

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7522098号
(P7522098)

(45)発行日 令和6年7月24日(2024.7.24)

(24)登録日 令和6年7月16日(2024.7.16)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	31/444(2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
請求項の数 27 (全208頁)			
(21)出願番号	特願2021-510464(P2021-510464)	(73)特許権者	517279920
(86)(22)出願日	令和1年8月30日(2019.8.30)	(74)代理人	バジリア・ファルマスーチカ・インター ナショナル・アーゲー, アルシュヴィル Basilea Pharmaceut ica International A G, Allschwil
(65)公表番号	特表2021-536446(P2021-536446 A)		スイス国, 4123 アルシュヴィル, ヘーゲンハイマーマツヴェーク 16 7b
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)		110001508
(86)国際出願番号	PCT/US2019/049223		弁理士法人 津国
(87)国際公開番号	WO2020/047510		グレイ, マイケル
(87)国際公開日	令和2年3月5日(2020.3.5)	(72)発明者	アメリカ合衆国 92130 カリフォル ニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ド ライブ 12730 スイート 160
審査請求日	令和4年8月4日(2022.8.4)	最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	62/725,971		
(32)優先日	平成30年8月31日(2018.8.31)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 真菌感染症を処置するための化合物および方法

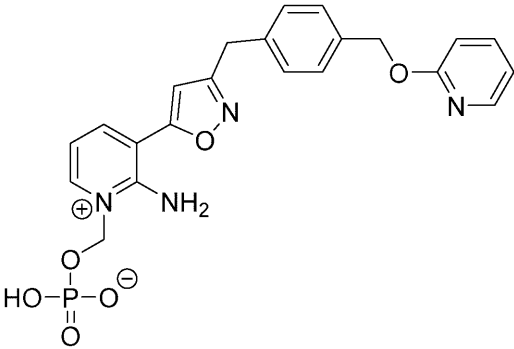
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験体において侵襲性の真菌感染症または真菌病を処置または予防するための医薬組成物であって、

(i) 式(I)の化合物：

【化1】



(I)

i.

(ii) 水；および

(iii) リン酸緩衝液を含み、

ここで、前記医薬組成物は、7.0～9.0のpHを有し、I.V.注射または注入の

ための水溶液であり、 10 mg/mL から 50 mg/mL の式（I）の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記リン酸緩衝液はリン酸カリウムである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記リン酸カリウムは一塩基又は二塩基である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記リン酸カリウムはリン酸 2 カリウムを含む、請求項 2 又は請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記リン酸カリウムはリン酸 1 カリウムを含む、請求項 2 又は請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記医薬組成物は $7.5 \sim 9.0$ の pH を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物は $7.5 \sim 8.5$ の pH を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記医薬組成物は 8.0 の pH を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記リン酸緩衝液の濃度が 20 mM から 50 mM である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記リン酸緩衝液の濃度が 20 mM である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物は -20°C から 8°C の温度で最大 24 ヶ月間安定している、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記医薬組成物は -20°C の温度で、12 ～ 24 ヶ月間にわたって、安定している、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物の前記 pH は塩酸および／または水酸化ナトリウムを用いて調節される、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

10 mg/mL から 40 mg/mL の前記式（I）の化合物を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 15】

10 mg/mL から 30 mg/mL の前記式（I）の化合物を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

20 mg/mL の前記式（I）の化合物を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記医薬組成物は、5 %（w/w）未満の少なくとも 1 つの不純物を含み、前記少なくとも 1 つの不純物は、

10

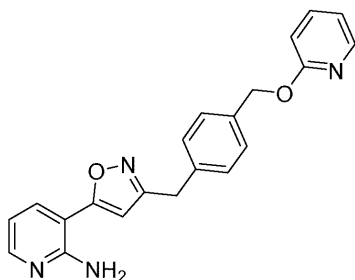
20

30

40

50

【化 2】



である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 8】

1 0 m g から 1 0 0 0 m g の前記式 (I) の化合物を含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

5 0 m g から 6 0 0 m g の前記式 (I) の化合物を含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

2 5 0 m g から 4 5 0 m g の前記式 (I) の化合物を含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

3 5 0 m g の前記式 (I) の化合物を含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 2】

(i) 水；
(i i) 式 (I) の化合物：および
(i i i) リン酸緩衝液を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、
7 . 5 ～ 8 . 5 の p H を有し、
1 0 m g / m L から 4 0 m g / m L の式 (I) の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

(i) 水；
(i i) 2 0 m g / m L の式 (I) の化合物：および
(i i i) 2 0 m M から 5 0 m M のリン酸緩衝液を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、
7 . 5 ～ 8 . 0 の p H を有する、医薬組成物。

30

【請求項 2 4】

(i) 水；
(i i) 2 0 m g / m L の式 (I) の化合物：および
(i i i) 2 0 m M のリン酸緩衝液を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、
8 . 0 の p H を有する、医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記侵襲性の真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、ブラストミセス、アジェロミセス、カンジダ、コクシジオイデス、クリプトコックス、ヒストプラズマ、リゾプス・ムコール、クニンガメラ、アポフィソミセス、アブシディア、サクセネア、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトリクス、ニューモシスティス、タラロミセス、アスクレピア、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 6】

前記侵襲性の真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるい

50

はその任意の組み合わせから引き起こされる、請求項 1～24 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記侵襲性の真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、ブラストミセス・デルマトイティディス、アジェロミセス・デルマトイティディス、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・アウリス、コクシジオ・イデスイミチス、コクシジオイデス・ポサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、ヒストプラスマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニファー、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス、クニンガメラ・ベルトレティエ、アポフィソミセス・エレガンス、アブシディア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポトリックス・シェンキー、ニューモシスチス・ジロベシ、タラロミセス・マルネッフェイ、アスクレピア・アルビカンズ、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、リゾムコール・プシルス、またはその任意の組み合わせによって引き起こされる、請求項 1～24 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2018年8月31日に出願された米国仮特許出願第62／725，971号の利益を主張し、上記文献は本出願の開示の一部とみなされ、本出願の開示において引用により組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

真菌はヒトに感染し、ヒトの健康問題の主要な原因である。真菌は植物にも感染し、農業生産で巨大な損害を引き起こす。本開示は一般に、真菌感染症および真菌病の処置および／または予防に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

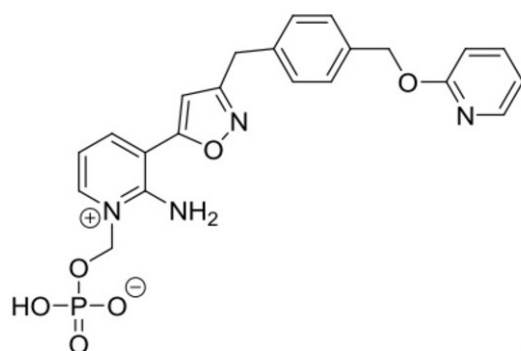
【0003】

1つの態様において、本明細書では医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は、

(i) 式(I)の化合物：

【0004】

【化1】



(I).

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、

(ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、

ここで、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0005】

他の態様では、医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は：(i) 式(I)の化合物の微粒子：あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および(ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、ここで、医薬組成物は、経口投薬または投与のための剤形、あるいは吸入送達のための剤形である。

【0006】

いくつかの実施形態では、粒子は微粒子化される。いくつかの実施形態では、粒子は約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約10%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約20%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約30%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約40%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約50%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約60%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約70%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約80%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約90%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約95%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。

【0007】

いくつかの実施形態では、粒子はナノミル化される。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約10%は、約1 μm から約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約20%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約30%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約40%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約50%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約60%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約70%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約80%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約90%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約95%は、約1 nmから約750 nmの粒径を有する。

【0008】

いくつかの実施形態では、剤形は自己マイクロ乳化薬物送達系(SMEDDS)である。いくつかの実施形態では、剤形は自己乳化薬物送達系(SEDDS)である。いくつかの実施形態では、剤形は懸濁液または溶液である。いくつかの実施形態では、剤形はナノ懸濁液である。いくつかの実施形態では、剤形は固体剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は噴霧乾燥分散剤形である。いくつかの実施形態では、剤形はホットメルト顆粒化剤形である。いくつかの実施形態では、剤形はホットメルトエクストルージョン剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は微量沈殿バルク粉末(MBP)剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は液体である。いくつかの実施形態では、剤形は懸濁液、溶液、シロップ、またはエリキシルである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0009】

いくつかの実施形態では、剤形は錠剤またはカプセルである。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは腸溶コーティングを有する。いくつかの実施形態では、剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は浸透圧浮遊性(osmotic floating)錠剤である。いくつかの実施形態では、カプセルは液体を充填されたハードカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルはソフトゼラチンカプセルである。

【0010】

いくつかの実施形態では、剤形は放出調節剤形である。いくつかの実施形態では、放出調節剤形は、遅延放出剤形、持続放出（ER）剤形、または標的放出剤形である。いくつかの実施形態では、ER剤形は、徐放（SR）剤形または制御放出（CR）剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は即時放出剤形である。

【0011】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10mgから約1,000mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mgから約600mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mg～約150mg、約150mg～約250mg、約250mg～約350mg、約350mg～約450mg、約450mg～約550mg、約550mg～約650mg、約650mg～約750mg、約850mg～約950mg、または約950mg～約1050mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

10

【0012】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約1,000mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

20

【0013】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、または約500mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0014】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、または約500mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤は、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、潤滑剤、またはその任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤は、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、またはその任意の組み合わせである。

【0016】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約2℃から約25℃の温度で最大36ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約2℃から約8℃の温度で、少なくとも約24～36ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固形物として保存されるとき、約2℃から約25℃の温度で最大36ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固形物として保存されるとき、約2℃から約8℃の温度で、少なくとも約24～36ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、または約400mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

40

【0017】

1つの態様において、本明細書では医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は：（i）

50

式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および (ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、ここで、医薬組成物は注射による投薬または投与のための剤形である。

【0018】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内 (I.V.) 注射または注入、あるいは筋肉内、皮下、または皮内の注射のための剤形である。

【0019】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は I.V. 注射または注入のための剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は I.V. 剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は溶液である。いくつかの実施形態では、剤形は共溶媒を含む。

10

【0020】

いくつかの実施形態では、共溶媒は、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、プロピレングリコール、エタノール、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、クレモフォール (cremophor)、グリセリン、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、tert-ブタノール、またはその任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、剤形はさらに油を含む。いくつかの実施形態では、油はゴマ油、大豆油、植物油、ケシの実油、ペニバナ油、またはその組み合わせを含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、剤形は緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、IV 剤形は緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝液はリン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、リン酸緩衝液はリン酸カルシウムである。いくつかの実施形態では、リン酸カリウムは一塩基または二塩基である。

20

【0022】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 2.5 ~ 約 11.0 の pH を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 2.5 ~ 約 5.0、または約 6.5 ~ 約 10.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 2.5 ~ 約 4.5、または約 7.0 ~ 約 9.0 の pH を有する。

【0023】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の pH は、IV による投与のために製剤化され、塩酸および／または水酸化ナトリウムで調節される。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 5 mg/mL から約 250 mg/mL の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg/mL から約 50 mg/mL の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 20 mg/mL から約 40 mg/mL の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg/mL、約 15 mg/mL、約 20 mg/mL、約 25 mg/mL、または約 30 mg/mL の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 -20 °C から 8 °C の温度で最大約 24 ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 -20 °C の温度で、約 12 ~ 約 24 ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 20 mg/mL の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

50

【0027】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶であり、微結晶であり、非晶質であり、または凍結乾燥される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、非晶質である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、凍結乾燥される。

【0028】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約90%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約95%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約96%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約97%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約98%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約99%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%、または約100%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約10%（w/w）の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10%（w/w）未満、約9%（w/w）未満、約8%（w/w）未満、約7%（w/w）未満、約6%（w/w）未満、約5%（w/w）未満、約4%（w/w）未満、約3%（w/w）未満、約2%（w/w）未満、または約1%（w/w）未満の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約5%（w/w）未満、約4%（w/w）未満、約3%（w/w）未満、約2%（w/w）未満、または約1%（w/w）未満の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.9%（w/w）未満、約0.8%（w/w）未満、約0.7%（w/w）未満、約0.6%（w/w）未満、約0.5%（w/w）未満、約0.4%（w/w）未満、約0.3%（w/w）未満、約0.2%（w/w）未満、または約0.1%（w/w）未満の少なくとも1つの不純物を含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの不純物は分解物である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの不純物は：

【0030】

10

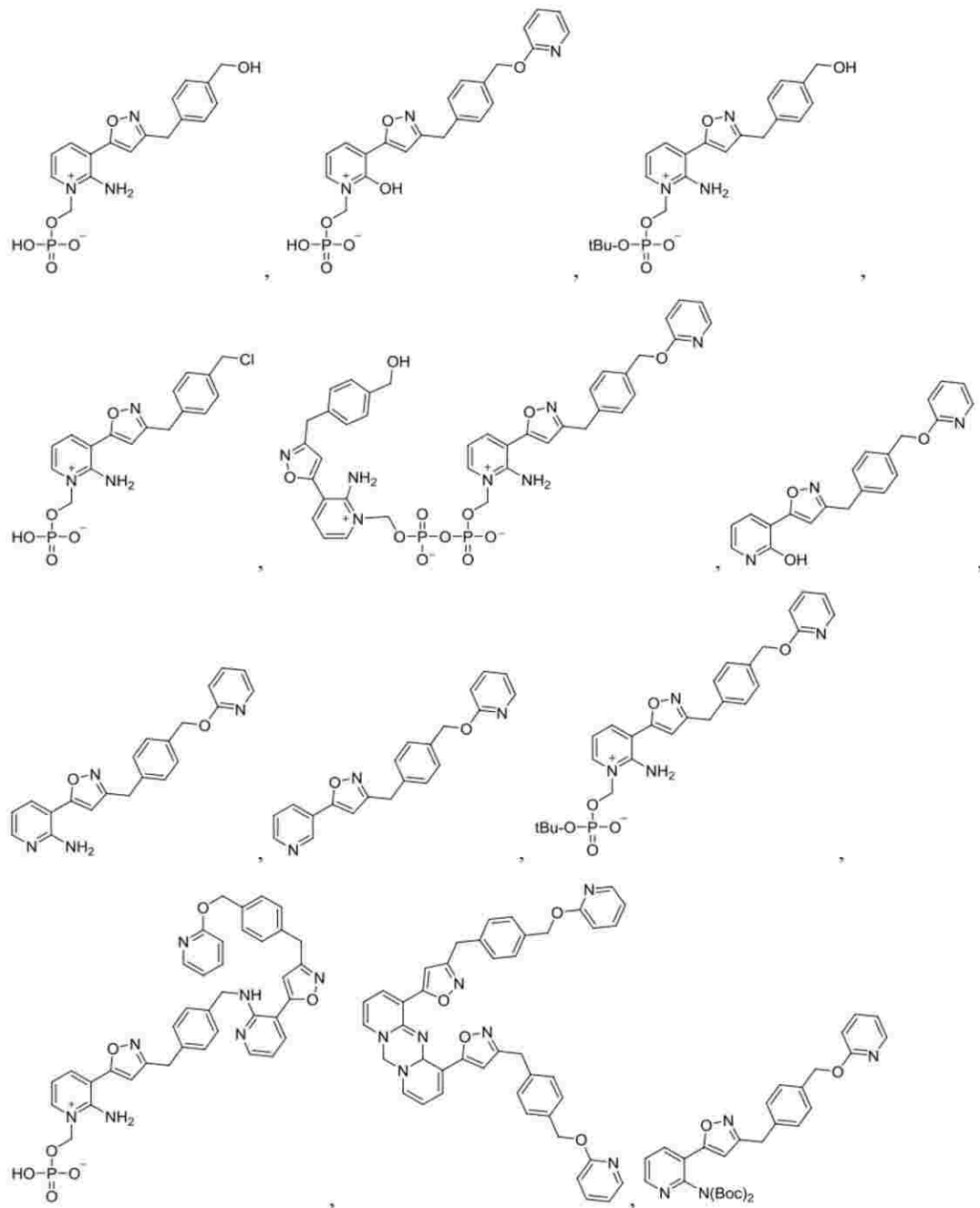
20

30

40

50

【化 2】



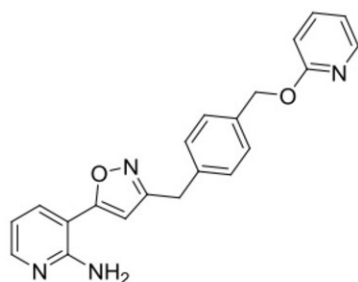
、またはその任意の組み合わせである。

【0031】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの不純物は、

【0032】

【化 3】



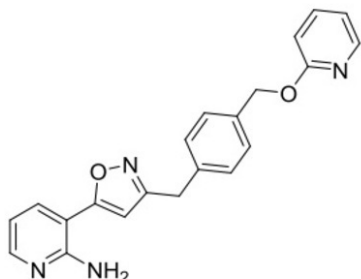
である。

【0033】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約4.0% (w/w) の総不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約0.5% (w/w) の任意の個々の不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約1.5% (w/w) の化合物を含む。

【0034】

【化4】



10

【0035】

他の態様では、組み合わせ組成物 (combination composition) が提供され、上記組み合わせ組成物は：(i) 式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、(ii) 少なくとも1つの抗真菌剤を含む。

20

【0036】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシンBデオキシコレート、アムホテリシンBコクリエート、5-フルオロサイトシン、テルビナフィン、グリセオフルビン、VL-2397、イブレキサフンゲルプ (ibrexafungerp)、オロトミド (orotomide) F901318、またはその組み合わせである。いくつかの実施形態では、アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボサコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである。いくつかの実施形態では、エキノカンジンは、カスポファンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、またはレザファンギン (rezafungin) である。

30

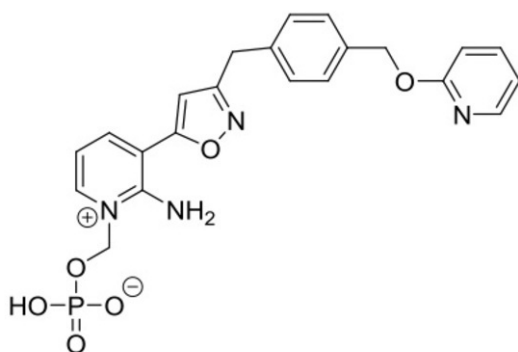
【0037】

1つの態様において、本明細書では組み合わせ組成物が提供され、上記組み合わせ組成物は、

(i) 式(I)の化合物：

【0038】

【化5】



(I),

40

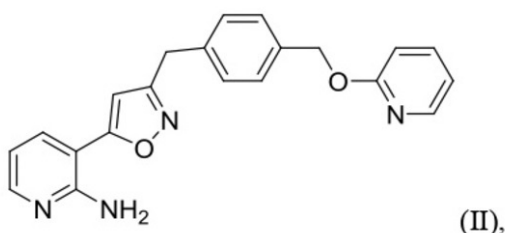
50

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、

(i i) 式 (I I) の化合物：

【 0 0 3 9 】

【 化 6 】



10

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、組み合わせ組成物は、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (I I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、両方とも結晶である。

20

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (I I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 1 0 : 1 からの比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (I I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9 : 1 ~ 約 9 . 9 9 : 0 . 0 1 の比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (I I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9 . 5 : 0 . 5 ~ 約 9 . 9 : 0 . 1 の比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (I I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9 : 1 、約 9 . 1 : 0 . 9 、約 9 . 2 : 0 . 8 、約 9 . 3 : 0 . 7 、約 9 . 4 : 0 . 6 、約 9 . 5 : 0 . 5 、約 9 . 6 : 0 . 4 、約 9 . 7 : 0 . 3 、約 9 . 8 : 0 . 2 、または約 9 . 9 : 0 . 1 の比で存在する。

30

40

【 0 0 4 3 】

一態様では、真菌感染症または真菌病を処置または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される医薬組成物または組み合わせ組成物のいずれかを被験体に投与する工程を含む。

【 0 0 4 4 】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 1 0 m g ~ 約 8 , 0 0 0 m g の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 1 0 m g ~ 約 2 , 4 0 0 m g の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投

50

与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg、約30mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約275mg、約300mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、約1,200mg、約1,500mg、約1,800mg、約2,000mg、約2,100mg、約2,400mg、約2,500mg、約3,000mg、約4,000mg、約5,000mg、約6,000mg、約7,000mg、または約8,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

【0045】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約40mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、または約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、1,000mg、約2,000mg、または約3,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

【0046】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は被験体に毎日投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は1日1回被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は1日2回被験体に投与される。

【0047】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大約12週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも1週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも2週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大約2週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、1週間、2週間、6週間、12週間、24週間、48週間、または52週間にわたって、被験体に投与される。

【0048】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg～約8,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、または約2,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

【0049】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、I.V.注入によって、約20分、約30分、約60分、約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約18時間、または約24時間かけて、被験体に投与される。

【0050】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物はI.V.注入によっ

10

20

30

40

50

て最大約3時間かけて、被験体に投与される。

【0051】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量が被験体に投与され、その後、維持投与量が投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は、約1000mgから約8000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgから約2400mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は約1000mgから約2000mgを含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量はI.V.注入によって約2～約3時間かけて投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は、処置の1日目に2回投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、第2の負荷投与量は第1の負荷投与量の約9時間後に投与される。

10

【0052】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、または約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約800mgまたは約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、経口で投与される。

20

【0053】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、I.V.注入によって約1～約3時間かけて投与される。

30

【0054】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、実施形態157-164のいずれか1つの方法であって、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、I.V.注入によって約3時間かけて投与される。

【0055】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は1日1回投与される。

40

【0056】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、処置の2日目に開始して1日1回、投与される。

【0057】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgまたは約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の2日目、3日目、または4日目に開始して、I.V.注入によって約3時間かけて投与される。

【0058】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約800mgまたは約1000

50

mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の 2 日目、3 日目、または 4 日目に開始して、経口で投与される。

【0059】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約 600 mg または約 800 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 600 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 800 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、I. V. 注入によって約 1 時間～約 3 時間かけて投与され、および／または約 800 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が経口で投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は 1 日 1 回投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、処置の 2 日目に開始して 1 日 1 回、投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 600 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、I. V. 注入によって約 3 時間かけて投与される。

【0060】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 600 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の 2 日目に開始して、I. V. 注入によって約 3 時間かけて投与される。

【0061】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約 800 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の 4 日目に開始して、経口で投与される。

【0062】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症は侵襲性の真菌によって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、上記方法は、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む医薬組成物と組み合わせて、少なくとも 1 つの抗真菌剤を被験体に投与する工程をさらに含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシン B デオキシコレート、アムホテリシン B コクリエート、5-フルオロサイトシン、テルビナフィン、グリセオフルビン、VL-2397、イブレキサフンゲルプ (ibrexafungerp)、オロトミド (orotomide) F901318、またはその組み合わせである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボサコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、エキノカンジンはカスポファンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、またはレザファンギン (rezafungin) である。

【0063】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および抗真菌剤を含む医薬組成物は、同時に、ほぼ同時に、または任意の順序で順次投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、およ

び、抗真菌剤を含む医薬組成物は、同時またはほぼ同時に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、抗真菌剤を含む医薬組成物は、順次投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも1つの抗真菌剤の前に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも1つの抗真菌剤の後に投与される。

10

【0064】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、ブラストミセス、アジェロミセス、カンジダ、コクシジオイデス、クリプトコックス、ヒストプラスマ、リゾプス・ムコール、クニンガメラ（*Cunninghamella*）、アポフィソミセス（*Apophysomyces*）、アブシディア、サクセネア（*Saksenea*）、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトリクス、ニューモシスティス、タラロミセス、アスクレピア、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、ブラストミセス・デルマティティディス、アジェロミセス・デルマティティディス、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・アウリス、コクシジオ・イデスイミチス、コクシジオイデス・ポサダシイ（*Coccidioides posadasii*）、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、ヒストプラスマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニファー、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス（*Mucor indicus*）、クニンガメラ・ベルトレティエ（*Cunninghamella bertholletiae*）、アポフィソミセス・エレガンス（*Apophysomyces elegans*）、アブシディア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス（*Rhizomucor pusillus*）、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポロトリックス・シェンキー、ニューモシスティス・ジロベシ、タラロミセス・マルネツフェイ、アスクレピア・アルビカンズ、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、リゾムコール・プシルス、またはその任意の組み合わせによって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス真菌またはカンジダ真菌によって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、またはカンジダ・アウリスによって引き起こされる。

20

30

40

【0065】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アゾール耐性および／またはエキノカンジン耐性である。

【0066】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は免疫無防備状態である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はHIV/AIDSに感染しているか、または癌を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は癌を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は好中球減少症を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実

50

施形態では、被験体は癌化学療法処置を受けているか、または癌化学療法処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はコルチコステロイド処置を受けているか、またはコルチコステロイド処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はTNF阻害剤処置を受けているか、またはTNF阻害剤処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は移植レシピエントである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は被験体の血流にある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は、医薬組成物の投与後に肺の中の真菌のコロニー数を減少させた。

【0067】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体における式(I)の化合物の血漿濃度対時間曲線は、約30分未満～約180分未満の t_{max} を有する。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は、式(I)の化合物の約12,000ng/mL～約25,000ng/mLの最大血漿濃度(C_{max})を有する。引用による組み込み

【0068】

本明細書で言及されるすべての公開、特許、または特許出願は、それぞれの個々の公開、特許、または特許出願が参照により具体的かつ個別に組み込まれるのと同じ程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】3時間にわたる健康な被験体に対する10～1000mgの化合物1のIV注入後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図1のA)および片対数(図1のB)の軸。

【図2】0.5～3時間にわたる健康な被験体に対する1000mgのIV注入後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図2のA)および片対数(図2のB)の軸。

【図3】健康な被験体に対する、qd×14日間にわたって3時間かけて50、150、300、および600mgの化合物1のIV注入後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図3のA)および片対数(図3のB)の軸。

【図4】健康な被験体に対する、1日目の0時間目と9時間目に2時間かけて1000mg、その後、2～7日目にわたってqd×6日間、1時間かけて600mg、化合物1の負荷レジメンのIV注入後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図4のA)および片対数(図4のB)の軸。

【図5】健康な被験体に対する、3時間にわたる10～350mgの化合物1、および、0.5～3時間にわたる1000mgの化合物1のIV注入後の化合物1の幾何平均血漿濃度——線形(図5のA)および片対数(図5のB)の軸。

【図6】健康な被験体に対する、QD×14日間にわたって3時間かけての50、150、300、および600mgの化合物1のIV注入後の化合物1の幾何平均血漿濃度——線形(図6のA)および片対数(図6のB)の軸。

【図7】健康な被験体に対する、1日目の0時間目と9時間目に2時間かけて1000mg、その後、2～7日目にわたってqd×6日間、1時間かけて600mgの化合物1の負荷レジメンのIV注入後の化合物1の幾何平均血漿濃度——線形(図7のA)および片対数(図7のB)の軸。

【図8】絶食条件下で、健康な被験体に対する3時間にわたる200mgの化合物1の静脈注射と、健康な被験体に対する100～500mgの経口投与後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図8のA)および片対数(図8のB)の軸。

【図9】絶食および摂食条件下での健康な被験体に対する400mgの化合物1の経口投与後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図9のA)および片対数(図9のB)の軸。

【図10】摂食条件下での健康な被験体に対する500mgと1000mgの化合物1のQD×14日間の経口投与後の化合物1Aの幾何平均血漿濃度——線形(図10のA)お

10

20

30

40

50

よび片対数（図10のB）の軸。

【図11】400mgの化合物1錠剤の溶解プロファイル。

【発明を実施するための形態】

【0070】

例えば、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防するための組成物が本明細書で提供される。例えば、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防するための方法も本明細書で提供される。

【0071】

I. 定義

本明細書で使用される略語は、化学分野と生物学分野でその従来の意味を有している。本明細書に記載される化学構造と式は、化学分野で既知の化学結合価の標準規則に従って構築される。

【0072】

「互変異性体」との用語は、本明細書で使用されるように、平衡状態で存在し、1つの異性体から別のものへと容易に変換される、2以上の構造異性体の1つを指す。

【0073】

本発明の特定の化合物が互変異性形態で存在し得、上記化合物のそうした互変異性形態はすべて本発明の範囲内にあることは、当業者に明白である。

【0074】

他に明記されない限り、本明細書に記載される構造は、1以上の同位体的に豊富な原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、あるいは ^{13}C または ^{14}C の豊富な炭素による炭素の置換を除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

【0075】

本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子の1以上において不自然な比率の原子の同位体を含み得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、または炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射標識され得る。本発明の化合物の同位体の変異体はすべて、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に包含される。

【0076】

「同位体変異体」との用語は、化合物を構成する原子の1つ以上において不自然な割合の同位体を含む化合物を指す。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-14（ ^{14}O ）、酸素-15（ ^{15}O ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、リン-32（ ^{32}P ）、リン-33（ ^{33}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、塩素-35（ ^{35}Cl ）、塩素-36（ ^{36}Cl ）、塩素-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、ヨウ素-123（ ^{123}I ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、ヨウ素-127（ ^{127}I ）、ヨウ素-129（ ^{129}I ）、および、ヨウ素-131（ ^{131}I ）を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は安定した形態、すなわち、非放射性である。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、塩素-35（ ^{35}Cl ）、塩素-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、および、ヨウ素-127（ ^{127}I ）

を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は安定していない形態、すなわち、放射性である。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、トリチウム (^3H)、炭素-11 (^{11}C)、炭素-14 (^{14}C)、窒素-13 (^{13}N)、酸素-14 (^{14}O)、酸素-15 (^{15}O)、フッ素-18 (^{18}F)、リン-32 (^{32}P)、リン-33 (^{33}P)、硫黄-35 (^{35}S)、塩素-36 (^{36}Cl)、ヨウ素-123 (^{123}I)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-129 (^{129}I)、および、ヨウ素-131 (^{131}I) を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。本明細書で提供されるような化合物において、当業者の判断に従って実現可能な場合には、任意の水素は例えば、 ^2H であり得、または、任意の炭素は例えば、 ^{13}C であり得、または、任意の窒素は例えば、 ^{15}N であり得、または、任意の酸素は例えば、 ^{18}O であり得るということを理解されたい。いくつかの実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、不自然な割合の重水素 (D) を含む。

【0077】

本出願の全体にわたって、代替物は、マーカッシュグループ、例えば、1より多くの可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置において書かれることに注意されたい。とりわけ、マーカッシュグループの各メンバーは別々に考慮されなければならない、それにより別の実施形態を含み、かつ、マーカッシュグループは単一のユニットとして読み取られるものではないことが企図される。

【0078】

「a」または「an」との用語は、本明細書で使用されるように、1以上を意味する。加えて、「1つの(a[n])〜で置換される」との句は、本明細書で使用されるように、特定の基が、指定された置換基のいずれか1以上またはすべてによって置換され得ることを意味する。例えば、アルキルまたはヘテロアリールなどの基が、「非置換型 C_1-C_{20} アルキル、または非置換型の2から20員のヘテロアルキルで置換される」場合、基は、1以上の非置換型 C_1-C_{20} アルキル、および／または1以上の非置換型の2から20員のヘテロアルキルを含み得る。

【0079】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、または成分に関する「許容可能な」との用語は、処置されている被験体の健康状態に対して持続的な有害効果がないことを意味する。

【0080】

「薬学的に許容可能な塩」との用語は、本明細書で使用されるように、酸と塩基添加塩の両方を含み、つまり、本明細書に記載される化合物上で見られる特定の置換基に依存して、比較的無毒の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含む。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合、塩基付加塩は、きちんとした(neat)または適切な不活性溶媒において、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基に接触させることにより、得られ得る。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩、または同様の塩を含む。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合、酸付加塩は、きちんとした(neat)または適切な不活性溶媒において、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸に接触させることにより、得られ得る。薬学的に許容可能な酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸(monohydrogencarbonic)、リン酸、一水素リン酸(monohydrogenphosphoric)、二水素リン酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、一水素硫酸(monohydrogensulfuric)、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸に由来するもの、同様に、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、コルク酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒な有機酸に由来する塩を含む。同様に、アルギニン酸などのアミノ酸の塩、およびグルクロン

10

20

30

40

50

酸またはガラクトuron酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照）。本発明の特定の化合物は、化合物が塩基または酸付加塩のいずれかに変換すること、あるいは、双性イオンとして存在することを可能にする、塩基性および酸性の両方の官能性を含んでいる。

【0081】

ゆえに、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な酸などと共に、塩として存在し得る。本発明はそのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸（例えば、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、またはそのラセミ混合物を含む混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、および、グルタミン酸などのアミノ酸を有する塩、ならびに四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）。このような塩は、当業者に既知の方法により調製され得る。

【0082】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸に接触させ、従来のやり方で親化合物を単離することにより、再生成されることが好ましい。化合物の親の形態は、極性溶媒における溶解性などの特定の物理的性質において様々な塩の形態とは異なり得る。いくつかの実施形態では、本発明の特定の化合物は、化合物が塩基または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性および酸性の両方の官能性を含んでいる。化合物の中性形態は、塩を塩基または酸に接触させ、従来のやり方で親化合物を単離することにより、再生成され得る。化合物の親形態は極性溶媒における溶解性などの特定の物理的性質という点で様々な塩形態とは異なるが、特に明記されていない限り、本明細書で開示される塩は本発明のために化合物の親形態と同等である。

【0083】

塩の形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供するための生理学条件下で、化学的变化を容易に受けやすい化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後にインビボで変換され得る。加えて、プロドラッグは、例えば、適切な酵素または化学試薬と接触するなどして、エキソビボ環境で化学的または生化学的な方法により本発明の化合物に変換され得る。

【0084】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態に加えて溶媒和形態で存在することができ、これらは水和形態を含む。通常、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明の特定の化合物は、複数の結晶または非晶質形態で存在し得る。通常、物理的形態はすべて、本発明により企図された用途にあてはまり、本発明の範囲内にあるように意図される。

【0085】

「薬学的に許容可能な賦形剤」および「薬学的に許容可能な担体」は、被験体への化合物の投与と被験体による吸収を補助するとともに、患者に対して著しく有害な毒物学的効果を引き起こすことなく本発明の組成物に含まれ得る物質を指す。薬学的に許容可能な賦形剤の非限定的な例は、水、NaCl、生理食塩液、乳酸リンゲル液、標準的なスクロース、標準的なグルコース、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング、甘味料、着色料、食塩水（リンガー溶液など）、アルコール、油、ゼラチン、ラクトース、アミロース、またはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、および着色料などを含む。そのような調製物は滅菌され、必要に応じて、本発明の化合物と有害に反応することのない、潤滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、バッファー、着色料、および／または芳香物質などの助剤と混合され得る。当業者は、他の医薬賦形剤が本発明に有用であることを認識する。

【0086】

「調製」との用語は、カプセルを提供する担体として封入材料を備える活性化合物の製

10

20

30

40

50

剤を含むように意図され、ここで、他の担体を含むまたは含まない活性成分は担体によって囲まれ、従って担体に付随している。同様に、カシェ剤とトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル、丸剤、カシェ剤、およびトローチ剤は、経口投与に適している固体剤形として使用され得る。

【0087】

「疾患」または「疾病」との用語は、本明細書で提供される化合物または方法による処置が可能な患者または被験体の状態または健康状態を指す。疾患は真菌感染症であり得る。いくつかのさらなる例では、「真菌感染症または真菌病」は、クリプトコックス、アスペルギルス、またはカンジダの疾患または感染を含む、ヒト真菌感染症または真菌病を指す。

10

【0088】

本明細書で使用されるように、「真菌感染症」または「真菌病」という用語は、病原真菌によって引き起こされた疾患を指す。真菌感染症は日和見性のことがあり、あるいは、初感染は酵母および／またはカビである真菌によって引き起こされることがある。

【0089】

「処置すること」または「処置」は、損傷、疾患、病状、または疾病の治療または改善の成功の任意の兆候を指し、これは、軽減、寛解；症状の軽減、損傷、病状、または疾病を患者がより耐えられるようにすること；悪化または衰退の速度を遅くすること；悪化の最終点をより衰退させないようにすること；患者の身体的または精神的な幸福を改善することなどの、あらゆる客観的または主観的なパラメータを含む。症状の処置または改善は、身体検査、精神神経学的検査、および／または精神医学的評価の結果を含む客観的または主観的なパラメータに基づいて行われる。「処置すること」との用語およびその活用形は、損傷、病状、疾病、または疾患の予防を含み得る。いくつかの実施形態では、処置することは予防することである。他の実施形態では、処置することは予防を含まない。

20

【0090】

「処置すること」、「処置」、「緩和すること」、または「改善すること」は、本明細書において交換可能に使用される。本明細書で使用されるこれらの用語（および当技術分野でよく理解されている用語）はさらに、臨床結果を含む、被験体の状態において有益なまたは所望の結果を得るための任意のアプローチを広く含む。有益なまたは所望の臨床結果は、限定されないが、1つ以上の症状または状態の緩和または改善、疾患の範囲の減少、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しないこと）、疾患の伝播または拡散の防止、疾患の進行の遅延または減速、疾患の状態の改善または緩和、疾患の再発の減少、および部分的か全体的か、検出可能か検出不可能かにかかわらず、寛解を含む。言い換えれば、本明細書で使用される「処置」は、疾患の治療、改善、または予防を含む。処置は、疾患が生じることを予防する；すなわち、疾患の拡散を阻害する；疾患の症状（例えば、かゆみ、腫大、熱傷、咳、熱、胸痛、困難呼吸）を軽減すること、疾患の根本的な原因を部分的に、または完全に排除すること、疾患の持続時間を短くすること、またはこれらのものの組み合わせを行う。

30

【0091】

明細書において使用されるような「処置する」および「処置」は、予防処置を含むこともある。処置方法は、治療上有効な量の化合物を、被験体に投与する工程を含む。投与する工程は、単回投与からなることもあれば、一連の投与を含むこともある。処置期間の長さは、疾病の重症度、患者の年齢、化合物の濃度、処置において使用される組成物の活性、または、その組み合わせなどの様々な因子に依存する。処置または予防のために使用される薬剤の有効量は、特定の処置または予防の計画の間に増減することがあることも理解されるだろう。投与量の変化が結果として生じ、当該技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって明白となり得る。いくつかの例では、長期投与が必要とされることもある。例えば、組成物は、患者を処置するのに十分な量と期間、被験体に投与される。

40

【0092】

50

「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、患者における疾患症状の発生の減少を指す。予防することまたは予防は、完全（検出可能な症状がない）なものでよく、または、処置がない場合に起こりそうな症状よりも少ない症状が観察されるような部分的なものであってもよい。いくつかの実施形態では、予防するとは、疾患、障害、または疾病の進行を遅らせること、あるいは有害な状態または望ましくない状態への進行を抑制することを指す。

【0093】

「患者」または「必要とする被験体」とは、本明細書で提供されるような医薬組成物の投与により処置可能な疾患または疾病を患っているか、あるいはそれにかかりやすい生物を指す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、および限定されないが、魚や鳥を含む他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。

【0094】

本明細書で言及されるように、処置は、樹木、低木、顕花植物、観葉植物、室内植物、地被植物、および草、ならびに農学的植物（農学的植物の作物を含む）を含む任意のタイプの植物への、本明細書で開示される化合物の浸透送達も指す。

【0095】

本明細書で使用される「水和物」は、化学量論量または非化学量論量の水を含む化合物であり、いくつかの実施形態では、水との結晶化のプロセスの間に形成される。

【0096】

本明細書で使用される「農学的植物」という用語は、その一部またはすべてが商業規模で収穫または栽培されているか、または穫または栽培されたことがあるか、あるいは飼料、食品、繊維、または他の化学化合物の重要な供給源として機能する植物を指す。

【0097】

「有効な量」とは、化合物がない状態と比べて、化合物が明示された目的を達成するのに十分な量である（例えば、化合物が投与される効果を達成し、疾患を処置し、酵素活性を減少させ、酵素活性を上昇させ、シグナル伝達経路を減少させ、疾患または疾病の1以上の症状を減少させる）。「有効な量」の一例は、疾患の症状の処置、予防、または減少に起因するのに十分な量であり、これは「治療上有効な量」とも呼ばれることがある。症状の「減少」（およびこの句の文法上の同等物）は、症状の重症度または頻度の低下、または症状の排除を意味する。薬物の「予防上有効な量」は、被験体に投与された時に、例えば、損傷、疾患、病状、または疾病の発症（または再発）の予防または遅延、あるいは、損傷、疾患、病状、または疾病、またはそれらの症状の発症（または再発）の可能性の減少といった、意図した予防的効果を持つ薬物の量である。完全な予防効果は必ずしも、1回の用量の投与によっては生じず、一連の投与量の投与後にのみ生じることがある。ゆえに、予防上有効な量は、1回以上の投与において投与され得る。「活性を低下させる量」は、本明細書で使用されるように、アンタゴニストのない状態に比べて、酵素の活性を減少させることを要求されるアンタゴニストの量を指す。「機能を妨害する量」は、本明細書で使用されるように、アンタゴニストのない状態に比べて、酵素またはタンパク質の機能を妨害することを要求されるアンタゴニストの量を指す。正確な量は、処置の目的に依存し、既知の技術を用いて当業者により解明可能となる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照)。治療上有効な量は、関連する生理学的効果を測定することによって確認可能であり、投与レジメンや被験体の状態の診断分析などに関連して調整可能である。例として、投与後の特定の時間における、

10

20

30

40

50

式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物（あるいは、その代謝物など）の血清レベルの測定は、治療上有効な量が投与されたかどうかを示すことができる。

【0098】

本明細書に記載される任意の化合物について、治療上有効な量は、細胞培養アッセイから最初に決定され得る。標的濃度は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法を用いて測定されるように、本明細書に記載される方法を達成することが出来る活性化化合物の濃度である。

【0099】

当該技術分野で周知のように、ヒトで使用される治療上有効な量も動物モデルから決定され得る。例えば、ヒトのための投与量は、動物に有効であることがわかった濃度を達成するように製剤化され得る。ヒトにおける投与量は、上述のように、化合物の効果をモニタリングして、投与量を上方または下方に調整することにより、調整され得る。上述の方法および他の方法に基づく、ヒトにおける最大限の効果を達成するための投与量の調整は、当業者の能力内にあるのが適切である。上記の方法および他の方法に基づく、ヒトにおける最大限の治療濃度域効果または毒性を達成するための投与量の調整は、当業者の能力の範囲内である。

【0100】

上記のように、「治療上有効な量」との用語は、本明細書に記載されるように、障害を改善するのに十分な治療剤のその量を指す。例えば、所定のパラメータについて、治療上有効な量は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、または少なくとも100%の増加または減少を示すだろう。治療薬の有効性も「～倍」増加または減少すると表現され得る。例えば、治療上有効な量は、対照よりも少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、5倍、またはそれ以上の効果を有しうる。

【0101】

投与量は、患者および利用される化合物の要件に依存して変動し得る。患者に投与される投与量は、本発明の文脈において、患者における有益な治療応答を経時的に達成するのに十分でなければならない。投与量の大きさも、任意の副作用の存在、性質、および範囲により決定される。特定の状況に適切な投与量の決定は従事者の技能の範囲内である。一般に、処置は、化合物の最適用量未満である少ない投与量で開始される。その後、状況下での最適な効果に到達するまで、投与量を少量ずつ増やしていく。投与の量および間隔は、処置されている特定の臨床的指標に有効な、投与された化合物のレベルをもたらしよう個々に調整され得る。これにより、個体の病状の重症度に対応する治療レジメンが提供される。

【0102】

本明細書で使用されるように、「投与」との用語は、非経口または腸内の投与を意味する。これに依じて、本明細書で使用されるように、「投与すること」とは、限定されないが、被験体への、経口投与、坐剤としての投与、局所的な接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、吸入、噴霧、病巣内、くも膜下腔内、頭蓋内、鼻腔内、皮下の投与、あるいは遅延放出装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの移植を含む投与を指す。投与は、経粘膜を含む任意の経路（例えば、バツカル、舌下腺、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮）による。非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、小動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、および頭蓋内を含む。他の送達方法は、限定されないが、リポソーム製剤、静脈注射、経皮パッチ、眼経路、耳経路などの使用を含む。「同時投与」とは、本明細書に記載された組成物が、1つ以上の追加治療薬（例えば、抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、および／または化学療法剤）の投与と同時に、その直前に、または直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与され得るか、または同時投与され得る。同時投与は、化合物の、個々にまたは組み合わせた（1より多くの化合物または薬剤）の同時、ほぼ同時、または順次投与を含むように意図される。ゆえに、調製物は、必要に応じて、（例え

10

20

30

40

50

ば、代謝分解を減らすために）他の作用物質と組み合わせることが出来る。本発明の組成物は、局所経路により経皮的に送達され、アプリケーションスティック、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、顔料、粉末、およびエアロゾルとして製剤化され得る。経口調製物は、患者が摂取するのに適した錠剤、丸剤、粉末、ドラジェ、カプセル、液体、ロゼンジ、カシェ剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などを含む。固形調製物は、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、および分散可能な顆粒剤を含む。液体調製物は、溶液、懸濁液、およびエマルジョン、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液を含む。本発明の組成物は、徐放および／または快適さを与えるための成分をさらに含むことがある。そのような成分は高分子量、アニオン性粘膜模倣性高分子、ゲル化多糖類、および微細薬物担体物質を含む。これらの成分は、米国特許第 4, 9 1 1, 9 2 0 号、第 5, 4 0 3, 8 4 1 号、第 5, 2 1 2, 1 6 2 号、および第 4, 8 6 1, 7 6 0 号に非常に詳しく議論される。これらの特許のすべての内容は、すべての目的のために全体として参照することによって本明細書に組み込まれる。本発明の組成物も、身体における遅延放出のためのマイクロスフェアとして送達可能である。例えば、マイクロスフェアは、生物分解性および注入可能なゲル製剤として（例えば、G a o P h a r m. R e s. 1 2 : 8 5 7 - 8 6 3, 1 9 9 5 を参照）、または、経口投与のためのマイクロスフェアとして（例えば、E y l e s, J. P h a r m. P h a r m a c o l. 4 9 : 6 6 9 - 6 7 4, 1 9 9 7 を参照）、ゆっくりと皮下に放出される薬物含有マイクロスフェアの皮内注射によって投与可能である（R a o, J. B i o m a t e r S c i. P o l y m. E d. 7 : 6 2 3 - 6 4 5, 1 9 9 5 を参照）。別の実施形態では、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するか、またはエンドサイトーシスされるリポソームを使用することによって、すなわち、細胞の表面膜タンパク質受容体に結合してエンドサイトーシスをもたらす、リポソームに結合した受容体リガンドを使用することによって、送達され得る。リポソーム、とりわけ、リポソームの表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドが運搬しているか、あるいは特定の器官に優先的に誘導されるリポソームを用いることにより、本発明の組成物をインビボの標的細胞に集中的に送達することができる。（例えば、A l - M u h a m m e d, J. M i c r o e n c a p s u l. 1 3 : 2 9 3 - 3 0 6, 1 9 9 6 ; C h o n n, C u r r. O p i n. B i o t e c h n o l. 6 : 6 9 8 - 7 0 8, 1 9 9 5 ; O s t r o, A m. J. H o s p. P h a r m. 4 6 : 1 5 7 6 - 1 5 8 7, 1 9 8 9 を参照）。本発明の組成物はナノ粒子としても送達可能である。

【0103】

本明細書で使用されるように、「同時投与する」とは、本明細書に記載される組成物が、1 以上の追加の治療薬の投与と同時に、その直前に、またはその直後に投与されることをする。本発明の化合物は、患者に単独で投与、または同時投与され得る。同時投与は、化合物の、個々にまたは組み合わせて（1 より多くの化合物）の同時または順次投与を含むように意図される。本発明の組成物は、局所経路により経皮的に送達され、または、アプリケーションスティック、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、顔料、粉末、およびエアロゾル剤として製剤化され得る。

【0104】

本明細書に記載される任意の化合物について、治療上有効な量は、細胞培養アッセイから最初に決定され得る。標的濃度は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法を用いて測定されるように、本明細書に記載される方法を達成することが出来る活性化合物の濃度である。

【0105】

当該技術分野で周知のように、ヒトで使用される治療上有効な量も動物モデルから決定され得る。例えば、ヒトのための投与量は、動物に有効であることがわかった濃度を達成するように製剤化され得る。ヒトにおける投与量は、上述のように、化合物の効果をモニタリングして、投与量を上方または下方に調整することにより、調整され得る。上述の方法および他の方法に基づく、ヒトにおける最大限の効果を達成するための投与量の調整は

、当業者の能力内にあるのが適切である。

【0106】

投与量は、患者および採用される化合物の要件に依存して変動し得る。患者に投与される投与量は、本発明の文脈において、患者における有益な治療応答を経時的に作用するのに十分でなければならない。投与量の大きさも、任意の副作用の存在、性質、および範囲により決定される。特定の状況に適切な投与量の決定は従事者の技能の範囲内である。一般に、処置は、化合物の最適用量未満である少ない投与量で開始される。その後、状況下での最適な効果に到達するまで、投与量を少量ずつ増やしていく。

【0107】

投与の量および間隔は、処置されている特定の臨床的指標に有効な、投与された化合物のレベルをもたらすよう個々に調整され得る。これにより、個体の病状の重症度に対応する治療レジメンが提供される。

10

【0108】

本明細書で提供される教示を利用して、実質的な毒性を引き起こすことなく、かつ特定の患者で実証された臨床症状を処置するのに有効な予防的または治療的な治療レジメンを計画することができる。この計画は、化合物の効力、相対的なバイオアベイラビリティ、患者の体重、有害な副作用の存在および重症度、好ましい投与方法、および選択された薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮して、活性化合物を慎重に選択することを含まなければならない。

【0109】

本明細書に記載の化合物は、感染症（例えば、真菌感染症）の治療に有用であることが知られている他の活性剤と、互いに組み合わせて使用することができる。

20

【0110】

いくつかの実施形態では、同時投与は、第2の活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、24時間、2日、4日、1週間、または1ヶ月以内に1つの活性剤を投与することを含む。同時投与は、2つの活性剤を同時に、ほぼ同時に（例えば、互いの約1分、5分、10分、15分、20分、または30分以内に）、あるいは任意の順序で順次投与することを含む。いくつかの実施形態では、同時投与は、同時製剤化、すなわち、両方の活性剤を含む単一の医薬組成物を調製することによって達成され得る。他の実施形態では、活性剤は別々に製剤化され得る。別の実施形態では、活性剤および／または補助剤は、互いに連結または結合され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、感染症（例えば、真菌感染症、細菌感染症、ウイルス感染症など）の処置と組み合わせられ得る。

30

【0111】

本明細書に記載される化合物は、真菌感染症または真菌病を処置するために投与可能である。これに関して、本明細書に開示された化合物は、こうした感染症または疾患を処置するために単独で投与されることもあれば、こうした感染症または疾患を処置するために別の治療薬と同時投与されることもある。

