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体、またはアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミド、およびベンズアミド誘導体が含まれる。

【0087】

本開示は、1個または複数個の原子が異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換えられることによって同位体標識されている、式(I)の、全ての薬学的に許容されるACVR1阻害剤を包含することも意図されている。開示されたACVR1阻害剤に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I が含まれる。これらの放射性標識されたACVR1阻害剤は、例えば動作の部位もしくは形態、または薬理学的に重要な動作部位に対する結合親和性を特徴付けることにより、ACVR1阻害剤の有効性の決定または測定を助けるのに役立てることができる。例えば放射性同位体を組み込んだ、式(I)の、ある特定の同位体標識されたACVR1阻害剤は、薬物および／または基質組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、即ち ^3H 、および炭素14、即ち ^{14}C は、その組み込みの容易さおよび容易な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

【0088】

重水素、即ち ^2H などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性の結果生じるある特定の治療上の利点、例えば長くなった*in vivo*半減期または削減された投薬要件を提供することができ、したがっていくつかの状況で好ましいと考えられる。

【0089】

陽電子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N での置換は、基質受容体占有率を試験するための陽電子放出断層撮影(PET)研究に役立てることができる。式(I)の同位体標識されたACVR1阻害剤は、一般に、当業者に公知の従来の技法によって、またはこれまで用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する、以下に示される調製および実施例で記述されるものに類似のプロセスによって、調

製することができる。

【0090】

本開示は、開示されたACVR1阻害剤の*in vivo*代謝生成物を包含することも意図されている。そのような生成物は、主に酵素プロセスに起因して、例えば投与されたACVR1阻害剤の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから得ることができる。したがって本開示は、その代謝生成物をもたらすのに十分な期間にわたり、本開示のACVR1阻害剤を対象に投与することを含むプロセスによって生成された、ACVR1阻害剤を含む。そのような生成物は、典型的には、本開示の放射性標識されたACVR1阻害剤を、検出可能な用量で動物に、例えばラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトに投与することによって特定され、代謝を生じさせるのに十分な時間が得られ、その変換生成物が、尿、血液、またはその他の生体試料から単離される。

10

【0091】

「安定なACVR1阻害剤」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度に至るまでの単離および効果的な治療剤への形成の後、残存するのに十分堅牢な、ACVR1阻害剤を示すことが意図されている。

【0092】

「必要に応じた」または「必要に応じて」という単語の使用は、その後に記述される事象または状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、その記述は、事象または状況が生じる場合およびそれが生じない場合を含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されたアリール」は、アリール基が置換されても置換されなくてもよいことを意味し、その記述は、置換アリール基と、置換されていないアリール基との両方を含むことを意味する。

20

【0093】

「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

【0094】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸と、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、カンファー酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソブチル酸、乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸（例えば、L-（+）-酒石酸）、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびウンデシレン酸などの有機酸とで形成される塩を指す。

30

40

【0095】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製された塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウム塩などが含まれる。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。有機塩基から誘導された塩には、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジ

50

シクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザシン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂などの塩が含まれる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【0096】

一部の実施形態では、薬学的に許容される塩には、第四級アンモニウム塩、例えば第四級アミンアルキルハロゲン化物塩（例えば、臭化メチル）が含まれる。

【0097】

しばしば、結晶化は、本開示のACVR1阻害剤の溶媒和物を生成する。本明細書で用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶媒の1個または複数個の分子と共に本開示のACVR1阻害剤の1個または複数個の分子を含む凝集体を指す。溶媒は、水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物であってもよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。このように、本開示のACVR1阻害剤は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、および四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和形態として存在し得る。本開示のACVR1阻害剤は、真の溶媒和物であってもよく、一方、その他の場合には、本開示のACVR1阻害剤は、単に付随的な水を保持してもよく、または水にいくらかの付随的な溶媒を加えた混合物であってもよい。

【0098】

本開示のACVR1阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体は、1つまたはそれより多くの不斉中心を含有してもよく、したがってエナンチオマー、ジアステレオマー、およびその他の立体異性体であって絶対立体化学の観点からアミノ酸に関して(R)－もしくは(S)－または(D)－もしくは(L)－と定義され得るものが生じてもよい。本開示は、そのような可能性のある異性体の全て、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことが意図されている。光学的に活性な(+)および(－)、(R)－および(S)－、または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を使用して調製されてもよく、または従来の技法、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用して分割されてもよい。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用したラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。本明細書に記述されるACVR1阻害剤が、オレフィン二重結合またはその他の幾何学的対称性を有する中心を含有する場合、他に指示されない限り、ACVR1阻害剤は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体も含まれることが意図される。

【0099】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合された同じ原子で構成されるが交換可能ではない異なる3次元構造を有する、ACVR1阻害剤を指す。本開示は、様々な立体異性体およびその混合物を企図し、その分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【0100】

「実質的に」という用語は、有意な定性的または定量的範囲を指す。例として、化合物の特定の特徴付けを指す文脈で用いられる場合、その用語は、例えばXRPD、DSC、またはTGAなどの参照される特徴付け方法で材料の類似性に基づいて、化学物質を特定する能力を指す。そのような技法の誤差範囲は、当業者に理解されるように、「実質的に」という用語に包含される。さらに、本明細書で用いられる場合、「実質的に純粋な」は、形態に関して用いられる場合、化合物の重量に対して、化合物2などのACVR1阻害剤の90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%よりも大きい値を含み、100重量%に等しい値も含む、90重量%よりも大き

10

20

30

40

50

い純度を有する化合物を意味する。残りの材料は、その調製から生じるその他の形態（複数可）の化合物、および／または反応不純物、および／または加工不純物を含む。例えば、化合物 2 の結晶形態は、この時点の公知でありかつ一般に当技術分野で受け入れられる手段によって測定されたとき、90 重量% よりも大きい純度を有し、材料の残りの 10 重量% 未満はその他の形態（複数可）の化合物 2 および／または反応不純物および／または加工不純物を含むので、実質的に純粋と見なし得る。実質的に純粋であることを定義する別の方法は、下記の通りである：本明細書で使用される場合、特定の多形形態に言及する際の「実質的に純粋」という用語は、多形形態が、化合物の任意のその他の物理形態を、10 重量% 未満、好ましくは 5 重量% 未満、より好ましくは 3 重量% 未満、最も好ましくは 1 重量% 未満含むことを意味する。

10

【0101】

「互変異性体」は、分子の 1 個の原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指し、例えばプロトンシフトを介したケトンからエノールへの変換である。本開示は、任意の前記 ACVR1 阻害剤の互変異性体を含む。

【0102】

「医薬組成物」は、1 種またはそれより多種の治療剤と、対象、例えばヒトへの生物学的活性剤の送達のために当技術分野で一般に受け入れられる媒体との製剤を指す。そのような媒体には、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤が含まれる。「薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤」は、任意のアジュバント、担体、賦形剤、滑剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、染料／着色剤、香料増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤であって、ヒトまたは飼育動物での使用に許容されることが米国食品医薬品局によって認可されたものが含まれる。

20

【0103】

「化学療法剤」または「抗がん剤」は、がん細胞を破壊する、またはがん細胞の成長を止めるかまたは遅くする化学物質である。

【0104】

「腫瘍」を含む「がん」は、細胞の制御されない成長および／または異常に増加した細胞の生存および／またはアポトーシスの阻害であって、身体臓器およびシステムの正常な機能を妨げるものを指す。「がん」（例えば、腫瘍）は、固形および非固形がんを含む。がんまたは腫瘍を有する対象は、対象の体内に存在する、客観的に測定可能な数のがん細胞を有する。「がん」は、良性および悪性がん（例えば、それぞれ良性および悪性腫瘍）、ならびに潜伏腫瘍または微小転移を含む。

30

【0105】

「転移」は、その原発部位から体内のその他の場所へのがんの拡がりを指す。「転移」は、その当初の場所から移動しかつ生命維持に不可欠な臓器に与えられるがんであり、最終的には、罹患した臓器の機能の低下により対象は死に至る可能性がある。転移は逐次プロセスであり、がん細胞は原発腫瘍から離脱し、リンパおよび血管に侵入し、血流を経て循環し、体内のその他の場所の正常組織にある遠位巣で成長する可能性がある（転移する）。新しい部位で、細胞は、血液供給を確立し、成長して、生命を脅かす腫瘤を形成する可能性がある。転移は、局所または遠位である可能性がある。腫瘍細胞内の刺激および阻害分子経路は共に、この挙動を規制し、新しい部位での腫瘍細胞と宿主細胞との間の相互作用も著しい。

40

【0106】

「処置する」または「処置」は、本明細書で使用される場合、目的の疾患または状態、例えばがんを有するヒトなどの対象への、医療または医学的ケアの施用を指し：(i) 疾患または状態を阻害すること、即ち、その発症を停止させること；(ii) 疾患または状態を緩和すること、即ち、疾患または状態を後退させること；または (iii) 根幹をなす疾患または状態に対処することなく疾患または状態の結果生じる症状（例えば、疼痛、体重減少、咳、疲労、衰弱など）を緩和することを含む。本明細書で使用される場合、「

50

疾患」および「状態」という用語は、同義で使用されてもよく、または特定の病弊または状態が公知の病因物質を有していない可能性があり（したがって、病因は、まだ確認されていない）、したがって疾患であるとまだ認識されておらず単に望ましくない状態または症候群として認識されて、多かれ少なかれ特定の症状の組が臨床医により確認されているという点で、異なっている点もよい。

【0107】

「対象」は、ヒト、飼育された動物、例えば実験室用動物（例えば、イヌ、サル、ラット、マウスなど）、家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ウサギなど）、および家畜（例えば、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマなど）、および飼育されていない動物（例えば、クマ、ゾウ、ヤマアラシなど）を含む。実施形態では、対象は哺乳動物である。実施形態では、対象はヒトである。「患者」という用語は、「対象」という用語と同義で使用され得る。

10

【0108】

FD&C Act は、「小児」を、その診断または処置時に 21 歳またはそれよりも若い対象と定義する。小児の亜集団は、さらに：（i）新生児—誕生から生後 28 日まで；（ii）幼児—29 日から 2 歳未満；（iii）子供—2 歳から 12 歳未満；および（iv）青年—12 歳から 21 歳までと特徴付けられる。定義にも関わらず、影響を受け易い患者集団および臨床試験評価に応じて、認可された規制標識は、例えば 22 歳までの小児患者など、小児集団の範囲を特に修正するという文言を含んでいてもよい。

【0109】

「有効量」または「治療有効量」は、ヒトなどの対象に投与されたときに対象のがんの有効処置に十分な、ACVR1 阻害剤または組成物の量を指す。「有効量」を構成する ACVR1 阻害剤または組成物の量は、ACVR1 阻害剤または組成物、処置される状態およびその重症度、投与の方法、処置の持続時間、および／または処置される対象の年齢に応じて変わるが、当業者が自身の知識および本開示に基づいて通常通り決定することができる。実施形態では、「有効量」は、1 つまたはそれより多くの徴候、症状、サイン、診断試験、およびバイタルサインなどにおける統計的に有意な変化によって測定された通りに、処置を行う（例えば、処置する、予防する、阻害する、緩和する、促進させる、改善する、増大させる、および低減させるなど）。他の実施形態では、「有効量」は、1 つまたはそれより多くの徴候、症状、サイン、診断試験、およびバイタルサインなどにおける統計的に有意な変化の欠如によって測定された通りに状態を抑制し、管理し、または予防する。

20

30

【0110】

本明細書で使用される場合、「統計的に有意な」は、スチューデント t 検定を使用して計算したときの、0.050 またはそれよりも小さい p 値を指し、測定される特定の事象または結果が偶然生じることがありそうもないことを示す。

【0111】

本発明の記述において、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比の範囲、または整数範囲は、他に指示しない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、および適切な場合にはその分数（整数の 10 分の 1 および 100 分の 1 など）を含むことが理解される。また、ポリマーサブユニット、サイズ、または厚さなどの任意の物理的特徴に関して本明細書に列挙される任意の数値範囲も、他に指示しない限り列挙された範囲内の任意の整数を含むと理解される。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、他に指示されない限り、指示される範囲、値、または構造の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、または $\pm 1\%$ を意味する。本明細書で使用される場合、「a」および「an」という用語は、列挙される構成要素の「1 つまたはそれより多く」を指すことを理解すべきである。代替例（例えば、「または」）の使用は、代替例の 1 つ、両方、またはその任意の組合せを意味すると理解すべきである。

40

【0112】

文脈が他に必要としない限り、本明細書および特許請求の全体を通して、「含む（comp

50

rise)」という用語およびその変形例、例えば「含む (comprises)」および「含む (comprising)」、ならびに「含む (include)」のような同義語、および「有する (have)」およびその変形例は、開放的、包括的な意味で解釈されるものであり；即ち、「～を含むがそれに限定されない」と解釈され、したがってリストにおける項目の列挙は、この技術の材料、組成物、デバイス、および方法で有用ともなり得るその他同様の項目を排除するものではない。含む、含有する、または有するなどの用語の同義語としての「含む (comprising)」というオープンエンドの用語は、本開示について記述し主張するのに本明細書で使用されるが、本発明の技術またはその実施形態は、あるいは、列挙される成分「からなる」または「から本質的になる」というより限定的な用語を使用して記述されてもよい。

10

【0113】

他に定義されない限り、本明細書の全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0114】

「一実施形態」または「実施形態」と本明細書の全体を通して言及する場合、実施形態に関連して記述される特定の特徴、構造、または特性は、本開示の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。このように、本明細書の全体を通じた様々な場所での「一実施形態では」または「実施形態では」という文言の出現は、全てが同じ実施形態に言及するわけではない。同様に、「できる (can)」および「してもよい (may)」という用語およびそれらの変形例は、非限定的であることが意図され、したがって実施形態がある特定の要素または特徴を含むことができるまたは含んでいてもよいという引用は、それらの要素または特徴を含有しない本発明の技術のその他の実施形態を排除しない。さらに、特定の特徴、構造、または特性は、1つまたはそれより多くの実施形態において任意の適切な手法で組み合わせられてもよい。

20

【0115】

以下の記述において、ある特定の詳細は、本開示の様々な実施形態の完全な理解をもたらすために記述される。しかし当業者なら、本開示は、これらの詳細なしで実施され得ることが理解される。

薬理学

【0116】

びまん性真性橋膠腫 (DIPG) は、脳橋と呼ばれる脳幹の一部に見出される脳腫瘍である。脳橋は、心拍、呼吸、嚥下、眼球運動、視力、および平衡などの本質的な身体機能を制御する。成人で生ずる組織学的に類似した病巣よりもかなり少ない頻度であるが、子供の高度グリオーマには、臨床神経腫瘍学でまだ満たされていない主要なニーズがある。DIPGのそのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる、Jones C et al., Paediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins?, Nat Rev Clin Oncol. 2012 May 29; 9(7):400-13を参照されたい。

30

【0117】

DIPG腫瘍は、普遍的に致命的であり、全生存期間の中央値は9～12か月である。DIPGはびまんに浸潤し、より低いグレードの組織学の領域を内部に持ち得るが、大脳皮質のWHOグレードIV多形性膠芽細胞腫 (GBM) と区別することが非常にできない。したがってこれらの子供での生存率を改善する試みは、これまで失敗している。これらの腫瘍の外科的切開は、その解剖学的部位により可能ではなく、成人GBMの文献からの将来性ある目標に基づく臨床試験は、利益がないことを示した。例えば、Warren, Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress, Front Oncol. 2012; 2:205、およびTaylor et al., ACVR1 mutations in DIPG: lessons learned from FOP, Cancer Res., 2014 Sep 1; 74(17): 4565-4570を参照されたい (DIPGのそのような背景の教示に関して、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)。

40

50

【0118】

記述されるように、DIPGは、ほぼ例外なく子供に影響を及ぼす。Michael Mosier Defeat DIPG Foundationによれば、米国内のおよそ200～400名の子供が、毎年DIPGと診断される。これらの子供は、典型的には4歳から11歳の間である。DIPGは、子供の全ての脳腫瘍のほぼ10～15%を占める。

【0119】

DIPGは、身体機能を妨げ得る侵襲的腫瘍であり、子供の運動能力、コミュニケーション能力を奪い、さらには飲食する能力さえも奪う。DIPG腫瘍が成長し始めると、脳橋によって調節される本質的な身体機能を制御する神経に圧力を加える可能性がある。DIPGの子供は、複視、眼球運動の低減、顔面脱力または非対称、ならびに腕および脚の脱力を経験する可能性がある。歩行、強調、会話、咀嚼、および嚥下に関する問題も有する可能性がある。腫瘍が進行するにつれ、呼吸および心拍も妨げる可能性があり、最終的には子供の死をもたらす。

【0120】

Buczkowiczらは、臨床的に古典的なDIPGが多様な組織学的スペクトルであることを実証した。DIPGの背景の教示に関連して参照により本明細書に組み込まれる、Buczkowicz et al., Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications, Acta Neuropathol. 2014 Oct;128(4):573-81. doi: 10.1007/s00401-014-1319-6. Epub 2014 Jul 22を参照されたい。したがって文脈において、DIPGは、浸潤性グリオーマグレードIIからIVの組織学的診断のある、脳橋腫瘍として特徴付けられてもよい。脳幹の原発性腫瘍は、臨床的治験に基づいておよび磁気共鳴画像法(MRI)を使用した神経画像研究に基づいて診断されてもよい。DIPGの推定診断は、組織学的診断がない状態での、古典的な撮像フィーチャーに基づく可能性がある。ますます、組織学的確認は、研究調査へのエントリーおよび腫瘍の分子の特徴付けの両方を目的に、得られる可能性がある。定位針生検による新しい手法は、生検をより安全にする可能性もある。生検は、診断が撮像の知見に基づいて不確実である場合、脳橋腫瘍に推奨されてもよい。このように、星細胞系腫瘍は、脳幹において優位を占める。毛様細胞性星細胞腫および神経節腫などのWHOグレード1腫瘍には好ましい予後があり、中脳蓋を含む脳幹全体にわたって、脳橋内に限局的に、または頸髄延髄接合部で生ずる可能性があり、それらはしばしば外方増殖性である。その他の脳幹部位で脳橋の外側に生ずる低グレードのびまん性星状細胞腫(WHOグレード2)は、より好ましい予後を持つ腫瘍になる傾向がある。DIPGは、診断時で生検されたときにびまん性星状細胞腫(WHOグレード2)から神経膠芽腫(WHOグレード4)に及ぶびまん性星状細胞腫である。死後評価で、DIPGは一般に、形態学的基準により未分化星状細胞腫(WHOグレード3)または神経膠芽腫(WHOグレード4)でもあるが、WHOグレード2領域も明らかにされてもよい。DIPGのおよそ80%は、組織学的グレードとは無関係に、びまん性正中グリオーマとしてWHOによって分類され得る。全てのびまん性正中グリオーマ、H3 K27M-変異体は、組織学的グレードとは無関係にWHOグレード4であり、この診断を持つ子供の不十分な予後を反映している。例えば、Ballester et al., Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas. Am J Surg Pathol 37 (9): 1357-64, 2013、およびLouis DN et al., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 131 (6): 803-20, 2016を参照されたい(DIPGおよび関連ある疾患の特徴付けおよび診断に関して、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)。

【0121】

Taylorらは、ACVR1における体細胞変異を内部に持つためにDIPGの症例の4分の1について明らかにした全ゲノム配列研究を公表した。この遺伝子は、I型骨形成タンパク質(BMP)受容体ALK2をコードし、残りは、生殖細胞系で変異したとき

に先天性異常症候群である進行性骨化性線維異形成症（FOP）を引き起こすものと同一の影響を受け、その結果、骨への軟組織の変換がもたらされる。この予期せぬリンク点は、腫瘍形成における発生生物学的プロセスの重要性に向かい、小児科神経腫瘍に対してFOP研究者がようやく手に入れた機制的理解および薬物開発での広範な経験をもたらす。例えば、そのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる、Taylor et al., ACVR1 mutations in DIPG: lessons learned from FOP, Cancer Res., 2014 Sep 1; 74(17): 4565-4570を参照されたい。

【0122】

骨形成タンパク質（BMP）は、体内の様々な臓器全体にわたって組織機構を協調させる際に本質的な役割を果たす、多面発現増殖因子である。BMP配位子は、セリン／トレオニンキナーゼ受容体の形質転換増殖因子ベータ（TGF- β ）スーパーファミリーに属する骨形成タンパク質受容体（BMPR）と相互に作用する（Ikushima, H. and K. Miyazono, Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling, Curr Pharm Biotechnol, 2011、これは、そのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる）。配位子は、I型受容体に結合し、次いでI型受容体が補充されてヘテロマー複合体を形成する。複合体として、I型受容体はI型受容体をリン酸化し、I型受容体は活性になりかつ下流のシグナル伝達分子をリン酸化させる。これらの受容体を活性化する下流の作用は、タンパク質のSMADファミリーによって主に実施される。SMADは、リン酸化されたものになり、細胞膜からのシグナルを核に伝達し、そこで転写因子として機能して遺伝子発現を調節する（Massague, J., J. Seoane, and D. Wotton, Smad transcription factors. Genes Dev, 2005. 19(23): p. 2783-810、これは、そのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる）。

【0123】

がんおよび炎症などの慢性疾患を持つ個体において、BMPシグナル伝達は構成的に活性化されて貧血症をもたらす。この状態は、慢性疾患の貧血症（ACD）と一般に呼ばれ、がん患者に伴う衰弱症状である（Cullis, J.O., Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol, 2011. 154(3): p. 289-300、これは、そのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる）。がん患者の慢性貧血症は、極端な脱力および疲労に繋がり、それがこれらの固体に関する不十分なクオリティオブライフに繋がる。これらの患者において、2つのBMP I型受容体、ALK2（記述されるように、ACVR1としても公知である）およびALK3を経たBMPシグナル伝達は、ヘプシジンと呼ばれるペプチドホルモンの肝臓発現を誘発させる（Steinbicker, A.U., et al., Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice. Blood, 2011. 118(15): p. 4224-30、これは、そのような背景の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0124】

ヘプシジンは、鉄輸送体、フェロポルチンの分解を促進させることによって、血清中鉄レベルを低減させ、その結果、マクロファージおよびその他の細胞型への鉄の貯蔵が増加し、ヘモグロビンおよび赤血球（RBC）機能のために鉄を利用できなくなる。患者の鉄の摂取を補うことは、活性化BMP経路および高血清中ヘプシジンレベルに起因して消化された鉄が貯蔵されるだけであるので、ACDを逆転させない。現在、がんにおけるACDは、患者の身体活動を制限することによって管理され、輸血は、最も深刻な症例において使用される。これらの患者におけるBMPシグナル伝達の阻害には、そのクオリティオブライフの実際の相違を提供する可能性があり、最終的には、それらが治療、放射線、または外科手術にどのように応答するかに関して良い影響を及ぼすことができる（Steinbicker, A.U., et al., Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. Blood, 2011. 117(18): p. 4915-23; Coyne, D.W., Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int, 2011. 80(3): p. 240-4; Theurl, 40 50

I., et al., Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. Blood, 2011、これらは、そのような背景の教示に関し、参照により本明細書に組み込まれる)。

【0125】

上述のように、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、骨格奇形の常染色体優性障害であり、ACVR1における散発的生殖細胞系変異に起因して、1,500,000名の生児出生のうち1名の割合で生じる、異所性骨化を無効にする。FOPのそのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる、Shore EM et al., A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva, Nat Genet. 2006 May; 38(5): 525-7を参照されたい。FOPは、筋組織ならびに腱および靱帯などの結合組織が骨によって徐々に置き換えられ(骨化)、骨格の外側に骨が形成され(骨外性または異所骨)、それが運動を拘束する障害である。このプロセスは一般に、幼児において顕著であり、首および肩から始まり身体の下方に進行し、四肢に入る。骨外性骨形成は、関節が罹患するにつれて可動性の損失を進行させる。口を完全に大きく開けることができない状態は、会話および食事を難しくする可能性がある。時間と共に、この障害を持つ人々は、その食事の問題に起因して、栄養失調を経験する可能性がある。肺の拡張を制限する胸郭の周りの骨外形成の結果、呼吸困難にもなる可能性がある。転倒または侵襲的医療手順など、FOPの個体の筋肉に対する任意の外傷は、筋肉の腫脹および炎症(筋炎)のエピソードを引き起こし、その後、より急速な骨化が損傷領域で生じる可能性がある。再発も、インフルエンザなどのウイルス性の病気によって引き起こされる可能性がある。

【0126】

DIPGで新たに記述される変異の5つの部位も、FOPの症例において見出され、それと共に、コードされたALK2タンパク質のGSおよびキナーゼドメイン全体にわたりさらに5つの部位が見出される。FOPおよびDIPGのそのような背景の教示に関して参照により本明細書に組み込まれる、Kaplan FS et al., Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1, Hum Mutat. 2009 Mar; 30(3):379-90を参照されたい。

【0127】

FOPおよびDIPGの両方を管理するのに有効な処置が求められている。放射線は、新たに診断されたDIPGに関する伝統的な治療である。従来の限定領域放射線は、DIPGの子供の90パーセント超で応答をもたらす。これらの応答は短命であるが、平均すると約6から9か月間続く。放射線治療の線量を増加させるいくつかの試験が行われており、いずれも生存率は改善されなかった。外科手術は、両方の状態で除外され、治療抗体は、ALK2/ACVR1に見出される活性化変異が受容体の細胞質部分のみに影響を及ぼすので、不適切であるように見える。

【0128】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、びまん性真性橋膠腫(DIPG)および進行性骨化性線維異形成症(FOP)を含む異常ACVR1発現を処置するのに有用である。

【0129】

本明細書に開示される、ある特定の方法は、それを必要とする対象に関する処置のレジメンを選択する働きをする。即ち、本開示は、処置レジメンを選択するための方法ならびにそれ自体を処置する方法を提供する。他の実施形態は、処置レジメンを選択するためのおよび所定の遺伝子プロファイルを有する対象に基づく対象の疾患を処置するための方法を提供する。様々な実施形態において、本開示の方法はさらに、対象から試料を得ることおよび遺伝子プロファイルを決定することを含む。

【0130】

本明細書で提供される実施形態は、対象の遺伝子プロファイルに基づいて対象に関する

処置レジメンを選択するための方法を含む。そのような遺伝子プロファイルは、任意の適切な手法（例えば、マイクロアレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、RNA/DNA配列決定など）で生成されてもよい。

【0131】

一部の実施形態では、遺伝子プロファイルは、1つまたはそれより多くの変異をACVR1遺伝子中に含む。「遺伝子」という用語は、コード配列だけでなく、プロモーター、エンハンサー、および終端領域などの調節領域を含むこともできる。その用語はさらに、全てのイントロンと、mRNA転写物からスプライスされたその他のDNA配列とを、代替のスプライス部位から得られた変種と共に含むことができる。特定のタンパク質をコードする遺伝子配列は、特定のタンパク質の発現を方向付けるDNAまたはRNAとすることができる。これらの核酸配列は、RNAに転写されるDNA鎖配列または特定のタンパク質に翻訳されたRNA配列であってもよい。核酸配列は、完全長核酸配列ならびに完全長タンパク質から誘導された非完全長配列の両方を含む。

10

【0132】

様々な実施形態では、処置を受ける対象は、1つまたはそれより多くの変異をACVR1遺伝子中に有する。実施形態では、対象は、そのような変異（複数可）を含む所定の遺伝子プロファイルを有する。一部の実施形態では、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、ミスセンス変異、フレームシフト変異、重複（即ち、コピー数多型）、スプライス部位変異、またはこれらの組合せを含む。

【0133】

実施形態において、1つまたはそれより多くの変異は、（P197F198）L、C509S、D185G、D185N、D433N、E38FS、F265S、G225D、G264S、G328E、G328R、G328V、G328W、G356D、G50C、H320Y、I323V、K31E、K345Q、L196P、L251S、M34I、N100D、N481I、P115S、P455A、Q207E、Q278P、R201I、R206C、R206H、R258G、R258S、R307Q、R325A、R375C、R375P、R401M、R490H、S130F、S226N、S41F、S440G、S469C、S56L、T298S、V234M、V91M、W98R、またはこれらの組合せを含む。実施形態において、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、R206H、G328V、R258G、またはこれらの組合せを含む。ある特定の実施形態では、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、R206Hを含む。

20

30

【0134】

一部の実施形態において、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、ミスセンス変異を含む。一部の実施形態において、ミスセンス変異は、C509S、D185N、D433N、F265S、G225D、H320Y、I323V、K31E、K345Q、M34I、N100D、N481I、P115S、P455A、Q278P、R206C、R401M、S130F、S226N、S41F、S41F、S440G、S469C、S56L、T298S、V234M、V91M、またはW98Rである。一部の実施形態において、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、フレームシフト変異を含む。一部の実施形態では、フレームシフト変異はE38fsである。一部の実施形態では、ACVR1遺伝子中の1つまたはそれより多くの変異は、スプライス部位変異を含む。一部の実施形態では、スプライス部位変異はG264Sである。

40

【0135】

本明細書で使用される場合、変異に対する簡略表記は、（天然に存在するアミノ酸）（そのアミノ酸の位置）（および変異ペプチド中に存在するアミノ酸）を示す。例えば、P197Lは、197位のプロリンがロイシンで置き換わることを示す。別の実施例では、（P197F198）Lは、197位のプロリンおよび198位のフェニルアラニンが、まとめて単一ロイシンで置き換わることを示す。

【0136】

50

そのような変異は、任意の適切な方法を使用して検出されてもよい。実施形態では、変異は、試料と試薬（例えば、抗体または核酸プライマー）とを接触させ、試薬およびマーカ（複数可）の複合体を発生させ、複合体を検出することによって、検出される。抗体は、受動的結合などの公知の技法に従い、診断アッセイに適した固体支持体とコンジュゲートすることができる。抗体は、マルチカラーフローサイトメトリーを含むフローサイトメトリーなどの公知の技法に従い、診断アッセイのために細胞表面抗原にコンジュゲートすることができる。抗体は、公知の技法に従い、検出可能な標識または基、例えば放射性標識、酵素標識、および蛍光標識にコンジュゲートすることができる。

【0137】

様々な実施形態では、ACVR1阻害剤の有効量が対象に投与される。実施形態では、ACVR1阻害剤は、がんの処置のために投与される。固形腫瘍および白血病を含む広く様々ながんは、本明細書に開示される方法に適している。実施形態では、がんは固形がんである。一部の実施形態では、がんは脳がんである。一部の実施形態では、がんは、子宮、卵巣、または子宮頸がんである。一部の実施形態では、がんは子宮がんである。一部の実施形態では、子宮がんは子宮体がんである。一部の実施形態では、がんは肺がんである。一部の実施形態では、がんは乳がんである。一部の実施形態では、がんは結腸がんである。

10

【0138】

一部の実施形態では、がんは固形腫瘍を含む。一部の実施形態では、がんは、進行固形腫瘍を含む。一部の実施形態では、がんは、進行転移または進行固形腫瘍を含む。実施形態では、がんは、脳腫瘍または子宮腫瘍を含む。実施形態では、がんは、非固形がんである。様々な実施形態では、がんは、前転移がんである。様々な実施形態では、がんは、転移がんである。

20

【0139】

様々な実施形態で処置され得るがんのタイプには：脳がん、子宮がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、直腸がん、胃腸がん、造血またはリンパ系がん、皮膚がん、および骨がんが含まれる。

【0140】

一部の実施形態では、がんは、脳がん（例えば、脳幹グリオーマ、小脳星状細胞腫、上野腫、髄芽腫、原始神経胚葉性腫瘍、視覚路、および視床下部グリオーマ）である。様々な実施形態では、脳がんは脳腫瘍である。様々な実施形態では、脳がんは、グリオーマ（例えば、脳幹、大脳星状細胞腫、視覚路、および視床下部）である。一部の実施形態では、グリオーマは高悪性度グリオーマである。一部の実施形態では、脳がんは、脳幹グリオーマである。一部の実施形態では、脳がんはDIPGである。一部の実施形態では、がんは、中枢神経系がん（例えば、中枢神経系リンパ腫）である。一部の実施形態では、がんは神経芽細胞腫である。

30

【0141】

一部の実施形態では、がんは、子宮、卵巣、または子宮頸がんである。一部の実施形態では、がんは、子宮がんである。一部の実施形態では、子宮がんは、子宮体がんである。一部の実施形態では、子宮体がんは、子宮体子宮内膜がんである。実施形態では、がんは卵巣がん（例えば、卵巣腺癌）である。

40

【0142】

一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞、小細胞）である。ある特定の実施形態では、肺がんは小細胞肺がんである。一部の実施形態では、がんは乳がんである。

【0143】

一部の実施形態では、がんは胃腸がんである。一部の実施形態では、がんは上気道消化管がんである。一部の実施形態では、がんは大腸がんである。一部の実施形態では、がんは直腸がんである。

【0144】

50

一部の実施形態では、がんは、尿路がんである。一部の実施形態では、がんは前立腺がんである。

【0145】

一部の実施形態では、がんは、造血またはリンパ系がんである。様々な実施形態では、がんは、白血病（例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞、急性T細胞白血病など）またはリンパ腫（例えば、AIDS関連、バーキット、皮膚T細胞ホジキン、非ホジキン、原発性中枢神経系）である。

【0146】

実施形態では、がんは皮膚がんである。様々な実施形態では、がんは、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫）である。一部の実施形態では、がんは、骨がんである。一部の実施形態では、がんは骨腫瘍（例えば、骨肉腫、悪性線維性組織球腫）である。

10

【0147】

特定のタイプのがんに関連付けられる例示的な変異を、表1に示す。

【表 1】

表 1.

