(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501922
(P2025-501922A)
(43)公表日　令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/36 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/34 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全86頁）　最終頁に続く

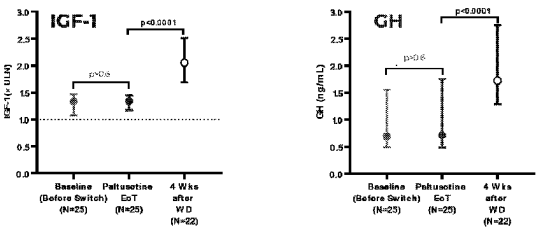
(21)出願番号　特願2024-538962(P2024-538962)
(86)(22)出願日　令和5年1月10日(2023.1.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月10日(2024.7.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/010493
(87)国際公開番号　WO2023/137018
(87)国際公開日　令和5年7月20日(2023.7.20)
(31)優先権主張番号　63/298,551
(32)優先日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519006414
クリネティックス ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ラスク・ブールバード ６０５５
６０５５ Ｌｕｓｋ Ｂｌｖｄ． Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ， Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ９２１２１ Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ラギャスト，ヒャルマー
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ラスク・ブールバード ６０５５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　カルチノイド症候群の治療のためのソマトスタチンモジュレータの使用

(57)【要約】
カルチノイド症候群の治療におけるソマトスタチンモジュレータ３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル、又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書に記載される。
【選択図】図３

Fig. 3



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有する前記ヒトに、約４０ｍｇ／日～約１６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することを含む、方法。
【請求項２】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日、約５０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約７０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約９０ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日、約１１０ｍｇ／日、又は約１２０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
治療が、約４０ｍｇ／日又は８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記ヒトにおけるカルチノイド症候群を治療することが、カルチノイド症候群の症状を管理することを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記カルチノイド症候群の症状が、下痢の重症度、紅潮エピソードの頻度及び強度、又はそれらの組み合わせを含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記下痢の重症度が、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ヒトにおけるカルチノイド症候群を治療することが、カルチノイド症候群のブレークスルー症状の頻度を低減させることを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記ブレークスルー症状が、連続した２日間で≧４回の排便（ＢＭ）／日、又は少なくとも１日間で≧３回の紅潮エピソード／日の紅潮頻度を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を経口投与することを含み、
カルチノイド症候群を有する前記ヒトが、治療ナイーブであるか、又は
カルチノイド症候群を有する前記ヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、ソマトスタチンアノログによる治療が終了し、前記ソマトスタチンアノログが前記ヒトからウォッシュアウトされることを可能にするのに十分な期間が経過しており、
治療が、少なくとも約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法。
【請求項１０】
カルチノイド症候群を有する前記ヒトが、ソマトスタチンアノログ療法に対して治療ナイーブであり、かつ活動的症候性である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
活動的症候性が、２週間の期間にわたる、少なくとも２日間で≧４回の排便（ＢＭ）／日の平均又は≧２回の紅潮エピソードを含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】

ソマトスタチオンアナログで以前に治療された前記ヒトにおける前記カルチノイド症候群が、前記ソマトスタチオンアナログで症候制御された、請求項９に記載の方法。
【請求項１３】
症候制御が、２週間の期間にわたる、１日≦５回の排便（ＢＭ）で、＜４回のＢＭ／日の平均、及び平均≦２回の紅潮エピソード／日を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記ソマトスタチオンアナログが、オクトレオチド、ランレオチド、又はパシレオチドである、請求項１２又は１３に記載の方法。
【請求項１５】
治療が、約４０ｍｇ／日又は８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、請求項９～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
ブレークスルー症状が観察される場合、前記１日用量が、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量の量だけ増加される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記ブレークスルー症状が、連続した２日間で≧４回の排便（ＢＭ）／日、又は少なくとも１日間で≧３回の紅潮エピソード／日の紅潮頻度を含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有する前記ヒトに、約４０ｍｇ／日～約８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を治療することが、前記カルチノイド症候群の症状を管理することを含む、方法。
【請求項１９】
前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、１日の排便、下痢のエピソード、便失禁のエピソード、皮膚紅潮、又はそれらの組み合わせの頻度を低減させることを含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、前記ヒトにおける下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療することを含む、請求項１８又は１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記下痢が、重度の下痢である、請求項１９又は２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、前記排便（ＢＭ）の回数を、連続した２日間で４回未満のＢＭ／日に低減すること、前記紅潮頻度を、少なくとも１日間で３回未満の紅潮エピソード／日に低減すること、又はその両方を含む、請求項１８～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量による治療中に前記下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が前記重症度において減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当す

る増分１日用量だけ増加される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の１日量で継続される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
カルチノイド症候群を有するヒトにおける重度の下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療する方法であって、それを必要とする前記ヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩の初期の１日用量を経口投与することを含む、方法。
【請求項２８】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記初期の１日用量が、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記初期の１日用量による治療中に重度の下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が前記重症度において減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記初期の１日用量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３０】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の前記初期の１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３１】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の１日量で継続される、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３２】
前記重度の下痢の前記重症度が、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方によって測定される、請求項２７～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記紅潮エピソードの前記重症度が、尿中５－ヒドロキシインドール酢酸（５－ＨＩＡＡ）レベル、血漿セロトニンレベル、又はその両方を測定することによって評価される、請求項２７～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有する前記ヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を有するヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、
治療が、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法。
【請求項３５】
カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有する前記ヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－

イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を有するヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、

治療が、約８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法。

【請求項３６】

カルチノイド症候群を有する前記ヒトが、ソマトスタチオンアナログに応答し、ソマトスタチオンアナログによる治療に忍容性があった、請求項３４又は３５に記載の方法。

【請求項３７】

カルチノイド症候群の症状が、オクトレオチド又はランレオチド療法において以前に制御された、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３８】

カルチノイド症候群を有する前記ヒトが、ソマトスタチオンアナログによる治療に対して不応性であり、前記ソマトスタチオンアナログが、オクトレオチド、ランレオチド、又はパシレオチドである、請求項３４～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

カルチノイド症候群を治療することが、前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することを含む、請求項３４～３８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４０】

前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、１日の排便、下痢のエピソード、便失禁のエピソード、皮膚紅潮、又はそれらの組み合わせの頻度を低減させることを含む、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、前記ヒトにおける下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療することを含む、請求項３９又は４０に記載の方法。

【請求項４２】

前記下痢が、重度の下痢である、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記下痢の重症度が、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方を含む、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記カルチノイド症候群の前記症状を管理することが、前記排便（ＢＭ）の回数を、連続した２日間で４回未満のＢＭ／日に低減すること、前記紅潮頻度を、少なくとも１日間で３回未満の紅潮エピソード／日に低減すること、又はその両方を含む、請求項３９～４３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４５】

化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量による治療中に前記下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が前記重症度において減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される、請求項３４～４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４６】

化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される、請求項３４～４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４７】

化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の１日量で継続される、請求項３４～４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４８】
化合物Ａで治療する前の前記ヒトにおける前記血清５－ヒドロキシインドール酢酸（５－ＨＩＡＡ）濃度が、約＞２８０μｍｏｌ／Ｌ超である、請求項１～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記ヒトが、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩に忍容性がない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩による治療が中止される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記ヒトが、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩に忍容性がない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が低減される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記ヒトが、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩に忍容性がない場合、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量が、約４０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量だけ低減される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩が、その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩の噴霧乾燥固体分散体と、
１つ以上の追加の薬学的に許容される成分と、
任意選択で、１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む１つ以上の錠剤の形態で投与される、請求項１～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記噴霧乾燥固体分散体が、
（ａ）その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩と、
（ｂ）薬学的に許容されるポリマーと、を含み、
その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩が、前記薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記１つ以上の薬学的に許容される成分が、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される、請求項５２又は５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記１つ以上の薬学的に許容される成分が、微結晶性セルロース、マンニトール、アルファ化デンプンクロスカルメロースナトリウムクロスポビドン、塩化ナトリウム、１：１の塩化ナトリウム：塩化カリウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムを含む、請求項５２～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
各錠剤が、約２重量％～約２０重量％のその３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩を含む、請求項５２～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
各錠剤が、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、又は約８０ｍｇのその３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩を含む、請求項

５２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
各錠剤が、約１０ｍｇのその３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩を含む、請求項５２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
各錠剤が、約２０ｍｇのその３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩を含む、請求項５２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記１つ以上の錠剤が、食事の少なくとも３０分前に投与される、請求項５２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記１つ以上の錠剤が、食事の少なくとも６０分前に投与される、請求項５２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記１つ以上の錠剤が、食事の少なくとも３０分前に空腹の状態でコップ１杯の水と一緒に投与される、請求項５２～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩のバイオアベイラビリティが、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンＨ２受容体アンタゴニスト、又は制酸剤の同時投与による影響を実質的に受けない、請求項５２～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩が、上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる薬物と同時投与されない、請求項１～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩が前記上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる薬物と同時投与される場合、投与される化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量の量が増加される、請求項１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の前記１日用量の量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量だけ増加される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる前記薬物が、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンＨ２受容体アンタゴニスト、又は制酸剤を含む、請求項６４～６６のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２２年１月１１日に出願された米国仮特許出願第６３／２９８，５５１号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
カルチノイド症候群の治療で使用するためのソマトスタチンモジュレータを含む薬学的組成物及び薬剤が本明細書に記載される。
【背景技術】
【０００３】

ソマトスタチンは、内分泌系を調節し、Ｇタンパク質共役ソマトスタチン受容体との相互作用、及び多数の二次ホルモンの放出の阻害を介して、神経伝達及び細胞増殖に影響を与えるペプチドホルモンである。６つのサブタイプのソマトスタチン受容体タンパク質が特定されており（ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２ａ、ＳＳＴＲ２ｂ、ＳＳＴＲ３、ＳＳＴＲ４、ＳＳＴＲ５）、５つの異なるソマトスタチン受容体遺伝子によってコードされる。特定のサブタイプのソマトスタチン受容体又はそれらの組み合わせの調節は、ソマトスタチン活性を調節することから利益を得るであろう病態、疾患、又は障害の治療には魅力的である。カルチノイド症候群は、通常、高分化ＮＥＴによって引き起こされ、そのほぼ９０％がソマトスタチン受容体（ＳＳＴＲ）を発現する。

【発明の概要】

【０００４】

一態様では、ヒトにおけるカルチノイド症候群の治療における、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）若しくは溶媒和物の使用が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）若しくは溶媒和物は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）若しくは溶媒和物は、ヒトにおけるカルチノイド症候群の症状を治療する。

【０００５】

一態様では、ヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５５ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約６０ｎｇ／ｍＬの化合物Ａのトラフ血漿濃度を達成するのに十分な、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量を経口投与することを含む、方法が本明細書に記載される。化合物Ａのトラフ血漿濃度が、少なくとも２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５９ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも６０ｎｇ／ｍＬである、請求項１に記載の方法。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ／日、約５０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約７０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約９０ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日、約１１０ｍｇ／日、又は約１２０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、又は約１２０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。