【0112】

本明細書に開示された化合物は、ポリエン、アゾール、ヌクレオシドアナログ、エキノカンジン、およびアリルアミンなどの抗真菌剤と同時投与されてもよい。

40

【0113】

「抗真菌剤」とは、その明白な通常の意味に従って使用され、抗真菌特性または真菌の成長あるいは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば、化合物、薬物、アンタゴニスト、阻害剤、モジュレーター）を指す。いくつかの実施形態では、抗真菌剤は、真菌感染症または真菌病を処置する方法において有用性を有する、本明細書で特定される薬剤である。いくつかの実施形態では、抗真菌剤は、真菌感染症または真菌病を処置するために、米国以外の国のFDAまたは同様の規制機関によって承認された薬剤である。抗真菌剤の例としては、限定されないが、挙げられる。

【0114】

50

本明細書に使用されるような「細胞」は、そのゲノムDNAを保存または複製するのに十分な代謝性または他の機能を行う細胞を指す。細胞は、当該技術分野で周知の方法により識別され得、例えば、無傷の膜の存在、特定の色素による接触、後代を生成する能力、または配偶子の場合には生存可能な子孫を生成する第2の配偶子と結合する能力を含む。細胞は原核細胞および真核細胞を含み得る。原核細胞は、限定されないが、細菌を含む。真核細胞は、限定されないが、酵母菌、および動植物由来の細胞、例えば、哺乳動物、昆虫（例えば、スポドプテラ）、およびヒトの細胞を含む。細胞は、自然に非接着性であるか、または、例えばトリプシン処理により表面に結合しないよう処置された場合に、有用であり得る。

【0115】

「対照」または「対照実験」は、その明白な通常の意味に従って使用され、実験の被験体または試薬が、実験の手順、試薬、または可変性の省略を除いた実験と並行して処置される実験を指す。いくつかの齢において、対照は、実験効果を評価する際の比較の基準として使用される。いくつかの実施形態では、対照は、本明細書（実施形態および実施例を含む）に記載されるような化合物のない状態でのタンパク質の活性の測定値である。

【0116】

「変化をもたらすのに十分な量の」という句は、特定の治療の投与前（例えば、ベースラインレベル）と投与後に測定された指標のレベル間に検出可能な差があることを意味する。指標は、客観的なパラメータ（例えば、血清濃度）や主観的なパラメータ（例えば、被験体の幸福感）を含む。

【0117】

「実質的に純粋」とは、ある成分が、賦形剤を除く組成物の総含有量の約75%以上、典型的には総含有量の約85%以上を占めることを示す。より典型的には、「実質的に純粋」とは、賦形剤を除く組成物全体の少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%以上が対象成分である組成物を指す。場合によっては、対照成分が、賦形剤を除いた組成物の総含有量の約90%以上、約95%以上、約96%以上を占めることになる（重量あたりの割合）。「実質的に純粋」とは、組成物が25%、15%、10%、5%、または4%未満、最大で25%、15%、10%、5%、または4%、あるいは、25%、15%、10%、5%、または4%以下の既知または未知の不純物を含有することを示す。不純物は、賦形剤（例えば、結合剤、充填剤、希釈剤、滑剤、潤滑剤、崩壊剤など）を含まない。

【0118】

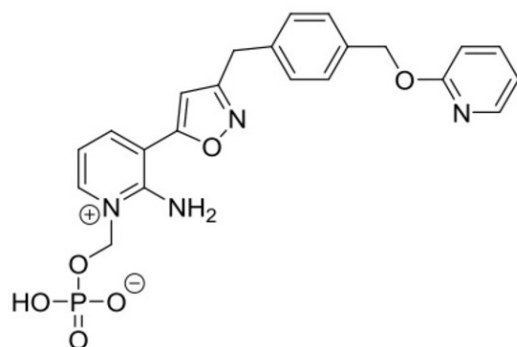
I. 組成物

1つの態様において、本明細書では医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は、

(i) 式(I)の化合物：

【0119】

【化7】



(I),

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、

(i i) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、ここで、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0120】

他の態様では、医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は：(i) 式 (I) の化合物の微粒子：あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および (i i) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、ここで、医薬組成物は、経口投薬または投与のための剤形、あるいは吸入送達のための剤形である。

【0121】

いくつかの実施形態では、粒子は微粒子化される。いくつかの実施形態では、粒子は約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約10%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約20%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約30%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約40%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約50%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約60%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約70%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約80%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約90%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約95%は、約1 μm から約750 μm の粒径を有する。

【0122】

いくつかの実施形態では、粒子はナノミル化される。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約10%は、約1 μm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約20%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約30%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約40%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約50%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約60%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約70%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約80%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約90%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。いくつかの実施形態では、粒子の少なくとも約95%は、約1 nm から約750 nm の粒径を有する。

【0123】

いくつかの実施形態では、剤形は自己マイクロ乳化薬物送達系 (S M E D D S) である。いくつかの実施形態では、剤形は自己乳化薬物送達系 (S E D D S) である。いくつかの実施形態では、剤形は懸濁液または溶液である。いくつかの実施形態では、懸濁液はコロイド懸濁液である。いくつかの実施形態では、剤形はナノ懸濁液である。いくつかの実施形態では、剤形は固体剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は噴霧乾燥分散剤形である。いくつかの実施形態では、剤形はホットメルト顆粒化剤形である。いくつかの実施形態では、剤形はホットメルトエクストルージョン剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は微量沈殿バルク粉末 (M B P) 剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は液体である。いくつかの実施形態では、剤形は懸濁液、溶液、シロップ、またはエリキシルである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0124】

いくつかの実施形態では、剤形は錠剤またはカプセルである。いくつかの実施形態では

10

20

30

40

50

、錠剤またはカプセルは腸溶コーティングを有する。いくつかの実施形態では、剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は浸透圧浮遊性 (osmotic floating) 錠剤である。いくつかの実施形態では、カプセルは液体を充填されたハードカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルはソフトゼラチンカプセルである。

【0125】

いくつかの実施形態では、剤形は放出調節剤形である。いくつかの実施形態では、放出調節剤形は、遅延放出剤形、持続放出 (ER) 剤形、または標的放出剤形である。いくつかの実施形態では、ER 剤形は、徐放 (SR) 剤形または制御放出 (CR) 剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は即時放出剤形である。

【0126】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg から約 1,000 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg から約 600 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 350 mg、約 350 mg ~ 約 450 mg、約 450 mg ~ 約 550 mg、約 550 mg ~ 約 650 mg、約 650 mg ~ 約 750 mg、約 850 mg ~ 約 950 mg、または約 950 mg ~ 約 1050 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1,000 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、または約 500 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0129】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、または約 500 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0130】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤は、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、潤滑剤、またはその任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤は、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、またはその任意の組み合わせである。

【0131】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 2 °C から約 25 °C の温度で最大 36 ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 2 °C から約 8 °C の温度で、少なくとも約 24 ~ 36 ヶ月間にわたって、安定している。

【0132】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、または約 400 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0133】

1つの態様において、本明細書では医薬組成物が提供され、上記医薬組成物は：(i) 式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および(ii)少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、を含み、ここで、医薬組成物は、静脈内(I.V.)、筋肉内、皮下、または皮内注射による投薬または投与のための剤形である。

【0134】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶であり、微結晶であり、非晶質であり、または凍結乾燥される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、非晶質である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、凍結乾燥される。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は溶液である。いくつかの実施形態では、剤形は共溶媒を含む。

【0136】

いくつかの実施形態では、共溶媒は、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、プロピレングリコール、エタノール、ポリソルベート20、ポリソルベート80、クレモフォール(cremephor)、グリセリン、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、tert-ブタノール、またはその任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、剤形はさらに油を含む。いくつかの実施形態では、油はゴマ油、大豆油、植物油、ケシの実油、ベニバナ油、またはその組み合わせを含む。

20

【0137】

いくつかの実施形態では、剤形は緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、I.V.剤形は緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝液はリン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、リン酸緩衝液はリン酸カルシウムである。いくつかの実施形態では、リン酸カリウムは一塩基または二塩基である。

30

【0138】

本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.(つまり、注入)剤形である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約11.0である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.(つまり、注入)剤形である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約10.5である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.(つまり、注入)剤形である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約10.0である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約9.5である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.(つまり、注入)剤形である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約9.0である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約8.5である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約8.0である。本明細書に開示された医薬組成物のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形であり、pHは約2.5~約7.5である。本明細書に開示された医薬組成物

40

50

20

50

【 0 1 4 4 】

20

【 0 1 4 5 】

40

【 0 1 4 6 】

50

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

20

【 0 1 5 0 】

30

【 0 1 5 1 】

40

【 0 1 5 2 】

50

【 0 1 5 3 】

10

【 0 1 5 4 】

【 0 1 5 5 】

20

30

40

50

40

50

ウムで調節される。

【0157】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約5mg/mLから約250mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10mg/mLから約50mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約20mg/mLから約40mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、または約30mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0159】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約-20℃から8℃の温度で最大約24ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約-20℃の温度で、約12～約24ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約20mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体として保存されるとき、約-20℃から8℃の温度で最大約24ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体として保存されるとき、約-20℃の温度で、約12～約24ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物はpH非感受性の容器に保存される。いくつかの実施形態では、pH非感受性の容器はガラスまたはプラスチックで構成される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、pH非感受性の容器中で液体として保存されるとき、約-20℃から8℃の温度で最大約24ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、pH非感受性の容器中で液体として保存されるとき、約-20℃の温度で、約12～約24ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約2.5～約11.0のpHを有する液体として保存されるとき、約-20℃から8℃の温度で最大約24ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約2.5～約11.0のpHを有する液体として保存されるとき、約-20℃の温度で、約12～約24ヶ月間にわたって、安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、pH非感受性の容器中で約2.5～約11.0のpHを有する液体として保存されるとき、約-20℃から8℃の温度で最大約24ヶ月間安定している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、pH非感受性の容器中で約2.5～約11.0のpHを有する液体として保存されるとき、約-20℃の温度で、約12～約24ヶ月間にわたって、安定している。

【0161】

特定の実施形態では、障害、疾患、または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、あるいは改善において、本明細書に記載される式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの適切な投与量レベルは一般に、単一投与または複数回投与で投与され得る約1～8000mg、約10～約2000mg、約100～約800mg、約200～約600mg、約1000～約2000mg、あるいは約600～約800mgの範囲である。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155

、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,500、7,000、7,500、または8,000mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約10mg、約2,000mg、約600mg、または約2,000mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約600mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約700mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約800mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約900mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1000mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約2000mgの量で投与される。特定の実施形態では、式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,500、7,000、7,500、または8,000mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約10mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約15mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約20mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約25mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約30mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約35mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約40mg／日の量で投与される。特定の実

10

20

30

40

50

施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約45mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約50mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約100mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約150mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約200mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約300mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約400mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約500mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約600mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約700mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約800mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約900mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約1000mg／日の量で投与される。特定の施形態において、式（Ⅰ）の化合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約2000mg／日の量で投与される。

【0162】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、処置される患者に対する対症的な投与量の調整のために、約1.0～約1,500mgまたは約1.0～約1,000mgの式（Ⅰ）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、1つの施形態では、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、および約1,000mgの式（Ⅰ）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している固体剤形で製剤化可能である。

【0163】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1

、400、または1,500の式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、固体剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、固体剤形はカプセルである。いくつかの実施形態では、固体剤形は粉末である。いくつかの実施形態では、固体剤形は顆粒である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約50mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約100mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約150mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約200mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約250mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約300mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約400mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する固体剤形で製剤化可能である。

【0165】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、処置される患者に対する対症的な投与量の調整のために、約1.0～約1,500mgまたは約1.0～約1,000mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、1つの実施形態では、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、および約1,000mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している錠剤の形態で製剤化可能である。

【0166】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、または1,500の式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している錠剤の形態で製剤化可能である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約50mgの式(I)

Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 100 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 150 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 200 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 250 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 300 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 400 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。

【0168】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、処置される患者に対する対症的な投与量の調整のために、約 1.0 ～ 約 1,500 mg または 約 1.0 ～ 約 1,000 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、1つの実施形態では、約 1、約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 50、約 75、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、約 500、約 600、約 700、約 800、約 900、および約 1,000 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。

【0169】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、または 1,500 の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約 50 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約 100 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約 150 mg の式 (Ⅰ) の化合物または同位体変異体；ある

いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約200mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約250mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約300mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約400mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、溶液、懸濁液、またはシロップ）の形態で製剤化可能である。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、処置される患者に対する対症的な投与量の調整のために、約1.0～約1,500mgまたは約1.0～約1,000mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、1つの実施形態では、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、および約1,000mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、IV）剤形で製剤化可能である。

20

【0172】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、または1,500の式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有している液体（例えば、IV）剤形で製剤化可能である。

30

【0173】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約50mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、IV）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約100mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、IV）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約150mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、IV）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約200mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、

40

50

またはプロドラッグを含有する液体（例えば、I V）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約250mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、I V）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約300mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、I V）剤形で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約400mgの式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する液体（例えば、I V）剤形で製剤化可能である。

10

【0174】

医薬組成物は、1日あたり1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与可能である。特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1日については1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回600mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1日については1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回800mgの量で、必要としている患者に投与される。

【0175】

20

他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1日については1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回900mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1日については1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回1000mgの量で、必要としている患者に投与される。

【0176】

特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、2日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回600mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、2日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回800mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、2日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回900mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、2日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回1000mgの量で、必要としている患者に投与される。

30

40

【0177】

特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、3日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回600mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、3日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回800mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I

50

）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、3日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回900mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、3日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回1000mgの量で、必要としている患者に投与される。

【0178】

特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、4日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回600mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、4日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回800mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、4日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回900mgの量で、必要としている患者に投与される。他の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、4日間にわたって1日2回約1000mgの量で、その後、処置の継続期間にわたって1日1回1000mgの量で、必要としている患者に投与される。

【0179】

特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1回約1000mgの量で、必要としている患者に投与される。特定の実施形態では、式（I）の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、疾患の寛解、回復、または耐えられない毒性が生じるまで、約40mg～約145mg、約40～約1,000、約600～約1,000、または約600mg～約2,000mgの量で、必要としている患者に毎日投与される。

【0180】

他の態様では、組み合わせ組成物が提供され、上記組み合わせ組成物は：（i）式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、（ii）少なくとも1つの抗真菌剤を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシンBデオキシコレート、アムホテリシンBコクリエート、5-フルオロサイトシン、テルビナフィン、グリセオフルビン、VL-2397、イブレキサフンゲル（ibrexafungerp）、オロトミド（orotomide）F901318、またはその組み合わせである。いくつかの実施形態では、アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボサコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである。いくつかの実施形態では、エキノカンジンは、カスポファンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、またはレザファンギン（rezafungin）である。

【0182】

1つの態様において、本明細書では組み合わせ組成物が提供され、上記組み合わせ組成物は、

（i）式（I）の化合物：

【0183】

10

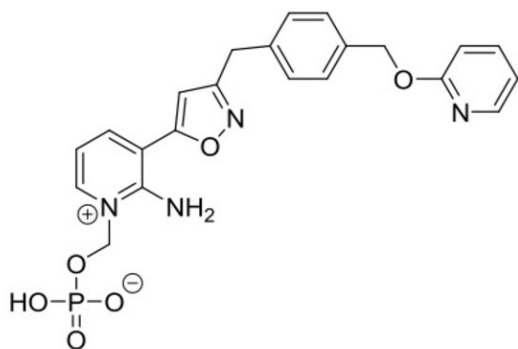
20

30

40

50

【化 8】



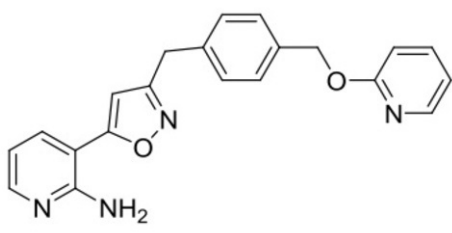
10

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、

(ii) 式 (II) の化合物：

【0184】

【化 9】



20

あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0185】

いくつかの実施形態では、組み合わせ組成物は、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。

【0186】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (II) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、両方とも結晶である。

30

【0187】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (II) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 10 : 1 からの比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (II) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9 : 1 ~ 約 9.99 : 0.01 の比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (II) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9.5 : 0.5 ~ 約 9.9 : 0.1 の比で存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および式 (II) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約 9 : 1、約 9.1 : 0.9、約 9.2 : 0.8、約 9.3 : 0.7、約 9.4 : 0.6、約 9.5 : 0.5、約 9.6 : 0.4、約 9.7 : 0.3、約 9.8 : 0.2、または約 9.9 : 0.1 の比で存在する。

40

50

[illegible]

50

50

50

【 0 1 8 9 】

20

【 0 1 9 0 】

50

50

50

30

40

50

50

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、実質的に純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、不純物を実質的に含まない。本明細書に開示される医薬組成物の

50

30

40

50

50

20

30

40

50

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 90 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 91 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 92 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 93 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 94 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約 95 % 純粋である。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で

【 0 1 9 8 】

20

【 0 1 9 9 】

50

物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約1%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.9%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.8%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.7%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.6%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.5%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.4%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.3%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.2%の少なくとも1つの不純物を含む。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約0.1%の少なくとも1つの不純物を含む。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約90%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約95%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約96%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約97%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約98%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約99%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%、または約100%純粋である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約10% (w/w) の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10% (w/w) 未満、約9% (w/w) 未満、約8% (w/w) 未満、約7% (w/w) 未満、約6% (w/w) 未満、約5% (w/w) 未満、約4% (w/w) 未満、約3% (w/w) 未満、約2% (w/w) 未満、または約1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約5% (w/w) 未満、約4% (w/w) 未満、約3% (w/w) 未満、約2% (w/w) 未満、または約1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.9% (w/w) 未満、約0.8% (w/w) 未満、約0.7% (w/w) 未満、約0.6% (w/w) 未満、約0.5% (w/w) 未満、約0.4% (w/w) 未満、約0.3% (w/w) 未満、約0.2% (w/w) 未満、または約0.1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む。

20

30

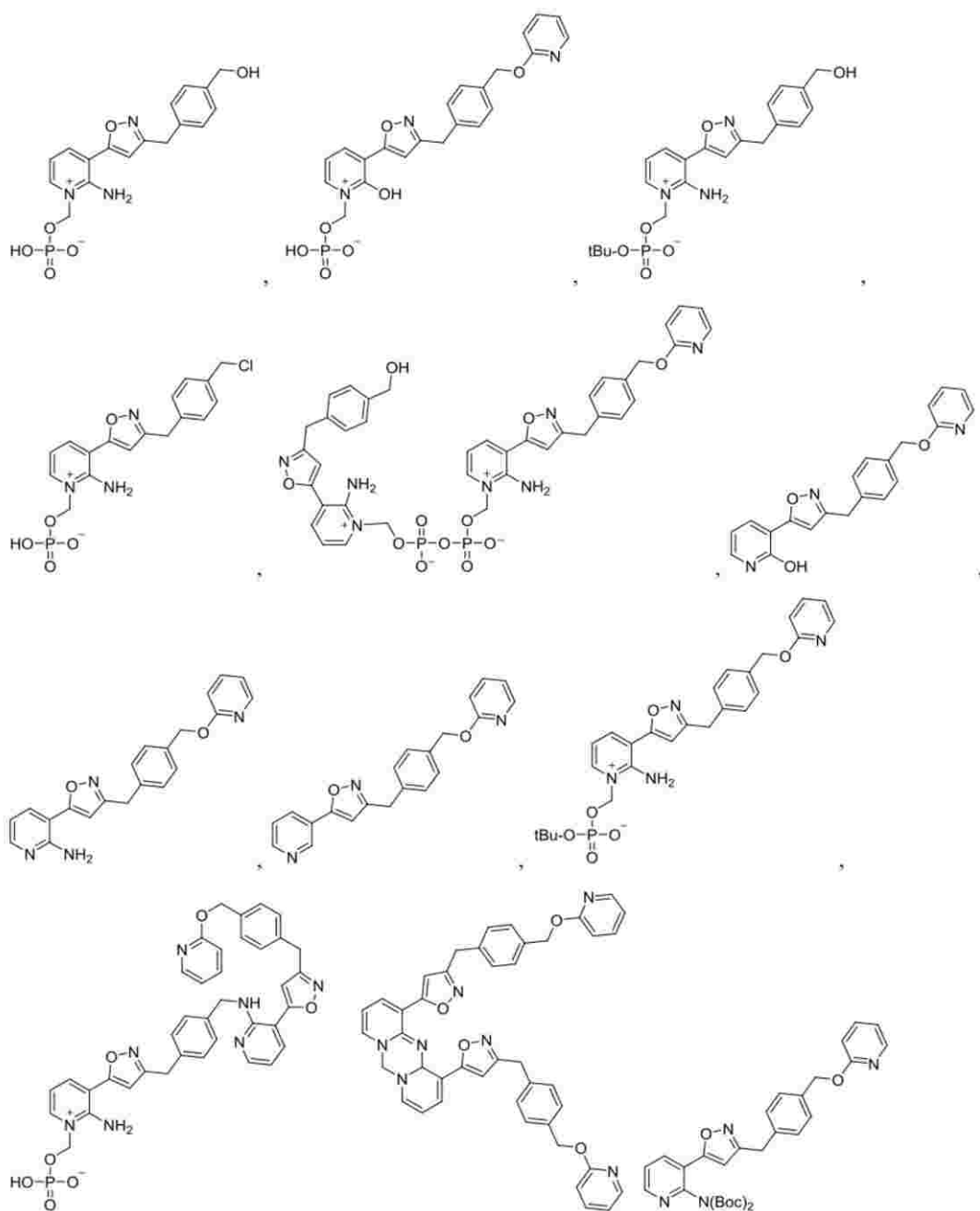
【0201】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの不純物は分解物である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの不純物は：

【0202】

40

【化 1 0】



10

20

30

、またはその任意の組み合わせである。

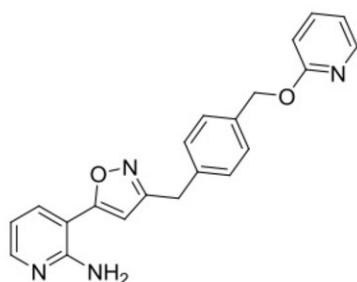
【 0 2 0 3】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの不純物は、

40

【 0 2 0 4】

【化 1 1】



50

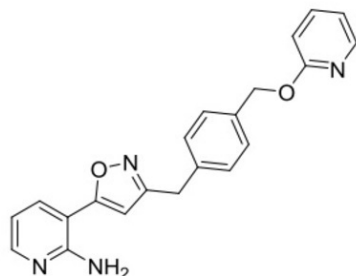
である。

【0205】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は最大で約4.0% (w/w) の総不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約0.5% (w/w) の任意の個々の不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約1.5% (w/w) の化合物を含む。

【0206】

【化12】



10

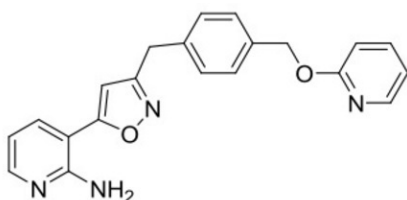
【0207】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中の不純物は、

20

【0208】

【化13】



化合物 1A

30

である。

【0209】

式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、被験体への投与に適した組成物の形態であり得る。一般的に、そのような組成物は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、生理学的に許容可能な1以上の希釈剤、担体、または賦形剤を含む「医薬組成物」である。特定の実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、治療的に許容可能な量で存在する。医薬組成物は本発明の方法で使用されてもよく、したがって、例えば、医薬組成物は、本明細書に記載される治療的および予防的な方法および使用を実行するために、エキスビボまたはインビボで被験体に投与可能である。

40

【0210】

本発明の医薬組成物は、意図した投与の方法または経路と適合するように製剤化可能であり、例示的な投与経路が本明細書に記載される。

【0211】

式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形態、例えば、錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散可能な粉末または顆粒剤、エマルジョン、ハードカプセルまたはソフトカプセル、あるいはシロップ、溶液、マ

50

イクロビーズ、またはエリキシルであり得る。経口使用を目的とした医薬組成物は、当該技術分野で知られている医薬組成物の製造について当該技術で知られている任意の方法に従って調製可能であり、そのような組成物は、薬学的にエレガントで口あたりの良い製剤を提供するために、例えば、甘味料、香味料、着色料、保存料などの1以上の薬剤を含み得る。錠剤、カプセルなどは、その製造に適した、無毒の薬学的に許容可能な賦形剤と混合物した活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの希釈剤；顆粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、スターチ、ゼラチン、またはアラビアゴム、および平滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクなどであり得る。

10

【0212】

経口投与に適した錠剤、カプセルなどは、コーティングされないこともあれば、消化管での崩壊や吸収を遅らせて持続作用を与えるために周知技術によってコーティングされることもある。例えば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を採用してもよい。それらは、当該技術分野で知られている技術によってコーティングされることで、制御放出のための浸透圧治療用錠剤が形成されることもある。追加の薬剤としては、投与された組成物の送達を制御するために、生分解性または生体適合性の粒子、あるいはポリマー物質、例えば、ポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ無水物、ポリグリコール酸、エチレンビニルアセテート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、プロタミンサルフェート、またはラクチド／グリコリドコポリマー、ポリラクチド／グリコリドコポリマー、エチレンビニルアセテートコポリマーが挙げられる。例えば、経口剤は、コアセルベーション技術や界面重合によって、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルあるいはポリ（メチルメタクロレート）マイクロカプセルをそれぞれ使用することによって調製されたマイクロカプセルにおいて、もしくはコロイド状の薬物送達系においてに封入可能である。コロイド分散系としては、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフィア、マイクロビーズ、および水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセル、ならびにリポソームを含む脂質系が挙げられる。上述の製剤の調製のための方法は当業者には明らかであろう。

20

【0213】

経口使用のための製剤はさらに、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリン、または微結晶性セルロースと混合されるハードゼラチンカプセルとして、あるいは、活性成分が水または油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブオイルと混合されるソフトゼラチンカプセルとして与えられ得る。

30

【0214】

水性懸濁液は製造に適した賦形剤を含む混合物中の活性材料を含んでいる。こうした賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴム；分散剤または湿潤剤、例えば、自然発生のリン脂質（例えば、レシチン）、または、脂肪酸（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）とのアルキレンオキシドの縮合生成物、あるいは、長鎖脂肪族アルコール（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノールのための）とのエチレンオキシドの縮合生成物、あるいは脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトール）、あるいは、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。水性懸濁液はさらに1以上の防腐剤を含有することもある。

40

【0215】

油性懸濁液は、植物油、例えば、落花生油、オリーブオイル、胡麻油、またはやし油、あるいは流動パラフィンなどの鉱油中に活性成分を懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、みつろう、固形パラフィン、セチルアルコールを含み

50

得る。上述されるものなどの甘味料および香味料は、口あたりの良い経口調製物を提供するために添加され得る。

【0216】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性の粉末および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、および随意に1以上の懸濁化剤ならびに／あるいは防腐剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、本明細書に例証される。

【0217】

本発明の医薬組成物は水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、植物油、例えば、オリーブオイルまたはラッカセイ油、または鉱油、例えば、流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、自然発生ゴム、例えば、アラビアガム、トラガカントゴム；自然発生のリン脂質、例えば、ダイズ、レシチン、および、脂肪酸に由来するエステルまたは部分エステル）；ヘキシトール無水物、例えば、ソルビタンモノオレエート）；エチレンオキシドとの部分エステルの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。

【0218】

医薬組成物は、典型的には、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および1以上の薬学的および生理学的に許容可能な製剤薬剤を含む。適切な薬学的または生理学的に許容可能な希釈剤、担体、または賦形剤としては、限定されないが、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸および重硫酸ナトリウム）、防腐剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート）、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、溶媒、充填剤、増量剤、界面活性剤、緩衝液、ビヒクル、希釈剤、および／またはアジュバントが挙げられる。例えば、適切なビヒクルは、生理食塩水やクエン酸緩衝生理食塩水、おそらくは、非経口投与のための医薬組成物中で一般的な他の材料を補充したものであり得る。中性緩衝生理食塩水または血清アルブミンと混合した生理食塩水はさらなる例示的なビヒクルである。当業者は、本明細書で企図される医薬組成物および剤形に使用できる様々な緩衝液を容易に認識することができる。代表的な緩衝液としては、限定されないが、薬学的に許容可能な弱酸、弱塩基、またはその混合物が挙げられる。一例として、緩衝液成分は、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、およびその塩（例えば、一塩基リン酸カリウム、二塩基リン酸カリウムなど）などの水溶性材料であり得る。許容可能な緩衝剤は、例えば、トリス緩衝液；N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸(HEPES)；2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)；2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸ナトリウム塩(MES)；3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)；および、N-トリス[ヒドロキシメチル]メチル-3-アミノプロパンスルホン酸(TAPS)、リン酸二水素カルシウム、およびリン酸一水素カルシウムを含む。

【0219】

医薬組成物は、製剤化された後、溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固形物、または脱水粉末あるいは凍結乾燥粉末として滅菌バイアルで保存され得る。こうした製剤は、すぐに使用できる形態、使用前に再構成を必要とする凍結乾燥形態、使用前に希釈を必要とする液体形態、または他の許容可能な形態のいずれかで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単回使用容器（例えば、単回使用バイアル、アンプル、シリンジ、または自動注射器（例えば、EpiPen（登録商標）に類似））で提供され、一方で、他の実施形態では、複数回使用容器（例えば、複数回使用バイアル）で提供される。

【0220】

製剤は、リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグ、およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤などの、急速な分解または体内からの排除から組成物を保護するための担体を含み得る。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を、単独で、またはワックスと組み合わせて採用することができる。式

10

20

30

40

50

(I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を送達するために、任意の薬物送達装置を使用することができる。インプラント（例えば、移植可能なポンプ）およびカテーテルシステム、遅延注射ポンプおよび装置を含み、これらはすべて当業者によく知られている。

【0221】

皮下または筋肉内に通常投与されるデポー注射は、定義された期間にわたって、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物）を放出するために利用され得る。デポー注射は通常、固体ベースまたは油ベースであり、一般に、本明細書に記載される製剤成分の少なくとも1つを含む。当業者は、可能性のある製剤およびデポー注射の使用に精通している。

10

【0222】

医薬組成物は、無菌注射可能な水性または油性の懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、本明細書で言及されるこれらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して当該技術分野に従って製剤化される。無菌注射可能な調製物は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、無毒で非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能な溶液または懸濁液であり得る。許容可能な希釈剤、溶媒、分散媒体としては、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム液、Cremophor（登録商標）EL（BASF, Parsippany, NJ）、またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコール）、およびこれらの適切な混合物が挙げられる。加えて、無菌の不揮発性油（fixed oils）は、溶媒または懸濁媒として従来どおりに使用され；この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激の不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能薬物の調製でも使用される。特定の注射可能な製剤の吸収を長くすることは、吸収を遅らせる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を含めることで実現できる。

20

【0223】

本発明は、直腸投与用の坐剤の形態の式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物の投与を企図している。坐剤は、薬物を、常温では固体であるが直腸温で液体である適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製可能であり、直腸内で溶けて薬物を放出する。そのような材料としては、限定されないが、カカオバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0224】

式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、現在知られているか、または、将来的に開発される他の適切な医薬組成物（例えば、鼻または吸入使用のための噴霧剤）の形態であり得る。

【0225】

II. 使用方法

一態様では、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される医薬組成物または組み合わせ組成物のいずれかを被験体に投与する工程を含む。

40

【0226】

一態様では、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、医薬組成物は、(i) 式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および(ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含み、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0227】

別の態様では、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防する方法が本明細書

50

で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、医薬組成物は、(i) 式(I)の化合物の微粒子、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および(ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含み、ここで、医薬組成物は、経口投薬または投与のための剤形、あるいは吸入送達のための剤形である。

【0228】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は自己マイクロ乳化薬物送達系(SMEDDS)である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は自己乳化薬物送達系(SEDDS)である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は懸濁液または溶液である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形はナノ懸濁液である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は固体剤形である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は噴霧乾燥分散剤形である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形はホットメルト顆粒化剤形である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形はホットメルトエクストルージョン剤形である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は微量沈殿バルク粉末(MBP)剤形である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は液体である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、剤形は懸濁液、溶液、シロップ、またはエリキシルである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投薬または投与のための剤形である。

【0229】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、剤形は錠剤またはカプセルである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは腸溶コーティングを有する。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、剤形は錠剤である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、錠剤は浸透圧浮遊性(osmotic floating)錠剤である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、カプセルは液体を充填されたハードカプセルである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、カプセルはソフトゼラチンドカプセルである。

【0230】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、剤形は放出調節剤形である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、放出調節剤形は、遅延放出剤形、持続放出(ER)剤形、または標的放出剤形である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、ER剤形は、徐放(SR)剤形または制御放出(CR)剤形である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、剤形は即時放出剤形である。

【0231】

一態様では、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、医薬組成物は、(i) 式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および(ii) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含み、ここで、医薬組成物は、静脈内(I.V.)、筋肉内、皮下、または皮内注射による投薬または投与のための剤形である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、剤形はI.V.剤形である。

【0232】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、I.V.注入によって、約20分、約30分、約60分、約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約18時間、または約24時間かけて、被験体に投与される。

【0233】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物はI.V.注入によって最大約1時間かけて、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実

施形態では、医薬組成物はⅠ．Ⅴ注入によって最大約２時間かけて、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物はⅠ．Ⅴ注入によって最大約３時間かけて、被験体に投与される。

【０２３４】

別の態様では、真菌感染症または真菌病を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される組み合わせ組成物を被験体に投与する工程を含み、組み合わせ組成物は、（ｉ）式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、（ｉｉ）少なくとも１つの抗真菌剤を含む。

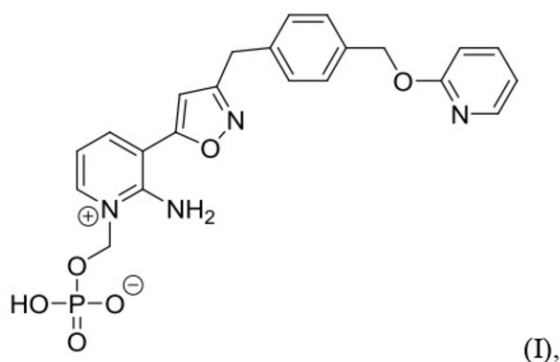
【０２３５】

一態様では、真菌感染症または真菌病を処置および／または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される組み合わせ組成物を被験体に投与する工程を含み、組み合わせ組成物は、

（ｉ）式（Ⅰ）の化合物：

【０２３６】

【化１４】

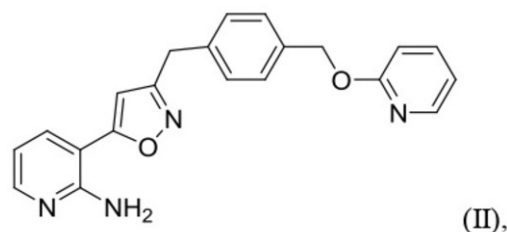


あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物；および、

（ｉｉ）式（ⅠⅠ）の化合物：

【０２３７】

【化１５】



あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【０２３８】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶であり、微結晶であり、非晶質であり、または凍結乾燥される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、結晶である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、非晶質である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物、あるいはその同位体変

10

20

30

40

50

異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、凍結乾燥される。

【0239】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg～約8,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg～約2,400mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg、約30mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約275mg、約300mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、約1,200mg、約1,500mg、約1,800mg、約2,000mg、約2,100mg、約2,400mg、約2,500mg、約3,000mg、約4,000mg、約5,000mg、約6,000mg、約7,000mg、または約8,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

10

【0240】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約40mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、または約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、1,000mg、約2,000mg、または約3,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

20

【0241】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は被験体に毎日投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は1日1回被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は1日2回被験体に投与される。

30

【0242】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大約12週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも1週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも2週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は最大約2週間にわたって、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、1週間、2週間、6週間、12週間、24週間、48週間、または52週間にわたって、被験体に投与される。

40

【0243】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg～約8,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、または約2,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。

50

【0244】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、I.V. 注入によって、約20分、約30分、約60分、約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約18時間、または約24時間かけて、被験体に投与される。

【0245】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物はI.V. 注入によって最大約3時間かけて、被験体に投与される。

【0246】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量が被験体に投与され、その後、維持投与量が投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は、約1000mgから約8000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgから約2400mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は約1000mgから約2000mgを含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量はI.V. 注入によって約2～約3時間かけて投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、負荷投与量は、処置の1日目に2回投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、第2の負荷投与量は第1の負荷投与量の約9時間後に投与される。

【0247】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、または約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約800mgまたは約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、経口で投与される。

【0248】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み、I.V. 注入によって約1～約3時間かけて投与される。

【0249】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、実施形態157-164のいずれか1つの方法であって、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、I.V. 注入によって約3時間かけて投与される。

【0250】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は1日1回投与される。

【0251】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、処置の2日目に開始して1日1回、投与される。

【0252】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgまたは約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の2日目、3日目、または4日目に開始して、I.V.注入によって約3時間かけて投与される。

【0253】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約800mgまたは約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の2日目、3日目、または4日目に開始して、経口で投与される。

10

【0254】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、約600mgまたは約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、被験体に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が、I.V.注入によって約1時間～約3時間かけて投与され、および／または約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が経口で投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は1日1回投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、維持投与量は、処置の2日目に開始して1日1回、投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、I.V.注入によって約3時間かけて投与される。

20

【0255】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の2日目に開始して、I.V.注入によって約3時間かけて投与される。

30

【0256】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、処置の4日目に開始して、経口で投与される。

【0257】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症は侵襲性の真菌によって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、上記方法は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む医薬組成物と組み合わせて、少なくとも1つの抗真菌剤を被験体に投与する工程をさらに含む。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシンBデオキシコレート、アムホテリシンBコクリエート、5-フルオロサイトシン、テルбинаフィン、グリセオフルビン、VL-2397、イブレキサフンゲルブ(ibrexafungin)、オロトミド(orotomide)F901318、またはその組み合わせである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボサコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、エキノカンジンはカスポファンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、または

40

50

レザファンギン (rezafungin) である。

【0258】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、抗真菌剤を含む医薬組成物は、同時に、ほぼ同時に、または任意の順序で順次投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、抗真菌剤を含む医薬組成物は、同時またはほぼ同時に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、抗真菌剤を含む医薬組成物は、順次投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に可能な塩、溶媒和物、または水和物、もしくは、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも1つの抗真菌剤の前に投与される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に可能な塩、溶媒和物、または水和物、および、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも1つの抗真菌剤の後に投与される。

【0259】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、ブラストミセス、アジェロミセス、カンジダ、コクシジオイデス、クリプトコックス、ヒストプラズマ、リゾプス・ムコール、クニンガメラ (Cunninghamella)、アポフィソミセス (Apophysomyces)、アブシディア、サクセネア (Saksenea)、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトリクス、ニューモシスティス、タラロミセス、アスクレピア、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、ブラストミセス・デルマティティディス、アジェロミセス・デルマティティディス、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・アウリス、コクシジオイデス・イミチス、コクシジオイデス・ポサダシイ (Coccidioides posadasii)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、クリプトコックス・ガッティ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニファー、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス (Mucor indicus)、クニンガメラ・ベルトレティエ (Cunninghamella bertholletiae)、アポフィソミセス・エレガンス (Apophysomyces elegans)、アブシディア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス (Rhizomucor pusillus)、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポロトリクス・シェンキー、ニューモシスティス・ジロベシ、タラロミセス・マルネッフェイ、アスクレピア・アルビカンズ、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、リゾムコール・プシルス、またはその任意の組み合わせによって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス真菌またはカンジダ真菌によって引き起こされる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、クリプトコックス・ガッティ、またはカンジダ・アウリスによって引き起こされる。

【0260】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は、アゾール耐性および／またはエキノカンジン耐性である。

【0261】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は免疫無防備状態である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はHIV/AIDSに感染しているか、または癌を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は癌を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は好中球減少症を抱えている。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は癌化学療法処置を受けているか、または癌化学療法処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はコルチコステロイド処置を受けているか、またはコルチコステロイド処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体はTNF阻害剤処置を受けているか、またはTNF阻害剤処置を受けたことがある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は移植レシピエントである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、ボサコナゾールと組み合わせて被験体に投与される。

10

【0262】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、真菌感染症または真菌病の予防のために被験体に投与される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、既存の真菌感染症または真菌病の処置のために被験体に投与される。

20

【0263】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、真菌感染症または真菌病は被験体の血流にある。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は、医薬組成物の投与後に肺の中の真菌のコロニー数を減少させた。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体における式（I）の化合物の血漿濃度対時間曲線は、約30分未満～約180分未満の t_{max} を有する。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験体は、式（I）の化合物の約12,000 ng/mL～約25,000 ng/mLの最大血漿濃度（ C_{max} ）を有する。

30

【0264】

投薬

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、本明細書に記載された医薬組成物は、式（I）の化合物の最大耐量（MTD）で提供される。他の実施形態では、投与される式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、医薬組成物の量は、約10%～約90%の最大耐量（MTD）、約25%～約75%のMTD、または約50%のMTDである。特定の実施形態において、投与される式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、医薬組成物の量は、式（I）の化合物のMTDの約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上である。

40

【0265】

特定の実施形態では、本明細書に記載される障害、疾患、または疾病（例えば、真菌感染症または真菌病）の1つ以上の症状の処置、予防、または改善において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物の適切な投与量レベルは通常、約1～8,000 mg、約10～8,000 mg、約10～2,000 mg、約1～約1,000 mg、約25～約1,000 mg、約2

50

5～約800mg、約25～約600mg、約50～約600mg、約50～約300mg、約50～約150mg、約150～約250mg、約250mg～約350mg、約350～約450mg、約450～約550mg、約550～約650mg、約650～約750mg、約750～約850mgの範囲であり、これは単一投与または複数回投与で投与可能である。特定の実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約205、約210、約215、約220、約225、約230、約240、約250、約260、約270、約275、約280、約290、約300、約310、約320、約330、約340、約350、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mg、約810mg、約820mg、約830mg、約840mg、約850mg、約860mg、約870mg、約880mg、約890mg、約900mg、910mg、約920mg、約930mg、約940mg、約950mg、約960mg、約970mg、約980mg、約990mg、約1,000、約1,100、約1,200、約1,300、約1,400、約1,500、約1,600、約1,700、約1,800、約1,900、約2,000、約2,100、約2,200、約2,300、約2,400、約2,500、約2,600、約2,700、約2,800、約3,000、約4,000、約5,000、約6,000、約7,000、約8,000mg、あるいはその導き出される任意の範囲で投与される。

【0266】

特定の実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約205、約210、約215、約220、約225、約230、約240、約250、約260、約270、約275、約280、約290、約300、約310、約320、約330、約340、約350、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mg、約810mg、約820mg、約830

mg、約840mg、約850mg、約860mg、約870mg、約880mg、約890mg、約900mg、約910mg、約920mg、約930mg、約940mg、約950mg、約960mg、約970mg、約980mg、約990mg、約1,000、約1,100、約1,200、約1,300、約1,400、約1,500、約1,600、約1,700、約1,800、約1,900、約2,000、約2,100、約2,200、約2,300、約2,400、約2,500、約2,600、約2,700、約2,800、約3,000、約4,000、約5,000、約6,000、約7,000、約8,000mgの量で被験体に投与される。

【0267】

特定の実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約205、約210、約215、約220、約225、約230、約240、約250、約260、約270、約275、約280、約290、約300、約310、約320、約330、約340、約350、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、約710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mg、約810mg、約820mg、約830mg、約840mg、約850mg、約860mg、約870mg、約880mg、約890mg、約900mg、約910mg、約920mg、約930mg、約940mg、約950mg、約960mg、約970mg、約980mg、約990mg、約1,000、約1,100、約1,200、約1,300、約1,400、約1,500、約1,600、約1,700、約1,800、約1,900、約2,000、約2,100、約2,200、約2,300、約2,400、約2,500、約2,600、約2,700、約2,800、約3,000、約4,000、約5,000、約6,000、約7,000、約8,000mg/日の量で投与される。

【0268】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約1～2,000mg、約10～2,000mg、約1～約1,000mg、約25～約1,000mg、約25～約800mg、約25～約600mg、約50～約600mg、約50～約300mg、約50～約150mg、約150～約250mg、約250mg～約350mg、約350～約450mg、約450～約550mg、約550～約650mg、約650～約750mg、約750～約850mg；1つの実施形態では、処置される患者に対する投与量の対症的な投与量の調整のために、1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約30

10

20

30

40

50

0 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg、約 390 mg、約 400 mg、約 410 mg、約 420 mg、約 430 mg、約 440 mg、約 450 mg、約 460 mg、約 470 mg、約 480 mg、約 490 mg、約 500 mg、約 510 mg、約 520 mg、約 530 mg、約 540 mg、約 550 mg、約 560 mg、約 570 mg、約 580 mg、約 590 mg、約 600 mg、約 610 mg、約 620 mg、約 630 mg、約 640 mg、約 650 mg、約 660 mg、約 670 mg、約 680 mg、約 690 mg、約 700 mg、約 710 mg、約 720 mg、約 730 mg、約 740 mg、約 750 mg、約 760 mg、約 770 mg、約 780 mg、約 790 mg、約 800 mg、約 810 mg、約 820 mg、約 830 mg、約 840 mg、約 850 mg、約 860 mg、約 870 mg、約 880 mg、約 890 mg、約 900 mg、約 910 mg、約 920 mg、約 930 mg、約 940 mg、約 950 mg、約 960 mg、約 970 mg、約 980 mg、約 990 mg、約 1,000、または約 2,000 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含有する錠剤またはカプセルの形態で製剤化可能である。

10

【0269】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、または約 800 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含有する錠剤またはカプセルの形態で製剤化可能である。

20

【0270】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 200 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する経口投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 300 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する経口投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 400 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する経口投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 500 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する経口投与のために製剤化可能である。

30

【0271】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 200 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 300 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 400 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約 500 mg の式 (I) の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有する錠剤の形態で製剤化可能である。

40

【0272】

本明細書で提供される医薬組成物は、IV 注射または注入による投与のために製剤化可

50

能であり、約1～2,000mg、約10～2,000mg、約1～約1,000mg、約25～約1,000mg、約25～約800mg、約25～約600mg、約50～約600mg、約50～約300mg、約50～約150mg、約150～約250mg、約250mg～約350mg、約350～約450mg、約450～約550mg、約550～約650mg、約650～約750mg、約750～約850mg、約850～約950mg、約950～約1050mg；1つの実施形態において、処置される患者に対する投与量の対症的な投与量の調整のために、1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mg、約810mg、約820mg、約830mg、約840mg、約850mg、約860mg、約870mg、約880mg、約890mg、約900mg、910mg、約920mg、約930mg、約940mg、約950mg、約960mg、約970mg、約980mg、約990mg、約1,000、または約2,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み得る。

【0273】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、IV注射または注入による投与のために製剤化可能であり、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約950mg、または約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含み得る。

【0274】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約200mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約300mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約400mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約500mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射また

は注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約600mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約700mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約800mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約900mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約1000mgの式(I)の化合物または同位体変異体；あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含有して、IV注射または注入による投与のために製剤化可能である。

【0275】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約5mg/mL～約250mg/mL、約10mg/mL～約150mg/mL、約10mg/mL～約100mg/mL、約10mg/mL～約50mg/mL、約10mg/mL～約40mg/mL、または約10mg/mL～約30mg/mL；1つの実施形態では、1mg/mL、約5mg/mL、約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約35mg/mL、約40mg/mL、約45mg/mL、約50mg/mL、約55mg/mL、約60mg/mL、約65mg/mL、約70mg/mL、約75mg/mL、約80mg/mL、約85mg/mL、約90mg/mL、約95mg/mL、約100mg/mL、約105mg/mL、約110mg/mL、約115mg/mL、約120mg/mL、約125mg/mL、約130mg/mL、約135mg/mL、約140mg/mL、約145mg/mL、約150mg/mL、約155mg/mL、約160mg/mL、約170mg/mL、約180mg/mL、約190mg/mL、約200mg/mL、約210mg/mL、約220mg/mL、約230mg/mL、約240mg/mL、約250mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含有して、注射剤またはI.V.注入薬の形態で製剤化可能である。

【0276】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約20mg/mLから約40mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、または約30mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。

【0277】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約20mg/mLの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む。本明細書に記載される1日あたりの投与量は、1日あたり1回、または、1日2回、1日3回、1日4回などで与えられるサブ用量の形態で1日あたり複数回与えられてもよく、ここで、サブ用量の数は1日あたりの投与量と等しい。医薬組成物は、1日あたり1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与可能である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1日あたり1回投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1日あたり2回投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物

は1日あたり3回投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1日あたり4回以上投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物の負荷投与量とその後の維持投与量が投与される。

【0278】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、カプセルとして投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、注射剤として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、I.V.注射剤または注入薬として投与される。

【0279】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約10分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約15分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約20分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約30分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約45分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約1時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約90分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約2時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約3時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、最大約3時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、少なくとも3時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、少なくとも30分かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、少なくとも2時間かけてI.V.注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、最大2時間かけてI.V.注入薬として投与される。

【0280】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、最大30分かけてI.V.注入薬として投与される。

【0281】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物の負荷投与量と、その後の維持投与量が投与される。いくつかの実施形態では、負荷投与量と維持投与量は両方ともI.V.注入によって投与される。いくつかの実施形態では、負荷投与量と維持投与量は両方とも経口(PO)投与される。いくつかの実施形態では、負荷投与量はI.V.注入によって投与され、維持投与量は経口(PO)投与される。いくつかの実施形態では、約2000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む負荷投与量は、I.V.注入によって投与される。いくつかの実施形態では、約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む負荷投与量は、I.V.注入によって1日2回(BID)投与される。いくつかの実施形態では、約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む負荷投与量は、処置の1日目にI.V.注入によって1日2回投与される。いくつかの実施形態では、約1000mgの式(I)の化合物、あるいはその同

位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む負荷投与量は、2時間または3時間の注入によってI.V.で1日2回投与される。いくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む維持投与量は、I.V.注入によって1日1回(QD)投与される。いくつかの実施形態では、約600mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む投与量は、処置の2日目にI.V.注入によってQD維持投与量される。いくつかの実施形態では、維持投与量、本明細書にもたらされた含む約600mgの医薬組成物は、1時間あるいは2時間のI.V.注入を投与されたQDである。いくつかの実施形態では、約800mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物を含む維持投与量は、I.V.によって1日1回(QD)投与される。いくつかの実施形態では、1,000mgのI.V.注入での1日2回(負荷投与量)と、その後の600mgのI.V.注入での1日1回(維持投与量)の式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が投与される。いくつかの実施形態では、1,000mgの1日2回のI.V.での2時間または3時間の注入(負荷投与量)と、その後の600mgのI.V.での1日1回1時間、2時間、または3時間の注入(維持投与量)の式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が投与される。いくつかの実施形態では、1,000mgの1日2回のI.V.の3時間の注入(負荷投与量)と、その後の600mgのI.V.の1日1回の3時間の注入(維持投与量)の式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が投与される。いくつかの実施形態では、1,000mgの1日2回のI.V.の3時間の注入(負荷投与量)と、その後の800mgのPOの1日1回の(維持投与量)の式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物が投与される。いくつかの実施形態では、2時間または3時間のIV注入による1,000mgの1日2回のI.V.負荷投与量が投与され、第2の投与量は第1の投与量の約9~約12時間後に投与される。