腫瘍試料	バリエーション分類	タンパク質変化
639V_尿路	ミスセンス変異	p.F265S
CCK81_大腸	ミスセンス変異	p.W98R
CH157MN_中枢神経系	ミスセンス変異	p.S469C
CS1_骨	ミスセンス変異	p.S56L
DU145_前立腺	ミスセンス変異	p.V91M
EM2_造血およびリンパ系 n 組織	スプライス部位	p.G264S
ESS1_子宮内膜	ミスセンス変異	p.S440G
FADU_上気道消化管	ミスセンス変異	p.K31E
HCC44_肺	ミスセンス変異	p.T298S
HEC108_子宮内膜	ミスセンス変異	p.S226N
HEC251_子宮内膜	ミスセンス変異	p.D185N
HEC251_子宮内膜	ミスセンス変異	p.D433N
HEC6_子宮内膜	ミスセンス変異	p.M34I
HT3_頸部	ミスセンス変異	p.N481I
IGROV1_卵巣	ミスセンス変異	p.P455A
JURKAT_造血およびリンパ系組織	ミスセンス変異	p.I323V
KE37_造血およびリンパ系組織	スプライス部位	
KE37_造血およびリンパ系組織	ミスセンス変異	p.H320Y
LB2518EBV_適合正常組織	ミスセンス変異	p.S41F
LB2518MEL_皮膚	ミスセンス変異	p.S41F
MCC26_皮膚	ミスセンス変異	p.S130F
MHHPREB1_造血およびリンパ系組織	フレームシフト挿入	p.E38fs
MZ7MEL_皮膚	ミスセンス変異	p.P115S
NCIH1793_肺	ミスセンス変異	p.K345Q
NCIH1836_肺	ミスセンス変異	p.R401M
NCIH2291_肺	ミスセンス変異	p.C509S
PC9_肺	ミスセンス変異	p.G225D
SHP77_肺	ミスセンス変異	p.Q278P
SKMEL2_皮膚	スプライス部位	
SNU407_大腸	ミスセンス変異	p.V234M
T47D_乳	ミスセンス変異	p.N100D
TALL1_造血およびリンパ系組織	ミスセンス変異	p.R206C

【0148】

A C V R 1 阻害剤の有効量は、腫瘍細胞の数を減少させ、転移の数を減少させ、腫瘍体積を減少させ、がん細胞のアポトーシスを誘発させ、がん細胞の死を誘発させ、がん細胞での放射線感受性を誘発させ、がん細胞近くの血管新生を阻害し、がん細胞増殖を阻害し、腫瘍成長を阻害し、転移を予防し、転移の数を低減させ、平均寿命を延ばし、対象の寿命を延ばし、がん関連の疼痛を低減させ、そして／または処置後のがんのぶり返しもしくは再発を低減させることができる。様々な実施形態では、A C V R 1 阻害剤を投与する影響を、客観的 X 線評価によって評価することができる。

【0149】

10

20

30

40

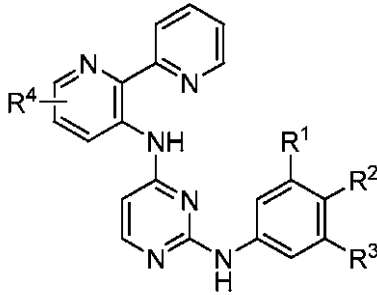
50

他の実施形態では、疾患は、遺伝子障害である。一部の実施形態では、疾患はFOPである。

【0150】

実施形態において、本明細書に記述される処置の方法は、ACVR1阻害剤の有効量を対象に投与することを含む。様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、以下の式(I)：

【化9】



(I)

(式中：

R¹ は、HまたはC₁～C₆アルコキシであり；

R² は、C₁～C₆アルコキシまたはヘテロシクリルであり；

R³ は、ハロまたはC₁～C₆アルコキシであり；および

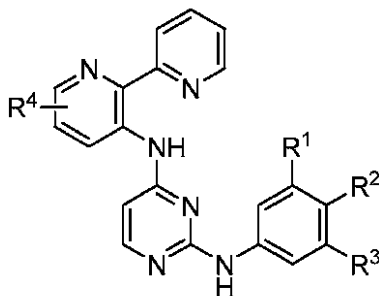
R⁴ は、HまたはC₁～C₆アルキルである）、

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する、ACVR1阻害剤である。

【0151】

したがって実施形態では、本開示の方法は、ACVR1阻害剤を含む処置レジメンを、ACVR1遺伝子中に1つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する対象に投与することを含み、ACVR1阻害剤は、以下の式(I)：

【化10】



(I)

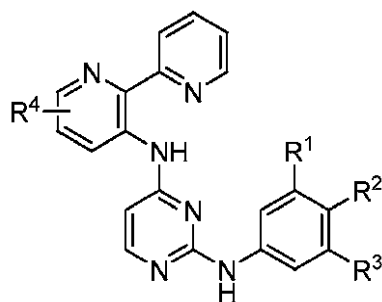
(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は本明細書で定義される通りである）、

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する。

【0152】

さらなる実施形態では、本開示の方法は、対象のびまん性真性橋膠腫(DIPG)を処置する方法を含み、この方法は、ACVR1阻害剤を含む処置レジメンを対象に投与することを含み、ACVR1阻害剤は、以下の式(I)：

【化 1 1】



(I)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は本明細書で定義される通りである)、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する。

【0153】

ACVR1阻害剤(I)の、ある特定の実施形態では、 R^1 はHである。

【0154】

ACVR1阻害剤(I)の一部の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。一部の実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシはメトキシである。

【0155】

ACVR1阻害剤(I)の実施形態では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。特定の

20

実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシはメトキシである。

【0156】

ACVR1阻害剤(I)の他の実施形態では、 R^2 はヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、必要に応じて置換されたピペラジニルである。特定の実施形態では、必要に応じて置換されたピペラジニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアリルである。

【0157】

ACVR1阻害剤(I)の一部の実施形態では、 R^3 はハロである。特定の実施形態では、ハロはクロロである。

【0158】

ACVR1阻害剤(I)のさらなる実施形態では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。ある特定の実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシはメトキシである。

30

【0159】

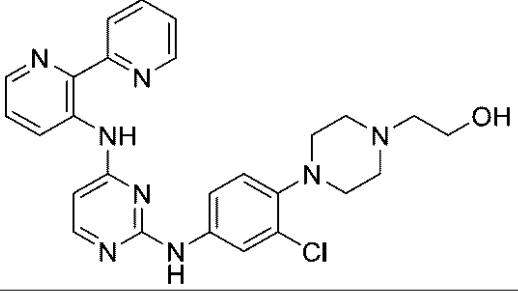
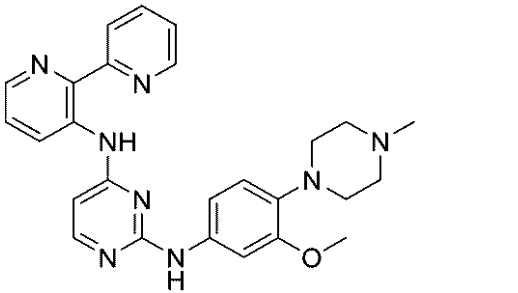
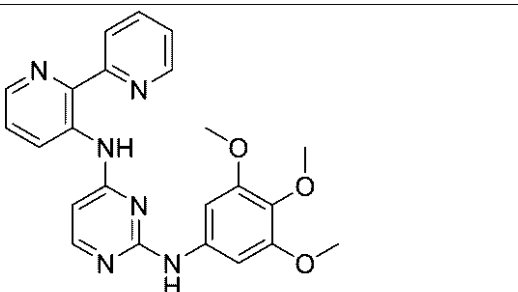
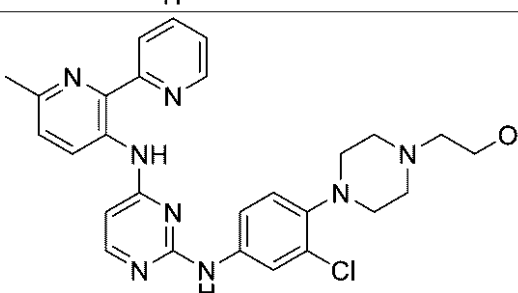
ACVR1阻害剤(I)の実施形態では、 R^4 はHである。一部の実施形態では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルキルはメチルである。

【0160】

他の、ある特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、表2のACVR1阻害剤から選択される。

【表 2 - 1】

表 2.
例示的な ACVR1 阻害剤

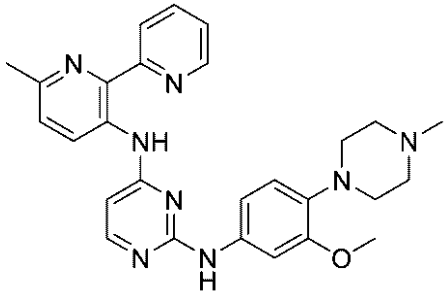
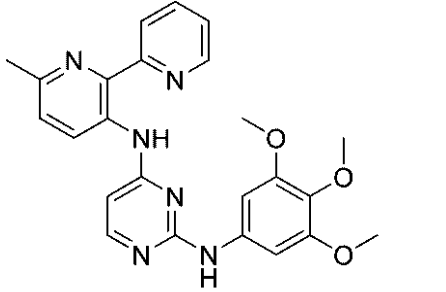
化合物 No.	構造	ACVR1 活性
1		++
2		+++
3		+++
4		++

10

20

30

【表 2 - 2】

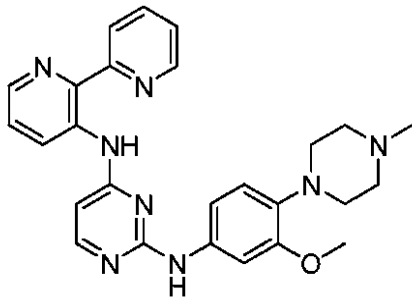
化合物 No.	構造	ACVR1 活性
5		++
6		++

IC₅₀ (単位 nM)、ここで、++は1,000 nMから10 nMであり；かつ++は10 nM未満である。

【0161】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、

【化12】

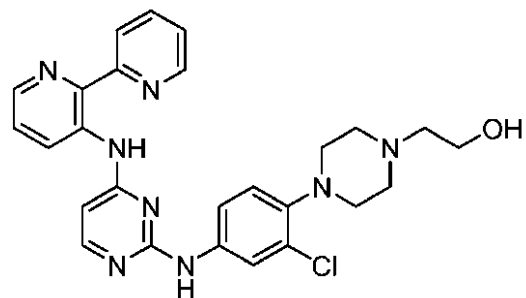


またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。表2に関して参照を容易にするために、特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、式(2)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0162】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、

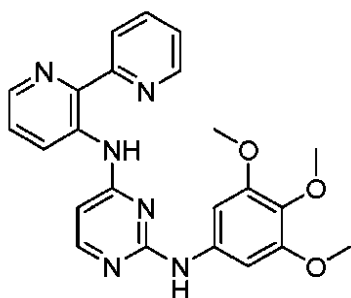
【化13】



またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0163】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、
【化14】

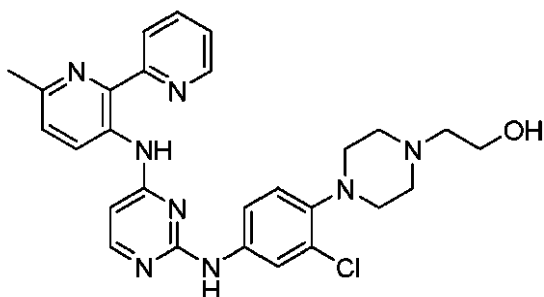


10

またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0164】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、
【化15】

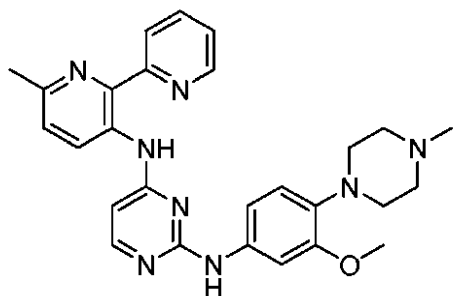


20

またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0165】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、
【化16】

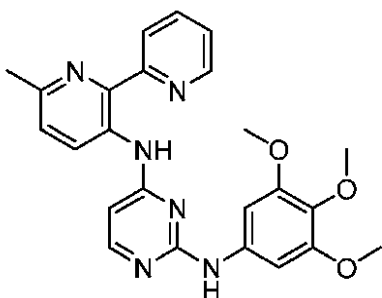


30

またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0166】

特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、
【化17】



50

またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0167】

様々な実施形態では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩である。一部の実施形態では、酸付加塩は塩酸塩である。

【0168】

上述の式 (I) の A C V R 1 阻害剤の任意の実施形態、および上述の式 (I) の A C V R 1 阻害剤中の、本明細書に記述される特定の置換基 (例えば、 $R^1 \sim R^4$) のいずれかは、独立して、その他の実施形態および／または式 (I) の A C V R 1 阻害剤の置換基と組み合わせられて、上記にて特に述べられていない本開示の実施形態を形成することが理解される。さらに、置換基のリストが、特定の実施形態および／または請求項における任意の特定の R 基に関して列挙される事象では、個々の置換基それぞれを特定の実施形態および／または請求項から欠失させてもよく、かつ置換基の残りのリストは、本開示の範囲内にあると見なされることが、理解される。本記述において、示される式の置換基および／または変数の組合せは、そのような寄与が、安定な A C V R 1 阻害剤をもたらす場合のみ許容されることが、理解される。

10

【0169】

本開示の A C V R 1 阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる U S 2 0 1 6 / 0 2 1 4 9 4 4 に記載される方法を含む、当技術分野で公知の任意の数の方法に従い調製することができる。

【0170】

20

遊離塩基または酸形態で存在する本開示の全ての A C V R 1 阻害剤は、当業者に公知の方法による、適切な無機または有機塩基での処置によって、それらの薬学的に許容される塩に変換することができる。本開示の A C V R 1 阻害剤の塩は、標準的な技法によって、それらの遊離塩基または酸形態に変換することができる。

【0171】

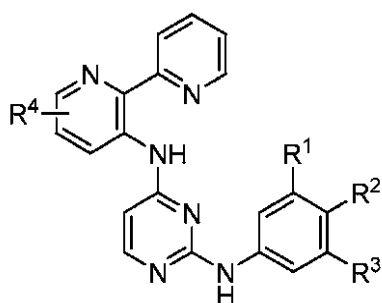
本明細書に記述される A C V R 1 阻害剤 (即ち、式 (I) の A C V R 1 阻害剤) は、1 種またはそれより多種のその他の、追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。A C V R 1 阻害剤の投薬量は、任意の薬物間反応に合わせて調節され得る。

【0172】

したがって実施形態では、本開示の方法は、対象の固形腫瘍、D I P G、または F O P を処置する方法を含み、この方法は、処置レジメンを対象に投与することを含み、処置レジメンは、A C V R 1 阻害剤および追加の治療剤を含み、A C V R 1 阻害剤は、以下の式 (I) :

30

【化18】



40

(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、本明細書で定義される通りである) またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する。

【0173】

様々な実施形態では、追加の治療剤は、レチノイン酸受容体ガンマアゴニスト；m T O R 阻害剤；アクチビン A 抗体；キナーゼ阻害剤；A C V R 1 抗体；T A K 1 阻害剤；ホスホジエステラーゼ阻害剤；H D A C 阻害剤；化学療法剤；免疫療法剤；細胞療法；ペプチ

50

ドまたは腫瘍ライセートワクチン；イリノテカン；GM-CSFを持つTTRNA-DCワクチン、TTRNA-xALT；インテグリン阻害剤；IL-12療法；抗ネオプラストン療法；イミキモド；腫瘍溶解性アデノウイルス；WEE1阻害剤；WT1タンパク質由来ペプチドワクチン；ペグ化インターフェロナルファ2b；キナーゼ抗体；円滑化阻害剤；チューブリン阻害剤；テロメラゼ阻害剤；CD40アゴニスト；GM-CSFアゴニスト；IDO阻害剤；および放射性ヨウ素標識モノクローナル抗体8H9.64のうちの1つまたは複数を含む。

【0174】

実施形態では、追加の治療剤は、レチノイン酸受容体ガンマアゴニスト；mTOR阻害剤；アクチビンA抗体；キナーゼ阻害剤；ACVR1抗体；TAK1阻害剤；およびホスホジエステラーゼ阻害剤のうちの1つまたは複数を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤は、HDAC阻害剤；化学療法剤；免疫療法剤；細胞療法；ペプチドまたは腫瘍ライセートワクチン；イリノテカン；GM-CSFを持つTTRNA-DCワクチン、TTRNA-xALT；インテグリン阻害剤；IL-12療法；抗ネオプラストン療法；イミキモド；腫瘍溶解性アデノウイルス；WEE1阻害剤；WT1タンパク質由来ペプチドワクチン；ペグ化インターフェロナルファ2b；キナーゼ抗体；キナーゼ阻害剤；円滑化阻害剤；チューブリン阻害剤；テロメラゼ阻害剤；CD40アゴニスト；GM-CSFアゴニスト；IDO阻害剤；および放射性ヨウ素標識モノクローナル抗体8H9のうちの1つまたは複数を含む。

【0175】

実施形態では、キナーゼ阻害剤は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害する。一部の実施形態では、CDKは、CDK9またはCDK7である。一部の実施形態では、CDKはCDK9である。様々な実施形態では、CDK9阻害剤は、siRNA、アルボシジブ、またはそのプロドラッグ、ジナシクリブ、またはこれらの組合せである。特定の実施形態では、CDK9阻害剤は、アルボシジム、またはそのプロドラッグである。そのようなプロドラッグの例（例えば、リン酸プロドラッグ）は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,758,539号に記載されている。実施形態では、キナーゼ阻害剤はホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）を阻害する。

【0176】

様々な実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。特定の実施形態では、PD-1阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、またはこれらの組合せである。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1阻害剤である。ある特定の実施形態では、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはこれらの組合せである。

【0177】

一部の実施形態では、キナーゼ抗体は、薬物コンジュゲートを含む。

【0178】

特定の実施形態では、レチノイン酸受容体ガンマアゴニストはパロパロテンである。特定の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはエベロリムスである。特定の実施形態では、アクチビンA抗体はREGN2447である。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、サラカチニブ、モメロチニブ、ドルソモルフィン、イマチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ベバシズマブ、エルロチニブ、バンデタニブ、リボシクリブ、クレノラニブ、アベマシクリブ、ONC201、シレンギチド、アルボシジブ、またはこれらのプロドラッグである。特定の実施形態では、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、ジピリダモルである。特定の実施形態では、HDAC阻害剤は、SAHA、ポリノスタット、またはパノビノスタットである。特定の実施形態では、免疫療法剤はMDV9300である。特定の実施形態では、細胞療法は、自家樹状細胞を含む。特定の実施形態では、ペプチドまたは腫瘍ライセートワクチンは、K27Mペプチドまたはリンドペピムトを含む。特定の実施形態では、イリノテカンは、対流強化送達により投与される。特定の実施形態では、

インテグリン阻害剤はシレンギチドである。特定の実施形態では、抗ネオプラストン療法は、アテンゲナルまたはアスツゲナルである。特定の実施形態では、腫瘍溶解性アデノウイルスはD N X-2 4 0 1である。特定の実施形態では、W E E 1 阻害剤はA Z D 1 7 7 5である。特定の実施形態では、W T 1 タンパク質由来ペプチドワクチンはD S P-7 8 8 8である。特定の実施形態では、キナーゼ抗体はニモツズマブ、エルビタックス、またはA B T-4 1 4である。特定の実施形態では、円滑化阻害剤はビスモデギブである。特定の実施形態では、チューブリン阻害剤はメベンダゾールである。特定の実施形態では、テロメラゼ阻害剤はイメテルスタットである。特定の実施形態では、C D 4 0 アゴニストはA P X 0 0 5 Mである。特定の実施形態では、G M-C S F アゴニストは、レオウィルスを持つサルグラモスチンである。特定の実施形態では、I D O 阻害剤はインドキシモドである。

10

【0179】

一実施形態では、追加の治療剤は化学療法剤である。特定の実施形態では、化学療法剤は、メルファラン、ゲムシタビン、テモゾロミド、シクロホスファミド、フルダラビン、ドキソルビシン、イリノテカン、レナリドミド、バルプロ酸、クロロキン、カルボプラチン、エトポシド、イフォスファミド、ポマリドミド、またはロムスチンである。

【0180】

上記方法は、放射線療法と組み合わせて実施することもでき、放射線療法と組み合わせたA C V R 1 阻害剤の量は、上記疾患の処置において有効である。

【0181】

一実施形態では、放射線は、式（I）の化合物での処置前に提供される。一実施形態では、放射線は、式（I）の化合物での処置後に提供される。一実施形態では、放射線は、式（I）の化合物での処置の前および後の両方で提供される。一実施形態では、式（I）の化合物での処置は、長期間が過ぎた後に対象に再照射可能であり、放射線療法に伴う副作用を低減させることが可能である。

20

【0182】

放射線療法を投与するための技法は、当技術分野で公知であり、これらの技法は本明細書に記述される併用療法で使用する事ができる。この併用療法における本開示のA C V R 1 阻害剤の投与は、本明細書に記述されるように決定することができる。

【0183】

一部の実施形態では、本明細書に記述される処置レジメンはさらに、外科的切除を含む。そのような技法は、当技術分野で公知である。

30

【0184】

様々な実施形態では、対象は、これらの疾患に関する前処置を受けている。そのような実施形態において、対象は、前処置に対して難治性であるかまたは前処置に不寛容である可能性がある。本明細書で使用される場合、「難治性」は、参照により本明細書に組み込まれるEur J Cancer, 2016 Jul;62:132-7に記載されるように、対象がR E C I S T によって進行性疾患を表すことを示す。対象は、当業者により理解されるように、標的病変に少なくとも20%の増加がある場合、R E C I S T に基づいて「進行性疾患」を有すると見なされる。D I P G に関する「完全奏効」は、全ての標的病変の消失を指す。D I P G の「部分奏効」は、標的病変の合計の少なくとも30%の減少を指し、「安定疾患」は、P R に適するよう十分に収縮もしないしP D に適するよう十分に増加もしない。本明細書で使用される場合、「不寛容」は、対象が、有効量の治療剤の有害効果に耐えることができずまたは耐えることを望まないことを意味する。一部の実施形態では、対象は、前処置レジメンに不寛容である。

40

【0185】

特にD I P G に関し、式（I）の化合物による処置に有効性は、週、月、または年に基づいて計算され得る全生存期間（O S）または無進行生存（P F S）に基づいて測定されてもよい。一実施形態では、式（I）の化合物による処置は、6か月もしくはそれよりも長い、9か月もしくはそれよりも長い、1年もしくはそれよりも長い、または5年もしくは

50

はそれよりも長いOSを提供する。一実施形態では、式(I)の化合物による処置は、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも1年、または少なくとも5年のPFSを提供する。

【0186】

実施形態では、処置がなされる対象は、所定レベルの1つまたはそれより多くのマーカーを有する。一部の実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、鉄を調節するためである。一部の実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、ヘプシジンレベル、腫瘍負荷、トランスフェリン飽和、c-反応性タンパク質(CRP)、心臓マーカー(B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、N-末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP))、血清鉄、総鉄、フェリチン、トランスフェリン、可溶性トランスフェリン受容体(STR)、総鉄結合容量(TIBC)、ホスホ-SMAD、またはこれらの組合せを含む。一部の実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、鉄パネル(即ち、血清鉄、フェリチン、トランスフェリン、STR、およびTIBC)を使用して評定される。様々な実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、ACVR1の下流のホシグナル伝達経路中にある。さらなる実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、ACVR1/SMADシグナル伝達の下流の遺伝子発現マーカーである。

10

【0187】

様々な実施形態では、処置がなされる対象は、閾値よりも高い所定のマーカー(例えば、ヘプシジン)のレベルを有する。

20

【0188】

ベースラインレベルは、母集団から誘導することができる。「母集団」は、同様の指定された特徴の、対象または試料の任意の群化である。群化は、例えば、臨床パラメーター、臨床的評価、治療レジメン、疾患状態、状態の重症度などに従う。

【0189】

一部の実施形態では、母集団はランダムに選択される。一部の実施形態では、母集団は、約2、約5、約10、約25、約50、約75、または約100の対象を含む群である。一部の実施形態では、母集団は、約200、約300、約500、約1,000、約1,500、約2,000、約3,000、約5,000、または約10,000の対象を含む群である。一部の実施形態では、母集団は、約10,000未満の対象を含む群である。他の実施形態では、母集団は、約10,000の対象よりも多くを含む群である。

30

【0190】

一部の実施形態では、母集団は、がんを有する個体およびがんを有さない個体を含む。一部の実施形態では、母集団の一部は固形がんを有する。一部の実施形態では、母集団の一部は脳がんを有する。一部の実施形態では、母集団の一部は子宮がんを有する。

【0191】

一部の実施形態では、母集団は、がんを有さない群である。一部の実施形態では、母集団は、固形がんを有さない。一部の実施形態では、母集団は、脳がんを有さない。一部の実施形態では、母集団は、子宮がんを有さない。

【0192】

一部の実施形態では、母集団は、がんを有する群である。実施形態では、母集団は固形がんを有する。一部の実施形態では、母集団は脳がんを有する。一部の実施形態では、母集団は子宮がんを有する。一部の実施形態では、母集団は、対象と同じタイプのがんを有する。

40

【0193】

実施形態では、マーカー(例えば、ヘプシジン)の発現レベルは、ベースラインの発現レベルよりも少なくとも約10%大きい。一部の実施形態では、発現レベルは、少なくとも約1%大きい、少なくとも約2%大きい、少なくとも約3%大きい、少なくとも約4%大きい、少なくとも約5%大きい、少なくとも約7%大きい、少なくとも約12%大きい、少なくとも約15%大きい、少なくとも約17%大きい、少なくとも約20%大きい、

50

少なくとも約 22 % 大きい、少なくとも約 25 % 大きい、少なくとも約 27 % 大きい、少なくとも約 30 % 大きい、少なくとも約 32 % 大きい、少なくとも約 35 % 大きい、少なくとも約 37 % 大きい、少なくとも約 40 % 大きい、少なくとも約 45 % 大きい、少なくとも約 50 % 大きい、少なくとも約 75 % 大きい、または少なくとも約 90 % 大きい。ある特定の実施形態では、マーカー（例えば、ヘプシジン）は上方調節される。「上方調節」または「上方調節された」は、タンパク質の存在の増加および／またはその遺伝子の発現の増加を指す。

【0194】

一部の実施形態では、マーカー（例えば、ヘプシジン）の発現レベルは、ベースラインの発現レベル未満である。実施形態において、マーカーの発現レベルは、ベースラインの発現レベルよりも少なくとも 10 % 少ない。一部の実施形態では、発現レベルは、少なくとも約 1 % 少ない、少なくとも約 2 % 少ない、少なくとも約 3 % 少ない、少なくとも約 4 % 少ない、少なくとも約 5 % 少ない、少なくとも約 10 % 少ない、少なくとも約 12 % 少ない、少なくとも約 15 % 少ない、少なくとも約 17 % 少ない、少なくとも約 20 % 少ない、少なくとも約 22 % 少ない、少なくとも約 25 % 少ない、少なくとも約 27 % 少ない、少なくとも約 30 % 少ない、少なくとも約 32 % 少ない、少なくとも約 35 % 少ない、少なくとも約 37 % 少ない、少なくとも約 40 % 少ない、少なくとも約 45 % 少ない、少なくとも約 50 % 少ない、少なくとも約 75 % 少ない、または少なくとも約 90 % 少ない。ある特定の実施形態では、マーカー（例えば、ヘプシジン）は、下方調節される。「下方調節」または「下方調節された」は、タンパク質の存在の減少および／またはその遺伝子の発現の減少を指す。

【0195】

マーカー（例えば、ヘプシジン）の発現の測定は、当技術分野で公知の任意の方法を使用して、タンパク質または核酸レベルで決定することができる。一部の実施形態では、マーカー発現は、試料と試薬（例えば、抗体または核酸プライマー）とを接触させ、試薬とマーカー（複数可）との複合体を発生させ、複合体を検出することによって、検出される。抗体は、受動的結合などの公知の技法により診断アッセイのために固体支持体とコンジュゲートすることができる。抗体は、マルチカラーフローサイトメトリーを含む、フローサイトメトリーなどの公知の技法に従い、診断アッセイのために細胞表面抗原にコンジュゲートすることができる。抗体は、公知の技法により、検出可能な標識または基、例えば放射性標識、酵素標識、および蛍光標識にコンジュゲートすることができる。

【0196】

適切なイムノアッセイの例には、免疫ブロット法、免疫沈降法、免疫蛍光法、化学発光法、電気化学発光法（ECL）、および ELISA が含まれる。マーカーの上方または下方調節は、例えば cDNA アレイ、クローンハイブリダイゼーション、ディファレンシャルディスプレイ、ディファレンシャルスクリーニング、FRET 検出、液体マイクロアレイ、PCR、RT-PCR、サンガー配列決定、大規模並列（次世代）配列決定、分子ビーコン、マイクロエレクトロニックアレイ、オリゴヌクレオチドアレイ、ポリヌクレオチドアレイ、遺伝子発現の連続解析（SAGE）、および／またはサブトラクティブハイブリダイゼーションを使用して検出することもできる。

【0197】

発現は、処置前に対象から収集された試料において決定され得る。そのような実施形態で、発現レベルは、特定の処置に対する応答性を予測するのに使用されてもよい。一部の実施形態では、発現レベルは、少なくとも部分的には、対象に投与される処置を決定するのに使用されてもよい。一部の実施形態では、試料は、処置レジメンが投与される約 28 日前に収集される。一部の実施形態では、試料は、処置レジメンが投与される約 14 日前に収集される。一部の実施形態では、試料は、処置レジメンが投与される約 7 日前に収集される。一部の実施形態では、試料は、処置レジメンが投与される約 72 時間前に収集される。一部の実施形態では、試料は、処置レジメンが投与される最長約 6 時間前に収集される。

【0198】

特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの1日目、投薬前、投薬の0.5時間後、投薬の2時間後、投薬の4時間後、投薬の6時間後、投薬の8時間後、投薬の12時間後、および／または投薬の24時間後に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの1日目、投薬前、投薬の0.5時間後、投薬の2時間後、投薬の4時間後、投薬の6時間後、および／または投薬の24時間後に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの1日目、投薬前、投薬の2時間後、投薬の6時間後、および／または投薬の24時間後に収集される。一部の実施形態では、試料は、ある用量の処置が対象に投与された後に収集されてもよい。別の特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの8日目、投薬前にも、収集される。一部の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの1、7、14、21、および28日目のうちの1つまたは複数において、投薬前に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの21日目、投薬前、投薬の0.5時間後、投薬の2時間後、投薬の4時間後、投薬の6時間後、投薬の8時間後、投薬の12時間後、および／または投薬の24時間後に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの21日目、投薬前、投薬の0.5時間後、投薬の2時間後、投薬の4時間後、投薬の6時間後、および／または投薬の24時間後に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの21日目、投薬前、2時間、および6時間で収集される。特定の実施形態では、試料は、処置の第1のサイクルの21日目、投薬前、投薬の2時間後、投薬の6時間後、および／または投薬の48時間後に収集される。特定の実施形態では、試料は、処置サイクルの8、21、および23日目に収集される。

【0199】

別の特定の実施形態では、試料は、処置の第2のサイクルの1日目、投薬前にも収集される。一部の実施形態では、試料は、第2のサイクルの1日目の最長7日前に、収集される。別の特定の実施形態では、試料は、処置の第2のサイクルの1日目、処置後4時間でも収集される。一部の実施形態では、試料は、処置の第2のサイクルの1、7、14、21、および28日目のうちの1つまたは複数において、投薬前に、収集される。一部の実施形態では、試料は、処置の第2のサイクルの1、8、15、22、および29日目のうちの1つまたは複数において、収集される。一部の実施形態では、試料は、処置の第2のサイクルの21日目、投薬前に、収集される。さらなる特定の実施形態では、試料は、処置の任意の追加のサイクル（例えば、第3、第4、第5など）の1日目、投薬前に、収集される。一部の特定の実施形態では、試料は、処置の任意の追加のサイクル（例えば、第3、第4、第5など）にわたり、投薬前に、本明細書に記述されるスケジュールの1つに従い収集される。別の特定の実施形態では、試料は、処置が終了した後にも収集される。そのような実施形態では、試料は、処置の終了から14日以内に収集されてもよい。

【0200】

理解されるように、収集される試料のタイプは、試験がなされるマーカーに基づいて選択される。任意の適切な試料（例えば、血漿、血清、末梢血単核細胞（PBMC）など）が使用され得る。

【0201】

上方または下方調節は、値を、関連ある参照レベルと比較することによって評価することができる。例えば、1つまたはそれより多くのマーカーの量は、例えば、行われるアッセイによって試料中のマーカー（複数可）のレベル（複数可）を測定することにより誘導することができる、値として示すことができる。実施形態では、システムおよび方法は、アッセイがなされる試料中にマーカーが存在するか否かについて、定量的検出を提供し、即ち、アッセイがなされる試料中のマーカーの実際の量または相対的存在量の評価または評価がなされる。そのような実施形態では、定量的検出は、絶対的であってもよく、または方法が試料中の2つまたはそれよりも多くの種々のマーカーを検出する方法である場合は、相対的であってもよい。したがって、「定量する」という用語は、試料中のマーカーを定量するという文脈で使用される場合、絶対的なまたは相対的な定量を指すことができ

る。絶対的な定量は、1つまたはそれより多くの対照マーカーの公知の濃度（複数可）を含めること、およびマーカーの検出されたレベルを公知の対照マーカーと参照することによって、例えば標準化することによって（例えば、標準曲線の作成を通して）、実現することができる。あるいは、相対的定量は、2つまたはそれよりも多くのマーカーのそれぞれの相対的定量が提供されるよう、2つまたはそれよりも多くの種々のマーカーの間で検出されたレベルまたは量を、例えば互いに対して比較することによって、実現することができる。

【0202】

様々な実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーのレベルは、ACVR1阻害剤が投与された後にモニタリングされる。

10

【0203】

実施形態では、ACVR1阻害剤と1つまたはそれより多くのマーカーの投与の間の関係は、スピアマンの順位相関関係統計を使用して、定量されてもよい。

【0204】

一部の実施形態では、1つまたはそれより多くのマーカーは、ヘプシジンを含む。一部の実施形態では、対象は、少なくとも、約0.1 ng/mL、約0.2 ng/mL、約0.3 ng/mL、約0.4 ng/mL、約0.5 ng/mL、約0.6 ng/mL、約0.7 ng/mL、約0.8 ng/mL、約0.9 ng/mL、約1 ng/mL、約1.5 ng/mL、約2 ng/mL、約2.5 ng/mL、約3 ng/mL、約4 ng/mL、約5 ng/mL、約6 ng/mL、約7 ng/mL、約8 ng/mL、約9 ng/mL、約10 ng/mL、約12.5 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または約200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

20

30

【0205】

種々の実施形態では、対象は、約0.1 ng/mL～約5 ng/mL、約10 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

40

【0206】

種々の実施形態では、対象は、約0.5 ng/mL～約5 ng/mL、約10 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

50

g/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または約200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

【0207】

種々の実施形態では、対象は、約1 ng/mL～約5 ng/mL、約10 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または約200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

10

【0208】

種々の実施形態では、対象は、約5 ng/mL～約10 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または約200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

20

【0209】

種々の実施形態では、対象は、約10 ng/mL～約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、約195 ng/mL、または約200 ng/mLの所定のヘプシジンレベルを有する。

30

40

【0210】

種々の実施形態では、対象は、約12.5 ng/mL～約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約105 ng/mL、約110 ng/mL、約115 ng/mL、約120 ng/mL、約125 ng/mL、約130 ng/mL、約135 ng/mL、約140 ng/mL、約145 ng/mL、約150 ng/mL、約155 ng/mL、約160 ng/mL、約165 ng/mL、約170 ng/mL、約175 ng/mL、約180 ng/mL、約185 ng/mL、約190 ng/mL、

50

約 195 ng/mL、または約 200 ng/mL の所定のヘプシジンレベルを有する。

【0211】

種々の実施形態では、対象は、約 25 ng/mL～約 35 ng/mL、約 40 ng/mL、約 45 ng/mL、約 50 ng/mL、約 55 ng/mL、約 60 ng/mL、約 65 ng/mL、約 70 ng/mL、約 75 ng/mL、約 80 ng/mL、約 85 ng/mL、約 90 ng/mL、約 95 ng/mL、約 100 ng/mL、約 105 ng/mL、約 110 ng/mL、約 115 ng/mL、約 120 ng/mL、約 125 ng/mL、約 130 ng/mL、約 135 ng/mL、約 140 ng/mL、約 145 ng/mL、約 150 ng/mL、約 155 ng/mL、約 160 ng/mL、約 165 ng/mL、約 170 ng/mL、約 175 ng/mL、約 180 ng/mL、約 185 ng/mL、約 190 ng/mL、約 195 ng/mL、または約 200 ng/mL の所定のヘプシジンレベルを有する。

10

【0212】

ヘプシジンレベルは、モル濃度で測定されてもよい。一部の実施形態では、所定のヘプシジンレベルは、少なくとも 4 nM である。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。一部の実施形態では、所定のヘプシジンレベルは少なくとも 4.1 nM である。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。一部の実施形態では、所定のヘプシジンレベルは少なくとも 8.5 nM である。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。一部の実施形態では、所定のヘプシジンレベルは少なくとも 7.5 nM である。一部のそのような実施形態では、対象はオスである。一部の実施形態では、所定のヘプシジンレベルは少なくとも 7.8 nM である。一部のそのような実施形態では、対象はオスである。

20

【0213】

様々な実施形態では、ヘプシジンレベルは、ACVR1 阻害剤が投与された後にモニタリングされる。

【0214】

様々な実施形態では、対象は、閾値よりも低い所定のトランスフェリン飽和を有する。「トランスフェリン飽和」は、血清鉄の値を、総鉄結合容量で除した値を指し、当技術分野で公知の任意の技法を使用して決定され得る。

【0215】

実施形態では、対象は、約 50 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部のそのような実施形態では、対象はオスである。実施形態では、対象は、約 45 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。一部の実施形態では、対象は、約 40 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 35 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 30 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 25 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 20 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 15 % 未満のトランスフェリン飽和を有する。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。

30

【0216】

一部の実施形態では、対象は、約 12 % から約 50 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 15 % から約 50 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部のそのような実施形態では、対象はオスである。一部の実施形態では、対象は、約 12 % から約 45 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部のそのような実施形態では、対象はメスである。一部の実施形態では、対象は、約 20 % から約 40 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 30 % から約 45 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 25 % から約 35 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 15 % から約 25 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。一部の実施形態では、対象は、約 20 % から約 30 % に及ぶトランスフェリン飽和を有する。

40

50

【0217】

様々な実施形態では、トランスフェリン飽和レベルは、ACVR1阻害剤が投与された後にモニタリングされる。

【0218】

様々な実施形態では、対象は、許容される肝機能を有する。そのような実施形態では、対象のビリルビンは $\leq 1.5 \times$ 正常値上限 (ULN) であり (ギルバート症候群を伴わない限り)、対象のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/SGPT)、およびアルカリンホスファターゼは、 $\leq 2.5 \times$ ULN である (肝転移が存在する場合、 $\leq 5 \times$ ULN が許される)。

【0219】

一部の実施形態では、対象は、許容される腎機能を有する。そのような実施形態では、対象の計算されたクレアチニークリアランスは ≥ 30 mL/分である。

【0220】

一部の実施形態では、対象は、許容される血液学的状態を有する。そのような実施形態では、対象の顆粒細胞数は ≥ 1500 細胞/mm³ であり、血小板数は $\geq 100,000$ (plt/mm³) であり、ヘモグロビンは ≥ 8 g/dL である。一部の実施形態では、対象は、ACVR1阻害剤の最初の投与から14日以内に輸血を受けていない。

【0221】

一部の実施形態では、対象は、許容される凝固状態を有する。そのような実施形態では、対象のプロトロンビン時間 (PT) は、 $1.5 \times$ 正常範囲内であり、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) は、 $1.5 \times$ 正常範囲内である。