【０００６】

別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）若しくは溶媒和物の初期の１日用量を経口投与することと、ヒトにおける化合物Ａの血漿トラフ濃度を決定することと、ヒトが化合物Ａの少なくとも閾値トラフ血漿濃度を有しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量を増加させることと、を含む、方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、化合物Ａの閾値トラフ血漿濃度は、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５９ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約６０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約４０ｍｇ／日、約５０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約７０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約９０ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日、約１１０ｍｇ／日、又は約１２０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量を増加させることは、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、約４０ｍｇ／日、約５０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約７０ｍｇ／日、又は約８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量だけ１日用量を増加させることを含む。

【０００７】

別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量を初期の期間にわたって経口投与することと、初期の期間の間に、カルチノイド症候群の症状の頻度が低減したかどうかを決定することと、初期の期間の間にカルチノイド症候群の症状の頻度が低減した場合、初期の期間の間に投与された化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量を、同じ化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量で継続することと、又は初期の期間の間にカルチノイド症候群の症状の頻度が低減しなかった場合、初期の期間の間に投与された化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量を、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の増分１日量だけ増加させることと、続いて、その後、ヒトに、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の増加した１日量を投与することと、を含む、方法が本明細書に記載される。

【０００８】

いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状は、下痢の重症度、紅潮エピソードの頻度及び強度、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、下痢の重

症度は、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の増加した１日量は、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。

【０００９】

別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む薬学的組成物を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を有するヒトが、治療ナイーブであるか、又はカルチノイド症候群を有するヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、ソマトスタチンアノログによる治療が終了し、ソマトスタチンアノログがヒトからウォッシュアウトされることを可能にするのに十分な期間が経過しており、治療が、少なくとも約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法が本明細書に記載される。

【００１０】

いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群を有するヒトは、ソマトスタチンアノログ療法に対して治療ナイーブであり、活動的症候性である。いくつかの実施形態では、活動的症候性は、２週間の期間にわたる、少なくとも２日間で≧４回の排便（ＢＭ）／日の平均又は≧２回の紅潮エピソードを含む。いくつかの実施形態では、ソマトスタチオンアナログで以前に治療されたヒトにおけるカルチノイド症候群が、ソマトスタチオンアナログで症候制御された。いくつかの実施形態では、症候制御が、２週間の期間にわたる、１日≦５回の排便（ＢＭ）で、＜４のＢＭ／日の平均、及び平均≦２の紅潮エピソード／日を含む。いくつかの実施形態では、ソマトスタチオンアナログは、オクトレオチド、ランレオチド、又はパシレオチドである。いくつかの実施形態では、治療は、約４０ｍｇ／日又は８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される。いくつかの実施形態では、ブレークスルー症状が観察される場合、１日用量は、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量の量だけ増加される。いくつかの実施形態では、ブレークスルー症状は、連続した２日間で≧４回の排便（ＢＭ）／日、又は少なくとも１日間で≧３回の紅潮エピソード／日の紅潮頻度を含む。

【００１１】

別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を治療することが、カルチノイド症候群の症状を管理することを含む、方法が本明細書に記載される。

【００１２】

いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、１日の排便、下痢のエピソード、便失禁のエピソード、皮膚紅潮、又はそれらの組み合わせの頻度を低減させることを含む。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、ヒトにおける下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療することを含む。いくつかの実施形態では、下痢は、重度の下痢である。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、排便（ＢＭ）の回数を、連続した２日間で４回未満のＢＭ／日に低減すること、紅潮頻度を、少なくとも１日間で３回未満の紅潮エピソード／日に低減すること、又はその両方を含む。

【００１３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量による治療中に下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量で継続される。

【００１４】
別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおける重度の下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療する方法であって、それを必要とするヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量を経口投与することを含む、方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量による治療中に重度の下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が重症度において減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の初期の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量で継続される。

【００１５】
いくつかの実施形態では、重度の下痢の重症度は、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方によって測定される。いくつかの実施形態では、紅潮エピソードの重症度は、尿中５－ヒドロキシインドール酢酸（５－ＨＩＡＡ）レベル、血漿セロトニンレベル、又はその両方を測定することによって評価される。

【００１６】
別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を有するヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、治療が、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法が本明細書に記載される。

【００１７】
別の態様では、カルチノイド症候群を有するヒトにおけるカルチノイド症候群を治療する方法であって、カルチノイド症候群を有するヒトに、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶

媒和物の１日用量を経口投与することを含み、カルチノイド症候群を有するヒトが、ソマトスタチオンアナログで以前に治療され、治療が、約８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する１日用量で開始される、方法が本明細書に記載される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群を有するヒトは、ソマトスタチオンアナログに応答し、かつソマトスタチオンアナログによる治療を許容した。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状は、オクトレオチド又はランレオチドのデポ単独療法において以前に制御された。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群を有するヒトは、ソマトスタチオンアナログによる治療に対して不応性である。いくつかの実施形態では、ソマトスタチオンアナログは、オクトレオチド、ランレオチド、又はパシレオチドである。

【００１９】

いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群を治療することは、カルチノイド症候群の症状を管理することを含む。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、１日の排便、下痢のエピソード、便失禁のエピソード、皮膚紅潮、又はそれらの組み合わせの頻度を低減させることを含む。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、ヒトにおける下痢、紅潮エピソード、又はその両方を治療することを含む。いくつかの実施形態では、下痢は、重度の下痢である。いくつかの実施形態では、下痢の重症度は、１日当たりの排便の回数、ブリストル便スケールによって測定した水様便の回数、又はその両方を含む。いくつかの実施形態では、カルチノイド症候群の症状を管理することは、排便（ＢＭ）の回数を、連続した２日間で４回未満のＢＭ／日に低減すること、紅潮頻度を、少なくとも１日間で３回未満の紅潮エピソード／日に低減すること、又はその両方を含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量による治療中に下痢、紅潮エピソード、又はその両方の重症度が減少しない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量が、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩の１日用量は、約４０ｍｇ／日に相当する増分１日用量だけ増加され、治療が、約８０ｍｇ又は約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日量で継続される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ヒトにおける神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）は、グレード１又はグレード２である。いくつかの実施形態では、ヒトにおける神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）は、陽性ＳＳＴＲ腫瘍状態を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａで治療する前のヒトにおける血清５－ヒドロキシインドール酢酸（５－ＨＩＡＡ）濃度は、約＞２８０μｍｏｌ／Ｌ超である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ヒトが化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に忍容性がない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物による治療が中止される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ヒトが化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に忍容性がない場合、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物

の１日用量が低減される。いくつかの実施形態では、ヒトが化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩に忍容性がない場合、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の１日用量が、約４０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量だけ低減される。

【００２６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩の噴霧乾燥固体分散体と、１つ以上の追加の薬学的に許容される成分と、任意選択で、１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む１つ以上の錠剤の形態で投与される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、（ａ）３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物と、（ｂ）薬学的に許容されるポリマーとを含み、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容される成分は、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容される成分は、微結晶性セルロース、マンニトール、アルファ化デンプンクロスカルメロースナトリウムクロスポビドン、塩化ナトリウム、１：１の塩化ナトリウム：塩化カリウム、コロイド状二酸化ケイ素、又はステアリン酸マグネシウムを含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、各錠剤は、約２重量％～約２０重量％のその３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、各錠剤は、約２重量％、約３重量％、約４重量％、約５重量％、約６重量％、約７重量％、約８重量％、約９重量％、約１０重量％、約１１重量％、約１２重量％、約１３重量％、約１４％重量％、又は約１５重量％の３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、各錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成される約１０重量％～約３５重量％のポリマーマトリックスを含む。いくつかの実施形態では、各錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックス中に分散した約２重量％～約１５重量％の３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含み、ポリマーマトリックス中の分散された３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物は、約２０重量％～約３５重量％の錠剤と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される約４０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％未満の１つ以上のフィルムコーティング剤と、である。いくつかの実施形態では、本錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散した約２０重量％～約４０％の３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物の噴霧乾燥分散体と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の崩壊補助剤、１

つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される約６０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％未満の１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【００３１】

いくつかの実施形態では、本噴霧乾燥分散体は、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）又はポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）のポリマーマトリックスとの比が、約１５／８５～約３５／６５である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、各錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散した３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物の約２０重量％～約３５％の噴霧乾燥分散体であって、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）又はポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）のポリマーマトリックスとの比が、約１５／８５～約３５／６５である、噴霧乾燥分散体と、微結晶性セルロース、マンニトール、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、塩化ナトリウム、１：１の塩化ナトリウム：塩化カリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される約６０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％未満の１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【００３３】

いくつかの実施形態では、各錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散した、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩又はその溶媒和物の約２０重量％、約２１重量％、約２２重量％、約２３重量％、約２４重量％、約２５重量％、約２６重量％、約２７重量％、約２８重量％、約２９重量％、約３０重量％、約３１重量％、約３２重量％、約３３重量％、約３４重量％、又は約３５重量％の噴霧乾燥分散体であって、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）又はポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）のポリマーマトリックスとの比が、約１５／８５又は約３５／６５である、噴霧乾燥分散体と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の崩壊補助剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される約６０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％の１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【００３４】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックスに分散した、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩又はその溶媒和物の約２０重量％、約２１重量％、約２２重量％、約２３重量％、約２４重量％、約２５重量％、約２６重量％、約２７重量％、約２８重量％、約２９重量％、約３０重量％、約３１重量％、約３２重量％、約３３重量％、約３４重量％、又は約３５重量％の噴霧乾燥分散体であって、３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒド

ロキシ－ベンゾニトリルモ一塩酸塩、又はその溶媒和物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）又はポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）のポリマーマトリックスとの比が、約１５／８５又は約３５／６５である、噴霧乾燥分散体と、微結晶性セルロース、マンニトール、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、塩化ナトリウム、１：１の塩化ナトリウム：塩化カリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される約６０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％未満の１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態では、各錠剤は、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、又は約８０ｍｇの３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、各錠剤は、約１０ｍｇの３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、各錠剤は、約２０ｍｇの３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物を含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、１つ以上の錠剤は、食事の少なくとも３０分前に投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上の錠剤は、食事の少なくとも６０分前に投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上の錠剤は、食事の少なくとも３０分前に空腹の状態でコップ１杯の水と一緒に投与される。

【００３７】

いくつかの実施形態では、その３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩、又はその溶媒和物のバイオアベイラビリティは、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンＨ２受容体アンタゴニスト、又は制酸剤の同時投与による影響を実質的に受けない。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる薬物と同時投与されない。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる薬物と同時投与される場合、投与される化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量の量が増加される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の１日用量の量は、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する量だけ増加される。いくつかの実施形態では、上部胃腸（ＧＩ）管のｐＨを変化させる薬物は、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンＨ２受容体アンタゴニスト、又は制酸剤を含む。