【0282】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日、約22日、約23日、約24日、約25日、約26日、約27日、約28日、約29日、または約30日間投与される。

【0283】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、毎日、一日おきに、一日おきに週に3日、2週ごとに、3週ごとに、4週ごとに、5週ごとに、3日おきに、4日おきに、5日おきに、6日おきに、毎週、隔週、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、月に1回、月に2回、月に3回、2ヶ月ごとに1回、3ヶ月ごとに1回、4ヶ月ごとに1回、5ヶ月ごとに1回、または6ヶ月ごとに1回、投与される。

【0284】

いくつかの例では、複数の化合物(例えば、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物、および抗真菌剤)の投与のための方法は、互いの48時間以内に化合物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、投与は、24時間、16時間、12時間、11時間、10時間、9時間、8時間、7時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、20分、15分、または10分以内に起こる。いくつかの例では、化合物は同時に投与される。同時の投与の1つの例は、第2の化合物の経口投与のすぐ前、すぐ後、またはその最中の1つの化合物の注射であり、すぐとは約5分未満の時間を指す。

【0285】

本明細書に記載される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第2の投与量は第1の投与量の約10分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約15分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約20分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約30分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約40分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約45分後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約1時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約2時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約3時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約4時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約5時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約6時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約7時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約8時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約9時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約10時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約11時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約12時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約13時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約14時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約15時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約16時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約17時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約18時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約19時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約20時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約21時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約22時間後に投与され、第2の投与量は第1の投与量の約23時間後に投与され、または、第2の投与量は第1の投与量の約24時間後に投与される。本明細書に記載される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第2の投与量は、I.V. 注入による第1の投与量の投与完了の約10分、約15分、約20分、約30分、約40分、約45分、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約22、または約48時間後に投与される。医薬組成物のいくつかの実施形態では、第2の投与量は、I.V. 注入による第1の投与量の投与開始の約10分、約15分、約20分、約30分、約40分、約45分、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約22、または約48時間後に投与される。

10

20

30

【0286】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、抗真菌剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は抗真菌剤の前に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は抗真菌剤の後に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は抗真菌剤と同時に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と抗真菌剤は両方とも、I.V. 注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と抗真菌剤は両方とも経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は経口投与され、抗真菌剤はI.V. 注入薬として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物はI.V. 注入薬として投与され、抗真菌剤は経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と抗真菌剤は経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と抗真菌剤は両方とも、I.V. 注入によって投与される。

40

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬製剤は、最小限の時間後の投与後に、約12,000 ng/mL～約25,000 ng/mL（つまり、約12 μg/mL～約25 μg/mL）の最大血漿濃度（ C_{max} ）を達成するように製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬製剤は、最小限の時間後の投与後に、約12 μg/mL～約13 μg/mL、12 μg/mL～約14 μg/mL、12 μg/mL～約15 μg/mL、12 μg/mL～約16 μg/mL、12 μg/mL～約17 μg

50

/mL、12 μ g/mL～約18 μ g/mL、12 μ g/mL～約19 μ g/mL、12 μ g/mL～約20 μ g/mL、12 μ g/mL～約21 μ g/mL、12 μ g/mL～約22 μ g/mL、12 μ g/mL～約23 μ g/mL、12 μ g/mL～約24 μ g/mL、13 μ g/mL～約14 μ g/mL、13 μ g/mL～約15 μ g/mL、13 μ g/mL～約16 μ g/mL、13 μ g/mL～約17 μ g/mL、13 μ g/mL～約18 μ g/mL、13 μ g/mL～約19 μ g/mL、13 μ g/mL～約20 μ g/mL、13 μ g/mL～約21 μ g/mL、13 μ g/mL～約22 μ g/mL、13 μ g/mL～約23 μ g/mL、13 μ g/mL～約24 μ g/mL、13 μ g/mL～約25 μ g/mL、14 μ g/mL～約15 μ g/mL、14 μ g/mL～約16 μ g/mL、14 μ g/mL～約17 μ g/mL、14 μ g/mL～約18 μ g/mL、14 μ g/mL～約19 μ g/mL、14 μ g/mL～約20 μ g/mL、14 μ g/mL～約21 μ g/mL、14 μ g/mL～約22 μ g/mL、14 μ g/mL～約23 μ g/mL、14 μ g/mL～約24 μ g/mL、14 μ g/mL～約25 μ g/mL、15 μ g/mL～約16 μ g/mL、15 μ g/mL～約17 μ g/mL、15 μ g/mL～約18 μ g/mL、15 μ g/mL～約19 μ g/mL、15 μ g/mL～約20 μ g/mL、15 μ g/mL～約21 μ g/mL、15 μ g/mL～約22 μ g/mL、15 μ g/mL～約23 μ g/mL、15 μ g/mL～約24 μ g/mL、15 μ g/mL～約25 μ g/mL、16 μ g/mL～約17 μ g/mL、16 μ g/mL～約18 μ g/mL、16 μ g/mL～約19 μ g/mL、16 μ g/mL～約20 μ g/mL、16 μ g/mL～約21 μ g/mL、16 μ g/mL～約22 μ g/mL、16 μ g/mL～約23 μ g/mL、16 μ g/mL～約24 μ g/mL、16 μ g/mL～約25 μ g/mL、18 μ g/mL～約19 μ g/mL、18 μ g/mL～約20 μ g/mL、18 μ g/mL～約21 μ g/mL、18 μ g/mL～約22 μ g/mL、18 μ g/mL～約23 μ g/mL、18 μ g/mL～約24 μ g/mL、18 μ g/mL～約25 μ g/mL、19 μ g/mL～約20 μ g/mL、19 μ g/mL～約21 μ g/mL、19 μ g/mL～約22 μ g/mL、19 μ g/mL～約23 μ g/mL、19 μ g/mL～約24 μ g/mL、19 μ g/mL～約25 μ g/mL、20 μ g/mL～約21 μ g/mL、20 μ g/mL～約22 μ g/mL、20 μ g/mL～約23 μ g/mL、20 μ g/mL～約24 μ g/mL、20 μ g/mL～約25 μ g/mL、21 μ g/mL～約22 μ g/mL、21 μ g/mL～約23 μ g/mL、21 μ g/mL～約24 μ g/mL、21 μ g/mL～約25 μ g/mL、22 μ g/mL～約23 μ g/mL、22 μ g/mL～約24 μ g/mL、22 μ g/mL～約25 μ g/mL、23 μ g/mL～約24 μ g/mL、23 μ g/mL～約25 μ g/mL、または24 μ g/mL～約25 μ g/mLの最大血漿濃度 (C_{max}) を達成するように製剤化される。

【0288】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬製剤は、最小限の時間後の投与後に、約1 μ g/mL、約2 μ g/mL、約3 μ g/mL、約4 μ g/mL、約5 μ g/mL、約6 μ g/mL、約7 μ g/mL、約8 μ g/mL、約9 μ g/mL、約10 μ g/mL、約11 μ g/mL、約12 μ g/mL、約13 μ g/mL、約14 μ g/mL、約15 μ g/mL、約16 μ g/mL、約17 μ g/mL、約18 μ g/mL、約19 μ g/mL、約20 μ g/mL、約21 μ g/mL、約22 μ g/mL、約23 μ g/mL、約24 μ g/mL、約25 μ g/mL、約26 μ g/mL、約27 μ g/mL、約28 μ g/mL、約29 μ g/mL、または約30 μ g/mLの C_{max} を達成するように製剤化される。

【0289】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬製剤は、最小限の時間後の投与後に、約10 μ g/mL、約11 μ g/mL、約12 μ g/mL、約13 μ g/mL、約14 μ g/mL、約15 μ g/mL、約16 μ g/mL、約17 μ g/mL、約18 μ g/mL、約19 μ g/mL、約20 μ g/mL、約21 μ g/mL、約22 μ g/mL、約23 μ g/mL、約24 μ g/mL、約25 μ g/mLの C_{max} を達成するように製剤化

される。真菌病

【0290】

いくつかの実施形態では、真菌病は、アスペルギルス症、ブラストミセス症、カンジダ症、コクシジオイデス症（溪谷熱）、クリプトコックス症、ヒストプラズマ症、ムコール症、ニューモシスティス性肺炎（PCP）、白癬、スポロトリウム症、およびタラロマイコシス（*talaromycosis*）からなる群から選択される。

【0291】

いくつかの実施形態において、真菌病はアスペルギルス症である。いくつかの実施形態では、アスペルギルス症は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（*abpa*）、アレルギー性アスペルギルス副鼻腔炎、慢性の肺アスペルギルス症、侵入性アスペルギルス症、または皮膚（皮膚の）アスペルギルス症である。いくつかの実施形態では、被験体はアスペルギルス腫を患う。

【0292】

いくつかの実施形態において、真菌病はブラストミセス症である。いくつかの実施形態では、真菌病はカンジダ症である。いくつかの実施形態では、カンジダ症は、中咽頭カンジダ症（鵝口瘡）、外陰腔カンジダ症（腔カンジダ症）、真菌血症、または侵襲性カンジダ症である。いくつかの実施形態では、真菌病はコクシジオイデス症（溪谷熱）である。いくつかの実施形態では、コクシジオイデス症は、急性のコクシジオイデス症（原発性肺コクシジオイデス症）、慢性のコクシジオイデス症、または原発性皮膚コクシジオイデス症を含む播種性コクシジオイデス症である。いくつかの実施形態では、菌類病はクリプトコックス症である。いくつかの実施形態では、クリプトコックス症は創傷または皮膚のクリプトコックス症、肺クリプトコッカス症、あるいはクリプトコックス性髄膜炎である。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌による眼感染症である。いくつかの実施形態では、真菌による眼感染症は、真菌性角膜炎、真菌による外因性の眼内炎、または真菌による内因性の眼内炎である。いくつかの実施形態では、真菌病はヒストプラズマ症である。いくつかの実施形態では、ヒストプラズマ症は急性ヒストプラズマ症である。いくつかの実施形態では、ヒストプラズマ症は慢性ヒストプラズマ症である。いくつかの実施形態では、真菌病はムコール症である。いくつかの実施形態では、ムコール症は、鼻脳型（副鼻腔と脳）ムコール症、肺性（肺）ムコール症、胃腸ムコール症、皮膚（皮膚の）ムコール症、または播種性ムコール症である。いくつかの実施形態では、真菌病はニューモシスティス性肺炎（PCP）である。いくつかの実施形態では、真菌病は白癬である。いくつかの実施形態では、白癬は、足白癬、股部白癬、頭部白癬、白癬性毛瘡、手白癬、爪白癬症、または体部白癬（*tinum corporis*）である。いくつかの実施形態では、白癬は、トリコフィトン、ミクロスポルム、またはエピデルモフィートンを含む、真菌の一種によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は、スポロトリクス症である。いくつかの実施形態では、スポロトリウム症は皮膚（皮膚の）スポロトリウム症、肺性（肺）スポロトリウム症、または播種性スポロトリウム症である。いくつかの実施形態では、真菌病はタラロマイコシスである。

【0293】

いくつかの実施形態では、真菌病または感染は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、コクシジオイデス、ブラストミセス、アジェロミセス、ヒストプラズマ、リゾープス、アポフィソミセス、アブシディア、サクセネア、リゾムコール・プシルス、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトックス、ニューモシスティス・ジロベシ、タラロミセス・マルネツフェイ、アスクレピア、フザリウム、またはスケドスポリウム真菌／種によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は、限定されないが、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・テレウス、ブラストミセス・デルマティティディス、アジェロミセス・デルマティティディス、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・アウリス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・パラシローシス、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・トロピカリス、コクシジオ・イデスイミチス、クシジオイデス・ポサダシイ、クリプトコッカス・ネ

10

20

30

40

50

オフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、ヒストプラスマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニファー、リゾプス・アリズス、リゾプス、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス、クニンガメラ・ベルトレティエ、アポフィソミセス・エレガンス (*Apophysomyces elegans*)、アブシディア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス (*Rhizomucor pusillus*)、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポロトリックス・シェンキー、ニューモシスチス・ジロベシ、タラロミセス・マルネッフェイ、アスクレピア・アルビカンス、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、およびリゾムコール・プシルスを含む真菌種によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種アスペルギルス・フミガーツスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種カンジダ・アルビカンスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種フザリウム・ソラニによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種ムコール・インディカスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種スケドスポリウム・アピオスペルムムによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種クリプトコッカス・ネオフォルマンズによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種クリプトコッカス・ガッティによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病は真菌種カンジダ・アウリスによって引き起こされる。

【0294】

いくつかの実施形態では、真菌病または真菌感染症は、アスペルギルス・フミガーツス、ブラストミセス、アジェロミセス、カンジダ、コクシジオイデス、クリプトコックス、ヒストプラズマ、リゾプス・ムコール、クニンガメラ (*Cunninghamella*)、アポフィソミセス (*Apophysomyces*)、アブシディア、サクセネア (*Saksenaea*)、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトリックス、ニューモシスチス、タラロミセス、アスクレピア、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。

【0295】

いくつかの実施形態では、真菌病または真菌感染症は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、フザリウム、スケドスポリウムの真菌によって、またはケカビ目の真菌から、あるいはその任意の組み合わせから引き起こされる。いくつかの実施形態では、真菌病または真菌感染症は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、ブラストミセス・デルマティティディス、アジェロミセス・デルマティティディス、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・アウリス、コクシジオ・イデスイミチス、コクシジオイデス・ポサダシイ (*Coccidioides posadasii*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、ヒストプラスマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニファー、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス (*Mucor indicus*)、クニンガメラ・ベルトレティエ (*Cunninghamella bertholletiae*)、アポフィソミセス・エレガンス (*Apophysomyces elegans*)、アブシディア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス (*Rhizomucor pusillus*)、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポロトリックス・シェンキー、ニューモシスチス・ジロベシ、タラロミセス・マルネッフェイ、アスクレピア・アルビカンス、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、リゾムコール・プシルス、またはその任意の組み合わせによって引き起こされる。

【0296】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は、真菌 Gwt1 タンパク質に対して活性である。この保存された酵素は、細胞膜に真核細胞表面タンパク質を固定するグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 翻訳後修飾を触媒する。酵母では、GPI は、 β -1, 6-グルカンへの細胞壁マンノプロテインの架橋を媒介する。カンジダ

10

20

30

40

50

・アルピカンスとサッカロミセス・セレピシアの両方におけるこの酵素の阻害は、G P I で固定されたマンノプロテインの成熟と局在化の阻害をもたらし、したがって、表面への真菌の付着の阻害、バイオフィーム形成の阻害、発芽管形成の阻害、重度の成長欠陥、または致死を含む多面的効果を実証している。

【0297】

被験体

いくつかの実施形態では、被験体は免疫無防備状態である。いくつかの実施形態では、被験体は免疫無防備状態のヒト被験体である。いくつかの実施形態では、ヒト被験体は1歳未満である。いくつかの実施形態では、ヒト被験体は1か月未満の幼児である。いくつかの実施形態では、ヒト被験体は70歳以上である。いくつかの実施形態では、被験体はH I V / A I D S に感染している。いくつかの実施形態では、被験体は癌化学療法治療を受けているか、受けたことがある。いくつかの実施形態では、被験体はコルチコステロイド処置を受けているか、受けたことがある。いくつかの実施形態では、被験体はT N F 阻害剤による処置を受けているか、受けたことがある。いくつかの実施形態では、被験体は移植レシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は、造血幹細胞移植、骨髄移植、肺移植、肝臓移植、心臓移植、腎臓移植、膵臓移植、またはその組み合わせのレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は造血幹細胞移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は骨髄移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は肺移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は肝臓移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は心臓移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は肝臓移植のレシピエントである。いくつかの実施形態では、被験体は膵臓移植のレシピエントである。

10

20

【0298】

いくつかの実施形態では、被験体は脊椎動物である。いくつかの実施形態では、脊椎動物は魚、両生類、爬虫類、鳥、有袋類、または哺乳動物である。いくつかの実施形態では、被験体は魚である。いくつかの実施形態では、被験体は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物はイヌである。いくつかの実施形態では、哺乳動物はネコである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は家畜類である。いくつかの実施形態では、家畜類はウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、トリ、ウシ、およびウマの動物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、被験体は無脊椎動物である。いくつかの実施形態では、無脊椎動物は昆虫である。いくつかの実施形態では、被験体は植物である。

30

【0299】

本明細書で開示される治療法のより多くの物性のうちの1つおよび／またはその治療法が施される様式を改善することは、しばしば有益である。物性の改善は、例えば、水への溶解度 (w a t e r s o l u b i l i t y) 、 バイオアベイラビリティ、血中半減期、ならびに／あるいは治療半減期を増大させ、および／または生物学的活性を調節する方法を含む。当技術分野において既知の修飾は、ペグ化、F c 融合、およびアルブミン融合を含む。一般に、そのような修飾は、大きな分子剤 (例えば、ポリペプチド) に関連するが、近年では、特定の小分子で評価されている。例として、C h i a n g , M . e t a l . (J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 1 4 , 1 3 6 (9) : 3 3 7 0 - 7 3) には、免疫グロブリンF c ドメインに結合したアデノシン2 a 受容体の小分子アゴニストが記載されている。小分子-F c コンジュゲートは、有力なF c 受容体とアデノシン2 a 受容体の相互作用を保持し、結合していない小分子と比較して、優れた特性を示した。P E G 分子の小分子治療薬への共有結合も記載されている (L i , W . e t a l . , P r o g r e s s i n P o l y m e r S c i e n c e , 2 0 1 3 3 8 : 4 2 1 - 4 4) 。

40

【0300】

本発明の化合物は、例えば、投与の目的 (例えば、所望の回復の程度) ; 製剤が投与されている被験体の年齢、体重、性別、および健康と身体状況; 投与経路; ならびに疾患、

50

障害、疾病あるいはその症状の性質に応じた量で、被験体に投与され得る。投与レジメンはさらに、投与されている薬剤に関連する任意の副作用の存在、性質、および程度を考慮に入れる場合がある。有効な投与量および投与レジメンは、例えば、安全試験と用量漸増試験、インビボの試験（例えば、動物モデル）、ならびに当業者に既知の他の方法から、容易に決定することができる。

【0301】

一般的に、投与パラメータは、投与量が、被験体に不可逆的に毒性になり得る量未満（最大耐量（MTD））、かつ被験体に測定可能な効果をもたらすために必要な量以上であることを指示する。そのような量は、投与経路および他の要因を考慮に入れて、例えば、ADMEに関連する薬物動態パラメータおよび薬力学的パラメータによって決定される。

10

【0302】

有効量（ED）とは、薬剤を摂取する複数の被験体の一部（some fraction）において治療効果または所望の効果をもたらす薬剤の用量あるいは量である。薬剤の「半有効量」あるいはED₅₀とは、その薬剤が投与される集団の50%で、治療応答または所望の効果をもたらす薬剤の用量あるいは量である。ED₅₀は、薬剤の効果の合理的な期待の尺度として一般的に使用されるが、臨床医が関連要因をすべて考慮に入れて適切であると考えうる可能性のある用量である必要は必ずしもない。したがって、ある状況では、有効量が計算されたED₅₀よりも多く、他の状況では、有効量が計算されたED₅₀より少なく、さらに他の状況では、有効量が計算されたED₅₀と同じである。

【0303】

20

加えて、本発明の化合物の有効量は、1以上の用量が被験体に投与された場合、健康な被験体と比較して、所望の結果をもたらす量であり得る。例えば、特定の障害を経験している被験体の場合、有効量とは、100%が正常な被験体によって示される診断パラメータ、尺度、マーカーなどとして定義される場合に、障害の診断パラメータ、尺度、マーカーなどを少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、あるいは90%よりも多く改善させる量であり得る。

【0304】

いくつかの実施形態では、所望の化合物の投与量は「単位剤形」に含有されている。「単位剤形」という句は物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の効果をもたらすのに十分な、所定量の化合物（例えば、式（I）の化合物またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物）を含む。単位剤形のパラメータは、達成される特定の薬剤および効果に依存することが理解される。

30

【0305】

併用療法

ある例では、式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物、もしくはその薬学的に許容可能な塩は、第2の治療剤と組み合わせて投与される。

【0306】

40

いくつかの実施形態では、被験体が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する第2の治療剤（治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加する。

【0307】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物、もしくはその薬学的に許容可能な塩は、第2の治療剤とともに同時投与され、ここで、上記式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩と、第2の治療薬とは、処置されている疾患、障害、または疾病の様々な態様を調整し、それにより、いずれかの治療剤の単独投与と比べて、より大きな全体

50

的利益を提供する。

【0308】

あらゆる場合において、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、被験体が受ける全体的利益は、単に2つの治療剤の相加的なものであるか、または、被験体は相乗的效果を受ける。

【0309】

いくつかの実施形態では、様々な治療上有効な量の本明細書で開示される化合物は、本明細書に開示される化合物が第2の治療剤と組み合わせて投与される場合、医薬組成物の製剤化および／または処置レジメンにおいて利用される。併用処置レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、有効成分自体について上述された手段と同様の手段によって随意に決定される。さらに、本明細書に記載される予防／処置の方法は、規則正しい（*metronomic*）投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁に、より少ない投与量を提供する。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンには、式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物、もしくはその薬学的に許容可能な塩の投与が、本明細書に記載される第2の薬剤による処置前に、処置中、または処置後に開始され、第2の薬剤による処置中の任意の時点まで、あるいは第2の薬剤による処置の終了後まで継続する処置レジメンを包含する。さらに、それは、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩と、組み合わせて使用される第2の薬剤とが、同時に投与されるか、あるいは、処置期間中に、異なる時間で、および／または減少あるいは増加する間隔で投与される処置を含む。併用処置はさらに、患者の臨床管理を援助するために、様々な時点で開始および停止される定期的処置も含む。

【0310】

緩和が求められる疾病を処置、予防、または改善するための投薬レジメンは、様々な要因（例えば、被験体が患っている疾患、障害、または疾病；被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状）に従って変更される。したがって、いくつかの例では、実際に利用される投与レジメンは変化し、いくつかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【0311】

本明細書中に記載される併用療法の場合、同時投与される化合物の投与量は、使用されるコドラッグ（*co-drug*）、利用される特定の薬、処置される疾患または疾病などによって異なる。追加の実施形態では、第2の治療剤と同時に投与される場合、本明細書で提供される化合物は、第2の治療剤と同時に、あるいは、ほぼ同時に投与されるか、または順次投与される。

【0312】

併用療法において、複数の治療剤（その一つは、本明細書に記載される化合物の一つである）は、任意の順で、または同時に、あるいはほぼ同時に投与される。投与が同時またはほぼ同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統合された形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として）提供される。

【0313】

式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩、ならびに併用治療薬は、疾患または疾病の発症前、発症中、あるいは発症後に投与され、化合物を含有する組成物の投与のタイミングは変化する。したがって、一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために、予防薬として使用され、疾患または疾病にかかる傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態において、上記化合物および組成物は、症状の発症中に、または発症後できるだけすぐに被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検出されたか、または疑われた後に実用可能となつてすぐ、かつ疾患の処置に必要な期間にわたって投

与される。いくつかの実施形態において、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各被験体の具体的なニーズに合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

【0314】

いくつかの実施形態では、第2の治療剤は抗真菌剤である。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、以下からなる群から選択される抗真菌剤である：ポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤、アリルアミン抗真菌剤、およびエキノカンジン抗真菌剤。

【0315】

いくつかの実施形態では、ポリエン抗真菌剤は、アムホテリシンB、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン (h a m y c i n)、ナタマイシン、ナイスタチン、またはリモシジンである。

【0316】

いくつかの実施形態では、アゾール抗真菌剤は、イミダゾール、トリアゾール、またはチアゾールである。いくつかの実施形態では、イミダゾールは、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、イサブコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、またはチオコナゾールである。いくつかの実施形態では、トリアゾールは、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、またはボリコナゾールである。いくつかの実施形態では、チアゾールはアバファンギン (a b a f u n g i n) である。

【0317】

いくつかの実施形態では、アリルアミン抗真菌剤は、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、またはテルピナフィンである。

【0318】

いくつかの実施形態において、エキノカンジン抗真菌剤は、以下からなる群から選択される：アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、およびレザファンギン (r e z a f u n g i n)。

【0319】

いくつかの実施形態では、真菌病を有する被験体を処置するための方法であって、上記方法は、式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩と、フルコナゾールとの併用処置を、上記被験体に施す工程を含み、ここで、上記被験体は、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、トリ、ウシ、およびウマの動物からなる群から選択される。

【0320】

いくつかの実施形態では、真菌病を有する被験体を処置するための方法であって、上記方法は、式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩と、ケトコナゾールとの併用療法を被験体に施す工程を含み、ここで、上記被験体は、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、トリ、ウシ、およびウマの動物からなる群から選択される。

【0321】

いくつかの実施形態では、真菌病を有する被験体を処置するための方法であって、上記方法は、式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物；もしくはその薬学的に許容可能な塩と、イトラコナゾールとの併用処置を、上記被験体に施す工程を含み、ここで、上記被験体は、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、トリ、ウシ、およびウマの動物からなる群から選択される。

【0322】

追加の実施形態

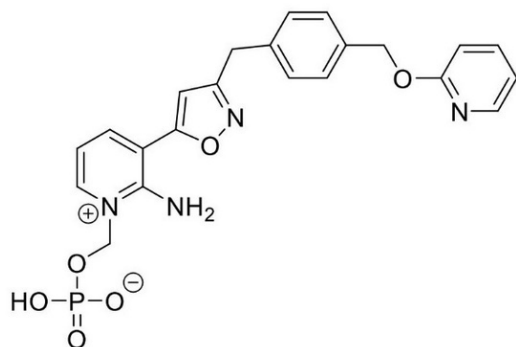
実施形態は以下の実施形態1-212を含む。

【 0 3 2 3 】

実施形態 1．医薬組成物であって、上記医薬組成物は、(i) 式 (I) の化合物：

【 0 3 2 4 】

【化 1 6】



(I),

10

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と；(ii) 少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、ここで、上記医薬組成物は経口投薬または経口投与のための剤形である、医薬組成物。

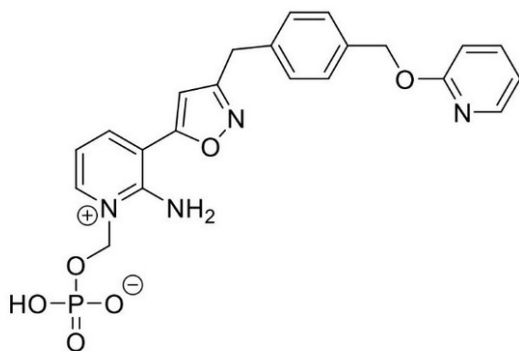
20

【 0 3 2 5 】

実施形態 2．医薬組成物であって、前記医薬組成物は、(i) 式 (I) の化合物の微粒子：

【 0 3 2 6 】

【化 1 7】



(I),

30

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と；(ii) 少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、ここで、上記医薬組成物は経口投薬または経口投与のための剤形、あるいは吸入送達のための剤形である。

40

【 0 3 2 7 】

実施形態 3．式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、結晶性であるか、微結晶性であるか、非晶質であるか、または凍結乾燥される、実施形態 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【 0 3 2 8 】

実施形態 4．式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は結晶性である、実施形態 3 に記載の医薬組成物。

【 0 3 2 9 】

実施形態 5．式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は非晶質である、実施形態 3 に記載の医薬組成物。

50

【0330】

実施形態6．式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は凍結乾燥される、実施形態3に記載の医薬組成物。

【0331】

実施形態7．上記粒子は微粒子化される、実施形態2－6のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0332】

実施形態8．上記粒子は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7に記載の医薬組成物。

【0333】

実施形態9．上記粒子の少なくとも約10％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7または8に記載の医薬組成物。

【0334】

実施形態10．上記粒子の少なくとも約20％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－9のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0335】

実施形態11．上記粒子の少なくとも約30％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－10のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0336】

実施形態12．上記粒子の少なくとも約40％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－11のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0337】

実施形態13．上記粒子の少なくとも約50％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－12のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0338】

実施形態14．上記粒子の少なくとも約60％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－13のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0339】

実施形態15．上記粒子の少なくとも約70％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－14のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0340】

実施形態16．上記粒子の少なくとも約80％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－15のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0341】

実施形態17．上記粒子の少なくとも約90％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0342】

実施形態18．上記粒子の少なくとも約95％は、約1 μm ～約750 μm の粒子径を有する、実施形態7－17のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0343】

実施形態19．上記粒子はナノ粉碎化される、実施形態2－6のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0344】

実施形態20．上記粒子は、約1 nm～約750 nmの粒子径を有する、実施形態19に記載の医薬組成物。

【0345】

実施形態21．上記粒子の少なくとも約10％は、1 nm～約750 nmの粒子径を有する、実施形態19または20に記載の医薬組成物。

【0346】

実施形態22．上記粒子の少なくとも約20％は、1 nm～約750 nmの粒子径を有

10

20

30

40

50

する、実施形態 19-21 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0347】

実施形態 23. 上記粒子の少なくとも約 30% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-22 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0348】

実施形態 24. 上記粒子の少なくとも約 40% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-23 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0349】

実施形態 25. 上記粒子の少なくとも約 50% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-24 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0350】

実施形態 26. 上記粒子の少なくとも約 60% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-25 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0351】

実施形態 27. 上記粒子の少なくとも約 70% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-26 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0352】

実施形態 28. 上記粒子の少なくとも約 80% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-27 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0353】

実施形態 29. 上記粒子の少なくとも約 90% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-28 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0354】

実施形態 30. 上記粒子の少なくとも約 95% は、1 nm～約 750 nm の粒子径を有する、実施形態 19-29 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0355】

実施形態 31. 上記剤形は自己マイクロ乳化薬物送達系 (SMEDDS) である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0356】

実施形態 32. 上記剤形は自己乳化薬物送達系 (SEDDS) である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0357】

実施形態 33. 上記剤形は噴霧乾燥分散剤形である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0358】

実施形態 34. 上記剤形はホットメルト顆粒化剤形である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0359】

実施形態 35. 上記剤形はホットメルトエクストルージョン剤形である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0360】

実施形態 36. 上記剤形は微小沈殿バルク粉末 (MBP) 剤形である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0361】

実施形態 37. 上記剤形は液体である、実施形態 1-30 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0362】

実施形態 38. 上記剤形は、懸濁液、溶液、シロップ、またはエリキシル剤である、実施形態 37 に記載の医薬組成物。

【0363】

10

20

30

40

50

実施形態 39. 上記剤形はナノ懸濁液である、実施形態 37 または 38 に記載の医薬組成物。

【0364】

実施形態 40. 上記剤形は懸濁液である、実施形態 37 - 39 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0365】

実施形態 41. 上記剤形はコロイド懸濁液である、実施形態 40 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0366】

実施形態 42. 上記剤形は固体剤形である、実施形態 1 - 36 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【0367】

実施形態 43. 上記剤形は顆粒または粉末である、実施形態 1 - 36 または 42 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0368】

実施形態 44. 上記剤形は錠剤またはカプセル剤である、実施形態 1 - 36 または 42 - 43 に記載の医薬組成物。

【0369】

実施形態 45. 上記錠剤またはカプセル剤は腸溶コーティングを有する、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

20

【0370】

実施形態 46. 上記剤形は錠剤である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0371】

実施形態 47. 上記錠剤は浸透圧浮遊性錠剤である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0372】

実施形態 48. 上記カプセル剤は、液体を充填された硬カプセル剤または軟ゼラチンカプセル剤である、実施形態 47 に記載の医薬組成物。

【0373】

実施形態 49. 上記剤形は放出調節剤形である、実施形態 1 - 48 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【0374】

実施形態 50. 上記放出調節剤形は、遅延放出剤形、持続放出 (ER) 剤形、または標的化放出剤形である、実施形態 49 に記載の医薬組成物。

【0375】

実施形態 51. 上記 ER 剤形は、徐放性 (SR) 剤形または制御放出 (CR) 剤形である、実施形態 50 に記載の医薬組成物。

【0376】

実施形態 52. 上記剤形は即時放出剤形である、実施形態 1 - 48 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0377】

40

実施形態 53. 上記医薬組成物は、約 10 mg ~ 約 1,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 1 - 52 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0378】

実施形態 54. 上記医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 600 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 1 - 52 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0379】

実施形態 55. 上記医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 350 mg、約 350 mg ~ 約 450 mg、約 450 mg ~ 約

50

550mg、約550mg～約650mg、約650mg～約750mg、約850mg～約950mg、または約950mg～約1050mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態1-52のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0380】

実施形態56. 上記医薬組成物は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約1,000mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態1-52のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【0381】

実施形態57. 上記医薬組成物は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、または約500mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態1-52のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0382】

実施形態58. 上記少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤は、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、潤滑剤、またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態1-57のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【0383】

実施形態59. 上記少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤は、微結晶性セルロース、α化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態1-58のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0384】

実施形態60. 上記医薬組成物は、約2℃～約25℃の温度で最大36ヶ月間安定している、実施形態1-59のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0385】

実施形態61. 上記医薬組成物は、約2℃～約8℃の温度で約24～約36ヶ月間安定している、実施形態60に記載の医薬組成物。

30

【0386】

実施形態62. 上記医薬組成物は実質的に不純物を含まない、実施形態1-61のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0387】

実施形態63. 上記医薬組成物は少なくとも約90%純粋である、実施形態1-62のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0388】

実施形態64. 上記医薬組成物は少なくとも約95%純粋である、実施形態1-63のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【0389】

実施形態65. 上記医薬組成物は少なくとも約96%純粋である、実施形態1-64のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0390】

実施形態66. 上記医薬組成物は少なくとも約97%純粋である、実施形態1-65のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0391】

実施形態67. 上記医薬組成物は少なくとも約98%純粋である、実施形態1-66のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0392】

50

実施形態 68. 上記医薬組成物は少なくとも約 99% 純粋である、実施形態 1-67 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0393】

実施形態 69. 上記医薬組成物は、少なくとも約 99.1%、約 99.2%、約 99.3%、約 99.4%、約 99.5%、約 99.6%、約 99.7%、約 99.8%、約 99.9%、または約 100% 純粋である、実施形態 1-68 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0394】

実施形態 70. 上記医薬組成物は最大約 10% (w/w) の少なくとも 1 つの不純物を含む、実施形態 1-62 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【0395】

実施形態 71. 上記医薬組成物は、約 10% (w/w) 未満、約 9% (w/w) 未満、約 8% (w/w) 未満、約 7% (w/w) 未満、約 6% (w/w) 未満、約 5% (w/w) 未満、約 4% (w/w) 未満、約 3% (w/w) 未満、約 2% (w/w) 未満、または約 1% (w/w) 未満の少なくとも 1 つの不純物を含む、実施形態 1-62 または 70 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0396】

実施形態 72. 上記医薬組成物は、約 5% (w/w) 未満、約 4% (w/w) 未満、約 3% (w/w) 未満、約 2% (w/w) 未満、または約 1% (w/w) 未満の少なくとも 1 つの不純物を含む、実施形態 1-62 または 70-71 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【0397】

実施形態 73. 上記医薬組成物は、約 0.9% (w/w) 未満、約 0.8% (w/w) 未満、約 0.7% (w/w) 未満、約 0.6% (w/w) 未満、約 0.5% (w/w) 未満、約 0.4% (w/w) 未満、約 0.3% (w/w) 未満、約 0.2% (w/w) 未満、または約 0.1% (w/w) 未満の少なくとも 1 つの不純物を含む、実施形態 70-72 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0398】

実施形態 74. 上記少なくとも 1 つの不純物は分解物である、実施形態 70-72 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【0399】

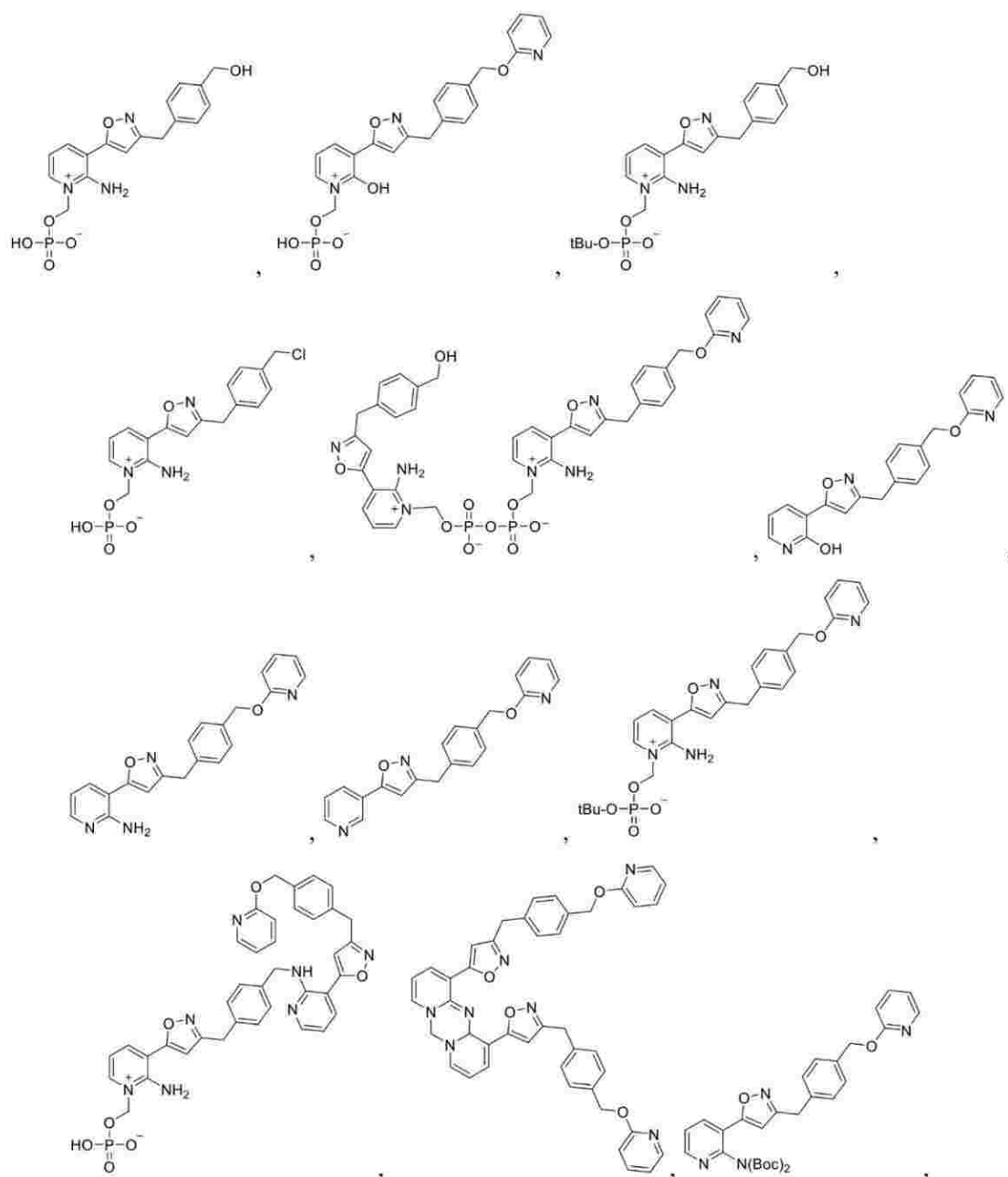
実施形態 75. 上記少なくとも 1 つの不純物は、

【0400】

40

50

【化 18】



10

20

30

またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態 70 - 72 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0401】

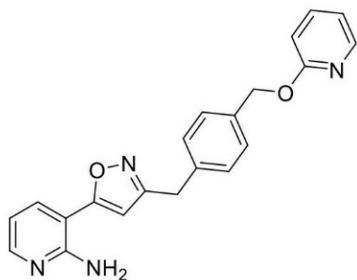
実施形態 76 . 上記少なくとも 1 つの不純物は、

【0402】

40

50

【化 19】



10

である、実施形態 70－72 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0403】

実施形態 77. 上記医薬組成物は最大約 4.0 % (w/w) の総不純物を含む、実施形態 1－62 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0404】

実施形態 78. 上記医薬組成物は、最大約 0.5 % (w/w) の任意の個々の不純物を含む、実施形態 1－62 または 77 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

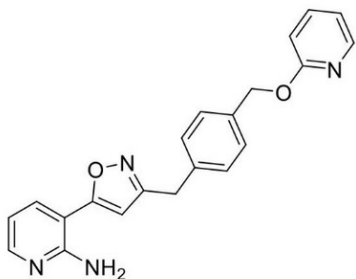
【0405】

実施形態 79. 上記医薬組成物は、最大約 1.5 % (w/w) の化合物：

20

【0406】

【化 20】



30

を含む、実施形態 1－62 または 77－78 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0407】

実施形態 80. 上記医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、または約 500 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 77－79 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0408】

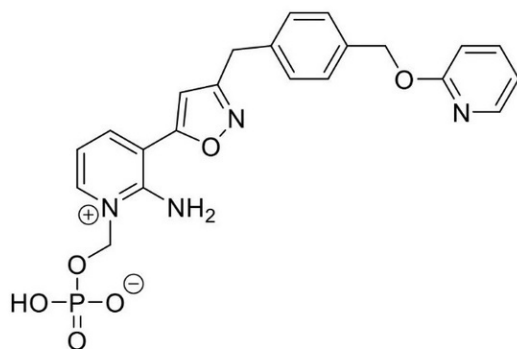
実施形態 81. 医薬組成物であって、前記医薬組成物は、(i) 式 (I) の化合物：

40

【0409】

50

【化 2 1】



10

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と；（i i）少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、ここで、上記医薬組成物は、注射による投薬または投与のための剤形である、医薬組成物。

【0 4 1 0】

実施形態 8 2．上記医薬組成物は、静脈内（I．V．）注射あるいは注入、または筋肉内、皮下、あるいは皮内の注射のための剤形である、実施形態 8 1 に記載の医薬組成物。

【0 4 1 1】

実施形態 8 3．上記医薬組成物は、I．V．注射または注入のための剤形である、実施形態 8 2 に記載の医薬組成物。

【0 4 1 2】

実施形態 8 4．上記医薬組成物は溶液である、実施形態 8 1－8 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 1 3】

実施形態 8 5．式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、結晶性であるか、微結晶性であるか、非晶質であるか、または凍結乾燥される、実施形態 8 1－8 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【0 4 1 4】

実施形態 8 6．式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、結晶性である、実施形態 8 5 に記載の医薬組成物。

【0 4 1 5】

実施形態 8 7．式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は非晶質である、実施形態 8 5 に記載の医薬組成物。

【0 4 1 6】

実施形態 8 8．式（I）の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は凍結乾燥される、実施形態 8 5 に記載の医薬組成物。

40

【0 4 1 7】

実施形態 8 9．上記剤形は共溶媒を含む、実施形態 8 1－8 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 1 8】

実施形態 9 0．上記共溶媒は、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、プロピレングリコール、エタノール、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、クレモフォール（cremophor）、グリセリン、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド（DMA）、N－メチル－2－ピロリドン（NMP）、tert－ブタノール

50

、またはそれらの任意の組み合わせを含む、実施形態 8 9 に記載の医薬組成物。

【0 4 1 9】

実施形態 9 1 . 上記剤形は油をさらに含む、実施形態 8 1 - 9 0 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 0】

実施形態 9 2 . 上記油は、ゴマ油、大豆油、植物油、ケシ油、ベニバナ油、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 9 1 に記載の医薬組成物。

【0 4 2 1】

実施形態 9 3 . 上記剤形は緩衝液をさらに含む、実施形態 8 1 - 9 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 2】

実施形態 9 4 . 上記緩衝液はリン酸塩緩衝液である、実施形態 9 3 に記載の医薬組成物。

【0 4 2 3】

実施形態 9 5 . 上記リン酸塩緩衝液はリン酸カリウムである、実施形態 9 4 に記載の医薬組成物。

【0 4 2 4】

実施形態 9 6 . 上記リン酸カリウムは一塩基または二塩基である、実施形態 9 4 または 9 5 に記載の医薬組成物。

【0 4 2 5】

実施形態 9 7 . 上記医薬組成物は約 2 . 5 ~ 約 1 1 . 0 の pH を有する、実施形態 8 1 - 9 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 6】

実施形態 9 8 . 上記医薬組成物は、約 2 . 5 ~ 約 5 . 0、または約 6 . 5 ~ 約 1 0 . 5 の pH を有する、実施形態 8 1 - 9 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 7】

実施形態 9 9 . 上記医薬組成物は、約 2 . 5 ~ 約 4 . 5、または約 7 . 0 ~ 約 9 . 0 の pH を有する、実施形態 8 1 - 7 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 8】

実施形態 1 0 0 . 上記医薬組成物の pH は、塩酸および／または水酸化ナトリウムで調節される、実施形態 8 1 - 9 9 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 2 9】

実施形態 1 0 1 . 上記医薬組成物は、約 5 mg / mL ~ 約 2 5 0 mg / mL の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 8 1 - 1 0 0 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 3 0】

実施形態 1 0 2 . 上記医薬組成物は、約 1 0 mg / mL ~ 約 5 0 mg / mL の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 8 1 - 1 0 1 うちのいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 3 1】

実施形態 1 0 3 . 上記医薬組成物は、約 2 0 mg / mL ~ 約 4 0 mg / mL の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 8 1 - 1 0 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 3 2】

実施形態 1 0 4 . 上記医薬組成物は、約 1 0 mg / mL、約 1 5 mg / mL、約 2 0 mg / mL、約 2 5 mg / mL、または約 3 0 mg / mL の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体の、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 8 1 - 1 0 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0 4 3 3】

実施形態 1 0 5 . 上記医薬組成物は、約 1 0 mg ~ 約 1 , 0 0 0 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは

10

20

30

40

50

水和物を含む、実施形態 1-104 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0434】

実施形態 106 . 上記医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 600 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 1-105 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0435】

実施形態 107 . 上記医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 350 mg、約 350 mg ~ 約 450 mg、約 450 mg ~ 約 550 mg、約 550 mg ~ 約 650 mg、約 650 mg ~ 約 750 mg、約 850 mg ~ 約 950 mg、または約 950 mg ~ 約 1050 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 1-105 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【0436】

実施形態 108 . 上記医薬組成物は、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 81-105 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【0437】

実施形態 109 . 上記医薬組成物は、約 -20 °C ~ 8 °C の温度で最大約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-108 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0438】

実施形態 110 . 上記医薬組成物は、約 -20 °C の温度で約 12 ~ 約 24 ヶ月間安定している、実施形態 101 に記載の医薬組成物。

【0439】

実施形態 111 . 上記医薬組成物は実質的に不純物を含まない、実施形態 81-110 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0440】

実施形態 112 . 上記医薬組成物は少なくとも約 90 % 純粋である、実施形態 81-111 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【0441】

実施形態 113 . 上記医薬組成物は少なくとも約 95 % 純粋である、実施形態 81-112 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0442】

実施形態 114 . 上記医薬組成物は少なくとも約 96 % 純粋である、実施形態 81-113 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0443】

実施形態 115 . 上記医薬組成物は少なくとも約 95 % 純粋である、実施形態 81-114 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

40

【0444】

実施形態 116 . 上記医薬組成物は少なくとも約 98 % 純粋である、実施形態 81-115 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0445】

実施形態 117 . 上記医薬組成物は少なくとも約 95 % 純粋である、実施形態 81-116 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0446】

実施形態 118 . 上記医薬組成物は、少なくとも約 99.1 %、約 99.2 %、約 99.3 %、約 99.4 %、約 99.5 %、約 99.6 %、約 99.7 %、約 99.8 %、約

50

99.9%、または約100%純粋である、実施形態81-117のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0447】

実施形態119. 上記医薬組成物は最大約10% (w/w) の少なくとも1つの不純物を含む、実施形態81-111のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0448】

実施形態120. 上記医薬組成物は、約10% (w/w) 未満、約9% (w/w) 未満、約8% (w/w) 未満、約7% (w/w) 未満、約6% (w/w) 未満、約5% (w/w) 未満、約4% (w/w) 未満、約3% (w/w) 未満、約2% (w/w) 未満、または約1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む、実施形態81-111または119のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【0449】

実施形態121. 上記医薬組成物は、約5% (w/w) 未満、約4% (w/w) 未満、約3% (w/w) 未満、約2% (w/w) 未満、または約1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む、実施形態81-111または119-120のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0450】

実施形態122. 上記医薬組成物は、約0.9% (w/w) 未満、約0.8% (w/w) 未満、約0.7% (w/w) 未満、約0.6% (w/w) 未満、約0.5% (w/w) 未満、約0.4% (w/w) 未満、約0.3% (w/w) 未満、約0.2% (w/w) 未満、または約0.1% (w/w) 未満の少なくとも1つの不純物を含む、実施形態81-111または119-121のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【0451】

実施形態123. 上記少なくとも1つの不純物は分解物である、実施形態119-122のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0452】

実施形態124. 上記少なくとも1つの不純物は、

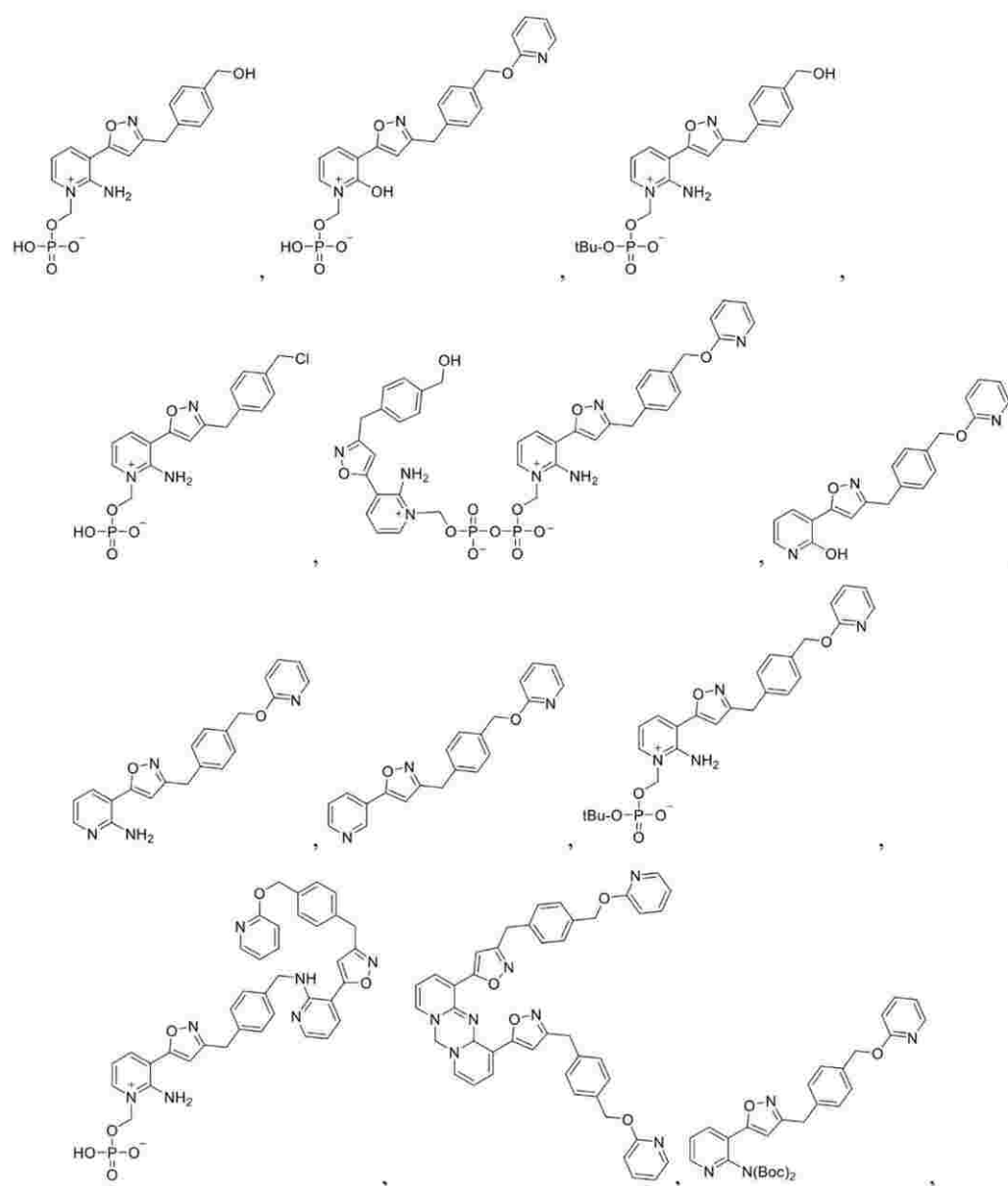
【0453】

30

40

50

【化 2 2】



10

20

30

またはそれらの組み合わせである、実施形態 1 1 9 - 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 4 5 4 】