【0222】

ある特定の実施形態では、対象は、22歳もしくはそれよりも若い、21歳もしくはそれよりも若い、20歳もしくはそれよりも若い、19歳もしくはそれよりも若い、18歳もしくはそれよりも若い、17歳もしくはそれよりも若い、16歳もしくはそれよりも若い、15歳もしくはそれよりも若い、14歳もしくはそれよりも若い、13歳もしくはそれよりも若い、12歳もしくはそれよりも若い、11歳もしくはそれよりも若い、10歳もしくはそれよりも若い、9歳もしくはそれよりも若い、8歳もしくはそれよりも若い、7歳もしくはそれよりも若い、6歳もしくはそれよりも若い、5歳もしくはそれよりも若い、4歳もしくはそれよりも若い、3歳もしくはそれよりも若い、2歳もしくはそれよりも若い、または1歳もしくはそれよりも若い患者である。一部の実施形態では、患者は、22歳もしくはそれよりも若いまたは18歳もしくはそれよりも若いと定義され得る小児患者である。言い換えれば、一部の実施形態では、患者は、22歳までの小児である。他の実施形態では、患者は18歳までの小児である。一部の実施形態では、患者は、約3から約10歳である。一部の実施形態では、患者は約3から約5歳である。一部の実施形態では、患者は約5から約10歳である。一部の実施形態では、患者は約6から約10歳である。一部の実施形態では、患者は約6から約8歳である。

【0223】

様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、式 (I)、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグのACVR1阻害剤、および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む、医薬組成物として製剤化される。

【0224】

したがって本開示は、本明細書に記述される方法で使用される、ACVR1阻害剤を含む組成物を提供する。実施形態では、ACVR1阻害剤は、経口投与のために製剤化される。様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、錠剤、カプセル (例えば、ゼラチンカプセル)、または溶液として製剤化される。特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、賦形剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、ゼラチンカプセルとして製剤化される。一部の実施形態では、ゼラチンカプセルは、5mg、25mg、または125mgの力価で製剤化される。一部の実施形態では、カプセルは、30mg、90mg、または120mgの力価で製剤化される。ある特定の実施形態では、ACV

10

20

30

40

50

R 1 阻害剤は、経口溶液として製剤化される。一部の実施形態では、溶液は、5 mg/mL の増分、10 mg/mL の増分、20 mg/mL の増分、または30 mg/mL の増分で製剤化される。一部の実施形態では、溶液は、成人用量の約80%から約100%の間の小児用量が提供されるように、製剤化される。一部の実施形態では、溶液は、約24から約30 mg、約48から約60 mg、約72から約90 mg、約96から約120 mg の力価で製剤化される。一部の実施形態では、溶液は、30 mg、60 mg、90 mg、または120 mg の力価で製剤化される。一部の実施形態では、溶液は、24 mg、48 mg、72 mg、または96 mg の力価で製剤化される。

【0225】

本開示の医薬組成物は、ACVR 1 阻害剤と適切な薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを組み合わせることによって調製することができ、固体、半固体、液体、または気体状形態の調製物、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐薬、注射液、吸入剤、ゲル、微小球、およびエアロゾルに製剤化されてもよい。そのような医薬組成物を投与する典型的な経路には、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、頬側、直腸、膺、および鼻内が含まれる。本明細書で使用される場合、非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法を含む。本開示の医薬組成物は、そこに含有される活性成分が、患者への組成物の投与後に生物学的に利用可能になるように、製剤化される。

【0226】

本開示の医薬組成物は、固体または液体の形態をとり得る。一態様では、担体（複数可）は粒状であり、したがって組成物は、例えば錠剤または粉末の形態である。担体（複数可）は、液体であってもよく、組成物は、例えば経口シロップ、注射液、または例えば吸入投与に有用なエアロゾルである。

【0227】

経口投与が意図される場合、医薬組成物は、好ましくは固体または液体のいずれかの形態をとり、半固体、半液体、懸濁液、およびゲル形態は、固体または液体のいずれかとして本明細書で見なされる形態の中に含まれる。

【0228】

経口投与のための固体組成物として、医薬組成物は、粉末、顆粒、圧縮錠剤、丸薬、カプセル、チューイングガム、ウエハ、または同様の形態に製剤化されてもよい。そのような固体組成物は、典型的には、1種またはそれより多種の不活性希釈剤または食用単体を含有する。さらに、下記：カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントガム、またはゼラチンなどの結合剤；デンプン、ラクトース、またはデキストリンなどの賦形剤、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、コーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックスなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバなどの着香剤；および着色剤のうちの1つまたは複数が存在していてもよい。

【0229】

医薬組成物がカプセル、例えばゼラチンカプセルの形態をとる場合、上記タイプの材料に加えて、ポリエチレングリコールまたは油などの液体担体を含有してもよい。

【0230】

本発明の方法で使用される医薬組成物は、液体、例えばエリキシル、シロップ、溶液、エマルジョン、または懸濁液の形態をとってもよい。液体は、例えば経口投与用であっても注射による送達用であってもよい。経口投与が意図される場合、医薬組成物は、例えば、治療化合物（複数可）に加えて甘味剤、保存剤、色素／着色剤および調味料のうちの1つまたは複数を含む。注射による投与が意図される組成物では、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定化剤、および等張剤のうちの1つまたは複数が含まれてもよい。

【0231】

本開示の、ある特定の実施形態で使用される液体医薬組成物は、それらが溶液であろうと懸濁液であろうとまたはその他同様の形であろうと、下記のアジュバント：注射用の水、生理食塩溶液、好ましくは生理学的生理食塩液、リンガー液、等張性塩化ナトリウムなどの滅菌希釈剤、溶媒または懸濁媒体として働くことができる合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の溶媒などの固定油；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；アセテート、シトレート、またはホスフェートなどの緩衝剤、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度を調節するための薬剤のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックで作製されたアンブル、使い捨て可能な注射器、または複数回用量バイアルに包封することができる。生理学的生理食塩液は、好ましいアジュバントである。注射可能な医薬組成物は、好ましくは滅菌されている。実施形態では、医薬組成物は、注射用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、大量注射用に製剤化される。実施形態では、医薬組成物は、輸液用に製剤化される。

10

【0232】

非経口または経口投与のいずれかが意図される、本開示の実施形態で使用される液体医薬組成物は、適切な投薬量が得られるような量のACVR1阻害剤を、含有すべきである。

【0233】

ある特定の実施形態では、本明細書に記述されるACVR1阻害剤は、全身にではなく局所的に投与され、例えば臓器への直接的なACVR1阻害剤の注射によって、しばしばデポー調製物または持続放出製剤として投与される。特定の実施形態では、長時間作用型製剤が、埋込み（例えば、皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、薬物は、標的薬物送達システムで、例えば臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームとして送達される。そのような実施形態では、リポソームは、臓器を標的とし、かつ臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書に記述される化合物は、高速放出製剤の形態で、延長放出製剤の形態で、または中間放出製剤の形態で提供される。

20

【0234】

本開示のある特定の実施形態で使用される医薬組成物は、局所投与が意図されてもよく、その場合、担体は適切に、溶液、エマルジョン、軟膏、またはゲルベースを含み得る。ベースは、例えば、下記：石油、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱物油、水およびアルコールなどの希釈剤、ならびに乳化剤、および安定化剤のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。増粘剤は、局所投与用の医薬組成物中に存在していてもよい。経皮投与が意図される場合、組成物は、経皮パッチまたはイオン泳動デバイスを含んでいてもよい。

30

【0235】

本開示のある特定の実施形態で使用される医薬組成物（例えば、固体または液体の形態をとる）は、治療化合物（複数可）に結合し、それによって送達を支援する薬剤を含んでいてもよい。この容量で作用し得る適切な薬剤には、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、タンパク質、またはリポソームが含まれる。

40

【0236】

疎水性医薬化合物用の送達システムが用いられてもよい。リポソームおよびエマルジョンは、本明細書で有用な送達ビヒクルまたは担体の例である。ある特定の実施形態では、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒も用いられる。追加の実施形態では、本明細書に記述される化合物は、治療剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性母材などの持続放出システムを使用して送達される。様々な持続放出材料が、本明細書では有用である。一部の実施形態では、持続放出カプセルは、化合物を、数週間から100日超まで放出する。治療用試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のための追加

50

の戦略が用いられる。

【0237】

実施形態では、ACVR1阻害剤および追加の治療剤は、一緒にリボソーム製剤に製剤化される。

【0238】

本開示のある特定の実施形態で使用される医薬組成物は、医薬品の分野で周知の方法によって調製されてもよい。例えば、注射により投与されることが意図される医薬組成物は、溶液が形成されるように、ACVR1阻害剤と滅菌蒸留水とを合わせることで、調製することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により投与するための医薬組成物（複数可）は、治療剤が溶液中、懸濁液中、またはその両方で存在する液体の形態をとる。一部の実施形態では、治療剤が溶液または懸濁液として投与されるとき、薬剤の第1の部分は溶液中に存在し、薬剤の第2の部分は粒状形態で、液体母材中の懸濁液として存在する。一部の実施形態では、液体組成物は、ゲル製剤を含む。他の実施形態では、液体組成物は水性である。

【0239】

ある特定の実施形態では、有用な水性懸濁液は、1種またはそれより多種のポリマーを懸濁化剤として含有する。有用なポリマーには、セルロースポリマーなどの水溶性ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、および架橋カルボキシル含有ポリマーなどの水不溶性ポリマーが含まれる。本明細書に記述されるある特定の医薬組成物は、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランから選択される、粘膜付着ポリマーを含む。

【0240】

医薬組成物は、必要に応じて、ACVR1阻害剤の溶解性を補助する可溶化剤も含む。「可溶化剤」という用語は、一般に、薬剤のミセル溶液または真溶液の形成をもたらす薬剤を含む。ある特定の許容される非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80は、眼に許容されるグリコール、ポリグリコール、例えばポリエチレングリコール400、およびグリコールエーテルで可能であるように、可溶化剤として有用である。

【0241】

さらに、医薬組成物は、必要に応じて、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、および塩酸などの酸を含む1種またはそれより多種のpH調節剤または緩衝剤；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、およびtris-ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；およびシトレート／デキストロース、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウムなどの緩衝剤を含む。そのような酸、塩基、および緩衝剤は、許容される範囲で組成物のpHを維持するのに必要とされる量で含まれる。

【0242】

さらに、医薬組成物は、必要に応じて、1種またはそれより多種の塩も、組成物の浸透圧濃度を許容可能な範囲にするのに必要とされる量で含む。そのような塩には、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウム陽イオン、および塩化物、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸、または亜硫酸水素陰イオンを有するものが含まれ；適切な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および硫酸アンモニウムが含まれる。

【0243】

その他の医薬組成物は、必要に応じて、微生物活性を阻害する1種またはそれより多種の保存剤を含む。適切な保存剤には、メルフェンおよびチオメルサルなどの水銀含有物質；安定化二酸化塩素；および塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム化合物が含まれる。

【0244】

界面活性剤は、均質溶液または懸濁液の形成を容易にするのに添加されてもよい。界面活性剤は、溶解または均質懸濁水性送達システムが容易になるように、治療化合物（複数可）と非共有的に相互に作用する化合物である。実施形態では、医薬組成物は、物理的安定性を高める1種またはそれより多種の界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えばポリオキシエチレン（60）水素化ヒマシ油；およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えばオクトキシノール10、オクトキシノール40などを含む。

【0245】

さらに他の医薬組成物は、必要な場合に化学的安定性を高める、1種またはそれより多種の抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤には、単なる例としてアスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。

10

【0246】

ある特定の実施形態では、水性懸濁組成物は、単回用量の再密封できない容器に包装される。あるいは、複数回用量の再密封可能な容器が使用され、その場合、典型的には組成物中に保存剤を含む。

【0247】

本開示の一部の実施形態で使用される医薬組成物は、例えば、直腸内で融解しかつACVR1阻害剤を放出する、坐薬の形態での直腸投与が意図されてもよい。直腸投与用の組成物は、適切な非刺激賦形剤として油性ベースを含有していてもよい。そのようなベースは、ラノリン、ココアバター、およびポリエチレングリコールを含む。

20

【0248】

本開示の実施形態で使用される医薬組成物は、固体または液体の投薬単位の物理的形態を改変する、様々な材料を含んでいてもよい。例えば、組成物は、ACVR1阻害剤の周りにコーティングシェルを形成する材料を含んでいてもよい。コーティングシェルを形成する材料は、典型的には不活性であり、例えば糖、シェラック、およびその他の腸溶性コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセルに包封されていてもよい。

【0249】

ある特定の実施形態で使用される医薬組成物は、エアロゾルとして投与することができる投薬単位からなるものであってもよい。エアロゾルという用語は、コロイド状の性質のものから加圧パッケージを利用する系に及ぶ、様々な系を示すのに使用される。送達は、液化もしくは圧縮ガスによる、または活性成分を吐出する適切なポンプシステムによるものであってもよい。ACVR1阻害剤のエアロゾルは、活性成分（複数可）を送達するために、単相、2相、または3相系で送達されてもよい。エアロゾルの送達は、一緒になってキットを形成し得る、必要な容器、活性化剤、弁、サブ容器などを含む。当業者なら、過度な実験なしに、好ましいエアロゾルを決定することができる。

30

【0250】

前述の実施形態のいずれかにおいて、ACVR1阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、用いられる特定のACVR1阻害剤の活性；ACVR1阻害剤の代謝安定性および作用の長さ；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；投与する形態および時間；排泄率；薬物の組合せ；特定の障害または状態の重症度；および対象が受ける治療を含む、様々な因子に応じて変わる有効量で、投与される。

40

【0251】

本明細書に記述される方法の毒性および治療効力は、細胞培養物または実験動物での、標準の薬学的手順によって、例えば投与されたACVR1阻害剤の IC_{50} および LD_{50} を決定することにより、決定することができる。投与では、有効量（用量とも呼ぶ）は、*in vitro*アッセイおよび／または動物モデル研究からの結果に基づいて、最初に推定することができる。例えば用量は、特定の標的に対して細胞培養物を決定したときの IC_{50} を含む、循環濃度範囲が実現されるように、動物モデルにおいて製剤化することができる。投薬量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じて変わってもよ

50

い。厳密な製剤、投与経路、および投薬量は、患者の状態に鑑み、個々の医師により選択することができる（例えば、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Ch. 3, 9th ed., Ed. by Hardman, J., and Limbard, L., McGraw-Hill, New York City, 1996, p.46参照）。

【0252】

対象に投与される組成物は、1つまたはそれより多くの投薬単位の形態をとり、例えば錠剤は、単回投薬単位であってもよく、エアロゾル形態にある本開示の1種またはそれより多種の治療剤の容器は、複数の投薬単位を保持してもよい。そのような剤形を調製する実際の方法は公知であり、または当業者に明らかにされ；例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)を参照されたい。本開示の方法のある特定の実施形態を使用して投与される医薬組成物は、いずれにしても、本開示の実施形態の教示により疾患を処置するために、有効量のACVR1阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含有する。

【0253】

本明細書に記述されるACVR1阻害剤は、広い投薬範囲にわたって有効である。例えば、成人の処置では、1日当たり約5mgから約500mg、約10mgから約320mg、約30mgから約240mg、および1日当たり約30mgから約180mgの投薬量が、一部の実施形態で使用される投薬量の例である。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約30mgから約120mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約30mgから約60mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約60mgから約240mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約60mgから約180mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約60mgから約120mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約120mgから約240mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約120mgから約180mgである。一部の実施形態では、用量は、1日当たり約180mgから約240mgである。

【0254】

特定の実施形態では、用量は、1日当たり約5mgである。特定の実施形態では、用量は、1日当たり約10mgである。特定の実施形態では、用量は、1日当たり約25mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約30mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約60mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約120mgである。特定の実施形態では、用量は、1日当たり約125mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約180mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約240mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約250mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約320mgである。他の実施形態では、用量は、1日当たり約325mgである。

【0255】

別の例として、成人の処置では、1週当たり約5mgから約500mg、約10mgから約320mg、約30mgから約240mg、および1週当たり約30mgから約180mgの投薬量が、一部の実施形態で使用される投薬量の例である。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約30mgから約120mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約30mgから約60mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約60mgから約240mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約60mgから約180mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約60mgから約120mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約120mgから約240mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約120mgから約180mgである。一部の実施形態では、用量は、1週当たり約180mgから約240mgである。

【0256】

特定の実施形態では、用量は、1週当たり約5mgである。特定の実施形態では、用量

は、1週当たり約10mgである。特定の実施形態では、用量は、1週当たり約25mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約30mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約60mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約120mgである。特定の実施形態では、用量は、1週当たり約125mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約180mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約240mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約250mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約320mgである。他の実施形態では、用量は、1週当たり約325mgである。

【0257】

本明細書で記述されるように、小児用量は、成人用量の約80%から100%の間であってもよい。

【0258】

一部の実施形態では、用量は、上昇させる。一実施形態では、用量は、1週当たり30mgから開始して、30mgずつ増やし、1週当たり120mgまでにする。一実施形態では、用量は、1週当たり30mgで開始して、そのままのレベルである。一実施形態では、用量は、1週当たり30mgで開始して、1週当たり60mgの最終用量まで上昇させる。一実施形態では、用量は、1週当たり30mgで開始し、1週当たり60mgの中間用量に上昇させ、さらに1週当たり90mgの最終用量まで上昇させる。一実施形態では、用量は、1週当たり30mgで開始し、1週当たり60mgの第1の中間用量、1週当たり90mgの第2の中間用量に上昇させ、さらに1週当たり120mgの最終用量に上昇させる。一実施形態では、用量は、1週当たり60mgで開始し、レベルをそのままにする。一実施形態では、用量は、1週当たり60mgで開始し、1週当たり90mgの最終用量に上昇させる。一実施形態では、用量は、1週当たり60mgで開始し、1週当たり90mgの中間用量に上昇させ、さらに1週当たり120mgの最終用量に上昇させる。

【0259】

実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約10mg/m²から約500mg/m²に及ぶ用量で投与される。実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約150mg/m²から約350mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約200mg/m²から約300mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約220mg/m²から約260mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約230mg/m²から約250mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約235mg/m²から約245mg/m²に及ぶ用量で投与される。特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1日当たり約240mg/m²の用量で投与される。

【0260】

実施形態において、ACVR1阻害剤は、1週当たり約10mg/m²から約500mg/m²に及ぶ用量で投与される。実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約150mg/m²から約350mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約200mg/m²から約300mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約220mg/m²から約260mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約230mg/m²から約250mg/m²に及ぶ用量で投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約235mg/m²から約245mg/m²に及ぶ用量で投与される。特定の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1週当たり約240mg/m²の用量で投与される。

【0261】

厳密な投薬量は、ACVR1阻害剤、投与経路、化合物が投与される形態、処置がなされる対象、標的を含む物理的および生理的因子、体重、状態の重症度、がんのタイプ、事

前または同時の治療介入、対象の特発性疾患、ならびに主治医の好みおよび経験に依存する。

【0262】

一部の実施形態では、ACVR1阻害剤の有効量が、単回用量で投与される。典型的には、そのような投与は、薬剤を迅速に導入するために、注射、例えば静脈内注射による投与である。しかし、その他の経路が適切に使用される。本開示の化合物の単回用量は、急性状態の処置に使用されてもよい。

【0263】

一部の実施形態では、ACVR1阻害剤の有効量が、複数回用量で投与される。一部の実施形態では、投薬は、1日当たり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、またはそれを超える回数である。一部の実施形態では、投薬は、1週当たり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、またはそれを超える回数である。他の実施形態では、投薬は、1か月に約1回、2週おきに1回、1週に1回、または1日おきに1回である。さらに別の実施形態では、投与は、約6、10、14、28日、2か月、6か月、または1年よりも長く継続される。場合によっては、継続投薬は、必要な限り実現され維持される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1、7、14、21、または28日間連続して投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、毎週投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、4週サイクルの1週目、2週目、3週目、および4週目に投与される。一部の実施形態では、4週サイクルは、1または複数の休日を含む。一部の実施形態では、4週サイクルは、休日を含まず、投薬は継続投薬である。

10

20

【0264】

様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、毎日投与される。様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、毎週投与される。そのような実施形態のそれぞれにおいて、ACVR1阻害剤は、1日の実質的に同じ時間に摂取される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、絶食（例えば、少なくとも6時間）後に投与される。特定の実施形態では、対象は、投与後少なくとも1時間、絶食する。

【0265】

ACVR1阻害剤の投与は、必要な限り継続され得る。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1、2、3、4、5、6、7、14、または28日より長い間、投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、28、14、7、6、5、4、3、2、または1日より短い間、投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、または52週よりも長い間投与される。一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、52、48、44、40、36、32、28、24、20、16、12、8、4、または1週よりも短い間、投与される。

30

【0266】

一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、例えば長期的な影響の処置のために、長期的に継続的に投与される。

【0267】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、長期的に投与されてもよい（例えば、維持療法として）。他のそのような実施形態では、追加の1種またはそれより多種の治療剤が、第2の処置レジメンとして投与される。

40

【0268】

一部の実施形態では、ACVR1阻害剤は、投薬量で投与される。化合物の薬物動態の対象間変動に起因して、投薬レジメンの個別化は、ある特定の実施形態において提供される。治療剤に関する投薬は、本開示に照らして通常の実験によって見出すことができ、そして／または当業者により導き出すことができる。

【0269】

投薬の量および間隔は、所望の薬理学的作用を維持するのに十分な、活性種の血漿中レベルが提供されるように、個別に調節され得る。これらの血漿中レベルを、最小有効濃度

50

(M E C) と呼ぶ。M E C を実現するのに必要な投薬量は、個々の特性および投与経路に依存する。H P L C アッセイまたはバイオアッセイは、血漿中濃度を決定するのに使用することができる。

【0270】

投薬の間隔は、M E C 値を使用して決定されてもよい。一部の実施形態では、処置の方法は、時間の10～90%にわたりM E C よりも高い血漿中レベルを維持することを含む。一部の実施形態では、血漿中レベルは、時間の30～90%の間でM E C よりも高く維持される。一部の実施形態では、血漿中レベルは、時間の50～90%の間でM E C よりも高く維持される。例えば、ある特定の実施形態では、治療剤の有効量は、1日当たりおよそ2.5 mg/m² から1500 mg/m² に及んでもよい。例えば、ある特定の実施形態では、治療剤の有効量は、1週当たりおよそ2.5 mg/m² から1500 mg/m² に及んでもよい。追加の例示的な量は、毎日または毎週のいずれかで、0.2～1000 mg、2～500 mg、および20～250 mg に及ぶ。

【0271】

局所投与または選択的摂取の場合、治療剤の有効局所濃度は、血漿中濃度に関連していてもよく、当技術分野で公知のその他の手順は、正しい投薬の量および間隔を決定するのに用いられてもよい。

【0272】

一部の実施形態では、医薬組成物中に提供されるACVR1阻害剤の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% w/w 未満、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% w/v 未満、または100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% v/v 未満である。

【0273】

一部の実施形態では、医薬組成物中に提供されるACVR1阻害剤の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、

14.50%、14.25% 14%、13.75%、13.50%、13.25% 13%、12.75%、12.50%、12.25% 12%、11.75%、11.50%、11.25% 11%、10.75%、10.50%、10.25% 10%、9.75%、9.50%、9.25% 9%、8.75%、8.50%、8.25% 8%、7.75%、7.50%、7.25% 7%、6.75%、6.50%、6.25% 6%、5.75%、5.50%、5.25% 5%、4.75%、4.50%、4.25% 4%、3.75%、3.50%、3.25% 3%、2.75%、2.50%、2.25% 2%、1.75%、1.50%、1.25% 1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% w/w より大きい、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25% 19%、18.75%、18.50%、18.25% 18%、17.75%、17.50%、17.25% 17%、16.75%、16.50%、16.25% 16%、15.75%、15.50%、15.25% 15%、14.75%、14.50%、14.25% 14%、13.75%、13.50%、13.25% 13%、12.75%、12.50%、12.25% 12%、11.75%、11.50%、11.25% 11%、10.75%、10.50%、10.25% 10%、9.75%、9.50%、9.25% 9%、8.75%、8.50%、8.25% 8%、7.75%、7.50%、7.25% 7%、6.75%、6.50%、6.25% 6%、5.75%、5.50%、5.25% 5%、4.75%、4.50%、4.25% 4%、3.75%、3.50%、3.25% 3%、2.75%、2.50%、2.25% 2%、1.75%、1.50%、1.25% 1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% w/v より大きい、または90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25% 19%、18.75%、18.50%、18.25% 18%、17.75%、17.50%、17.25% 17%、16.75%、16.50%、16.25% 16%、15.75%、15.50%、15.25% 15%、14.75%、14.50%、14.25% 14%、13.75%、13.50%、13.25% 13%、12.75%、12.50%、12.25% 12%、11.75%、11.50%、11.25% 11%、10.75%、10.50%、10.25% 10%、9.75%、9.50%、9.25% 9%、8.75%、8.50%、8.25% 8%、7.75%、7.50%、7.25% 7%、6.75%、6.50%、6.25% 6%、5.75%、5.50%、5.25% 5%、4.75%、4.50%、4.25% 4%、3.75%、3.50%、3.25% 3%、2.75%、2.50%、2.25% 2%、1.75%、1.50%、1.25% 1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、もしくは0.0001% v/v より大きい。

【0274】

一部の実施形態では、医薬組成物中に提供されるACVR1阻害剤の濃度は、約0.0001%から約50%、約0.0001%から約40%、約0.01%から約30%、約0.02%から約29%、約0.03%から約28%、約0.04%から約27%、約0.05%から約26%、約0.06%から約25%、約0.07%から約24%、約0.08%から約23%、約0.09%から約22%、約0.1%から約21%、約0.2%から約20%、約0.3%から約19%、約0.4%から約18%、約0.5%から約17%、約0.6%から約16%、約0.7%から約15%、約0.8%から約14%、約0.9%から約12%、約1%から約10%w/wの範囲、約0.0001%から約50%、約0.0001%から約40%、約0.01%から約30%、約0.02%から約29%、約0.03%から約28%、約0.04%から約27%、約0.05%から約26%、約0.06%から約25%、約0.07%から約24%、約0.08%から約23%、約0.09%から約22%、約0.1%から約21%、約0.2%から約20%、約0.3%から約19%、約0.4%から約18%、約0.5%から約17%、約0.6%から約16%、約0.7%から約15%、約0.8%から約14%、約0.9%から約12%、約1%から約10%w/vの範囲または約0.0001%から約50%、約0.0001%から約40%、約0.01%から約30%、約0.02%から約29%、約0.03%から約28%、約0.04%から約27%、約0.05%から約26%、約0.06%から約25%、約0.07%から約24%、約0.08%から約23%、約0.09%から約22%、約0.1%から約21%、約0.2%から約20%、約0.3%から約19%、約0.4%から約18%、約0.5%から約17%、約0.6%から約16%、約0.7%から約15%、約0.8%から約14%、約0.9%から約12%、約1%から約10%v/vの範囲にある。

10

20

【0275】

一部の実施形態では、医薬組成物中に提供されるACVR1阻害剤の濃度は、約0.001%から約10%、約0.01%から約5%、約0.02%から約4.5%、約0.03%から約4%、約0.04%から約3.5%、約0.05%から約3%、約0.06%から約2.5%、約0.07%から約2%、約0.08%から約1.5%、約0.09%から約1%、約0.1%から約0.9%w/wの範囲、約0.001%から約10%、約0.01%から約5%、約0.02%から約4.5%、約0.03%から約4%、約0.04%から約3.5%、約0.05%から約3%、約0.06%から約2.5%、約0.07%から約2%、約0.08%から約1.5%、約0.09%から約1%、約0.1%から約0.9%w/vの範囲、または約0.001%から約10%、約0.01%から約5%、約0.02%から約4.5%、約0.03%から約4%、約0.04%から約3.5%、約0.05%から約3%、約0.06%から約2.5%、約0.07%から約2%、約0.08%から約1.5%、約0.09%から約1%、約0.1%から約0.9%v/vの範囲にある。

30

【0276】

本開示の実施形態で使用されるACVR1阻害剤またはその薬学的に許容される誘導体は、1種またはそれより多種のその他の治療剤の投与と同時に、前に、または後に、投与されてもよい。例えば、第1の治療剤（例えば、ACVR1阻害剤）を投与することができ、十分な期間の後に、第2の治療剤が投与される。そのような実施形態では、第1の治療剤と第2の治療剤の投与の間の期間は、「処置の中断」または「休日」と呼んでもよい。「処置の中断」または「休日」は、処置のサイクル間の期間を指してもよい。一部の実施形態では、そのような処置の中断または休日は、約12時間から約48時間に及ぶ。一部の実施形態では、そのような処置の中断または休日は、約18から約36時間に及ぶ。一部の実施形態では、そのような処置の中断または休日は、約24から約48時間に及ぶ。一部の実施形態では、処置の中断または休日は、約2から約10日間に及ぶ。一部の実施形態では、処置の中断または休日は、約3から約5日間に及ぶ。一部の実施形態では、処置の中断または休日は、約5から約9日間に及ぶ。一部の実施形態では、処置の中断または休日は、約7日である。様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、21日間連続し

40

50

て投与され、その後、7日間の処置の中断または休日が続く。一部の実施形態では、処置の中断または休日は、約30日である。様々な実施形態では、ACVR1阻害剤は、4週連続のサイクルで、サイクルの間、処置の中断または休日なしに、毎週投与される。当業者なら、一般的な技法および知識に基づいて、適切な投薬スケジュールを導き出すことができる。実施形態では、ACVR1阻害剤と、放射線療法および追加の治療剤のうちの1つまたは複数が、順次投与される。

【実施例】

【0277】

(実施例1)

例示的なACVR1阻害剤の試験

野生型および変異ACVR1の阻害

野生型ACVR1、FOP/DIPG変異R206H、およびDIPGに見出される2種の追加の変異キナーゼ(G328VおよびR258G)の、強力な生化学阻害を実証した化合物2を、標準アッセイ手順に従い試験した。

【0278】

簡単に言うと、カゼインをベースにした基質を調製した。それぞれのACVR1キナーゼを、基質混合物に添加し、温/冷33P-ATP(10 μM)を添加して、反応を開始した。次いで活性を、フィルター結合法で測定した。

【0279】

キナーゼに対するIC₅₀値を、以下の表3に列挙する。

【表3】

表3.

標的	化合物2 (IC ₅₀ nM)
ACVR1 野生型	4.5
ACVR1 R206H	3.8
ACVR1 R258G	51.6
ACVR1 G328V	13.8

SMAD1/5リン酸化の阻害

【0280】

SMADタンパク質は、TGFβ受容体の下流のシグナル伝達に関わる転写因子である。TGFβ受容体ALK2は、BMP2などの骨形成タンパク質によって活性化されたときにSMADをリン酸化し、それがSMAD核転座、転写開始、およびペプチドホルモンヘプシジンをコードするHAMPのような遺伝子の発現の増加をもたらす。したがって、ALK2を標的とする化合物は、BMP誘発性SMADリン酸化を阻害すべきである。化合物2の*in vitro*効力を評価するために、HepG2細胞に、様々な濃度の化合物2の存在下または存在しない状態で、ALK2配位子BMP2で刺激を与えた。図1に示される結果は、化合物2によるSMAD1/5リン酸化の明白な濃度依存的阻害(40

EC₅₀=162 nM)を明らかにする。

ヘプシジン発現の阻害

【0281】

化合物2の*in vitro*効力を評価するために、HepG2細胞を、様々な濃度の化合物2の存在下または存在しない状態で、ALK2配位子BMP-2で刺激し、得られたヘプシジン発現レベルをqPCRにより測定した。図2Aに示される結果は、化合物2によるヘプシジン転写の強力な用量応答性阻害(EC₅₀<1 nM)を明らかにする。基礎となるヘプシジン転写に対する影響も、測定し(BMP-2刺激がない状態で)、その結果を図2Bに示す。これらの実験条件下、化合物2は、用量に応答する手法でヘプシジン発現を阻害した(IC₅₀約100 nM)。

10

20

30

40

50

【0282】

テレピン油（TO）は、高いヘプシジンレベルを含む、マウスにおける関連のdip検査で急性炎症応答を誘発させることが公知である。本発明者らは、*in vivo*効力に関して試験化合物を評価するのに、このモデルを使用した（図3）。

【0283】

これらのデータは、化合物2による処置前および／または処置中に評価したときに、ヘプシジンが、価値ある予測的および／または予後的マーカーになり得ることを示唆する。DIPG細胞系に対する増殖アッセイ

【0284】

化合物2を、*in vitro*での、ACVR1変異体（G328V変異細胞系）および野生型DIPG細胞系に対する増殖アッセイで試験した。結果は、pSMAD1／5阻害アッセイで観察された値と同様に、変異細胞系に対する選択的活性を実施した。

（実施例2）

ACVR1阻害剤の薬力学的および毒性学試験

【0285】

DIPGに有効な処置であるために、化合物2は、脳に分布される必要があり、より重要なことは、脳の脳橋領域への非常に深い浸透を実現する必要がある。脳への化合物2の全体的な分布を評価するために、予備的な脳のPK調査を実施した。脳組織濃度は、脳への非常に良好な分布を示す（図4A）。計算されたPKパラメーターを、表4および表5に示す。

【表4】

表 4.

PK パラメーター	値
AUC _(inf) (hr*ng/mL)	758
AUC _(0-t) (hr*ng/mL)	750
C _{max} (ng/g)	691
T _{max} (h)	0.083
T _{1/2} (h)	1.23

【表5】

表 5.

PK パラメーター	値
AUC _(inf) (hr*ng/mL)	10336
AUC _(0-t) (hr*ng/mL)	10302
C _{max} (ng/g)	2742
T _{max} (h)	1.8
T _{1/2} (h)	2.57

【0286】

さらに、血漿中および脳組織中の化合物2の濃度の比較を行い、その結果は図4Bおよび表6にある。

【表 6】

表 6.

化合物 2	血漿*	脳
用量(mg/kg)	20	20
C _{max} (ng/mL または ng/g)	378	1,686
AUC (ng/mL・hr)または(ng/g・hr)	2,344	7,765

10

【0287】

脳内への化合物 2 の浸透をさらに探るため、別の調査を実施した。この調査では、マウスに、単回経口用量の化合物 2 を投与し、脳組織を、投薬の 1 および 2 時間後に収集した。化合物 2 の濃度は、MALDI-TOF 質量分析によって脳の組織切片で測定した。

【0288】

マウス脳細胞 1 グラムを、0.5 μg から 50 μg に及ぶ公知の濃度の化合物 2 と混合した。4 匹のマウスを、100 mg/kg で経口投与された化合物 2 で処置した。試料を、処置の前、ならびに処置の 1、2、および 4 時間後に採取した。次いで化合物 2 で処置したマウス模倣モデルおよび実際の試料を、一緒に分析した。

【0289】

追加の薬物動態および組織分布調査を実施して、複数のマウス臓器における化合物 2 の曝露を包括的に評価した。CD-1 オスマウスに、20 mg/kg、PO を、20 % ソルトールおよび 80 % 生理食塩液中に製剤化した化合物 2 と共に投薬した。血漿および臓器を、9 つの時点で収集し、薬物濃度を LC-MS/MS により決定した。化合物 2 は、収集された全ての組織で検出可能であり、組織の大部分は、血漿と比較して高い薬物濃度を実証した。結果は、脳および肝臓を含む、臨床上関連ある標的臓器での曝露を確認した（表 7）。

20

【表 7】

マウスにおける化合物 2 の組織分布(20mg/kg、PO)													
PK パラメータ	骨髄*	血漿*	脳	膀胱	脾臓	副腎	胃	肺	腸	腎臓	脾臓	肝臓	
C _{max} (ng/mL または/G)	240	378	1686	2221	10575	13812	17339	18259	20215	31074	36232	79864	
T _{max} (h)	4.5	1.0	3.2	3.0	3.2	1.3	0.5	1.3	1.8	2.3	6.0	0.8	
AUC _{Last} (ng*h/mL または/G)	1945	2344	7729	17386	53163	75782	32467	76622	51891	152492	406119	284827	
AUC _{0-?} (ng*h/mL または/G)	2023	2382	7756	17546	53297	76421	32717	76908	52421	152790	627382	286210	
半減期(h)	4.6	3.8	2.6	3.1	2.6	3.3	3.6	2.8	3.6	2.5	13.3	3.3	

注記: 結果は平均で表され、n=3 動物/群(離散的方法)*血漿および骨髄試料は、ng/mL として表した。

10

20

30

40

【0290】

化合物 2 遊離塩基を、ヒトで試験した。化合物 2 の経口薬物動態を、D I P G の処置に

50

関して1人のヒト患者で決定した。製剤は、遊離塩基化合物2であり、ゼラチンカプセルによって毎日、15日間、その後は20日間の休止期間であった。投薬を、ジュースに溶解することによって再開し、経鼻胃管を介して9日間投与した。公称用量は、240 mg / m² (PO)である。血液試料を、4つの時点で収集し、薬物濃度をLC-MS/MSによって決定する。

【0291】

経口により投薬された化合物2は吸収され、1人のヒトにおいて投薬後24時間で血漿中で検出され、ベースラインへの戻りが長期であった。追加のPKパラメーターを評価した。

【0292】

化合物2の薬物動態および毒性学を、ラットで試験した。化合物2の静脈内 (IV) および経口 (PO) 薬物動態を、絶食したメスSprague-Dawley (SD) ラットの血漿中で決定した。使用した製剤は、両方の投与経路に関して20%ソルトールおよび80%生理食塩液であった。公称用量は、2 mg / kg (IV) および20 mg / kg (PO) であった。試料は、8つの時点で採取し、薬物濃度をLC-MS/MSにより決定した。IVおよびPO投与に関する血漿中濃度を図5に示し、このデータからのPK計算を、表8に示す。

【表8】

表 8.