【００３８】

本明細書に記載される化合物、方法、及び組成物の他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の精神及び範囲内の様々な変更及び修正は、この詳細な説明から当業者に明白になるため、詳細な説明及び特定の実施例は、特定の実施形態を示すが、例示としてのみ与えられることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【００３９】

【図１】化合物Ａ－ＨＣｌのＨＭＧカプセル製剤又はＳＤＤ錠剤製剤を投与したヒトにおいて観察された用量比例性を示す。

【図２】ペンタガストリン前処理を伴うか又は伴わない、イヌにおける化合物Ａ－ＨＣｌのＨＭＧカプセル製剤及びＳＤＤ錠剤製剤の性能を示す。

【図３】アクロバットエッジ（Ａｃｒｏｂａｔ　Ｅｄｇｅ）臨床試験の一次分析集団で観

察されたホルモンレベルを示す。
【図４】アクロバットエッジ及びエボルブ（Ｅｖｏｌｖｅ）臨床試験で観察された用量応答の証拠を示す。
【図５】治療効果に必要な推定トラフ血漿パルツソチン（ｐａｌｔｕｓｏｔｉｎｅ）濃度、及びＳＤＤ錠剤製剤に予測される用量比例効果の予測を示す。
【図６】ＰＰＩを服用していない先端巨大症患者の予測されたトラフ血漿パルツソチン濃度、及び４０ｍｇのＨＭＧカプセル製剤（投与後２時間絶食）にある先端巨大症患者のトラフ血漿パルツソチン濃度と比較した、６０ｍｇのＳＤＤ錠剤（投与後１時間絶食）にあるＰＰＩを服用している先端巨大症患者の予測されたトラフ血漿パルツソチン濃度を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４０】
ソマトトロピン放出抑制因子（ＳＲＩＦ）としても既知のソマトスタチン（ＳＳＴ）は当初、ヒツジの視床下部からの１４のアミノ酸ペプチドとして単離された（Ｂｒａｚｅａｕ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ １７９，７７－７９，１９７３）。１４のアミノ酸ソマトスタチンに類似する生物学的活性を有するＮ末端が延長された２８のアミノ酸ペプチドを、その後単離させた（Ｐｒａｄａｙｒｏｌ ｅｔ，ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１０９，５５－５８，１９８０、Ｅｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ Ｓ Ａ，７７，６８２７－６８３１，１９８０）。ＳＳＴは、他の神経ペプチド、神経伝達物質、ホルモン、サイトカイン、及び成長因子に応答していくつかの細胞型によって産生された調節ペプチドである。ＳＳＴは、その標的細胞に影響を与えるために内分泌経路とパラクリン経路との両方を介して作用する。これらの効果の多くは、他のホルモン、最も顕著には成長ホルモン（ＧＨ）の分泌の阻害に関連する。ＳＳＴは、中枢神経系（ＣＮＳ）及び腸内の様々な細胞型によって産生され、成長ホルモン（ＧＨ）、インスリン、グルカゴン、及び抗増殖性である他の多くのホルモンの分泌の調節を含む複数の機能を有する。
【００４１】
ソマトスタチンのこれらの多面的な作用は、６つのソマトスタチン受容体タンパク質（ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２ａ、ＳＳＴＲ２ｂ、ＳＳＴＲ３、ＳＳＴＲ４、ＳＳＴＲ５）によって媒介される。６つのソマトスタチン受容体タンパク質は、５つの異なるソマトスタチン受容体遺伝子によってコードされる（Ｒｅｉｓｉｎｅ ａｎｄ Ｂｅｌｌ，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｖ．１６，４２７－４４２，１９９５、Ｐａｔｅｌ ａｎｄ Ｓｒｉｋａｎｔ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ ８，３９８－４０５，１９９７）。全ての受容体は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）スーパーファミリーのクラスＡのサブグループのメンバーである。ＳＳＴ２Ａ受容体は、ヒトの腫瘍中で最も広範に発現されるサブタイプであり、ＧＨ分泌が抑制される優性受容体である。特に明記しない限り、ＳＳＴＲ２という用語は、ＳＳＴＲ２ａを意味する。
【００４２】
ソマトスタチン受容体サブタイプのうちのいずれか１つ、又はそれらの組み合わせを選択的に調節することが可能である。いくつかの実施形態では、他のソマトスタチン受容体サブタイプに対してソマトスタチン受容体サブタイプのうちのいずれか１つ、又はそれらの組み合わせを選択的に調節することは、様々な臨床用途において有用である。いくつかの実施形態では、他のソマトスタチン受容体サブタイプに対してソマトスタチン受容体サブタイプのうちのいずれか１つを選択的に調節することは、様々な臨床用途における望ましくない副作用を低減させる。
【００４３】
例えば、ＳＳＴＲ２活性の調節は、下垂体前葉からの成長ホルモン（ＧＨ）放出、及び膵臓からのグルカゴン放出の阻害を媒介する。ＳＳＴＲ２はまた、これらに限定されないが、細胞増殖、侵害受容、炎症、及び血管新生などの他の多くの生物学的機能に関与している。いくつかの実施形態では、選択的ＳＳＴＲ２モジュレータは、先端巨大症、腸神経

内分泌腫瘍、疼痛、神経障害、腎症、及び炎症、並びに異常な血管成長から生じる網膜症の治療に使用される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、ＳＳＴＲ３アゴニストは、インスリン分泌を阻害する。いくつかの実施形態では、ＳＳＴＲ４アゴニストは、抗炎症効果及び抗侵害受容効果を示す。いくつかの実施形態では、ＳＳＴＲ５アゴニストは、インスリン分泌を阻害する。加えて、ＳＳＴＲ５は、成長ホルモンの放出を調節することにも関与している。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ソマトスタチンモジュレータ３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩（化合物Ａ）は、広範囲の治療用途にわたって有用性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるソマトスタチン受容体モジュレータは、限定されないが、先端巨大症、神経内分泌腫瘍、網膜症及び他の眼障害、神経障害、腎症、呼吸器疾患、がん、疼痛、神経変性疾患、炎症性疾患、並びに精神障害及び神経変性障害などの様々な疾患又は状態の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるソマトスタチン受容体モジュレータは、哺乳動物における先端巨大症、神経内分泌腫瘍、又は両方の治療において使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるソマトスタチン受容体モジュレータは、哺乳動物における先端巨大症の治療において使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるソマトスタチン受容体モジュレータは、神経内分泌腫瘍の治療において使用される。

【００４６】

化合物３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩（化合物Ａ）、又はその溶媒和物は、ソマトスタチンモジュレータによる治療を必要とする哺乳動物への経口投与に適している選択的非ペプチドＳＳＴ２バイアスアゴニストである。いくつかの実施形態では、ソマトスタチンモジュレータによる治療を必要とする哺乳動物は、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）と診断を受けている。いくつかの実施形態では、ソマトスタチンモジュレータによる治療を必要とする哺乳動物は、高分化ＮＥＴと診断を受けている。いくつかの実施形態では、ソマトスタチンモジュレータによる治療を必要とする哺乳動物は、カルチノイド症候群と診断を受けている。

【００４７】

神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）は、神経系及びホルモン産生細胞の両方の特性を有する腸クロム親和性細胞から生じる腫瘍の不均一な群である。ＮＥＴは、主に、発現部位、グレード、及びステージ、並びに機能状態によって特徴付けられる。ほとんどのＮＥＴは胃腸（ＧＩ）管に見られるが、ＮＥＴは、肺を含む他の部位に生じる場合がある。ＧＩ管内で、最も一般的な部位は、小腸、直腸、及び結腸であり、続いて、膵臓、胃、及び虫垂である。

【００４８】

高分化ＮＥＴは、一般に、臨床医及び患者によって一般的に使用される用語である「カルチノイド腫瘍」と称される。腫瘍特性評価及び病期分類への様々なアプローチを統一することで報告におけるより大きな国際的な一貫性を可能にするために、「カルチノイド腫瘍」を認識しないＴｈｅ Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ（ＷＨＯ）の分類システムが開発された。

【００４９】

神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）のグレーディングスキームは、有糸分裂数、細胞増殖に関連付けられる核タンパク質Ｋｉ－６７のレベル、及び壊死の評価を使用する。ＷＨＯ及びＥｕｒｏｐｅａｎ Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｔｕｍｏｒ Ｓｏｃｉｅｔｙ（ＥＮＥＴＳ）はともに、膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）の分類のために、有糸分裂数及びＫｉ－６７増殖を組み込む。

【００５０】

腫瘍は、以下の３つのグレードのうちの１つに分類される。
●Ｇ１：高分化ヒストロジー、低グレード
●Ｇ２：高分化ヒストロジー、中間グレード
●Ｇ３：低分化ヒストロジー、高グレード

【００５１】
ＮＥＴの病期分類は、同じオリジン部位を有するより一般的ながんのＡｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｉｎｔ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｎ Ｃａｎｃｅｒの病期分類からであるが、他の病期分類システムも使用される。

【００５２】
神経内分泌腫瘍は、機能的又は非機能的であり得、各々が異なる臨床プロファイルを有する。機能性ＮＥＴは、それらが分泌する生物学的に活性な化合物によって引き起こされる症状によって特徴付けられる。神経内分泌腫瘍は、特徴的な症状に関与するペプチド及びホルモンを産生する。高分化ＮＥＴの既知の生成物としては、アミン（例えば、セロトニン、５－ヒドロキシトリプトファン（５－ＨＴＰ）、ノルエピネフリン、ドーパミン、ヒスタミン）、ポリペプチド（例えば、カリクレイン、膵臓ポリペプチド、ブラジキニン、モチリン、ソマトスタチン、血管作用性小腸ペプチド、ニューロペプチドＫ、物質Ｐ、ニューロキニンＡ及びＢ）、並びにプロスタグランジン（例えば、プロスタグランジンＥ及びＦ）が挙げられる。

【００５３】
機能性非膵臓ＮＥＴは、過剰なセロトニン及び他のホルモン活性生成物（ヒスタミン、タキキニン、カリクレイン、及びプロスタグランジンを含む）を放出し、カルチノイド症候群（Ｖｉｎｉｋ Ａ、Ｈｕｇｈｅｓ Ｍ、Ｆｅｌｉｂｅｒｔｉ Ｅ、ｅｔ ａｌ．Ｃａｒｃｉｎｏｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ）Ｅｎｄｏｔｅｘｔ［Ｉｎｔｅｒｎｅｔ］．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ（著作権）ＭＤＴｅｘｔ．ｃｏｍ，Ｉｎｃ；２０００～２０２１。２０１８）と総称される症状をもたらす。これらの症状は、最も一般的には、皮膚紅潮（８５％で見られる）、及び再発性の水様下痢、及びけいれん（７５％～８５％で見られる）を含む。カルチノイド症候群は、血清セロトニン又はセロトニン代謝産物５ヒドロキシインドール酢酸（５－ＨＩＡＡ）の上昇の文書によって生化学的に確認される。