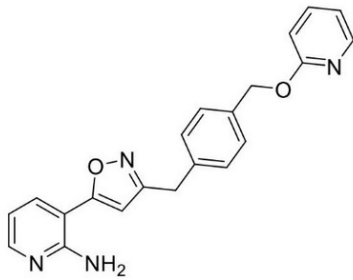
実施形態 1 2 5 . 上記少なくとも 1 つの不純物は、

【 0 4 5 5 】

40

50

【化 2 3】



10

である、実施形態 1 1 9 - 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 4 5 6 】

実施形態 1 2 6 . 上記医薬組成物は最大約 4 . 0 % (w / w) の総不純物を含む、実施形態 8 1 - 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 4 5 7 】

実施形態 1 2 7 . 上記医薬組成物は、最大約 0 . 5 % (w / w) の任意の個々の不純物を含む、実施形態 8 1 - 1 1 1 または 1 2 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

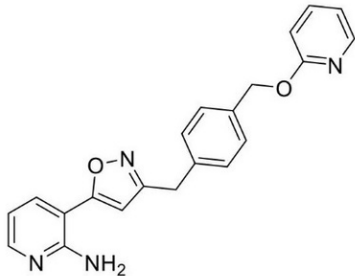
【 0 4 5 8 】

実施形態 1 2 8 . 上記医薬組成物は、最大約 1 . 5 % (w / w) の化合物：

20

【 0 4 5 9 】

【化 2 4】



30

を含む、実施形態 8 1 - 1 1 1 または 1 2 6 - 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 4 6 0 】

実施形態 1 2 9 . 上記医薬組成物は、約 2 0 m g / m L の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 8 1 - 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 4 6 1 】

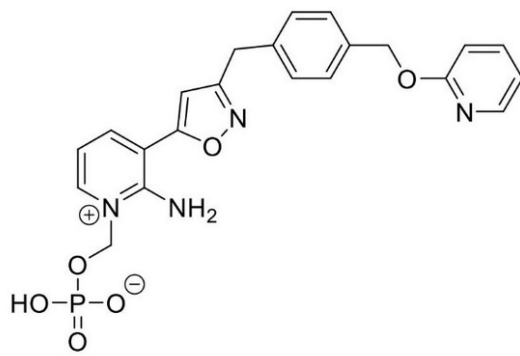
実施形態 1 3 0 . 組み合わせ組成物であって、上記組み合わせ組成物は、(i) 式 (I) の化合物：

40

【 0 4 6 2 】

50

【化 2 5】



(I),

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と；（i i）少なくとも1つの抗真菌剤とを含む、組み合わせ組成物。

【0 4 6 3】

実施形態131．上記組み合わせ組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、実施形態130に記載の組み合わせ組成物。

【0 4 6 4】

実施形態132．上記少なくとも1つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシンBデオキシコレート、アムホテリシンBコクリエート、5-フルオロサイトシン、テルビナフィン、グリセオフルビン、V L-2397、イブレキサフンゲルプ、オロトミドF901318、あるいはそれらの組み合わせである、実施形態130または131に記載の組み合わせ組成物。

【0 4 6 5】

実施形態133．上記アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ポサコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである、実施形態132に記載の組み合わせ組成物。

【0 4 6 6】

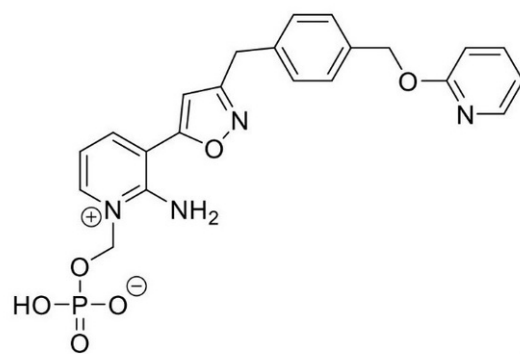
実施形態134．上記エキノカンジンは、カスポファンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、またはレザファンギンである、実施形態132に記載の組み合わせ組成物。

【0 4 6 7】

実施形態135．組み合わせ組成物であって、上記組み合わせ組成物は、（i）式（I）の化合物：

【0 4 6 8】

【化 2 6】



(I),

10

20

30

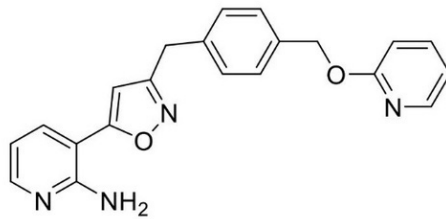
40

50

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と；(ii)式(II)の化合物

【0469】

【化27】



(II),

10

またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物とを含む、組み合わせ組成物。

【0470】

実施形態136. 上記組み合わせ組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、実施形態135に記載の組み合わせ組成物。

【0471】

実施形態137. 上記式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と、上記式(II)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は両方とも、結晶性である、実施形態135または136に記載の組み合わせ組成物。

20

【0472】

実施形態138. 上記式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と、上記式(II)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、約10:1の比率で存在する、実施形態135-137のうちのいずれか1つに記載の組み合わせ組成物。

【0473】

実施形態139. 上記式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と、上記式(II)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、約9:1~約9.99:0.01の比率で存在する、実施形態135-138のいずれか1つに記載の組み合わせ組成物。

30

【0474】

実施形態140. 上記式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と、上記式(II)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、約9.5:0.5~約9.9:0.1の比率で存在する、実施形態135-139のいずれか1つに記載の組み合わせ組成物。

40

【0475】

実施形態141. 上記式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物と、上記式(II)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、約9:1、約9.1:0.9、約9.2:0.8、約9.3:0.7、約9.4:0.6、約9.5:0.5、約9.6:0.4、約9.7:0.3、約9.8:0.2、または約9.9:0.1の比率で存在する、実施形態135-140のいずれか1つに記載の組み合わせ組成物。

【0476】

実施形態142. 真菌感染症または真菌病を処置あるいは予防する方法であって、上記

50

方法は、治療上有効な量の実施形態 1-121 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物もしくは実施形態 122-133 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

【0477】

実施形態 143. 約 10 mg ~ 約 8,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142 に記載の方法。

【0478】

実施形態 144. 約 10 mg ~ 約 2,400 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142 または 143 に記載の方法。

10

【0479】

実施形態 145. 約 10 mg ~ 約 2,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142-144 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0480】

実施形態 146. 約 10 mg、約 30 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1,000 mg、約 1,200 mg、約 1,500 mg、約 1,800 mg、約 2,000 mg、約 2,100 mg、約 2,400 mg、約 2,500 mg、約 3,000 mg、約 4,000 mg、約 5,000 mg、約 6,000 mg、約 7,000 mg、または約 8,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142-144 に記載の方法。

20

【0481】

実施形態 147. 約 40 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、または約 900 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142-146 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0482】

実施形態 148. 約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、1,000 mg、約 2,000 mg、または約 3,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物が、上記被験体に投与される、実施形態 142-144 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0483】

実施形態 149. 上記医薬組成物は毎日上記被験体に投与される、実施形態 142-148 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0484】

実施形態 150. 上記医薬組成物は、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回、上記被験体に投与される、実施形態 142-149 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0485】

実施形態 151. 上記医薬組成物は、最大約 12 週間にわたって上記被験体に投与される、実施形態 142-150 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0486】

実施形態 152. 上記医薬組成物は少なくとも 1 週間にわたって上記被験体に投与される、実施形態 142-151 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0487】

実施形態 153. 上記医薬組成物は少なくとも 2 週間にわたって上記被験体に投与され

50

る、実施形態 1-152 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0488】

実施形態 154 . 上記医薬組成物は、1 週間、2 週間、6 週間、12 週間、24 週間、48 週間、または 52 週間にわたって上記被験体に投与される、実施形態 1-153 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0489】

実施形態 155 . 上記医薬組成物は、約 20 分、約 30 分、約 60 分、約 90 分、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、約 9 時間、約 10 時間、約 12 時間、約 18 時間、または約 24 時間にわたって、I . V . 注入によって上記被験体に投与される、実施形態 142-154 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0490】

実施形態 156 . 上記医薬組成物は、I . V 注入によって最大約 3 時間にわたって、上記被験体に投与される、実施形態 142-155 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0491】

実施形態 157 . 負荷量が上記被験体に投与された後、維持量が投与される、実施形態 142-156 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0492】

実施形態 158 . 上記負荷量は、約 1,000 mg ~ 約 8,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 157 に記載の方法。

20

【0493】

実施形態 159 . 上記維持量は、約 600 mg ~ 約 2,400 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 157 または 158 に記載の方法。

【0494】

実施形態 160 . 上記負荷量は約 1,000 mg ~ 約 2,000 mg を含む、実施形態 157-159 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0495】

実施形態 161 . 上記負荷量は、I . V . 注入によって約 2 ~ 約 3 時間にわたって投与される、実施形態 157-160 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0496】

実施形態 162 . 上記負荷量は、処置の 1 日目に 2 回投与される、実施形態 157-161 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0497】

実施形態 163 . 第 1 の負荷量の約 9 時間後に第 2 の負荷量が投与される、実施形態 162 に記載の方法。

【0498】

実施形態 164 . 上記維持量は、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、または約 1,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 157-163 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0499】

実施形態 165 . 上記維持量は、約 800 mg または約 1,000 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含み、上記被験体に投与される、実施形態 157-164 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0500】

実施形態 166 . 上記維持量は、約 600 mg または約 900 mg の式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む、実施形態 157-164 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0501】

実施形態167. 上記維持量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含み、および、経口投与される、実施形態157-164のいずれか1つに記載の方法。

【0502】

実施形態168. 上記維持量は、約600mgまたは約900mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含み、I.V. 注入によって約1時間~約3時間にわたって投与される、実施形態157-164のいずれか1つに記載の方法。

10

【0503】

実施形態169. 約600mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、I.V. 注入によって約3時間にわたって投与される、実施形態157-164のいずれか1つに記載の方法。

【0504】

実施形態170. 上記維持量は1日1回投与される、実施形態157-169のいずれか1つに記載の方法。

【0505】

実施形態171. 上記維持量は、処置の2日目に開始して、1日1回投与される、実施形態157-170のいずれか1つに記載の方法。

20

【0506】

実施形態172. 約600mgもしくは約800mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、処置の2日目、3日目、または4日目に開始して、I.V. 注入によって約3時間にわたって投与される、実施形態157-164のいずれか1つに記載の方法。

【0507】

実施形態173. 約800mgもしくは約1,000mgの式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物は、処置の2日目、3日目、または4日目に開始して、経口的に投与される、実施形態157-164のいずれか1つに記載の方法。

30

【0508】

実施形態174. 上記真菌感染症は侵襲性真菌によって引き起こされる、実施形態142-173のいずれか1つに記載の方法。

【0509】

実施形態175. 少なくとも1つの抗真菌剤を、式(I)の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物と組み合わせて、上記被験体に投与する工程をさらに含む、実施形態142-174のいずれか1つに記載の方法。

【0510】

実施形態176. 上記少なくとも1つの抗真菌剤は、アゾール、エキノカンジン、アムホテリシンBデオキシコレート、アムホテリシンBコクリエート、5-フルオロサイトシン、テルбинаフィン、グリセオフルビン、VLE-2397、イブレキサフンゲルブ、オロトミドF901318、あるいはそれらの組み合わせである、実施形態175に記載の方法。

40

【0511】

実施形態177. 上記アゾールは、ケトコナゾール、フルコナゾール、ポサコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール、またはミコナゾールである、実施形態176に記載の方法。

【0512】

実施形態178. 上記エキノカンジンは、カスポファンギン、アニデュラファンギン、

50

ミカファンギン、あるいはレザファンギン、またはそれらの組み合わせである、実施形態 177 に記載の方法。

【0513】

実施形態 179. 上記式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物と；上記抗真菌剤とが、同時に、ほぼ同時に、あるいは任意の順で順次に投与される、実施形態 175 - 178 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0514】

実施形態 180. 上記式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物と；上記抗真菌剤とが、同時に、または、ほぼ同時に投与される、実施形態 179 に記載の方法。

【0515】

実施形態 181. 上記式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物と；上記抗真菌剤とが、順次に投与される、実施形態 179 に記載の方法。

【0516】

実施形態 182. 式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物；もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 1 つの抗真菌剤の前に投与される、実施形態 181 に記載の方法。

【0517】

実施形態 183. 式 (I) の化合物、またはその同位体変異体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を含む医薬組成物；もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 1 つの抗真菌剤の後に投与される、実施形態 181 に記載の方法。

【0518】

実施形態 184. 上記真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、ブラストミセス、アジェロミセス、カンジダ、コクシジオイデス、クリプトコックス、ヒストプラズマ、リゾプス・ムコール、クスダマカビ、アポフィソミセス、アブシディ (A b s i d i)、サクセネア、ハエカビ、コニディオボルス、バシディオボルス、スポロトリクス、ニューモシスティス、タラロミセス、アスクレピア、フザリウム、スケドスポリウムの真菌、あるいはケカビ目の真菌、またはそれらの任意の組み合わせによって引き起こされる、実施形態 142 - 183 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0519】

実施形態 185. 上記真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス、アスペルギルス、カンジダ、フザリウム、スケドスポリウムの真菌、あるいはケカビ目の真菌、またはそれらの任意の組み合わせによって引き起こされる、実施形態 142 - 183 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0520】

実施形態 186. 上記真菌感染症または真菌病は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、ブラストミセス・デルマトイティディス、アジェロミセス・デルマトイティディ、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ルゴサ、カンジダ・アウリス、コクシジオ・イデスイミチス、コクシジオイデス・ポサダシイ、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、クリプトコックス・ガッティ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、リゾプス・ストロニフェラア、リゾプス・アリズス、ムコール・インディカス、クニンガメラ・ベルソレティアエ、アポフィソマイセス・エレガンス、アブシジア種、サクセネア種、リゾムコール・プシルス、ハエカビ種、コニディオボルス種、バシディオボルス種、スポロトリックス・シェンキー、ニューモシスティス・ジロベシ、タラロマイセス・マルネツフェイ、アスクレピアス・アルビカンズ、フザリウム・ソラニ、スケドスポリウム・アピオスペルムム、リゾムコール・プシルス、またはそれらの任意の組

10

20

30

40

50

み合わせによって引き起こされる、実施形態 185 に記載の方法。

【0521】

実施形態 187. 上記真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス真菌またはカンジダ真菌によって引き起こされる、実施形態 185 に記載の方法。

【0522】

実施形態 188. 上記真菌感染症または真菌病は、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、クリプトコックス・ガッティ、あるいはカンジダ・アウリスによって引き起こされる、実施形態 187 に記載の方法。

【0523】

実施形態 189. 上記真菌感染症または真菌病は、アゾール耐性および／またはエキノカンジン耐性である、実施形態 142-188 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0524】

実施形態 190. 上記被験体は免疫無防備状態である、実施形態 142-189 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0525】

実施形態 191. 上記被験体は HIV / AIDS に感染しているか、または癌を抱えている、実施形態 142-190 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0526】

実施形態 192. 上記被験体は癌を抱えている、実施形態 191 に記載の方法。

20

【0527】

実施形態 193. 上記癌は急性骨髄性白血病 (AML) である、実施形態 192 に記載の方法。

【0528】

実施形態 194. 上記被験体は好中球減少症を抱えている、実施形態 142-193 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0529】

実施形態 195. 上記被験体は癌化学療法処置を受けているか、または受けたことがある、実施形態 142-194 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0530】

実施形態 196. 上記被験体はコルチコステロイド処置を受けているか、または受けたことがある、実施形態 142-190 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0531】

実施形態 197. 上記被験体は TNF 阻害剤処置を受けているか、または受けたことがある、実施形態 142-190 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0532】

実施形態 198. 上記被験体は移植レシピエントである、実施形態 142-190 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0533】

実施形態 199. 上記真菌感染症または真菌病は被験体の血流にある、実施形態 142-198 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0534】

実施形態 200. 上記医薬組成物の投与後、上記被験体の肺において真菌のコロニー数が減少した、実施形態 142-199 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0535】

実施形態 201. 上記被験体における式 (I) の化合物の血漿濃度対時間曲線は、約 30 分～約 180 分未満の t_{max} を有する、実施形態 142-200 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0536】

実施形態 202. 上記被験体は、約 12,000 ng/mL ～の約 25,000 ng/mL の式 (I) の化合物の最大の血漿濃度 (C_{max}) を有する、実施形態 142-201

50

のいずれか 1 つに記載の方法。

【0537】

実施形態 203. 上記医薬組成物は pH 非感受性容器に保存される、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0538】

実施形態 204. 上記医薬組成物は、液体として保存される場合、約 -20℃～8℃の温度で最大約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。いくつかの実施形態では、上記医薬組成物は、液体として保存される場合、約 -20℃の温度で約 12～約 24 ヶ月間安定している。

【0539】

実施形態 205. 上記医薬組成物は、液体として保存される場合、約 -20℃の温度で約 12～約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0540】

実施形態 206. 上記医薬組成物は、pH 非感受性容器に液体として保存される場合、約 -20℃～8℃の温度で最大約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0541】

実施形態 207. 上記医薬組成物は、pH 非感受性容器に液体として保存される場合、約 -20℃の温度で約 12～約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0542】

実施形態 208. 上記医薬組成物は、約 2.5～約 11.0 の pH を有する液体として保存される場合、約 -20℃～8℃の温度で最大約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0543】

実施形態 209. 上記医薬組成物は、約 2.5～約 11.0 の pH を有する液体として保存される場合、約 -20℃の温度で約 12～約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0544】

実施形態 210. 上記医薬組成物は、約 2.5～約 11.0 の pH を有する液体として pH 非感受性容器に保存される場合、約 -20℃～8℃の温度で最大約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0545】

実施形態 211. 上記医薬組成物は、約 2.5～約 11.0 の pH を有する液体として pH 非感受性容器に保存される場合、約 -20℃の温度で約 12～約 24 ヶ月間安定している、実施形態 81-129 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0546】

実施形態 212. 上記 pH 非感受性容器は、ガラスまたはプラスチックからなる、実施形態 203-211 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0547】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は例示的目的のために過ぎず、これを考慮した様々な修正または変更が当業者に提案されるとともに、本出願の精神および範囲、ならびに、添付の請求項の範囲内に含まれるものであることを理解されたい。本明細書で引用されるすべての出版物、特許、および特許出願は、あらゆる目的のために全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0548】

化合物 1 (ホスファターゼによって、微生物学的に活性部分である化合物 1A にインビボで急速に変換されたプロドラッグ) は、投与の静脈内経路および経口経路の両方による

10

20

30

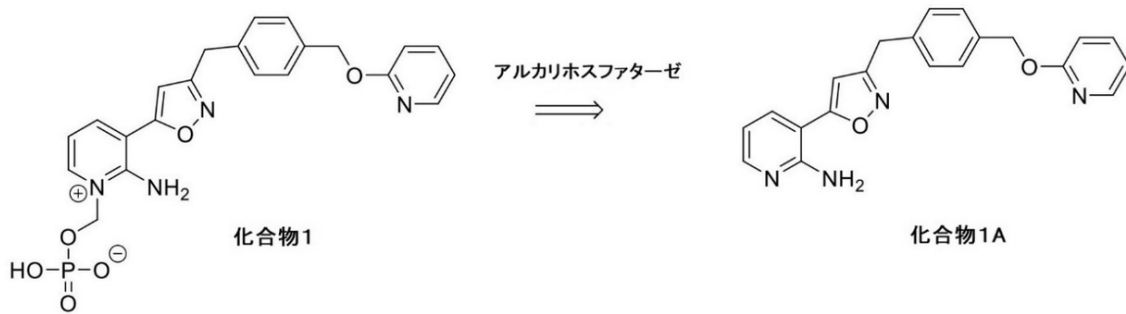
40

50

侵襲性真菌感染症の処置のための広域スペクトルの抗真菌剤である。

【0549】

【化28】



10

【0550】

実施例1A-1B：製剤

化合物1は、不安定なホスフェート部分を有するプロドラッグである。上記ホスフェート部分は、より高いpH範囲で原薬の水溶解度を改善するだけでなく、制限された安定性を有する。

【0551】

20

実施例1A：化合物1の注入

化合物1の注射を、投与前に0.9%の塩化ナトリウム注射剤へとさらに希釈される滅菌溶液として調製する。

【0552】

表1は、室温での化合物1のpH溶解度を提供する。緩衝溶液中のpH安定性も、40℃で保存された場合の7、8、および9のpHレベルについて評価した。化合物1は最大7日にわたってpH7-8でより安定しており、主な分解物として観察される親（化合物1A）での効力が<3%変動することが、データにより実証される。化合物1をさらに、最大20の安定化させて可溶化する賦形剤を用いて評価したが、化合物1Aの分解速度または形成速度を減少させなかった。

30

【0553】

【表1】

表1: 室温での化合物1のpH 溶解度

pH	溶解度(mg/mL)
試験 A	
1	3.83
3	0.111
4	0.063
5	0.125
6	0.758
7	>17.6
7.5*	>28.5
8.5*	>80
試験 B	
6.5	4.3
7.0	53.7
7.0 (リン酸塩緩衝液を有する)	20.9
7.5 (50 mMのリン酸塩緩衝液)	141.1

40

*制限された原薬の量により、pH≥7の溶液では飽和は達成されなかった。

50

【0554】

化合物1の注射剤は、20 mg/mLの化合物1の濃度で製剤化された溶液である。その製剤は、化合物1の原薬、塩化ナトリウム、リン酸カリウム（二塩基および一塩基）、塩酸、水酸化ナトリウム、および注射用水（WFI）を含む。化合物1の原薬を上記溶液に添加し、および、塩酸／または水酸化ナトリウムを使用し、その後、WFIを適量になるまで使用して、pHを8.0 ± 1.0（配合中に7.8 ~ 8.2を目標とする）に調節する。化合物1の溶液を、0.2 μmのメンブランフィルターに通して無菌的に濾過し、最小35 mLの充填量で最終一次パッケージング（50 mLのバイアル）に入れる。化合物1の注射剤を、投与前に0.9%の塩化ナトリウム注射剤へとさらに希釈し、臨床プロトコルで指定されるように静脈注射として投与する。表2には、およそ100リットルのバッチサイズを有する50 mLのバイアル中に35 mLを充填する場合の、化合物1の静脈注射用製剤20 mg/mLの組成が記載される。その溶液は、2℃ ~ 8℃、または-20℃のいずれかで、最大12ヶ月間保存することができる。化合物1の注射溶液の調製のためのプロセス工程が以下に要約される。

【0555】

【表2】

表2: 化合物1の注射剤の組成、20 mg/mL, 35 mLの充填量

組成	おおよその濃度	1ユニットあたりの含有量
化合物1	20 mg/mL	700 mg
塩化ナトリウム	6.1 mg/mL	213.5 mg
リン酸カリウム, 一塩基	0.16 mg/mL	5.6 mg
リン酸カリウム, 二塩基	3.27 mg/mL	114.5 mg
水酸化ナトリウム	必要に応じて	必要に応じて
塩酸	必要に応じて	必要に応じて
注射用水	N/A	Q.S. 35 mL

Ph. Eur. = ヨーロッパ薬局方; N/A = 該当なし; NF = 国民医薬品集; QS = 十分な量; USP = アメリカ薬局方

1. 塩化ナトリウム、リン酸カリウム（一塩基および二塩基）を、注射用水を含有する容器に添加する。

2. 1 Mの塩酸溶液および／または1 Mの水酸化ナトリウム溶液を使用して、pHを8.0に調節する。

3. 上記溶液に化合物1の原薬をゆっくりと添加し、30℃ ~ 15℃で攪拌／混合する。

4. 溶解するために塩酸溶液および／または水酸化ナトリウム溶液を使用して、pHを8.0に調節する。

5. 注射用水で適量にし（Q.S.）、15℃ ~ 30℃で攪拌し続ける。

6. 2 × 0.2 μmのメンブランフィルターに通して無菌的に濾過し、35 mLの充填量で無菌の50 mLのバイアルに入れ、クロロブチルストッパーで閉じた。注：各製造バッチの完了時に、バブルポイント試験を使用してフィルターの保全性を試験し、その結果をバッチレコードに記録する。

7. 上記バイアルをパッケージングおよびラベル付けの前に検査する。

【0556】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 化合物 1 の注射剤の 現在の臨床バッチの規格

試験	方法	判定基準
同定	HPLC	試料クロマトグラムにおける化合物 1 のピークの相対保持時間は、ブラACKETING標準クロマトグラムからの化合物 1 のピークの平均相対保持時間と比較して、0.95～1.05 である。
不純物	HPLC	
化合物 1A	HPLC	NMT 1.0%
RRT により報告された単一の不純物	HPLC	NMT 0.5%
合計	HPLC	NMT 3.0%
pH	USP <791>	7.0 – 8.5
浸透圧	USP <785>	報告結果 (目標 260–350 Osm/kg)
アッセイ	HPLC	表示値の 90.0 – 110.0% (20 mg/mL)
充填量	USP <1>	NLT 35 mL
エンドトキシン	USP <85>	< 4.0 EU/mL
粒子状物質	USP <788>	≥10 μm: NMT 6000 の粒子/容器 ≥25 μm: NMT 600 の粒子/容器
無菌性	USP <71>	無菌

EU = エンドトキシンユニット; NLT = 以上 ; NMT = 以下

【0557】

化合物 1 を含有する混合溶液の調製中に、化合物 1 の注射剤を、注入前に 0.2 μM のフィルターで濾過し、いかなる固有の粒子も取り除く。

【0558】

第 2 相臨床試験のためのさらなる製剤開発を、化合物 1 の注射剤、20 mg/mL について実施した。第 1 相の製剤中にリン酸塩緩衝液を有することで、より長期的な保存のための pH を安定させることが決定された。2 つの製剤を、20 mg/mL の化合物 1 の濃度で、pH 7.5 で 50 mM のリン酸塩緩衝液を用いて、および、pH 8.0 で 20 mM のリン酸塩緩衝液を用いて調製した。表 4 は、第 1 相と第 2 相の製剤の間のわずかな差を示す。化合物 1 の注射剤、20 mg/mL を、既知の水溶解度および安定性に基づいて調製した。他の賦形剤が安定性を支援できなかったか、または溶解度を増大させることができなかったため、GRAS 賦形剤を使用して、製剤を、適切な pH および等張性浸透圧になるまで単一 (simple) となるように開発した。

【0559】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4: 第 1 相および第 2 相の製剤の化合物 1 注射剤の組成, 20 mg/mL

組成	第 1 相 濃度	第 2 相 濃度
化合物 1	20 mg/mL	20 mg/mL
塩化ナトリウム	6.8 mg/mL	6.1 mg/mL
リン酸カリウム, 一塩基	該当なし	0.16 mg/mL
リン酸カリウム, 二塩基	該当なし	3.27 mg/mL
水酸化ナトリウム	必要に応じて	必要に応じて
塩酸	必要に応じて	必要に応じて
注射用水	N/A	N/A

10

【 0 5 6 0 】

実施例 1 B : 化合物 1 の錠剤

化合物 1 の錠剤を、50 mg、100 mg、および 200 mg の白色コーティング錠の強度で製剤化する。表 3、表 4、および表 5 は、化合物 1 の錠剤、50 mg、100 mg、および 200 mg の含有量をそれぞれ表記する。

20

【 0 5 6 1 】

【表 5】

表 5: 化合物 1 のコーティング錠の組成, 50 mg

組成	1 錠あたりの量 (% wt)	機能
化合物 1	50 mg (25.0%)	活性成分
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	59 mg (14.0% ¹ , 15.5% ²)	希釈液
修飾されたラクトース水和物 (#316 Fast Flo)	59 mg (14.0% ¹ , 15.5% ²)	希釈液
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-sil M5P)	3.5 mg (1.00% ¹ , 0.75% ²)	滑剤
α化デンプン	10 mg (5.0% ¹)	崩壊剤
タルク	16 mg (8% ²)	滑剤
ステアリン酸マグネシウム (HyQual) 植物源	2.5 mg (0.25% ¹ , 1.00% ²)	潤滑剤
コア重量 (mg)	200 mg	
オパドライ II AMB, コーティング	10 mg (5.0%)	フィルムコーティング
精製水	該当なし	溶媒
コーティング錠の重量 (mg)	210.0 mg	

30

40

【 0 5 6 2 】

50

【表 6】

表 6: 化合物 1 (100 mg) のコーティング錠の組成

組成	1 錠あたりの量 - (%wt)	機能
化合物 1	100 mg (25.0%)	活性成分
Avicel DG ³	231 mg (57.75% ¹)	希釈液
α 化デンプン	40 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-sil M5P)	3 mg (0.75% ²)	滑剤
ポビドン	12 mg (3.0% ¹)	崩壊剤
タルク	8 mg (2.0% ¹)	滑剤
ステアリン酸マグネシウム (HyQual) 植物源	6 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	潤滑剤
コア重量 (mg)	400 mg	
オパドライ II AMB, コーティング白色	20 mg (5.0%)	フィルムコーティング
精製水	該当なし	溶媒
コーティング錠の重量 (mg)	420 mg	

10

20

【 0 5 6 3 】

【表 7】

表 7: 化合物 1 (200 mg) のコーティング錠の組成

組成	1 錠あたりの量 - (%wt)	機能
化合物 1	200 mg (25.0%)	活性成分
Avicel DG ³	462 mg (57.75% ¹)	希釈液
α 化デンプン	80 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-sil M5P)	6 mg (0.75% ²)	滑剤
ポビドン	24 mg (3.0% ¹)	崩壊剤
タルク	16 mg (2.0% ¹)	滑剤
ステアリン酸マグネシウム (HyQual) 植物源	12 mg (0.5% ¹ , 1.00% ²)	潤滑剤
コア重量 (mg)	800 mg	
オパドライ II AMB, コーティング白色	40 mg (5.0%)	フィルムコーティング
精製水	該当なし	溶媒
コーティング錠の重量 (mg)	840 mg	

30

40

【 0 5 6 4 】

化合物 1 の錠剤の製造

【 0 5 6 5 】

化合物 1 を前臨床試験において大規模に評価し、化合物 1 は 3 つの別個の真菌感染症に

50

対して広域スペクトル活性を示した。原薬を凍結状態（－２０℃）で保存し、中間体と原薬を２℃～８℃で保存する。上記製造は周囲条件下で行なった。

【０５６６】

原薬を評価し、その特性を下記の表に示す。化合物１の原薬は針状で、流動性が乏しい。

【０５６７】

【表８】

表 8: 化合物 1 の物性

特性	結果
実験式	C ₂₂ H ₂₁ N ₄ O ₆ P
分子量	468.4 g/mol
かさ密度	0.31 g/ml
タップ密度	0.42 g/ml
カール指数	27.01 (やや乏しい)
ハウスナー比	1.37 (乏しい/凝集性)
安息角	46.5 度 (小さい場合は攪拌/振動しなければならない)
API 構造	針状結晶

【０５６８】

初期開発

【０５６９】

賦形剤の適合性試験および他の実験室試験に基づいて、以下の賦形剤を製剤中の所与の割合で選択した。

【０５７０】

製剤中２５％の原薬を用いて１００mg および２００mg の強度での一般的な混合アプローチを最初に行った。一般的な混合アプローチに従って、両方の強度の組成物を下記の表に示す。

【０５７１】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9: 化合物 1 の錠剤の組成 (25%の原薬)

組成	機能	% w/w
粒内		
化合物 1	活性	25.00
微結晶性セルロース (Avicel DG),	充填剤	57.75
α 化デンプン, (Starch 1500)	崩壊剤/ 結合剤	5.00
タルク 194	滑剤	2.00
ポビドン, (Plasdone K-29/32)	結合剤	3.00
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	0.50
合計		93.25
粒外		
α 化デンプン, (Starch 1500)	崩壊剤/ 結合剤	5.00
コロイド状二酸化ケイ素, (Cab-O-Sil M5P)	滑剤	0.75
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	1.00
合計		100.00
フィルムコーティング		
オパドライ II AMB 防湿性コーティング白色	フィルムコート	5.00
精製水	溶媒	N/A
合計		105.00

【0572】

第1のバッチの主な目的は、提案された製剤の製造可能性を評価し、最終製品の容認可能な外観および分析結果を達成することであった。滑らかなローラーを備えたローラーコンパクターを使用して乾式造粒製剤を開発したところ、ローラーコンパクターと錠剤用ツーリング (tablet tooling) に製剤が付着しやすく、達成可能な最高強度は200mgであったことが観察された。この情報に基づいて、Gerteis Mini pactorを使用し、Quotientで1つの滑らかなローラーと1つのナールドローラーを用いてローラー圧縮を行った。製剤中に25%のAPIを有する600gのバッチを製造した。試みられたプロセスは以下のとおりである。

【0573】

事前の混合

【0574】

粒内材料：微結晶性セルロース (Avicel DG)、化合物1の原薬、1500α化デンプン、タルク194、およびポビドン (Plasdone K-29/32) を、4クォートのVブレンダーに入れ、250回転にわたって混合した。その後、その混合物を排出し、#30メッシュスクリーンに通してスクリーニングした。その後、スクリーニングされた混合物を4クォートのVブレンダーに入れ、75回転にわたって混合した。その後、ステアリン酸マグネシウムを#40メッシュスクリーンを使用してスクリーニングし、上記ブレンダーに入れて100回にわたって混合した。

【0575】

乾式造粒法

【0576】

上記混合物を排出し、3つに分割し、それらをGerties Mini pactor上で6kN/cm、8kN/cm、および10kN/cmの3つの異なる圧縮力で造粒した。

【0577】

最終混合

【0578】

10

20

30

40

50

造粒が完了すると、余分な粒状材料の量を計算し、3つの混合物の正味重量に基づいて調節した。コロイド状二酸化ケイ素および α 化デンプンを、#30メッシュスクリーンに通してスクリーニングし、ステアリン酸マグネシウムを#40メッシュスクリーンを使用してスクリーニングした。その後、粒外物質を粒状体に添加し、バッグを2分間混合し、最終混合物を得た。

【0579】

圧縮

【0580】

提案された製剤は、50mg、100mg、および200mgの錠剤のための一般的な混合物であった。200mgの高強度錠剤は、圧縮にとって最悪のケースであると見なされた。それらの錠剤を、様々なツーリングを使用してカーブプレスで最初に圧縮し、目標の錠剤重量は800mgであった。以下のツーリングセットを評価し、カーブプレスを使用して錠剤を手動で圧縮した。

・0.750" x 0.3125"

・0.3110" x 0.6200"

・0.3200" x 0.6400"

【0581】

その後、錠剤をKorsch XL 100プレスを使用して圧縮し、その混合物を8 kN/cmの力で圧縮した。製造過程での圧縮実行中に、試験を行った（重量、厚さ、硬度、破碎性、および崩壊）。硬度範囲および破碎性を決定するために、錠剤を広範囲の圧縮力で圧縮した。

【0582】

製造実行中にブレンダー、ローラーコンパクター、またはツーリング上での付着は観察されなかった。最終混合物の流動性は、ローラーの圧縮力が増大するにつれて改善された。したがって、混合物の好ましい流動性のための圧縮力は、10 kN/cm > 8 kN/cm > 6 kN/cmである。粒度分布は、粒子の50%~55%が40メッシュ上で保持されたことを示す。これは、重量コントロールに適した、狭い粒度分布を示す。10 kN/cmの混合中物の微粉の割合はわずかに約4.5%であるが、8 kN/cmの混合中の微粉の割合は10.5%である。混合物（75ミクロンおよびそれ未満）中に特定の量の微粉を有することは重要である。したがって、データに基づいて、8 kN/cmの圧縮力は、6 kN/cmの混合物と比べてより良い流動性と、10 kN/cmの混合物と比べてより多くの微粉とを有するため、ローラー圧縮実行中に推奨される。さらに、混合物は、ローラーのより高い圧縮力のために、圧縮性を失う可能性がある。圧縮試験に基づいて、推奨されたツーリングは次のとおりである。

・800mgの錠剤重量用：0.3200" x 0.6400"（200mgの強度）

・1000mgの錠剤重量用：0.750" x 0.3125"（250mgの強度）

【0583】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 10: 混合物の物性

特性/力	6KN/cm	8KN/cm	10KN/cm
かさ密度 (g/ml)	0.6094	0.6553	0.6882
タップ密度 (g/ml)	0.8018	0.8295	0.8602
カール指数	24.00	21.00	20.00
ハウスナー比	1.316	1.266	1.250
流動特性	やや悪い	まずまず	まずまず

10

【 0 5 8 4】

【表 1 1】

表 11: 25%の原薬についての 6 KN/cm での粒度分布

6 KN/cm の RC 力に対する PSD- 25% API						
ミクロン	スクリーンサイズ	総重量	風袋重量	正味重量	% 保持	累積の %
850	20	44.7281	43.7831	0.945	20.06	20.06
425	40	40.5667	38.1996	2.3671	50.26	70.33
180	80	36.2893	35.6979	0.5914	12.56	82.88
125	120	34.4889	34.2917	0.1972	4.19	87.07
75	200	32.1512	31.8294	0.3218	6.83	93.90
53	270	33.2447	33.0627	0.182	3.86	97.77
微粉回収器	パン	24.9424	24.8372	0.1052	2.23	100.00
	合計			4.7097	100.00	

20

【 0 5 8 5】

【表 1 2】

表 12: 25%の原薬についての 8 KN/cm での粒度分布

8KN/cm の RC 力に対する PSD- 25% API						
ミクロン	スクリーンサイズ	総重量	風袋重量	正味重量	% 保持	累積の %
850	20	44.684	43.7891	0.8949	18.54	18.54
425	40	40.8845	38.2227	2.6618	55.13	73.67
180	80	36.3232	35.7145	0.6087	12.61	86.27
125	120	34.4637	34.3087	0.155	3.21	89.48
75	200	32.0959	31.8489	0.247	5.12	94.60
53	270	33.2324	33.1066	0.1258	2.61	97.21
微粉回収器	パン	24.643	24.5081	0.1349	2.79	100.00
	合計			4.8281	100.00	

40

【 0 5 8 6】

50

【表 1 3】

表 13: 25% 原薬についての 10 KN/cm での粒度分布

10KN/cm の RC 力に対する PSD - 25% API						
ミクロン	スクリーンサイズ	総重量	風袋重量	正味重量	% 保持	累積の %
850	20	45.347	43.7905	1.5565	29.42	29.42
425	40	41.2133	38.2226	2.9907	56.53	85.95
180	80	36.1452	35.7164	0.4288	8.10	94.05
125	120	34.3912	34.314	0.0772	1.46	95.51
75	200	31.971	31.8492	0.1218	2.30	97.81
53	270	33.174	33.0961	0.0779	1.47	99.28
微粉回収器	パン	24.5201	24.4822	0.0379	0.72	100.00
	合計			5.2908	100.00	

【0 5 8 7】

開発バッチ

【0 5 8 8】

製造実現可能性と、上述される 25% の原薬製剤を有する第 1 のバッチから生成されたデータとに基づいて、製剤が変更され、40% の原薬を有する新しい製剤が提案され、製造された。新しい製剤は、200mg、300mg、および 400mg の強度の錠剤のための一般的な混合物として使用されることが意図された。目標は、錠剤重量を 1 グラム以上に増加させることなく製剤中の原薬の割合を増加させることで、より高い強度を備えた錠剤を得ることであった。製剤中の 15% の追加の原薬を、微結晶性セルロース (Avicel DG) の割合を減少させることにより補った。提案された製剤を下記の表に表記する。製剤中のより高い API % の製造可能性を評価するために、500 グラムの混合物の 1 つのバッチを製造した。

【0 5 8 9】

【表 1 4】

表 14: 化合物 1 の錠剤の組成 (40% API)

組成	機能	% w/w
粒内		
化合物 1	活性	40.00
微結晶性セルロース (Avicel DG), α 化デンプン (Starch 1500)	充填剤 崩壊剤/ 結合剤	42.75 5.00
タルク 194	滑剤	2.00
ポビドン, (Plasdone K-29/32)	結合剤	3.00
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	0.50
合計		93.25
粒外		
α 化デンプン, (Starch 1500)	崩壊剤/ 結合剤	5.00
コロイド状二酸化ケイ素, (Cab-O-Sil M5P)	滑剤	0.75
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	1.00
合計		100.00

【0 5 9 0】

事前の混合

【0 5 9 1】

粒内材料：微結晶性セルロース（A v i c e l D G）、化合物 1 A P I、1 5 0 0 α 化デンプン、タルク 1 9 4、およびポビドン（プラスドン K - 2 9 / 3 2）を、4 クォートの V ブレンダーに入れ、2 5 0 回転にわたって混合した。

【0 5 9 2】

その後、その混合物を排出し、# 3 0 メッシュスクリーンに通してスクリーニングした。その後、スクリーニングされた混合物を 4 クォートの V ブレンダーに入れ、7 5 回転にわたって混合した。その後、ステアリン酸マグネシウムを # 4 0 メッシュスクリーンを使用してスクリーニングし、上記ブレンダーに入れて 1 0 0 回にわたって混合した。

【0 5 9 3】

乾式造粒法

【0 5 9 4】

上記混合物を排出し、8 . 0 k N / c m の圧縮力、6 5 r p m の造粒機速度、および 1 . 0 0 m m のスクリーンサイズで、G e r t i e s M i n i p a c t o r 上で造粒した。

【0 5 9 5】

最終混合

【0 5 9 6】

造粒が完了すると、余分な粒状材料の量を計算し、粒状体の正味重量に基づいて調節した。コロイド状二酸化ケイ素および α 化デンプンを、# 3 0 メッシュスクリーンに通してスクリーニングし、ステアリン酸マグネシウムを # 4 0 メッシュスクリーンを使用してスクリーニングした。その後、粒外物質を 4 クォートの V ブレンダーに入れ、7 5 回転にわたって混合した。

【0 5 9 7】

圧縮

【0 5 9 8】

手動のカーブプレスを用いて錠剤を製造するために、最終混合物の一部を使用した。以下、推奨されるツーリングとともに、下記強度のための目標重量を示す。

【0 5 9 9】

【表 1 5】

表 15: 錠剤の重量およびツーリング (40% 原薬)

強度	錠剤の重量	推奨されるツーリング
200 mg	500 mg	13/32 ラウンド
300 mg	750 mg	0.3200" x 0.6400"
400 mg	1000 mg	0.750" x 0.3125"

【0 6 0 0】

残りの最終混合物を 2 つに分割し、3 0 0 m g および 4 0 0 m g の強度に圧縮した。硬度範囲および破砕性を決定するために、錠剤を広範囲の圧縮力で圧縮した。

【0 6 0 1】

結果および考察

【0 6 0 2】

データおよび製造経験に基づき、混合物の流動性はまずまず（f a i r）である。ローラー圧縮後にローラー上で付着は観察されなかった。圧縮実行中に、付着／ピックアップ（p i c k i n g）の問題はなかった。4 0 0 m g の素錠の溶解データは、1 0 分でほぼ 1 0 0 % の放出であり、良好に思われる。

【0 6 0 3】

【表 1 6】

表 16: 混合物の物性

特性	結果
かさ密度 (g/ml)	0.6534
タップ密度 (g/ml)	0.8168
カール指数	20.00
ハウスナー比	1.250
流動特性	まずまず

10

【 0 6 0 4】

【表 1 7】

表 17: 40%の原薬についての 8 KN/cm での粒度分布

8KN/cm の RC 力に対する PSD- 40% API 製剤						
ミクロン	スクリーンサイズ	総重量	風袋重量	正味重量	% 保持	累積の %
850	20	44.64	43.9062	0.7338	15.36	15.36
425	40	41.081	38.4374	2.6436	55.35	70.71
180	80	36.5843	35.9735	0.6108	12.79	83.50
125	120	34.5042	34.3492	0.155	3.25	86.74
75	200	32.1574	31.8971	0.2603	5.45	92.19
53	270	33.2467	33.0968	0.1499	3.14	95.33
微粉回収器	パン	22.112	21.8889	0.2231	4.67	100.00
	合計			4.7765	100.00	

20

【 0 6 0 5】

【表 1 8】

表 18: 300mg の工程内試験 (40%の原薬)

設定	規格	1	2	3	4	5	平均.
目標	重量	757.1	761.1	761.9	758.2	759.6	759.6 mg
	厚さ	5.75	5.75	5.83	5.77	5.76	5.77 mm
	硬度	21.6	18.1	21.2	19.2	19.5	19.9 kP
低硬度	重量	760.7	749.6	746.1	748.7	750.9	751.2 mg
	厚さ	5.88	5.87	5.86	5.90	5.87	5.88 mm
	硬度	14.7	14.1	15.5	15.9	12.9	14.5 kP
高硬度	重量	750.8	750.9	754.2	750.0	751.2	751.4 mg
	厚さ	5.57	5.60	5.59	5.64	5.60	5.60 mm
	硬度	23.8	24.5	25.8	26.5	26.0	25.3 kP

30

40

【 0 6 0 6】

50

【表 19】

表 19: 400 mg の工程内試験 (40%の原薬)

設定	規格	1	2	3	4	5	平均,
目標	重量	1030.2	1031.2	1025.7	1028.7	1010.6	1025.3 mg
	厚さ	7.00	7.01	6.98	7.00	6.94	6.99 mm
	硬度	18.6	21.5	20.9	19.9	20.4	20.2 kP
低硬度	重量	993.3	1032.8	1039.1	996.8	1026.4	1017.7 mg
	厚さ	7.31	7.25	7.20	7.21	7.24	7.24 mm
	硬度	18.4	12.1	14.6	11.8	10.0	13.4 kP
高硬度	重量	1029.9	1024.0	1022.2	1025.1	1014.9	1023.2 mg
	厚さ	6.77	6.75	6.70	6.68	6.72	6.72 mm
	硬度	30.7	29.4	28.2	25.6	28.8	28.5 kP

10

【0607】

分析結果

【0608】

錠剤に対して溶解試験を行った。溶解プロファイルについては、図 11 を参照されたい。溶解を 75 rpm で開始し、60 分後の時点で、250 rpm にして次の 30 分間溶解を行った。

20

【0609】

100% の放出が最初の 10 分以内に達成されたため、40% の原薬製剤の溶解プロファイルは良好に思われた。

【0610】

【表 20】

表 20: 400 mg の溶解データ (40%の原薬)

400 mg の錠剤; ロット# 024									
錠剤の重量 (mg)	1026	1037	1019	1027	1027	1025			
時間 (分)	容器 1	容器 2	容器 3	容器 4	容器 5	容器 6	平均	SD	% RSD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	85	90	88	89	90	89	2	2.3
10	101	100	100	100	100	100	100	0	0.3
15	103	103	102	103	103	102	103	0	0.4
20	103	104	102	103	103	103	103	1	0.6
30	104	104	102	103	103	103	103	1	0.6
45	103	104	102	103	102	102	103	1	0.6
60	102	104	102	103	102	102	103	1	0.6
90	102	103	101	102	102	103	102.0	1	0.6

30

40

【0611】

結果および考察

【0612】

500 グラムの実現可能性バッチを製造し、以下の観察を行った。

- ・粒状体は良好に見え、良好な流動性を有していた。
- ・ローラー圧縮後に、以前は観察されていなかったいくつかの付着がロール上で観察さ

50

れた。最終混合物のかさ密度およびタップ密度は以前のバッチに似ていた。

- ・ホッパーからタレットへの圧縮中に流動性の問題は観察されなかった。ツーリング上の付着はなかった。

- ・錠剤を約 16 K P の硬度で最初に圧縮したが、200 回転の終わりに破砕性でチップング／エッジングが観察され、したがって、残りの実行では硬度を約 19 K P に増加させた。

- ・崩壊時間は 2 分未満であった。

- ・オパドライ A M B I I 高性能防湿性フィルムコーティング 88 A 180040 ホワイトを使用して、錠剤をコーティングした。コーティング実行中に、錠剤上のわずかなチップングおよび／エッジングとともに、擦り傷 (s c u f f m a r k s) が観察された。

【0613】

結果および考察

【0614】

第 1 の実現可能性バッチ (バッチ # 141) で観察された問題を克服するために、以下の変化が推奨された。

- ・ローラー圧縮中にロール上の付着を潜在的に減少させるために、粒内ステアリン酸マグネシウムを 0.5 % から 0.75 % に増加させる。

- ・より高い硬度で錠剤を圧縮し、それにより錠剤の破砕性を改善し、かつコーティング中の潜在的チップングおよびエッジングを減少させる。20 k P の目標硬度が推薦される。

- ・擦り傷を防ぐために、パンに錠剤を入れる前に、オパドライでパンをコーティングする。

- ・オパドライ A M B I I 高性能防湿性フィルムコーティング 88 A 180040 ホワイトの代わりに、オパドライ I I ホワイト 85 F 18422 を試す。

【0615】

実現可能性バッチ 2

【0616】

第 1 の実現可能性バッチに関する観察および結果に基づいて、第 2 の開発バッチを製造した。錠剤を高硬度 (N L T 20 k P) で製造し、オパドライ I I ホワイト 85 F 18422 でコーティングした。製造中に問題は観察されなかった。実現可能性バッチの製造の成功に基づいて、現在の製造工程および製剤が安定性およびスケールアップバッチのために推薦される。