	化合物 2
用量(mg/kg)	20
C _{max} (ng/mL)	159
T _{max} (hr)	5.33
T _{1/2} (hr)	6.58
AUC (ng/mL·hr)	2519
経口バイオアベイラビリティ(%F)	60.8

【0293】

非GLP毒性学調査では、SDラットに、400、200、または100 mg / kg の、化合物2 HCl塩を20%ソルトールまたはビヒクル対照に溶かしたものを、7日間投与した。

(実施例3)

用量応答の比較試験

【0294】

7種の細胞系における細胞生存能力に対する化合物2の作用を調査した。50%阻害濃度 (IC₅₀) を、種々の試験物濃度でインキュベートした後に、CellTiter-Glo ルミネセンス細胞生存能力アッセイを使用して、選択された細胞系で決定した。

【0295】

細胞系を、9つの濃度の化合物2で3回処置し、シスプラチンを参照化合物として使用し、0.5% (v/v) DMSOを、ビヒクル対照として培養培地に添加した。

材料および試薬

一般的な細胞培養試薬およびプラスチック。

96ウェルフラットクリアボトムブラックポリスチレンTC処置マイクロプレート (Cat # 3340、Corning)。

バックシールブラック接着ボトムシール (Cat # 6005189、Perkin Elmer)。

CellTiter-Glo (登録商標) ルミネセンス細胞生存能力アッセイ (Ca

10

20

30

40

50

t. #. : G 7 5 7 2、P r o m e g a. - 2 0 °Cで保存)

基質は、96ウェルプレートでのアッセイ当たり100 µlでの、1,000回のアッセイに十分である。

以下を含む：

- ・ 1×100 mL C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 緩衝液
- ・ 1×バイアル C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 基質 (凍結乾燥)

試薬調製

C e l l T i t e r - G l o 緩衝液を解凍し、室温に対して平衡にして、その後に使用した。

凍結乾燥したC e l l T i t e r - G l o 基質を、室温に対して平衡にして、その後に使用した。 10

適切な体積 (100 mL) のC e l l T i t e r - G l o 緩衝液を、C e l l T i t e r - G l o 基質が入っている琥珀瓶に移して、凍結乾燥された酵素／基質混合物を元に戻した。これにより、C e l l T i t e r - G l o 試薬が形成された。

内容物を穏やかに攪拌し、渦を形成し、または反転させることにより混合して、均質な溶液を得た。

最大半量阻害濃度 I C ₅₀ の決定

対数的成長期間中に細胞を収集し、カウントスターを使用して細胞数をカウントした。

細胞濃度を、培養培地で3.33×10⁴細胞/mLに調節した。

90 µLの細胞懸濁液を、3つの96ウェルプレート (プレートAおよびB) に添加し、最終細胞密度を3×10³細胞/ウェルにした (細胞濃度は、データベースまたは密度最適化アッセイに従い調節される)。 20

T0読取りのプレートに関して：

10 µLの培養培地を、T0読取りのためにプレートAの各ウェルに添加した。

プレートおよびその内容物を、室温でおよそ30分間平衡にした。

黒色ステッカーをプレートの底部に配置して、光を遮断した。

100 µLのC e l l T i t e r - G l o を、各ウェルに添加した。

内容物を、2分間、オービタルシェーカーで混合して、細胞溶解物を誘発させた。

プレートを室温で10分間インキュベートさせて、ルミネッセンスシグナルを安定化させた。 30

ルミネッセンス (T0) を、E n V i s i o n マルチ標識リーダーを使用して記録した。

試験読取りのプレートに関して：

10×溶液 (作用濃度：10 µM) の試験物を、培地中に、3.16倍の連続希釈にして、10の用量レベルを実現した。

試験物および参照対照の両方の10 µL (10×) 薬物溶液を、プレートBの各ウェルに分取した (各薬物濃度ごとに3回) (培養培地中の溶媒最終濃度：0.5% [v/v]) 。

試験プレートBを72時間、5%CO₂を含む37°Cの加湿されたインキュベーター内でインキュベートし、次いでCTGアッセイを用いて測定した。 40

プレートおよびその内容物を、室温でおよそ30分間平衡にした。

黒色ステッカーをプレートの底部に配置して、光を遮断した。

100 µLのC e l l T i t e r - G l o を、各ウェルに添加した。

内容物を2分間、オービタルシェーカー上で混合して、細胞溶解物を誘発させた。

プレートを、室温で10分間インキュベートして、ルミネッセンスシグナルを安定化させた。

ルミネッセンスを記録した。

データ解析

【0296】

データを、G r a p h P a d P r i s m 5.0を使用して、グラフ表示した。 50

【0297】

絶対IC₅₀ (EC₅₀)を計算するために、用量応答曲線に、非線形回帰モデルを使用してS字状用量応答を当てはめた。生存率を計算するための式を以下に示し、絶対IC₅₀ (EC₅₀)を、GraphPad Prism 5.0によって作成された用量応答曲線に従って計算した。

【0298】

生存率(%) = (Lum試験物 - Lum培地対照) / (Lum非処置 - Lum培地対照) × 100%。

【0299】

図6Aは、IGR-OV1細胞系に関する用量応答曲線を示す。IGR-OV1は、ACVR1変異体(P455A)細胞系である。図6Bは、IGR-OV1(変異体ACVR1)細胞系の、C-33a、SK-OV-3、AN3-CA、CaSki、HeLa、およびHEC-1-A(野生型ACVR1)に対する結果の比較を示す。

10

(実施例4)

in vivo ジャーカット異種移植モデル

【0300】

異種移植モデルにおける腫瘍体積に対する化合物2の影響を調査した。動物を下記の条件で収容した：

動物を、調整された温度および明／暗サイクルで、換気されたマウスケージシステム(Animal Care Systems、Centennial、CO)に収容した。

20

温度：22.7～23.9℃

湿度：10%

寝藁：トウモロコシの穂軸(Animal Care Systems、1/4" 照射)

食餌：全体照射、大豆タンパク質なし、押出し成型済みのげっ歯類用食餌(Envigo、Cat. No: 2920X. CS)

水：RO水、随意

【0301】

ジャーカット細胞を、10% FBSが補われたRPMI 1640培地中で培養し、5% CO₂と共に37℃でインキュベートした。細胞を、週当たり2回または必要に応じて継代培養した。

30

【0302】

細胞を、無血清培地で洗浄し、次いで1:1の無血清培地：マトリゲル中に懸濁させた。注射体積は200 μLであった。マウスの後側腹に、1 × 10⁷ 細胞／マウスを皮下注射した。

【0303】

動物腫瘍体積および体重を測定し、毎週2回記録した。腫瘍体積が>100 mm³に達したら、処置を開始した。マウスを、腫瘍体積によって層別化して、類似の平均出発腫瘍体積を各動物ケージごとに得、次いで各ケージをランダムに選択して処置群に配置した。

【0304】

腫瘍体積測定を、長さ(最長直径)および幅(最長直径に直交する)の両方を測定するカリパスを使用して毎週2回行った。腫瘍体積は、L × W × W / 2として計算した。

40

【0305】

化合物2のHCl塩50 mg / kg (Qd)を、20% ソルトール、80% デキストロース(5% デキストロース溶液)中で製剤化して、マウスに投与した。結果を図7に示す。

(実施例5)

成人がんにおけるACVR1変異の分析

【0306】

ACVR1変異の遺伝子構造を分析して、どの変異が、構造(I)の化合物により処置

50

からの利益の前兆となり得るかを評価した。公的に利用可能な配列データベースおよび分析ツール、cBioPortal.orgを使用して、がん患者の組織におけるACVR1変異を分析した。結果を、様々ながんに関連した文献のACVR1の公知の変異または機能獲得活性と比較した。複数の変異がACVR1に見出された。FOPコミュニティは、ACVR1の異常な活性化を推進させる可能性がある変異を特定し理解するために、広範囲にわたる作業を行った。これらの変異は、L196P、R206H、Q207E、R258S、G328E/R、およびG356Dを含む。成人がんで特定されるACVR1変異は、公知のFOP変異のほとんどを含むが、未知の有意性のより少ない「ホットスポット」および多くの変化(alterations)を持つ、それらのACVR1変異プロファイルのさらなる多様性も実証する。複数のがんタイプにおけるこれらのまれな変異の調査の結果を、本明細書に提示する。

10

【0307】

生化学的調査は、細胞内ドメインでの変異が、ACVR1/ALK2キナーゼ活性に対する活性化作用を有する可能性があることを示す。公知の変異の多くは、受容体配位子に応答して受容体の活性を高める。図8に示されるように、化合物2は、様々な変異を有するALK2受容体の阻害において有効であった。

【0308】

cBioPortal.orgブラウザーを使用して、The Cancer Genome Atlas (TCGA) 汎がんおよびMemorial Sloan Kettering (MSK) IMPACTデータベースを、ACVR1における変異に関してプロブした。図9Aは、ACVR1変異の分布を示す、ロリポップダイアグラムを示し；ALK2活性の調整で役割を果たすと考えられる、グリシン-セリン調整ドメインおよびタンパク質キナーゼドメインにおけるいくつかの複製変異(ホットスポット)が含まれる。図9Bは、種々の成人腫瘍タイプ全体にわたって見出される、いくつかのタイプの染色体異常(変異、増幅、欠失、および融合)の分布を示す。図9Cは、ACVR1に遺伝子異常を持つ対象が、ACVR1の変化(ACVR1 alterations)がない対象と比較して、6か月短い生存時間を有することを示す、Kaplan-Meier曲線を示す。分析は、ACVR1の変異および融合に焦点を当てた。

20

【0309】

表9に示されるように、MSK ImpactおよびTCGAデータベース統計は、21289名の患者の集団から147名の固有対象に、ACVR1の全変異率0.69%が見出されたことを示す。

30

【表9】

表9.

数	カテゴリー
21912	全試料
21289	表された患者
158	変異
1	3つの変異を持つ患者
9	2つの変異を持つ患者
147	変異を持つ患者
0.69%	変異を持つ患者のパーセンテージ

40

【0310】

腫瘍タイプによる変異の分析は、ACVR1変異を有する147名の固有患者のうち、34%が婦人科系がんを有し、18%が胃腸がんを有し、14%が胸部がんを有し、13%が黒色腫を有し、6%が泌尿生殖器がんを有し、5%が神経がんを有し、4%が頭頸部がんを有し、3%がその他のがんを有し、2%が乳がんを有することを示した。

【0311】

50

表 10 は、アミノ酸の位置によって分類される上位の変異頻度を示す。

【表 10】

表10.

タンパク質の変化	カウント	公開	領域
R206H	9	R206H	GS
R375C/H	6	R375P	PK
S290L	5		
G356D	3	G356D	PK
A233V/S	3		
P465L/=	3		
G328V	2	G328V	PK
R258G/W	2	R258G/S	PK
A406G/S	2		
ACVR1-NFATC1	2		
E38Vfs*21	2		
E413K/Q	2		
G43D/S	2		
G50C/V	2		
G88D/V	2		
P159L/S	2		
P430L/S	2		
R147Q	2		
R307Q	2		
R335Q	2		
R380C/H	2		
R490H	2		
V162M	2		
X215_splice	2		
R202I	1	R202I	GS
G325E	1	R325A	PK

【0312】

合計で117の固有の変異が、使用したデータベースの腫瘍タイプ全体にわたって見出された。FOPおよびDIPGに関連したカノニカル変異の多くは、R206H、R375C/H、G356D、G328W/E/V/R、R258G/Wなどの様々な成人がんの中の同じ位置に見出された最も一般的な変異の中にあった。未知の有意性を持つ多くの新規な変異も検出され、がんにおいて役割を果たす可能性がある追加の遺伝的变化を示唆している。Mutation Assessor、SIFT、およびPolyPhen2アルゴリズムを使用したcBioPortal.orgからの影響評価を実施して、タンパク質機能に対する変異の影響を予測した。

【0313】

表11は、有害な影響があることがSIFTアルゴリズムにより予測された、データセットで特定されたACVR1変異を示す。SIFTアルゴリズムは、変異の55%が有害であり、変異の35%が許容され、変異の10%が未確認の影響を有すると予測した。

【表 1 1】

表11.

SIFT影響	データベース変異	文献の変異	タンパク質領域
有害	G238E/V	G328W/E/V/R	PK
有害	G325E	R325A	PK
有害	G356D	G356D	PK
有害	R202I	R202I	GS
有害	R206H	R206H	GS
有害	R258G/W	R258G/S	PK
有害	R375C/H	R375P	PK

10

【0 3 1 4】

表 1 2 は、損傷を与える可能性があることまたは損傷を与えそうであるという影響があることが Polyphen 2 アルゴリズムにより予測された、データセットで特定された ACVR1 変異を示す。Polyphen 2 アルゴリズムは、変異の 48% が損傷を与えそうである (probably damaging) という影響があり、変異の 10% が損傷を与える可能性がある (possibly damaging) という影響があり、変異の 31% が良性であり、変異の 11% が未確認の影響を有すると予測した。

【表 1 2】

表12.

20

Polyphen-2の影響	データベースの変異	文献の変異	タンパク質領域
損傷の可能性はある	R375C/H	R375P	PK
損傷を与えそうである	G325E	R325A	PK
損傷を与えそうである	G328E/V	G328W/E/V/R	PK
損傷を与えそうである	G356D	G356D	PK
損傷を与えそうである	R202I	R202I	GS
損傷を与えそうである	R206H	R206H	GS
損傷を与えそうである	R258G/W	R258G/S	PK

【0 3 1 5】

30

表 1 3 は、高い、中程度の、または低い影響を与えることが Mutation Assessor アルゴリズムにより予測された、データセットで特定された ACVR1 変異を示す。Mutation Assessor アルゴリズムは、変異の 8% が高い影響を与え、変異の 28% が中程度の影響を与え、変異の 35% が低い影響を与え、変異の 19% が中立的影響を与え、変異の 10% が定義されていない影響を与えることを予測した。

【表 1 3】

表13.

MA影響	データベースの変異	文献の変異	タンパク質領域
高	G356D	G356D	PK
中	G325E	R325A	PK
中	R202I	R202I	GS
中	R206H	R206H	GS
中	R258G/W	R258G/S	PK
低	R375C/H	R375P	PK
低	G328E/V	G328W/E/V/R	PK

40

【0 3 1 6】

これらのアルゴリズムは、カノニカル変異および固有の変異の両方が、タンパク質機能の影響を及ぼす可能性があることを示す。SIFT アルゴリズムを使用して、本発明者ら

50

の調査で見出された全てのカノニカル変異は、有害であると分類され、これはACVR1遺伝子の変異の活性化を予測するのに有用なツールになり得ることを示唆している。ある場合には、特定の部位での種々のアミノ酸置換は、変異の影響に対して種々の作用を有していた。これらの予測的アルゴリズムのさらなる調査は、保証されている。

【0317】

次に、特定のがんの亜型を、様々な解剖学的部位に関する最も一般的な変異または公知の活性化変異の存在に関して分析し、SIFT影響スコアを、がん亜型により算出した。

【0318】

婦人科系がん。婦人科系がんは、ほとんどの変異(43)の原因であり、FOPおよびDIPGに見出されるカノニカル変異の多くを含んでいた。SIFTアルゴリズムは、ACVR1変異および婦人科系がんを有する患者のうち(n=50)、患者の45%が有害な影響を持つ変異を有し、40%が許容される影響を持つ変異を有し、15%が定義されていない影響を持つ変異を有することを予測した。婦人科系がんのサブセットで特定された、公知の活性化および／または一般の変異を、表14に示す。

【表14】

表14.

タンパク質の変化	カウント	文献
R206H	8	R206H
R375C/H	4	R375P
G356D	3	G356D
P465L/=	3	
R147Q	2	
R258W	1	R258G/S
G328V	1	G328W/E/F//R
R202I	1	R202I

【0319】

胃腸がん。SIFTアルゴリズムは、ACVR1変異および胃腸がんを有する患者のうち(n=27)、患者の52%が有害な影響を与える変異を有し、40%が許容される影響を与える変異を有し、8%が、まだ定義されていない影響を与える変異を有することを予測した。胃腸がん下位集合で特定された公知の活性化および／または一般的な変異を、表15に示す。

【表15】

表15.

タンパク質の変化	カウント	文献
S290L	3	
A233S/V	2	
R375C	1	R375P

【0320】

胸部がん。SIFTアルゴリズムは、ACVR1変異および胸部がんを有する患者の中で(n=21)、変異の76%が有害な影響を与え、14%が許容される影響を与え、10%がまだ定義されていない影響を与えることを予測した。胸部がんで特定された公知の活性化および／または一般的な変異を、表16に示す。

【表16】

表16.

タンパク質の変化	カウント	文献
R380C/H	2	

【0321】

黒色腫。SIFTアルゴリズムは、ACVR1変異および黒色腫を有する患者のうち（ $n=19$ ）、患者の58%が有害な影響を与える変異を有し、32%が許容される影響を与える変異を有し、11%がまだ定義されていない影響を与える変異を有することを予測した。黒色腫の下位集合で特定された公知の活性化および／または一般的な変異を、表17に示す。

【表17】

表17.

タンパク質の変化	カウント	文献
P430L/S	2	
R375C	1	R375P

10

【0322】

神経がん。神経がんは、カノニカル変異の高い出現率（30%）を実証した。SIFTアルゴリズムは、ACVR1変異および神経がんを有する患者のうち（ $n=7$ ）、患者の100%が有害な影響を与える変異を有することを予測した。神経がんの下位集合で特定された公知の活性化および／または一般的な変異を、表18に示す。

【表18】

表18.

タンパク質の変化	カウント	文献
G328E	1	G328W/E/V/R
R206H	1	R206H
R258G	1	R258GS

20

（実施例6）

進行固形腫瘍を持つ患者に経口投与される式2の化合物の、ヒト初回調査のための臨床試験調査の設計

【0323】

試験のIa相部分は、進行または漸進固形腫瘍を持つ患者に関して、3+3修正用量漸増を含む。投薬は、体表面積に基づいて計算され、投薬は、28日の処置サイクルで連続21日間、行われる。最大20名の対象が登録される。アーカイブ組織は、試験のIa相部分に登録された患者の遺伝子検査が要求され、次世代配列決定がアーカイブ組織に関して行われて、ACVR1変異状態を決定する。

30

【0324】

最大耐量の決定の後、追加の対象を試験のIb相部分に登録する。登録された患者は、進行転移または漸進固形腫瘍の、組織的に確認された診断を有する。登録された患者は、それらの状態に臨床上的利益を提供することが公知である確立された治療に対して、効果がなくまたは不寛容にもなる。Ib相部分では、投薬は、体表面積に基づいて計算され、投薬は、28日の処置サイクルで連続21日にわたり行われる。アーカイブ組織には、試験のIb相部分に登録された患者の遺伝子検査が要求され、次世代配列決定が、ACVR1変異状態を決定するのにアーカイブ組織で行われる。

40

【0325】

代替レジメンは、化合物2の効力および半減期に基づき、週に1回である。他の代替レジメンは、週当たり2用量、週当たり3用量、週当たり4用量、週当たり5用量、または週当たり6用量である。そのようなレジメンのそれぞれは、4週で1サイクルの投薬を含む。したがって1つのレジメンは、4週サイクルにわたって毎週1回であり、休日なしで毎週の連続投薬をもたらす得る。代替のサイクルは、1またはそれより多くの休日を含み、例えば投薬が3週間でありかつ休日が1週間、投薬が2週間でありかつ休日が2週間、投薬が1週間でありかつ休日が3週間、あるいは投薬の週と休日の週が交互にあり、即ち投薬が1週間でありかつ休日が1週間であり、または投薬が隔週である。これらの実施形

50

態の全てに関し、化合物 2 の用量は、平準であっても上昇してもよい。ある開始用量は、約 24 から 30 mg の範囲であってもよい。ある開始用量、または上昇用量は、約 48 から 60 mg の範囲であってもよい。追加の上昇用量は、約 72 から 90 mg および約 96 から 120 mg の範囲であってもよい。一実施形態では、開始用量は、毎週約 60 mg であってもよく、この値は維持されるか、または毎週約 90 mg まで上昇させる。約 90 mg の 1 週用量は、維持されてもよく、毎週約 120 mg まで上昇させてもよい。

(実施例 7)

経口固体製剤

【0326】

化合物 2 の塩酸塩を、3つの経口用量力価（5、25、および 125 mg 用量 [遊離塩基に対する]）に製剤化した。活性医薬成分の増大した量を、3種の類似したブレンドに製剤化した。表 19 を参照されたい。生成物を、ブレンド中に一般的な賦形剤を使用して、即時放出用に製剤化した。薬物を、# 3、硬質ゼラチンカプセルに入れた。

【表 19】

表 19:

ブレンド中の賦形剤、5、25、および 125mg 力価カプセル

賦形剤	目的
微結晶性セルロース	希釈剤
ラクトース水和物	希釈剤
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤

(実施例 8)

経口液体製剤

【0327】

D I P G 療法に向けた小児集団を考慮して、例えば錠剤またはカプセル形態ではなく、経口液体製剤が化合物 2 用に開発された。化合物 2 は苦味が際立ち、したがって液体製剤は、かなりの分析および評価を必要とした。

【0328】

まず、表 20 に記載されるように、様々な賦形剤を、緩衝剤として、保存条件下でスクリーニングした（初期、60℃ 1、2、4 W、40℃ 2、4 W、5、25℃ 4 W）。

【表 20】

表 20

緩衝剤

pH	緩衝液	API 濃度
3.0 / 4.0 / 5.0	25mM クエン酸緩衝剤	10mg/mL
	10mM クエン酸緩衝剤	
	25mM 酒石酸緩衝剤	
	10mM 酒石酸緩衝剤	
	25mM リンゴ酸緩衝剤	
	10mM リンゴ酸緩衝剤	
	25mM 酢酸緩衝剤	
	10mM 酢酸緩衝剤	

【0329】

賦形剤を、沈殿および分解不純物に関してスクリーニングした。沈殿物に関し、pH 3の条件では変化がほとんど観察されなかったが、沈殿は、pH 4およびpH 5の条件で多くの試料に見出された。不純物に関し、分解はpH依存性であるように見え、pH 5およびpH 4は、pH 3よりも多くの分解を引き起こした。最も少ない分解は、pH 3で、10 mM リンゴ酸緩衝剤において観察された。リンゴ酸緩衝剤は、他の試験された緩衝剤と比較して、より化学的および物理化学的に安定であった。

【0330】

次に、表 21 に記載されるように、様々な賦形剤を、保存条件下で保存剤としてスクリーニングし（初期、60℃ 1、2、4 W、40℃ 2、4 W、25℃ 4 W、5℃ 4 W）、各試料の pH は、化合物 2 の溶解後に NaOH または HCl で、目標 pH に調節した。

【表 21】

表 21
保存剤

保存剤	濃度	緩衝剤	API 濃度
安息香酸	0.2%	10mM クエン酸緩衝剤(pH3)	10mg/mL
安息香酸ナトリウム	0.2%		
メチルパラヒドロキシ-ベンゾエート	0.2%		
プロピルパラヒドロキシ-ベンゾエート	0.05%		
プロピレングリコール	5.0%		
安息香酸	0.2%	10mM リンゴ酸緩衝剤(pH3)	
安息香酸ナトリウム	0.2%		
メチルパラヒドロキシ-ベンゾエート	0.2%		
プロピルパラヒドロキシ-ベンゾエート	0.05%		
プロピレングリコール	5.0%		

【0331】

賦形剤を、沈殿および分解不純物に関してスクリーニングした。沈殿は、クエン酸およびリンゴ酸緩衝剤中に安息香酸ナトリウムを含有する試料で見出された。分解に関し、保存剤は大きな差を実証しなかったが、プロピレングリコールは、最小限の分解をもたらすようであった。安息香酸は、酸性条件下でのその化学的安定性および保存効果に基づいて、保存剤の中で最も適切と考えられた。

【0332】

次に、表 22 に記載されるように、様々な賦形剤を、保存条件下で矯味剤としてスクリーニングし（初期、60℃ 1、2、4 W、40℃ 2、4 W、25℃ 4 W、5℃ 4 W）、各試料の pH は、化合物 2 の溶解後に NaOH または HCl で目標 pH に調節した。

【表 2 2】

表 22

矯味剤	濃度	緩衝剤	API 濃度
スクラロース	0.1%	10mM クエン酸緩衝剤 (pH3)	10mg/mL
	1.0%		
グリセリン	10%		
	50%		
HP- β -シクロデキストリン	1.0%		
	15%		
スクラロース	0.1%	10mM リンゴ酸緩衝剤 (pH3)	
	1.0%		
グリセリン	10%		
	50%		
HP- β -シクロデキストリン	1.0%		
	15%		

10

【0 3 3 3】

20

賦形剤を、沈殿および分解不純物に関してスクリーニングした。沈殿に関し、グリセリンは最小限の沈殿をもたらしたが、賦形剤全体は、ほぼ類似しているようであった。分解に関し、グリセリンは最小限の分解をもたらしたが、賦形剤全体は、ほぼ類似しているようであった。スクリーニングの結果は、好ましい薬剤を生成せず、したがって *in vitro* 官能調査は、矯味剤の全ての間で行った。味覚センサーに関する詳細な情報は、Insent（商標）の製造業者、Intelligent Sensor Technology, Inc. から、例えば <http://www.insent.co.jp/en/index.html> から見出すことができる。Tahara および Toko によって刊行された概説論文、Electronic Tongues - A Review, IEEE Sensors Journal, Volume 13, No. 8, pp 3001-11, 2013年8月を、さらに参照することができる。これらのそれぞれは、味覚センサー技術に関して、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0 3 3 4】

表 2 3 は、*in vitro* 官能調査で調査された試験試料を提供し、「相対値」および「CPA 値」により苦味を推定し、次いで試験試料のそれぞれに関してキニン濃度に変換した。

【表 2 3】

表 23

試料 No.	矯味剤/濃度		緩衝剤	API 濃度
1	—	—	10mM リンゴ酸緩 衝剤	10 mg/mL
2	グリセリン	10 %		
3		20 %		
4		50 %		
5	HP- β -CD	5 %		
6		15 %		
7	グリセリン	50 %		
	スクラロース	0.1 %		
8	HP- β -CD	15 %		
	スクラロース	0.1 %		

10

【0 3 3 5】

試験の結果を図 1 0 に提示する。キニン閾値は約 0. 03 mM (3. 0 0 E - 0 2) である。スクラロースなどの人工甘味料による苦味のマスキングは、「官能性マスキング」であると考えられ、したがってセンサー出力が不十分である。しかし、溶液中の人工甘味料濃度が公知である場合、どの程度苦味が抑制されるかに関する予測値およびその時の実際のセンサー出力を、計算することが可能である。センサー応答に基づけば、1 5 % HP- β -CD / 0. 1 % スクラロースは矯味能力を有する。

20

【0 3 3 6】

表 2 4 は、i n v i t r o 官能性調査における、第 2 の組の試験試料調査を提供する。

。

【表 2 4】

表 24

試料 No.	矯味剤/濃度		緩衝剤	API 濃度
1	—		10mM リンゴ酸緩衝剤	10 mg/mL
2	HP-β-CD スクラロース	10 % 0.1%		
3	HP-β-CD スクラロース	15 % 0.1%		
4	α-CD スクラロース	1 % 0.1%		
5	α-CD スクラロース	2 % 0.1%		
6	β-CD スクラロース	1 % 0.1%		
7	β-CD スクラロース	1.5 % 0.1 %		
8	—		リンゴジュース	1 mg/mL
9	—			10 mg/mL

【0 3 3 7】

試験の結果を図 1 1 に提示する。センサー応答に基づけば、1 5 % H P - β - C D / 0 . 1 % スクラロースは、矯味能力を有する。

【0 3 3 8】

保存有効性の調査は、そのようなプロトコルに関して参照により本明細書に組み込まれる U S P 4 0 を参照して実施した。全てのプロトタイプ製剤は、カテゴリー 3 の生成物に必要とされる抗菌剤の有効性の基準に合格した。しかし、*Aspergillus brasiliensis* の生菌数がモニタリングされ、したがって追加の製剤調査および保存試験を行った。この場合も、U S P 4 0 を参照する。製剤を、表 2 5 に記載する。

【表 2 5】

表 25

試料	1	2	3	4	5	6	7	8	9
化合物 2	10 mg/mL								
HP-β-CD	15%								
スクラロース	0.1%								
安息香酸	0.20%		0.30%						
p-ヒドロキシベン ゾエート	-	0.18	-	-	-	0.18	0.18		
プロピル-p-ヒドロ キシベンゾエート	-	0.02	-	-	-	-	0.02		
pH	3	3	3	2	1	3	3	2	1

【0 3 3 9】

全てのプロトタイプ製剤は、カテゴリ 3 の生成物に必要とされる抗菌剤の有効性の 14 日および 28 日の基準に合格した。保存有効性は、pH 依存的であることが見出された。0.2%安息香酸および pH 2 を有する製剤は、より良好な保存効果をもたらすと考えられる。

【0340】

経口液体製剤の一実施形態を、表 26 に記述する。

【表 26】

表 26

成分	濃度
化合物 2	10mg/mL
リンゴ酸	10mM
HP- β -CD	15%
スクラロース	0.1%
安息香酸	0.2%
HCl により調節された pH	2

10

【0341】

経口液体製剤に関する代替の実施形態を、表 27 に記載する。

【表 27】

表 27

成分	機能	表 26 1mL 当たりの量	代替の実施形態 (範囲)	代替の実施形態 (例)
化合物 2	活性成分	10 mg	N/A	10 mg
DL-リンゴ酸	緩衝剤	1.341 mg	0-6.705 mg	1.341 mg
HP- β -CD	矯味剤	150 mg	0-300 mg	150 mg
スクラロース	甘味剤	1.0 mg	0-2.0 mg	1.0 mg
安息香酸	保存剤	2.0 mg	0-3.0 mg	n/a
塩酸	pH 調節	適正用量	適正用量	適正用量
滅菌精製水	溶媒	1mL まで	0.5-5.0 mL	1mL まで
pH		2.0	2.0-3.5	3.0

30

(実施例 9)

塩評価および多形スクリーン

40

【0342】

塩スクリーニングは、塩形態が遊離塩基形態に勝る利益を提供し得るか否かを評定するために、塩基性化合物、化合物 2 を評価した。特定された任意の適切な塩候補では、予備多形スクリーニングを、その多形リスクを評価するために行うと考えられる。

概要

【0343】

塩スクリーニングは、10種の酸（2モル比のHCl）および3種の溶媒系を使用して、33の条件下で行った。スクリーニング試験の全てから、合計で12の結晶質ヒットを単離し、X線粉末回折（XRPD）、熱重量分析（TGA）、および示差走査熱量測定（DSC）によって特徴付けた。塩ヒットの化学量論比は、プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR）によって特徴付けた。

50

MR) または高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) をイオンクロマトグラフィー (IC) と組み合わせたものによって決定された。ヒットの物理的性質に基づいて、無水 HCl 塩形態 A およびフマル酸塩形態 A を、評価用の塩の先例として選択した。

【0344】

HCl 塩形態 A およびフマル酸塩形態 A の塩の先例を、300 mg の規模に調製し、吸湿性、pH 2、5、および 7 の緩衝剤中の動力学的溶解度、および 40 °C / 75 % RH の下での固体状態溶解度を、1 週間評価した。評価結果により示されるように (遊離塩基形態 A を参照として使用して) :

a) 遊離塩基形態 A、HCl 塩形態 A、およびフマル酸塩形態 A は全て、DVS 試験後に形態変化のない状態でわずかに吸湿性があった ;

b) 遊離塩基形態 A と比較すると、HCl 塩形態 A は、pH 2、5、および 7 の緩衝剤中で、増大した溶解度を示し、不均化が、pH 7 の緩衝剤中で観察された。フマル酸塩形態 A は、形態変化が観察された状態で、pH 2 および 5 の緩衝剤中で低下した溶解度を示したが、増大した溶解度は、形態変化がない状態で、pH 7 の緩衝剤中で観察された ; そして

c) 遊離塩基形態 A、HCl 塩形態 A、およびフマル酸塩形態 A は全て、40 °C / 75 % RH の下で 1 週間、良好な物理化学的性質を示した。特徴付けおよび評価の結果を、表 28 にまとめる。

【0345】

収集された結果に基づけば、HCl 塩形態 A は、好ましい候補形態である。したがって、多形評価調査は、HCl 塩 (モノ) で行った。HCl 塩形態 A で開始して、予備多形スクリーニングを、スラリー変換、蒸発、低速冷却、および逆溶剤添加の種々の方法を使用して、32 の条件下で実施した。XRPD 比較に基づき、HCl 塩形態 A とは別に、5 つの追加の結晶質形態 (HCl 塩形態 C ~ G) がスクリーニングから得られ、TGA および DSC によって特徴付けた。調査結果に基づき、HCl 塩形態 A および C は、それぞれ無水物および水和物であると推測された。蒸発による HCl 塩形態 D および E の再調製は、それぞれ HCl 塩形態 C + D および C + E を含有する混合物をもたらした。混合物の ¹H

NMR および加熱実験の結果、HCl 塩形態 D および E は、水和物であってもよい。限られた量の材料に起因して、潜在的な HCl 塩形態 F および G は特定されなかった。塩および多形スクリーニングの両方から得られた HCl 塩形態の詳細な特徴付けデータおよび XRPD オーバーレイを、表 29 A、図 12、ならびに図 13 A および 13 B にまとめる。図 12 は、HCl 塩形態 A の XRPD パターンを示す。図 13 A は、HCl 塩結晶形態 A、C、D、および E のオーバーレイを示す。図 13 B は、形態 B、F、および G を示す。各形態を「タイプ」と呼んでもよく、それらの用語は同義で使用される。

10

20

30

【表 28】

表 28

塩の先例および遊離塩基の特徴付けおよび評価概要

塩形態 (バッチ No.)	遊離塩基形態 A (812608-05-A)	HCl 塩形態 A (812608-12-A)	フマル酸塩形態 A (812608-12-B)
化学量論 (酸/遊離塩基)	—	0.97 (IC/HPLC による)	0.94 (¹ H NMR による)
酸の安全性クラス	—	I	I
HPLC 純度 (面積%)	99.17	99.63	99.43
推測される形態	無水物	無水物	無水物
重量損失(%)	1.8	1.7	1.0
吸熱(°C、ピーク)	200.2	198.9*, 218.0, 275.9	228.5, 233.9
吸湿性(%)**	わずかに吸湿性がある (0.60)	わずかに吸湿性がある (0.86)	わずかに吸湿性がある (1.04)
動力学的溶解度	遊離塩基形態 A と比較して、HCl 形態 A は、pH2、5 および 7 の緩衝剤中で増大した溶解度を示した；フマル酸塩形態 A は、pH2 および 5 の緩衝剤中で低下した溶解度を示したが、pH7 の緩衝剤中では増大した溶解度を示した。		
固体状態安定性	40°C/75%RH の下で、少なくとも 1 週間、良好な物理化学的性質		

—：入手できなかった

*：残された非常に少量の遊離塩基形態 A によって引き起こされ得る

**：25°C/80%RH での水摂取に基づく：非常に吸湿性がある—>15%、吸湿性がある—2~15%、僅かに吸湿性がある—0.2~2%、非吸湿性—<0.2%

【表 29A】

表 29A

HCl 塩形態の特徴付け

結晶形態	試料 ID	TGA での重量損失(%)	DSC での吸熱 (°C、ピーク)	化学量論 (酸/FB)*	推測形態
形態 A	812608-16-A	2.0	223.5, 276.4	1.01	無水物
形態 C	812608-21-A2	3.1	98.8, 267.5, 275.5	1.01**	水和物
形態 D	812608-23-A2	2.4	99.4, 157.1, 276.4	1.02**	おそらく 水和物
形態 E	812608-23-A5	13.5	105.8, 273.6	—	
形態 B	812608-08-C2	8.1	102.2, 144.6, 240.0, 281.6	1.71	明らかにされ ていない
形態 F	812608-23-A6_C	7.3	120.6, 274.7	—	
形態 G	812608-21-A3_C	8.9	117.3, 169.7, 273.3	—	

*：化学量論比は、HPLC/IC によって決定された。**：試料は、蒸発によって得られた。

—：試料の限られた量に起因して測定されていない。

【 0 3 4 6 】

記述されるように、図 1 2 は、H C l 塩形態 A の X R P D パターンを示す。形態 A に関する X R P D の表形式は、表 2 9 B にあるとおりであり、誤差範囲±は、当業者に理解されるように約 0 . 2 ° 2 θ と記述される：