【００５４】
非機能性ＮＥＴは、異常なホルモン分泌と関連付けられず、検出が困難であり、しばしば進行段階において二次的な非特異的症状を示す。非機能性小腸ＮＥＴを有する患者の最大５０％～７５％が、診断時に転移性疾患を呈する。

【００５５】
ＣＳを有するほとんどの患者は、ほとんどの患者における外科治癒を非常に困難にする肝転移を伴う腸ＮＥＴを有する。

【００５６】
ＣＳの下痢を有する患者は、１日に複数回の水様軟便を経験し、時にはかなりの緊急性を伴い、管理が非常に困難な場合がある。ＣＳに加えて、ＮＥＴを有する患者は、下痢の他の原因を有する場合がある。場所に応じて、ＮＥＴは、過敏性腸症候群、クローン病、消化性潰瘍疾患、胃炎、他の消化器疾患、喘息、又は肺炎などの一般的な病態と同様の症状を引き起こし得る。これらの理由から、ＮＥＴは進行段階で初めて診断されることが多く、よく誤診される。診断は、組織病理学、イメージング、及び循環バイオマーカーに基づく。

【００５７】
カルチノイド症候群バイオマーカーとしては、血漿５－ＨＩＡＡ及びパンクレアスタチン、血清クロモグラニンＡ、及びセロトニンが挙げられる。パンクレアスタチンは、神経内分泌腫瘍の疾患状態バイオマーカーであり、単独で、又は血漿５ＨＩＡＡ、クロモグラニンＡ及びセロトニンレベルと組み合わせて、カルチノイド症候群対象におけるパルツソチンの効果の探索的評価に使用することができる。

【００５８】

ＣＳの症状は非特異的であることが多いため、診断の遅れがよくある。早期に検出されると、ＮＥＴは手術で治癒し得ることが多いが、残念ながら、多くは術後５～１０年以下で最終的に再発することが多い。ほとんどのＮＥＴは、進行性転移性疾患と診断されるが、その時点で外科治癒は不可能であり、治療は症状管理に焦点が置かれる。

【００５９】

排便、下痢、便失禁、及び皮膚紅潮頻度の増加は、生活の質（ＱｏＬ）の低下と相関する。非ＮＥＴがん集団及び集団標準と比較して、ＮＥＴを有する患者は、うつ病及び認知障害、全体的な身体機能の低下、睡眠障害、疲労、及び不安を高い割合で有する。

【００６０】

下痢は、身体的、感情的、及び社会的な健康に対して特に顕著な悪影響を有する。個々の日常活動及び生産性を改善するための介入は、健康関連のＱｏＬを改善し、ＮＥＴを有する患者のストレスを軽減し得る。

【００６１】

カルチノイド症候群の下痢は、主にセロトニンの腫瘍分泌の結果である。健康な個体では、セロトニンは主にＧＩ管内に見出され、そのほとんどは、ＮＥＴの細胞源である腸クロム親和性細胞によって分泌される。循環セロトニンは、ＧＩ管のみに由来し、正常な腸機能の重要な構成成分である。過剰なセロトニンは、蠕動を増加させ、水分及び電解質の吸収が低下して下痢につながる。ＣＳを有する患者は、セロトニン血漿レベルの有意な増加を示し、その結果、水溶性尿代謝産物５－ＨＩＡＡのレベルの増加を示す。５－ＨＩＡＡのレベルの低下に反映されるセロトニン産生の低減は、ＣＳの下痢の改善と関連付けられる。

【００６２】

ＣＳに関連付けられた下痢は、最初の１回又は２回の排便後に水様である傾向があり、排便の頻度は１日に２～５回から２０回を超えることがあり、これは非常に衰弱させ、ＱｏＬに有害となり得る。皮膚顔面紅潮と関連付けられる水様下痢の存在（特にセロトニン血中レベルの上昇の証拠と関連付けられる場合）、及び悪性腫瘍の証拠となるＸ線像は、常にほとんどの場合ＣＳの下痢の診断である。

【００６３】

下痢は、排便の頻度の増加又は便の一貫性の低下であり、水様軟便の排出を引き起こすと説明される。下痢の重症度は、一定期間内に通過した便の大きさ及び数によって決定される。

【００６４】

重度の下痢は、１日（２４時間）に１０回超の水様便を有することを意味する。中等度の下痢は、１日に数回、ただし１０回以下の下痢便を有することを意味する。軽度の下痢は、１日に数回の下痢便を有することを意味する。

【００６５】

いくつかの実施形態では、臨床症状の改善は、ブリストル便スケールによる便の一貫性のベースラインからの変化として測定される。ブリストル便スケールは、水っぽさの増加に応じて糞便を１～７の尺度で分類するように設計された医療補助手段である。

【００６６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－ＨＣｌ）は、ＣＳを有するヒトにおける生活の質（ＱｏＬ）を改善するために使用される。いくつかの実施形態では、ＱｏＬの改善は、ＣＳに関連付けられたホルモン過剰の症状を管理することを含む。いくつかの実施形態では、ＱｏＬの改善は、排便の頻度を減少させること、下痢の頻度を減少させること、便失禁の頻度を減少させること、皮膚紅潮の頻度を減少させること、又はそれらの組み合わせを含む。

【００６７】

ＣＳを引き起こす高分化ＮＥＴのほぼ９０％がソマトスタチン受容体（ＳＳＴＲ）を発現し、カルチノイド症候群を有する患者の８０％がオクトレオチドに応答する。オクトレオチドの優勢な標的は、ソマトスタチン２型受容体（ＳＳＴ２）である。したがって、ソ

マトスタチン受容体イメージングは、ＣＴ又はＭＲＩで視覚化されないＮＥＴを局在化し、腫瘍負荷の全身画像を提供し、ＳＲＬによる治療前のソマトスタチン受容体の腫瘍発現を文書化するのに有用であり得る。現在、小さな腫瘍の検出のための増加した空間分解能及び感度のために、１１１インペンテトレオチドイメージングと比較して、ＣＴと組み合わせたＳＳＴＲイメージング（例えば、^{68}Ｇａ－Ｄｏｔａｔａｔｅ及び^{68}Ｇａ－Ｄｏｔａｔｏｃ、並びに^{64}Ｃｕ－Ｄｏｔａｔａｔｅ）のための陽電子放射断層撮像装置（ＰＥＴ）トレーサーが好ましい。

【００６８】

長時間作用型ソマトスタチン受容体リガンド（ＳＲＬ）療法は、カルチノイド症候群の主要な治療であるが、標識された用量でのカルチノイド症候群の症状の緩和は、多くの患者にとって不適切である。長時間作用型ＳＲＬ療法はまた、非機能性、転移性、良好又は中程度に分化した腸膵ＮＥＴを有する患者における無増悪生存期間の延長の有効性を実証している。長時間作用型ＳＲＬ療法は、注射技術に関連する用量曝露変動性に対する顕著な用量曝露変動性と関連付けられ得る。例えば、ＭＤ Ａｎｄｅｒｓｏｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｎｔｅｒの看護師は、コンピュータ断層撮影によって評価した場合、３２８のオクトレオチド長時間作用性反復（ＬＡＲ）デポ注射の５２％のみを筋肉内空間に首尾よく送達した（Ｂｏｙｄ ＡＥ、ＤｅＦｏｒｄ ＬＬ、Ｍａｒｅｓ ＪＥ，ｅｔ ａｌ．Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ ｔｈｅ ｓｕｃｃｅｓｓ ｒａｔｅ ｏｆ ｇｌｕｔｅａｌ ｉｎｔｒａｍｕｓｃｕｌａｒ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎｓ．Ｐａｎｃｒｅａｓ．２０１３；４２（５）：８７８－８８２。長時間作用型ＳＲＬ療法、特にオクトレオチドＬＡＲの慢性注射による、注射部位の痛み又は痛みを含む負の経験は、カルチノイド症候群を有する患者においても特定されている（Ａｄａｍｓ ＪＲ，Ｒａｙ Ｄ，Ｗｉｌｌｍｏｎ Ｒ，Ｐｕｌｇａｒ Ｓ，Ｄａｓａｒｉ Ａ．Ｌｉｖｉｎｇ Ｗｉｔｈ Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｔｕｍｏｒｓ：Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ Ｔｈｒｏｕｇｈ ａ Ｍｏｂｉｌｅ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ．ＪＣＯ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｆｏｒｍ．２０１９；３：１－１０）。

【００６９】

選択的ソマトスタチンアナログ（ＳＳＡ）による療法開始後に進行する下痢はよくあり、不完全に制御されたＣＳに起因することが最も一般的である。そのような状況では、下痢は、治療の開始前の下痢の特徴を保持するが、それほど頻繁には生じない。

【００７０】

ＣＳの管理及び制御のためにＵＳ Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ（ＦＤＡ）によって承認されたＳＳＡの使用は、下痢の悪化に寄与し得る。ＳＳＡの慢性使用のより一般的な有害反応の１つは、脂肪便であり、ランレオチド（用量関連）については２６％～６５％、オクトレオチドについては３６％～６１％の頻度である。ＳＳＡに関連付けられた脂肪便は、膵臓からの食事刺激された消化酵素の阻害から生じる。

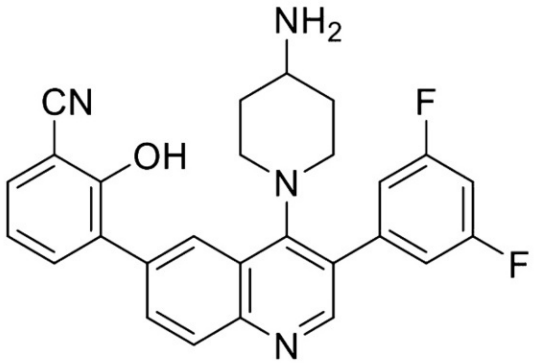
【００７１】

ＳＳＡの使用にもかかわらず、患者は、治療に対して不応性になり、症状の進行を経験し得る。不応性ＣＳの臨床診療において使用される治療選択肢としては、ＳＳＡ用量の漸増、インターフェロン、並びに外科的、塞栓性、及び放射線療法が挙げられる。これらの治療戦略にもかかわらず、患者は、ＣＳの下痢症状の進行を経験し続け、１日４回以上の排便を有し続ける可能性が高い。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩は、ＣＳを有するヒトにおけるＣＳの治療に使用され、ＣＳを有するヒトは、ソマトスタチンアナログ（ＳＳＡ）による治療に対して不応性である。