【0617】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 21

組成	機能	% w/w
粒内		
化合物 1	活性	25.00
微結晶性セルロース (Avicel DG), α 化デンプン, (Starch 1500)	充填剤 崩壊剤/ 結合剤	57.50 5.00
タルク 194	滑剤	2.00
ポビドン, (Plasdone K-29/32)	結合剤	3.00
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	0.75
合計		93.25
粒外		
α 化デンプン, (Starch 1500)	崩壊剤/ 結合剤	5.00
コロイド状二酸化ケイ素, /JP (Cab-O-Sil M5P)	滑剤	0.75
ステアリン酸マグネシウム, (野菜グレード, Hyqual)	潤滑剤	1.00
合計		100.00
フィルムコーティング		
オパドライ II AMB 防湿性コーティング白色	フィルムコート	5.00
精製水	溶媒	N/A
合計		105.00

【0 6 1 8】

分析結果

【0 6 1 9】

【表 2 2】

表 22: タイムゼロ安定性試験 (200 mg AMB コーティング)

試験	タイムゼロ	
外観 規格: 報告結果	楕円形の錠剤	
アッセイ 規格: 表示値の 90.0-110.0%	101.9%	
関連物質 規格: 化合物 1A: NMT 1.0% 個々: NMT 0.5% 合計: NMT 4.0% 相対保持時間によって個々の 関連物質を報告する	関連物質	重量 %
	RRT 0.37	0.17
	RRT 0.45	0.07
	RRT 0.60	0.13
	RRT 1.43 (化合物 1A)	0.14
	RRT 1.65	0.05
	RRT 1.92	0.06
	RRT 1.99	0.15
含水量 規格: 報告結果	合計	0.77
	Prep-1: 3.1121%	
	Prep-2: 3.0522%	
	Prep-3: 3.0100%	
	平均: 3.1%	

【0 6 2 0】

【表 2 3】

表 23: タイムゼロ安定性試験 (400 mg AMB コーティング)

試験	タイムゼロ								
外観 規格: 報告結果	白色楕円形の錠剤								
アッセイ 規格: 表示値の 90.0-110.0%	103.5%								
関連物質 規格: 化合物 1A: NMT 1.0% 個々: NMT 0.5% 合計: NMT 4.0% 相対保持時間によって個々の 関連物質を報告する	関連物質							重量 %	
	RRT 0.37							0.17	
	RRT 0.45							0.07	
	RRT 0.60							0.12	
	RRT 1.43 (化合物 1A)							0.13	
	RRT 1.65							0.06	
	RRT 1.92							0.06	
	RRT 1.99							0.15	
含水量 規格: 報告結果	合計							0.76	
	Prep-1: 2.6745% Prep-2: 2.6631% Prep-3: 2.6695% 平均: 0.2%								
溶解 規格: Q = 45 分で 65%	時間 (分)	溶解した %						平均	SD
	1	2	3	4	5	6			
	5	34	27	29	60	27	32	35	12
	10	87	65	64	97	77	74	77	13
	15	100	95	88	102	98	97	97	5
	20	102	102	100	102	102	101	102	1
	30	103	103	104	102	103	103	103	1
	45	103	103	104	102	103	103	103	1
	60	103	103	103	102	103	102	102	0
	75	102	103	103	101	102	102	102	1

【0 6 2 1】

化合物 1 の原薬は乏しい流動性を示す。25% の薬物負荷の製造工程が、Quotient Sciences で成功裡に実施された。製剤中の 40% の API を用いて、より高い薬物負荷を開発した。新しい製剤を有する第 1 の開発バッチの製造に成功し、300 mg および 400 mg の錠剤を作った。

【0 6 2 2】

製造実現可能性を評価し、かつ製剤およびプロセスの再現性／堅牢性を確認するために、原薬の第 2 のロットを使用して、製剤中に 40% の原薬（高い薬物負荷）を有する別のバッチを製造する。第 1 の実現可能性バッチの間に、わずかな付着をローラー圧縮中にロール上で観察し、コーティングの間に錠剤の擦り傷およびチップングを観察した。第 1 の実現可能性バッチに基づいて、製剤中の粒内ステアリン酸マグネシウムを 0.5% から 0.75% に増加させて第 2 の実現可能性バッチを作り、コーティングの間に観察される欠点を克服するために、錠剤をより高い硬度で圧縮し、これによりその錠剤をよりもろくして、潜在的なチップングを減少させた。さらに、擦り傷を減少させるために、錠剤を入れる前に、コーティングパンをコーティング溶液でコーティングした。製剤およびプロセスにおいて行なわれた変更は、製造工程に問題なく、容認可能な最終生成物を達成するのを支援した。

【0 6 2 3】

2 つの安定性バッチ（25% の薬物負荷（200 mg の強度）を有するバッチと、40% の薬物負荷（400 mg の強度を有するバッチ）を、技術移転、開発バッチ、および実現可能性バッチからの最適化されたプロセスパラメータに基づいて製造した。コーティングされた錠剤を 30 cc の瓶にパッケージし、各瓶には 14 の錠剤が入っており、2-8

℃および 25℃/60% の RH の貯蔵条件で安定して静置した。すべてのプロセスパラメータおよび製造過程の試験結果は、十分に、バッチレコードで提供された仕様内であった。含量の均一性結果 (AV 値) は 2.0 および 4.4 であり、200 mg と 400 mg の強度でそれぞれ RSD = 0.8% と 1.2% であった。両方の強度の AV 値は、十分に、15 未満の USP ガイドラインの仕様内であった。すべての追加の最終試験は、承認された規格を満たしていた。

【0624】

表 24 には、100 mg および 200 mg の化合物 1 の錠剤を製造するために分割された 14 kg の一般的な混合物として調製された、化合物 1 の錠剤の組成が記載されている。

【0625】

【表 24】

表24: 化合物1のバッチ式、100mgおよび200mgの錠剤

組成	100 mg の化合物 1		200 mg の化合物 1	
	1 錠あたりの量 - (%wt)	1000 錠の量	1 錠あたりの量 (%wt)	1000 錠の量
化合物 1	100 mg (25.0%)	100 g	200 mg (25.0%)	200 g
Avicel DG ³	231 mg (57.75% ¹)	231 g	462 mg (57.75% ¹)	462 g
α 化デンプン	40 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	40 g	80 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	80 g
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-sil M5P)	3 mg (0.75 % ²)	3 g	6 mg (0.75 % ²)	6 g
ポビドン	12 mg (3.0% ¹)	12 g	24 mg (3.0% ¹)	24 g
タルク	8 mg (2.0% ¹)	8 g	16 mg (2.0% ¹)	16 g
ステアリン酸マグネシウム (HyQual) 植物源	6 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	6 g	12 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	12 g
コア重量 (mg)	400 mg	400 g	800 mg	800 g
オパドライ II AMB, コーティング白色 ⁴	20 mg (5.0%)	20 g	40 mg (5.0%)	40 g
精製水	該当なし	N/A	該当なし	N/A
コーティング錠の重量 (mg)	420 mg	420 g	840 mg	840 g

¹ - 粒内

² - 粒外

³ - Avicel DG は、微結晶性セルロースと無水リン酸二カルシウムとを含む共処理された賦形剤であり、その両方は USP および Ph. Eur (欧州薬局方) の規格を満たしている (75% の微結晶性セルロースと 25% の無水リン酸二カルシウム)。

⁴ - フィルムコーティング オパドライ II AMB は ColorCon によって製造され、ポリビニルアルコール、(USP, FCC, Ph. Eur, JPE)、タルク (USP, FCC, Ph. Eur, JP, JECFA)、二酸化チタン (USP, FCC, Ph. Eur, JP, ChP, GB)、モノカプリロカプリン酸グリセリル (glyceryl monocaprylocaprate) (NF, Ph. Eur)、およびラウリル硫酸ナトリウム (NF, Ph. Eur, JP, ChP) で構成される。このフィルムコーティング剤は、製薬業界で一般的に使用されている。

【0626】

実施例 2 A - 2 B :

健康な男性および女性の被験体を対象とした 2 つの第 1 相試験を完了した。合計 166 人の被験体をこれらの試験に登録した ; 128 人は化合物 1 の少なくとも 1 回の投与を受け、38 人は釣り合う用量のプラセボの投与を受けた。研究された化合物 1 の製剤には、静脈内に投与された化合物 1、錠剤として経口的に投与された化合物 1、および液体とし

10

20

30

40

50

て経口的に投与された化合物 1 が含まれる。

【0627】

化合物 1 の試験 # 1 では、化合物 1 の単回用量と複数回用量の I V 投与後に P K を評価し、この評価には負荷量レジメンの実現可能性が含まれた。化合物 1 の試験 # 2 では、化合物 1 の単回用量および複数回用量の経口投与後に P K を評価した。加えて、i v / 経口のバイオアベイラビリティ、吸収に対する食物の影響、および薬物間相互作用の可能性を評価した化合物 1 の試験 # 2 内には、3 つのネステッドコホート (n e s t e d c o h o r t s) があった。

【0628】

実施例 2 A : 化合物 1 の試験 # 1

これは、120 人の健康な男女の被験体を対象とする、第 1 相、ヒト初回 (f i r s t - i n - h u m a n) 、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の単回用量漸増試験 (S A D) と複数回用量漸増試験 (M A D) の用量漸増試験であった。この研究の目的は、静脈内 (I V) 注入によって投与された化合物 1 の単回用量および複数回用量の安全性、容認性、および薬物動態学を評価することであった。

【0629】

単回用量漸増試験 (S A D) 相において、コホート 1 ~ 6 および 11 A ~ 11 D では単回用量を投与した。コホート 11 A ~ 11 D の場合、C_{max} と容認性の関係性を評価するために、注入時間を 0.5 から 3 時間まで変化させた。複数用量漸増試験 (M A D) 相において、コホート 7 ~ 10 では 14 日にわたって複数回用量を投与し、コホート 12 では負荷量レジメンの実現可能性を調べた。投与コホートは表 25 に記載される。

【0630】

化合物 1 および化合物 1 A の血漿濃度を決定するための血液試料を、化合物 1 のすべての単回用量投与と複数回用量投与前に、および、そのすべての単回用量投与と複数回用量投与中の適切な時間に採取した。S A D コホート 1 ~ 6 については、化合物 1 A の決定のための尿試料を、投与後 48 時間まで採取した。

【0631】

80 人の被験体を、S A D コホート 1 ~ 6 および 11 A ~ 11 D に登録した。各コホート内で、6 人の被験体を化合物 1 に、2 人の被験体をプラセボに無作為化した。化合物 1 に無作為化された 60 人の被験体全員が投与を完了した。59 人の被験体が試験を完了した。

【0632】

40 人の被験体を、M A D コホート 7 ~ 10 および負荷量コホート 12 に登録した。各コホート内で、6 人の被験体を化合物 1 に、2 人の被験体をプラセボに無作為化した。2 人の被験体 (コホート 7 (50 m g) の 1 人と負荷量コホート 12 の 1 人) は投与を完了しなかった。

【0633】

したがって、P K 分析集団は、S A D 相の 60 人の被験体および M A D 相の 28 人の被験体で構成された。

【0634】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 25: 化合物 1 の試験# 1: 処置法

処置	注入期間 (時間)	頻度	条件
コホート 1-6, 単回用量漸増試験			
10 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
30 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
100 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
200 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
275 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
350 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
コホート 7-10, 複数回用量漸増試験			
50 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	14 日間、1 日 1 回	絶食
150 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	14 日間、1 日 1 回	絶食
300 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	14 日間、1 日 1 回	絶食
600 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	14 日間、1 日 1 回	絶食
コホート 11a-d, 単回用量試験 – 様々な投与レジメン／注入速度の評価			
1000 mg 化合物 1 1/3 時間 IV	3	1 回	絶食
1000 mg 化合物 1 1/2 時間 IV	2	1 回	絶食
1000 mg 化合物 1 1 時間 IV	1	1 回	絶食
1000 mg 化合物 1 1/0.5 時間 IV	0.5	1 回	絶食
コホート 12, 複数回用量試験 – 様々な投与レジメン – 負荷量の評価			
1000 mg の負荷量 +	2	1 日目に 1 日 2 回*	絶食
600 mg の複数回用量	1	2-7 日目に 1 日 1 回	

*注入開始から 9 時間間隔を開ける

【0 6 3 5】

3 時間にわたって 10 mg ~ 350 mg (図 2 の A - B) および 0.5 ~ 3 時間にわたって 1000 mg の単回量の化合物 1 を IV 投与した後に、化合物 1 A の幾何平均血漿濃度の用量相関な増加があった (図 2 の A - B)。C_{max}、AUC_{0-t}、および AUC (i n f) の幾何平均値も投与とともに増加し (表 6 および表 7)、ならびに、C_{max} (3 時間の注入) と AUC (i n f) (すべての注入) V S 投与についての個々の被験体値の両対数グラフは、それぞれ 0.929 ± 0.021 および 1.01 ± 0.020 の勾配、つまりパワーモデルパラメータ b を有する線形であり、100 倍の範囲にわたって用量に比例するか、または線形の PK を示す。

【0 6 3 6】

t_{max} の中央値は、3 時間の注入 (群 1 ~ 6 と 11 A) (表 2 6 と表 2 7) および 0.5 ~ 2 時間の注入 (群 11 B ~ 11 D) (表 7) のための注入時間と一致し、このことは、化合物 1 から化合物 1 A への迅速でほぼ完全な変換を示している。

【0 6 3 7】

注入時間の減少と一致して、コホート 11 (群 11 A ~ 11 D) の注入時間が減少するにつれて、C_{max} が増加した (図 2 A - 2 B および表 7)。AUC (i n f) は投与のみの関数であり、4 つの群にわたって一貫していた (表 7)。

【0 6 3 8】

CL および V_z の幾何平均値は、10 回の単回用量 IV 処置にわたって一貫しており、

$T_{1/2}$ の幾何平均値は39.2～74.9時間の範囲であった（表6および表7）。尿中に未変化化合物1Aの無視できる排泄があり、幾何平均は用量の0.0041%～0.0150%の範囲であった（表6）。

【0639】

【表26】

表26: 健康な被験体に3時間かけて10、30、100、200、275、および350mgの化合物1をIV
注入した後の化合物1AのPKパラメータの要約

パラメータ*	コホート1 10 mg/3 時間	コホート2 30mg/3 時間	コホート3 100 mg/3 時間	コホート4 200mg/3 時間	コホート5 275mg/3 時間	コホート6 350mg/3 時間
C max (ng/mL)	161 [21.6] (6)	477 [13.5] (6)	1,444 [18.5] (6)	2,412 [19.3] (6)	3,964 [23.7] (6)	4,326 [14.0] (6)
T max (時間)	3.00 (6) [3.00-3.00]	3.00 (6) [3.00-3.07]	3.00 (6) [3.00-3.02]	3.00 (6) [2.00-3.15]	3.00 (6) [3.00-3.00]	3.00 (6) [3.00-3.03]
AUC(0-24) (時間 ×ng/mL)	1,536 [26.8] (6)	4,325 [10.5] (6)	14,359 [18.4] (6)	20,748 [20.0] (6)	37,066 [25.5] (6)	38,168 [17.4] (6)
AUC(0-t) (時間 ×ng/mL)	2,379 [27.1] (6)	14,079 [22.2] (6)	47,400 [11.8] (6)	76,000 [27.7] (6)	114,256 [15.6] (6)	153,440 [11.6] (6)
AUC(inf) (時間 ×ng/mL)	4,048 [26.9] (6)	16,645 [34.7] (6)	50,370 [17.85] (6)	83,169 [30.1] (6)	119,740 [15.6] (6)	173,418 [14.1] (6)
λ_z (1/時間)	0.0177[32.9] (6)	0.0114 [39.7] (6)	0.0132 [41.4] (6)	0.0104 [24.3] (6)	0.0143 [33.2] (6)	0.0093 [29.3] (6)
t _{1/2} (時間)	39.2 [32.9] (6)	61.0 [39.7] (6)	52.5 [41.4] (6)	67.0[24.3] (6)	48.6 [33.2] (6)	74.9 [29.3] (6)
CL (mL/時間)	1,890 [26.9] (6)	1,379 [34.7] (6)	1,519 [17.9] (6)	1,840 [30.1] (6)	1,757 [15.6] (6)	1,544 [14.1] (6)
(mL/時間/kg)	27.0 [31.8] (6)	19.6 [24.8] (6)	24.8 [17.3] (6)	25.5 [25.2] (6)	25.0 [12.0] (6)	20.9 [14.6] (6)
V _z (L)	107 [34.7] (6)	121 [16.5] (6)	115 [24.3] (6)	178 [29.8] (6)	123 [33.7] (6)	167 [21.3] (6)
(L/kg)	1.53 [29.4] (6)	1.72 [21.4] (6)	1.88 [28.9] (6)	2.46 [14.2] (6)	1.75 [32.2] (6)	2.26 [24.9] (6)
尿中排泄 量 (μg)	0.314 [82.7] (6)	3.44 [176] (6)	7.60 [23.4] (6)	16.2 [22.3] (6)	19.7 [27.0] (6)	26.4 [26.0] (6)
用量パーセント†	0.0041 [82.7] (6)	0.0150 [176] (6)	0.0099 [23.4] (6)	0.0106 [22.3] (6)	0.0094 [27.0] (6)	0.0099 [26.0] (6)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max}を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

†分子量の差を補正した

【0640】

10

20

30

40

50

【表 27】

表 27: 健康な被験体に 0.5～3 時間かけて 1000mg の化合物 1 を IV 注入した後の化合物 1A の PK パラメータの要約

パラメータ*	コホート II			
	1,000mg / 3 時間	1,000mg / 2 時間	1,000mg / 1 時間	1,000mg / 0.5 時間
C max (ng/mL)	11,946 [28.3] (6)	15,648 [31.0] (6)	20,118 [17.5] (6)	24,892 [07.5] (6)
T max (時間)	3.02 (6) [3.00-3.05]	2.02 (6) [1.50-2.03]	1.02 (6) [1.00-1.18]	0.52 (6) [0.50-1.02]
AUC(0-24) (時間×ng/mL)	117,369 [35.4] (6)	129,978 [38.5] (6)	133,888 [20.4] (6)	131,108 [38.0] (6)
AUC(0-t) (時間×ng/mL)	362,689 [20.3] (6)	476,305 [24.5] (6)	480,944 [7.71] (6)	402,850 [18.2] (6)
AUC(inf) (時間×ng/mL)	400,438 [20.9] (6)	540,759 [26.9] (6)	535,942 [9.24] (6)	433,780 [17.2] (6)
λ_z (1/時間)	0.0125 [38.3] (6)	0.0096 [43.7] (6)	0.0102 [37.6] (6)	0.0125 [47.1] (6)
$t_{1/2}$ (時間)	55.7 [38.3] (6)	72.5 [43.7] (6)	67.7 [37.6] (6)	55.6 [47.1] (6)
CL				
(mL/時間)	1,911 [20.9] (6)	1,415 [26.9] (6)	1,428 [09.2] (6)	1,764 [17.2] (6)
(mL/時間/kg)	25.1 [16.7] (6)	23.2 [28.8] (6)	21.6 [15.6] (6)	24.6 [15.2] (6)
V _z				
(L)	153 [49.0] (6)	153 [49.0] (6)	139 [31.1] (6)	141 [50.1] (6)
(L/kg)	2.02 [39.9] (6)	2.43 [46.3] (6)	2.11 [28.4] (6)	19.7 [40.1] (6)

*中央値(N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

【0641】

QD×14日間、3時間にわたって50、150、300、および600mgの化合物1の複数回用量をIV投与した後に、化合物1Aの幾何平均血漿濃度の用量相関的な増加があった(図3のA-B)。C_{max}およびAUC₀₋₂₄の幾何平均値も投与とともに増加し(表28)、ならびに、定常状態C_{max}(コホート7~10、3時間の注入)とAUC₀₋₂₄(コホート7~10、14日目;コホート12、7日目)VS投与についての個々の被験体値の両対数グラフは、それぞれ1.039±0.031および1.015±0.043の勾配(つまり、パワーモデルパラメータb)を有する線形であり、用量に比例するか、または線形のPKを示す。

【0642】

t_{max} の中央値は、群7~10(表28)の3時間の注入時間と一致していた。CLおよびV_zの幾何平均値は、4つのMAD IVコホート(表28)と負荷レジメンコホート(表29)との間で一貫していた。これらの同じコホートの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、48.0~69.0時間の範囲であった(表28および表29)。

【0643】

1日目のC_{max}またはAUC₀₋₂₄に対する14日目のC_{max}またはAUC₀₋₂₄の比率として推定された化合物1Aの蓄積の中央値は、それぞれ1.96と3.27であり、3時間にわたって化合物1を投与された4つのコホート間で明らかな傾向はなかった。

【0644】

真菌感染症の処置は、できるだけ早く治療を経験することにより最もよく達成される。しかし、定常状態は、図3のA-Bおよび表28に示されるように、個々の被験体の $t_{1/2}$ に応じて、7日目~14日目の間のどこかで到達される。したがって、できるだけ早く定常状態に到達させることを目的として、負荷レジメンを検査した。定常状態にできるだけ早く到達するために、1日目、0時間および9時間での1000mg/2時間×2、その後、2~7日目、600mg/1時間のQDのレジメンを、シミュレーションに基づいて選択した。このレジメンのための幾何平均血漿化合物1Aの濃度は、C_{max}およびAUC₀₋₂₄の幾何平均値と同様に(表29)、4日目までに定常状態に到達するように思

われる（図4のA－B）。負荷レジメンのための7日目の C_{max} および AUC_{0-24} （表29）を、600mg／3時間×14日間、つまり、負荷レジメンなしの14日目の C_{max} および AUC_{0-24} （表28）と比較することにより、2つのコホート間の600mg用量の注入時間の差を考慮に入れた場合の合理的な一致が示される。このことは、できるだけ早く定常状態に到達するという目的を負荷レジメンが満たしていることを示唆する。

【0645】

【表28】

表 28: 健康な被験体に、QD×14日間、3時間かけて50、150、300、および600mgの化合物1をIV注入した後の化合物1AのPKパラメータの要約

パラメータ*	コホート7 50 mg / 3 時間	コホート8 150 mg / 3 時間	コホート9 300 mg / 3 時間	コホート10 600 mg / 3 時間
1 日目				
C_{max} (ng/mL)	669 [20.9] (5)	1,865 [12.4] (6)	3,687 [27.0] (6)	7,572 [15.5] (6)
T_{max} (時間)	3.00 (5)	3.00 (6)	3.00 (6)	3.00 (6)
	[3.00 – 3.00]	[3.00 – 3.02]	[3.00 – 3.00]	[2.00 – 3.02]
$AUC(0-24)$ (時間×ng/mL)	6,388 [21.6] (5)	19,382 [19.7] (6)	37,059 [33.8] (6)	72,679 [10.1] (6)
7 日目				
C_{max} (ng/mL)	1,091 [16.6] (5)	3,090 [8.84] (6)	6,654 [17.6] (6)	14,491 [8.37] (6)
T_{max} (時間)	3.00 (5)	3.00 (6)	3.00 (6)	3.03 (6)
	[3.00 – 3.03]	[3.00 – 3.03]	[2.00 – 3.00]	[2.00 – 3.05]
$AUC(0-24)$ (時間×ng/mL)	17,566 [14.4] (5)	48,682 [9.35] (6)	104,080 [24.3] (6)	217,089 [9.21] (6)
14 日目				
C_{max} (ng/mL)	1,182 [15.4] (5)	3,424 [7.17] (6)	7,523 [15.28] (6)	15,364 [14.3] (6)
T_{max} (時間)	3.00 (5)	3.02 (6)	3.02 (6)	3.00 (6)
		[3.00 – 3.52]	[3.02 – 3.50]	[3.00 – 3.00]
$AUC(0-24)$ (時間×ng/mL)	20,266 [19.5] (5)	51,907 [14.0] (6)	118,362 [24.6] (6)	245,049 [12.1] (6)
λ_z (1/時間)	0.0100 [43.9] (5)	0.0132 [51.4] (5)	0.0131 [30.7] (6)	0.0107 [26.0] (6)
$t_{1/2}$ (時間)	69.0 [43.9] (5)	52.6 [51.4] (5)	53.1 [30.7] (6)	64.8 [26.0] (6)
CL				
(mL/時間)	1,888 [19.5] (5)	2,211 [14.0] (6)	1,939 [24.6] (6)	1,873 [12.1] (6)
(mL/時間/kg)	24.5 [20.0] (5)	27.7 [17.3] (6)	29.0 [15.1] (6)	29.4 [18.8] (6)
V_z				
(L)	188 [34.3] (5)	174 [42.1] (5)	148 [33.5] (6)	175 [16.7] (6)
(L/kg)	2.44 [35.9] (5)	2.17 [36.9] (5)	2.22 [28.5] (6)	2.75 [22.9] (6)

*中央値(N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均[幾何%CV] (N)

【0646】

10

20

30

40

50

【表 29】

表 29: 健康な被験体に、1 日目の 0 時間目および 9 時間目に、2 時間かけて 1000 mg の化合物 1 を、続いて、2～7 日目に、QD×6 日間、1 時間かけて 600 mg の化合物 1 を負荷量レジメンで IV 注入した後の化合物 1A の PK パラメータの要約

パラメータ*	0 時間と 9 時間での 1,000 mg / 2 時間 間 1 日目	600 mg / 1 時間の QD	
		4 日目	7 日目
C max (ng/mL)	15,738 [25.2] (5)	17,863 [11.6] (5)	17,662 [9.14] (5)
T max (時間)	11.0 (5) [11.0– 11.1]	1.00 (5) [1.00– 1.00]	1.00 (5) [0.50– 1.00]
AUC(0-24)(時間×ng/mL)	211,293 [19.9] (5)	219,458 [5.58] (5)	200,790 [13.3] (5)
λ_z (1/時間)	—†	—†	0.0145 [41.4] (4)
$t_{1/2}$ (時間)	—†	—†	48.0 [41.4] (4)
CL	—†	—†	—
(mL/時間)	—†	—†	2,286 [13.3] (5)
(mL/時間/kg)	—†	—†	33.4 [14.4] (5)
Vz	—†	—†	—
(L)	—†	—†	162 [30.8] (4)
(L/kg)	—†	—†	2.27 [34.4] (4)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く 幾何平均 [幾何%CV] (N)

†試験日まで 該当するパラメータなし

【0647】

循環するホスファターゼは、ヒト血液においてリン酸塩プロドラッグ（化合物 1）を活性部分である化合物 1 A に生物変換する役割を果たす。このことは、血漿化合物 1 の濃度－時間データからも明らかである。プロドラッグの濃度が注入の開始後最大 8 時間までに < LOQ であり、プロドラッグの注入の終わりに活性部分の t_{max} が本質的に到達されるため、プロドラッグは迅速に活性部分に変換される。プロドラッグへの曝露は、活性部分への曝露の < 5 % である。PK 分析は、単回用量と複数回用量の両方の後の C_{max} 、 t_{max} 、および AUC_{0-t} の計算に限定された。

【0648】

3 時間にわたって 10 mg ～ 350 mg および 0.5 ～ 3 時間にわたって 1000 mg の単回量の化合物 1 を IV 投与した後に、化合物 1 の幾何平均血漿濃度の用量相関的な増加があった（図 5 の A－B）。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、および AUC_{0-inf} の幾何平均値も、投与とともに増加した（表 10 および表 11）。

【0649】

t_{max} の中央値は通常、おそらくは化合物 1 の化合物 1 A への迅速な変換ゆえに、3 時間の注入（群 1 ～ 6 と 11 A）（表 30 と表 31）およびさらに 0.5 ～ 2 時間の注入（群 11 B ～ 11 D）（表 31）の注入時間よりも短かった。

【0650】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 30: 健康な被験体に、3 時間かけて 10、30、100、200、275、および 350mg の化合物 1 を IV 注入した後の化合物 1 の PK パラメータの要約

パラメータ*	コホート 1 10 mg / 3 時間	コホート 2 30 mg / 3 時間	コホート 3 100 mg / 3 時間	コホート 4 200 mg / 3 時間	コホート 5 275 mg / 3 時間	コホート 6 350 mg / 3 時間
C _{max} (ng/mL)	26.9 [8.46] (6)	92.3 [31.3] (6)	318 [21.9] (6)	634 [28.1] (6)	954 [9.58] (6)	1,185 [39.6] (6)
T _{max} (時間)	2.01 (6) [0.50–3.00]	0.50(6) [0.50–2.00]	2.00(6) [0.50–3.00]	2.00(6) [0.50–4.00]	2.00(6) [0.50–3.00]	2.00(6) [0.50–3.03]
AUC(0-t) (時間 ×ng/mL)	70.5 [8.24] (6)	250 [26.9] (6)	2,426 [10.5] (6)	1,478 [25.2] (6)	2,426 [10.5] (6)	2,952 [27.6] (6)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く 幾何平均[幾何%CV] (N)

10

【 0 6 5 1】

【表 3 1】

表 31: 健康な被験体に 0.5～3 時間かけて 1,000mg の化合物 1 を IV 注入した後の化合物 1 の PK パラメータの要約

パラメータ*	コホート 11			
	1,000 mg / 3 時間	1,000 mg / 2 時間	1,000 mg / 1 時間	1,000 mg / 0.5 時間
C _{max} (ng/mL)	2,913 [10.2] (6)	4,682 [27.3] (6)	9,244 [18.4] (6)	17,686 [17.8] (6)
T _{max} (時間)	2.00 (6) [2.00–3.05]	1.00 (6) [0.50–1.50]	0.54 (6) [0.33–1.02]	0.36 (6) [0.17–0.50]
AUC(0-t) (時間×ng/mL)	8,185 [10.1] (6)	8,078 [29.7] (6)	9,019 [24.4] (6)	8,809 [23.1] (6)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く 幾何平均 [幾何 %CV] (N)

20

30

【 0 6 5 2】

QD×14日間、3 時間にわたって 50、150、300、および 600mg の複数回用量の化合物 1 を IV 投与した後に、化合物 1 の幾何平均血漿濃度において用量相関的な増加があった（図 6 の A–B）。C_{max} および AUC_{0–t} の幾何平均値も投与とともに増加した（表 3 2）。

【 0 6 5 3】

t_{max} の中央値は通常、おそらくは化合物 1 の化合物 1 A への迅速な変換ゆえに、3 時間の注入の注入時間短かった。化合物 1 の化合物 1 A への迅速な変換により、1、7、および 14 日目に、C_{max} および AUC_{0–t} に匹敵する値を有する蓄積は本質的になかった（表 3 2）。このことは、負荷量コホート（コホート 1 2）の 1、4、および 7 日目の比較によっても明らかである（表 3 3 および図 7 の A–B）。

【 0 6 5 4】

40

50

【表 3 2】

表 32: 健康な被験体に、QD×14 日間、3 時間かけて 50、150、300、および 600mg の化合物 1 を IV 注入した後の化合物 1 の PK パラメータの要約

パラメータ*	コホート 7 50 mg / 3 時間	コホート 8 150 mg / 3 時間	コホート 9 300 mg / 3 時間	コホート 10 600 mg / 3 時間
1 日				
C max (ng/mL)	121 [15.2] (5)	401 [26.4] (6)	806 [32.2] (6)	1,919 [13.4] (6)
T max (時間)	2.00 (5)	2.01 (6)	2.00 (6)	1.25 (6)
	[0.50 – 3.00]	[0.50 – 3.00]	[0.50 – 3.00]	[0.50 – 3.00]
AUC(0-24) (時間×ng/mL)	318 [6.92] (5)	1,004 [28.4] (6)	2,159 [28.8] (6)	5,034 [17.1] (6)
7 日				
C max (ng/mL)	97.9 [38.1] (5)	349 [18.0] (6)	731 [19.0] (6)	1,920 [6.05] (6)
T max (時間)	3.00 (5)	3.00 (6)	2.06 (6)	2.51 (6)
	[2.00 – 3.03]	[2.00 – 3.03]	[2.00 – 3.00]	[2.00 – 3.05]
AUC(0-24) (時間×ng/mL)	226 [48.7] (5)	801 [18.6] (6)	1,676 [16.9] (6)	4,455 [7.29] (6)
14 日				
C max (ng/mL)	121 [33.8] (5)	373 [21.2] (6)	863 [29.3] (6)	2,055 [20.9] (6)
T max (時間)	0.50 (5)	0.50 (6)	2.00 (6)	2.00 (6)
	[0.50 – 3.00]	[0.50 – 3.00]	[0.50 – 3.02]	[0.50 – 3.00]
AUC(0-24) (時間×ng/mL)	317 [39.8] (5)	987 [20.0] (6)	2,316 [24.0] (6)	5,511 [17.3] (6)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

【 0 6 5 5】

【表 3 3】

表 33: 健康な被験体に、1 日目の 0 時間目および 9 時間目に、2 時間にわたって 1000 mg の化合物 1 を、続いて、2 日目～7 日目、QD×6 日間、1 時間かけて 600 mg の化合物 1 を負荷量レジメンで IV 注入した後の化合物 1 の PK パラメータの要約

パラメータ*	0 時間と 9 時間での 1,000 mg / 2 時間 間 1 日目	600 mg / 1 時間の QD	
		4 日目	7 日目
C max (ng/mL)	4,881 [20.0] (5)	4,233 [12.5] (5)	4,875 [17.8] (5)
T max (時間)	10.0 (5)	1.00 (5)	1.00 (5)
	[0.50 – 10.1]	[0.50 – 1.00]	[0.50 – 1.00]
AUC(0-t) (時間×ng/mL)	29,819 [11.2] (5)	7,235 [17.0] (5)	5,305 [27.1] (5)

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

†試験日まで該当パラメータなし

【 0 6 5 6】

カンジダ属種、アスペルギルス属種、および処置が困難な希少カビ（シェドスポリウム属種、フザリウム属種、およびムコール目の真菌）に対する臨床有効性の目標化合物 1 A の血漿曝露（AUC₀₋₂₄）を超えた。

【 0 6 5 7】

化合物 1

10

20

30

40

50

【0658】

プロドラッグへの曝露は一時的であり、活性な化合物1Aの曝露の<5%であり、広範なPK分析を妨げた。単回投与および複数回投与後の曝露は、用量相関的に増加した。化合物1Aへの迅速な変換により、複数回投与後の化合物1の蓄積は本質的にない。

【0659】

単回用量－様々な投与レジメン－注入速度の評価

【0660】

全体的なTEAEの発生率

【0661】

合計27人の被験体(84%)が87のTEAEを報告した。これらのうち、1000mg/3時間の群において5人の被験体(83%)が13のTEAEを報告した；1000mg/2時間の群において6人の被験体(100%)が22のTEAEを報告した；1000mg/1時間の群において6人の被験体(100%)が25のTEAEを報告した；および、1000mg/0.5時間の群において6人の被験体(100%)が21のTEAEを報告した。それぞれのプラセボ群(1つの群当たり2人の被験体)におけるTEAEの合計数は0～3の範囲であり、合計4人の被験体(50%)によって報告された。

【0662】

TEAEを報告する被験体の割合は様々な群間で類似していたが、TEAEの数は、より短い注入期間の投与群(1000mg/2時間、1000mg/1時間、および1000mg/0.5時間)と比較して、1000mg/3時間の群においてより少なかった。TEAEの数は、1000mg/2時間、1000mg/1時間、および1000mg/0.5時間の群間で類似していた。

【0663】

複数回用量－様々な投与レジメン－負荷量の評価

【0664】

全体的なTEAEの発生率

【0665】

コホート12における8人の被験体全員(100%)が合計41のTEAEを報告した。これらのうち、負荷量レジメン(1日目に、2回(注入の開始から9時間の間隔において)、2時間の注入による1000mgの化合物1のIV投与+2-7日目に、1時間の注入QDによる600mgの化合物のIV投与)で化合物1を投与された6人の被験体(100%)が38のTEAEを報告し、プラセボを投与された2人の被験体(100%)が3つのTEAEを報告した。

【0666】

実施例2B：

化合物1の試験#2は、一連の単回用量と複数回用量の処置からなる、健康な被験体を対象とする第1相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化の試験であった。単回用量漸増試験(SAD)相では、コホート1aの被験体は、期間Aにおいて単回のIV投与を受け、その後、期間B～Dにおいて増加する単回の経口投与を受けた。コホート1bの被験体は、期間EおよびFにおいて、摂食条件および絶食条件下で単回の経口投与を受けた。コホート2および3の被験体は、薬物間相互作用(DDI)可能性についてのインビボのスクリーンの一部として、コホート4の被験体と同様に、14日間にわたって1日1回、経口投与を受けた。コホート4の被験体全員が化合物1を受けた；したがって、このコホートは非盲検であった。投与コホートは表14に記載される。

【0667】

化合物1および化合物1Aの血漿濃度を決定するための血液試料を、化合物1のすべての単回用量と複数回用量の投与前、および、そのすべての単回用量と複数回用量の投与中の適切な時間に採取した。SADコホート1aおよび1bについては、化合物1Aの決定のための尿試料を、投与後48時間まで採取した。

【0668】

CYP基質血漿濃度の決定のための血液試料を、1日目および15日目の単回量の投与の前、ならびにその投与後0.5、1、2、4、6、8、12、16、24時間に採取した。

【0669】

46人の被験体を本試験に登録した（コホート1aに8人、コホート1bに10人、コホート2および3にそれぞれ8人を登録した）。各コホート内で、2人の被験体をプラセボに、残りの被験体を化合物1に無作為化した。コホート4は12人の被験体からなり、その全員が化合物1を受けた。化合物1に無作為化された38人の被験体全員が試験を完了し、PK分析集団を構成した。

【0670】

【表34】

表 34: 化合物1の試験#2: 処置法

処置	投与経路	頻度	条件
コホート1a, 単回用量漸増試験, クロスオーバーデザイン [4つの用量群の同じ8人の被験体]			
200 mg sd 化合物1	IV	1回	絶食
100 mg sd 化合物1	錠剤	1回	絶食
300 mg sd 化合物1	錠剤	1回	絶食
500 mg sd 化合物1	錠剤	1回	絶食
コホート1b, 単回用量－食事の影響の試験、クロスオーバーデザイン			
400 mg sd 化合物1	錠剤	1回	絶食
400 mg sd 化合物1	錠剤	1回	摂食
コホート2 and 3, 複数回用量漸増試験			
500 mg md 化合物1	錠剤	14日間、1日1回	摂食
1000 mg md 化合物1	錠剤	14日間、1日1回	摂食
コホート4, 薬物間相互作用試験			
500 mg md 化合物1*	経口液剤	14日間、1日1回	摂食

*6 CYP基質(1 mg のミダゾラム, 10 mg のデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物, 50 mg のカフェイン, 20 mg のブプロピオン, 10 mg のオメプラゾール, 10 mg のフルルビプロフェンで構成される)の単回口経用量を、化合物1の初回投与の1日前および化合物1の投与の最終日に投与した。sd=単回用量; md=複数回用量

【0671】

化合物1A

【0672】

100 mg～500 mgの単回量の化合物1を経口投与した後、幾何平均化合物1Aの血漿濃度の用量相関的な増加があった（図8のA－B）。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、および $AUC_{(inf)}$ の幾何平均値も、投与とともに増加し（表35）、ならびに、 C_{max} および $AUC_{(inf)}$ vs. 投与についての個々の被験体値の両対数グラフは、それぞれ 0.935 ± 0.077 および 1.04 ± 0.046 の勾配（つまり、パワーモデルパラメータb）を有する線形であり、用量比例および線形の薬物動態学を示した。 t_{max} の中央値は2.0～3.0時間の範囲であり、4つの経口用量で一貫した範囲であった（表35）。

【0673】

$t_{1/2}$ の幾何平均値は、4つの経口処置で44.9～64.7時間の範囲であり、IV処置では49.1時間であり（表35）、このことは、化合物1の吸収および／または化合物1Aへの変換が化合物1Aの薬物動態学において律速段階ではなかったことを示していた。

【0674】

CL/Fおよび V_z/F の幾何平均値は、4つの経口処置の間で一貫しており（表35）、用量への明らかな依存はなかった。経口投与後の幾何平均 $t_{1/2}$ は、化合物1の試験#1の幾何平均 $t_{1/2}$ （表26-29）に加え、本試験のIV処置の幾何平均 $t_{1/2}$ （49.1時間）とも一致しており（表35）、このことは、化合物1の吸収および/または化合物1Aへの変換が、化合物1Aの薬物動態学において律速段階ではなかったことを示していた。

【0675】

化合物1Aの絶対的経口バイオアベイラビリティは、90.6%~101.2%の範囲であり（表35）、これは、化合物1の本質的に完全な吸収と、化合物1Aへの変換を示していた。結果的に、IV投与後のCLおよび V_z の幾何平均値は、経口投与後のCL/Fおよび V_z/F と一致していた（表35）。

【0676】

経口投与後、尿中に未変化化合物1Aの無視できる排泄があり、幾何平均は、用量の0.009%~0.012%であった（表35）。

【0677】

摂食条件（高脂肪/高カロリー）および絶食条件下で化合物1を投与した後の化合物1Aの幾何平均の血漿濃度（図9のA-B）は同等であった。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、および $AUC_{(inf)}$ の幾何平均値は、食物とともに投与した後にわずかに高かった（表36）。最小二乗幾何平均比（LSGMR）は3つのパラメータすべてで~106%であり、両方のAUCについての関連する90%のCIは、80.00%~125.00%の等価限界（equivalence limits）内であった（表36）。摂食条件下の t_{max} の中央値である3.75時間は、絶食条件下の t_{max} の中央値である2.50時間よりも長かったが、その範囲は匹敵するものであった（表36）。高脂肪/高カロリーの食事とともに化合物1を投与することは、化合物1Aのバイオアベイラビリティに有意な効果がない。

【0678】

【表35】

表35: 絶食条件下で、健康な被験体に3時間かけて200mgの化合物1をIV注入し、100~500mgの化合物1を経口投与した後の化合物1Aの薬物動態パラメータの要約

パラメータ*	コホート 1A				
	200 mg /3時間 IV	100 mg 経口	300 mg 経口	400 mg 経口	500 mg 経口
C_{max} (ng/mL)	2,635 [12.1] (6)	1,302 [22.7] (6)	3,754 [23.9] (6)	4,252 [21.9] (8)	6,407 [21.0] (6)
T_{max} (時間)	3.00 (6) [2.00 - 3.00]	2.00 (6) [2.00 - 4.00]	2.50 (6) [1.00 - 4.00]	2.50 (8) [1.00 - 5.00]	3.00 (6) [2.00 - 4.00]
$AUC_{(0-24)}$ (時間×ng/mL)	24,387 [22.7] (6)	11,757 [29.6] (6)	35,613 [27.3] (6)	39,979 [24.3] (8)	59,001 [25.4] (6)
$AUC_{(0-t)}$ (時間×ng/mL)	86,300 [10.9] (6)	39,049 [14.8] (6)	118,208 [12.1] (6)	170,191 [16.4] (8)	196,804 [17.6] (6)
$AUC_{(inf)}$ (時間×ng/mL)	87,530 [9.85] (6)	39,644 [13.4] (6)	122,230 [10.1] (6)	177,134 [15.8] (8)	204,624 [13.7] (4)
λ_z (1/時間)	0.0141 [28.9] (6)	0.0140 [27.7] (6)	0.0132 [35.2] (6)	0.0107 [29.0] (8)	0.0154 [32.6] (4)
$t_{1/2}$ (時間)	49.1 [28.9] (6)	49.5 [27.7] (6)	52.5 [35.2] (6)	64.7 [29.0] (8)	44.9 [32.6] (4)
CL or CL/F†					
(mL/時間)	1,748 [9.85] (6)	1,930 [13.4] (6)	1,878 [10.1] (6)	1,728 [15.8] (8)	1,870 [13.7] (4)
(mL/時間/kg)	22.6 [8.41] (6)	25.0 [8.93] (6)	24.3 [4.41] (6)	25.1 [12.2] (8)	25.1 [13.3] (4)
V_z or V_z/F ‡					
(L)	124 [37.5] (6)	138 [41.2] (6)	142 [45.7] (6)	161 [35.1] (8)	121 [44.1] (4)
(L/kg)	1.60 [28.7] (6)	1.78 [32.2] (6)	1.84 [35.6] (6)	2.35 [26.5] (8)	1.62 [34.5] (4)
尿中排泄量 (ng)	15,783 [38.9] (6)	8,564 [29.2] (6)	27,075 [26.7] (6)	36,258 [26.2] (8)	34,200 [22.8] (6)
用量パーセント	0.010 [38.9] (6)	0.011 [29.2] (6)	0.012 [26.7] (6)	0.012 [26.2] (8)	0.009 [22.8] (6)
F (%)‡	—	90.6	93.1	101.2	93.5

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

†CL および V_z は IV 処置に適用され、CL/F および V_z/F は経口処置に適用される。

‡用量の差を補正した

10

20

30

40

50

【0679】

【表36】

表36: 絶食および摂食条件下での、健康な被験体への400mgの化合物1の経口投与後の化合物1Aの薬物動態パラメータの要約および統計的比較

パラメータ* 信頼区間	コホート 1B — 400 mg		幾何平均率	90% 信頼区間
	摂食	絶食		
C _{max} (ng/mL)	4,252 [21.9] (8)	4,520 [35.3] (8)	106.29	90.05 – 125.46
T _{max} (時間)	2.50 (8) [1.00 – 5.00]	3.75 (8) [2.00 – 5.00]		
AUC(0-24) (時間×ng/mL)	39,979 [24.3] (8)	43,597 [22.5] (8)		
AUC(0-t) (時間×ng/mL)	170,191 [16.4] (8)	180,401 [14.4] (8)	106.00	101.09 – 111.15
AUC(inf) (時間×ng/mL)	177,134 [15.8] (8)	188,027 [14.6] (8)	106.15	101.44 – 111.08
λ _z (1/時間)	0.0107 [29.0] (8)	0.0103 [24.2] (8)		
t _{1/2} (時間)	64.7 [29.0] (8)	67.5 [24.2] (8)		
CL/F				
(mL/時間)	1,728 [15.8] (8)	1,628 [14.6] (8)		
(mL/時間/kg)	25.1 [12.2] (8)	23.7 [15.2] (8)		
V _z /F				
(L)	161 [35.1] (8)	159 [25.6] (8)		
(L/kg)	2.35 [26.5] (8)	2.30 [20.9] (8)		
尿中排泄量 (ng)	36,258 [26.2] (8)	39,181 [37.1] (8)		
用量パーセント	0.012 [26.2] (8)	0.013 [37.1] (8)		
F (%)†	101.2	107.4		

*中央値 (N) [範囲]が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

†用量の補正後、IV 処置に対する幾何平均 AUC_(inf) の比

【0680】

QD×14日間、500mgおよび1000mgの用量の化合物1を経口投与した後、化合物1Aの幾何平均の血漿濃度に用量相関的な増加があり、500mgをQDで投与された2つのコホートで同等の値であった（図10のA-B）。

【0681】

1、7、および14日目に、C_{max}およびAUC₀₋₂₄の幾何平均値のおよそ2倍の増加があり、複数回投与後、用量に比例する薬物動態学を示唆していた。500mgを投与したコホートの1日目のC_{max}およびAUC₀₋₂₄の幾何平均値（表37）と、本試験のSAD部分における、期間D、コホート1Aの幾何平均値（表35）とに関して、良好な一致があった。

【0682】

t_{max}の中央値は、投与および試験日数にわたって2.00～3.00時間の範囲であったが、重複する範囲があり（表37）、継続的な投与による明らかな変化を示唆しなかった。幾何平均t_{1/2}と同様に、CL/FおよびV_z/Fの幾何平均は、3つのコホートにわたって一貫しており、そのすべてが本試験のSAD部分で観察されたものと一致していた（表37）。

【0683】

14日目のC_{max}およびAUC₀₋₂₄対1日目のC_{max}およびAUC₀₋₂₄の比として推定される化合物1Aの蓄積の中央値は、それぞれ1.99と2.95であり、3つのコホート間で明らかな傾向はなかった。

【0684】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 37: 摂食条件下での、健康な被験体への QD×14 日間、500mg および 1000mg の経口投与後の化合物 1A の薬物動態パラメータの要約

	コホート 2	コホート 3	コホート 4
	500 mg	1000 mg	500 mg
パラメータ*	錠剤	錠剤	経口液剤
1 日目			
C max (ng/mL)	6,176 [24.4] (6)	10,589 [14.2] (6)	5,854 [27.2] (12)
T max (時間)	4.00 (6)	4.50 (6)	2.00 (12)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (時間 ×ng/mL)	50,735 [16.8] (6)	118,823 [15.0] (6)	56,713 [31.2] (12)
7 日目			
C max (ng/mL)	10,876 [12.1] (6)	21,332 [15.0] (6)	10,421 [16.5] (12)
T max (時間)	3.76 (6)	4.00 (6)	2.00 (12)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (時間 ×ng/mL)	154,461 [8.93] (6)	315,557 [17.3] (6)	139,957 [17.2] (12)
14 日目			
C max (ng/mL)	11,959 [14.7] (6)	21,275 [13.4] (6)	12,297 [14.9] (12)
T max (時間)	3.75 (6)	3.77 (6)	1.00 (12)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (時間 ×ng/mL)	191,382 [9.03] (6)	325,842 [16.8] (6)	152,550 [11.7] (12)
λ _z (1/時間)	0.0094 [18.5] (6)	0.0132 [25.0] (6)	0.0125 [34.7] (10)
T _{1/2} (時間)	73.4 [18.5] (6)	52.6 [25.0] (6)	55.4 [34.7] (10)
CL			
(mL/時間)	1,999 [9.03] (6)	2,348 [16.8] (6)	2,508 [11.7] (12)
(mL/時間/kg)	27.7 [14.5] (6)	34.9 [11.1] (6)	33.3 [13.1] (12)
V_z			
(L)	212 [23.3] (6)	178 [23.7] (6)	193 [37.2] (10)
(L/kg)	2.93 [10.2] (6)	2.65 [17.1] (6)	2.61 [40.5] (10)

*中央値 (N) [範囲] が報告される t_{max} を除く幾何平均 [幾何 %CV] (N)

【0 6 8 5】

化合物 1

【0 6 8 6】

プロドラッグ化合物 1 の血漿濃度は、I V 注入後 4 時間まで $\geq$ LOQ であった（コホート 1 A、期間 A）。経口処置の場合、1 つの試料だけが $\geq$ LOQ であり（0.57 ng/mL、コホート 1 A、期間 D、500 mg の単回用量、被験体 # 01、2 時間）、化合物 1 の化合物 1 A への迅速な変換を示した。結果的に、P K 分析は化合物 1 では実行可能ではなかった。

【0 6 8 7】

試験間の結果の比較

【0 6 8 8】

200 mg / 3 時間の化合物 1 の I V 用量を、化合物 1 の試験 # 1（コホート 4）および化合物 1 の試験 # 2（コホート 1 A）の両方において投与した。表 2 6（試験 # 1）と表 3 5（試験 # 2）の比較は、両方のコホート / 試験に関する化合物 1 A のすべての P K パラメータについて同等の幾何平均値を示し、試験および被験体の群にわたって P K の一貫性を示した。

【0 6 8 9】

化合物 1 A の絶対的経口バイオアベイラビリティは、90.6%～101.2%の範囲であり、化合物 1 の本質的に完全な吸収と化合物 1 A への変換を示した。結果的に、I V 投与後の C L および V_z の幾何平均値（表 26-29 および表 35）は、経口投与後の C L / F および V_z / F （表 35-37）と一致した。幾何平均 $t_{1/2}$ はまた、用量または投与経路のいずれかにも依存しなかった。