【表 2 9 B - 1 】

表 29B
化合物 2 HCl 塩形態 A

位置[° 2 θ]	高さ[cts]	面積[cts ° 2 θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
3.9059	298.79	37.70	22.62205	2.85
6.7125	2201.43	222.23	13.16854	20.97
8.8145	454.58	51.63	10.03229	4.33
10.1413	1672.42	211.04	8.72261	15.93
11.0558	561.23	70.82	8.00302	5.35
12.7048	1080.46	136.34	6.96775	10.29
13.5347	6642.71	922.04	6.54234	63.28
13.8769	1131.77	142.81	6.38178	10.78
14.1755	1620.14	224.88	6.24800	15.43
15.1840	3546.33	537.00	5.83520	33.78
15.8491	5585.02	775.23	5.59182	53.21
16.1455	8599.25	1193.62	5.48981	81.92
17.2245	162.88	26.72	5.14828	1.55
17.6770	2882.25	436.44	5.01749	27.46
18.3807	2578.71	390.48	4.82696	24.57
19.2499	1100.51	166.64	4.61093	10.48
19.7721	9580.62	1450.74	4.49032	91.27
20.2054	5072.51	896.12	4.39499	48.32
20.8140	3168.56	399.83	4.26782	30.19
20.9432	2000.42	227.18	4.24178	19.06
22.0018	366.67	64.72	4.04003	3.49
22.6847	604.86	76.32	3.91994	5.76
23.9816	1024.54	181.00	3.71080	9.76
24.4538	531.66	80.51	3.64021	5.06
24.9644	2159.45	326.99	3.56690	20.57
25.5118	4541.08	802.23	3.49160	43.26

10

20

30

【表 29B-2】

位置[° 2θ]	高さ[cts]	面積[cts ° 2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
26.1922	763.31	86.69	3.40242	7.27
26.7501	1326.52	200.87	3.33272	12.64
27.2385	10497.03	1854.42	3.27406	100.0
28.1817	2992.14	528.60	3.16659	28.50
28.5514	789.98	109.65	3.12642	7.53
28.8497	599.52	90.78	3.09477	5.71
29.6008	1378.42	260.91	3.01793	13.13
30.4479	633.83	103.97	2.93586	6.04
31.0671	347.19	52.57	2.87875	3.31
31.9977	365.28	92.19	2.79712	3.48
32.4347	376.35	80.73	2.76042	3.59
33.3026	174.88	26.48	2.69045	1.67
33.6159	293.68	44.47	2.66608	2.80
34.0326	123.70	18.73	2.63439	1.18
34.7780	211.12	42.62	2.57961	2.01
35.5705	123.93	25.02	2.52394	1.18
36.6319	310.89	86.31	2.45321	2.96
37.4707	246.78	43.60	2.40020	2.35
38.1695	235.29	71.26	2.35785	2.24
40.1011	135.41	34.18	2.24862	1.29
40.7471	678.30	77.03	2.21445	6.46
41.2836	367.58	74.21	2.18690	3.50
41.9985	284.08	64.53	2.15132	2.71
43.6795	124.43	31.40	2.07234	1.19
44.5269	137.92	34.81	2.03485	1.31
45.4240	143.20	36.14	1.99673	1.36
46.4339	166.33	58.77	1.95563	1.58
47.3800	176.53	53.46	1.91877	1.68

10

20

30

【0347】

化合物2の予備塩スクリーニングおよびHCl塩（モノ）の多形スクリーニングの結果、モノHCl塩形態Aは、さらなる開発に好ましい候補である。

詳細：塩スクリーニングおよび塩の先例の再調製

【0348】

推定pKa値7.5および5.1、ならびに遊離塩基（812608-05-A）の室温（室温、25±3℃）での近似溶解度に従い、10種の塩形成剤および3種の溶媒系をスクリーニングに使用した。遊離塩基（約15mg）に、選択された溶媒をガラスバイアル内で分散させ、対応する塩形成剤を、1：1のモル電荷比（HCl／遊離塩基の場合、1：1および2：1の両方の2つの比を使用した）。遊離塩基と酸との混合物を、室温で3.5日間攪拌した。より多くの固体ヒットを得るために、得られた透明溶液（812608-08-B0／B5／B10）を5℃に移し、さらに2.5日間攪拌した。最後に、812608-08-B0／B10の透明溶液に、n-ヘプタンを0.5mL添加し、5℃でさらに2日間攪拌した。

40

【0349】

50

得られた固形分の全てを単離し、50℃で2.5時間乾燥した後にXRPDにより分析した。表30にまとめたように、合計で12の結晶質のヒットが得られ、XRPD、TGA、およびDSCにより特徴付け、その化学量論量を¹H NMRまたはHPLC/ICにより決定した。特徴付けデータを、表31にまとめた。

【表30】

表 30
塩スクリーニング結果の概要

溶媒 酸		A EtOH	B THF	C EtOAc
0	ブランク	FB 形態 A	FB 形態 A	FB 形態 A
1	HCl (1:1)	HCl 塩形態 A	HCl 塩形態 A	HCl 塩形態 A
2	HCl (2:1)	HCl 塩形態 B	FB 形態 A+ HCl 塩形態 A+ HCl 塩形態 B	HCl 塩形態 B
3	H ₂ SO ₄	硫酸塩形態 A	非晶質	非晶質
4	H ₃ PO ₄	非晶質	リン酸塩形態 A	非晶質
5	コハク酸	FB 形態 A	コハク酸塩形態 A	FB 形態 A
6	フマル酸	フマル酸塩 形態 A	フマル酸塩 形態 A	フマル酸塩 形態 A
7	クエン酸	黄色ゲル	FB 形態 A	FB 形態 A
8	マレイン酸	マレイン酸塩 形態 A	マレイン酸塩 形態 B	マレイン酸塩 形態 C
9	L-酒石酸	非晶質	非晶質	酒石酸塩形態 A
10	馬尿酸	FB 形態 A	馬尿酸塩形態 A	馬尿酸塩形態 A
11	L-リンゴ酸	リンゴ酸塩形態 A	黄色ゲル	FB 形態 A

F B : 遊離塩基

【表 3 1】

表 31
結晶質ヒットの特徴付けの概要

ヒット		試料 ID	Wt 損失 (TGA, %)	吸熱 (DSC、 ℃、ピーク)	モル比 (酸/塩基)
HCl 塩	形態 A	812608-08-A1	1.2	227.0, 276.2	1.00
	形態 B	812608-08-C2	8.1	102.2, 144.6, 240.0, 281.6	1.71
硫酸塩 *	形態 A	812608-08-A3	7.9	62.6, 98.1, 128.1, 132.6, 135.0	3.00
リン酸塩	形態 A	812608-08-B4	3.9	137.7, 193.9, 209.1, 221.3	1.44
コハク酸塩	形態 A	812608-08-B5	8.4	92.1, 195.0	1.30
フマル酸塩	形態 A	812608-08-A6	1.3	229.7, 234.6	0.91
マレイン酸塩	形態 A	812608-08-A8	3.5	132.8, 167.4	0.82
	形態 B	812608-08-B8	2.0	126.8, 170.3	0.84
	形態 C	812608-08-C8	3.0	74.7, 126.9, 141.8	0.84
酒石酸塩	形態 A	812608-08-C9	4.9	66.4, 206.8	1.11
馬尿酸塩	形態 A	812608-08-C10	0.4	155.6, 162.2	1.05
リンゴ酸塩	形態 A	812608-08-A11	3.7	71.7, 161.8	1.07

*：黄色粉末は、硫酸塩に関して 99.61 面積%の HPLC 純度により得られ、その他のヒット全ては白色粉末であった。

塩の先例の再調製および特徴付け

【0350】

特徴付けの結果に基づき、2つの塩の先例（HCl 塩形態 A およびフマル酸塩形態 A）は、塩の先例として認められ、数百ミリグラムまで再調製された。選択基準には：1）明らかな非晶質ハロがない、鋭い XRPD ピーク、2）TGA における、無視できるほどの重量損失、3）DSC における鋭い融解ピークを持つ、正味の熱事象が含まれるが、これらに限定するものではない。詳細な調製手順を表 32 に記述し、特徴付けデータを上記表 28 にまとめた。

10

20

30

【表 3 2】

表 32
塩の先例の調製手順

結晶形態	調製手順
HCl 塩形態 A (812608-12-A)	53.2 μL の HCl を、20mL のガラスバイアル内で、5.0mL の EtOH に添加する。 300.2mg の遊離塩基を 20mL のガラスバイアル内に計量し、5.0mL の EtOH を添加する。懸濁液が得られた。 - 酸ストック溶液を、20mL バイアル内にピペット分取し、室温で磁気攪拌する。 - 約 5mg の HCl 塩形態 A 種晶(812608-08-A1)を添加する。 1 日攪拌した後に XRPD のためにサンプリングし、そのパターンが HCl 塩形態 A に一致する。 - 得られた懸濁液を遠心分離し、湿潤ケーキを 50℃で 2.5 時間乾燥する。 - 固形分 255.4mg を収集し、その収率は約 79.8%である。
フマル酸塩形態 A (812608-12-B)	74.7mg のフマル酸を、20mL のガラスバイアル内に計量し、5.0mL の EtOH を添加する。透明溶液が得られた。 300.6mg の遊離塩基を、20mL のガラスバイアル内に計量し、5.0mL の EtOH を添加する。懸濁液が得られた。 - 酸溶液を、20mL のバイアルに添加し、室温で磁気攪拌する。 - 約 5mg のフマル酸塩形態 A 種晶(812608-08-A6)を添加する。 1 日攪拌した後に XRPD のためにサンプリングし、そのパターンがフマル酸塩形態 A に一致する。 - 得られた懸濁液を遠心分離し、湿潤ケーキを 50℃で 2.5 時間乾燥する。 - 固形分 300.1mg を収集し、その収率は約 80.0%である。

H C l 塩形態 A

【 0 3 5 1 】

H C l 塩形態 A は、図 1 4 の X R P D 結果により明らかなように、首尾良く再調製された。図 1 5 の T G A および D S C データによれば、試料は、1 5 0 °C まで 1 . 7 % の重量損失を示し、3 つの吸熱を 1 9 6 . 2 、 2 1 4 . 8 、 および 2 7 4 . 0 °C (開始温度) で示した。1 9 6 . 2 °C での小さい吸熱は、残された非常に少量の遊離塩基形態 A の融解によって引き起こされ得る。図 1 6 に示されるように、H C l 塩形態 A 試料を 2 1 8 °C まで加熱した後、冷却中に 2 0 2 . 0 °C 付近で発熱が観察され、加熱後に得られた試料の D S C は依然として、2 1 3 . 8 および 2 7 3 . 9 °C (開始温度) で吸熱を示した。試料を 2 1 8 °C まで加熱し、元の室温に冷却し、周囲条件に曝露した後に形態変化が観察されなかったという事実と組み合わせて、2 1 3 . 8 °C でのシグナルは、形態転移によって引き起こされることが推測された。化学量論比を、H P L C / I C によって 0 . 9 7 (酸 / 塩基) と決定した。1 5 0 °C の前の、限られた段階的な T G A 重量損失、および 1 9 0 °C の前の D S C における非有意な熱事象が観察されたので、試料は、無水 H C l 塩であることが

推測される。

フマル酸塩形態 A

【0352】

フマル酸塩形態 A を、フマル酸塩形態 A バッチの XRPD オーバーレイを示す図 17 の、XRPD 結果により明らかなように、首尾良く再調製した。図 18 の TGA および DSC データによれば、試料は、150℃まで 1.0%の重量損失を示し、228.5 および 233.9℃（ピーク温度）で 2 つの吸熱を示した。化学量論比は、¹H NMR（図 19）により 0.94（酸／塩基）と決定され、限られた EtOH 残留物が検出された（約 1.6%）。150℃前の限られた TGA 重量損失、200℃前の DSC における非有意な熱事象、および限られた溶媒残留物が観察されたので、試料は無水フマル酸塩と推測される。

10

塩の先例の評価

【0353】

吸湿性、動力学溶解度、および固体状態安定性に関するさらなる評価調査を、遊離塩基形態 A を参照として使用して、2 つの塩の先例の物理化学的性質をより良く理解するために実施した。

吸湿性

【0354】

DVS 等温線プロットを、25℃で収集して、湿度の関数としての固体状態安定性を調査した。無水試料の全てを、0%RHで事前に平衡にして、未結合溶媒または水を除去した後、開始した。80%RHまで 0.60～1.04%の水の取り込みにより明らかなように、遊離塩基形態 A と、2 つの塩形態の両方とは、わずかに吸湿性があり、DVS 評価後に固体状態変化は観察されなかった（図 20A、20B、20C、20D、20E、および 20F）。

20

【0355】

水の取り込みの有意な増加（4.56%）は、95%RHでフマル酸塩タイプ A に関して観察されたが、HCl 塩タイプ A では、わずか 1.40%の水の取り込みが 95%RH で観察された。

動力学溶解度

【0356】

2 種の塩の先例の動力学溶解度を、pH 2、5、および 7 の緩衝剤中で測定して、遊離塩基形態 A（812608-05-A）を対照として使用してそれらの溶解度および不均化リスクを評価した。溶解度試料の全て（初期固体負荷は約 10 mg/mL）を、ローリングインキュベーター上で 25 rpm の速度でローリングさせたままにし、それぞれ室温（19±3℃）で、1、2、4、および 24 時間でサンプリングした。遠心分離後、上澄みを HPLC および pH 試験用に収集し、湿潤ケーキを XRPD 特徴付け用に収集した。透明溶液が得られた場合、正確な濃度を溶液に関して測定した。

30

【0357】

結果を表 33A にまとめ、動力学溶解度プロファイルを図 21 に示す（破線は、透明溶液が得られたことを示す）。遊離塩基形態 A と比較すると、HCl 塩形態 A は、pH 2、5、および 7 の緩衝剤中で増大した溶解度を示した。pH 2 および 5 の緩衝剤では、固体は得られなかった。pH 7 の緩衝剤では、遊離塩基形態 A への形態変化は、HCl 塩タイプ A が 1、2、および 4 時間にわたり懸濁させた後に観察された（限られた固形分が、1 および 2 時間の時点で得られ、1 つの特別なブロードピークが 2 時間の時点で観察された）。新しい回折ピークは、24 時間後に観察された。フマル酸塩形態 A は、pH 2 および 5 の緩衝剤中で低下した溶解度を示し、形態変化が観察されたが、増大した溶解度が pH 7 の緩衝剤中で観察され、形態変化はなかった。遊離塩基形態 A の場合、遊離塩基形態 A を pH 5 で懸濁させた後に、1 つの特別なブロードピーク（強調された）が 1 および 2 時間の時点で観察されたこと以外、形態変化は観察されなかった。

40

【表 3 3 A】

表 33A
室温での動力的溶解度の概要

pH2 の緩衝剤中の動力的溶解度												
固体形態	1 時間			2 時間			4 時間			24 時間		
	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC
遊離塩基 タイプ A	4.3	6.2	なし	4.1	6.2	なし	4.1	6.2	なし	3.2	6.1	なし
HCl 塩 タイプ A	13.4	5.5	N/A	13.3	5.6	N/A	13.2	5.6	N/A	11.8	5.6	N/A
フマル酸塩 タイプ A	1.6	3.7	あり	1.7	3.8	あり	1.5	3.8	あり	G	G	あり
pH5 の緩衝剤中の動力的溶解度												
固体形態	1 時間			2 時間			4 時間			24 時間		
	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC
遊離塩基 タイプ A	7.4	6.2	なし*	7.2	6.3	なし*	6.3	6.4	なし	6.6	6.4	なし
HCl 塩 タイプ A	13.2	5.7	N/A	13.0	5.7	N/A	13.0	5.7	N/A	11.6	5.7	N/A
フマル酸塩 タイプ A	1.1	5.1	あり	1.7	5.0	あり	1.1	5.1	あり	1.0	5.1	あり
pH7 の緩衝剤中の動力的溶解度												
固体形態	1 時間			2 時間			4 時間			24 時間		
	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC
遊離塩基 タイプ A	0.0004	7.0	なし	0.0010	6.9	なし	0.0004	7.0	なし	0.0089	7.0	なし
HCl 塩 タイプ A	13.5	7.0	あり	9.6	6.9	あり	9.4	6.9	あり	0.21	6.4	あり
フマル酸塩 タイプ A	7.4	6.3	なし	7.4	6.3	なし	7.2	6.3	なし	6.6	6.3	なし

S : mg / mL を単位とする溶解度、pH : 上澄みの最終 pH、FC : 固体形態の変化。

G : ゲル様物質が得られたので、データを収集しなかった。

N/A : 分析用の固体なし。* : 1 つの余分なブロードピークが $2\theta = 7.6^\circ$ で観察された。

固体状態安定性

【0358】

遊離塩基形態 A、HCl 塩形態 A、およびフマル酸塩形態 A の固体状態安定性を、 $40^\circ\text{C} / 75\% \text{RH}$ の下で 1 週間評価した。安定性試料を、任意の固体形態変化をチェックするために XRPD によって、および純度変化をチェックするために HPLC によって、特徴付けた。結果の全てを表 3 3 B にまとめ、XRPD データを図 2 2 に示すが、この図は、形態変化または有意な HPLC 純度低下が安定性試験後に観察されなかったことを示し、試験条件下で遊離塩基形態 A および両方の 2 つの塩の良好な物理化学的安定性を示して

いる。

【表 3 3 B】

表 33B

遊離塩基および塩の先例の安定性評価概要

固体形態 (バッチ No.)	初期純度 (面積%)	40°C/75%RH、1 週間		
		純度 (面積%)	純度 vs. 初期 (%)	FC
遊離塩基タイプ A (812608-05-A)	99.17	99.18	100.0	なし
HCl 塩タイプ A (812608-12-A)	99.63	99.54	99.9	なし
フマル酸塩タイプ A (812608-12-B)	99.43	99.36	99.9	なし

10

FC：XRPD 結果に基づく形態変化。

【0359】

収集された結果に基づき、HCl 塩形態 A は候補形態である。

HCl 塩（モノ）に関する多形評価

20

【0360】

したがって、多形評価調査を HCl 塩（モノ）に関して実施した。予備多形スクリーニングを、スラリー変換、蒸発、低速冷却、および逆溶剤添加の方法を使用して、32 の条件下で実施した。XRPD 比較に基づき、HCl 塩形態 A の他に、5 つの新しい結晶質形態（HCl 塩形態 C～G）がスクリーニングから得られ、TGA および DSC により特徴付けられた。調査結果に基づき、HCl 塩形態 C は、水和物と推測された。蒸発による HCl 塩形態 D および E の再調製は、それぞれ HCl 塩形態 C + D および C + E を含有する混合物をもたらした。混合物の ^1H NMR および加熱実験の結果、HCl 塩形態 D および E は、水和物である可能性がある。限られた量の材料に起因して、潜在的な HCl 塩形態 F および G は、完全に特定されなかった。

30

無水 HCl 塩形態 A

【0361】

HCl 塩形態 A（812608-16-A）を、多形スクリーニング用に再調製し、詳細な調製手順を表 34 に示した。図 23 に示されるように、HCl 塩タイプ A は、首尾良く再調製された。図 24 の TGA および DSC データによって示されるように、150 °C までの 2.0 % の重量損失、ならびに 220.7 および 274.8 °C での 2 つの吸熱ピーク（開始温度）が観察された。酸／遊離塩基の化学量論量は、HPLC / IC によって 1.01 と決定された。限られた TGA 重量損失および正味の DSC 曲線に起因して、HCl 塩形態 A は無水物と推定された。

【表 3 4】

表 34

HCl 塩タイプ A の調製手順

結晶形態	調製手順
HCl 塩形態 A (812608-16-A)	519.5mg の遊離塩基固体を、20mL のガラスバイアル内に計量し、8.6mL の EtOH を添加する。懸濁液が得られた。 94.0 μL の HCl 酸を、20mL のガラスバイアル内で 8.6mL の EtOH に添加する。 - 酸溶液を 20mL のバイアルに添加し、室温で磁気攪拌する。 - 約 10mg の HCl 塩形態 A 種晶(812608-12-A)を添加する。 - 約 1 日間攪拌した後に XRPD のためにサンプリングし、そのパターンが HCl 塩形態 A に一致する。 - 得られた懸濁液を遠心分離し、湿潤ケーキを 50℃で 3.0 時間乾燥する。 474.5mg の固形分を収集し、収率は約 84.5%である。

10

水和物 H C l 塩形態 C

【0 3 6 2】

H C l 塩形態 C (8 1 2 6 0 8 - 2 1 - A 2) を、C H C l ₃ / M e O H (1 : 1、v / v) 溶液の蒸発から得た (図 2 5)。図 2 6 の T G A および D S C データによって示されるように、1 5 0 ° C までの 3 . 1 % の重量損失、9 8 . 8 ° C でのブロード吸熱ピーク、ならびに 2 6 7 . 5 ° C および 2 7 5 . 5 ° C (ピーク温度) での 2 つの鋭いピークが観察された。酸 / 遊離塩基の化学量論量は、H P L C / I C によって 1 . 0 1 と決定された。

20

【0 3 6 3】

H C l 塩形態 C を特定するために、加熱実験を行った。H C l 塩タイプ C (8 1 2 6 0 8 - 2 7 - B) を N ₂ 下で 1 7 0 ° C まで加熱し、3 0 ° C に冷却し、周囲条件に曝露した後、形態変化は観察されなかった。しかし、H C l 塩形態 C は、蓋を開けた状態で 2 6 0 ° C に加熱された後 (蓋を締めた状態で、2 6 4 . 9 ° C での吸熱を越えて)、H C l 塩形態 A になった。図 2 7 を参照されたい。さらに、H C l 塩形態 C (8 1 2 6 0 8 - 2 7 - B) を 1 7 0 ° C に加熱し、元の 3 0 ° C に冷却し、周囲温度に曝露した後、ブロードピークが依然として D S C で観察され、これは水分の再吸収によって引き起こされ得るものである。X P R D 結果と、形態 C を種々の水性系で得ることができるという事実とを組み合わせると、H C l 塩形態 C は水和物であると推測された (モノ H C l 塩一水和物の理論上の含水量は、3 . 4 % であった)。図 2 8 は、加熱前および加熱後の H C L 形態 C の D S C オーバーレイを示す。

30

完全に特定されていない形態 (D ~ G)

【0 3 6 4】

図 1 3 A および 1 3 B の X R P D オーバーレイを参照されたい。H C l 塩形態 D (8 1 2 6 0 8 - 2 3 - A 2) が、D C M / M e O H (良溶媒) / D C M (逆溶剤) への逆溶剤添加から得られ、得られた透明溶液を、最初に 5 ° C および - 2 0 ° C に移し、その後、室温で蒸発させた。T G A および D S C データにより実証されるように、1 5 0 ° C までの 2 . 4 % の重量損失および複数回の吸熱が観察された。酸 / 遊離塩基の化学量論量は、H P L C / I C により 1 . 0 2 と決定された。

40

【0 3 6 5】

H C l 塩形態 D を特定するために、D C M / M e O H (良溶媒) / D C M (逆溶剤) への逆溶剤添加とその後の室温での蒸発によって、再調製を試みた。X R P D により決定されるように、H C l 塩タイプ C + D (8 1 2 6 0 8 - 2 7 - C) の混合物を、再調製から得た。2 ~ 3 の特別ピークが観察され、これらは新しい形態によるものと考えられるかまたは H C l 塩形態 D の参照試料の比較的低い結晶化度に起因すると考えられる。T G A お

50

よび D S C は、150℃まで2ステップの重量損失4.8%を実証し、複数回の吸熱が観察された。H C l 塩形態 C + D の混合物を含有する試料が、N₂ 下で170℃に加熱され、30℃に冷却され、周囲条件に曝露された後、形態 A + C の混合物が観察された(図29)。MeOH および限られた D C M は、NMR により検出されなかったので、形態 D は水和物と考えられる。

【0366】

再び図13A および13Bを参照すると、H C l 塩形態 E (812608-23-A5) が、THF/H₂O (良溶媒) / EtOH (逆溶剤) への逆溶剤の添加とその後の室温での蒸発から、得られた。TGA および D S C により実証されるように、150℃までの13.5%の重量損失、ならびに105.8℃および273.6℃(ピーク温度)での2つの吸熱ピークが観察された。酸/遊離塩基の化学量論量は、試料の限られた量に起因して決定されなかった。

10

【0367】

H C l 塩形態 E を特定するために、THF/H₂O (良溶媒) / EtOH (逆溶剤) への逆溶剤添加とその後の室温での蒸発によって、再調製を試みた。XRPD により決定されるように、H C l 塩形態 C + E (812608-27-D) の混合物は、再調製から得られた。2~3の特別なピークが観察され(強調された)、これらは新しい形態によるものと考えられるかまたは H C l 塩形態 E の参照試料の比較的低い結晶化度に起因すると考えられる。TGA および D S C により実証されるように、150℃までの2ステップの重量損失7.8%および複数の熱事象が観察された。H C l 塩形態 C + E の混合物を含有する試料が、N₂ 下で140℃に加熱され、30℃に冷却され、周囲温度に曝露された後、形態 A + C の混合物が観察された(図30)。THF および限られた EtOH は NMR によって検出されなかったので、タイプ E は水和物と考えられる。

20

【0368】

再び図13A および13Bを参照すると、結晶化度の低い、新しい形態が、H₂O/アセトンへの逆溶剤添加およびその後の室温での蒸発から得られ(812608-23-A6)、または H C l 塩形態 C (812608-23-A1、MeOH/H₂Oからの蒸発によって得られた)が周囲条件(21±1.5℃、60±20%RH)に6日間曝露された後に得られ、これを H C l 塩形態 F と称する。TGA および D S C により実証されるように、150℃までの7.3%の重量損失、ならびに120.6および274.7℃(ピーク温度)での2つの吸熱ピークが観察された。

30

【0369】

最後に、図13A および13Bならびに図31も参照すると、H C l 塩形態 C (812608-21-A3、THF/H₂Oからの蒸発によって得られた)が周囲温度(21±1.5℃、60±20%RH)に6日間曝露された後、形態変化が観察され、これを H C l 塩形態 G と称する。TGA および D S C により実証されるように、150℃までの8.9%の重量損失および複数の熱事象が、この形態 G に関して観察された。

結果

【0370】

塩のスクリーニングを、遊離塩基化合物2で実施した。合計で12の塩ヒットが、33の塩スクリーニング実験から得られた。無水物 H C l 塩形態 A およびフマル酸塩形態 A を、吸湿性、種々の pH 緩衝剤中の動力学溶解度、および固体状態の安定性を含む、さらなる評価のための塩の先例として選択した。その結果、H C l 塩形態 A およびフマル酸塩形態 A の両方が、わずかに吸湿性であり、40℃/75%RH/1週の条件下、良好な物理化学的安定性を示した。遊離塩基形態 A と比較すると、H C l 形態 A は、pH 2、5、および7の緩衝剤中で増大した溶解度を示したが、不均化および形態変化は pH 7 の緩衝剤中で観察された。

40

【0371】

特徴付けおよび評価結果に基づけば、無水物 H C l 塩形態 A は好ましい塩候補であり、多形スクリーニングを H C l 塩(モノ)で実施した。XRPD 比較に基づけば、無水 H C

50

1 塩形態 A の他に、5 つの新しい結晶質形態（水和 H C l 塩形態 C、および H C l 塩形態 D ～ G）が、3 2 の条件下で予備多形スクリーニングから得られ、新しい形態が、T G A および D S C によって特徴付けられた。

【0372】

化合物 2 の予備塩スクリーニングおよび H C l 塩（モノ）の多形スクリーニングの結果、H C l 塩形態 A は、活性医薬成分として開発するための好ましい実施形態である。

塩および多形スクリーニングのための機器および方法

近似溶解度

【0373】

遊離塩基形態 A（812608-05-A）の近似溶解度を、室温で、12 種の溶媒中で測定した。各実験ごとに、試料のおよそ 2 m g を 3 m L のガラスバイアルに加えた。次いで表 3 5 の溶媒を、固形分が目に見えて溶解するまでまたは全体積が 1 m L に到達するまで、段階的に（50、50、200、200、500 μ L）バイアルに添加した。表 3 5 にまとめた溶解度の結果を使用して、塩スクリーニングでの溶媒選択を案内した。

【表 3 5】

表 35

室温での出発遊離塩基の近似溶解度

溶媒	溶解度(mg/mL)	溶媒	溶解度(mg/mL)
MeOH	2.4<S<4.8	IPAc*	S<2.4
EtOH	2.1<S<4.2	ACN*	S<2.0
IPA*	S<2.4	THF	3.6<S<6.0
アセトン*	S<2.4	n-ヘプタン	S<2.1
MIBK	1.9<S<3.8	H ₂ O	S<1.9
EtOAc*	S<2.5	トルエン	2.0<S<4.0

*：50℃で溶解した固形分

使用される溶媒の略称

【0374】

溶媒の略称を、表 3 6 に列挙する。

【表 3 6】

表 36

溶媒略称リスト

略称	溶媒	略称	溶媒
MeOH	メタノール	THF	テトラヒドロフラン
EtOH	エタノール	2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
IPA	イソプロピルアルコール	ACN	アセトニトリル
MIBK	メチルイソブチルケトン	DCM	ジクロロメタン
EtOAc	酢酸エチル	DMSO	ジメチルスルホキシド
IPAc	酢酸イソプロピル	CHCl ₃	クロロホルム
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	---	---

機器および方法

X R P D

【0375】

XRPD分析では、反射モードでのPANalytical X線粉末回折を使用した。XRPDパラメーターを、表37に列挙する。

【表37】

表 37
XRPD 試験用のパラメーター

パラメーター	PANalytical	PANalytical
モデル	Empyrean	X' Pert ³
X線波長	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比: 0.50	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比: 0.50
X線管設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
発散スリット	自動	1/8°
スキャンモード	連続	連続
スキャンレンジ(°2 θ)	3°-40°	3°-40°
スキャンステップ時間(秒)	17.8	46.7
ステップサイズ(°2 θ)	0.0167	0.0263
試験時間	5 分 30 秒	5 分 4 秒

TGAおよびDSC

【0376】

TGAデータを、TA Instruments製のTA Q500/Q5000 TGAを使用して収集し、DSCを、TA Instruments製のTA Q200/Q2000 DSCを使用して行った。使用した詳細なパラメーターを、表38に列挙する。

【表38】

表 38
TGA および DSC 試験用のパラメーター

パラメーター	TGA	DSC
方法	ランプ	ランプ
試料パン	アルミニウム、開放	アルミニウム、圧着
温度	室温-所望の温度	25°C-所望の温度
加熱速度	10°C/分	10°C/分
パージガス	N ₂	N ₂

HPLC

【0377】

Agilent 1100/1260 HPLCを利用し、純度および溶解度測定に関する詳細なクロマトグラフィー条件を、表39に列挙する。

【表 3 9】

表 39

純度/溶解度試験のための、クロマトグラフィーの条件およびパラメーター

パラメーター	純度		溶解度			
カラム	COSMOSIL 5C18-MS-II, 250 × 4.6 mm, 5.0 μm					
移動相	A: H ₂ O 中 0.1%TFA					
	B: ACN 中 0.1%TFA					
勾配表	時間(分)	%B	時間(分)*	%B	時間(分)#	%B
	0.0	5	0.0	20	0.0	5
	5.0	5	8.0	90	3.0	20
	20.0	40	9.0	90	8.0	25
	30.0	90	9.1	20	12.0	90
	30.1	5	12.0	20	12.1	5
	35.0	5	—	—	15.0	5
実行時間	35.0 分		12.0 分		15.0 分	
ポスト時間	0.0 分		0.0 分		0.0 分	
流量	1.0 mL/分					
注入体積	5 μL					
検出器の波長	254nm の UV					
カラム温度	40 °C					
サンプラー温度	RT					
希釈剤	ACN:H ₂ O (4:6, v:v)					

* : 試料 8 1 2 6 0 8 - 1 2 - A に関する動力学的溶解度試験および化学量論比に使用。

: 試料 8 1 2 6 0 8 - 0 8 - A 1 / 0 8 - C 2 / 0 8 - A 3 / 0 8 - B 4 / 1 6 - A / 2 1 - A 2 / 2 3 - A 2 に関する化学量論比に使用。

イオンクロマトグラフィー

【 0 3 7 8 】

化学量論比を決定する対イオン（陰イオン）含有量測定のための、イオンクロマトグラフィー（IC）法を、表 4 0 に列挙した。

【表 4 0】

表 40

PO₄³⁻、Cl⁻、SO₄²⁻含有量測定のための IC 法

パラメーター	値
カラム	Dionex Ionpac™ CS12A RFIC™ 4 × 250mm Analytical
移動相	25mM NaOH
注入体積	25 μL
流量	1.0 mL/分
セル温度	35 °C
カラム温度	35 °C
電流	80 mA
実行時間	PO ₄ ³⁻ 、SO ₄ ²⁻ :28.0 分; Cl ⁻ :試料 812608-08-A1/A3/B4/C2 に関して 28 分、 試料 812608-12-A/16-A/21-A2/23-A2/14-A3_D に関して 6.0 分

10

動的蒸気収着

20

【0 3 7 9】

動的蒸気収着（DVS）を、SMS（表面測定システム）DVS Intrinsic を介して測定した。25 °Cでの相対湿度を、LiCl、Mg（NO₃）₂、およびKClの潮解点に対して校正した。DVS試験の実際のパラメーターを、表 4 1 に列挙した。

【表 4 1】

表 41

DVS 試験用のパラメーター

パラメーター	値
温度	25 °C
試料サイズ	10～20 mg
気体および流量	N ₂ , 200 mL/分
dm/dt	0.002%/分
最小 dm/dt 安定性持続時間	10 分
最大平衡時間	180 分
RH 範囲	0%RH から 95%RH
RH ステップサイズ	10%RH 0%RH から 90%RH 5%RH 90%RH から 95%RH

30

40

溶液 NMR

【0 3 8 0】

溶液 NMR を、DMSO-d₆ を使用して Bruker 400 M NMR 分光計で収集した。

pH 緩衝剤に関する調製手順

ストック溶液の調製

【0 3 8 1】

0. 2 M 塩酸： 濃塩酸 8. 25 mL を、500 mL のメスフラスコに加える。精製水

50

でその体積を希釈し、十分に混合する。

【0382】

0.2 M水酸化ナトリウム： 水酸化ナトリウム 2.0 gを、250 mLのメスフラスコに量り取る。これを適切な体積の精製水で溶解させ、体積まで希釈する。十分に混合する。

【0383】

0.2 M塩化カリウム： 塩化カリウム 2.98 gを、200 mLのメスフラスコに量り取る。これを適切な体積の精製水で溶解させ、体積まで希釈する。十分に混合する。

【0384】

0.2 Mリン酸二水素カリウム： 一塩基性リン酸カリウム (KH_2PO_4) 5.44 gを、200 mLのメスフラスコに量り取る。適切な体積の精製水を添加し、固形分の全てが完全に溶解するまで超音波処理する。精製水で体積まで希釈し、十分に混合する。

10

【0385】

0.2 Mフタル酸水素カリウム溶液： フタル酸水素カリウム [$\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$] 8.17 gを、200 mLのメスフラスコに量り取る。適切な体積の精製水を添加し、全ての固形分が完全に溶解するまで超音波処理する。精製水で体積まで希釈し、十分に混合する。

【0386】

pH 2.0 緩衝剤： 0.2 M塩化カリウム溶液 25 mLを、100 mLのメスフラスコに移し、0.2 M塩酸溶液 6.5 mLを添加する。十分な精製水を目標体積近くまで添加し、pH 2.0に調節する。精製水で体積まで希釈し、十分に混合し、pHメーターでpHをチェックする。

20

【0387】

pH 5.0 緩衝剤： 0.2 Mフタル酸水素カリウム溶液 12.5 mL、および0.2 M水酸化ナトリウム溶液 5.6 mLを、50 mLのメスフラスコに移す。十分な精製水を、目標体積近くまで添加し、pH 5.0に調節する。精製水で体積まで希釈し、十分に混合し、pHメーターでpHをチェックする。

【0388】

pH 7.0 緩衝剤： 0.2 Mリン酸二水素カリウム溶液 12.5 mL、および0.2 M水酸化ナトリウム溶液 7.28 mLを、50 mLのメスフラスコに移す。十分な精製水を目標体積近くまで添加し、pH 7.0に調節する。精製水で体積まで希釈し、十分に混合し、pHメーターでpHをチェックする。

30

(実施例 10)

脳浸透に関する予測モデリング

【0389】

化合物 2 を、血液脳関門 (BBB) を通して化合物の進入を可能にし得る予測特性に関して評価した。複数パラメータスコア (「myMPO」) は、物理化学的性質を考慮に入れて、BBB 浸透を予測した。比較群として CNS 薬物を用いて、運動を行った。スコアが高くなるほど (5 が理想的である)、CNS 浸透の機会がより良好である。種々の結論をその運動から導くことができるが、1 つの結論は、化合物 2 がこのリストの下に向かい、それでも有効になるよう非常に十分に関門を横断する薬物と重なり合う。特に、表 4 2 は化合物 2 に関する分析を提供し、比較群に関しては図 3 2 を参照されたい。このように、予測モデリングは、化合物 2 が脳浸透物であるが比較的弱いことを示唆する。

40

【表 4 2】

表 42

MPO	名前	molLogP	mol 重量	nof_HBD	molPSA	pKa_mb
3.389315	化合物2	3.660375	468.238617	2	70.923172	8.196222

(実施例 11)

50

ビーグル犬における単一経口用量後の、化合物 2 の 2 種の懸濁製剤の、薬物動態および相対的バイオアベイラビリティ

【0390】

調査の目的は、ビーグル犬に、強制飼養によって 2 つの用量レベルで化合物 2 の 2 種の懸濁製剤を投薬し、かつ血液試料を収集して、血漿中濃度を決定し、薬物動態パラメーターを誘導し、2 種の懸濁製剤の相対的バイオアベイラビリティを決定することである。化合物 2 の薬物動態は、カプセルでの経口投与後に評価されると考えられ、経口液体製剤に対するこの剤形の相対的バイオアベイラビリティが決定された。