【００７２】

化合物Ａなどの毎日の経口治療は、カルチノイド症候群の症状を引き起こす血管作用物質の最も一般的な供給源である肝臓におけるより高い薬物濃度を達成し得る。化合物Ａ、経口投与された非ペプチドソマトスタチン２型受容体（ＳＳＴ２）アゴニストは、治療成績を改善する可能性を有し、痛みを伴う注射を排除しながら、症状制御を達成する。

【００７３】
化合物Ａは、本明細書に記載される治療方法において有用であるソマトスタチンモジュレータである。
【００７４】
化合物Ａ
本明細書で使用される場合、化合物Ａは、以下に示される化学構造を有する、３－（４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル）－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリルを指す。
【００７５】
【化１】



【００７６】
化合物Ａは、「パルツソチン」としても既知である。他の名称が化合物Ａに既知又は与えられてもよい。
【００７７】
化合物Ａは、選択的非ペプチドＳＳＴ２バイアスアゴニストである。臨床研究では、化合物Ａは、約７０％の推定バイオアベイラビリティ及び約４２～約５０時間の観察された半減期を有することが示された。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、先端巨大症、神経内分泌腫瘍、又は両方を治療するために使用される。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、先端巨大症を治療するために使用される。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、神経内分泌腫瘍を治療するために使用される。
【００７８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａの遊離塩基形態は、本明細書に記載される製剤に組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、薬学的に許容される塩として本明細書に記載される製剤に組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、薬学的に許容される溶媒和物として本明細書に記載される製剤に組み込まれる。
【００７９】
本明細書で使用される「薬学的に許容される」は、担体又は希釈剤などの材料を指し、これは、化合物の生物学的活性又は特性を抑止せず、比較的無毒であり、すなわち、材料は望ましくない生物学的効果を引き起こさずに、又は材料を含有する組成物の構成成分のいずれかと有害な様式で相互作用せずに、個体に投与される。
【００８０】
「薬学的に許容される塩」という用語は、好適なアニオンと組み合わせた治療的に活性な薬剤のカチオン形態、又は代替的な実施形態では、好適なカチオンと組み合わせた治療的に活性な薬剤のアニオン形態からなる、治療的に活性な薬剤の形態を指す。Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ ２００２。Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，Ｌ．Ｄ．Ｂｉｇｈｌｅｙ，Ｄ．Ｃ．Ｍｏｎｋｈｏｕｓｅ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，１－１９。Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ

．Ｗｅｒｍｕｔｈ，ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ／Ｚｕｒｉｃｈ：Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ／ＶＨＣＡ，２００２。薬学的な塩は典型的に、非イオン性種よりも溶解性であり、かつ胃液及び腸液中でより急速に溶解性であり、したがって固体の剤形において有用である。更に、それらの溶解度がしばしばｐＨの関数であるため、消化管の１つの部分又は別の部分における選択的溶解が可能であり、この能力は、遅延放出及び持続放出の挙動の一態様として操作され得る。また、塩成形分子が中性形態と平衡になり得るため、生体膜の通過を調整することができる。

【００８１】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される化合物を酸と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物（すなわち、遊離塩基形態）は、塩基性であり、有機酸又は無機酸と反応する。無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びメタリン酸が含まれるが、これらに限定されない。有機酸には、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、２，２－ジクロロ酢酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、２－オキソグルタル酸、４－アセトアミド安息香酸、４－アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸（Ｌ）、アスパラギン酸（Ｌ）、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸（＋）、カンファー－１０－スルホン酸（＋）、カプリン酸（デカン酸）、カプロン酸（ヘキサン酸）、カプリル酸（オクタン酸）、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸（Ｄ）、グルコン酸（Ｄ）、グルクロン酸（Ｄ）、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸（ＤＬ）、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸（－Ｌ）、マロン酸、マンデル酸（ＤＬ）、メタンスルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸（－Ｌ）、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸（＋Ｌ）、チオシアン酸、トルエンスルホン酸（ｐ）、及びウンデシレン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【００８２】

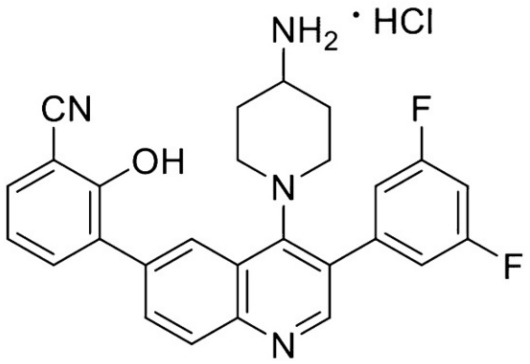
いくつかの実施形態では、化合物Ａは、化合物Ａ塩酸塩及び化合物Ａメタンスルホン酸から選択される薬学的に許容される塩形態として、本明細書に記載される製剤に組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、化合物Ａ一塩酸塩である。いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、化合物Ａ二塩酸塩である。いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、化合物Ａモノメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、化合物Ａジメタンスルホン酸である。

【００８３】

一態様では、化合物Ａ一塩酸塩（化合物Ａ－ＨＣｌ）は、本明細書に記載される薬学的組成物に組み込まれる。３－［４－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－３－（３，５－ジフルオロ－フェニル）－キノリン－６－イル］－２－ヒドロキシ－ベンゾニトリル一塩酸塩及びパルツソチン一塩酸塩としても既知の化合物Ａ一塩酸塩（化合物Ａ－ＨＣｌ）は、以下の構造を有する。

【００８４】

【化２】



【００８５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物Ａ一塩酸塩は、非晶質である
【００８６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ塩形態は、結晶性である。いくつかの実施形態では、化合物Ａ一塩酸塩は、結晶性である。
【００８７】
薬学的に許容される塩への言及が、溶媒付加形態を含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的量のいずれかの溶媒を含有し、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いる結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水であるときに水和物が形成され、あるいは溶媒がアルコールであるときにアルコラートが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に便利に調製又は形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は、任意選択で、非溶媒和及び溶媒和形態で存在する。
【００８８】
ヒトなどの哺乳動物に投与可能な治療剤は、規制ガイドラインに従って調製しなければならない。そのような政府規制ガイドラインは、製造管理及び品質管理に関する基準（Ｇｏｏｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｐｒａｃｔｉｃｅ）（ＧＭＰ）と称される。ＧＭＰガイドラインは、例えば、最終製品中の残留溶媒の量などの活性治療剤の許容可能な汚染レベルを概説する。好ましい溶媒は、ＧＭＰ施設での使用に好適であり、産業安全上の懸念と合致する溶媒である。溶媒のカテゴリーは、例えば、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｎ Ｈａｒｍｏｎｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｒｅｇｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ｆｏｒ Ｈｕｍａｎ Ｕｓｅ（ＩＣＨ），“Ｉｍｐｕｒｉｔｉｅｓ：Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ Ｒｅｓｉｄｕａｌ Ｓｏｌｖｅｎｔｓ，Ｑ３Ｃ（Ｒ３），（２００５年１１月）に定義されている。
【００８９】
溶媒は、３つのクラスに分類される。クラス１の溶媒は、毒性であり、回避すべきものである。クラス２の溶媒は、治療剤の製造中に使用が制限される溶媒である。クラス３の溶媒は、毒性の可能性が低く、ヒトの健康に対するリスクがより低い溶媒である。クラス３の溶媒についてのデータは、急性又は短期の研究で毒性が低く、遺伝毒性研究で陰性であることを示す。
【００９０】
回避すべきクラス１の溶媒には、ベンゼン、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、１，１－ジクロロエテン、及び１，１，１－トリクロロエタンが含まれる。
【００９１】
クラス２の溶媒の例は、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、１，２－ジクロロエテン、ジクロロメタン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－

ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１，４－ジオキサン、２－エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、２－メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、Ｎ－メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、１，１，２－トリクロロエテン、及びキシレンである。

【００９２】

低毒性を保有するクラス３の溶媒には、酢酸、アセトン、アニソール、１－ブタノール、２－ブタノール、酢酸ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（ＭＴＢＥ）、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、３－メチル－１－ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、２－メチル－１－プロパノール、ペンタン、１－ペンタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、酢酸プロピル、及びテトラヒドロフランが含まれる。

【００９３】

医薬品有効成分（ＡＰＩ）中の残留溶媒は、ＡＰＩの製造に由来する。ほとんどの場合、溶媒は、実用的な製造技法によって完全には除去されない。ＡＰＩの合成のための溶媒の適切な選択は、収率を増強するか、又は結晶形態、純度、及び溶解度などの特性を決定することができる。したがって、溶媒は合成プロセスにおいて重要なパラメータである。

【００９４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ－ＨＣｌを含む組成物は、残留量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ａ－ＨＣｌを含む組成物は、残留量のクラス２又はクラス３の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ａ－ＨＣｌを含む組成物は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール、メタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、２－メチルテトラヒドロフラン、トルエン、及びエタノールから選択される残留量の溶媒を含む。

【００９５】

特に明記しない限り、本出願で使用される以下の用語は、以下に示される定義を有する。「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、並びに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は、限定されない。本明細書で使用されるセクション見出しは、整理の目的のみのものであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【００９６】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、標的の活性を変化させるように、標的を直接的又は間接的に相互作用させることを意味し、これには、単なる例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、又は標的の活性を延長することが含まれる。

【００９７】

本明細書で使用される「モジュレータ」という用語は、標的と直接的又は間接的に相互作用させる分子を指す。相互作用には、アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、アンタゴニスト、デグレーダ、又はそれらの組み合わせの相互作用が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、モジュレータは、アゴニストである。

【００９８】

「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」、「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」などの用語は、本明細書で使用される場合、生物学的作用の所望の部位への化合物又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口投与経路を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物及び方法とともに用いることができる投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び組成物は、経口投与される。