【0690】

データは、広範囲の単回投与および複数回投与にわたる化合物 1 の I V 投与および経口投与後の、化合物 1 A の P K の一貫性を示す。

【0691】

安全性

化合物 1 の臨床開発プログラムは、健康な男女の被験体のための化合物 1 に関して新しく生み出された安全性プロファイルを提供する。安全性データは、これらの完了した試験において、処置下で発現した事象に焦点をあてる。

【0692】

健康な被験体において、I V 注入によって、ならびに、経口的に投与された化合物 1 の単回用量と複数回用量の安全性、容認性、および P K を、2 つの第 1 相試験（試験 # 1 と試験 # 2）で評価した。

【0693】

化合物 1 の単回および複数回の I V 投与および経口投与はすべて、高い容認性が認められた。より速い注入（単回量：2、1、および 0.5 時間、ならびに複数回投与：1 時間）は安全で、高い容認性が認められた。1 日目に 2 回投与された 1000 mg の負荷量（2 時間の注入を介して、注入の開始から 9 時間間隔をあける）は安全で、高い容認性が認められた。化合物 1 群およびプラセボ群の両方において低頻度で、中程度の事象が報告され、重度または非常に重度の T E A E あるいは S A E は報告されず、ならびに、処置関連 T E A E による中止はなかった。T E A E または検査安全性試験の結果は、用量漸増を防いだ演繹的規則（*p r i o r i r u l e s*）のいずれも満たさなかった。用量制限毒性は観察されず、これらの試験で最大耐量（M T D）は決定されなかった／到達しなかった。

【0694】

一般的に、両方の試験にける T E A E プロファイルは類似していた。すべての処置群にわたって最も頻繁に報告された T E A E は、神経系異常、胃腸障害、および一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類内にあった。

【0695】

試験 # 1 では、14 日間連続して、1 日 1 回、最大 600 mg の化合物 1 の複数回の I V 用量は、大半の被験体で高い容認性が認められた；しかし、その用量が 300 mg から 600 mg に増加すると、消化器系および神経系の異常に関連する T E A E の総数が増大した。しかし、A E の頻度が増加しても、これらの A E は、重症度においてほとんどの場合軽症であり、介入を必要としなかった。試験 # 2 では、14 日間連続して、1 日 1 回、500 mg および 1000 mg の化合物 1 の複数回の経口用量は、大半の被験体で高い容認性が認められた；しかし、化合物 1 の経口用量が 500 mg から 1000 mg に増加すると、中程度の T E A E（主に胃腸障害と関連するもの）の数が増加した。600 mg の I V 投与群と同様に、A E の頻度が増加しても、これらの A E は重症度においてほとんどの場合軽症であり、介入を必要としなかった。試験 # 2 では、単回用量、クロスオーバー、食事の影響のコホート、摂食条件下の投与は、消化器系異常（悪心、嘔吐）ならびに神経系異常（頭痛、疲労）に関連する T E A E を減少させることにより、容認性を改善した。注入部位ならびに血液サンプリングカテーテルと関連する一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類内の T E A E の大半が、プラセボ群と化合物 1 群の両方における被験体により、静脈内 M A D コホートで報告された。4 つの M A D 試験 # 1 のコホートでは、プラセボ群の被験体の 75%と比較して、被験体の 17%～83%が注入部位に関連する T E A E を報告した。4 つの M A D 試験 # 1 のコホートでは、被験体の 17%～33%が、プラセボ群の被験体の 25%と比較して、血液サンプリングカテーテルに関連する

10

20

30

40

50

ＴＥＡＥを報告した。

【０６９６】

両方の試験にわたって、基本語によって最も頻繁に報告された、治験薬に関連すると考えられるＴＥＡＥは、悪心、頭痛、嘔吐、およびめまいであった。

【０６９７】

試験＃２は主に、健康な被験体において、化合物１の経口用量の安全性、容認性、およびＰＫプロファイルと、その活性部分である化合物１Ａとを評価するように設計された。加えて、化合物１の絶対的経口バイオアベイラビリティ、容認性およびＰＫに対する食事の影響、ならびに薬物間相互作用可能性を評価した。

【０６９８】

化合物１の用量はすべて安全で、高い容認性が認められた。ＴＥＡＥの大半が軽症であり、一時的なものであり、介入なしに回復した。ＤＬＴは観察されず、ＴＥＡＥも実験室の安全性試験結果も、用量漸増を防いだ演繹的規則のいずれも満たさなかった。この試験で、ＭＴＤは決定されなかった／到達しなかった。

【０６９９】

２００ｍｇの化合物１の単回のＩＶ投与および１００ｍｇ～５００ｍｇの用量範囲の単回の経口投与は、健康な男女の被験体群で高い容認性が認められた。

【０７００】

１４日間連続して１日１回投与された５００ｍｇおよび１０００ｍｇの複数回の経口用量は、健康な男女の被験体群で高い容認性が認められた。しかし、化合物１の用量を５００ｍｇから１０００ｍｇに増加させると、中程度のＴＥＡＥ（主に胃腸障害に関連する）の数が増加した。

【０７０１】

基本語（ＰＴ）によって最も頻繁に報告されたＴＥＡＥは、悪心、頭痛、嘔吐、および疲労であり、化合物１の複数回投与後には嘔吐および疲労が主に報告された。

【０７０２】

摂食状態下での投与は、消化器系異常および神経系異常に関連するＴＥＡＥを減少させることにより、容認性を改善するように思われた。

【０７０３】

この試験中に報告された死亡またはＳＡＥはなく、ＡＥによる中止はなかった。臨床検査室、バイタルサイン、ＥＣＧ、身体診察、および体重に関する臨床的に有意な知見はなかった。

【０７０４】

薬物動態学

絶食状態下での単回用量漸増試験

【０７０５】

プロドラッグ（化合物１）の血漿濃度は、ＩＶ注入後たった４時間まで $\geq$ ＬＯＱであり、経口処置では１つの試料のみが $\geq$ ＬＯＱであり、化合物１の化合物１Ａへの迅速な変換を示した。結果的に、ＰＫ分析は化合物１では実行可能ではなかった。

【０７０６】

１００ｍｇ～５００ｍｇの用量の化合物１を経口投与した後に、化合物１Ａの幾何平均血漿濃度ならびに C_{max} 、 AUC_{0-t} 、および $AUC_{0-\infty}$ の値が、用量に比例して増加した。 t_{max} の中央値は２．０～３．０時間の範囲であり、４つの経口用量で一貫した範囲であった。

【０７０７】

$T_{1/2}$ の化合物１Ａの幾何平均値は、４つの経口処置で４４．９～６４．７時間の範囲であり、ＩＶ処置で４９．１時間であり、化合物１の吸収および／または化合物１Ａへの変換が化合物１Ａの薬物動態学において律速段階ではなかったことを示した。化合物１Ａの絶対的経口バイオアベイラビリティは９０．６％～１０１．２％の範囲であり、このことは、化合物１の本質的に完全な吸収と化合物１Ａへの変換を示していた。尿中に未変化

10

20

30

40

50

化合物 1 A の無視できる排泄があり、幾何平均は用量の 0.009%~0.012%であった。

【0708】

バイオアベイラビリティに対する食事の影響

【0709】

高脂肪／高カロリーの食事とともに化合物 1 を投与することは、化合物 1 A への曝露に有意な効果がない。

【0710】

複数回用量漸増試験

【0711】

14 日間にわたって 1 日 1 回、500mg および 1000mg の用量の化合物 1 を投与した後、1、7、および 14 日目に化合物 1 A の幾何平均血漿濃度と、化合物 1 A の C_{max} および AUC_{0-24} 幾何平均値とにおいて、用量に比例する増加があった。化合物 1 A の t_{max} の中央値は、用量および試験日数にわたって 1~4.5 時間の範囲であったが、重複する範囲があり、継続的な投与による明らかな変化を示唆しなかった。

【0712】

化合物 1 A の幾何平均 $T_{1/2}$ は、3 つのコホートにわたって一貫しており、本試験の S A D 相で観察された値と一致していた。14 日目の C_{max} および AUC_{0-24} と、1 日目の C_{max} および AUC_{0-24} の比として推定された化合物 1 A の蓄積は、3 つのコホートの間で一貫していた。 C_{max} および AUC_{0-24} に基づいた蓄積比の中央値は、それぞれ 1.99 および 2.95 であった。

【0713】

単回用量漸増試験

【0714】

全体的な T E A E の発生率

【0715】

合計 6 人の被験体 (75%) が 15 の T E A E を報告した。これらのうち、3 人の被験体 (50%) が、200mg の s d I V 化合物 1 の処置期間に 3 つの T E A E を報告した；2 人の被験体 (33%) が、100mg の s d 経口の化合物 1 の処置期間に 2 つの T E A E を報告した；3 人の被験体 (50%) が、300mg の s d 経口の化合物 1 の処置期間に 6 つの T E A E を報告した；および、1 人の被験体 (17%) が、500mg の s d 経口の化合物 1 の処置期間に 1 つの T E A E を報告した。ループされたプラセボ s d 経口の処置期間に、1 人の被験体 (50%) が 3 つの T E A E を報告し、プラセボ s d I V 処置期間に T E A E を報告した被験体はいなかった。

【0716】

複数回用量漸増試験

【0717】

全体的な T E A E の発生率

【0718】

合計 14 人の被験体 (88%) が 155 の T E A E を報告した。1000mg の m d 経口の化合物 1 群では、6 人の被験体 (100%) が 119 の T E A E を報告した；500mg の m d 経口の化合物 1 群では、5 人の被験体 (83%) が 24 の T E A E を報告した；プールされたプラセボ群では、3 人の被験体 (75%) が 12 の T E A E を報告した。

【0719】

全体的に見て、化合物 1 の用量が 500mg の m d から 1000mg の m d に増加すると、T E A E を報告する被験体の割合および T E A E の数が増加した。

【0720】

実施例 3：標準治療の抗真菌剤処置への耐性が疑われる患者を含む、侵襲性カンジダ症の有無に関わらずカンジダ血症を有する非好中球減少患者における、化合物 1 の有効性および安全性を評価するための非盲検の試験

10

20

30

40

50

特に、造血幹細胞と実質器官の移植レシピエントなどの、免疫無防備状態の患者（感染症を発症させる特定のリスクがあり、処置が複雑になる可能性がある患者）の数の増加により、改善されたIFDの処置へのニーズは高いままである。カンジダ属とアスペルギルス属の種は、これらの患者の真菌病の2つの主要な原因と認められるが、他の新たに出現してきた真菌、例えば、非C. アルビカンス（例えば、C. グラブラータおよびC. アウリス）、フザリウム属種、シェドスポリウム属種、ならびにムコール目の真菌は、これらの感染症を管理するための新しくより良い策を見つける必要性に寄与している。既存の抗真菌剤は使いにくい場合があり、容認性が低いことが多く、または薬剤耐性の真菌株の増加によりますます効果がなくなっている。

【0721】

健康な被験体におけるIV注入によっておよび経口（PO）により投与された化合物1の単回用量および複数回用量の安全性、容認性、およびPKを、2つの第1相試験（化合物1の試験#1と化合物1の試験#2）で試験した。化合物1の試験#1は、健康な被験体におけるIV注入によって投与された化合物1の単回用量と複数回用量の安全性、容認性、およびPKを調べるための、ヒト初回（FIH）第1相、無作為化、プラセボ対照試験であった。この試験についての最終の臨床研究報告書が出された。重度なSAEまたはSAEは報告されず、有害事象のほとんどが軽度であり、一時的なものであり、介入なしで回復した。実験室の安全性試験のベースラインから臨床的に関連する変化はなかった。0時点～無限大時のAUC（AUC_{inf}）およびC_{max}は、線形で、用量に比例する。化合物1の投与はすべて安全で、高い容認性が認められ、および、TEAEの大半が軽症であり、一時的なものであり、介入なしで回復した。3時間の注入で、最大350mgの化合物1の単回のIV用量と、0.5、1、2、および3時間の注入で、1000mgの単回のIV用量は、高い容認性が認められた。より短い注入期間（つまり、0.5～2時間にわたって1000mg）は、3時間の注入期間と比較して同様の容認性を有するように思われた。14日間連続して1日1回（QD）、最大600mgの化合物1の複数回のIV用量は、大半の被験体で高い容認性が認められた；しかし、用量を300mgから600mgに増加すると、胃腸（GI）の異常および神経系異常に関連するTEAEの総数が増加した。1日目に1日2回（BID）投与された1000mgの負荷量と、それに続く、6日間連続した600mgのQDの維持量は、高い容認性が認められた。化合物1の試験#2は、化合物1の単回および複数回のPO用量の安全性、容認性、およびPKを調べるための、ならびに、化合物1の絶対バイオアベイラビリティ、化合物1に対する食事の影響、および化合物1のDDI可能性を調べるための、第1相、無作為化、プラセボ対照試験であった。この試験についての最終の臨床研究報告書が出された。重度のSAEまたはSAEは報告されず、有害事象のほとんどが軽度であり、一時的であり、介入なしで回復した。実験室の安全性試験のベースラインから臨床的に関連する変化はなかった。AUC_{inf}およびC_{max}は線形で、用量に比例する。化合物1Aの曝露（400mgの単回用量）のPKに対する食事の影響はなかった。コホート3（1000mg、14日間のQD）では、有害事象を報告する被験体の数が増加した；しかし、報告された事象の強度は、複数回用量では増大しなかった。化合物1の投与はすべて安全で、高い容認性が認められ、および、TEAEの大半が軽症であり、一時的なものであり、介入なしで回復した。200mgの化合物1の単回のIV用量と、500mg～1000mgの用量範囲の単回のPO用量は、高い容認性が認められた。14日間連続してQD投与された化合物1の500mgおよび1000mgの複数回のPO用量は、大半の被験体で高い容認性が認められた；しかし、化合物1のPO用量を500mgから1000mgに増大すると、中程度のTEAE（主にGI障害に関連するもの）の数が増加した。摂食状態下の投与は、GI異常（悪心、嘔吐）および神経系異常（頭痛、疲労）に関連するTEAEを減少させることにより、容認性を改善した。本試験中に報告された死亡やSAEはなく、有害事象による中止もなかった。実験室の安全性試験、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体診察、または重量に関する臨床的に有意な知見はなかった。DLTは観察されなかった。TEAEまたは実験室の安全性試験は、用量漸増を妨げる基準のいずれも満たさなかった。

10

20

30

40

50

M T Dはこの試験で到達されなかった。本試験に参加している患者は、真菌病の処置に関する規制当局の承認なしに臨床開発中の薬物を受ける。1 0 0 0 m g の I V B I D の濃度での化合物 1 を 1 日目に投与し、6 0 0 m g の I V Q D を 2 日目から 3 日目に投与し、その後、続いて 6 0 0 m g の I V または 7 0 0 m g の P O を治験薬処置期間にわたって投与する。この処置は、標準治療（S O C）処置が治療有効性を示さないか、または制限された治療有効性を示す場合、特定の耐性の真菌病に対して S O C 療法を上回る利点を有する可能性がある。

【 0 7 2 2 】

主目的

この試験の主目的は、S O C 抗真菌剤処置への耐性が疑われるか、または確認された患者を含み得る、カンジダ血症を有する 1 8 ～ 8 0 歳（包括的）の成人の非好中球減少患者の処置のための化合物 1 の有効性および安全性を評価することである。

【 0 7 2 3 】

二次目的

この研究の二次目的は以下のとおりである。

- ・血液培養が初めて陰性になるまでの時間を評価する。
- ・治験薬投与の終了（E O S T）時、抗真菌剤処置の終了（E O T）時、および E O T の 2 週間後と 4 週間後に、菌類学的アウトカムを有する患者の割合を評価する。
- ・E O T 時、および E O T の 2 週間後と 4 週間後に処置が成功した患者の割合を評価する。
- ・試験 3 0 日目での全生存期間を評価する。
- ・T E A E を有する患者の数を含む、安全パラメータを評価する。
- ・化合物 1 の P K パラメータを評価する。

【 0 7 2 4 】

研究設計の要約

これは、1 8 ～ 8 0 歳（包括的）の非好中球減少患者において、抗真菌剤耐性が疑われるか、または確認されたカンジダ血症を含むカンジダ血症の一次処置のための化合物 1 の有効性および安全性を評価するための、多施設、非盲検、非比較、単一群試験である。抗真菌剤耐性のカンジダ血症が疑われることで十分であり、後の文書化された耐性は登録には必要ない。治験薬投与期間は、最大 1 4 日間（負荷量 [試験 1 日目] を含む）になる。1 4 日間の治験薬治療の完了後に、標準的治療法ガイドラインに従ってカンジダ血症の処置を完了するためにさらなる抗真菌剤処置の必要が示される場合、さらに最大 7 日間にわたって、フルコナゾール（感受性結果により、代替的な抗真菌剤治療が正当化されない限り）を開始する場合がある。E O T 後に 4 週間（+ 4 日）のフォローアップ期間がある。試験への参加期間の合計は、最大およそ 7 . 5 週間（スクリーニング期間 [ベースライン前 ≤ 9 6 時間] を含む）である。

【 0 7 2 5 】

血液培養あるいは正の迅速な診断法で同定された酵母を有する患者は、本試験に許可され、スクリーニングに適格である。試験への登録が検討されるためには、患者は、カンジダ血症の診断のための少なくとも 1 回の血液検査の結果、カンジダ属種（または、カンジダ属であると疑われる酵母）が陽性でなければならない。カンジダ属であると疑われる酵母を示す血液培養が陽性である患者は、投与前に確認された陽性の血液培養からカンジダ属種が同定されていなければならない。スクリーニングとベースライン手順および化合物 1 治験薬の開始を、カンジダ属種の培養陽性または迅速な診断テストのための S O C 血液試料を採取した時間から 9 6 時間以内に開始する。初回投与前 9 6 時間以内にカンジダ血症の現在のエピソードを処置するための、承認された用量での全身的な抗真菌剤による 2 日間（> 4 8 時間）相当の前処置を受けた患者は、除外される。しかし、投与された特定の抗真菌剤に耐性を示すと証明されたカンジダ感染症患者は、≤ 5 日（≤ 1 2 0 時間）相当の前処置を受けていてもよい（感受性試験の結果が登録前に必要である）。

【 0 7 2 6 】

初回投与前 96 時間以内にカンジダ血症の現在のエピソードを処置するために、承認された用量での全身的な抗真菌剤による 2 日間 (> 48 時間) 相当の前処置を受けた患者は、除外される。しかし、投与された特定の抗真菌剤に耐性を示すと証明されたカンジダ感染症患者は、 ≤ 5 日 (≤ 120 時間) 相当の前処置を受けてもよい (感受性試験の結果が登録前に必要である)。

【0727】

試験の 1 日目に (または、夜に開始された場合は最初の 24 時間にわたって)、1000 mg の化合物 1 の負荷量を、IV 注入 BID によって、3 時間かけて投与する。治験薬の試験の 2 日目および 3 日目に、600 mg の化合物 1 の維持量を、IV 注入 QD によって、3 時間にわたって投与する。試験 4 日目以降、化合物 1 の維持量を、600 mg の化合物 1 の 3 時間かけた IV 注入 QD として、または、700 mg の化合物 1 の PO QD として投与する。最低 3 日間の IV 化合物 1 を完了しており、試験責任医師によって決定されるように臨床的に安定しており、錠剤を飲み込むことができ、および、直近の血液培養の 48 時間後に起炎菌のさらなる成長を有していない患者は、試験 4 日目以降に IV 投与から PO 投与に切り替えることができる。治験薬は最大 14 日間投与される。試験責任医師の裁量で、より長い期間の抗真菌剤治療を必要とする患者は、カンジダ症の処置のための IDSA 標準的治療法ガイドラインに準拠するために、フルコナゾール (感受性結果により、代替的な抗真菌剤治療が正当化されない限り) に切り替えられる。カンジダ属種の血流感染を、治験薬処置中に毎日の血液培養によって、2 回の連続する血液培養が陰性になるまでモニタリングし、ならびに、EOST 時、EOT 時、および EOT の 2 週間後と 4 週間後、または早期中止時にモニタリングする。同時に採取された血液試料を、ベースライン時に T2 磁気共鳴 (T2MR) アッセイによって、カンジダ属試験のために採取するか、または治験薬処置中、および EOST または早期中止時に採取する。他の部位におけるカンジダ血症感染の部位と程度を評価するために、他の培養、病理組織診断、および画像試験が、臨床的に示されるように実施され、その結果は電子症例報告書 (eCRF) に記録されるべきである。血管内カテーテル、血管内装置、および、該当する場合、任意のドレインの管理を、関連する微生物学結果を含めて記録する。試験期間を通じて、安全性について患者をモニタリングする。

【0728】

PK の血漿試料 (化合物 1 [プロドラッグ] と化合物 1A [活性部分]) を、ベースライン時 (投与前)、治験薬処置中に週に 2 回、EOST 時、EOT 時、EOT 後 2 週間、または早期中止時に採取する。(1, 3) - β - D - グルカンレベルの血清試料を、ベースライン時 (投与前) および EOST 時、または早期中止 (該当する場合) に採取する。

【0729】

処置アウトカムの評価を、EOST 時、EOT 時、および EOT の 2 週間後と 4 週間後に、または早期中止時に評価した。試験の終了は、試験の最後の患者の最後の来院の後に起こる。

適応：抵抗性の抗真菌剤抵抗性のカンジダ血症であると疑われるか、または確認された患者を含む、カンジダ血症を有する非好中球減少患者の処置。

【0730】

個体群：

本試験は、新たにカンジダ血症と診断された (カンジダ属種の血液検査で陽性) 18 ~ 80 歳 (包括的) の男女の患者を登録する。

包含基準：

患者は、試験エントリーへの資格を有するために、以下の基準をすべて満たさなければならない。

1. 18 ~ 80 歳 (包括的) の男性または女性であること、
2. 投与の 96 時間以内に採取された血液試料に基づいて、以下 a または b により、カンジダ血症であると新たに診断されていること、

a. 少なくとも 1 つの SOC の全身的な抗真菌剤に耐性があると疑われる (試験責

10

20

30

40

50

任医師の見解において)か、または実証されたカンジダ属種を含む、カンジダ属種の陽性の血液培養、または、

b. カンジダ感染のための、スポンサーにより承認された迅速な診断の血液検査の陽性結果(適格性評価を開始するために迅速な診断テストを使用してもよいが、後の確証的な血液培養が化合物1の投与前に必要となる)。

3. 既存の血管内カテーテルを除去し、置き換えることが可能であること(必要な場合)。

【0731】

投与基準

患者は、投与を開始するために以下の基準を満たさなければならない。

1. カンジダ血症の確定診断

2. カンジダ血症の現在のエピソードを処置するための承認された用量での全身的な抗真菌剤による ≤ 2 日(≤ 48 時間)相当の前処置を受けたか、または、投与された特定の前の抗真菌剤に耐性があると実証されたカンジダ属種によって引き起こされたカンジダ血症の ≤ 5 日(≤ 120 時間)相当の前処置を受けた。

【0732】

処置群

試験2日目および試験3日目に、患者全員に、 1000mg の化合物1の負荷量をBIDで投与し、その後、 600mg の化合物1の維持量QDを投与する。試験4日目以降に、化合物1の維持量を、 600mg の化合物1、IV注入、3時間、QDとして投与するか、または、PO投与の基準が満たされる場合、 700mg のPO QDに切り替えることができる。

【0733】

用量

PK-PD試験では、免疫無防備状態のマウスを、カンジダ属の3つの種(C. アルビカンス、C. グラブラータ、またはC. アウリス)のうちの1つに感染させ、動物の複数の群に、異なる用量分割(dose fractionations)で化合物1を投与した。AUC/MIC比を、腎臓における真菌量(コロニー形成単位[CFU])によって評価されるように、抗真菌剤の有効性と最もよく相関したPK-PD変数であると決定した。試験された各カンジダ属種について、目標達成確率(PTA)の可能性を個別に計算した。PTAの計算には、静止エンドポイント(stasis endpoint)での化合物1Aを含まない薬物のAUCレベルを、試験されたカンジダ属種の各々の生物の90%の成長を阻害するために必要なMIC(MIC₉₀)で割った値を用いた。AUCレベルを、第1相のPKデータから主に導き出した集団PKモデルから推定した。静止エンドポイントを、評価のエンドポイント(つまり、C. アルビカンスで24時間; C. グラブラータとC. アウリスで96時間)でのCFUと比較した、化合物1の投与の直前のCFUでのカンジダ属種の量として定義した。試験されたカンジダ株のMICデータを、最近の監視データから得た。本試験で使用される投与レジメンにおける監視データおよび予測される曝露からのMIC₉₀とともに、静止エンドポイントでのAUCを使用して、試験された3つのカンジダ属種のPTAが、およそ100%であることが示された。さらに、感受性分析を実施して、PKパラメータの増加した可変性およびより高いカンジダ属種のMIC₉₀値を含む様々なシナリオでPTAを評価した。両方のシナリオでは、PTAは $> 90\%$ のままであった。

【0734】

健康な被験体における2回の第1相試験では、化合物1のIVおよびPO用製剤は、安全で、高い容認性が認められた。TEAEの大半が軽症であり、一時的なものであり、介入なしで回復した。DLTは観察されなかった。具体的に、FIH第1相臨床試験では、1日目の 1000mg の化合物1の負荷量(IV、2時間の注入BID)と、それに続く、2~7日目までの 600mg の化合物1の維持量(IV、1時間の注入QD)は、安全で、高い容認性が認められた。このIV用量レジメンは、本試験で使用されるIV用量レ

10

20

30

40

50

ジメンと同一である。第2の第1相臨床試験では、1日目～14日目までP O Q Dで投与した1000mgの化合物1の用量は、安全で、高い容認性が認められた。このP O用量レジメンは、本試験で使用される700mgのP O用量よりも高いものである。

【0735】

スケジュール

14日間の化合物1の投与について安全性と容認性を確かなものにするために、本試験は、I VとP O治験薬治療を含む14日間の治療の第1相ですでに試験されたことがある化合物1の用量および注入持続時間を使用する。1000mg、I V、B I D、3時間の注入と、それに続く600mg、I V、Q D、3時間の注入の負荷量は、試験において患者の安全性および容認性を最適化する。試験4日目に、患者が、プロトコルに定義されたP Oへの切り替えの基準を満たす場合に限り、I VとP Oを組み合わせた化合物1による治療の14日間以下にわたって、700mg、Q Dで、P Oの化合物1の用量に切り替える。

【0736】

無作為化および盲検化

これは非無作為化、非盲検の試験である。

【0737】

医薬品

製剤および包装化合物1の注射剤を、20mg/mLの濃度で製剤化する。その製剤は、化合物1の原薬、塩化ナトリウム、リン酸カリウム（二塩基および一塩基）、塩酸、水酸化ナトリウム、および注射用滅菌水からなる。50mLの無菌のバイアルを、35mLの化合物1の注射剤で満たした。化合物1の注射剤を再構成し、I V注入として投与する。調製および希釈について指示は、薬学マニュアルに記載されている。

【0738】

化合物1の錠剤を、100mgおよび200mgの白色コーティング錠の強度で製剤化する。上記製剤は、化合物1の原薬、微結晶性セルロース、無水リン酸水素カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、α化デンプン、ポビドン、タルク、マグネシウムからなる。

【0739】

治験薬投与

試験の1日目に（または、夜に開始された場合は最初の24時間にわたって）、1000mgの化合物1の負荷量を、I V注入B I Dによって、3時間かけて投与する。治験薬の試験の2日目および3日目に、600mgの化合物1の維持量を、I V注入Q Dによって、3時間かけて投与する。試験4日目以降、化合物1の維持量を、600mgの化合物1の3時間かけたI V注入Q Dとして、または、700mgの化合物1のP O Q Dとして投与する。最低3日間のI V化合物1を完了しており、試験責任医師によって決定されるように臨床的に安定しており、錠剤を飲み込むことができ、および、直近の血液培養の48時間後に起炎菌のさらなる成長を有していない患者は、試験4日目以降にI V投与からP O投与に切り替えることができる。治験薬は、最大14日間（負荷量〔試験1日目〕を含む）投与される。錠剤は、その全量が毎日同じ時間に投与されることになっており、冷蔵庫から取り出されてから30分以内に水とともに経口投与される。錠剤を分割することや粉砕することは、認められていない。抗真菌剤処置が14日間以上であることが示される場合、カンジダ症の処置のためのI D S A標準的治療法ガイドラインに準拠するために、試験責任医師の裁量で（感受性結果により、代替的な抗真菌剤治療が正当化されない限り）、治療の最大7日間にわたりフルコナゾールを開始する。

【0740】

抗真菌剤処置の終了（E O T）時

14日間の治験薬治療の完了後に、標準的治療法ガイドラインに従ってカンジダ血症の処置を完了するためにさらなる抗真菌剤処置の必要が示される場合、さらに最大7日間にわたって、フルコナゾール（感受性結果により、代替的な抗真菌剤治療が正当化されない限り）を開始する場合がある。該当する場合、有効性の評価も、この抗真菌剤処置の終了

10

20

30

40

50

(EOT) 時に行う。処置の成功は、以下の基準をすべて満たすこととして定義される。

- ・ 2 回の連続する血液培養がカンジダ属種について陰性である。

- ・ EOT 時に生存している。

- ・ EOT 処置の失敗までの間に、追加の全身的な抗真菌剤治療（プロトコルで認められたステップダウン処置（step-down treatment）[例えば、フルコナゾール] を除く）がないことは、処置成功の基準を満たさない症例として定義される。

【0741】

菌類学的アウトカム

除菌は、EOT までに、追加の抗真菌剤治療（プロトコルで認められるステップダウン処置 [例えば、フルコナゾール] を除く）がない場合に、カンジダ属種の血液培養陰性として定義される。

【0742】

フォローアップ時（抗真菌剤処置終了の 2 週間後および 4 週間後）

再発（Recurrence）（菌類学）は、EOT 後 4 週間の同じベースラインのカンジダ属種を用いた血液培養に基づいて、菌類学的に確認された感染として定義される。

再発（Relapse）（DRC 評価）は、フォローアップ期間中の血液培養におけるカンジダの再発、またはカンジダ感染の再発または遅発型伝播を示す診断パラメータとして定義される。

【0743】

本発明は、上記実施例を参照して説明されているが、変更および変形が本発明の精神ならびに範囲内に含まれることが理解されるだろう。したがって、本発明は、以下の請求項によってのみ限定される。

【0744】

実施例 4：カンジダ・アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の患者における化合物 1 の有効性と安全性を評価するための、第 2 相の非盲検の試験

本試験は、本試験の組み入れから < 120 時間（カンジダ血症患者の場合）あるいは < 168 時間（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症患者の場合）で採取された試料から、カンジダ・アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の確定診断を受けた 18 歳以上の男女の患者を登録する。関連する地域／国の治療ガイドライン（例えば、南アフリカ：The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (FIDSSA), 2019 in press; CDC: Recommendations for treatment of Candida auris infections) によって提唱されているように、患者は、標準治療の抗真菌剤治療に対する耐性、禁忌、非容認性 (intolerance)、あるいは臨床的応答の欠如により、処置オプションが制限されているか、またはまったくない。カンジダ・アウリスが、血液あるいは他の組織からの培養、吸引液、または通常無菌の部位からサンプリングされた体液中に確認されなければならない、本試験への適格性評価 (qualification) と、それに続く投与との前にすべての適格基準を満たす必要がある。

【0745】

適応：カンジダ・アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の患者の処置

【0746】

目的：

【0747】

本試験の主目的は、カンジダ・アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症を有する、抗真菌剤処置のオプションが制限された 18 歳以上の成人患者を処置するための化合物 1 の有効性と安全性を評価することである。

【0748】

10

20

30

40

50

この研究の二次目的は以下のとおりである。

- ・血液培養が初めて陰性になるまでの時間を評価する。
- ・治験薬処置の終了（EOST）時に、およびEOSTの2週間後と4週間後に、成功した菌類学的アウトカムを有する患者の割合を評価する。
- ・EOSTの2週間後と4週間後に、処置が成功した患者の割合を評価する。
- ・試験30日目での全死亡率を評価する。
- ・治療下で発現した有害事象（TEAE）を有する患者の数を含む、安全パラメータを評価する。
- ・化合物1の薬物動態（PK）パラメータを評価する。

【0749】

本試験は、本試験の組み入れから<120時間（カンジダ血症患者の場合）あるいは<168時間（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症患者の場合）で採取された試料から、カンジダ・アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の確定診断を受けた18歳以上の男女の患者を登録する。関連する地域／国の治療ガイドライン（例えば、南アフリカ：The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa（FIDSSA），2019 in press；CDC：Recommendations for treatment of Candida auris infections）によって提唱されているように、患者は、標準治療の抗真菌剤治療に対する耐性、禁忌、非容認性、あるいは臨床的応答の欠如により、処置オプションが制限されるか、またはまったくない。カンジダ・アウリスが、血液あるいは他の組織からの培養、吸引液、または通常無菌の部位からサンプリングされた体液中に確認されなければならない、本試験への適格性評価と、それに続く投与との前にすべての適格基準を満たす必要がある。

【0750】

包含基準

【0751】

患者は、試験エントリーへの資格を有するために、以下の基準をすべて満たさなければならない。

1. 18歳以上の男性または女性である

2. 関連する地域／国の治療ガイドラインによって提唱されるように、標準治療の抗真菌剤治療に対する耐性、禁忌、非容認性、あるいは臨床的応答の欠如により、処置オプションが制限されているか、またはまったくない。

3. 本試験の適格性評価の前<120時間（カンジダ血症の場合）あるいは<168時間（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症の場合）で採取された試料から、カンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症であるとの菌類学的ならびに臨床的な確定診断を受けた。

a. カンジダ血症の基準

i. C. アウリスとして同定されたカンジダ属種の ≥ 1 つの血液培養の陽性、および、

ii. 本試験への適格性評価の前120時間以内にカンジダ血症に起因する、以下の少なくとも1つを含む臨床徴候：（a）熱（ $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、（b）低温症（ $< 36^{\circ}\text{C}$ ）、または（c）低血圧症（SBP $< 90\text{ mmHg}$ 、あるいは $> 30\text{ mmHg}$ の減少）

b. 侵襲性カンジダ症の基準

i. C. アウリスとして同定された酵母／カンジダ属種について陽性の、通常無菌の部位の培養から無菌的にサンプリングされた、 > 1 つの検体（例えば、組織、吸引液／体液）、および、

ii. 本試験への適格性評価の前168時間以内に侵襲性カンジダ症に起因する、以下の少なくとも1つを含む臨床的徴候：（a）熱（ $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、（b）低温症（ $< 36^{\circ}\text{C}$ ）、または（c）低血圧症（SBP $< 90\text{ mmHg}$ 、あるいは $> 30\text{ mmHg}$ の減少）

10

20

30

40

50

）、または（d）カンジダに感染した臓器／部位（例えば、眼、腹内）に関連する兆候。

4．単一のC．アウリス感染症の患者、またはカンジダ・アウリスと他のカンジダ属種（C．クルセイ以外の）の混合感染症の患者は、本試験に適格である。

5．既存の血管内カテーテルを除去し、置き換えることが可能であること（必要な場合）。

6．男性パートナーとの出産の可能性がある女性、および出産の可能性がある女性パートナーを持つ男性は、本試験の期間を通して、および最後の治験薬の投与後90日間にわたって、2つの形態の非常に有効な避妊法（そのうちの1つは、バリア法でなければならない）を使用することに同意しなければならない。避妊の容認可能なバリア形態は、コンドームおよびペッサリー（diaphragm）である。本試験のための避妊の容認可能な非バリア形態は、経口避妊法（例えば、経口避妊薬、デポ剤、パッチ、あるいは注射剤）、禁欲法、子宮内器具、および／または殺精子薬である。閉経後とは、他の医学的要因あるいは実証された不妊手術（例えば、両側卵管切除術、両側卵巢摘出術、あるいは子宮摘出術）なしに、>12ヶ月間の無月経として定義される。真の禁欲とは、患者の望む普通のライフスタイルに合う場合、治験薬処置に関連するリスクの全期間に異性との性交を控えることとして定義される場合のみ、非常に有効な方法であると考えられる。（周期的禁欲法〔例えば、月経周期、排卵、基礎体温、排卵後を考慮した方法〕および膣外射精法は避妊法とは認めない）。

7．出産の可能性がある女性、ベースラインの（つまり、試験1日目の投与前）96時間以内の尿妊娠検査で陰性である。

8．試験に参加する意思があり、書面でのインフォームドコンセントを提供する意思があり、および試験制限を遵守する意思がある。地方条例によって認められている場合、同意を与えることができない患者については、法的代理人（LAR）からの書面でのインフォームドコンセントが得られる。

【0752】

除外基準

【0753】

以下の基準のいずれかを満たす患者は、本試験に適格ではない。

1．C．クルセイ陽性の血液培養、または他の培養

2．試験責任医師の見解では<7日間の平均寿命

3．投与前2週間の任意の時点での重度または中程度の肝障害（Child-Pugh分類>6ポイント）

4．投与前2週間の任意の時点での重度または中程度の腎臓機能障害（つまり、Modification to Diet in Renal Disease [MDRD] 研究の方程式によって計算される、推定された糸球体濾過率（GFR）<60mL／分）

5．異常運動または痙攣性疾患などの、ベースラインの神経学的状態

6．CYP3A4の中程度から強度の誘導物質である抗レトロウイルス療法を受けているか、検出可能なウイルス血症を有するか、またはスクリーニング前の6か月以内に活性な日和見感染症を有するヒト免疫不全ウイルス感染症患者

7．アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ $\geq 5 \times$ 正常上限（ULN）

8．総ビリルビン $> 3 \times$ ULN（単離された高ビリルビン血症でない限り、または文書化されたジルベール病による）。

9．女性の患者は、妊娠しているかまたは授乳中である。

10．不適切な真菌感染源の管理（例えば、持続性留置カテーテルまたは血管内装置）

11．投与の30日以内または半減期の5倍のいずれか長いほうで投与された治験薬

12．CYP酵素の強力な誘導物質である薬剤の併用（例えば、リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、エファビレンツ、ネビラピン、フェノバルビタール、モダフィニル、ナフシリン、セントジョンズワート、およびエンザルタミド）

13．試験責任医師の見解では、患者を本試験への参加の許容できないリスクにさら

10

20

30

40

50

すか、または本試験に含まれる評価を妨げる可能性のある、任意の他の状態または検査所見の異常

14. 治験薬処置の最大期間（つまり、6週間〔42日〕）を超える抗真菌剤療法を必要とする、ハードウェア関連の敗血症性関節炎、骨髓炎、心内膜炎、心筋炎、肝脾カンジダ症、または中枢神経系感染症、あるいは感染部位を引き起こす根深いカンジダ関連感染症の診断。

【0754】

投与基準

【0755】

患者は、投与を開始するために以下の基準を満たさなければならない。

【0756】

血液培養陽性あるいは通常無菌の部位からサンプリングされた検体からの培養陽性を示す<120時間（カンジダ血症の場合）あるいは<168時間（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症の場合）以内の、C. アウリス（単一または混合型のカンジダ感染）によって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の確定診断、および、他のすべての適格基準を満たし、化合物1を投与する患者の資格があることの確認。本試験への適格性評価の12時間以内に、化合物1の初回投与を開始しなければならない。

【0757】

被験体数の決定

【0758】

文書で証明されたC. アウリス感染を有するおよそ15人の患者の被験体数が、本非盲検の試験においてリクルートされる。被験者数決定のための正式な統計的評価は実施していない。この被験者数は、C. アウリスによって引き起こされた、文書化されたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症患者における、化合物1の有効性および安全性を評価するために必要なデータを提供するのに適切であると考えられる。

【0759】

試験デザインおよび期間

【0760】

これは、抗真菌剤処置オプションが制限されている18歳以上の患者において、C. アウリスによって引き起こされたカンジダ血症および／または侵襲性カンジダ症の処置のための化合物1の有効性および安全性を評価するための、多施設、非盲検、非比較、単一群の試験である。治験薬投与期間は、最大42日間（負荷量〔試験1日目〕を含む）になる。EOST後に4週間（+4日）のフォローアップ期間がある。本試験への参加期間の合計は、最大およそ10.5週間（スクリーニング期間〔ベースライン前の<168時間〕を含む）である。患者は、本試験の適格性評価および投与前の<120時間（カンジダ血症の場合）あるいは<168時間（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症の場合）に、培養でC. アウリスを確認していなければならない。

【0761】

スクリーニングおよびベースライン手順を、C. アウリス陽性のSOC血液および／または組織試料あるいは吸引液／体液が採取された時間から120時間以下（カンジダ血症の場合）あるいは168時間以下（カンジダ血症を伴わない侵襲性カンジダ症の場合）以内に実施し、いかなる未処理のベースライン手順も試験薬剤の初回投与前に完了させる。

【0762】

SOCで示されないプロトコル規定手順を実施し得る前に、すべての患者（または、患者のLAR）はICFに署名する。包含／除外基準の評価、病歴、人口統計、およびAPACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）IIスコアを、投与前に集める。最初の同意にLARが用いられる場合、患者は、可能になるとすぐに、試験中に同意される。

【0763】

試験1日目に（または、投与を夜に開始する場合は最初の24時間にわたって）、10

10

20

30

40

50

00mgの化合物1の負荷量を、1日2回（BID）、IV注入によって、3時間かけて投与する。試験2日目および3日目に、600mgの化合物1の維持量を、1日1回（QD）、IV注入によって、3時間かけて投与する。試験4日目以降、化合物1の維持量を、600mgの化合物1の3時間かけたIV注入QDとして、または、800mgの化合物1のPO QDとして投与する。最低3日間の化合物1のIV投与を完了しており、試験責任医師によって決定されるように臨床的に安定しており、および錠剤を飲み込むことができる患者は、試験4日目以降に、IV投与からPO投与に切り替えることができる。カンジダ属生物を血流から排除した（2回の連続する血液培養の陰性）後に治験薬を14日間投与し、および、他の感染した部位に適用可能な臨床判断に従って、最大42日間投与する。

10

【0764】

患者を、毎日の血液培養によって、インフォームドコンセントへの署名から治験薬処置中の投与まで、カンジダ属種についての2回の連続する血液培養の結果が陰性になるまで、EOST時、およびEOSTの2週間後と4週間後に、または早期中止時にモニタリングする。侵襲性カンジダ症と診断された患者の場合、カンジダ感染の部位、程度、進行、ならびにアウトカムを評価するための関連する培養、病理組織診断、および画像化試験を、臨床的に示されるように実施する。その結果はすべて電子症例報告書に記録されるべきである。血管内カテーテル、血管内装置、および、該当する場合、任意のドレインの管理を、関連する微生物学結果を含めて記録する。

【0765】

20

試験期間を通じて、安全性について患者をモニタリングする。安全性評価は、バイタルサイン、臨床検査室評価（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、および尿検査）、身体診察、神経学的評価（処置中週2回）、前治療薬および併用治療薬の報告、および有害事象の報告を含む。12誘導心電図（ECG）を、ベースライン時（投与前）、EOST時、EOSTの4週間後、または早期中止時に実施する。拡張した眼底検査をベースライン期間に少なくとも1回実施し、もっぱらこの評価の場合、本試験の3日目までに実施される。3日目まで（あるいは、臨床的に必要であればそれ以上）に陽性結果を有していた患者については、フォローアップの眼底検査が、EOST、およびEOSTの4週間後、または早期中止時に必要である。尿妊娠検査（出産の可能性がある女性の場合）を、スクリーニング時、ベースライン時（投与前）、地方条例によって必要とされる場合は処置の間に30日ごと、EOST、およびEOSTの2週間後と4週間後、または早期中止時に実施する。

30

【0766】

化合物1の試験処置で不適切な応答／失敗がある場合、治験薬が中止され、代替的な抗真菌剤処置が開始される。

【0767】

PK（化合物1〔プロドラッグ〕および化合物1A〔活性部分〕）の血漿試料を、ベースライン時（投与前）、治験薬処置中週2回、およびEOST時、EOSTの2週間後、または早期中止時に採取する。本試験の臨床検査室評価のために試料を採取すると同時に、PKの血漿試料を採取する。（1，3）-β-D-グルカンレベルの血清試料を、ベースライン時（投与前）およびEOST時、または早期中止（該当する場合）に採取する。

40

【0768】

随意に、PKの血液サンプリングのおよそ2時間以内に日常的な患者の管理（例えば、気管支肺胞洗浄、腰椎穿刺、穿刺、硝子体液の採取、膿瘍ドレナージ）の一部として、体液がサンプリングされる場合、これらの試料は、化合物1および化合物1Aレベルの将来の分析のために保存され得る。

【0769】

治療アウトカムの評価を、EOST時、およびEOSTの2週間後と4週間後、または早期中止時に評価する。

【0770】

50

試験の終了は、試験の最後の患者の最後の来院の後に起こる。

【0771】

剤形および投与経路

【0772】

試験1日に（または、投与を夜に開始する場合、最初の24時間にわたって）、1000mgの化合物1の負荷量を、IV注入によって、BIDで、3時間かけて投与する。

【0773】

試験2日目および3日目に、600mgの化合物1の維持量を、IV注入によって、QDで、3時間かけて投与する。

【0774】

1000mgおよび600mgの両方の用量の化合物1の注入量は、250mLになる。

【0775】

試験4日目以降、化合物1の維持量を以下のいずれかとして投与する。

- ・600mgの化合物1、QD、3時間にわたるIV注入、または
- ・800mg、PO、QD

【0776】

静脈内投与から経口投与へと切り替える基準

【0777】

最低3日間の化合物1のIV投与を完了した患者は、試験4日目以降、POへの切り替えに適格であり得る。患者は、化合物1のIV投与からPO投与に切り替えるために、以下の基準をすべて満たさなければならない。

- ・試験責任医師によって判断されるように、臨床的に安定している。
- ・錠剤を飲み込むことができる。

【0778】

用量およびスケジュールの選択の理論的根拠

【0779】

用量

【0780】

薬物動態／薬力学（PK-PD）の試験では、免疫無防備状態のマウスを、カンジダ属の3つの種（C. アルビカンス、C. グラブラータ、またはC. アウリス）のうちの1つに感染させ、動物の複数の群に異なる用量分割で化合物1を投与した。AUC/MIC比を、腎臓における真菌量（CFU）によって評価されるように、抗真菌剤の有効性と最もよく相関したPK-PD変数であると決定した。試験された各カンジダ属種について、目標達成確率（PTA）の可能性を個別に計算した。PTAの計算には、静止エンドポイントでの化合物1Aを含まない薬物のAUCレベルを、試験されたカンジダ属種の各々の生物の90%の成長を阻害するために必要なMIC（MIC₉₀）で割った値を用いた。

【0781】

AUCレベルを、第1相のPKデータから主に導き出した集団PKモデルから推定した。静止エンドポイントを、評価のエンドポイント（つまり、C. アルビカンスで24時間、C. グラブラータおよびC. アウリスで96時間）でのCFUと比較した、化合物1の投与直前のCFUでのカンジダ属種の量として定義した。試験されたカンジダ株のMICデータを、直近の監視データから得た。

【0782】

本試験で使用される投与レジメンにおける監視データおよび予測される曝露からのMIC₉₀とともに、静止エンドポイントでのAUCを使用して、試験された3つのカンジダ属種のPTAがおおよそ100%であることが示された。さらに、感受性分析を実施して、PKパラメータの増加した可変性およびより高いカンジダ属種のMIC₉₀値を含む様々なシナリオでPTAを評価した。両方のシナリオでは、PTAは>90%のままであった。

【0783】

健康な被験体における2回の第1相試験では、化合物1のIVおよびPO用製剤は、安

10

20

30

40

50

全で、高い容認性が認められた。大半のT E A Eは軽症であり、一時的なものであり、介入なしで回復した。D L Tは観察されなかった。具体的に、ヒト初回の第1相臨床試験では、1日目、1 0 0 0 m gの化合物1のB I Dでの2時間のI V注入と、それに続く、2～7日目、6 0 0 m gの化合物1の維持量のQ Dでの1時間のI V注入の負荷量レジメンは安全で、高い容認性が認められた。化合物1の追加の第1相試験では、1日目、1 0 0 0 m gの化合物1の負荷量のB I Dでの3時間のI V注入と、それに続く、2～7日目、6 0 0 m gの化合物1の維持量のQ Dでの3時間のI V注入、および、8日目から4 2日目まで、8 0 0 m gの化合物1のQ Dでの経口的投与からなる投与レジメンは安全で、高い容認性が認められた。

【0 7 8 4】

スケジュール

【0 7 8 5】

4 2日間の化合物1の投与の安全性および容認性を確かなものにするために、本試験は、I VとP Oの治験薬治療を含む4 2日間の治療の第1相ですでに試験されている化合物1の用量および注入時間を使用する。1 0 0 0 m gの化合物1のB I Dでの3時間のI V注入と、それに続く、6 0 0 m gの化合物1のQ Dでの3時間のI V注入の負荷量レジメンは、本試験中の患者の安全性および容認性を最適化するように設計された。試験4日目以降、プロトコルで定義されたP Oへの切り換えの基準を満たす場合に限り、患者は、経口、化合物1、8 0 0 m g、Q Dに切り替えられ得る。治験薬を、カンジダ属生物を血流から排除した後1 4日間投与し、および、他の感染した部位に適用可能な臨床判断に従って、合計最大4 2日まで、I VとP Oを組み合わせた化合物1による治療を施す。

【0 7 8 6】

有効性エンドポイント

主要な有効性パラメータは、データレビュー委員会（D R C）によって決定される、E O S T時に処置が成功している患者の割合である。二次有効性エンドポイントは以下を含む。

- ・初めて血液培養が陰性になるまでの時間
- ・E O S T時、およびE O S Tの2週間後と4週間後に、成功した菌類学的アウトカムを有する患者の割合試験責任医師によって決定される、E O S T時に処置が成功している患者の割合
- ・試験責任医師およびD R Cによって決定される、E O S Tの2週間後と4週間後に処置が成功している患者の割合
- ・試験3 0日目での全死亡率
- ・T E A Eを有する患者の数。

【0 7 8 7】

探索的効果パラメータは以下を含む

【0 7 8 8】

ベースライン（投与前）からE O S Tまでの血清（1，3）- β -Dグルカンレベルの変動

【0 7 8 9】

有効性評価

【0 7 9 0】

治験薬処置の終了（E O S T）時：処置の成功は、以下の基準をすべて満たすこととして定義される。

・カンジダ属種陰性の2回の連続する血液培養、および／または、感染の深在性部位を有する患者の場合、少なくとも1つの組織培養が陰性であるか、あるいは吸引液／体液培養が陰性である。

○組織培養が入手できない内臓を含む感染の深在性部位を有する患者の場合、ベースラインで記録された感染に起因する臨床的兆候の回復と、該当する場合、感染部位に関連する放射線学的改良が必要である。