【0391】

この調査では、表 4 3、表 4 4、および表 4 5 に概説されるように、7 日間のウォッシュアウト期間を間に入れた 3 つの期間にわたり、経口経路によって、試験項目を投薬する。表 4 5 に概説される調査の第 3 の期間は、必要に応じたものと見なされ、スポンサーの求めによってのみ行われる。投薬日前に、食物は午後 4 : 00 にイヌから除去され、投薬から 2 時間後に再度導入される。

【表 4 3】

表 43:

期間 1 化合物 2 製剤 1(pH 約 2)

用量シー ケンス	用量 (mg/kg)	投薬日	用量体積 (mL/kg)	投薬溶液濃度 (mg/mL)	動物の数 および性別 *	投薬の 頻度	観察期間
1	2	1	0.2	10	3 匹のオス ID #'s 001, 002, 003	1 回	24 時間
2	5		0.5	10	3 匹のオス ID #'s 004, 005, 006	1 回	24 時間

【表 4 4】

表 44:

期間 2 化合物 2 製剤 2(pH 約 3)

用量シー ケンス	用量 (mg/kg)	投薬日	用量体積 (mL/kg)	投薬溶液濃度 (mg/mL)	動物の数 および性別 *	投薬の 頻度	観察期間
1	2	期間 1 から少 なくとも	0.2	10	3 匹のオス ID #'s 001, 002, 003	1 回	24 時間
2	5	7 日の ウォッ シュア ウト	0.5	10	3 匹のオス ID #'s 004, 005, 006	1 回	24 時間

【表 4 5】

表 45:
期間 3 化合物 2 カプセル形態で

用量シー ケンス	用量 (mg/kg)	投薬日	投薬用のカプセル	動物の数 および性別 *	投薬の 頻度	観察期間
1	2	期間 1 から 少なくとも 7 日のウォッ シュアウト	化合物 2 の粉 末の適切な量 が、カプセル内 に充填とされる	3 匹のオス ID # ' s 001, 002, 003	1 回	24 時間
2	5			3 匹のオス ID # ' s 004, 005, 006	1 回	24 時間

10

【0 3 9 2】

製剤の経口投与では、試験項目を、胃管を介して投与し、その後、水道水 1 0 m L を投与した。カプセルの経口投与では、カプセルを舌の裏に置いて、嚥下を誘発させ、その後、水道水 1 0 m L を投与した。次いで口腔を検査して、カプセルが飲み込まれたことを確認した。投与された投薬製剤の実際の体積は、動物の最も最近になって一覧に記載された体重に基づいて計算される。

20

【0 3 9 3】

より詳細には、オスのビーグル犬に、製剤 # 1 (表 4 3) および製剤 # 2 (表 4 4) で溶液として化合物 2 を 2 および 5 m g / k g の用量で経口投与し、これらの用量は十分許容される用量であるが、製剤 # 2 (表 4 4) で 5 m g / k g の化合物 2 を投与した唯一のイヌでは軽度の嘔吐があった。

【0 3 9 4】

製剤 # 1 (表 4 3) および製剤 # 2 (表 4 4) として溶液中の化合物 2 に関する薬物動態パラメーターは、カプセル中の化合物 2 の粉末 (表 4 5) の投薬に関するデータと共に、表 4 6 に提示される。

30

【表 4 6 - 1】

表 46:

2種の液体製剤(表43および44)またはカプセルに入れた粉末(表45)を経口投薬した後の
オスのビーグル犬における化合物2に関する薬物動態パラメーター

犬の ID	C _{max} ng/ml	T _{max} hr	AUC _{0-TLast} ng-hr/mL	AUC _{0-∞} ng-hr/mL	K _{el} hr ⁻¹	t _{1/2} hr	Vz/F L/kg	CL/F L/hr/kg	MRT _{obs} hr
製剤#1(表43)、2mg/kg									
001	8.69	4	87	92	0.133	5.2	165	22	8.64
002	7.27	5	77	82	0.124	5.6	197	24	9.26
003	4.37	5	45	49	0.116	6.0	350	41	10.05
平均	6.78	4.7	70	74	0.124	5.6	237	29	9.32
SD	2.20	0.6	22	22	0.008	0.4	99	10	0.71
%CV	32	12	31	30	7	7	42	35	8
製剤#1(表43)、5mg/kg									
004	15.51	4	190	204	0.115	6.0	213	25	9.72
005	46.76	3	453	475	0.136	5.1	77	11	8.6
006	21.15	4	198	204	0.162	4.3	152	25	7.82
平均	27.81	3.7	280	294	0.138	5.1	147	20	8.71
SD	16.65	0.6	149	157	0.023	0.9	68	8	0.96
%CV	60	16	53	53	17	17	46	41	11

10

20

【表 4 6 - 2】

犬の ID	C _{max} ng/ml	T _{max} hr	AUC _{0-TLast} ng-hr/mL	AUC _{0-∞} ng-hr/mL	K _{el} hr ⁻¹	t _{1/2} hr	Vz/F L/kg	CL/F L/hr/kg	MRT _{obs} hr
製剤 # 2 (表 4 4)、2mg/kg									
001	19.72	4	146	148	0.179	3.9	75	13	7.31
002	10.43	5	115	120	0.145	4.8	114	17	9.2
003	4.59	5	44	47	0.125	5.5	341	43	8.96
平均	11.58	4.7	102	105	0.150	4.7	177	24	8.49
SD	7.63	0.6	52	52	0.027	0.8	143	16	1.03
%CV	66	12	52	50	18	18	81	66	12
製剤 # 2 (表 4 4)、5mg/kg									
004	17.70	3	151	159	0.129	5.4	243	31	8.44
005	34.08	5	342	357	0.142	4.9	98	14	8.7
006	14.91	3	141	146	0.153	4.5	223	34	7.71
平均	22.23	3.7	211	221	0.142	4.9	188	27	8.28
SD	10.36	1.2	113	118	0.012	0.4	79	11	0.51
%CV	47	31	54	54	9	9	42	41	6
カプセル中の粉末 (表 4 5)、2mg/kg									
006	9.55	3	53	58	0.293	2.4	118	35	5.15
007	13.83	3	49	ND	ND	ND	ND	ND	ND
008	21.31	3	112	122	0.314	2.2	52	16	5.30
平均	14.90	3.0	71	90	0.304	2.3	85	25	5.23
SD	5.95	0.0	35	45	0.015	0.1	47	13	0.10
%CV	40	0	49	51	5	5	55	51	2
カプセル中の粉末 (表 4 5)、5mg/kg									
011	43.79	3	191	215	0.255	2.7	91	23	5.79
012	14.66	6	139	142	0.183	3.8	192	35	7.62
013	18.21	3	107	122	0.261	2.7	156	41	5.92
平均	25.55	4.3	146	160	0.233	3.1	147	33	6.44
SD	15.89	1.5	42	49	0.043	0.6	51	9	1.02
%CV	62	35	29	31	19	21	35	28	16

N D - 終末期を定義するのに不適切な数の時点に起因して、決定されず

終末期に関する線形相関係数は、0.98 ~ 1.00 に及んだ。AUC_{0-TLast} から AUC_{0-∞} への外挿は、1.84 ~ 12.48 % に及んだ。

記述的統計を再計算して、データ用に提示されたフォーマットを製剤 # 1 (表 4 3) および # 2 (表 4 4) と一致させた。

【0395】

製剤 # 1 (表 4 3) および製剤 # 2 (表 4 4) のそれぞれの溶液としての、ならびにカプセル (表 4 5) 中の粉末としての、2 および 5 mg/kg の用量での化合物 2 の経口投与の後、定量限界 (0.5 ng/mL) を超えた化合物 2 の血漿中濃度が全てのイヌで観察され、単一の代表的な種としては、投薬後 0.5 時間までに観察された。

【0396】

両方の用量で、製剤 # 1 (表 4 3)、製剤 # 2 (表 4 4)、およびカプセル中の粉末 (表 4 5) に類似した T_{max} 値は、3.0 ~ 4.7 時間に及んだ。両方の用量での、製剤 # 1 (表 4 3)、製剤 # 2 (表 4 4)、およびカプセル中の粉末 (表 4 5) に関する平均

血漿中半減期 ($t_{1/2}$)、全身クリアランス (CL/F)、分布容積 (V_z/F)、および平均滞留時間は、それぞれ、2.3~5.6時間、20~33 L/kg/hr、85~237 L/kg、および5.23~9.32時間に及ぶ。

【0397】

各製剤ごとに、平均 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の増大を、2 mg/kg から 5 mg/kg (2.5倍) の用量増加に関して比較した。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ に関する値は、それぞれ、製剤#1 (表43) に関して4.1および4.0、製剤#2 (表44) に関して1.9および2.1、ならびにカプセル中の粉末 (表45) に関して1.7および1.8であった。

【0398】

製剤#1 (表43)、製剤#2 (表44)、およびカプセル中粉末 (表45) に関する 2 mg/kg および 5 mg/kg の用量での、化合物2に対する血漿曝露を、化合物2の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の両方を使用することによって比較した。製剤#1 (表43)、製剤#2 (表44)、およびカプセル中粉末 (表45) を比較したとき、各用量で、平均 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ 値の間での統計的有意差は観察されなかった。しかし変動する血漿中濃度が、各用量レベルおよび製剤で、3匹のイヌの間で観察された。

【0399】

製剤#1 (表43) から製剤#2 (表44) に関する C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ に基づいて、化合物2の相対的バイオアベイラビリティを個々のイヌに関して比較してもよく、それは同じ個々のイヌが製剤#1 (表43) および製剤#2 (表44) の両方を受けるからである。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ では、平均相対的バイオアベイラビリティが、それぞれ、2 mg/kg の用量で 0.70 ± 0.26 および 0.78 ± 0.24 であり、5 mg/kg の用量で 1.22 ± 0.30 および 1.34 ± 0.06 であった ($n=3$ 、 $\pm SD$)。

【0400】

まとめると本開示は、製剤#1 (表43)、製剤#2 (表44)、およびカプセル中粉末 (表45) に調製された、化合物2の経口の強制飼養によるビーグル犬の経口投薬の調査を含む。化合物2は、投薬後0.5時間までに血漿中に現れ、その平均 C_{max} 値は、2および5 mg/kg の用量でそれぞれ6.78~14.90 ng/mL および22.23~27.81 ng/mL に及び、平均 T_{max} 値は、両方の用量全体を通して3.0~4.7時間に及ぶ。血漿中半減期、クリアランス、分布容積、および平均滞留時間は、用量および製剤の全体を通して明らかな統計的有意差を示さなかった。しかし追加の検討は、予期せぬ利益を実証し得る。それにも関わらず、データは、2.5倍の用量増加の結果、製剤#1 (表43) の化合物2に関して (相乗的) 用量比例増加を超える平均 C_{max} および平均 $AUC_{0-\infty}$ をもたらし、製剤#2 (表44) およびカプセル中粉末 (表45) に関して用量比例増加に近い値をもたらすことを実証する。

【0401】

2および5 mg/kg の用量で、平均 C_{max} 、 $AUC_{0-T_{last}}$ 、および $AUC_{0-\infty}$ を比較したとき、製剤#1 (表43)、製剤#2 (表44)、およびカプセル中粉末 (表45) の間に有意差はなかった。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ に基づいて製剤#2 (表44) と比較した、製剤#1 (表43) 中の化合物2の相対的バイオアベイラビリティの計算は、それぞれ、2 mg/kg の用量で 0.70 および 0.78 の平均値を、ならびに5 mg/kg の用量で 1.22 および 1.34 の平均値をもたらした。

【0402】

このように、イヌーヒト薬物動態からの直接相関は入手できないが、経口液体製剤に対する経口カプセル製剤の投与後のイヌーイヌ薬物動態の直接比較の結果を得ることができる。結果は、カプセル製剤のバイオアベイラビリティが2種の経口液体製剤に類似することを実証する。図33Aおよび33Bに示されるように、試験された種における化合物2の血漿中濃度は、粉末製剤 (表45) と液体製剤 (表43) との間で同等である。血漿中半減期、クリアランス、分布容積、および平均滞留時間は、用量および製剤の全体にわ

10

20

30

40

50

たって実質的な相違を示さなかった。

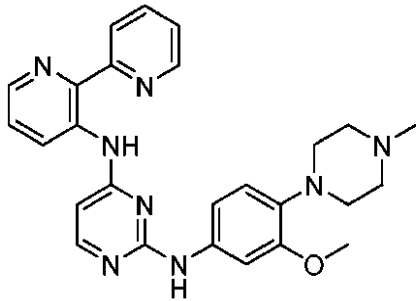
【0403】

実施形態および態様：

種々の組み合わせで含まれ得る、本開示の実施形態および態様は、以下を包含する：

実施形態 1. びまん性真性橋膠腫（DIPG）の処置を必要とする対象のびまん性真性橋膠腫（DIPG）を処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の式（2）：

【化 19】



(2)

の化合物またはその結晶塩を投与することを含む、方法。

実施形態 2. 前記結晶塩が、酸付加塩である、実施形態 1 に記載の方法。

実施形態 3. 前記酸付加塩が、塩酸塩である、実施形態 2 に記載の方法。

実施形態 4. 前記塩酸塩が、1 価である、実施形態 3 に記載の方法。

実施形態 5. 結晶塩形態が、無水物である、実施形態 1 から 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 6. 前記対象が、小児患者である、実施形態 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 7. 前記対象が、約 1 週齢から約 22 歳である、実施形態 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 8. 前記対象が、約 18 歳またはそれよりも若い、実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 9. 前記対象が、約 10 歳またはそれよりも若い、実施形態 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 10. 前記対象が、約 8 歳またはそれよりも若い、実施形態 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 11. 前記対象が、約 6 歳またはそれよりも若い、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 12. 前記 DIPG が、新たに診断されたものまたは再発である、実施形態 1 から 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 13. 前記 DIPG が、浸潤性グリオーマ グレード II から IV と組織学的診断がなされた脳橋腫瘍として特徴付けられる、実施形態 1 から 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 14. 放射線療法を投与することをさらに含む、実施形態 1 から 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 15. 放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前に行われる、実施形態 14 に記載の方法。

実施形態 16. 放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の後に行われる、実施形態 15 に記載の方法。

実施形態 17. 放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前および後の両方で行われる、実施形態 16 に記載の方法。

実施形態 18. 1 種またはそれよりも多種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態 1 から 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 19. 前記化合物またはその結晶塩の投与が、DIPG に関連する 1 つまた

10

20

30

40

50

はそれより多くの徴候または症状を低減させまたは軽減させる、実施形態 1 から 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 20. 前記 1 つまたはそれより多くの徴候または症状が、会話または会話パターンの変容、対象の顔または身体の片側を動かす能力の損失、バランスの損失、協調の損失、歩行または運動に関するトラブル、視覚の問題、聴覚の問題、頭痛、吐き気、嘔吐、異常な眠気、エネルギーレベルの変容、行動変化、および学校での成績の変化からなる群から選択される、実施形態 19 に記載の方法。

実施形態 21. 前記化合物またはその結晶塩の投与が、無憎悪生存期間を実現する、実施形態 1 から 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 22. 前記無憎悪生存期間が、1 か月もしくはそれよりも長い、2 か月もしくはそれよりも長い、3 か月もしくはそれよりも長い、4 か月もしくはそれよりも長い、5 か月もしくはそれよりも長い、6 か月もしくはそれよりも長い、7 か月もしくはそれよりも長い、8 か月もしくはそれよりも長い、9 か月もしくはそれよりも長い、10 か月もしくはそれよりも長い、11 か月もしくはそれよりも長い、1 年もしくはそれよりも長い、2 年もしくはそれよりも長い、3 年もしくはそれよりも長い、または 5 年もしくはそれよりも長い、実施形態 21 に記載の方法。

実施形態 23. 腫瘍成長の減量術または脳脊髄液転換の 1 つまたは複数をさらに含む、実施形態 1 から 22 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 24. 前記対象が、ACVR1 遺伝子中に 1 つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、実施形態 1 から 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 25. ACVR1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、実施形態 24 に記載の方法。

実施形態 26. 前記 ACVR1 遺伝子中の 1 つまたはそれより多くの変異が、R206H、G328V、R258G、またはこれらの組合せから選択される、1 つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含む ACVR1 ポリペプチドをコードする、実施形態 25 に記載の方法。

実施形態 27. 前記 ACVR1 ポリペプチド中のアミノ酸置換が R206H を含む、実施形態 26 に記載の方法。

実施形態 28. 前記化合物またはその結晶塩が経口投与される、実施形態 1 から 27 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 29. 前記化合物またはその結晶塩が、週当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、実施形態 1 から 28 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 30. 前記用量が、週当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 31. 前記用量が、週当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 32. 前記用量が、週当たり約 30 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 33. 前記用量が、週当たり約 60 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 34. 前記用量が、週当たり約 60 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 35. 前記用量が、週当たり約 90 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 36. 前記用量が、週当たり約 120 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 37. 前記用量が、週当たり約 180 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 38. 前記用量が、週当たり約 210 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

10

20

30

40

50

法。

実施形態 39. 前記用量が、週当たり約 240 mg である、実施形態 29 に記載の方法。

実施形態 40. 前記化合物またはその結晶塩が、約 320 mg もしくはそれよりも少ない、約 240 mg もしくはそれよりも少ない、約 210 mg もしくはそれよりも少ない、約 180 mg もしくはそれよりも少ない、約 120 mg もしくはそれよりも少ない、約 90 mg もしくはそれよりも少ない、約 60 mg もしくはそれよりも少ない、または約 30 mg もしくはそれよりも少ない 1 週用量で投与される、実施形態 1 から 28 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 41. 前記用量が、週当たり約 60 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 42. 前記用量が、週当たり約 90 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 43. 前記用量が、週当たり約 120 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 44. 前記用量が、週当たり約 180 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 45. 前記用量が、週当たり約 210 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 46. 前記用量が、週当たり約 240 mg またはそれよりも少ない、実施形態 40 に記載の方法。

実施形態 47. 前記用量が、週に 1 回投与される、実施形態 29 から 46 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 48. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 2 回またはそれを超える回数の部分用量、3 回またはそれを超える回数の部分用量、4 回またはそれを超える回数の部分用量、5 回またはそれを超える回数の部分用量、6 回またはそれを超える回数の部分用量、または毎日の部分用量で投与される、実施形態 29 から 46 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 49. 前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約 80 % から 100 % の間である、実施形態 29 から 48 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 50. 前記用量が、前記用量範囲の約 80 %、85 %、90 %、または 95 % に調節される、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 51. 前記用量が、週当たり約 8 mg から約 320 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 52. 前記用量が、週当たり約 24 mg から約 240 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 53. 前記用量が、週当たり約 24 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 54. 前記用量が、週当たり約 48 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 55. 前記用量が、週当たり約 72 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 56. 前記用量が、週当たり約 96 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 49 に記載の方法。

実施形態 57. 前記対象が、少なくとも約 0.1 ng/mL の所定のヘプシジンレベルを有する、実施形態 1 から 56 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 58. 前記所定のヘプシジンレベルが、約 10 ng/mL から約 200 ng/mL に及ぶ、実施形態 57 に記載の方法。

実施形態 59. 前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のヘプシジンレベルを決定することをさらに含む、実施形態 1 から 58 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

実施形態 60. 前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のトランスフェリン飽和レベルを決定することをさらに含む、実施形態 1 から 59 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 61. 前記トランスフェリン飽和レベルが、約 50 % 未満である、実施形態 60 に記載の方法。

実施形態 62. 前記トランスフェリン飽和レベルが、約 45 % 未満である、実施形態 60 に記載の方法。

実施形態 63. 前記トランスフェリン飽和レベルが、約 40 % 未満である、実施形態 60 に記載の方法。

実施形態 64. 前記化合物またはその結晶塩が、1 回またはそれを超える回数の処置サイクルにわたり投与され、各サイクルが 4 週を含む、実施形態 1 から 63 のいずれか 1 つに記載の方法。 10

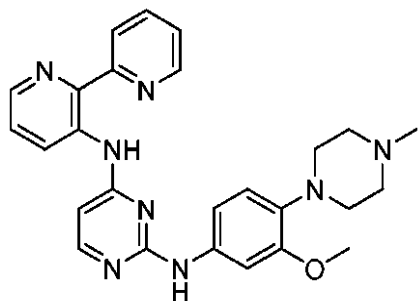
実施形態 65. 前記方法が、処置サイクル間に 1 日またはそれを超える日数の休処置日をさらに含む、実施形態 64 に記載の方法。

実施形態 66. 前記休処置日が、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、1 週、2 週、3 週、または 4 週から選択される、実施形態 65 に記載の方法。

実施形態 67. A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害を処置するための方法であって、前記方法は、A C V R 1 の阻害の影響を受け易い疾患または障害の処置を必要とする対象に、治療有効量の式 (2) :

【化 20】

20



(2)

の化合物またはその結晶塩を投与することを含み、前記化合物が、週当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、方法。 30

実施形態 68. 前記用量が、週当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 69. 前記用量が、週当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 70. 前記用量が、週当たり約 30 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 71. 前記用量が、週当たり約 60 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 72. 前記用量が、週当たり約 60 mg である、実施形態 67 に記載の方法 40

。実施形態 73. 前記用量が、週当たり約 90 mg である、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 74. 前記用量が、週当たり約 120 mg である、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 75. 前記用量が、週当たり約 180 mg である、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 76. 前記用量が、週当たり約 210 mg である、実施形態 67 に記載の方法。

実施形態 77. 前記用量が、週当たり約 240 mg である、実施形態 67 に記載の方 50

法。

実施形態 78. 前記化合物またはその結晶塩が、約 320 mg もしくはそれよりも少ない、約 240 mg もしくはそれよりも少ない、約 210 mg もしくはそれよりも少ない、約 180 mg もしくはそれよりも少ない、約 120 mg もしくはそれよりも少ない、約 90 mg もしくはそれよりも少ない、約 60 mg もしくはそれよりも少ない、または約 30 mg もしくはそれよりも少ない 1 週用量で投与される、実施形態 67 から 77 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 79. 前記用量が、週当たり約 60 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 80. 前記用量が、週当たり約 90 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 81. 前記用量が、週当たり約 120 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 82. 前記用量が、週当たり約 180 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 83. 前記用量が、週当たり約 210 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 84. 前記用量が、週当たり約 240 mg またはそれよりも少ない、実施形態 78 に記載の方法。

実施形態 85. 前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約 80 % から 100 % の間である、実施形態 67 から 84 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 86. 前記用量が、前記用量範囲の約 80 %、85 %、90 %、または 95 % である、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 87. 前記用量が、週当たり約 8 mg から約 320 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 88. 前記用量が、週当たり約 24 mg から約 240 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 89. 前記用量が、週当たり約 24 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 90. 前記用量が、週当たり約 48 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 91. 前記用量が、週当たり約 72 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 92. 前記用量が、週当たり約 96 mg から約 120 mg に及ぶ、実施形態 85 に記載の方法。

実施形態 93. 前記用量が、1 週間に 1 回投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 94. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 2 回の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 95. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 3 回の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 96. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 4 回の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 97. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 5 回の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 98. 前記用量が、1 週間のクールにわたって 6 回の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 99. 前記用量が、毎日の部分用量で投与される、実施形態 67 から 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 100. 前記対象が、ACVR1 遺伝子中に 1 つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、実施形態 67 から 99 のいずれか 1 つに記載

10

20

30

40

50

の方法。

実施形態 101. A C V R 1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、実施形態 100 に記載の方法。

実施形態 102. 前記 A C V R 1 遺伝子中の 1 つまたはそれより多くの変異が、R 206 H、G 328 V、R 258 G、またはこれらの組合せから選択される、1 つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含む A C V R 1 ポリペプチドをコードする、実施形態 101 に記載の方法。

実施形態 103. 前記 A C V R 1 ポリペプチド中のアミノ酸置換が、R 206 H を含む、実施形態 102 に記載の方法。

実施形態 104. 前記化合物またはその結晶塩が、経口投与される、実施形態 67 から 103 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 105. 前記疾患または障害が、びまん性真性橋髄腫、グレード I I から I V の浸潤性グリオーマと組織学的診断がなされた脳橋腫瘍、固形腫瘍、進行性骨化性線維異形成症、および慢性疾患の貧血症の 1 つまたは複数から選択される、実施形態 67 から 104 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 106. 前記化合物またはその結晶塩が、固体用量製剤として投与される、実施形態 105 に記載の方法。

実施形態 107. 前記化合物またはその結晶塩が、液体用量製剤として投与される、実施形態 105 に記載の方法。

実施形態 108. 前記対象が、用量の任意の修正を決定するためにヘプシジンレベルに関してモニタリングされる、実施形態 67 から 107 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 109. 前記対象が、1 つまたはそれより多くの臓器における前記化合物の蓄積に関してモニタリングされる、実施形態 67 から 108 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 110. 前記結晶塩が、酸付加塩である、実施形態 67 から 109 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 111. 前記酸付加塩が、塩酸塩である、実施形態 110 に記載の方法。

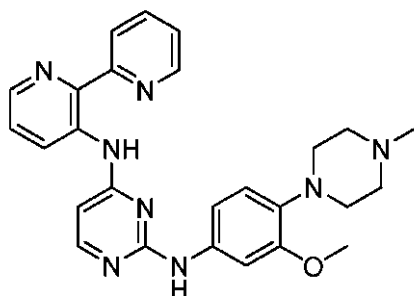
実施形態 112. 前記塩酸塩が、1 価である、実施形態 111 に記載の方法。

実施形態 113. 前記結晶塩形態が、無水物である、実施形態 110 から 112 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 114. 1 種またはそれより多種の薬学的に許容される賦形剤と、式 (2)

:

【化 21】



(2)

の化合物またはその結晶塩とを含む経口固体医薬組成物であって、前記化合物が、遊離塩基重量に対して約 5 mg から約 125 mg の間の力価で製剤化される、医薬組成物。

実施形態 115. 前記結晶塩が、酸付加塩である、実施形態 114 に記載の医薬組成物。

実施形態 116. 前記酸付加塩が、塩酸塩である、実施形態 115 に記載の医薬組成物。

実施形態 117. 前記塩酸塩が、1 価である、実施形態 116 に記載の医薬組成物。

実施形態 118. 前記結晶塩形態が、無水物である、実施形態 115 から 117 のい

10

20

30

40

50

ずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 119. 前記医薬組成物が、ゼラチンカプセルである、実施形態 114 から 118 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

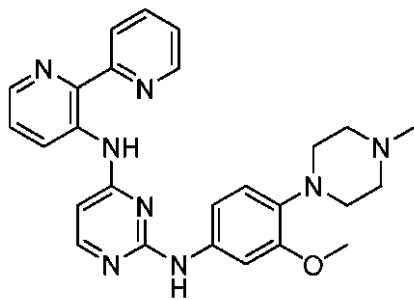
実施形態 120. 前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して (i) 5 mg、(ii) 25 mg、または (iii) 125 mg の力価である、実施形態 119 に記載の医薬組成物。

実施形態 121. 前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して (i) 30 mg、(ii) 60 mg、(iii) 90 mg、または (iv) 120 mg である、実施形態 119 に記載の医薬組成物。

実施形態 122. 前記 1 種またはそれより多種の医薬賦形剤が、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組合せから選択される、実施形態 114 から 121 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 123. 式 (2) :

【化 22】



(2)

の化合物またはその結晶塩と ;

- (i) 1 種またはそれより多種の緩衝剤 ;
 - (ii) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の保存剤 ;
 - (iii) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の溶媒 ;
 - (iv) 必要に応じて、1 種またはそれより多種の矯味剤 ; および
 - (v) 必要に応じて、1 種またはそれより多種のさらなる pH 調節剤
- とを含む、経口液体医薬組成物。

実施形態 124. 前記結晶塩が、酸付加塩である、実施形態 123 に記載の医薬組成物。

実施形態 125. 前記酸付加塩が、塩酸塩である、実施形態 124 に記載の医薬組成物。

実施形態 126. 前記塩酸塩が、1 価である、実施形態 125 に記載の医薬組成物。

実施形態 127. 前記結晶塩形態が、無水物である、実施形態 124 から 126 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 128. 前記組成物が約 2.0 から約 5.0 の間の pH を有する、実施形態 123 から 127 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 129. 前記組成物が約 2.0 から約 3.5 の間の pH を有する、実施形態 128 に記載の医薬組成物。

実施形態 130. 前記組成物が約 2.0 の pH を有する、実施形態 128 に記載の医薬組成物。

実施形態 131. 前記緩衝剤が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、または酢酸から選択される、実施形態 123 から 130 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 132. 前記緩衝剤が、リンゴ酸である、実施形態 131 に記載の医薬組成物。

実施形態 133. 前記リンゴ酸が、DL-リンゴ酸である、実施形態 132 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 4. 1 種またはそれより多種の保存剤を含む、実施形態 1 2 3 から 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 5. 前記保存剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、またはプロピレングリコールから選択される、実施形態 1 3 4 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 6. 前記保存剤が、安息香酸である、実施形態 1 3 5 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 7. 前記安息香酸が、保存剤および緩衝剤である、実施形態 1 3 6 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 8. 1 種またはそれより多種の矯味剤を含む、実施形態 1 2 3 から 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 3 9. 前記矯味剤が、スクラロース、グリセリン、シクロデキストリン、H P-β-シクロデキストリン、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、またはこれらの組合せから選択される、実施形態 1 3 8 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 0. 前記矯味剤が、H P-β-シクロデキストリンおよびスクラロースの組合せである、実施形態 1 3 8 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 1. 前記組成物が、式 (2) の化合物またはその結晶塩を、約 1 0 m g / m L の濃度で含む、実施形態 1 2 3 から 1 4 0 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 2. 前記組成物が、リンゴ酸を約 6 . 7 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 2 3 から 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 3. 前記組成物が、リンゴ酸を約 1 . 3 m g / m L の濃度で含む、実施形態 1 4 2 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 4. 前記組成物が、H P-β-シクロデキストリンを約 3 0 0 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 2 3 から 1 4 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 5. 前記組成物が、H P-β-シクロデキストリンを約 1 5 0 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 4 4 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 6. 前記組成物が、スクラロースを約 2 . 0 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 2 3 から 1 4 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 7. 前記組成物が、スクラロースを約 1 . 0 m g / m L の濃度で含む、実施形態 1 4 6 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 4 8. 前記組成物が、安息香酸を約 3 . 0 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 2 3 から 1 4 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

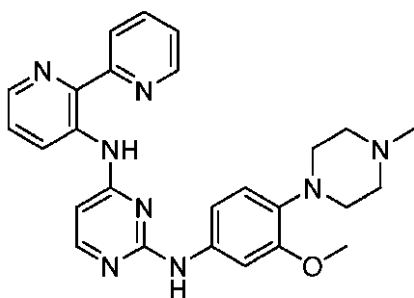
実施形態 1 4 9. 前記組成物が、安息香酸を約 2 . 0 m g / m L までの濃度で含む、実施形態 1 4 8 に記載の医薬組成物。

実施形態 1 5 0. 前記 p H が、塩酸で約 2 . 0 に調節される、実施形態 1 2 3 から 1 4 9 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 5 1. 前記溶媒が水である、実施形態 1 2 3 から 1 5 0 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

実施形態 1 5 2. 化合物 (2)

【化 2 3】



(2)

N⁴ - (2, 2'-ビピリジン-3-イル) - N² - (3-メトキシ-4-(4-メチル

10

20

30

40

50

ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンの塩の結晶形態。

実施形態153. 前記塩が、薬学的に許容される塩である、実施形態152に記載の結晶形態。

実施形態154. 前記薬学的に許容される塩が、HCl塩である、実施形態153に記載の結晶形態。

実施形態155. 形態Aを含む、実施形態152から154のいずれか1つに記載の結晶形態。

実施形態156. 前記形態Aから本質的になる、実施形態152から154のいずれか1つに記載の結晶形態。

実施形態157. 形態Aが、不純物を実質的に含まない、実施形態155または156に記載の結晶形態。 10

実施形態158. $N^4-(2,2'-\text{ビピリジン-3-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン}$ 無水塩酸塩の、化合物形態A。

実施形態159. 13.53、16.14、17.67、18.38、24.96、および28.18から選択される1つまたは複数の2θ値を含むx線回折パターン(XRPD)を特徴とする、 $N^4-(2,2'-\text{ビピリジン-3-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン}$ 無水塩酸塩の化合物形態A。

実施形態160. 前記形態が、列举される2θ値のうちの2つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態159に記載の形態A。 20

実施形態161. 前記形態が、列举される2θ値のうちの3つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態159に記載の形態A。

実施形態162. 前記形態が、列举される2θ値のうちの4つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態159に記載の形態A。

実施形態163. 前記形態が、列举される2θ値のうちの5つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態159に記載の形態A。

実施形態164. 前記形態が、列举される2θ値の6つ全てを特徴とする、実施形態159に記載の形態A。

実施形態165. 6.71、19.25、23.98、および29.60から選択される1つまたは複数の2θ値をさらに特徴とする、実施形態157から164のいずれか1つに記載の形態A。 30

実施形態166. 前記形態が、列举される2θ値のうちの2つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態165に記載の形態A。

実施形態167. 前記形態が、列举される2θ値のうちの3つまたはそれよりも多くを特徴とする、実施形態165に記載の形態A。

実施形態168. 前記形態が、列举される2θ値のうちの4つ全てを特徴とする、実施形態165に記載の形態A。

実施形態169. 前記X線粉末回折計が、Cu KαのX線波長、Kα1(Å):1.540598、Kα2(Å):1.544426を使用して、Kα2/Kα1強度比を0.50、そしてX線管の設定を45kV、40mAにして反射モードで使用される、実施形態158から168のいずれか1つに記載の形態A。 40

実施形態170. 前記2θ値が、±0.2°2θ以内である、実施形態158から169のいずれか1つに記載の形態A。

実施形態171. 図12と実質的に同じx線回折パターン(XRPD)を特徴とする、 $N^4-(2,2'-\text{ビピリジン-3-イル})-N^2-(3\text{-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン}$ 無水塩酸塩の化合物形態A。

実施形態172. 196.2℃、214.8℃、および274.0℃のうちの1つまたは複数での吸熱を特徴とする、 $N^4-(2,2'-\text{ビピリジン-3-イル})-N^2-($ 50

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン無水塩酸塩の化合物形態A。

実施形態173. 198.9℃、218.0℃、および275.9℃のうちの1つまたは複数でのピーク吸熱をさらに特徴とする、実施形態172に記載の形態A。

実施形態174. 274.0℃の開始温度をさらに特徴とする、実施形態172または173に記載の形態A。

実施形態175. 150℃までで1.7%の重量損失をさらに特徴とする、実施形態172から174のいずれか1つに記載の形態A。

実施形態176. 図15と実質的に同じTGA-DSCサーモグラムを特徴とする、N⁴-(2,2'-ビピリジン-3-イル)-N²-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン無水塩酸塩の化合物形態A。

実施形態177. 実施形態152から176のいずれか1つに記載の結晶形態を含む医薬組成物。

実施形態178. 固体用量製剤としての、実施形態176に記載の医薬組成物。

実施形態179. 前記化合物が、実施形態152から176のいずれか1つに記載の結晶形態である、実施形態114から122のいずれか1つに記載の経口固体医薬組成物。

実施形態180. 液体用量製剤としての、実施形態176に記載の医薬組成物。

実施形態181. 前記化合物が、実施形態152から176のいずれか1つに記載の結晶形態である、実施形態123から151のいずれか1つに記載の経口液体医薬組成物。

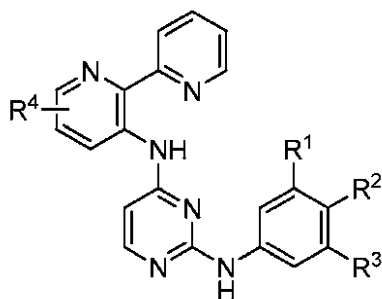
実施形態182. 前記化合物が、実施形態152から176のいずれか1つに記載の結晶形態である、実施形態1から113のいずれか1つに記載の方法。

【0404】

様々な組合せで組み込まれ得る、本開示のさらなる実施形態および態様は、下記を含む：

実施形態1'. ある疾患の処置を必要とする対象の、ある疾患を処置する方法であって、前記方法は、ACVR1阻害剤を含む処置レジメンを、ACVR1遺伝子中に1つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する前記対象に投与することを含み、前記ACVR1阻害剤が、下記の構造(I)：

【化24】



(I)

(式中：

R¹は、H、またはC₁～C₆アルコキシであり；

R²は、C₁～C₆アルコキシまたはヘテロシクリルであり；

R³は、ハロ、またはC₁～C₆アルコキシであり；

R⁴は、H、またはC₁～C₆アルキルである)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する、方法。

実施形態2'. 前記疾患ががんである、実施形態1'に記載の方法。

実施形態3'. 前記がんが固形がんである、実施形態2'に記載の方法。

実施形態 4' . 前記がんが、脳がん、子宮がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、結腸がん、胃腸がん、造血もしくはリンパ系がん、皮膚がん、または骨がんである、実施形態 2' または 3' に記載の方法。