【００９９】
「同時投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、選択された治療剤の単一の患者への投与を包含することを意味し、薬剤が同じ若しくは異なる投与経路によって、又は同じ若しくは異なる時間で投与される、治療レジメンを含むことが意図される。
【０１００】
「有効量」又は「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、投与される薬剤又は化合物の十分な量を指し、これは、治療される疾患又は病態の症状のうちの１つ以上をある程度緩和する。その結果は、疾患の徴候、症状、又は原因の低減及び／又は軽減、又は生体系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症状の臨床的に顕著な減少をもたらすために必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、任意選択で、用量漸増研究などの技術を使用して決定される。
【０１０１】
本明細書で使用される「増強する」又は「増強すること」という用語は、所望の効果の効力又は持続時間のいずれかを増加又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強すること」という用語は、システムに対する他の治療剤の効果を、効力又は持続時間のいずれかで増加又は延長する能力を指す。本明細書で使用される「増強する有効量」は、所望のシステムにおける別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。
【０１０２】
本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、２つ以上の活性成分の混合又は組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定した組み合わせ及び非固定の組み合わせの両方を含む。「固定した組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び補助剤の両方が、単一の実体又は投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定の組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び補助剤が、具体的な干渉する時間制限なしで、同時、同時発生的又は経時的のいずれかで、別個の実体として患者に投与されることを意味し、そのような投与は、患者の体内に有効レベルの２つの化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、３つ以上の活性成分の投与にも適用される。
【０１０３】
「製品」及び「キット」という用語は、同義語として使用される。
【０１０４】
「対象」又は「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、哺乳動物クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、並びに他の類人猿及びサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜（ｆａｒｍ）動物；ウサギ、イヌ、及びネコなどの家畜（ｄｏｍｅｓｔｉｃ）動物；ラット、マウス、及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などが含まれるが、これらに限定されない。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。
【０１０５】
「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、又は「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患又は病態の少なくとも１つの症状を緩和、軽減、又は改善すること、追加の症状を予防すること、疾患又は病態を阻害すること、例えば、疾患又は病態の進行を妨げること、疾患又は病態を軽減すること、疾患又は病態の退行を引き起こすこと、疾患又は病態によって引き起こされた病態を軽減すること、あるいは予防的及び／又は治療的のいずれかで疾患又は病態の症状を停止することを含む。
【０１０６】
薬学的組成物
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、薬学的組成物に製剤化され

る。薬学的組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を容易にする１つ以上の薬学的に許容される不活性成分を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。本明細書に記載される薬学的組成物の概要は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）、Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５、Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０、及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）に見出され、そのような開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０７】

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、単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤、若しくは希釈剤と組み合わせて、薬学的組成物中で投与される。本明細書に記載される化合物及び組成物の投与は、化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法によって行うことができる。これらの方法には、限定されないが、経腸経路（経口を含む）投与を介する送達が含まれるが、最も好適な経路は、例えば、レシピエントの病態及び障害に依存し得る。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、経口投与に好適な薬学的組成物は、各々が所定量の活性成分を含有するカプセル若しくは錠剤などの別個の単位として、又は粉末若しくは顆粒として提示される。

【０１０９】

経口で使用することができる薬学的組成物には、錠剤、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル剤、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた密封軟カプセル剤が含まれる。錠剤は、圧縮又は成形によって、任意選択で、１つ以上の副成分を用いて作製することができる。圧縮錠剤は、任意選択で、結合剤、不活性希釈剤、又は潤沢剤、表面活性剤又は分散剤と混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を好適な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。いくつかの実施形態では、錠剤は、コーティング又はスコアリングされ、その中の活性成分の持続又は制御放出を提供するように製剤化される。経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に好適な投与量でなければならない。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの潤沢剤、並びに任意選択で、安定剤との混合物中に含有することができる。軟カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解又は懸濁されてもよい。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。糖衣剤の芯には、好適なコーティングが提供される。この目的には、濃厚な糖溶液を使用することができ、その濃厚な糖溶液は、任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有することができる。特定のために、又は活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料又は色素を錠剤に添加してもよい。

【０１１０】

固体経口剤形を製造するための従来技法には、（１）乾式混合、（２）直接圧縮、（３）粉砕、（４）乾式若しくは非水造粒、又は（５）湿式造粒の方法のうちの１つ又は組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例えば、Ｌａｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ．，

Ｔｈｅ Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ（１９８６）を参照されたい。他の方法には、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動化床噴霧乾燥又はコーティング（例えば、ワースターコーティング）、接線コーティング、トップスプレー、打錠、押出などが含まれる。

【０１１１】

特に上記の成分に加えて、本明細書に記載される化合物及び組成物は、問題になっている製剤の種類を考慮して、当該技術分野で従来の他の薬剤を含み得、例えば、経口投与に好適なものは、香料剤を含み得ることが理解されるべきである。

【０１１２】

化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩を含む錠剤が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックス中に分散された化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、及び１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、（ａ）化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物、及び（ｂ）薬学的に許容されるポリマーを含む噴霧乾燥固体分散体が本明細書に記載され、化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物は、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックス中に分散される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される噴霧乾燥固体分散体で調製した錠剤が、本明細書に記載される。

【０１１５】

噴霧乾燥固体分散体（ＳＤＤ）

大部分の小分子薬物についての非晶質状態は、熱力学的に不安定であり、ガラス転移温度（Ｔｇ）が十分に高くない限り、動力学的にも不安定である。しかしながら、非晶質状態は、賦形剤マトリックス中の薬物の希釈によって安定化させることができる。非晶質分子が高Ｔｇのマトリックス中に分散している場合、低分子移動度は、保管時の相分離に必要な分子移動度を阻害する拡散バリアを提供する。薬物が豊富なドメインへの相分離は、結晶核を形成し、最終的には広範囲の結晶化の前駆体であり、その結果、溶解度の利点が失われる。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体の調製に使用するための薬学的に許容されるポリマーは、高いＴｇを有するポリマーである。医薬品有効成分（ＡＰＩ）及び賦形剤が、固体状態で互いに熱力学的に混和性ではない場合、噴霧乾燥分散体（ＳＤＤ）は、吸着水を含む混合物の得られるＴｇが典型的な保管条件よりも少なくとも１０℃～２０℃高いように製剤化される。更に、非吸湿性ポリマー又は包装形状のいずれかの選択を通して、保管中の水分取り込みに関して考慮しなければならず、これは、吸着水が分散体を可塑化し、Ｔｇを低下させるためである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される噴霧乾燥固体分散体中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物は、実質的に非晶質である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、アルキルエーテル、アルキルエステル、フタレートエステルの任意の組み合わせで任意選択で官能化されたセルロース、ビニルアルコール、ビニルアセテート、プロピレングリコール、ピロリドン、ビニルピロリドン、オキシエチレン、オキシプロピレン、メタクリル酸、メチルメタクリレート、エチレングリコール、エチレングリコールグリセリド、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、２－エチル－２－オキサゾリン、マレイン酸、メチルビニルエーテル、ビニルカプロラクタム、又はそれらの組み合わせのポリマーを含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースアセテート、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールコポリマー、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、セルロースアセテートフタレート（ＣＡＰ）、ヒドロキシプロピルメチル－セルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、メタクリル酸とメチルメタクリレートとのコポリマー、モノ、ジ、及びトリグリセリドと、ポリエチレングリコールのモノ及びジエステルとで構成されるポリエチレングリコールグリセリド、ヒドロキシプロピルセルロース、エチレンオキシドブロックとプロピレンオキシドブロックとのコポリマー、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（マレイン酸／メチルビニルエーテル）、ポリビニルカプロラクタム－ポリビニルアセテート－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、エチレンオキシド／プロピレンオキシドテトラ官能性ブロックコポリマー、ｄ－アルファトコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート、又はそれらの組み合わせである。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥分散体は、分散ポリマーを更に含む。分散ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート；ＨＰＭＣＡＳ、例えば、ＨＰＭＣＡＳ－Ｈ、ＨＰＭＣＡＳ－Ｌ、又はＨＰＭＣＡＳ－Ｍ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースアセテート、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールコポリマー、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルピロリドンポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ／ＶＡ）、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、及びそれらの組み合わせから選択される。

【０１２０】

ＨＰＭＣＡＳは、ヒドロキシル上に半ランダムに置換された４種類の置換基：メトキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、アセテート、及びスクシネートを有するセルロース系ポリマーである。ポリマーは、ＨＰＭＣＡＳ分子中のアセチル基及びスクシノイル基の含有量（重量％）に基づいて、３つのグレード：Ｌ、Ｍ、及びＨで利用可能である。グレードＬ：５～９重量％のアセテート、１４～１８重量％のスクシネート、２０～２４重量％のメトキシ、５～９重量％のヒドロキシプロピルオキシ。グレードＭ：７～１１重量％のアセテート、１０～１４重量％のスクシネート、２１～２５重量％のメトキシ、５～９重量％のヒドロキシプロピルオキシ。グレードＨ：１０～１４重量％のアセテート、４～８重量％のスクシネート、２２～２６重量％のメトキシ、６～１０重量％のヒドロキシプロピルオキシ。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、ＰＶＰ／ＶＡ６４、ＰＶＰ３０、ＨＰＭＣＡＳ－Ｌ、ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ、ＨＰＭＣＡＳ－Ｈ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ１００－５５、ポリ（メタクリル酸－コ－メチルメタクリレート）（ＰＭＭＡＭＡ、又は商標Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ１００）、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＥＰＯ、ＨＰＭＣ　Ｅ１５、ＨＰＭＣ　Ｅ３、ＨＰＭＣ　Ｅ５、ＨＰＭＣＰ－ＨＰ５５、及びＳｏｌｕｐｌｕｓから選択される。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、ＰＶＰ／ＶＡ６４及びＨＰ

ＭＣＡＳ－Ｍから選択される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、ＰＶＰ／ＶＡ６４である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーは、ＨＰＭＣＡＳ－Ｍである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：１０～約１０：１である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：１～約１：１０である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：３～約１：８である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：４～約１：７である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：４～約１：６である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：５～約１：６である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：１０である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：９である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：８である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：７である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：６である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：５である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：４である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：３である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：２である。いくつかの実施形態では、分散ポリマーに対する化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の重量比は、約１：１である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、少なくとも５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、少なくとも１０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、少なくとも１５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、少なくとも２０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、少なくとも２５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。％量は、遊離塩基、すなわち、化合物Ａに基づいて計算される。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約５重量％、約６重量％、約７重量％、約８重量％、約９重量％、約１０重量％、約１１重量％、約１２重量％、約１３重量％、約１４重量％、約１５重量％、約１６重量％、約１７重量％、約１８重量％、約１９重量％、約２０重量％、約２１重量％、約２２重量％、約２３重量％、約２４重量％、又は約２５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約５重量％、約６重量％、約７重量％、約８重量％、約９重量％、約１０重量％、約１１重量％、約１２重量％、約１３重量％、約１４重量％、約１５重量％、約１６重量％、約１７重量％、約１８重量％、約１９重量％、約２０重量％、約２１重量％、約２２重量％、約２３重量％、約２４重量％、約２５重量％、約２６重量％、約２７重量％、約２８重量％、約２９重量％、約３０重量％、約３１重量％、約３２重量％、約３３重量％、約３４重量％、又は約３５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１５％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３５％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。％量は、遊離塩基、すなわち、化合物Ａに

基づいて計算される。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約６重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約７重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約８重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約９重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１１重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１２重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１３重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１４重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１６重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１７重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１８重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約１９重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２１重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２２重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２３重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２４重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２６重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２７重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２８重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約２９重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３１重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３２重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３３重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３４重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、約３５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。％量は、遊離塩基、すなわち、化合物Ａに基づいて計算される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、非水性溶媒を更に含む。いくつかの実施形態では、非水性溶媒は、検出可能な量で存在する。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、非水性溶媒を含まない。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸メチル、

及びそれらの混合物からなる群から選択される非水性溶媒を更に含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、メタノール、アセトン、及びそれらの混合物からなる群から選択される非水性溶媒を更に含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体は、メタノールを更に含む。

【０１２９】

錠剤

一態様では、錠剤であって、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックス中に分散された化合物Ａ－ＨＣｌ、又はその溶媒和物と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、及び１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む、錠剤が本明細書に記載される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるポリマーから形成されるポリマーマトリックス中に分散された化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物は、本明細書に記載される噴霧乾燥固体分散体である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、錠剤は、約２重量％～約２０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約２重量％～約１５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成される約１０重量％～約３０重量％のポリマーマトリックスを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成される約２０重量％～約３５重量％のポリマーマトリックスを含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成される約１０重量％～約３０重量％のポリマーマトリックス中に分散された、約２重量％～約１０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物を含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、錠剤は、薬学的に許容されるポリマーから形成される約１０重量％～約３０重量％のポリマーマトリックス中に分散された、約２重量％～約１０重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ、又はその溶媒和物と、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤からなる群から選択される約４０重量％～約８０重量％の１つ以上の薬学的に許容される成分と、任意選択で、約５重量％未満の１つ以上のフィルムコーティング剤と、を含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体に加えて、錠剤中の追加の賦形剤は、１つ以上の希釈剤、１つ以上の崩壊剤、１つ以上の潤沢剤、１つ以上の流動促進剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥固体分散体に加えて、錠剤中の追加の賦形剤は、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、錠剤は、１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤を含む。充填剤／結合剤／希釈剤は、セルロース（微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及びメチルセルロースなど）、デンプン、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロース、マンニトール、及びラクトースなど）、天然及び合成ガム（アカシア、アルギン酸ナトリウム、パンワーガム（ｐａｎｗａｒ　ｇｕｍ）、及びガティガムなど）、ポリビニルピロリジノン、ポリエチレングリコール、ワックス、並びにそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、錠剤は、微結晶性セルロース及びマンニトールを含む。

【０１３７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤は、総錠剤重量の約２０重量％～約８０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤は、総錠剤重量の約４０重量％～約６５重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤は、総錠剤重量の約５０重量％～約６５重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤は、総錠剤重量の約４５重量％、約５０重量％、約５５重量％、約６０重量％、約６５重量％、又は約７０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤は、総錠剤重量の約５８重量％を占める。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、又は５０重量％未満が、１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤を含む。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の６０重量％未満が、１つ以上の充填剤／結合剤／希釈剤を含む。

【０１３８】
いくつかの実施形態では、錠剤は、１つ以上の崩壊剤を含む。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、ビーガムＨＶ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、錠剤は、クロスポビドンを含む。

【０１３９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の崩壊剤は、総錠剤重量の約２重量％～約３０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の崩壊剤は、総錠剤重量の約５重量％～約２０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の崩壊剤は、総錠剤重量の約１０重量％～約２０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の崩壊剤は、総錠剤重量の約５重量％、約６重量％、約７重量％、約８重量％、約９重量％、約１０重量％、約１１重量％、約１２重量％、約１３重量％、約１４重量％、約１５重量％、約１６重量％、約１７重量％、約１８重量％、約１９重量％、又は約２０重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の崩壊剤は、総錠剤重量の約１５重量％を占める。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の２０重量％未満が１つ以上の崩壊剤を含む。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、錠剤は、１つ以上の潤沢剤を含む。潤沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、水素添加植物油、ポリエチレングリコール、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％～約５重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％～約２重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％～約１重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％、約０．２重量％、約０．３重量％、約０．４重量％、約０．５重量％、約０．６重量％、約０．７重量％、約０．８重量％、約０．９重量％、又は約１重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．５重量％を占める。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の２重量％未満が１つ以上の潤沢剤を含む。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の１重量％未満が１つ以上の潤沢剤を含む。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、錠剤は、１つ以上の流動促進剤を含む。流動促進剤は、粉末に、その流動性を改善するために添加される物質である。流動促進剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、デンプン、及びタルクが含まれる。いくつかの実施形態では、錠剤は、コロイド状二酸化ケイ素を含む。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％～約５重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％～約２重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．５重量％～約１．５重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約０．１重量％、約０．２重量％、約０．３重量％、約０．４重量％、約０．５重量％、約０．６重量％、約０．７重量％、約０．８重量％、約０．９重量％、約１重量％、約１．１重量％、約１．２重量％、約１．３重量％、約１．４重量％、約１．５重量％、約１．６重量％、約１．７重量％、約１．８重量％、約１．９重量％、又は約２重量％を占める。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤中の１つ以上の潤沢剤は、総錠剤重量の約１重量％を占める。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の２重量％未満が１つ以上の潤沢剤を含む。いくつかの実施形態では、総錠剤重量の１．５重量％未満が１つ以上の潤沢剤を含む。
【０１４４】
追加の賦形剤
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤は、緩衝剤、流動促進剤、防腐剤、及び着色剤を含むが、これらに限定されない、追加の賦形剤を含む。増量剤、等張剤、及びキレート剤などの追加の賦形剤は、実施形態の範囲内にある。
【０１４５】
緩衝剤の非限定的な例には、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化マグネシウム、乳酸マグネシウム、マグネシウムグルコメート（ｍａｇｎｅｓｉｕｍ　ｇｌｕｃｏｍａｔｅ）、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム／重炭酸ナトリウム共沈殿物、アミノ酸と緩衝液との混合物、アルミニウムグリシネートと緩衝液との混合物、アミノ酸の酸塩と緩衝液との混合物、及びアミノ酸のアルカリ塩と緩衝液との混合物が含まれるが、これらに限定されない。追加の緩衝剤には、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酢酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、塩化カルシウム、水酸化カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、重炭酸カルシウム、及び他のカルシウム塩が含まれる。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤は、防腐剤を含む。防腐剤には、抗菌剤、抗酸化剤、及び無菌性を増強する薬剤が含まれる。例示的な防腐剤には、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ＢＨＡ、ＢＨＴ、クエン酸、エリソルビン酸、フマル酸、リンゴ酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、パラベン（メチル－、エチル－、ブチル－）、安息香酸、ソルビン酸カリウム、バニリンなどが含まれる。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される錠剤は、結果として得られる液体形態の同一性及び／又は審美的目的のための着色剤を含む。好適な着色剤には、例示的に、ＦＤ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．３、ＦＤ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．２０、ＦＤ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．４０、ＦＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．６、ＦＤ＆Ｃ　Ｂｌｕｅ　Ｎｏ．２、Ｄ＆Ｃ　Ｇｒｅｅｎ　Ｎｏ．５、Ｄ＆Ｃ　Ｏｒａｎｇｅ　Ｎｏ．５、カラメル、酸化第二鉄、及びそ

れらの混合物が含まれる。

【０１４８】

追加の賦形剤は、錠剤の実施形態で企図される。これらの追加の賦形剤は、機能、及び本明細書に記載される錠剤組成物との適合性に基づいて選択され、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）、Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，（Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ １９７５）、Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ １９８０）、及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ １９９９）に見出すことができ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４９】

更なる実施形態では、本明細書に記載される錠剤は、腸溶コーティング錠剤、糖コーティング錠剤、又はフィルムコーティング錠剤などのコーティング錠剤である。

【０１５０】

一実施形態では、個々の単位投与量はまた、経口摂取時又は希釈剤との接触時に崩壊するフィルムコーティングを含む。一実施形態では、これらの製剤は、従来の技法によって製造される。

【０１５１】

圧縮錠剤は、上記のバルクブレンド製剤を圧縮することによって調製される固体剤形である。様々な実施形態では、口内で溶解するように設計される圧縮錠剤は、１つ以上の香味剤を含むであろう。他の実施形態では、圧縮錠剤は、最終圧縮錠剤を取り囲むフィルムを含むであろう。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、患者コンプライアンスを助ける（例えば、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング又は糖コーティング）。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）を含むフィルムコーティングは、典型的には、錠剤重量の約１％～約５％の範囲である。他の実施形態では、圧縮錠剤は、１つ以上の賦形剤を含む。

【０１５２】

活性成分（例えば、化合物Ａ－ＨＣｌ）と、錠剤コアを形成し、その後コアをコーティングするための１つ以上の打錠賦形剤との組み合わせを含む、フィルムコーティング錠剤形態が本明細書に提供される。錠剤コアは、従来の打錠プロセスを使用して生成され、その後、圧縮及びコーティングが行われる。

【０１５３】

腸溶コーティングは、胃酸の作用には抵抗性であるが、腸内では溶解又は崩壊するコーティングである。

【０１５４】

一態様では、本明細書に開示される経口固体剤形は、腸溶コーティングを含む。腸溶コーティングには、以下：セルロースアセテートフタレート；メチルアクリレート－メタクリル酸コポリマー；セルロースアセテートスクシネート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ヒプロメロースアセテートスクシネート）；ポリビニルアセテートフタレート（ＰＶＡＰ）；メチルメタクリレート－メタクリル酸コポリマー；メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテート（並びにそのスクシネート及びフタレートバージョン）；スチロールマレイン酸コポリマー；ポリメタクリル酸／アクリル酸コポリマー；ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート；セルロースアセテートテトラヒドロフタレート；アクリル樹脂；シェラックのうちの１つ以上が含まれる。

【０１５５】
腸溶コーティングは、錠剤、丸剤、カプセル、ペレット、ビーズ、顆粒、粒子などにコーティングを施すことで、それが小腸に到達するまで溶解しないようにするものである。
【０１５６】
糖コーティング錠剤は、糖コーティングで取り囲まれた圧縮錠剤であり、この糖コーティングは、不快な味又は臭気を覆い隠し、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る。
【０１５７】
フィルムコーティング錠剤は、水溶性材料の薄層又はフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００、及びセルロースアセテートフタレートが含まれるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖コーティングと同じ一般特性を付与する。複数の圧縮錠剤は、層状錠剤、及びプレスコーティング又は乾燥コーティングされた錠剤を含む、２回以上の圧縮サイクルによって作製される圧縮錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は、高速の活性放出のための即時の分解を可能にする、水溶性のｐＨ非依存性フィルムコーティング（例えば、Ｏｐａｄｒｙ製品）でコーティングされる。
【０１５８】
錠剤中の投与量
いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約５ｍｇ～約１００ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約５ｍｇ～約８０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約５ｍｇ～約６０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約１０ｍｇ～約４０ｍｇである。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約１０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約２０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約３０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約４０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約６０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約７０ｍｇである。いくつかの実施形態では、錠剤中の化合物Ａ－ＨＣｌ又はその溶媒和物の量は、約８０ｍｇである。
【０１６０】
投与の方法及び治療レジメン
一実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、哺乳動物におけるカルチノイド症候群の治療のための薬剤として使用される。哺乳動物におけるカルチノイド症候群を治療するための方法は、当該哺乳動物に、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を治療有効量で投与することを伴う。
【０１６１】
長時間作用型ソマトスタチン受容体リガンド（ＬＡ－ＳＲＬ）は、先端巨大症及びカルチノイド症候群（ＣＳ）を含む神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）症候群の第一選択療法である。先端巨大症の治療において、２つの第２相研究は、ＳＲＬで治療された患者が、化合物Ａの１日１回の投与に切り替えることができることを示唆した（Ａｃｒｏｍｂａｔ　ＥＤＧＥ（ＮＣＴ０３７８９６５６及びＡｃｒｏｂａｔ　ＥＶＯＬＶＥ（ＮＣＴ０３７９２５５５）を参照されたい）。健康なボランティアでのＥＤＧＥ、エボルブからの、及び第１相における用量及び曝露応答データは、１日１回の４０ｍｇ～６０ｍｇの用量範囲が先端巨大症を有する患者において一貫したＩＧＦ－１抑制をもたらすことを示唆する。