10

20

30

40

50

- ・ E O S T 時に生存している。
- ・ E O S T までに他の全身的な抗真菌剤治療の併用がない。

注：いずれかの部位でカンジダ感染が疑われるか、または実証される場合、E O S T の直後に別の全身的な抗真菌剤を投与することは、E O S T における処置成功を構成しない。処置失敗は、処置成功の基準を満たさないあらゆる症例として定義される。

成功した菌類学的アウトカム

・根絶 (e r a d i c a t i o n) とは、E O S T までに、併用抗真菌剤治療がない場合の、カンジダ属種の血液（および／または他の感染部位）培養陰性として定義される。

・推定された根絶（侵襲性カンジダ症に適用可能）は、組織試料が入手できない侵襲性カンジダ感染症の臨床効果として定義される（ベースラインで使用される診断パラメータの回復／改善の証拠により裏付けられる）。

上記の定義は両方とも、併用または追加の全身的な抗真菌剤治療がない場合である。

【0791】

フォローアップ時（治験薬処置の終了 [E O S T] の2週間後および4週間後）

・処置成功（持続的）とは、フォローアップ期間中に変化がなく、E O S T 時に処置成功の基準を満たすこととして定義される。

・再発は、フォローアップ期間中の血液培養におけるカンジダの再発、あるいは他の感染部位からのカンジダの再発、または、カンジダ感染症の再発もしくは遅発型伝播を示す診断パラメータとして定義される。

・その他：

○死亡

○フォローアップに利用できないか、または他の理由でフォローアップ時に利用できない。

追加の D R C 評価カテゴリーは、D R C C h a r t e r において提供される。

【0792】

菌類学的再発は、E O S T 後の4週間の間、同じベースラインのカンジダ属種を用いた血液培養（または、通常無菌の部位から培養された他の検体）に基づいて、菌類学的に確認された感染症として定義される。

【0793】

安全性

【0794】

安全性パラメータは以下を含む。

・スクリーニング時、ベースライン時、治験薬処置中、E O S T 時、E O S T の2週間後と4週間後、あるいは早期中止時の有害事象の評価。

注入部位応答は、現行版の有害事象共通用語規準に従って類別されるべきである

・スクリーニング時、ベースライン時（投与前）、外来患者の場合、治験薬処置中の試験1日目から4日目まで毎日、その後は週に2回（一方、入院患者は毎日）、E O S T 時、およびE O S T の2週間後と4週間後、または早期中止時に集められた、バイタルサイン（温度、血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度、および体重）。身長をベースライン時に（患者のカルテから）集める。

・スクリーニング時、ベースライン時（投与前）、治験薬処置中週に2回、E O S T 、E O S T の2週間後と4週間後、または早期中止時に、臨床検査室評価（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、および尿検査）を行う。臨床的に必要であれば、および試験責任医師の裁量で、または、疑わしい有害事象が特定される場合、臨床検査室評価を試験中にいつでも実施し、ベースラインと比較することができる。

・ベースライン時（投与前）、治験薬処置中（週2回の神経学的評価）、E O S T 時、およびE O S T の2週間後と4週間後、または早期中止時の、神経学的評価を含む身体診察。

・ベースライン時（投与前）、E O S T 時、およびE O S T の4週間後、または早期中止時のE C G 。

10

20

30

40

50

【0795】

リスク／利益

【0796】

本試験に参加する被験体は、真菌病の処置に関する規制当局の承認なしに、臨床開発中の薬物を受ける。1000mg、IV、BIDの濃度での化合物1を1日目に施し、600mg、IV、QDを2日目から3日目まで投与し、その後、600mg、IVまたは800mg、PO、QDを、治験薬処置期間にわたって投与する。この処置は、標準治療（SOC）処置が治療有効性を示さないか、または制限された治療有効性を示す場合、特定の耐性の真菌病に対するSOC療法を上回る利点を有する可能性があり、さらに、化合物1は、分化した安全性プロファイルを有しており、IVおよび経口用製剤として利用可能であり、SOCより少ない薬物間相互作用を有し得る。化合物1の有効性が患者においてまだ証明されていないため、この濃度での化合物1のさらなる保護は保証されない場合がある。化合物1に関連する潜在的な有害事象は、頭痛、めまい、疲労、悪心嘔吐であった。化合物1の安全性プロファイルに関するより詳細な情報については、治験薬概要書を参照されたい。本臨床試験に参加する被験体は、手順のスケジュールに詳述されるように、より集中的な健康モニタリングを受ける。

10

【0797】

製剤と包装

【0798】

化合物1の注射剤を20mg/mLの濃度で製剤化する。その製剤は、化合物1の原薬、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、および注射用滅菌水からなる。50mLの無菌のバイアルを、35mLの化合物1の注射剤で満たした。化合物1の注射剤を再構成し、IV注入として投与する。調製および希釈について指示は、薬学マニュアルに記載されている。

20

【0799】

化合物1の錠剤を、200mgの白色コーティング錠の強度で製剤化する。その製剤は、化合物1の原薬、微結晶性セルロース、修飾されたラクトース水和物、コロイド状二酸化ケイ素、α化デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および白色コーティング（オパドライII AMB）、ならびに精製水からなる。上記錠剤は、小児安全容器を備えた高密度ポリエチレンボトルに保存される。

30

【0800】

化合物1の注射剤に使用されるバイアルのサイズ、および／または化合物1の錠剤の強度は、場合によっては変化する可能性があるが（再供給品（re-supplies）が製造されるにつれて）、投与される化合物1の用量は変わらない。いかなる変化も薬学マニュアルに詳述される。

【0801】

化合物1の供給品はすべて、現行の適正製造基準（Good Manufacturing Practice）および良き臨床上の基準（Good Clinical Practice）（GCP）ガイドラインだけでなく、地域法と法律制定の要件にも従って標識される。

40

【0802】

治験薬の投与

【0803】

試験の1日目に（または、夜に開始された場合は最初の24時間にわたって）、1000mgの化合物1の負荷量を、IV注入BIDによって、3時間かけて投与する。

【0804】

1000mgおよび600mgの両方の化合物1用量の注入量は、250mLになる。

【0805】

試験4日目以降、化合物1の維持量を以下のいずれかとして投与する。

- ・ 600mgの化合物1、3時間かけたIV注入、QD、または

50

・ 800mg の化合物 1、P O、Q D

【0806】

最低3日間の化合物1のIV投与を完了しており、試験責任医師によって決定されるように臨床的に安定しており、錠剤を飲み込むことができる被験体は、試験4日目以降、IV投与からPO投与に切り替えることができる。カンジダ属種の排除後に、治験薬を最低14日間投与する。感染の他の深在性部位のための化合物1の処置時間は、試験責任医師の判断および処置ガイドライン従うが、合計で最大6週間を超えることはできない（42日、負荷量〔試験1日目〕を含む）。

【0807】

錠剤は、その全量が毎日同じ時間に投与されることになっており、冷蔵庫から取り出されてから30分以内に水とともに経口投与される。錠剤を分割することや粉砕することは、認められていない。化合物1の注射剤は-20℃で保存され、錠剤は2～8℃で保存される。

【0808】

実施例5A-5C：安定性試験

実施例5A：二成分の賦形剤の適合性

二成分の賦形剤の適合性試験を、臨床製剤で使用される化合物1および可能性のある賦形剤を用いて実施した（表B1-B15を参照）。スクリーニングされた各賦形剤について、表85に示されるように、3週間あるいは4週間で引き上げる（pulled）ことができる3つの条件（5℃、室温、40℃/75%のRH、50℃）があった。不測の事態に備えて、1つのバイアルを1つの賦形剤につき各条件で保存した。各時点で、適合性試料に加えて、各条件の適切な活性試料コントロールバイアルを再構成し、分析した。

【0809】

【表38】

表 B1: 賦形剤適合性試験に使用された材料のリスト

材料	
化合物 1	コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-Sil M-5P)
微結晶性セルロース	ステアリン酸マグネシウム (HyQual (登録商標))
ラクトース一水和物 Fast Flo (製品コード 316)	デンプングリコール酸ナトリウム
α 化デンプン (Starch 1500 (登録商標))	無水リン酸水素カルシウム (Emcompress (登録商標))
ポビドン K29/32	オパドライ (登録商標) AMB II 防湿性コーティング*
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Hydroxypropyl Methylcellulose) (Methocel E5)	クロスカルメロースナトリウム (Ac-di-Sol)

【0810】

【表 3 9】

表 B2: ロット 381-1A から 381-1C の化合物 1 の賦形剤適合性の結果

試料	試験		初期	オープンパッケージング	
			0	3 週間	3 週間
A	API 強度/賦形剤:		対照		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		100.1	100.0	100.0
	不純物 (%)	化合物 1A	0.10	0.26	0.41
		未知の合計	0.31	0.31	0.35
		合計	0.41	0.57	0.76
B	API 強度/賦形剤		50%(w/w)/ 微結晶性セルロース		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		100.5	102.1	105.0
	不純物 (%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.43
		未知の合計	0.31	0.30	0.36
		合計	0.42	0.57	0.79
C	API 強度/賦形剤:		50%(w/w)/ ラクトース一水和物		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		100.7	104.2	102.7
	不純物(%)	化合物 1A	0.10	0.27	0.42
		未知の合計	0.31	0.32	0.35
		合計	0.41	0.59	0.78

【 0 8 1 1 】

【表 4 0】

表 B3: ロット 381-ID から 381-IF の化合物 1 の賦形剤適合性の結果

試料	試験		初期	オープンパッケージング	
			0	3 週間	3 週間
D	API 強度/賦形剤:		50%(w/w)/ α 化デンプン		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		99.4	99.8	105.0
	不純物 (%)	化合物 1A	0.11	0.26	0.43
		未知の合計	0.30	0.30	0.36
	合計		0.41	0.56	0.79
E	API 強度/賦形剤:		50%(w/w)/ ポビドン K29/32		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		99.1	132.1	101.2
	不純物(%)	化合物 1A	0.11	0.36	0.41
		未知の合計	0.30	0.46	0.35
	合計		0.41	0.82	0.76
F	API 強度/賦形剤:		50%(w/w)/ ヒプロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E5)		
	条件:		RT	40°C/75%の RH	50°C
	アッセイ (%LC)		97.4	95.6	106.7
	不純物(%)	化合物 1A	0.10	0.36	0.43
		未知の合計	0.35	0.31	0.37

【 0 8 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

表 B4: ロット 381-IG から 381-II の化合物 1 の賦形剤適合性の結果

試料	試験	初期			オープンパッケージング	
		0	3 週間	3 週間	3 週間	3 週間
G	API 強度/賦形剤:	67%(w/w)/ コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-Sil M-5P)				
	条件:	RT	40°C/75%の RH	50°C		
	アッセイ (%LC)	92.5	101.1	104.4		
	不純物 (%)	化合物 1A	0.10	0.27	0.43	
		未知の合計	0.28	0.30	0.36	
		合計	0.38	0.57	0.79	
H	API 強度/賦形剤:	67%(w/w)/ ステアリン酸マグネシウム (HyQual (登録商標))				
	条件:	RT	40°C/75%の RH	50°C		
	アッセイ (%LC)	96.3	98.4	100.9		
	不純物 (%)	化合物 1A	0.10	0.30	0.41	
		未知の合計	0.28	0.30	0.35	
		合計	0.38	0.60	0.76	
I	API 強度/賦形剤:	67%(w/w)/ デンブングリコール酸ナトリウム				
	条件:	RT	40°C/75%の RH	50°C		
	アッセイ (%LC)	102.5	109.1	103.4		
	不純物 (%)	化合物 1A	0.11	0.32	0.42	
		未知の合計	0.37	0.38	0.36	
		合計	0.48	0.57	0.78	

【 0 8 1 3 】

【表 4 2】

表 B5: ロット 381-IJ から 381-IL の化合物 1 の賦形剤適合性の結果

試料	試験	初期		オープンパッケージング	
		0	3 週間	3 週間	
J	API 強度/賦形剤:	50%(w/w)/ 無水リン酸水素カルシウム			
	条件:	Rt	40 °c/75%の RH	50 °c	
	アッセイ (%lc)	100.6	101.6	97.6	
	不純物(%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.40
		未知の合計	0.36	0.30	0.34
		合計	0.47	0.57	0.74
K	API 強度/賦形剤:	50% (w/w)/ オパドライ (登録商標) AMB II 防湿性コーティング			
	条件:	Rt	40°c/75%r の RH	50 °c	
	アッセイ (%lc)	103.5	100.9	101.0	
	不純物(%)	化合物 1A	0.13	0.89	0.42
		未知の合計	0.37	0.30	0.34
		合計	0.50	1.19	0.76
L	Api 強度/賦形剤:	67%(w/w)/ クロスカルメロースナトリウム (ac-di-sol)			
	条件:	Rt	40 °c/75%の RH	50 °c	
	アッセイ (%lc)	98.7	101.2	101.7	
	不純物(%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.41
		未知の合計	0.36	0.30	0.35
		合計	0.47	0.57	0.76

【0 8 1 4】

二成分の賦形剤の適合性試験の結果は、化合物 1 が、総純度プロファイルに基づいて、いずれかの保存条件で 3 週間後に、試験された賦形剤と適合し、ニート (n e a t) A P I (対照) に匹敵する良好な安定性の結果を示し、および、その A P I との相互作用のリスクが低いことを示す。このことは、乾式混合造粒プロセスを支持する。

【0 8 1 5】

第 1 相と第 2 相の両方の錠剤製剤のための化合物 1 の錠剤を、賦形剤の適合性および既知の安定性に基づいて調製した。他の賦形剤が安定性を援助するには必要でなかったか、または溶解度を増大させなかったため、製剤を、G R A S 賦形剤を使用して単一となるように開発した。

【0 8 1 6】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 B6: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 100 mg, ロット 381-100C, 25 °C/60%の RH, 30 カウント
HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	NS
アッセイ (%)		96.1	97.4	97.9	98.9	96.2	NS
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.19	0.23	0.25	0.39	0.43	NS
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.24	0.23	0.24	0.25	0.24	NS
	~RRT 0.50	0.15	0.14	0.14	0.12	0.19	NS
	~RRT 0.62	0.42	0.42	0.42	0.47	0.51	NS
	~RRT 1.18	0.34	0.32	0.32	0.31	0.31	NS
	~RRT 1.45	0.19	0.18	0.18	0.15	0.18	NS
	~RRT 2.00	0.68	0.69	0.69	0.69	0.67	NS
総関連物質 (%)		2.21	2.21	2.24	2.38	2.50	NS
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	99	96	98	94	96	NS
	最小	96	94	97	87	95	NS
	最大	101	99	100	100	99	NS
	%RSD	1.8	1.8	1.3	4.7	1.6	NS
含水量		3.3	3.0	3.0	2.9	3.8	NS
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 1 7 】

【表 4 4】

表 B7: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 100 mg, ロット 381-100C, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		96.1	98.0	97.6	97.9	95.9	96.7	97.0	97.1
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.19	0.20	0.18	0.24	0.22	0.22	0.20	0.28
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.24	0.23	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.24
	~RRT 0.50	0.15	0.14	0.14	0.13	0.19	0.18	0.20	0.15
	~RRT 0.62	0.42	0.41	0.40	0.42	0.43	0.45	0.37	0.43
	~RRT 1.18	0.34	0.33	0.32	0.31	0.31	0.30	0.32	0.31
	~RRT 1.45	0.19	0.18	0.18	0.15	0.17	0.12	0.18	0.11
	~RRT 2.00	0.68	0.70	0.69	0.69	0.68	0.67	0.67	0.68
総関連物質 (%)		2.21	2.19	2.14	2.19	2.2	2.2	2.2	2.2
溶解 (45 分で溶解された %)	平均	99	97	97	96	94	96	98	94
	最小	96	93	93	93	94	95	97	93
	最大	101	99	100	100	89	98	100	97
	%RSD	1.8	2.2	1.3	2.8	4.0	1.2	1.4	1.7
含水量		3.3	3.3	3.1	3.2	3.0	3.9	3.3	3.0
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 1 8】

【表 4 5】

表 B8: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 381-200C, 25 °C/60% RH, 30 カウント
HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		98.3	99.1	98.1	99.1	96.9	98.4
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.18	0.21	0.22	0.35	0.38	0.44
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.24	0.24	0.24	0.26	0.24	0.26
	~RRT 0.50	0.14	0.14	0.14	0.12	0.19	0.18
	~RRT 0.62	0.41	0.41	0.41	0.46	0.50	0.55
	~RRT 1.18	0.32	0.33	0.32	0.32	0.31	0.30
	~RRT 1.45	0.17	0.18	0.18	0.15	0.18	0.12
	~RRT 2.00	0.69	0.71	0.70	0.70	0.68	0.68
総関連物質 (%)		2.15	2.22	2.21	2.36	2.50	2.50
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	98	96	96	95	95	96
	最小	93	94	94	93	93	93
	最大	103	98	99	98	98	98
	%RSD	3.6	1.8	1.9	2.5	2.5	2.3
含水量		3.2	3.0	3.0	2.7	3.8	3.2
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 1 9 】

【表 4 6】

表 B9: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 381-200C, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		98.3	98.6	99.4	99.2	97.5	98.7	97.76	98.5
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.19	0.17	0.23	0.21	0.20	0.1418	0.26
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.24	0.23	0.24	0.25	0.24	0.25	0.2423	0.24
	~RRT 0.50	0.14	0.14	0.14	0.13	0.19	0.19	0.2220	0.15
	~RRT 0.62	0.41	0.40	0.40	0.42	0.43	0.45	0.4437	0.43
	~RRT 1.18	0.32	0.33	0.33	0.32	0.31	0.31	0.32	0.32
	~RRT 1.45	0.17	0.18	0.18	0.15	0.18	0.12	0.2418	0.11
	~RRT 2.00	0.69	0.70	0.71	0.70	0.69	0.70	0.6968	0.70
総関連物質 (%)		2.15	2.17	2.17	2.20	2.30	2.20	2.3020	2.20
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	98	98	98	95	94	94	97	94
	最小	93	94	94	93	90	92	95	93
	最大	103	102	101	98	96	97	99	97
	%RSD	3.6	2.8	3.1	1.9	2.5	2.2	1.2	2.2
含水量		3.2	2.9	3.1	2.9	4.0	3.2	3.0	3.4
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 2 0 】

【表 4 7】

表 B10: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 100 mg, ロット 645, 25 °C/60% RH, 10 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		101.8	100.1	100.9	100.0	99.8	99.4
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.31	0.43	0.51	0.57	0.67	0.70
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	~RRT 0.62	0.16	0.17	0.18	0.18	0.23	0.23
	~RRT 0.78	ND	ND	0.12	ND	0.11	0.10
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.32	0.31	0.31	0.31
総関連物質 (%)		0.98	1.1	1.3	1.2	1.5	1.5
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	95	93	93	93	96	92
	最小	91	88	90	90	92	87
	最大	98	99	98	96	98	95
	%RSD	2.9	3.9	3.3	2.6	2.1	3.2
含水量		2.81	2.9	2.3	2.4	2.1	1.5
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大腸菌		存在せず /1g	NS	NS	NS	NS	存在せず /1g

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 2 1 】

【表 4 8】

表 B11: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 100 mg, ロット 645, 5 °C, 10 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		101.8	100.3	100.8	100.3	100.5	100.6
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.31	0.37	0.36	0.33	0.36	0.36
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	~RRT 0.62	0.16	0.17	0.15	0.13	0.18	0.17
	~RRT 0.78	ND	ND	0.10	ND	0.10	0.10
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
総関連物質 (%)		0.98	1.0	1.1	0.93	1.1	1.1
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	95	92	95	90	97	94
	最小	91	87	89	84	93	85
	最大	98	99	98	98	99	103
	%RSD	2.9	4.3	3.5	6.1	2.1	6.2
含水量		2.81	2.9	3.0	2.5	2.1	1.6
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大腸菌		存在せず /1g	NS	NS	NS	NS	存在せず /1g

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 2 2 】

【表 4 9】

表 B12: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 646, 25 °C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		101.7	100.8	101.1	99.6	100.6	99.3
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.23	0.39	0.48	0.56	0.67	0.71
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.16
	~RRT 0.62	0.15	0.17	0.17	0.16	0.23	0.22
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.32	0.31	0.32	0.31
総関連物質 (%)		0.86	1.0	1.1	1.2	1.4	1.4
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	90	93	95	90	95	89
	最小	84	87	91	85	93	86
	最大	100	98	98	95	100	92
	%RSD	6.1	3.8	3.2	4.2	3.0	2.5
含水量		3.19	3.3	3.1	3.2	2.8	1.9
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大腸菌		存在せず ^a /1g	NS	NS	NS	NS	存在せず ^a /1g

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 2 3】

【表 5 0】

表 B13: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 646, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		101.7	100.0	100.6	100.8	99.8	100.3
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.23	0.32	0.30	0.28	0.30	0.31
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.15	0.15	0.15	0.15	0.14	0.15
	~RRT 0.62	0.15	0.16	0.15	0.13	0.17	0.15
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.32	0.32	0.33	0.32
総関連物質 (%)		0.86	1.0	0.92	0.88	0.94	0.93
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	90	92	95	92	96	90
	最小	84	89	91	87	93	86
	最大	100	99	98	97	100	93
	%RSD	6.1	3.9	2.8	3.9	3.5	2.7
含水量		3.19	3.4	2.9	3.3	2.8	1.7
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大腸菌		存在せず ^a /1g	NS	NS	NS	NS	存在せず ^a /1g

【 0 8 2 4】

【表 5 1】

表 B14: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 192, 25 °C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観		適合	適合	適合
アッセイ (%)		98.3	96.8	98.7
関連物質 (%)				
化合物 1A (%)		0.20	0.48	0.55
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.39	0.10	0.10	0.11
	~RRT 0.63	0.21	0.22	0.26
	~RRT 0.78	ND	ND	0.10
	~RRT 1.46	0.18	0.17	0.19
	~RRT 2.01	0.24	0.23	0.23
総関連物質 (%)		0.93	1.2	1.4
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	96	94	98
	最小	91	91	95
	最大	102	96	102
	%RSD	4.8	2.1	2.9
含水量		3.4	3.4	3.8
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 2 5 】

【表 5 2】

表 B15: 化合物 1 の錠剤の安定性データ、200 mg, ロット 192, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観		適合	適合	適合
アッセイ (%)		98.3	99.6	99.9
関連物質 (%)				
化合物 1A (%)		0.20	0.23	0.25
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.39	0.10	0.10	0.10
	~RRT 0.63	0.21	0.20	0.22
	~RRT 0.78	0.18	0.18	0.19
	~RRT 1.46	0.24	0.24	0.24
	~RRT 2.01	0.10	0.10	0.10
総関連物質 (%)		0.93	0.95	1.0
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	96	98	96
	最小	91	94	90
	最大	102	101	99
	%RSD	4.8	2.9	3.3
含水量		3.4	3.5	3.8
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

実施例 5 B : 化合物 1 の注射剤の安定性試験

【0 8 2 6】

化合物 1 の注射剤 (20 mg / mL) の安定性試験で使用する HPLC 方法は、20 mg / mL の化合物 1 の注射剤中の化合物 1 のアッセイ、関連物質、含量均一性、同定、および非存在の決定に使用される、特異的で安定性を示す方法である。上記方法は、アッセイ、純度、および関連物質を測定する、グラジエント逆相 HPLC 系である。試料のピーク応答を基準のピーク応答と比較することにより、アッセイ (% w / w) を決定する。純度および関連物質に使用したのと同じ HPLC 方法を、関連物質を測定するために使用する。化合物 1 の原薬に対する関連物質を、面積比として報告する。不純物の面積を、すべての試料関連ピークの総面積で割る。関連物質は、親ピークに対する保持時間 (RRT) によって報告される。

【0 8 2 7】

保持時間による特定

【0 8 2 8】

【数 1】

$$\text{相対保持時間} = \frac{RT_{sam}}{RT_{std}}$$

【0 8 2 9】

アッセイ

【0 8 3 0】

【数 2】

$$\% \text{LC 化合物 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC}$$

【0831】

関連物質：

【0832】

【数3】

$$\% \text{不純物} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC} \times RRF$$

10

【0833】

説明文：

R_{sam} = 試料注射からの化合物1の面積応答

R_{std} = ブラケットティング標準注射からの化合物1の平均面積応答

W_{std} = 化合物1の標準品 (reference standard) の重量 (mg)

P = 標準品からの化合物1の純度 (10進形式)

V_{std} = 標準溶液の量 (mL)

D_{sam} = 試料溶液の希釈

20

V_{sam} = 試料溶液の量 (mL)

V_{pip} = ピペティングされた標準溶液の量 (mL)

LC = 化合物1の表示値 (Label Claim) (液体試料中 20 mg/mL)

100 = パーセントへの変換

R_{imp} = 試料注入における不純物ピークのピーク面積応答

RT_{sam} = 試料の平均保持時間 (2回の注射)

RT_{std} = ブラケットティング基準の平均保持時間

RRF = 相対応答係数。すべての未知の不純物および化合物1Aについて1.00と仮定する。化合物1Aの RF を、分析法の妥当性確認 (method validation) 中に決定する。

30

【0834】

化合物1の注射剤、第1相の製剤

【0835】

化合物1の注射剤 (20 mg/mL) を、化合物1、塩化ナトリウム、ならびに、塩酸および／または水酸化ナトリウムを使用した pH 7.5 への pH 調整を含有する、第1相臨床試験に適した非緩衝液として調製した。化合物1の注射剤 (20 mg/mL) を調製し、凍結融解 (3 サイクル) と、調製ならびに投与の時間 (つまり、< 72 時間) をカバーする保存周囲条件とを含む、短期安定下に置いた。さらに、化合物1の注射剤に対して、より長期的な保存のために、-20°C および 5°C の ICH 安定性プログラムを行った。試料を、外観、アッセイ、関連物質、および pH について分析した。化合物1の注射剤 (GMP 下で製造されたエンジニアリングバッチ # 707) に対して、5°C および 25°C / 60% の RH で ICH 安定性プログラムを行った。試料を、外観、アッセイ、関連物質、粒子状物質、および pH について分析した。これらの試料を最大 12 ヶ月試験した (例えば、初期、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 月、および 12 ヶ月の時点で)。短期安定性試験 (< 72 時間) で報告された有意な物理変化またはアッセイ関連変化はなかった。12 ヶ月間の安定性において、データを分析したが、有意な物理変化または化学変化は報告されなかった。

40

【0836】

化合物1 (20 mg/mL) の注射バイアルの各臨床バッチを、承認された規格に対して試験した。表 38 は、支持的な安定性試験からのデータを提示する。表 39 は、最大 4

50

リットルに及ぶ、臨床試験で使用する化合物 1 の注射剤の C T M バッチに関する分析的な結果を提供する。

【 0 8 3 7 】

【表 5 3 】

表 38: 化合物 1 の注射剤のバッチに関する分析結果

分析手順	結果 バッチ 817-1	結果 バッチ 707
外観	透明の溶液	透明の溶液
同定	適合	適合
アッセイ	100.2%	98.8%
関連物質, 合計	0.37%	2.37% ¹
pH	7.3	7.1
浸透圧	279 mOsm	296 mOsm
無菌性	未試験	無菌
粒子状物質 ≥10 μM ≥25 μM	未試験	602 粒子 17 粒子

¹ – 不純物の総量は、使用された原薬ロットの原薬中でより多かった。化合物 1A の量は 0.17%であった。

【 0 8 3 8 】

【表 5 4】

表 39: 化合物 1 の注射剤の CTM パッチに関する分析結果

分析手順	結果									
	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792	ロット # 792
	08JUN16	18AUG16	21NOV16	28SEP16	10FEB2017	13JUL2016	21DEC2016	05APR2016	18JUL17	24AUG17
外観	透明の 溶液	透明の溶 液	透明の溶 液	透明の 溶液	透明の溶 液	透明の溶 液	透明の溶液	透明の溶液	透明の 溶液	透明の溶 液
同定	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.96
アッセイ	99.4%	98.4%	99.1%	99.4%	98.7%	98.5%	103.4%	102.0%	99.3%	98.9%
関連物質										
化合物 1A	0.09%	0.10%	0.11%	0.11%	0.09%	0.12%	0.09%	0.10%	0.14%	0.14%
RRT - 0.39	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.16%	0.16%
RRT - 0.50	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.08%	0.08%
RRT - 0.63	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.10%	0.12%
RRT - 1.33	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.05%	検出され ず
RRT - 1.48	0.07%	0.07%	0.07%	0.08%	0.07%	0.07%	0.06%	0.06%	検出さ れず	検出され ず
RRT - 1.67	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.06%	0.06%
RRT - 1.89	検出さ れず	検出され ず	0.05%	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	検出さ れず	検出され ず
RRT - 1.94	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.06%	0.05%
RRT - 2.03	0.22%	0.22%	0.23%	0.23%	0.23%	0.23%	0.24%	0.24%	0.16%	0.15%
RRT - 2.49	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出さ れず	検出され ず	検出され ず	検出されず	検出されず	0.08%	検出され ず
合計	0.39%	0.39%	0.47%	0.41%	0.39%	0.41%	0.38%	0.39%	0.89%	0.76%
pH	7.3	7.2	7.3	7.2	7.4	7.3	7.3	7.2	7.7	7.8
浸透圧	261 mOsm/kg	264 mOsm/kg	260 mOsm/kg	262 mOsm/kg	265 mOsm/kg	264 mOsm/kg	263 mOsm/kg	264 mOsm/kg	262 mOsm/kg	266 mOsm/kg
エンドト キシン	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	4.38 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 3.50 EU/mL	< 7.00 EU/mL
粒子状物 質 ≥10 μM ≥25 μM	894 粒子 42 粒子	690 粒子 66 粒子	644 粒子 0 粒子	894 粒子 132 粒子	2889 粒子 189 粒子	3558 粒子 346 粒子	3639 粒子 111 粒子	1200 粒子 60 粒子	4960 粒 子 12 粒子	2508 粒 子 12 粒子

【0 8 3 9】

表 4 0 は、0 . 0 4 m g / m L および 4 . 0 m g / m L の濃度で、2 0 °C および 5 °C で保管された場合の、最大 4 8 時間の混合適合性研究を示す。表 4 0 は、混合溶液が、0 . 0 4 m g / m L および 4 m g / m L で最大 4 8 時間安定していることを示す。0 . 0 4 m g / m L が、分析法の名目上の濃度の 1 0 分の 1 であり、かつ、2 0 m g / m L の 7 2 時間の安定性データにより、化合物 1 が < 0 . 1 0 % の分解を示すことが示されたため、本試験で不純物は報告されなかった。

【0 8 4 0】

表 4 0 は、- 2 0 °C、5 °C で保存された場合の、化合物 1 の注射剤に関する開発パッチ 7 1 7 - 1 の 1 2 ヶ月間の安定性結果と、2 5 °C / 6 0 % の R H で保存された場合の 1 ヶ

月間の安定性結果を示す。予想通りに、安定性データで認められた主な変化は、化合物 1 の主な既知の分解物であり、化合物 1 のプロドラッグの活性成分でもある、化合物 1 A のいくつかの増加である。化合物 1 の注射剤バッチ 7 1 7 - 1 を製造するために使用される原薬バッチは、不純物をほとんど含有しておらず、3 つの保存条件のいずれかで測定した既知の不純物または新しい関連物質の分解物のいずれにおいても、実質的に化学変化はなかった。

【 0 8 4 1 】

表 4 2 は、5 °C および 2 5 °C / 6 0 % の R H で保存された場合の、化合物 1 の注射剤のエンジニアリングバッチの 1 2 ヶ月間の安定性結果を示す。G M P エンジニアリングバッチ 7 0 7 を、初期の時点に関する関連物質データによって示されるように、多くの不純物を含有していた原薬ロット 1 7 1 A を使用して製造した。本試験では、化合物 1 A の予想された増加が観察されるが、いくつかの関連物質の不純物の増加は、R R T ~ 0 . 4 0 、R R T ~ 0 . 5 0 、および R R T ~ 0 . 6 5 での温位依存性分解物を示す。R R T ~ 1 . 3 0 および R R T ~ 1 . 4 5 で他の不純物にいくつかの変化が認められたが、これらの変化は、複数の時点にわたって一貫した傾向を示さず、時点間の可変性を反映している可能性がある。

【 0 8 4 2 】

【表 5 5】

表 40: 化合物 1 の注入混合物の安定性データ

条件/ 時点	外観	アッセイ (%LC)	エンドトキ シン	浸透圧 (mOsm/kg)	粒子状物質		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
20 °C							
0.04 mg/mL での初期	無色透明の溶液	101.1%	<0.500 EU/mL	289	18	1	7.4
4 mg/mL での初期	わずかに透明の溶液	98.0%	<0.500 EU/mL	291	16	1	7.2
6 時間での 0.04 mg/mL	無色透明の溶液	97.7%	未試験	288	1	0	8.0
24 時間での 0.04 mg/mL	無色透明の溶液	99.6%	未試験	291	7	0	7.7
48 時間での 0.04 mg/mL	無色透明の溶液	98.8%	未試験	287	1	0	7.6
6 時間での 4 mg/mL	わずかに透明の溶液	99.3%	未試験	289	7	1	7.2
24 時間での 4 mg/mL	わずかに透明の溶液	97.9%	未試験	288	15	1	7.1
48 時間での 4 mg/mL	わずかに透明の溶液	99.2%	未試験	288	9	0	7.2
5 °C							
24 時間での 0.04 mg/mL	透明の溶液	97.8%	未試験	290	2	1	7.3
48 時間での 0.04 mg/mL	透明の溶液	99.3%	未試験	289	1	0	7.4
24 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	98.8%	未試験	288	15	0	7.3
48 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	101.5%	未試験	290	12	1	7.2

【 0 8 4 3 】

【表 5 6】

表 41: 化合物 1 のバイアルの安定性データ、20 mg/mL, ロット 381, 25 °C/60% の RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月
外観		適合	適合
pH		7.3	6.8
アッセイ (%)		100.2	97.1
関連物質 (%)			
化合物 1A (%)		0.13	2.15
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 1.46	ND	0.14
	~RRT 2.00	0.24	0.22
総関連物質 (%)		0.37	2.51
無菌性		NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	NS	NS
	≥ 25 μm	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

10

【 0 8 4 4 】

【表 5 7】

表 42: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 381, 5 °C RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH		7.3	7.4	7.4	7.3	7.2	7.2	7.1
アッセイ (%)		100.2	99.9	100.9	100.4	99.5	99.9	100.2
関連物質 (%)								
化合物 1A(%)		0.13	0.13	0.18	0.22	0.34	0.48	0.61
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 1.46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.11
	~RRT 2.00	0.24	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.25
総関連物質 (%)		0.37	0.36	0.42	0.46	0.58	0.72	0.97
無菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	≥ 25 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

20

30

【 0 8 4 5 】

40

50

【表 5 8】

表 43: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 381, -20°C RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH		7.3	7.5	7.5	7.4	7.5	7.4	7.4
アッセイ (%)		100.2	99.3	101.7	100.1	99.7	99.9	100.8
関連物質 (%)								
化合物 1A (%)		0.13	0.10	0.10	0.11	0.11	0.12	0.14
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 2.00	0.24	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.26
総関連物質 (%)		0.37	0.33	0.34	0.35	0.35	0.36	0.40
無菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	≥ 25 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

10

【 0 8 4 6 】

【表 5 9】

表 44: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 707, 25°C/60% RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観		適合	DNC	DNC	DNC
pH		7.1	6.7	6.5	6.3
アッセイ (%)		98.8	95.1	91.4	86.0
関連物質 (%)					
化合物 1A (%)		0.17	1.85	4.28	5.69
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.43	0.63	0.68	0.78
	~RRT 0.45	0.41	ND	ND	ND
	~RRT 0.61	0.56	1.00	0.99	0.99
	~RRT 1.30	0.11	0.18	0.19	0.19
	~RRT 1.45	ND	0.18	0.34	0.57
	~RRT 1.75	ND	ND	0.39	1.36
	~RRT 2.00	0.69	0.69	0.64	0.58
総関連物質 (%)		2.37	4.53	7.51	10.16
無菌性		NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	602	2500	1286	NS
	≥ 25 μm	17	149	74	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%, DNC = 適合しない

20

30

40

【 0 8 4 7 】

50

【表 6 0】

表 45: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 707, 5 °C RH アップライト, 10 mL
pH 7.5

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合
pH		7.1	6.9	6.9	6.9	6.9
アッセイ (%)		98.8	97.4	97.7	97.1	97.4
関連物質 (%)						
化合物 1A (%)		0.17	0.34	0.40	0.48	0.66
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.43	0.51	0.56	0.58	0.59
	~RRT 0.47	0.41	0.26	ND	0.06	ND
	~RRT 0.61	0.56	0.92	1.14	1.23	1.30
	~RRT 1.30	0.11	0.15	0.17	0.18	0.20
	~RRT 1.45	ND	0.13	0.17	0.12	0.23
	~RRT 2.00	ND	0.71	0.72	0.71	0.71
	~RRT 2.48	ND	ND	ND	ND	0.07
総関連物質 (%)		2.37	3.02	3.16	3.36	3.70
無菌性		NS	NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	602	895	1515	1445	1239
	≥ 25 μm	17	40	67	45	66

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 4 8】

化合物 1 の注射剤、第 2 相の製剤

【0 8 4 9】

化合物 1 の注射剤 (20 mg/mL) を、化合物 1、塩化ナトリウム、リン酸カリウム (一塩基と二塩基)、ならびに、塩酸および／または水酸化ナトリウムを使用した pH 7.5 および 8.0 への pH 調整を含有する、第 2 相臨床試験に適したリン酸緩衝液として調製した。第 2 相の製剤を、ICH ガイドライン (表 4 8 および 4 9) に従って、長期保存 (−20 °C、最大 24 ヶ月間) と、加速化された保存 (5 °C、最大 12 ヶ月間) 下に置いた。実施している試験は、すべての時点の外観、HPLC アッセイと関連物質、pH、粒子状物質、および臨床試験材料の 12 および 24 ヶ月の時点の無菌性である。有効期間についての試験および規格が表 4 7 に示される。第 2 相の臨床試験で使用されるすべての化合物 1 の注射剤 (20 mg/mL) のバッチを、ICH の安定性試験にかけた。

【0 8 5 0】

化合物 1 の注射剤 (20 mg/mL) のバイアルの各臨床バッチを、臨床試験での使用前に承認された規格に対して試験し、ICH の安定性プログラムにかけた。表 4 6 は、支持的な安定性試験からのデータを提示する。

【0 8 5 1】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

表 46: 化合物 1 の注射剤のバッチに関する分析結果

分析手順	結果			
	ロット #107 (50 mM のリン酸塩で 緩衝された pH 7.5)	ロット #108 ¹ (20 mM のリン酸塩で 緩衝された pH 8.0)	ロット #592	ロット #217
品質	開発	開発	GMP	GMP
外観	透明の溶液	透明の溶液	適合, 溶液	適合, 溶液
同定	1.00	1.00	適合	適合
アッセイ	99.2%	99.5%	101.4%	101.0%
関連物質 化合物 1A 未知の最大	0.13% 0.71%	0.12% 0.72%	0.15% RRT 0.42 – 0.10% RRT 0.50 – 0.06% RRT 0.63 – 0.22% RRT 1.46 – 0.23% RRT 2.01 – 0.23%	0.17% RRT 0.38 – 0.12% RRT 0.46 – 0.06% RRT 0.61 – 0.18% RRT 1.45 – 0.23% RRT 1.98 – 0.27%
合計	2.19%	2.20%	0.99%	0.95%
pH	7.4	7.8	8.2	8.2
浸透圧	283 mOsm/kg	288 mOsm/kg	290 mOsm/kg	284 mOsm/kg
充填量	未試験	未試験	36.8 mL	36.9 mL
無菌性	未試験	未試験	適合	適合
細菌性エンドトキシン	未試験	未試験	<1.0 EU/mL	<1.0 EU/mL
粒子状物質 ≥10 μM ≥25 μM	165 粒子 7 粒子	188 粒子 2 粒子	68 粒子 0 粒子	525 粒子 7 粒子

¹ – この製剤を、第 2 相臨床試験で使用する。

【0 8 5 2】

化合物 1 A（化合物 1 から化合物 1 A への分解、ホスフェート部分の喪失）以外に、化合物 1 の注射剤中にさらなる分解物が存在するとは予想されない。

【0 8 5 3】

【表 6 2】

表 47: 臨床試験材料についての現在の化合物 1 の注射剤の安定性規格

試験	方法	判定基準
外観	目視	透明の溶液
pH	USP <791>	7.0 – 8.5
アッセイ	HPLC	表示値の 90.0 – 110.0% (20 mg/mL)
関連物質 不純物 化合物 1A RRT による個々の不純物 合計	HPLC HPLC HPLC	NMT 1.5% NMT 0.5% NMT 4.0%
無菌性	USP <71>	無菌
粒子状物質	USP <788>	≥10 μm: NMT 6000 の粒子/容器 ≥25 μm: NMT 600 の粒子/容器

NMT = 以下

【0 8 5 4】

化合物 1 の注射剤のための現在の安定性規格には、バッチ出荷の規格よりわずかに広い、関連物質および不純物に対する制限がある。将来の臨床バッチについては、出荷規格および安定性規格は、関連物質および不純物の点で合わせられる。化合物 1 の注射剤の将来のバッチの規格は、（１）個別規格を設定した既知の不純物／分解物と、（２）個別規格

を設定した未知の不純物／分解物と、（３）個別規格を設定しない未知の不純物／分解物とを含む、関連物質カテゴリーを含む。個別規格を設定した既知および未知のカテゴリーの範囲を、開発の段階、製造経験、および不純物安全性の確認（impurity qualification）に基づいて設定する。個別規格を設定しない未知の不純物／分解物の制限を、０．２％の構造決定の必要な閾値に設定する。ICH Q3Aに従って、化合物１の注射剤における不純物および分解物を特定し、認定し、制御する適切な取り組みを、開発全体を通じて継続する。

【０８５５】

長期保存条件である－２０℃で保存された場合に、化合物１の注射剤が非常に安定していることが、現在までの安定性試験により示される。主な関連物質の変化は、化合物１のプロドラッグの活性成分である化合物１Ａの予想された増加である。いくつかのバッチでは、不純物 RRT～０．４０、RRT～０．５０、およびとりわけ、RRT～０．６５を、主に加速条件下で、わずかに増加する。第１相の製剤における１つのバッチおよび第２相の製剤におけるいくつかのバッチのための試験において、RRT～０．４０、RRT～０．５０、および RRT～０．６５の関連物質に対する増加は、これらの不純物が初期時点のデータにおいてより高いレベルで存在する場合、より大きい（もとの原薬中の不純物の存在を反映する）ように思われることが示される。それらの不純物は、GMPバッチ中で有意に増加しておらず、それぞれ１２ヶ月間および９ヶ月間にわたって、－２０℃で保存される。これらの分解物は、非臨床試験において認定されており、開発中にも必要に応じて、引き続きモニタリングおよび特定される。

【０８５６】

表５０は、１ｍｇ／ｍＬ、４ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、１６ｍｇ／ｍＬ、および２０ｍｇ／ｍＬの濃度で、１５℃～２５℃、および２℃～８℃で保存される場合の、最大４８時間にわたる混合適合性試験を要約する。表５０は、混合溶液が、試験されたすべての濃度で、最大４８時間にわたり安定していることを示す。総不純物の変化が０．１６％未満であり、かつ個々の不純物が、保存および試験された期間にわたって０．０７％を超えて変化しなかったため、個々の不純物は、すべての評価された濃度の混合物試験についての調査書類において報告されなかった。

【０８５７】

－２０℃および５℃で１２ヶ月間、ならびに、２５℃で１ヶ月間保存された開発バッチ１０７および１０８の安定性のデータが、表５１－５８に示される。これらのバッチを、初期時点の関連物質データによって示されるように、不純物のレベルがより高い開発原薬バッチを使用して調製した。原薬ロット１７１Ａは、GMP下で調製されたが、不純物のレベルがより高かったため、臨床研究での使用のためには出荷されなかったが、化合物１の注射剤の開発試験で使用された。これらの試験では、化合物１Ａの予想された増加が観察されるが、一部の関連物質の不純物の増加は、およそ RRT～０．４０、RRT～０．５０、および RRT～０．６５での温位依存性分解物を示唆している。一部の増加もまた、RRT～１．３０および RRT～１．４５の他の不純物において示された；しかし、これらは、複数の時点にわたって一貫した傾向を示さず、および、分解ではなく時点間の可変性を反映する可能性がある。

【０８５８】

－２０℃および５℃で保存される場合の、GMPロット５９２に関する１２ヶ月間の進行中の安定性試験の結果が、表５７および表５８で提供され、および、GMPロット２１７に関する９ヶ月間の進行中の安定性結果が表５９および表６０で提供される。両方のバッチは、両方の保存条件で、それぞれ１２ヶ月および９ヶ月で、依然として規格内にある。主な変化は、５℃の保存条件下での化合物１Ａの予想された増加であり、１２ヶ月で０．４３％増加し（５９２）、および９ヶ月で０．３２％増加し（２１７）、ならびに、－２０℃では、いずれの試験においても事実上変化がない。０．０９％の増加があり、０．０９％は５℃の条件のみで、それぞれ１２ヶ月および９ヶ月で、RRT～０．６５の不純物（以前に見られた主な分解物）において示された。いずれの条件においても、他の関連

物質の不純物に明らかな傾向はなかった。他の安定性パラメータの有意な変化は、試験された複数の時点にわたって、 -20°C および 5°C で示されなかった。ICH Q1E、GMP第2相臨床バッチの進行中の安定性データ、および開発バッチから裏付けられる安定性、ならびに第1相製剤試験に基づいて、化合物1の注射剤には -20°C で保存される場合、24ヶ月間のリテスト期日がある。現在のGMP第2相の化合物1の注射剤のリテスト期日／有効期間は、表49に記載されるように、および表47の規格に従って、臨床バッチに関する進行中の同時的なICH安定性試験からの追加の安定性データに基づいて更新される。

【0859】

【表63】

10

表 48: 開発バッチの長期保管のための安定性計画

温度	初期	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
-20°C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5°C	X	X	X	X	X	X	X		
25°C	X	X							

試料を、外観、アッセイ/関連物質、粒子状物質、および pH の分析にかける。

【0860】

20

【表64】

表 49: 臨床試験材料のバッチの長期保管のための安定性計画

温度	初期	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
-20°C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5°C	X	X	X	X	X	X	X			

試料を、外観、アッセイ/関連物質、粒子状物質、および pH の分析にかける。12、24、および36ヶ月で、安定性試料について安定性を試験する。

30

【0861】

40

50

【表 6 5 - 1】

表 50: 化合物 1 の注入混合物の安定性データ – 高濃度

条件/ 時点	外観	アッセイ (%LC)	エンドトキ シン	浸透圧 (mOsm/kg)	粒子状物質		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
15－25 °C							
1 mg/mL での初期	透明の溶液	97.8	<1.00 EU/mL	300	6	0	7.5
4 mg/mL での初期	透明の溶液	100.0	<1.00 EU/mL	298	15	1	7.7
10 mg/mL での初 期	透明の溶液	99.8	<1.00 EU/mL	311	22	3	7.8
16 mg/mL での初 期	透明の溶液	97.1	<0.250 EU/mL	307	10	1.7	8.0
20 mg/mL での初期	透明の溶液	96.7	<0.250 EU/mL	310	3.7	1.7	8.0
5 時間での 1 mg/mL	透明の溶液	98.4	未試験	未試験	未試験	未試験	7.7
24 時間での 1 mg/mL	透明の溶液	98.6	未試験	未試験	未試験	未試験	7.7
48 時間での 1 mg/mL	透明の溶液	100.6	未試験	未試験	未試験	未試験	7.7
5 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	100.0	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
24 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	98.8	未試験	未試験	未試験	未試験	7.8
48 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	101.3	未試験	未試験	未試験	未試験	7.8
5 時間での 10 mg/mL	透明の溶液	100.2	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
24 時間での 10 mg/mL	透明の溶液	96.7	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
48 時間での 10 mg/mL	透明の溶液	98.2	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
6 時間での 16 mg/mL	透明の溶液	98.6	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
24 時間での 16 mg/mL	透明の溶液	97.5	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
48 時間での 16 mg/mL	透明の溶液	97.7	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
6 時間での 20 mg/mL	透明の溶液	98.5	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
24 時間での 20 mg/mL	透明の溶液	96.9	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
48 時間での 20 mg/mL	透明の溶液	96.6	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
2－8 °C							
24 時間での 1 mg/mL	透明の溶液	99.7	未試験	未試験	未試験	未試験	7.7
48 時間での 1 mg/mL	透明の溶液	98.8	未試験	未試験	未試験	未試験	7.7
24 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	103.0	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
48 時間での 4 mg/mL	透明の溶液	103.2	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
24 時間での 10 mg/mL	透明の溶液	100.4	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
48 時間での 10 mg/mL	透明の溶液	100.7	未試験	未試験	未試験	未試験	7.9
24 時間での 16 mg/mL	透明の溶液	97.6	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0

【 0 8 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 5 - 2】

条件/ 時点	外観	アッセイ (%LC)	エンドトキ シン	浸透圧 (mOsm/kg)	粒子状物質		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
48 時間での 16 mg/mL	透明の溶液	96.3	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
24 時間での 20 mg/mL	透明の溶液	96.6	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0
48 時間での 20 mg/mL	透明の溶液	96.1	未試験	未試験	未試験	未試験	8.0

注: 混合試験の試験 1 には、16 mg/mL および 20mg/mL の濃度のみが含まれていた。追加の混合試験である試験 2 を実施して、1 mg/mL、4 mg/mL、および 10 mg/mL のより広範囲の潜在的な濃度を分析した。

10

【 0 8 6 3】

【表 6 6】

表 51: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 107, 25 °C/60% RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月
外観		適合	適合
pH		7.4	7.4
アッセイ (%)		99.2	97.0
関連物質 (%)			
化合物 1A (%)		0.13	2.22
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.38	0.61
	~RRT 0.50	0.22	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.98
	~RRT 1.30	0.26	0.19
	~RRT 1.45	0.12	0.25
	~RRT 2.05	0.71	0.69
	~RRT 2.35	0.12	0.15
総関連物質 (%)		2.19	5.09
無菌性		NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	165	3091
	≥ 25 μm	7	156

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

20

30

【 0 8 6 4】

40

50

【表 6 7】

表 52: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 107, 5°C RH アップライト, 10 mL
pH 7.5

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH		7.4	7.4	7.5	7.4	7.4	7.7
アッセイ (%)		99.2	98.7	99.4	99.5	98.9	97.2
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.13	0.27	0.27	0.36	0.52	0.61
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.42	0.49	0.54	0.57	0.57
	~RRT 0.50	0.22	0.42	0.20	0.12	0.07	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.64	0.92	1.17	1.30	1.40
	~RRT 1.30	0.26	0.12	0.15	0.17	0.21	0.19
	~RRT 1.45	0.12	0.15	0.16	0.05	0.21	0.12
	~RRT 1.52	ND	ND	ND	ND	ND	0.06
	~RRT 2.05	0.71	0.71	0.72	0.71	0.70	0.69
	~RRT 2.35	0.12	0.15	ND	ND	0.06	ND
総関連物質 (%)		2.19	2.88	2.91	3.24	3.60	3.7
無菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	165	1201	1863	2184	1748	1994
	≥ 25 μm	7	45	87	128	78	60