実施形態 5' . 前記がんが脳がんである、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 6' . 前記脳がんが、脳幹グリオーマである、実施形態 5' に記載の方法。

実施形態 7' . 前記脳がんが、びまん性真性橋膠腫 (DIPG) である、実施形態 5' または 6' に記載の方法。

実施形態 8' . 前記がんが、子宮、卵巣、または子宮頸がんである、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

10

実施形態 9' . 前記子宮がんが、子宮内膜がんである、実施形態 8' に記載の方法。

実施形態 10' . 前記がんが、肺がんである、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 11' . 前記肺がんが、非小細胞性肺がんである、実施形態 10' に記載の方法。

実施形態 12' . 前記がんが、乳がんである、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 13' . 前記がんが、結腸がんである、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

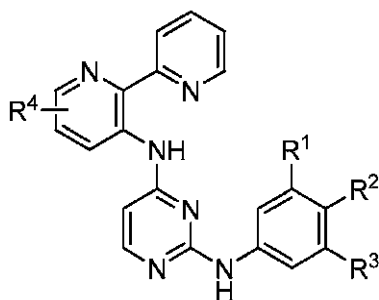
実施形態 14' . 前記がんが、黒色腫である、実施形態 2' ~ 4' のいずれか 1 つに記載の方法。

20

実施形態 15' . 前記疾患が、進行性骨化性線維異形成症である、実施形態 1' に記載の方法。

実施形態 16' . びまん性真性橋膠腫 (DIPG) の処置を必要とする対象のびまん性真性橋膠腫 (DIPG) を処置する方法であって、前記方法は、ACVR1 阻害剤を含む処置レジメンを前記対象に投与することを含み、前記 ACVR1 阻害剤が、下記の構造 (I) :

【化 25】



(I)

30

(式中:

R¹ は、H、または C₁ ~ C₆ アルコキシであり;

R² は、C₁ ~ C₆ アルコキシまたはヘテロシクリルであり;

40

R³ は、ハロ、または C₁ ~ C₆ アルコキシであり; および

R⁴ は、H、または C₁ ~ C₆ アルキルである)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する、方法。

実施形態 17' . 前記処置レジメンが、治療剤を投与することをさらに含む、実施形態 1' ~ 16' のいずれか 1 つに記載の方法。

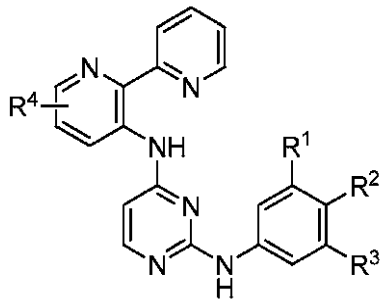
実施形態 18' . 前記対象が、小児対象である、実施形態 1' ~ 17' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 19' . 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の処置を必要とする対象の進行性骨化性線維異形成症 (FOP) を処置する方法であって、前記方法は、処置レジメン

50

を前記対象に投与することを含み、前記処置レジメンは、A C V R 1 阻害剤および治療剤を含み、前記A C V R 1 阻害剤が、下記の構造（I）：

【化 2 6】



(I)

（式中：

R¹ は、H、またはC₁～C₆ アルコキシであり；

R² は、C₁～C₆ アルコキシまたはヘテロシクリルであり；

R³ は、ハロ、またはC₁～C₆ アルコキシであり；および

R⁴ は、H、またはC₁～C₆ アルキルである）

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくはプロドラッグを有する、方法。

実施形態 20' . 前記対象が、A C V R 1 遺伝子中に1つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、実施形態 16'～19' のいずれか1つに記載の方法。

実施形態 21' . 前記A C V R 1 遺伝子中の前記1つまたはそれより多くの変異が、ミスセンス変異、フレームシフト変異、スプライス部位変異、またはこれらの組合せを含む、実施形態 1'～15' または20' のいずれか1つに記載の方法。

実施形態 22' . 前記1つまたはそれより多くの変異が、（P197F198）L、C509S、D185G、D185N、D433N、E38FS、F265S、G225D、G264S、G328E、G328R、G328V、G328W、G356D、G50C、H320Y、I323V、K31E、K345Q、L196P、L251S、M34I、N100D、N481I、P115S、P455A、Q207E、Q278P、R201I、R206C、R206H、R258G、R258S、R307Q、R325A、R375C、R375P、R401M、R490H、S130F、S226N、S41F、S440G、S469C、S56L、T298S、V234M、V91M、W98R、またはこれらの組合せを含む、実施形態 1'～15'、20'、または21' のいずれか1つに記載の方法。

実施形態 23' . 前記A C V R 1 遺伝子中の前記1つまたはそれより多くの変異が、ミスセンス変異を含む、実施形態 1'～15' または20' のいずれか1つの方法。

実施形態 24' . 前記ミスセンス変異が、C509S、D185N、D433N、F265S、G225D、H320Y、I323V、K31E、K345Q、M34I、N100D、N481I、P115S、P455A、Q278P、R206C、R401M、S130F、S226N、S41F、S41F、S440G、S469C、S56L、T298S、V234M、V91M、またはW98Rである、実施形態 21' または23' に記載の方法。

実施形態 25' . 前記A C V R 1 遺伝子中の前記1つまたはそれより多くの変異が、フレームシフト変異を含む、実施形態 1'～16' または20' のいずれか1つに記載の方法。

実施形態 26' . 前記フレームシフト変異がE38fsである、実施形態 21' または25' に記載の方法。

実施形態 27' . 前記A C V R 1 遺伝子中の前記1つまたはそれより多くの変異が、スプライス部位変異を含む、実施形態 1'～15' または20' のいずれか1つに記載の方法。

方法。

実施形態 28' . 前記スプライス部位変異が、G 2 6 4 Sである、実施形態 21' または 27' に記載の方法。

実施形態 29' . 前記 A C V R 1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、R 2 0 6 H、G 3 2 8 V、R 2 5 8 G、またはこれらの組合せを含む、実施形態 1' ~ 15' または 20' ~ 22' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 30' . 前記 A C V R 1 遺伝子中の前記 1 つまたはそれより多くの変異が、R 2 0 6 Hを含む、実施形態 1' ~ 15'、20' ~ 22'、または 29' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 31' . 前記対象が、少なくとも約 0.1 ng/mL の所定のヘプシジンレベルを有する、実施形態 1' ~ 30' のいずれか 1 つに記載の方法。 10

実施形態 32' . 前記所定のヘプシジンレベルが、約 10 ng/mL から約 35 ng/mL に及ぶ、実施形態 31' の方法。

実施形態 33' . 前記 A C V R 1 阻害剤が投与された後にヘプシジンレベルを決定することをさらに含む、実施形態 1' ~ 32' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 34' . 前記対象が、約 50 %未満の所定のトランスフェリン飽和レベルを有する、実施形態 1' ~ 33' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 35' . 前記対象が、約 45 %未満の所定のトランスフェリン飽和レベルを有する、実施形態 1' ~ 33' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 36' . 前記対象が、約 40 %未満の所定のトランスフェリン飽和レベルを有する、実施形態 1' ~ 33' のいずれか 1 つに記載の方法。 20

実施形態 37' . 前記 A C V R 1 阻害剤が、1日当たり約 10 mg から約 320 mg に及ぶ用量で投与される、実施形態 1' ~ 36' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 38' . 前記用量が、1日当たり約 30 mg から約 240 mg に及ぶ、実施形態 37' に記載の方法。

実施形態 39' . 前記用量が、1日当たり約 60 mg から約 180 mg に及ぶ、実施形態 37' または 38' に記載の方法。

実施形態 40' . 前記用量が、1日当たり約 25 mg ; 1日当たり約 30 mg ; 1日当たり約 60 mg ; 1日当たり約 120 mg ; 1日当たり約 125 mg ; 1日当たり約 180 mg ; 1日当たり約 240 mg ; 1日当たり約 250 mg ; 1日当たり約 320 mg ; または 1日当たり約 325 mg である、実施形態 37' ~ 39' のいずれか 1 つに記載の方法。 30

実施形態 41' . R¹ が H である、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 42' . R¹ が C₁ ~ C₆ アルコキシである、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 43' . 前記 C₁ ~ C₆ アルコキシがメトキシである、実施形態 42' に記載の方法。

実施形態 44' . R² が C₁ ~ C₆ アルコキシである、実施形態 1' ~ 43' のいずれか 1 つに記載の方法。 40

実施形態 45' . 前記 C₁ ~ C₆ アルコキシがメトキシである、実施形態 44' に記載の方法。

実施形態 46' . R² がヘテロシクリルである、実施形態 1' ~ 45' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 47' . 前記ヘテロシクリルが、必要に応じて置換されたピペラジニルである、実施形態 46' に記載の方法。

実施形態 48' . 前記必要に応じて置換されたピペラジニルが、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₁ ~ C₆ ヒドロキシアルキルで置換される、実施形態 47' に記載の方法。

実施形態 49' . R³ がハロである、実施形態 1' ~ 48' のいずれか 1 つに記載の方法。 50

実施形態 50' . 前記ハロがクロロである、実施形態 49' に記載の方法。

実施形態 51' . R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、実施形態 1' ~ 48' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 52' . 前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシがメトキシである、実施形態 51' に記載の方法。

実施形態 53' . R^4 が H である、実施形態 1' ~ 52' のいずれか 1 つに記載の方法。

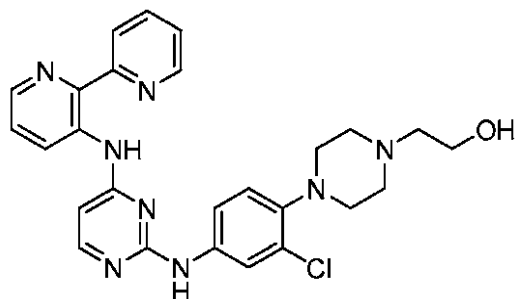
実施形態 54' . R^4 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1' ~ 52' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 55' . 前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルがメチルである、実施形態 54' に記載の方法。

10

実施形態 56' . 下記の構造：

【化 27】

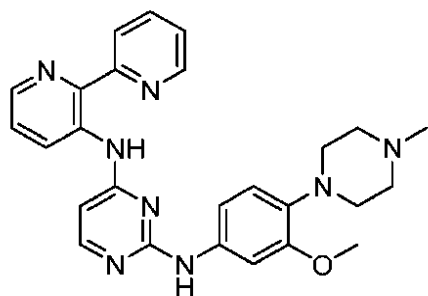


20

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 57' . 下記の構造：

【化 28】

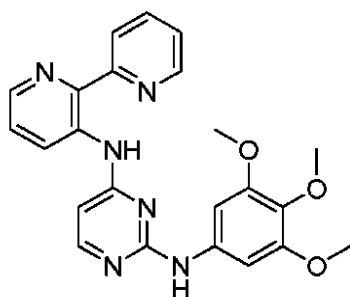


30

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 58' . 下記の構造：

【化 29】

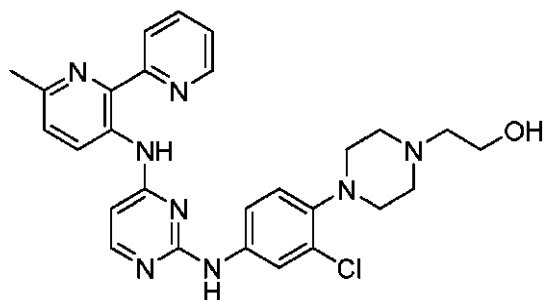


40

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 59' . 下記の構造：

【化 3 0】

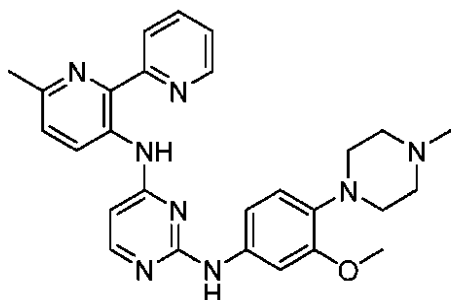


10

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の化合物。

実施形態 60' . 下記の構造：

【化 3 1】

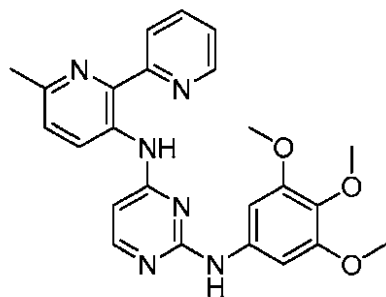


20

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 61' . 下記の構造：

【化 3 2】



30

を有する、実施形態 1' ~ 40' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 62' . 前記治療剤が：

レチノイン酸受容体ガンマアゴニスト；mTOR阻害剤；アクチビンA抗体；キナーゼ阻害剤；ACVR1抗体；TAK1阻害剤；ホスホジエステラーゼ阻害剤；HDAC阻害剤；化学療法剤；免疫療法剤；細胞療法；ペプチドまたは腫瘍ライセートワクチン；イリノテカン；GM-CSFを含むTTRNA-DCワクチン、TTRNA-xALT；インテグリン阻害剤；IL-12療法；抗ネオプラストン療法；イミキモド；腫瘍溶解性アデノウイルス；WEE1阻害剤；WT1タンパク質由来ペプチドワクチン；ペグ化インターフェロンアルファ2b；キナーゼ抗体；円滑化阻害剤；チューブリン阻害剤；テロメラゼ阻害剤；CD40アゴニスト；GM-CSFアゴニスト；IDO阻害剤；および

40

放射性ヨウ素標識モノクローナル抗体8H9 . 64

から選択される、実施形態 17' ~ 61' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 63' . 前記治療剤が：

レチノイン酸受容体ガンマアゴニスト；mTOR阻害剤；アクチビンA抗体；キナーゼ阻害剤；ACVR1抗体；TAK1阻害剤；およびホスホジエステラーゼ阻害剤

から選択される、実施形態 17' ~ 62' のいずれか 1 つに記載の方法。

50

実施形態 64' . 前記治療剤が :

H D A C 阻害剤 ; 化学療法剤 ; 免疫療法剤 ; 細胞療法 ; ペプチドまたは腫瘍ライセートワクチン ; イリノテカン ; G M - C S F を含む T T R N A - D C ワクチン、T T R N A - x A L T ; インテグリン阻害剤 ; I L - 1 2 療法 ; 抗ネオプラストン療法 ; イミキモド ; 腫瘍溶解性アデノウイルス ; W E E 1 阻害剤 ; W T 1 タンパク質由来ペプチドワクチン ; ペグ化インターフェロンアルファ 2 b ; キナーゼ抗体 ; キナーゼ阻害剤 ; 円滑化阻害剤 ; チューブリン阻害剤 ; テロメラゼ阻害剤 ; C D 4 0 アゴニスト ; G M - C S F アゴニスト ;

I D O 阻害剤 ; および放射性ヨウ素標識モノクローナル抗体 8 H 9

から選択される、実施形態 17' ~ 62' のいずれか 1 つに記載の方法。

10

実施形態 65' . 前記キナーゼ阻害剤が、サイクリン依存性キナーゼ (C D K) を阻害する、実施形態 17' ~ 64' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 66' . 前記 C D K が、C D K 9 または C D K 7 である、実施形態 65' に記載の方法。

実施形態 67' . 前記 C D K が C D K 9 である、実施形態 65' に記載の方法。

実施形態 68' . 前記 C D K 9 阻害剤が、s i R N A、アルボシジブ、またはそのプロドラッグ、ジナシクリブ、またはこれらの組合せである、実施形態 66' または 67' に記載の方法。

実施形態 69' . 前記キナーゼ阻害剤が、ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) を阻害する、実施形態 17' ~ 64' のいずれか 1 つに記載の方法。

20

実施形態 70' . 前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、実施形態 17' ~ 62' または 64' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 71' . 前記免疫チェックポイント阻害剤が、P D - 1 阻害剤である、実施形態 70' に記載の方法。

実施形態 72' . 前記 P D - 1 阻害剤が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、またはこれらの組合せである、実施形態 71' に記載の方法。

実施形態 73' . 前記免疫チェックポイント阻害剤が、P D - L 1 阻害剤である、実施形態 70' に記載の方法。

実施形態 74' . 前記 P D - L 1 阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュラバルマブ、またはこれらの組合せである、実施形態 73' に記載の方法。

30

実施形態 75' . 前記キナーゼ抗体が薬物コンジュゲートを含む、実施形態 17' ~ 64' のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 76' . 前記レチノイン酸受容体ガンマアゴニストがパロパロテンであり ; 前記 m T O R 阻害剤がラパマイシンまたはエベロリムスであり ; 前記アクチビン A 抗体が R E G N 2 4 4 7 であり ; 前記キナーゼ阻害剤が、サラカチニブ、モメロチニブ、ドルソモルフィン、イマチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ベバシズマブ、エルロチニブ、バンデタニブ、リボシクリブ、クレノラニブ、アベマシクリブ、O N C 2 0 1、シレンギジド、アルボシジブ、またはこれらのプロドラッグであり ; 前記ホスホジエステラーゼ阻害剤がジピリダモールであり ; 前記 H D A C 阻害剤が、S A H A、ボリノスタット、またはパノビノスタットであり ; 前記化学療法剤が、メルファラン、ゲムシタビン、テモゾロミド、シクロホスファミド、フルダラビン、ドキシソルビシン、イリノテカン、レナリドミド、バルプロ酸、クロロキン、カルボプラチン、エトポシド、イフォスファミド、ポマリドミド、またはロムスチンであり ;

40

前記免疫療法剤が M D V 9 3 0 0 であり ; 前記細胞療法が自家樹状細胞を含み ; 前記ペプチドまたは腫瘍ライセートワクチンが、K 2 7 M ペプチドまたはリンドペピムトを含み ; 前記イリノテカンが、対流強化送達により投与され ; 前記インテグリン阻害剤がシレンギチドであり ; 前記抗ネオプラストン療法が、アテングナルまたはアスツゲナルであり ; 前記腫瘍溶解性アデノウイルスが D N X - 2 4 0 1 であり ; 前記 W E E 1 阻害剤が A Z D 1 7 7 5 であり ; 前記 W T 1 タンパク質由来ペプチドワクチンが D S P - 7 8 8 8 であり ; 前記キナーゼ抗体が、ニモツズマブ、エルビタックス、または A B T - 4 1 4 であり ;

50

前記円滑化阻害剤がビスモデギブであり；前記チューブリン阻害剤がメベンダゾールであり；

前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり；前記CD40アゴニストがAPX005Mであり；前記GM-CSFアゴニストがレオウイルスを含むサルグラモstimであり；または前記IDO阻害剤がインドキシモドである、
実施形態17'～65'のいずれか1つに記載の方法。

実施形態77'． 前記処置レジメンが、外科的切除、放射線療法、またはこれらの組合せをさらに含む、実施形態1'～76'のいずれか1つに記載の方法。

実施形態78'． 前記薬学的に許容される塩が、酸付加塩である、実施形態1'～77'のいずれか1つに記載の方法。

実施形態79'． 前記酸付加塩が、塩酸塩である、実施形態78'に記載の方法。

【0405】

上述の様々な実施形態は、さらなる実施形態が提供されるように組み合わせられてもよい。本明細書で言及されるおよび／または出願データシートに列挙される、全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、非米国特許、非米国特許出願、および非特許刊行物は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。実施形態の態様は、さらに他の実施形態を提供するため、様々な特許、出願、および刊行物の概念を用いるように、必要な場合には修正されてもよい。

【0406】

本明細書に記述される実験用の試験化合物は、注記されるように、遊離形態または塩形態で用いた。

【0407】

観察された特定の応答は、選択された特定の活性化合物、または担体が存在するか否か、ならびに製剤のタイプおよび用いられる投与形態に従い、かつこれらに依存して変わってもよく、そのような予測される結果の変動または相違は、本発明の実施により企図される。

【0408】

これらおよびその他の変更は、上記詳細な記述に照らして実施形態になすことができる。一般に、下記の特許請求の範囲において、使用される用語は、本明細書および特許請求の範囲に開示された特定の実施形態に、特許請求の範囲を限定しないと解釈されるべきであり、そのような特許請求の範囲が与える均等物の全範囲と共に、全ての可能性ある実施形態を含むと解釈すべきである。したがって特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

10

20

30

【図 1】

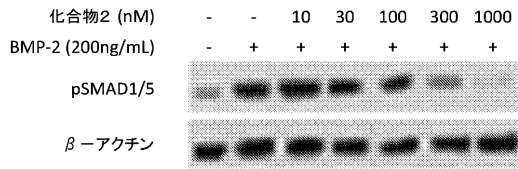


FIG. 1

【図 2 A】

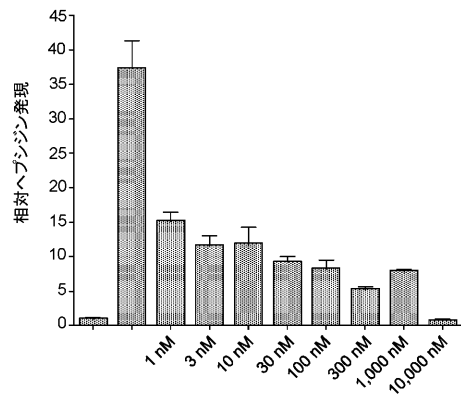


FIG. 2A

【図 2 B】

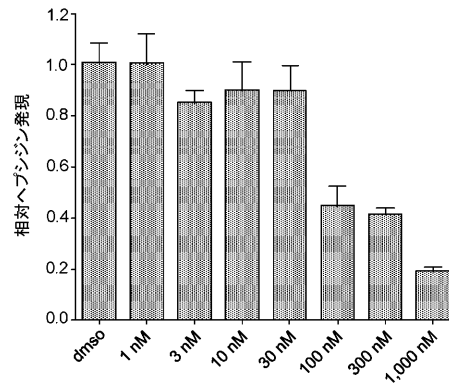


FIG. 2B

【図 3】

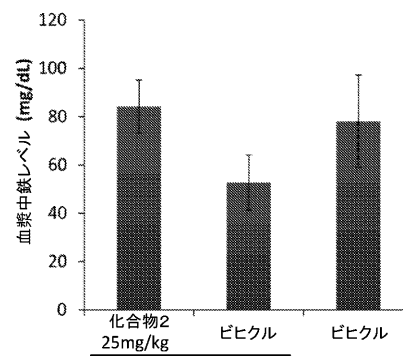


FIG. 3

【図 4 A】

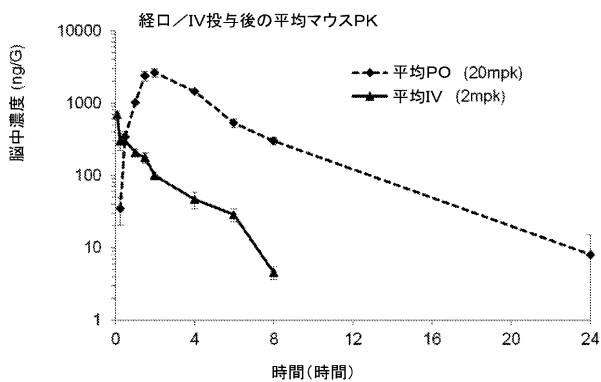


FIG. 4A

【図 5】

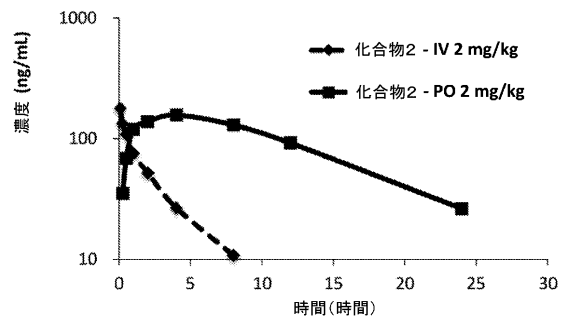


FIG. 5

【図 4 B】

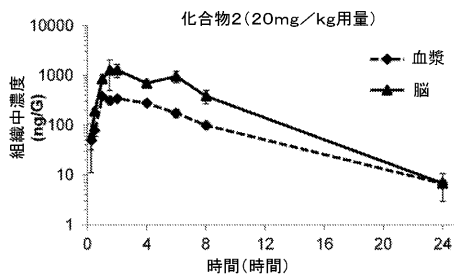


FIG. 4B

【図 6 A】

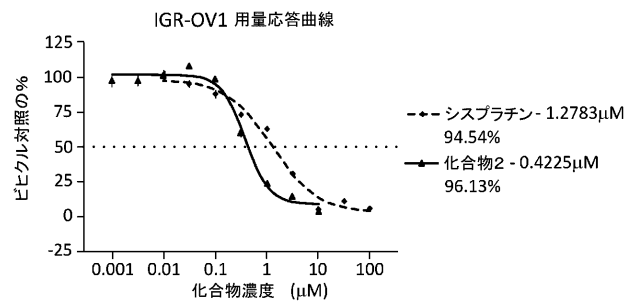


FIG. 6A

【 図 6 B 】

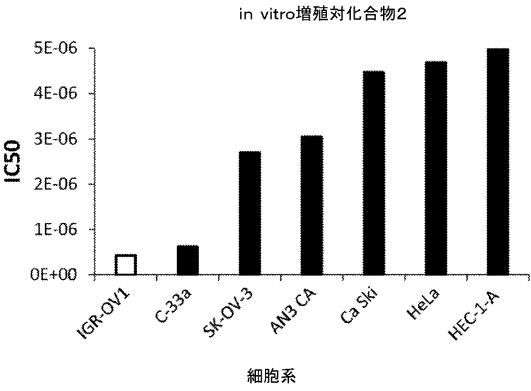


FIG. 6B

【 図 7 】

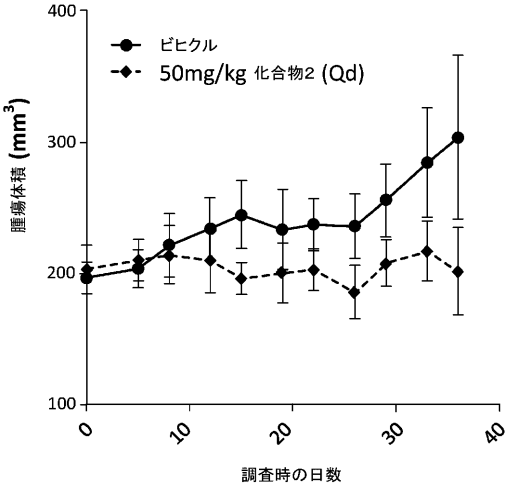


FIG. 7

【 図 8 】

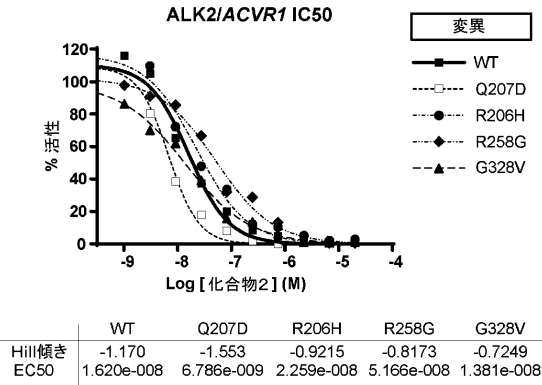


FIG. 8

【 図 9 A 】

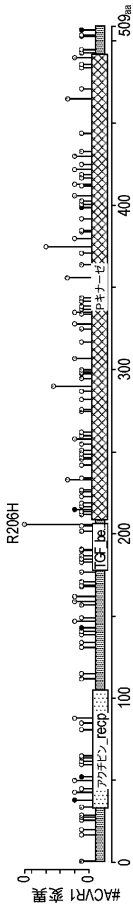


FIG. 9A

【図 9 B】

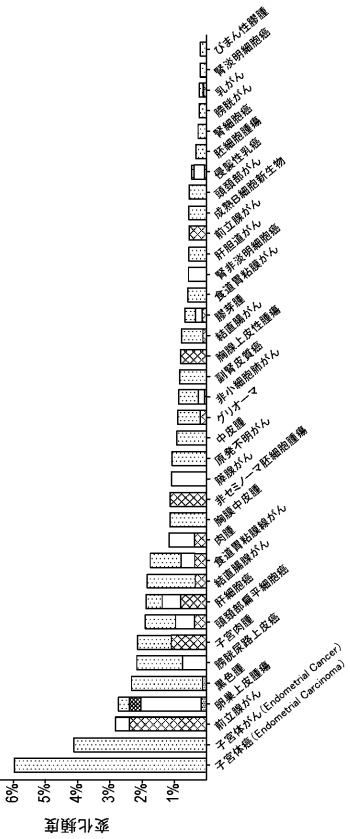
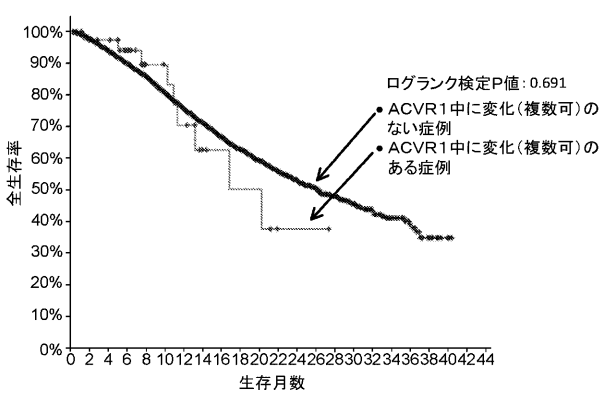


FIG. 9B

【図 9 C】



群	症例数、合計	症例数、死亡	生存月数 中央値
問合せ遺伝子(複数可)に 変化(複数可)のある 症例	40	9	20.25
問合せ遺伝子(複数可)に 変化(複数可)のない 症例	7534	2216	26.2

FIG. 9C

【図 1 0】

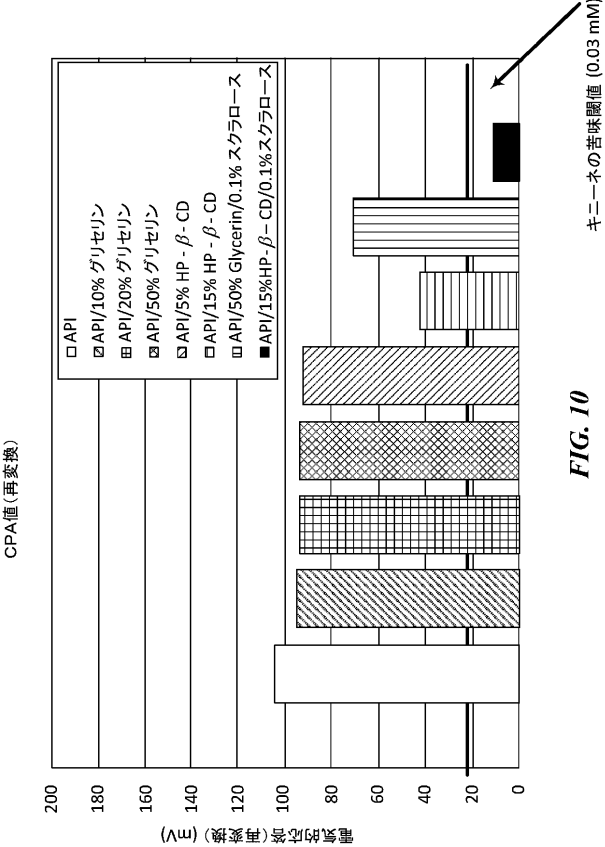


FIG. 10

【図 1 1】

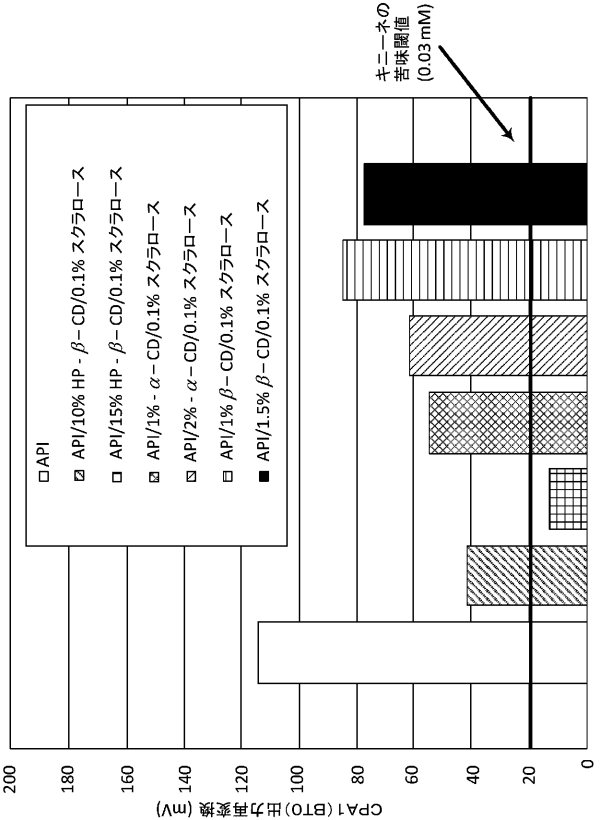


FIG. 11

【図 1 2】

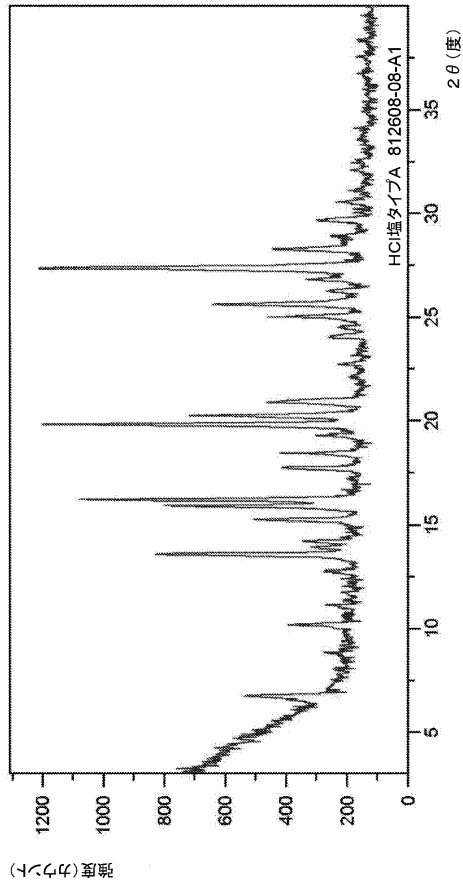


FIG. 12

【図 1 3 A】

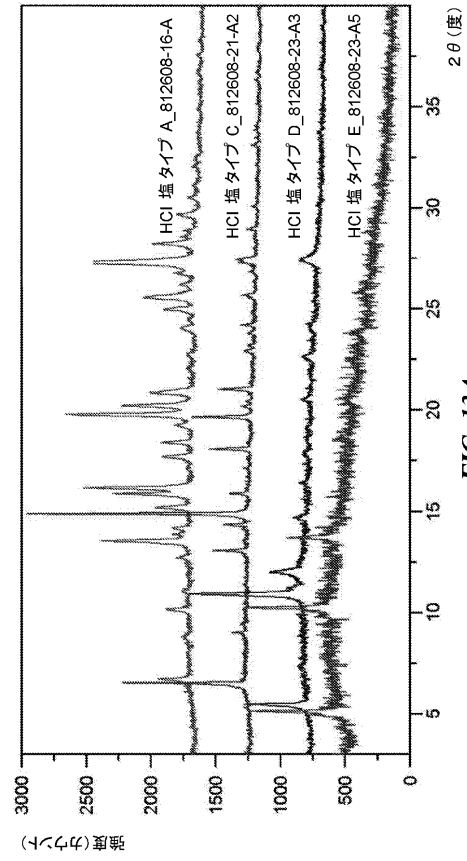


FIG. 13A

【図 1 3 B】

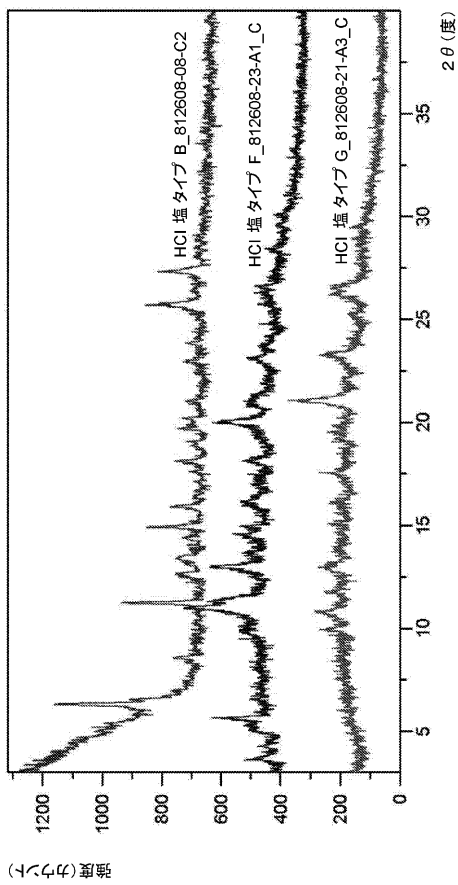


FIG. 13B

【図 1 4】

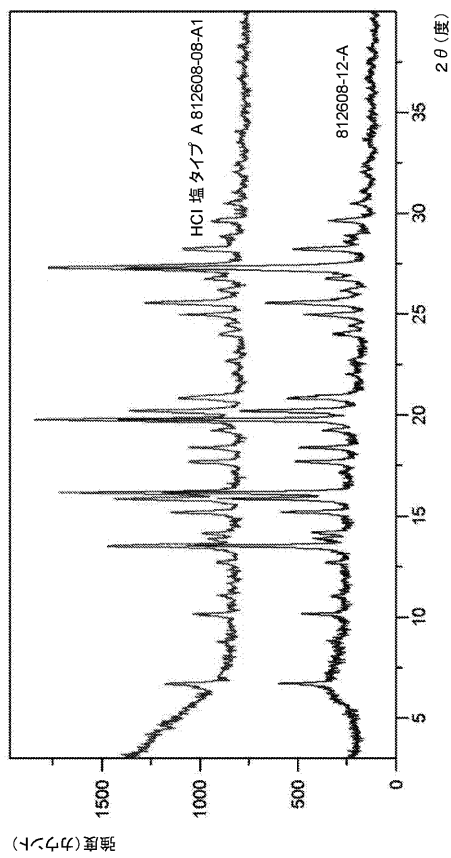
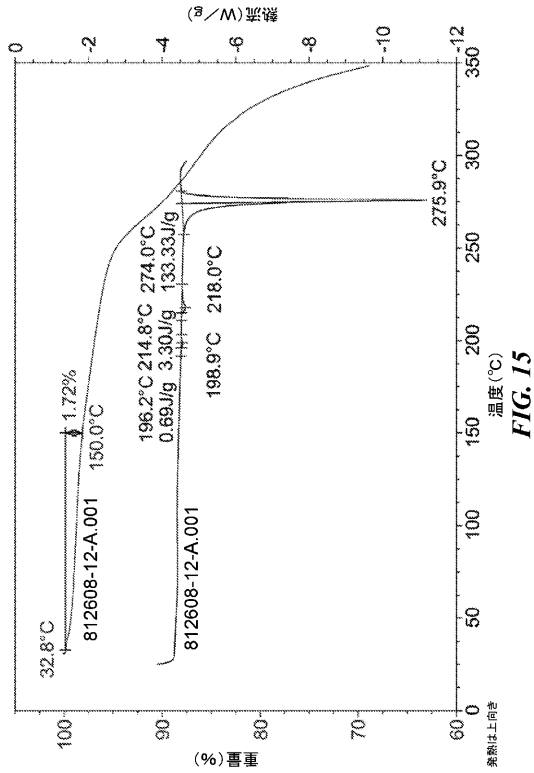
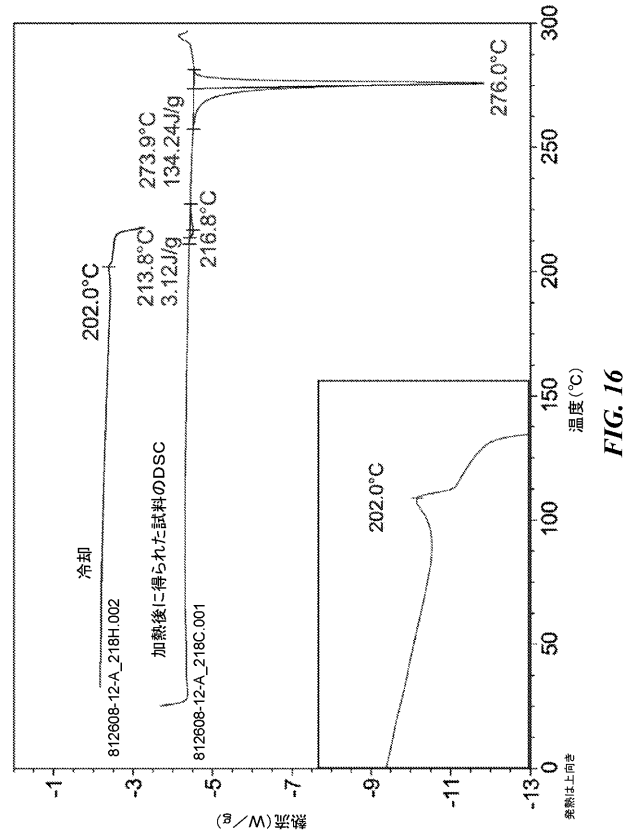