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 6 5 】

【表 6 8】

表 53: 化合物 1A のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 107, -20 °C RH アップライト, 10 mL pH 7.5

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合
pH		7.4	7.5	7.4
アッセイ (%)		99.2	100.5	99.2
関連物質 (%)				
化合物 1A (%)		0.13	0.16	0.17
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.38	0.36
	~RRT 0.50	0.22	0.35	0.47
	~RRT 0.62	0.36	0.46	0.48
	~RRT 1.32	ND	ND	0.05
	~RRT 1.40	ND	ND	0.09
	~RRT 1.45	0.12	0.16	0.12
	~RRT 1.55	ND	ND	0.06
	~RRT 2.00	ND	ND	0.05
	~RRT 2.05	0.71	0.72	0.70
	~RRT 2.35	0.12	ND	ND
総関連物質 (%)		2.19	2.23	2.6
無菌性		NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 µm	165	1311	959
	≥ 25 µm	7	86	36

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【0 8 6 6】

【表 6 9】

表 54: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 108, 25 °C/60% RH, 10 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月
外観		適合	適合
pH		7.8	7.6
アッセイ (%)		99.5	96.0
関連物質 (%)			
化合物 1A (%)		0.12	2.09
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.61
	~RRT 0.50	0.22	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.98
	~RRT 1.32	ND	0.18
	~RRT 1.45	0.13	0.28
	~RRT 2.05	0.72	0.69
	~RRT 2.37	0.12	0.15
総関連物質 (%)		2.20	4.98
無菌性		NS	NS
粒子状物質	≥ 10 µm	188	3250
	≥ 25 µm	2	171

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【 0 8 6 7 】

【表 7 0】

表 55: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 108, 5 °C, 10 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH		7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.4
アッセイ (%)		99.2	98.2	98.7	98.9	99.3	98.1	97.2
関連物質 (%)								
化合物 1A (%)		0.12	0.27	0.30	0.27	0.35	0.5	0.59
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.43	0.48	0.50	0.56	0.58	0.58
	~RRT 0.50	0.22	0.37	0.24	0.19	0.11	0.06	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.67	0.84	0.94	1.17	1.30	1.30
	~RRT 1.32	ND	0.12	0.14	0.15	0.17	0.20	0.18
	~RRT 1.40	ND	ND	ND	ND	0.05	ND	ND
	~RRT 1.45	0.13	0.15	0.13	0.17	0.12	0.22	0.14
	~RRT 1.52	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.06
	~RRT 2.05	0.72	0.71	0.70	0.71	0.71	0.70	0.69
	~RRT 2.37	0.12	0.15	ND	ND	ND	0.07	ND
総関連物質 (%)		2.20	2.87	2.83	2.93	3.24	3.60	3.60
無菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	188	1264	1279	1839	2580	1711	2658
	≥ 25 μm	2	76	63	101	214	93	110

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【 0 8 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

表 56: 化合物 1 のバイアルの安定性データ, 20 mg/mL, ロット 108, -20 °C, 10 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合
pH		7.8	7.8	7.7
アッセイ (%)		99.5	98.6	98.7
関連物質 (%)				
化合物 1A (%)		0.12	0.16	0.16
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.39	0.39
	~RRT 0.50	0.22	0.34	0.42
	~RRT 0.62	0.36	0.50	0.63
	~RRT 1.32	ND	0.10	0.05
	~RRT 1.40	ND	ND	0.10
	~RRT 1.45	0.13	0.15	0.12
	~RRT 1.55	ND	ND	0.06
	~RRT 2.00	ND	ND	0.05
	~RRT 2.05	0.72	0.71	0.70
	~RRT 2.37	0.12	ND	ND
総関連物質 (%)		2.20	2.35	2.70
無菌性		NS	NS	NS
粒子状物質	≥ 10 μm	188	1225	1513
	≥ 25 μm	2	45	66

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 6 9】

【表 7 2】

表 57: 化合物 1 の注射剤の安定性データ, 20 mg/mL, GMP ロット 592, 5 °C, 35 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合		
pH		8.2	8.2	8.1	8.1	8.0	8.1		
アッセイ (%)		100.4	101.7	100.5	100.1	99.6	99.8		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.28	0.23	0.40	0.53	0.61		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.40	0.11	0.13	0.12	0.14	0.14	0.15		
	~RRT 0.65	0.23	0.27	0.27	0.30	0.32	0.32		
	~RRT 1.29	0.05	0.05	ND	0.06	0.05	0.05		
	~RRT 1.46	0.24	0.24	0.29	0.28	0.30	0.30		
	~RRT 2.10	0.24	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22		
総関連物質 (%)		1.05	1.2	1.1	1.4	1.6	1.7		
無菌性		適合	NS	NS	NS	NS	適合		
粒子状物質	≥ 10 μm	68	23	51	229	826	280		
	≥ 25 μm	0	0	0	12	37	7		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 7 0】

【表 7 3】

表 58: 化合物 1 の注射剤の安定性データ, 20 mg/mL, GMP ロット 592, -20 °C, 35 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合		
pH		8.2	8.2	8.2	8.2	8.1	8.2		
アッセイ (%)		100.4	100.9	100.4	100.4	100.2	100.3		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.24	0.22	0.19	0.22	0.18		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.40	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11	0.11		
	~RRT 0.65	0.23	0.25	0.23	0.24	0.25	0.24		
	~RRT 1.29	0.05	0.05	ND	0.05	0.05	ND		
	~RRT 1.46	0.24	0.23	0.19	0.24	0.25	0.22		
	~RRT 2.10	0.24	0.22	0.21	0.22	0.23	0.23		
総関連物質 (%)		1.05	1.1	0.96	1.1	1.1	1.0		
無菌性		適合	NS	NS	NS	NS	適合		
粒子状物質	≥ 10 μm	68	56	19	12	14	7		
	≥ 25 μm	0	0	0	0	0	0		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 7 1】

【表 7 4】

表 59: 化合物 1 の注射剤の安定性データ, 20 mg/mL, GMP ロット 217, 5 °C, 35 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合			
pH		8.2	8.1	8.1	8.1	8.1			
アッセイ (%)		98.9	100.3	100.4	99.2	99.4			
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.21	0.30	0.39	0.50			
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.13	0.14	0.15	0.16	0.18			
	~RRT 0.51	0.06	0.06	ND	ND	ND			
	~RRT 0.65	0.21	0.21	0.26	0.30	0.32			
	~RRT 1.36	0.05	0.06	0.07	0.05	0.07			
	~RRT 1.46	0.16	0.17	0.19	0.19	0.21			
	~RRT 1.97	0.08	ND	ND	0.05	0.05			
	~RRT 2.10	0.27	0.26	0.26	0.26	0.27			
総関連物質 (%)		1.1	1.1	1.2	1.4	1.6			
無菌性		適合	NS	NS	NS	NS			
粒子状物質	≥ 10 μm	525	68	196	292	159			
	≥ 25 μm	7	0	0	0	0			

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 7 2】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

表 60: 化合物 1 の注射剤の安定性データ, 20 mg/mL, GMP ロット 217, -20 °C, 35 mL pH 8.0

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合			
pH		8.2	8.2	8.1	8.0	8.1			
アッセイ (%)		98.9	100.5	100.1	100.3	99.6			
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.18	0.18	0.18	0.18			
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.13	0.13	0.13	0.12	0.13			
	~RRT 0.51	0.06	0.07	0.07	ND	0.07			
	~RRT 0.65	0.21	0.20	0.20	0.22	0.22			
	~RRT 1.36	0.05	0.06	0.06	ND	0.05			
	~RRT 1.46	0.16	0.16	0.17	0.15	0.16			
	~RRT 1.97	0.08	ND	ND	0.07	ND			
	~RRT 2.10	0.27	0.26	0.26	0.26	0.27			
総関連物質 (%)		1.1	1.1	1.1	1.0	1.1			
無菌性		適合	NS	NS	NS	NS			
粒子状物質	≥ 10 μm	525	140	58	105	61			
	≥ 25 μm	7	2	0	0	0			

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 8 7 3】

実施例 5 C : 化合物 1 の錠剤の安定性試験

アッセイおよび関連物質

【0 8 7 4】

HPLC 方法は、100 mg および 200 mg の強度を備えた化合物 1 錠剤における、化合物 1 のアッセイ、関連物質、含量均一性、同定、および非存在の決定に使用される、特異的で安定性を示す方法である。上記方法は、アッセイ、純度、および関連物質を測定する、グラジエント逆相 HPLC 系である。化合物 1 の原薬の試料および化合物 1 の標準品を、希釈液（70 : 30、10 mM のリン酸塩緩衝液 : ACN）において 0.4 mg/mL の濃度で調製する。上記試料および標準品を、Mightysil RP-18 GP、4.6 × 150 mm、10 μL の注射剤量を有する 3 μm のカラム、1.0 mL/分の流量、271 nm の検出波長、および、移動相 A（900 : 100 : 1 : 0.1 の水 : MeOH : TFA : H₃PO₄）ならびに移動相 B（100 : 900 : 1 : 0.1 の水 : MeOH : TFA : H₃PO₄）からなるグラジエント移動相を利用する逆相 HPLC 系上に注入する。化合物を、40 分の実行時間にわたって、グラジエントを使用して、カラムから溶出する。試料のピーク応答を基準のピーク応答と比較することにより、アッセイ（%w/w）を決定する。

【0 8 7 5】

純度および関連物質に使用したのと同じ HPLC 方法を、関連物質を測定するために使用する。化合物 1 の原薬に対する関連物質を、面積比として報告する。不純物の面積を、0.4 mg/mL の試料調製物の注射からのすべての試料関連ピークの総面積で割る。関連物質は、親ピークに対する保持時間（RRT）によって報告される。

【0 8 7 6】

活性物質のアッセイ、含量均一性、および非存在

【0 8 7 7】

【数 4】

10

20

30

40

50

$$\% \text{LC 化合物 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# Tabs} \times \frac{100}{LC}$$

【0878】

混合均一性

【0879】

【数5】

$$\% \text{LC 化合物 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{V_{sam}}{W_{sam}} \times \frac{V_{sam} W_{run}}{\# LCTabs} \times 100$$

10

【0880】

関連物質

【0881】

【数6】

$$\% \text{不純物} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# Tabs} \times \frac{100}{LC} \times \frac{1}{RRF}$$

20

【0882】

説明文：

R s a m = 試料注射からの化合物 1 の面積応答

R s t d = ブラケットティング標準注射からの化合物 1 の平均面積応答

W s t d = 化合物 1 の標準品の重量 (mg)

P = 標準品からの化合物 1 の純度 (10 進形式)

V s t d = 標準溶液の量 (mL)

D s a m = 試料溶液の希釈

V s a m = 試料溶液の量 (mL)

T a b s = 分析された錠剤の総数

W s a m = 化合物 1 の混合均一性試料の重量

W r u n = 理論上の (目標) 錠剤ラン重量 (mg)

LC = 化合物 1 の表示値 (10 mg / 錠剤、50 mg / 錠剤、100 mg / 錠剤、または 200 mg / 錠剤)

100 = パーセントへの変換

R i m p = 試料注入における不純物ピークのピーク面積応答

RRF = 相対応答係数；化合物 1 A R R F = 1.28；すべての未知の不純物について 1.00 と仮定する。

【0883】

溶解方法は、75 rpm のパドル速度での 100 mg の強度および 200 mg の強度のための、900 mL の 50 mM のリン酸塩緩衝液 (pH 6.8) を用いた器具 II (パドル) を使用する、USP 溶解方法 <711> に基づく。5、10、15、30、45、および 60 分 (250 rpm のパドル速度で無限大) に、試料を採取する。化合物 1 の濃度は、HPLC によって決定される。

40

【0884】

分析法は、5 μL の注射剤量、1.0 mL / 分の流量、271 nm の検出波長、およびグラジエント移動相を用いた、ACE Excel C18 (3 × 50 mm、2 μm) を利用するイソクラティック (isocratic) 逆相 HPLC 系である。化合物を、5 分のランタイムにわたって、グラジエントを使用してカラムから溶出する。試料のピーク応答を基準のピーク応答と比較することにより、アッセイ (w/w%) を決定する。

50

【0885】

化合物1の錠剤、第1相の製剤

【0886】

表139-142は、5℃および25℃／60％のRHで保存される場合の、化合物1の錠剤に関する12ヶ月間の開発の安定性結果を示す。表143-146は、5℃および25℃／60％のRHの加速された安定性で保存される場合の、臨床使用のための化合物1の錠剤の最大24ヶ月間の安定性結果を示す。データは、安定下に置かれたロットについて、5℃および25℃／60％のRHで保存された試料の有意な化学変化または物理変化を示さない。利用可能な安定性データは、化合物1の錠剤の36ヶ月の有効期限日を支持する。

10

【0887】

表61は、生産された開発バッチの分析結果を示し、表62-63は、生産された臨床バッチの分析結果を示す。

【0888】

【表76】

表 61: 化合物1の錠剤の開発バッチに関する分析結果

分析手順	バッチ 381-2 50 mg	バッチ 381-3 200 mg
外観	白色無傷の丸い凸状の錠剤	白色無傷の楕円形で凸状の錠剤
同定	適合	適合
アッセイ (%)	93.4	96.4
関連物質		
化合物 1A	0.37%	0.38%
RRT-0.38	0.21%	0.21%
RRT-0.46	0.12%	0.12%
RRT-0.61	0.42%	0.43%
RRT-0.94	0.13%	0.13%
RRT-1.45	0.38%	0.39%
RRT-1.97	0.99%	1.09%
合計	2.6%	2.7%
溶解		
5 分	48%	86%
10 分	84%	94%
15 分	93%	95%
20 分	93%	95%
30 分	94%	95%
45 分	95%	95%
60 分	95%	96%
含水量	3.4%	3.4%

20

30

【0889】

40

50

【表 7 7】

表 62: 化合物 1 の錠剤の臨床バッチに関する分析結果

試験項目	出荷基準	バッチ番号	
		683 50 mg	684 200 mg
外観	白色～オフホワイトのコーティングされた丸い形の錠剤(50 mg) 白色～オフホワイトのコーティングされた楕円形の錠剤 (200 mg)	白色、コーティングされた丸い錠剤	白色、コーティングされた楕円形の錠剤
同定	基準に適合	適合	適合
アッセイ (% 表示値)	90.0% – 110.0%	101.1%	100.7%
関連物質 (面積%)	合計: NMT 4.0%	0.45%	0.45%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.21%	0.21%
	個々: NMT 0.5%	0.24% (RRT 2.01)	0.24% (RRT 2.01)
含量の均一性	USP <905> 含量の均一性に準拠	適合 101.0%	適合 100.3%
溶解試験	各ユニット: 45 分で ≥70% 溶解された(Q + 5%)	104%	105%
含水量	報告結果	3.09%	3.19%
微生物限度試験	総好気性微生物数: NMT 1000 CFU/g 酵母菌とカビの総数: NMT 100 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: 10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: <10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず

【 0 8 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表 63: 化合物 1 の錠剤の臨床バッチに関する分析結果

試験項目	出荷基準	バッチ番号	
		B617 50 mg	618 200 mg
外観	コーティングされた丸い 形の錠剤 (50 mg) コーティングされた楕円 形の錠剤 (200 mg)	コーティングされた丸 い錠剤	コーティングされた楕 円形の錠剤
同定	基準に適合	適合	適合
アッセイ (% 表示値)	90.0%–110.0%	102.1%	101.6%
関連物質 (面積 %)	合計: NMT 4.0%	0.92%	0.85%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.29%	0.22%
	個々: NMT 0.5%	0.34% (RRT 2.00)	0.34% (RRT 2.00)
含量の均一性	USP <905> 含量の均一性 に準拠	適合 99.0%	適合 98.0%
溶解 試験	各ユニット: 45 分で ≥70% 溶解された (Q + 5%)	102%	99%
含水量	報告結果	2.84%	3.52%
微生物限度試験	総好気性微生物数: NMT 1000 CFU/g 酵母菌とカビの総数: NMT 100 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: 10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: <10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず

【0 8 9 1】

化合物 1 A 以外のさらなる分解物が、化合物 1 の錠剤中に存在するとは予想されない。

【0 8 9 2】

化合物 1 の錠剤 (50 mg と 200 mg) の開発バッチを調製し、表 6 4 に記載される複数の時点で安定性試験にかけた。さらに、化合物 1 の錠剤 (50 mg と 200 mg) の GMP バッチに対して、表 6 5 に示されるように、ICH 安定性プログラムを行った。試料を、外観、アッセイ、関連物質、溶解、含水量、および微生物限度について分析した。開発バッチおよび GMP バッチのこれらの試料を、12 ヶ月後に試験した。

【0 8 9 3】

現在までの賦形剤の適合性および安定性を分析したが、有意な物理変化または化学変化が報告されなかった。有効期間についての試験および規格が表 6 6 に示される。

【0 8 9 4】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

表 64: 化合物 1 の錠剤の安定性スケジュール, 50 mg および 200 mg の開発バッチ

温度	初期	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
5 °C	B	A	A	A	A	A	B	A	B
25 °C/60% の RH		A		A	A				

試験マトリックス A – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, およびカールフィッシャー水分計

試験マトリックス B – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, カールフィッシャー水分計, および微生物限度

10

【 0 8 9 5】

【表 8 0】

表 65: 化合物 1 の錠剤の安定性スケジュール, 50 mg および 200 mg, 臨床試験バッチ

温度	初期	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
50 mg									
5 °C	B			A	A	A	A		B
25 °C/60% の RH				A	A	A	A	A	A
200 mg									
5 °C	B	A				A			
25 °C/60% の RH		A		A	A	A			

試験マトリックス A – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, およびカールフィッシャー水分計.

試験マトリックス B – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, カールフィッシャー水分計, および微生物限度.

20

【 0 8 9 6】

30

40

50

【表 8 1】

表 66: 化合物 1 の錠剤の安定性規格

試験項目	方法	出荷基準
外観	目視法	コーティングされた丸い形の錠剤 (50 mg) コーティングされた楕円形の錠剤 (200 mg)
同定	HPLC 法	基準に適合
アッセイ (% 表示値)	HPLC 法	90.0% – 110.0%
関連物質 (面積 %)	HPLC 法	合計: NMT 4.0%
		化合物 1A: NMT 1.5%
		個々の不純物: NMT 0.5%
溶解試験	USP <711>, HPLC 法	各ユニット: 45 分で ≥70% 溶解された (Q + 5%)
含水量	USP <921> 法 1a	報告結果
微生物限度試験	USP <61>, <62>	適合

略語: HPLC = 高速液体クロマトグラフィー; NMT = 以下;
USP = アメリカ薬局方.

【0 8 9 7】

【表 8 2】

表 67: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 381-2, 25 °C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		93.4	90.5	93.6	87.8	91.6	92.5
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.37	0.39	0.33	0.44	0.44	0.47
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.21	0.20	0.22	0.21	0.22	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.16	0.15	0.15	0.16	ND
	~RRT 0.62	0.42	0.42	0.46	0.46	0.51	ND
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.13	0.12	0.12	0.13
	~RRT 1.47	0.38	0.38	0.38	0.43	0.41	0.39
	~RRT 2.00	0.99	0.94	0.97	0.92	0.98	0.95
総関連物質 (%)		2.6	2.61	2.64	2.73	2.8	2.67
溶解 (45 分で溶解された %)	平均	95	92	94	91	95	97
	最小	93	89	91	89	93	93
	最大	96	97	96	92	98	99
	%RSD	1.6	3.8	2.1	1.1	2.0	2.1
含水量		3.3	2.88	2.35	2.87	3.0	3.23
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

10

20

30

40

50

【 0 8 9 8 】

【表 8 3】

表 68: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 381-2, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		93.4	90.4	91.7	94.1	94.0	95.2
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.37	0.32	0.21	0.29	0.23	0.24
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.21	0.19	0.21	0.22	0.21	0.21
	~RRT 0.45	0.12	0.17	0.16	0.16	0.17	0.10
	~RRT 0.62	0.42	0.40	0.42	0.43	0.45	0.44
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.38	0.38	0.37	0.46	0.42	0.40
	~RRT 2.00	0.99	0.94	0.96	1.02	1.03	0.99
総関連物質 (%)		2.6	2.52	2.45	2.71	2.6	2.51
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	95	94	95	91	95	99
	最小	93	91	91	88	90	97
	最大	96	96	97	95	98	101
	%RSD	1.6	2.3	2.4	2.9	3.5	1.1
含水量		3.3	2.7	2.38	2.81	3.1	3.22
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【 0 8 9 9 】

【表 8 4】

表 69: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 381-3, 25 °C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		96.4	94.5	94.8	94.2	95.6	96.6
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.38	0.39	0.32	0.45	0.45	0.49
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.46	0.16	0.16	0.17	0.10
	~RRT 0.62	0.43	0.61	0.46	0.48	0.52	0.52
	~RRT 0.95	0.13	0.95	0.13	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.39	0.40	0.39	0.46	0.42	0.41
	~RRT 2.00	1.03	0.98	0.99	1.00	1.02	0.99
総関連物質 (%)		2.7	2.71	2.67	2.90	2.9	2.9
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	95	93	94	91	96	98
	最小	95	92	93	87	95	95
	最大	98	96	96	94	98	99
	%RSD	1.2	1.6	1.2	2.6	1.2	1.8
含水量		3.4	2.28	2.49	2.47	2.5	3.03
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【0 9 0 0】

【表 8 5】

表 70: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 381-3, 5 °C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		96.4	94.9	93.8	96.0	96.1	96.6
関連物質 (%)							
化合物 1A (%)		0.38	0.33	0.21	0.28	0.23	0.24
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.38	0.21	0.20	0.21	0.22	0.22	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.19	0.16	0.17	0.17	0.11
	~RRT 0.62	0.43	0.42	0.42	0.43	0.45	0.44
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.13	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.39	0.39	0.38	0.47	0.43	0.41
	~RRT 2.00	1.03	0.99	0.99	1.03	1.05	1.02
総関連物質 (%)		2.7	2.64	2.50	2.73	2.7	2.57
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	95	94	95	94	95	99
	最小	93	93	92	93	93	98
	最大	97	96	99	95	97	101
	%RSD	1.7	1.5	2.6	1.0	1.7	1.1
含水量		3.4	2.59	2.82	2.84	2.4	3.34
総好気性微生物数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 9 0 1】

【表 8 6】

表 71: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 660, 25 °C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
アッセイ (%)		101.1	105.5	104.3	102.1	104.6	102.8	103.5
関連物質 (%)								
化合物 1A (%)		0.21	0.45	0.44	0.53	0.59	0.63	0.73
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.77	ND	ND	0.13	0.13	0.14	ND	ND
	~RRT 2.00	0.24	0.23	0.22	0.24	0.24	0.22	0.23
総関連物質 (%)		0.45	0.68	0.79	0.90	0.97	0.85	1.00
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	104	100	104	105	106	106	107
	最小	101	93	99	97	102	103	102
	最大	108	105	108	114	111	110	112
	%RSD	2.6	4.4	3.8	5.6	3.0	3.4	3.0
含水量		3.09	2.24	2.97	3.31	2.59	3.20	3.20
総好気性微生物数 (cfu/g)		10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
大腸菌		存在せず	NS	NS	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 9 0 2】

【表 8 7】

表 72: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 660, 5°C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	NS	適合
アッセイ (%)		101.1	101.9	103.9	103.1	103.9	NS	101.9
関連物質 (%)								
化合物 1A (%)		0.21	0.23	0.19	0.23	0.24	NS	0.25
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 2.00	0.24	0.24	0.23	0.24	0.24	NS	0.23
総関連物質 (%)		0.45	0.47	0.42	0.47	0.48	NS	0.48
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	104	99	107	106	104	NS	108
	最小	101	96	105	102	103	NS	104
	最大	108	106	110	110	106	NS	112
	%RSD	2.6	3.8	2.0	2.7	1.3	NS	2.5
含水量		3.09	2.41	3.11	3.18	2.61	NS	3.00
総好気性微生物数 (cfu/g)		10	NS	NS	NS	NS	NS	<10
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	NS	<10
大腸菌		存在せず /1g	NS	NS	NS	NS	NS	存在せず /1g

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【0 9 0 3】

【表 8 8】

表 73: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 661, 25°C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月
外観		適合	DNC	適合	適合	適合
アッセイ (%)		100.7	104.0	102.3	102.7	102.7
関連物質 (%)						
化合物 1A (%)		0.21	0.26	0.45	0.50	0.50
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 2.00	0.24	0.25	0.25	0.24	0.24
総関連物質 (%)		0.45	0.51	0.70	0.74	0.74
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	105	106	102	104	105
	最小	104	100	98	102	102
	最大	109	108	106	107	108
	%RSD	0.9	3.0	3.2	2.1	2.1
含水量		3.19	2.70	2.80	3.18	3.12
総好気性微生物数 (cfu/g)		< 10	NS	NS	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		< 10	NS	NS	NS	NS
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%, DNC = 適合しない

【0 9 0 4】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

表 74: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 661, 5°C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	9 ヶ月
外観		適合	DNC	適合
アッセイ (%)		100.7	102.2	104.9
関連物質 (%)				
化合物 1A (%)		0.21	0.21	0.23
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 2.00	0.24	0.24	0.25
総関連物質 (%)		0.45	0.45	0.48
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	105	109	102
	最小	104	104	100
	最大	109	114	105
	%RSD	0.9	3.5	2.1
含水量		3.19	2.91	3.28
総好気性微生物数 (cfu/g)		< 10	NS	NS
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		< 10	NS	NS
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%, DNC = 適合しない

【0 9 0 5】

【表 9 0】

表 75: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 617, 25°C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	Confrom		
アッセイ (%)		98.6	99.8	100.2	101.4	100.5	98.7		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.33	0.45	0.63	0.72	0.86	0.86		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.14	0.16	0.16	0.16		
	~RRT 0.60	0.14	0.16	0.17	0.20	0.23	0.25		
	~RRT 2.05	0.33	0.33	0.29	0.33	0.31	0.29		
総関連物質 (%)		0.95	1.1	1.2	1.4	1.6	1.6		
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	99	102	99	100	100	104		
	最小	95	99	92	96	97	101		
	最大	103	104	104	104	101	106		
	%RSD	3.6	1.7	4.4	2.6	2.4	2.0		
含水量		2.8	3.2	3.8	3.8	3.7	3.8		
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	10		
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS	NS	NS	存在せず/1g		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【0 9 0 6】

【表 9 1】

表 76: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 50 mg, ロット 617, 5°C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合		
アッセイ (%)		98.6	100.2	98.3	99.9	99.0	101.3		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.33	0.37	0.35	0.30	0.34	0.30		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.13	0.15	0.15	0.14		
	~RRT 0.60	0.14	0.15	0.13	0.15	0.16	0.16		
	~RRT 2.05	0.33	0.33	0.30	0.32	0.31	0.32		
総関連物質 (%)		0.95	1.0	0.91	0.92	1.0	0.92		
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	99	104	100	104	100	109		
	最小	95	95	91	102	87	111		
	最大	103	104	105	109	108	107		
	%RSD	3.6	2.9	5.2	3.0	6.8	1.7		
含水量		2.8	3.2	3.7	4.0	3.6	4.0		
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS	NS	NS	存在せず/1g		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 9 0 7】

【表 9 2】

表 77: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 618, 25°C/60% RH, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合		
アッセイ (%)		98.8	99.0	100.4	98.2	98.7	100.3		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.23	0.29	0.40	0.50	0.58	0.62		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.14	0.15	0.15	0.16		
	~RRT 0.60	0.14	0.15	0.16	0.18	0.22	0.24		
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.31	0.31	0.30	0.30		
総関連物質 (%)		0.85	0.91	1.0	1.1	1.3	1.3		
溶解 (45 分で溶解された%)	平均	97	99	98	96	97	98		
	最小	89	97	96	93	95	91		
	最大	102	103	101	98	100	101		
	%RSD	5.0	2.1	1.6	2.0	1.9	3.7		
含水量		3.2	3.4	3.7	3.9	3.7	4.0		
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS	NS	NS	存在せず/1g		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず、または < 0.05%

【0 9 0 8】

10

20

30

40

50

【表 9 3】

表 78: 化合物 1 の錠剤の安定性データ, 200 mg, ロット 618, 5°C, 30 カウント HDPE 瓶

試験		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観		適合	適合	適合	適合	適合	適合		
アッセイ (%)		98.8	98.9	99.9	100.1	99.0	101.0		
関連物質 (%)									
化合物 1A (%)		0.23	0.23	0.23	0.23	0.22	0.21		
個々の未知の不純物 (%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.14	0.15	0.14	0.14		
	~RRT 0.60	0.14	0.14	0.13	0.14	0.16	0.15		
	~RRT 2.05	0.33	0.33	0.31	0.33	0.31	0.32		
総関連物質 (%)		0.85	0.85	0.81	0.85	0.83	0.82		
溶解 (45 分で溶解された %)	平均	97	99	100	98	97	100		
	最小	89	97	94	95	95	97		
	最大	102	103	103	101	100	104		
	%RSD	5.0	2.1	3.2	2.3	2.0	2.2		
含水量		3.2	3.4	3.7	3.9	3.6	4.0		
総好気性微生物数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
酵母菌とカビの総数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大腸菌		存在せず/1g	NS	NS	NS	NS	存在せず/1g		

RRT = 相対保持時間, NS = 予定されていない, ND = 検出されず, または < 0.05%

【0909】

化合物 1 の錠剤、第 2 相の製剤

表 89-92 は、25°C/60% の RH で、5°C で、最大 9 ヶ月間の加速安定性で保存される場合の、化合物 1 の錠剤の最大 18 ヶ月の開発安定性の結果を示す。表 93-96 は、5°C および 25°C/60% の RH で保存される場合時の、GMP 化合物 1 の 100 mg および 200 mg の錠剤（ロット # 645 および 646）それぞれに関する 12 ヶ月の安定性の結果を示す。データは、試験された複数の時点にわたって、5°C および 25°C/60% の RH で保存された試料について有意な化学変化または物理変化を示さず、第 1 相の錠剤の安定性データと一致している。同様に、表 97 および表 98 のデータは、ロット 192 の 200 mg の錠剤が、5°C と 25°C/60% の RH 条件の両方で、6 ヶ月の時点で安定していることを示す。

【0910】

低温保存データ、賦形剤の適合性データ、第 1 相の製剤の安定性データ、および現在の第 2 相の安定性データに基づいて、化合物 1 の錠剤が 5°C で保存される場合、利用可能な安定性データは、ICH Q1E に基づいて、30 ヶ月間の有効期間を支持する。GMP 化合物 1 の錠剤のリテスト期日/有効期間を、表 81 に記載されるように、および表 83 に示される規格に従って、臨床試験と同時に実行される進行中および将来の ICH 安定性試験からのさらなる安定性データに基づいて更新する。

【0911】

化合物 1 の 100 mg および 200 mg の錠剤のバッチ分析の各臨床バッチを、臨床試験での使用前に承認された規格に対して試験し、ならびに ICH 安定性プログラムを行った。表 79-80 は、支持的な安定性試験からの試験データを提示する。

【0912】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

表 79: 化合物 1 の錠剤の開発バッチに関する分析結果

分析手順	バッチ 381-100C 100 mg	バッチ 381-200C 200 mg
外観	白色の丸い凸状のコーティング された錠剤	白色の楕円形の凸状のコーティ ングされた錠剤
同定	適合	適合
アッセイ (%)	95.1%	98.1%
関連物質		
RRT - 0.39	0.24%	0.25%
RRT - 0.51	0.15%	0.16%
RRT - 0.63	0.39%	0.41%
RRT - 1.19	0.33%	0.34%
化合物 1A	0.19%	0.19%
RRT - 1.47	0.18%	0.18%
RRT - 2.00	0.66%	0.69%
合計	2.1%	2.2%
溶解		
5 分	23%	61%
10 分	48%	91%
15 分	87%	94%
20 分	95%	95%
30 分	97%	96%
45 分	99%	97%
60 分	100%	98%
含水量	3.4%	3.2%

【 0 9 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

表 80: 化合物 1 の錠剤の臨床バッチに関する分析結果

試験項目	出荷基準	バッチ番号		
		645 100 mg	646 200 mg	192 200 mg
外観	コーティングされた 丸い形の錠剤 (50 mg) コーティングされた 楕円形の錠剤 (200 mg)	適合, オフホワイト ト, コーティング された丸い錠剤	適合, オフホワイト ト, コーティングさ れた楕円形の錠剤	適合, オフホワイト ト, コーティングさ れた楕円形の錠剤
同定	基準に適合	適合	適合	適合
アッセイ (% 表 示値)	90.0% – 110.0%	101.8%	101.7%	98.3%
関連物質 (面積 %)	合計: NMT 4.0%	0.98%	0.86%	0.93%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.31%	0.23%	0.20%
	個々: NMT 0.5%	RRT 0.38 – 0.15% RRT 0.61 – 0.16% RRT 2.02 – 0.33%	RRT 0.38 – 0.15% RRT 0.61 – 0.15% RRT 2.02 – 0.33%	RRT 0.39 – 0.10% RRT 0.63 – 0.21% RRT 1.46 – 0.18% RRT 2.01 – 0.24%
含量の均一性	USP <905> 含量の均一 性	適合 AV = 2.7	適合 AV = 4.2	適合 AV = 7.2
溶解試験	各ユニット: 45 分で ≥70% 溶解された (Q + 5%)	95%	90%	96%
含水量	報告結果	2.81%	3.19%	3.4%
微生物限度試 験	総好気性微生物数: NMT 1000 CFU/g 酵母菌とカビの総数: NMT 100 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物 数: <10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: <10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず	総好気性微生物数: <10 CFU/g 酵母菌とカビの総数: <10 CFU/g 大腸菌: 1 g 中に存在せず

【0 9 1 4】

化合物 1 の錠剤 (1 0 0 mg と 2 0 0 mg) の開発バッチを調製し、表 8 1 – 8 2 に記載される複数の時点で安定性試験にかけた。さらに、化合物 1 の錠剤 (1 0 0 mg と 2 0 0 mg) の GMP バッチに対して、表 8 1 – 8 2 に示されるように、ICH 安定性プログラムを行った。試料を、外観、アッセイ、関連物質、溶解、含水量、および微生物限度について分析した。

【0 9 1 5】

第 2 相の臨床試験を始める前に、第 2 相の臨床バッチを ICH 安定性試験にかけた。追加のバッチを、化合物 1 の臨床プログラムを裏付けるために製造し、各ロットを安定下に置いた。現在までの賦形剤の適合性および安定性が分析されたが、有意な物理変化または化学変化は報告されなかった。有効期間についての試験および規格が表 6 6 に示される。

【0 9 1 6】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

表 81: 化合物 1 の錠剤の安定性スケジュール, 100 mg および 200 mg の開発バッチ

温度	初期	2 週間	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月
5 °C	B	A	A	A	A	A	B
25°C/60% の RH		A		A	A		

試験マトリックス A – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, およびカールフィッシャー水分計.

試験マトリックス B – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, カールフィッシャー水分計, および微生物限度.

10

【 0 9 1 7 】

【表 9 7】

表 82: 化合物 1 の錠剤の安定性スケジュール, 100 mg および 200 mg の臨床試験のバッチ

温度	初期	1 ¹ ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ¹ ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
5°C	B	A	A	A	A	A	B	A	B	B
25°C/60% の RH		A		A	A					

試験マトリックス A – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, およびカールフィッシャー水分計.

試験マトリックス B – 外観, アッセイ, 関連物質, 溶解, カールフィッシャー水分計, および微生物限度.

¹ 続く GMP バッチでは、1 ヶ月および 9 か月の時点で選択可能である.

20

【 0 9 1 8 】

【表 9 8】

表 83: 提案された化合物 1 の錠剤の安定性規格

試験項目	方法	出荷基準
外観	目視法	コーティングされた丸い形の錠剤 (100 mg) コーティングされた楕円形の錠剤 (200 mg)
同定	HPLC 法	基準に適合
アッセイ (% 表示値)	HPLC 法	90.0% - 110.0%
関連物質 (面積 %)	HPLC 法	合計: NMT 4.0%
		化合物 1A: NMT 1.5%
		個々の不純物 NMT 0.5%
溶解試験	USP <711>	各ユニット: 45 分で ≥70% 溶解された (Q + 5%)
含水量	USP <921> 法 1a	報告結果
微生物限度試験	USP <61>, <62>	適合

略語: HPLC = 高速液体クロマトグラフィー; NMT = 以下;

USP = アメリカ薬局方.

30

40

【 0 9 1 9 】

化合物 1 の提案された臨床剤形を、ローラー圧縮を用いて直接混合乾式造粒 (direct blend dry granulation) として製剤化する。混合物は、400 mg の丸い白色コーティング錠、および 800 mg の白色楕円形のコーティング錠へと圧縮する。100 mg および 200 mg の医薬品有効成分 (API) の有効性成分含量は

50

、同じ賦形剤および製剤を利用することによって達成される。100mgおよび200mgの強度の化合物1の錠剤を得るために、錠剤を、2つの異なる形状、サイズ、および重量に圧縮する。剤形は経口的に投与される。錠剤を、小児安全容器（CRC）を備えたHDPE瓶にパッケージする。

【0920】

化合物1の錠剤について、第2相の臨床試験のさらなる製剤開発を実施した。第1相の錠剤の製造中に、およびスケールアップ時に、製剤およびプロセスにある程度の最適化が必要であると決定された。製剤の全体的な戦略は同じままであり、混合、ローラー圧縮、ミリング、およびGRAS賦形剤を使用する圧縮をすべて、賦形剤の適合性試験中に評価した。第2相の錠剤の製剤およびプロセスが確立された後、50mg、100mg、および200mgの錠剤の圧縮およびコーティングを用いて、マルチキログラム（multikilogram）混合物を調製した。100mgおよび200mgのバッチを試験し、ICH安定性プログラムを行い、それらのバッチが処理が改善された第1相の製剤と一致していることが示された。

【0921】

製剤開発計画

【0922】

第1相試験で50mgおよび200mgの錠剤が使用されたため、提案された第2相の臨床試験では、化合物1を、100mgおよび200mgの固体投与単位形態として経口的に投与する。混合物が圧縮されて第1相および第2相の錠剤製剤の両方のための錠剤を生成するように、ローラー圧縮と、それに続く直接混合を利用する乾式造粒法とを使用して、固体投与製剤を評価した。造粒を改善するための混合物の流動特性のために、ローラー圧縮が必要とされる。製剤開発中に、賦形剤の安定性／適合性、製造可能性、およびインビトロの溶解を使用して、第1相および第2相の錠剤製剤の両方のための臨床製剤を選択した。

【0923】

本開示の好ましい実施形態が本明細書中で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないということが、当業者に明らかであろう。多くの変更、変化、および置換が、本開示から逸脱することなく、当業者には思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本開示の実施形態の様々な代替が、本開示を実施する際に利用可能であることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本開示の範囲を定義するものであり、ならびに、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法および構造はそれによって包含されることが意図されている。

10

20

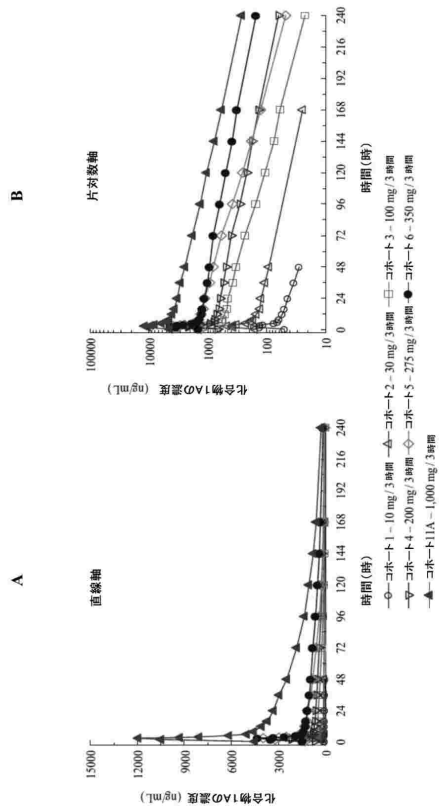
30

40

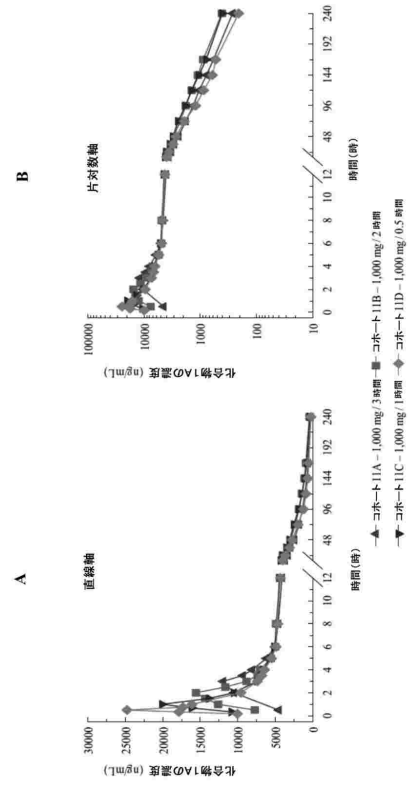
50

【図面】

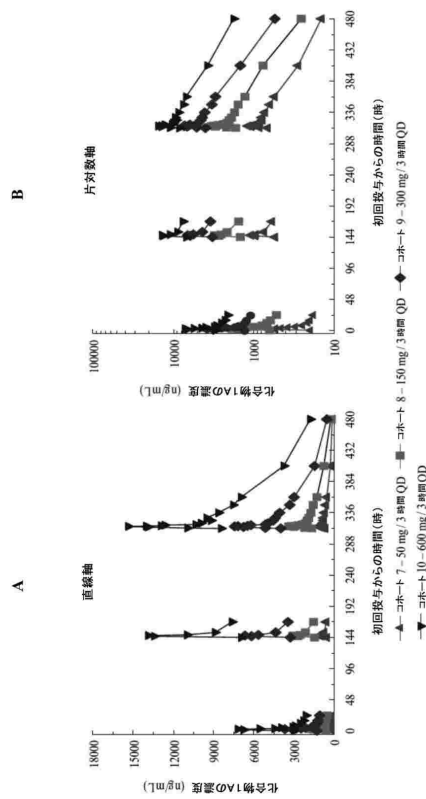
【図 1】



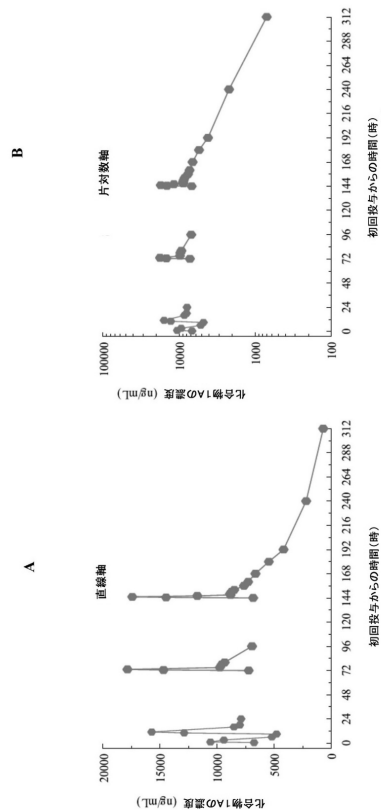
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

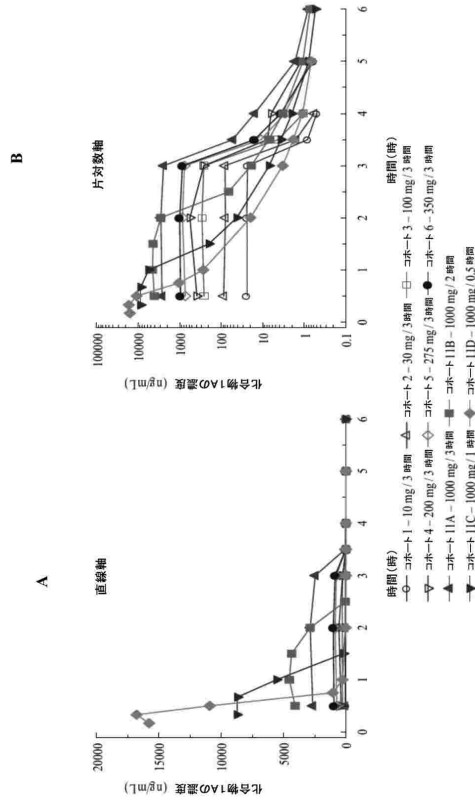
20

30

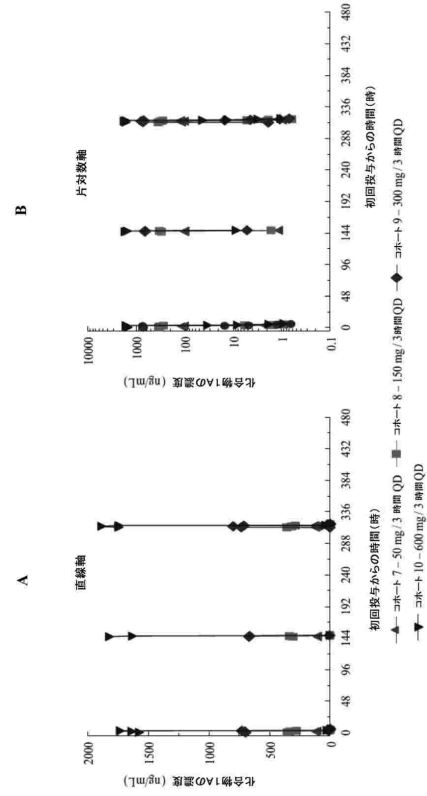
40

50

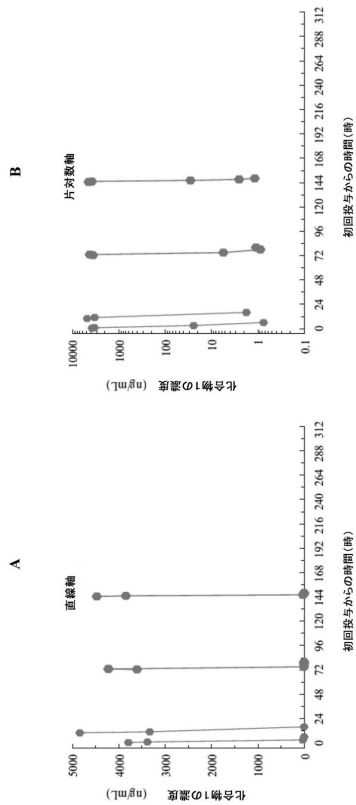
【図 5】



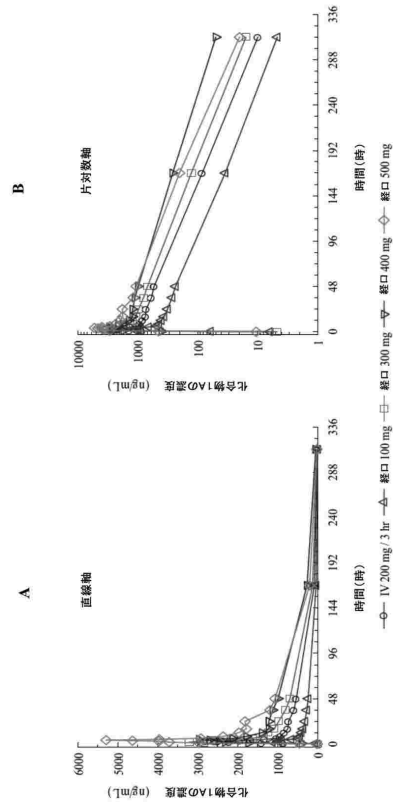
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

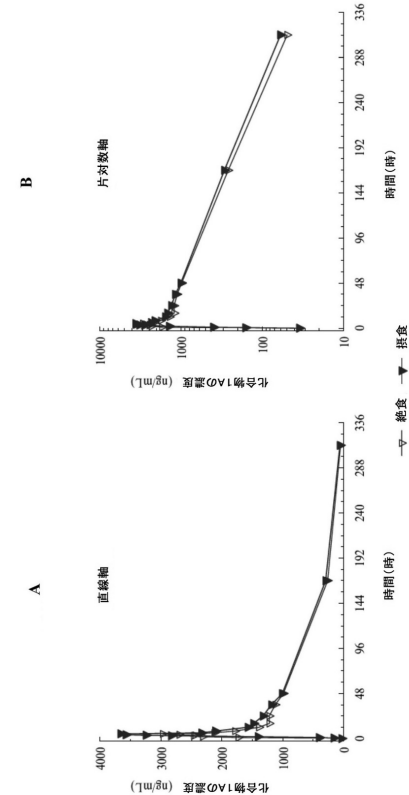
20

30

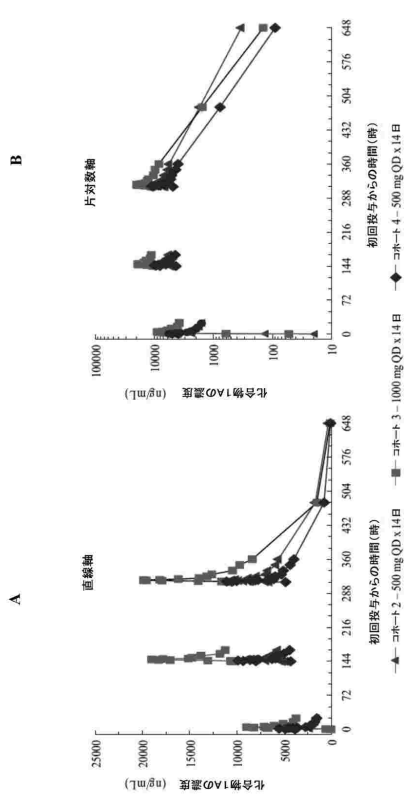
40

50

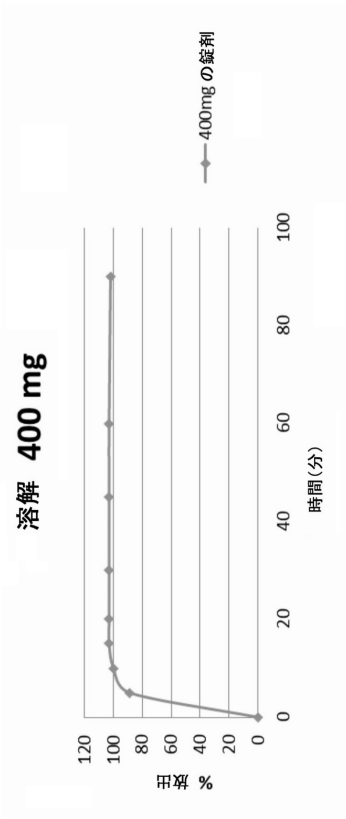
【図 9】



【図 10】



【図 11】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 ブリテイン, ジェイソン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ドライブ 1 2 7 3
0 スイート 1 6 0

(72)発明者 ホッジス, マイケル

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ドライブ 1 2 7 3
0 スイート 1 6 0

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 0 4 4 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 8 4 6 2 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)