FIG. 14

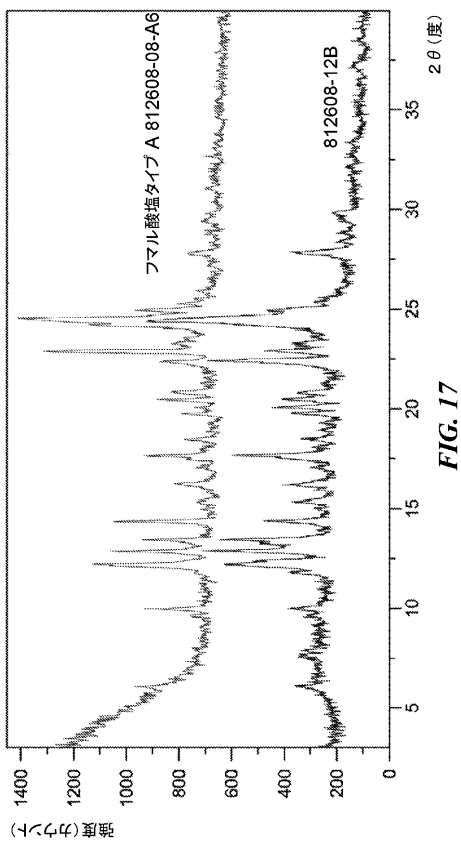
【図 15】



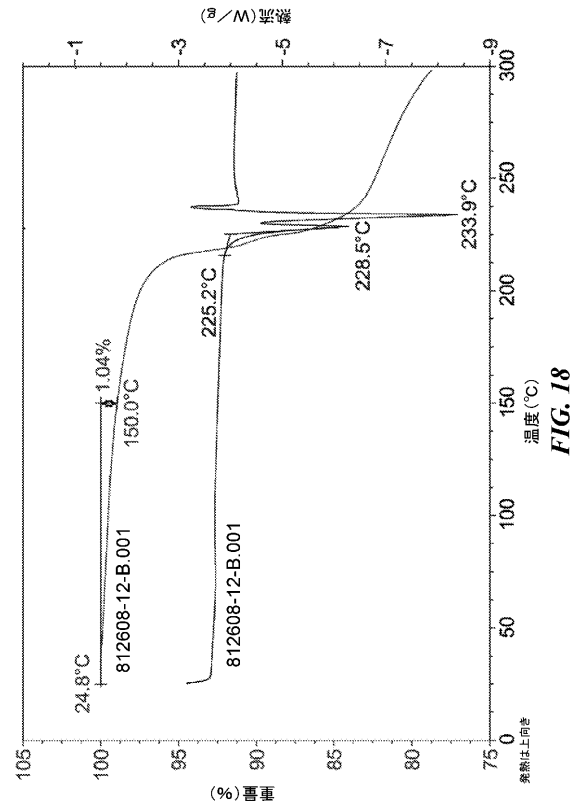
【図 16】



【図 17】



【図 18】



【図 19】

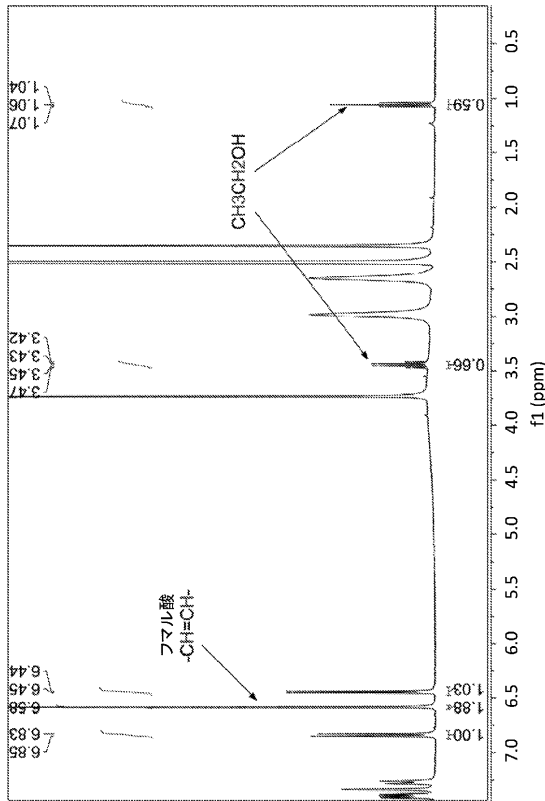


FIG. 19

【図 20 A】

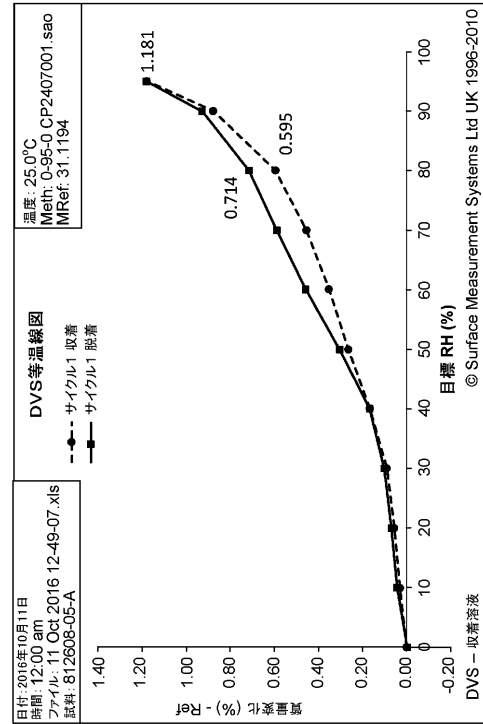


FIG. 20A

【図 20 B】

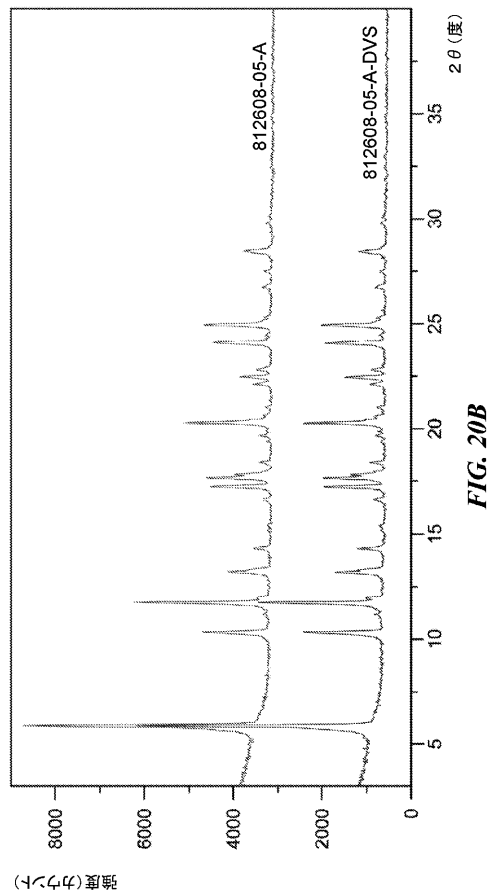


FIG. 20B

【図 20 C】

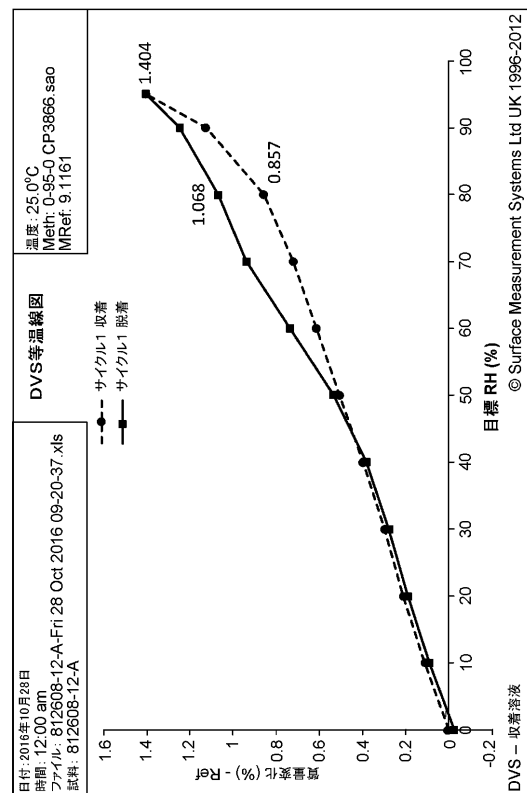


FIG. 20C

【図 20D】

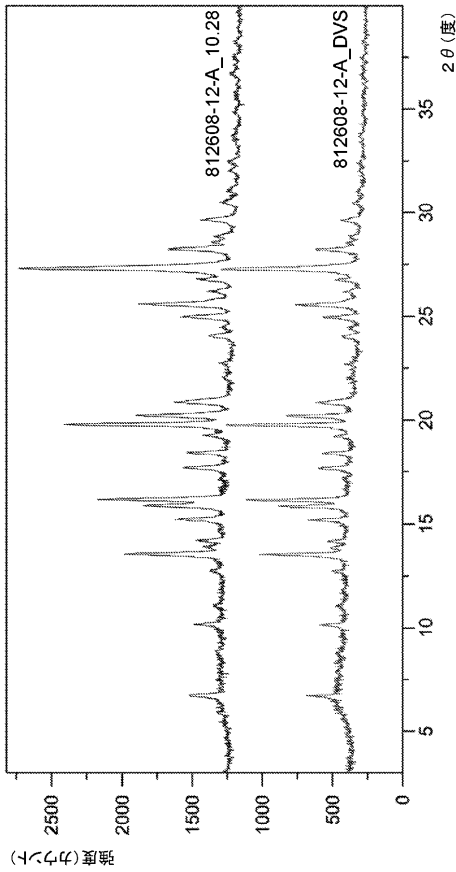


FIG. 20D

【図 20F】

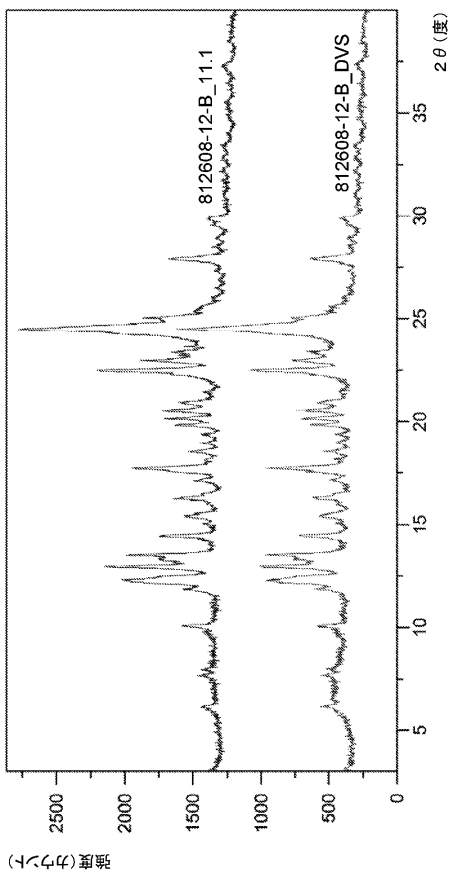


FIG. 20F

【図 20E】

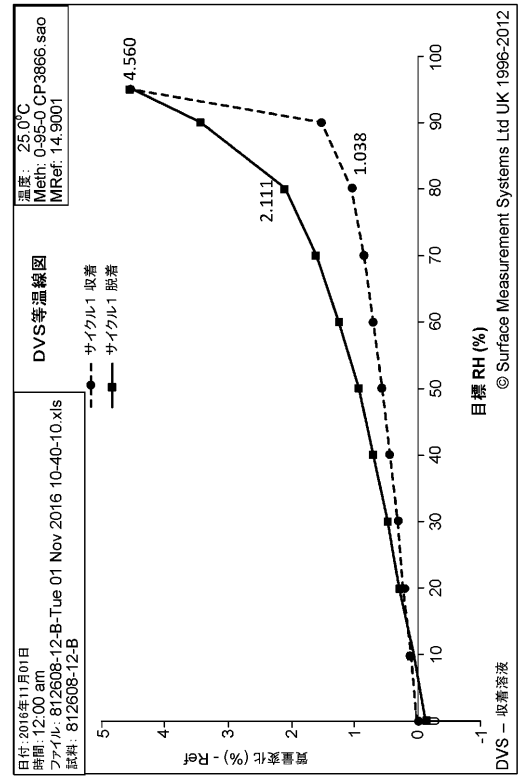


FIG. 20E

【図 21】

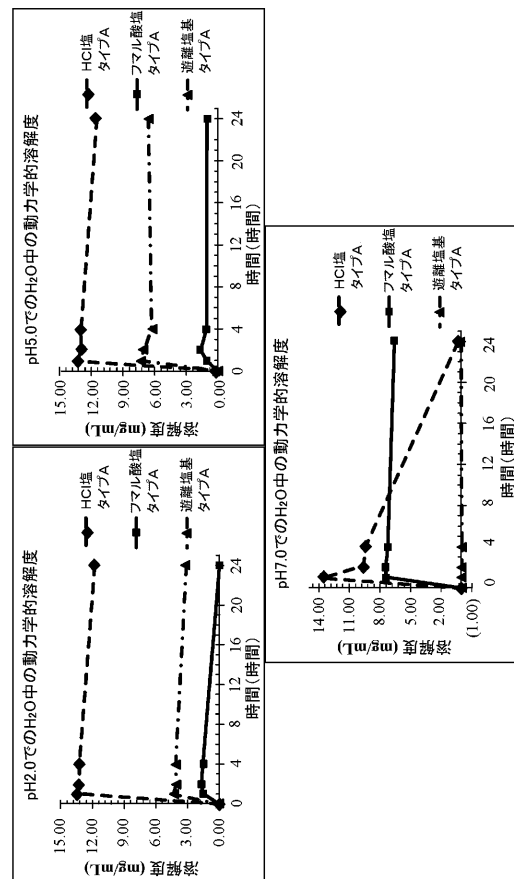


FIG. 21

【図 2 2】

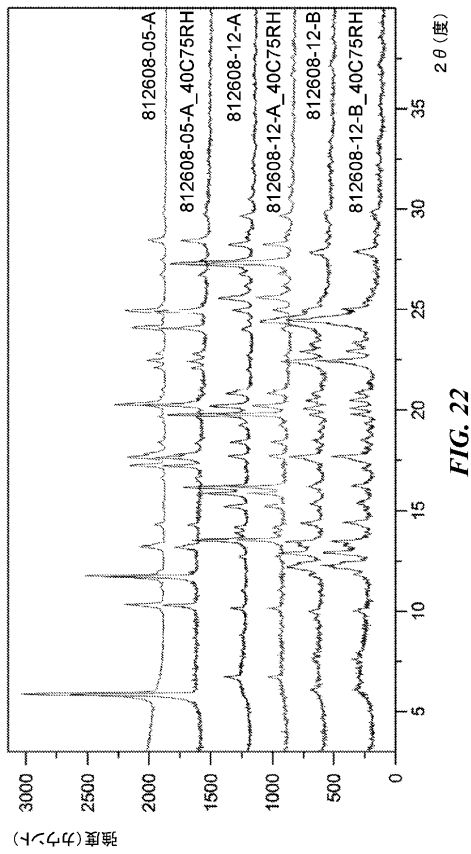


FIG. 22

【図 2 3】

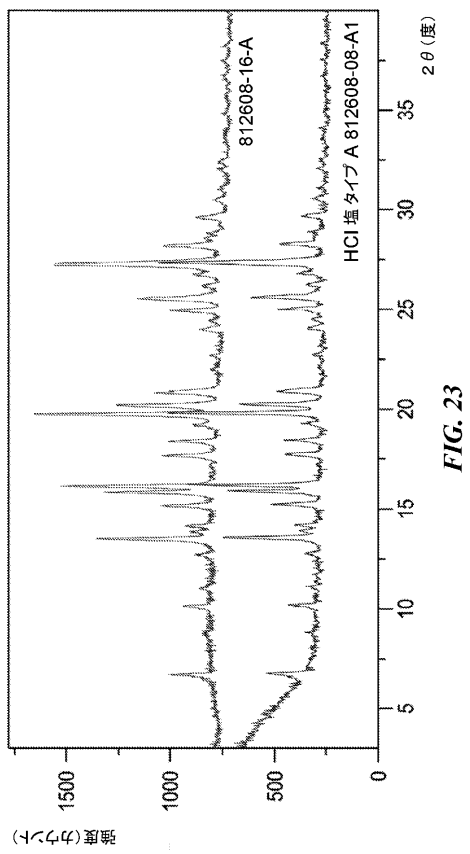


FIG. 23

【図 2 4】

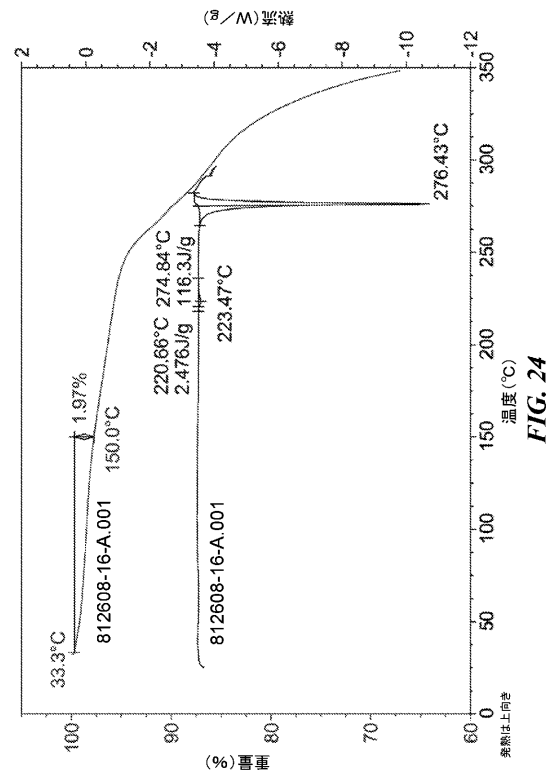


FIG. 24

【図 2 5】

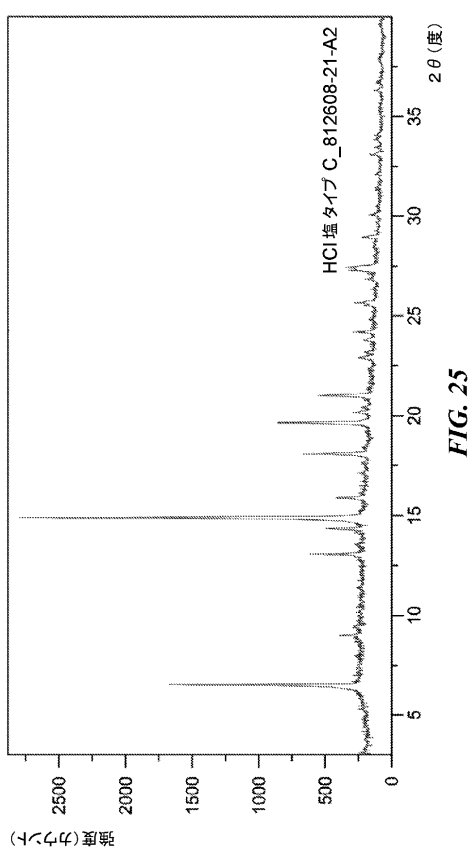
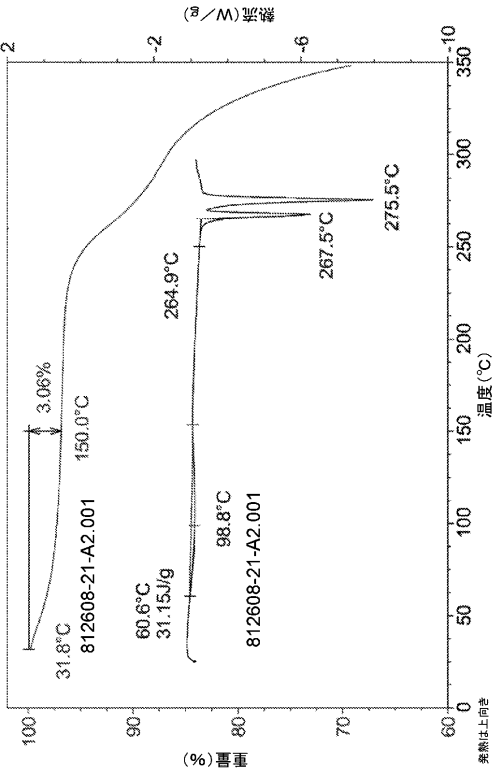
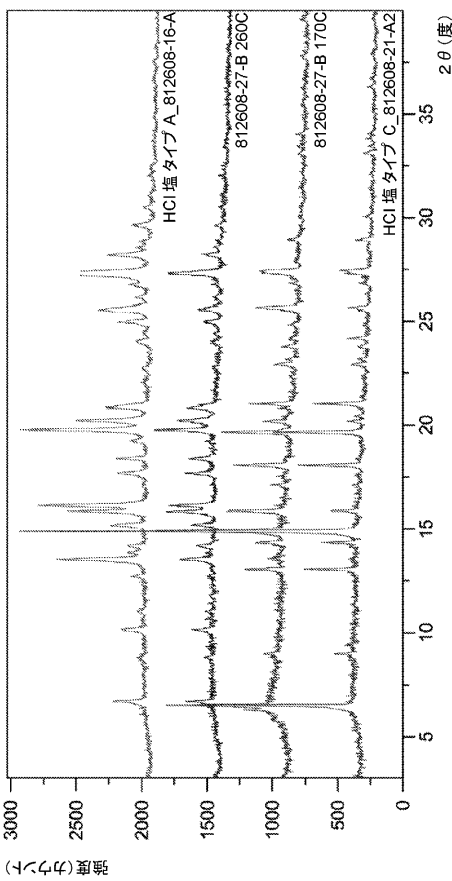


FIG. 25

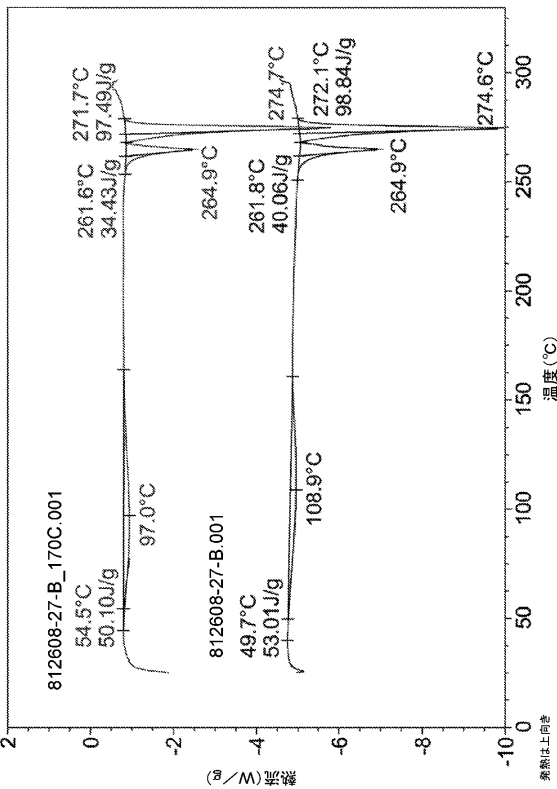
【図 26】



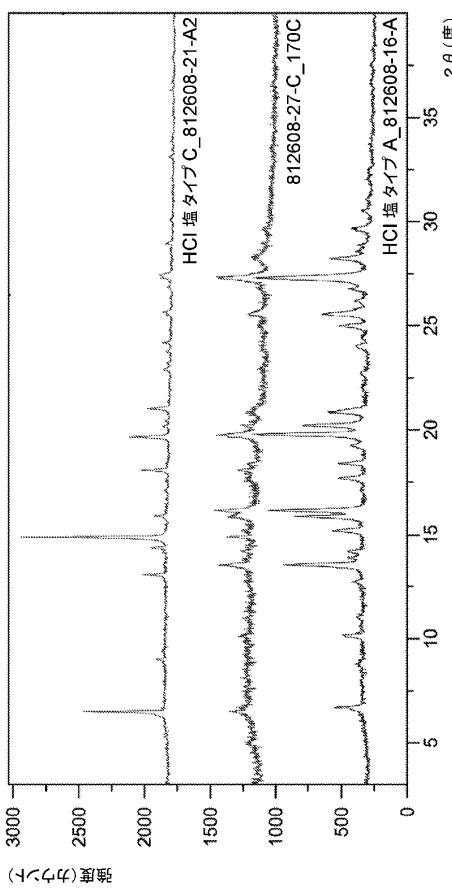
【図 27】



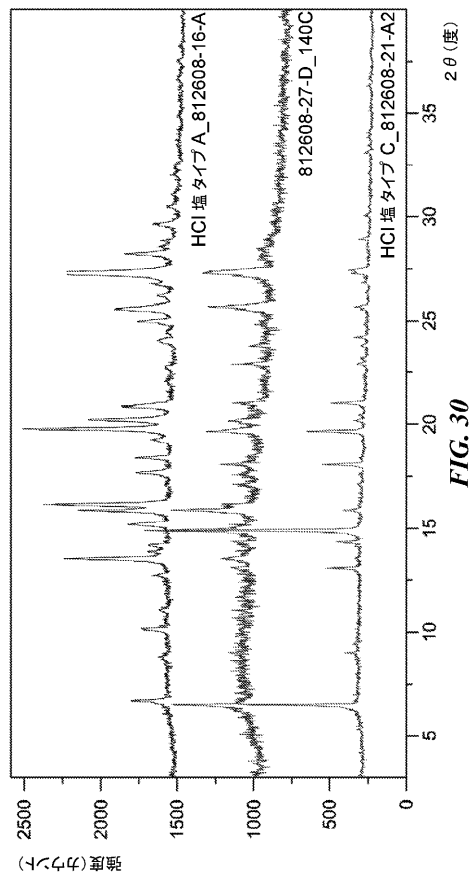
【図 28】



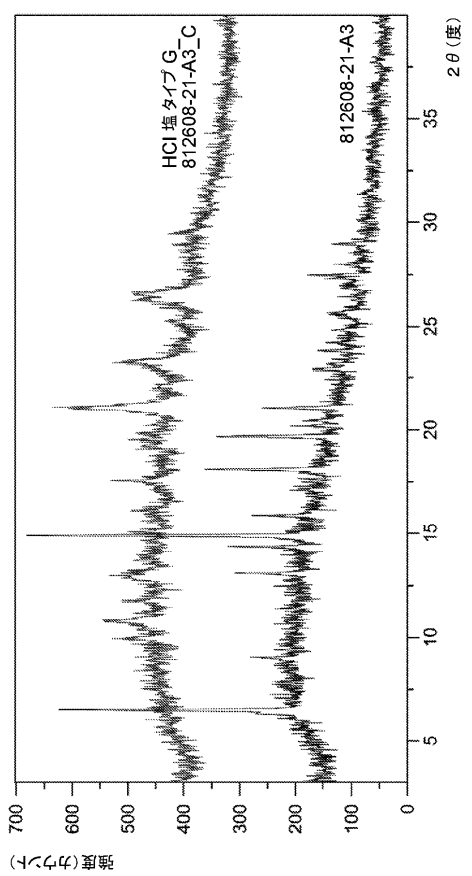
【図 29】



【 図 3 0 】



【 図 3 1 】



【 図 3 2 A 】

分子	myMPO	名称	molLogP	mol重量	noI HBD	molPSA	pKa-mb
	4.547702	コカイン	1.745722	299.15213	1	34.267369	6.212182
	4.5	アセトアミノフェン	1.138226	151.083324	2	41.117363	-0.291551
	4.5	ロラゼパム	2.699728	320.011932	2	50.452785	1.29032
	4.456232	リスベリドン	3.619827	410.211792	0	51.678929	8.284673
	4.1289	オランザピン	2.434614	312.140869	1	25.911329	7.492568

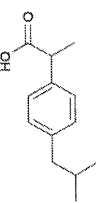
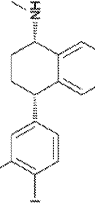
FIG. 32A

【 図 3 2 B 】

分子	myMPO	名称	molLogP	mol重量	noI HBD	molPSA	pKa-mb
	3.833333	アスピリン	1.181602	180.042252	1	49.484238	0
	3.807585	パロフエン	1.199816	213.055849	3	50.282619	8.718163
	3.640617	パロセチン	4.022516	329.142731	1	36.39378	9.002295
	3.389315	化合物2	3.660375	468.238617	2	70.923172	8.196222
	3.344511	プリレパロール	4.94291	447.148041	1	39.147327	8.006507

FIG. 32B

【図 3 2 C】

分子	myMPO	名称	molLogP	mol重量	nof.HBD	molPSA	pKa-mb
	3.106473	イブuproフェン	3.318373	206.130676	1	28.646532	0
	2.453366	シトルラン	5.337157	305.073792	1	11.780347	8.759954

【図 3 3 A】

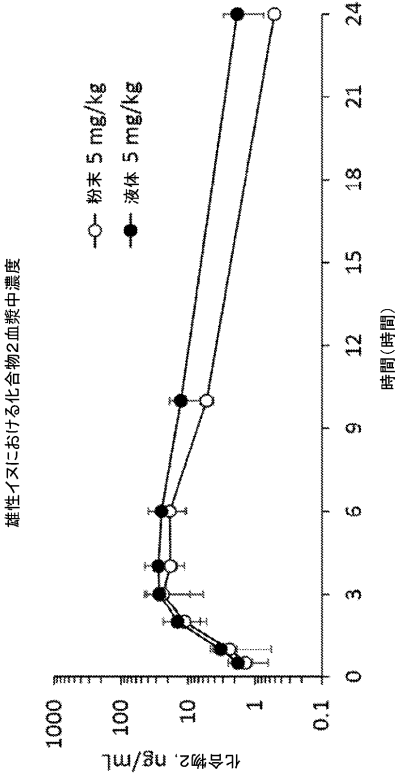
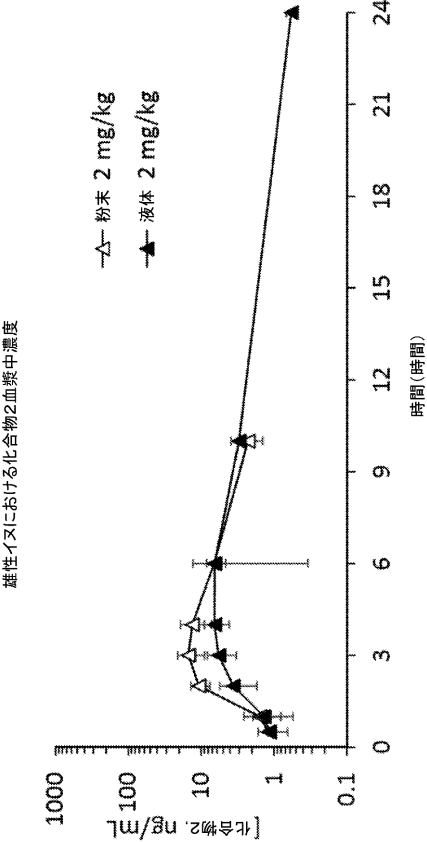


FIG. 33A

【図 3 3 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/43738

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-66, 85-113, 119-122, 128-151, 157, 165-170, 175, 177, 179, 181-182
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/43738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 48/00; A61K 49/00; A61P 25/00 (2019.01)
 CPC - A01K 2227/10; C12Q 1/6883; C12Q 2600/156

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

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

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 2016/0214944 A1 (Tolero Pharmaceuticals Inc) 28 July 2016 (28.07.2016); p14, para[0187], para[0193]	1-5, 67-84, 114-118, 123-127, 152-154
A	Pubmed Compound Summary for CID 86290265, '2-N-[3-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-N-(2-pyridin-2-ylpyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine', U.S. National Library of Medicine, 22 December 2014 (22.12.2014), page1-15; p2 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/86290265)	155-156, 158-164, 171-174, 176, 178, 180
A	Roland 'Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG)', Healthline, 05 May 2018 (02.05.2018), pages1-13 (retrieved on 19 September 2019 from https://www.healthline.com/health/cancer/dipg); p1	1
A	US 2008/0214558 A1 (Vankayalapati et al.) 04 September 2008 (04.09.2008); entire document	1-5, 67-84, 114-118, 123-127, 152-156, 158-164, 171-174, 176, 178, 180

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 September 2019

Date of mailing of the international search report

11 OCT 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 871-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	

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

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワーナー, スティーブン エル.

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 ベアス, デイビッド ジェイ.

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 シディクイーージェイン, アダム

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 ワットコット, クリフォード ジェイ.

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 フォルクス, ジェイソン マーク

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 アンソニー, スティーブン パトリック

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 フリン, ポール

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード
3900

(72)発明者 藤原 雄二

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

(72)発明者 有川 由佳

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA53 DD38 DD41 DD42 DD67 EE31 EE39 FF61

4C086 AA01 AA02 BC42 GA13 MA01 MA03 MA04 MA05 MA16 MA37

ZB26