【０１６２】
先端巨大症患者のための化合物Ａの有効な用量とは対照的に、ＣＳ患者は、ＣＳに関連付けられる吸収不良、及びＣＳと先端巨大症患者との間の化合物Ａのクリアランス及び分布体積の潜在的な差異に起因して、より高い用量を必要とし得る。加えて、化合物Ａの薬物動態（クリアランス及び分布体積）は、代謝活性に影響を及ぼす肝臓及び体組成の違いのために、カルチノイド症候群の対象では、先端巨大症と比較して異なる場合がある。
【０１６３】
カルチノイド症候群に対する承認された長時間作用型ＳＲＬ療法の開始用量は、先端巨大症に対する開始用量と同じかそれ以上である（Ｓａｎｄｏｓｔａｔｉｎ　ＬＡＲ　Ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，２０２１；Ｓｏｍａｔｕｌｉｎｅ　Ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，２０１８）。４０ｍｇの化合物Ａ－モノ－ＨＣｌに相当する開始用量は、先端巨大症を有する対象の研究においてこの用量が良好に許容されているため、カルチノイド症候群を有する対象のための十分に許容された開始用量であると予想される。
【０１６４】
一般に、成人のヒトにおけるＣＳの治療に用いられる用量は、典型的には、化合物Ａの１日当たり約４０ｍｇ～約１２０ｍｇの範囲である。一実施形態では、所望の用量は、単回用量で、又は同時に、若しくは適切な間隔で、例えば、１日当たり２回、３回、４回、又はそれ以上のサブ用量として投与される分割用量で、都合よく提示される。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、１日２回投与される。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、連続的な投与スケジュールでヒトに経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、連続的な毎日の投与スケジュールでヒトに投与される。
【０１６７】
「連続的な投与スケジュール」という用語は、特定の治療剤を定期的に投与することを指す。いくつかの実施形態では、連続的な投与スケジュールは、特定の治療剤からいかなる休薬期間もなく、特定の治療剤を定期的に投与することを指す。いくつかの他の実施形態では、連続的な投与スケジュールは、サイクルでの特定の治療剤の投与を指す。いくつかの他の実施形態では、連続的な投与スケジュールは、薬物投与のサイクルにおける特定の治療剤の投与に続いて、特定の治療剤からの休薬期間（例えば、薬物が投与されないウォッシュアウト期間又は他のそのような期間）を指す。例えば、いくつかの実施形態では、治療剤は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、週に１回、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回、週に７回、１日おき、３日おき、４日おき、１週間毎日投与され、続いて１週間にわたって治療剤を投与されず、２週間毎日投与され、続いて１週間又は２週間にわたって治療剤を投与されず、３週間毎日投与され、続いて１週間、２週間、又は３週間にわたって治療剤を投与されず、４週間毎日投与され、続いて１週間、２週間、３週間、又は４週間にわたって治療剤を投与されず、毎週治療剤を投与され、続いて１週間治療剤を投与されず、又は隔週治療剤を投与され、続いて２週間治療剤を投与されない。いくつかの実施形態では、毎日の投与は、１日１回である。いくつかの実施形態では、毎日の投与は、１日２回である。いくつかの実施形態では、毎日の投与は、１日３回である。
【０１６８】
「連続的な毎日の投与スケジュール」という用語は、毎日ほぼ同じ時間に特定の治療剤を毎日投与することを指す。いくつかの実施形態では、毎日の投与は、１日１回である。
【０１６９】

ヒトにおける疾患又は病態の状態における改善が観察されないある特定の実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の１日用量が増加される。いくつかの実施形態では、投与の頻度は、より定期的に繰り返し高いC_{max}レベルを提供するために増加される（例えば、１日１回の投与スケジュールは、１日２回の投与スケジュールに変更される）。いくつかの実施形態では、投与の頻度は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）への維持される、又はより規則的な曝露を提供するために増加される。いくつかの実施形態では、投与の頻度は、より定期的に繰り返し高いC_{max}レベルを提供するために、かつ化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）への維持される、又はより規則的な曝露を提供するために増加される。

【０１７０】

一般に、ＣＳを有するヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約２０ｍｇ／日～約１６０ｍｇ／日、又は約４０ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日の範囲内であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、約４０ｍｇ／日、約５０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約７０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約９０ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日、又は約１１０ｍｇ／日、約１２０ｍｇ／日、約１３０ｍｇ／日、約１４０ｍｇ／日、約１５０ｍｇ／日、又は約１６０ｍｇ／日であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約４０ｍｇ／日であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約５０ｍｇ／日であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約６０ｍｇ／日であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約７０ｍｇ／日であろう。他の実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約８０ｍｇ／日であろう。いくつかの実施形態では、投与量は、１日当たり１回投与される。いくつかの実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約９０ｍｇ／日であろう。いくつかの実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約１００ｍｇ／日であろう。いくつかの実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約１１０ｍｇ／日であろう。いくつかの実施形態では、ヒトへの投与のための化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の好適な用量は、約１２０ｍｇ／日であろう。いくつかの実施形態では、上述の量は、化合物Ａ－一塩酸塩の量を指す。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、剤形における１日投与量又は活性剤の量は、個々の治療レジームに関していくつかの変数に基づいて、本明細書に示される範囲よりも低いか、又は高い。様々な実施形態では、１日及び単位投与量は、治療される疾患又は病態、投与様式、個々の対象の要件、治療される疾患又は病態の重症度、ヒトの同一性（例えば、体重）、及び投与される特定の追加の治療剤（該当する場合）、並びに医師の判断を含むが、これらに限定されない、いくつかの変数に応じて変化する。

【０１７２】

カルチノイド症候群の症状に基づく治療

臨床診療では、ＣＳの治療のための主な治療目標は、排便の頻度、下痢、大便失禁、及び皮膚紅潮などのホルモン過剰の症状を管理することを含む。いくつかの実施形態では、治療目標は、１日の排便、下痢のエピソード、便失禁のエピソード、皮膚紅潮、又はそれらの組み合わせの頻度の低減である。

【０１７３】
ソマトスタチンは、ホルモンの分泌及びＮＥＴの増殖を阻害する。したがって、代謝的に安定したＳＳＡは、その複数のホルモンの分泌の阻害及び疾患進行率の低減のために、ＮＥＴを有する患者の治療の基礎である。ガイドラインは、ＣＳを有する患者における初期の第一選択治療としてＳＳＡ（オクトレオチド又はランレオチド）の使用を推奨しており、長時間作用型及び短時間作用型ＳＳＡの両方が症状を効果的に制御するという証拠がある。重度の症状を有する患者の中には、長時間作用型製剤の効果が完全に有効になるまで、短時間作用型オクトレオチドの最初の同時使用が必要になる場合がある。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、滴定スケジュールを介して投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の投与に関連付けられる有害事象を最小限に抑えるために、滴定スケジュールを介して投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）による滴定は、対象が、化合物Ａ、若しくはその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）を許容すること、化合物Ａ、若しくはその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の投与に関連付けられる有害事象を最小限に抑えること、最適化された用量の化合物Ａ、若しくはその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）が、対象に投与され、許容されるであろう可能性を最大限にすること、又はそれらの組み合わせを可能にする。いくつかの実施形態では、滴定は、上方滴定を含む。いくつかの実施形態では、ＣＳの１つ以上の症状を管理するためには、上方滴定が必要である。
【０１７５】
化合物Ａによる上方滴定の可能性は、多施設のレトロスペクティブチャートレビューに基づいており、最も一般的なオクトレオチドＬＡＲデポの初期用量（４週間毎に４０ｍｇ～６０ｍｇ）を、その後４週間毎に最大１６０ｍｇまで漸増させた（Ｓｔｒｏｓｂｅｒｇ ＪＲ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｂｅｎｅｆｉｔｓ ｏｆ ａｂｏｖｅ－ｓｔａｎｄａｒｄ ｄｏｓｅ ｏｆ ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ ＬＡＲ ｉｎ ｐａｔｅｉｔｎｓ ｗｉｔｈ ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ ｔｕｍｏｒｓ ｆｏｒ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ｃａｒｃｉｎｏｉｄ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ｓｙｍｐｔｏｍｓ：ａ ｍｕｌｔｉｃｅｎｔｅｒ ｒｅｔｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｃｈａｒｔ ｓｔｕｄｙ．Ｔｈｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ．２０１４、１９：９３０～９３６）。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）による治療は、滴定を必要としない。
【０１７７】
本明細書で使用される場合、対象は、その対象へのその用量の投与が許容できない有害事象又は有害事象の許容できない組み合わせをもたらさない場合、ある用量の化合物を「許容する」と言われている。当業者は、許容が主観的尺度であり、１人の患者に許容可能であり得るものが異なる患者に許容可能であり得ないことを理解するであろう。例えば、１人の対象は、頭痛を許容することができない場合があり、これに対して第２の対象は、軽度の頭痛に許容可能であるが、中等度の頭痛を許容することができない場合があり、これに対して第３の対象は、中等度の頭痛を許容することができるが、重度の頭痛を許容することができない。いくつかの実施形態では、患者は、注射部位の拒絶反応に起因して、注射可能なソマトスタチンアナログによる治療を許容することができない。
【０１７８】
本明細書で使用される場合、「有害事象」は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩による治療に関連付けられる有害な医学的発生である。いくつかの実施形態では、有害事象は、頭痛、疲労、下痢、疼痛、又はそれらの組み合わせである。
【０１７９】

本明細書で使用される場合、「最適化された用量」は、特定の対象の必要性に最適化された治療用量を指し、任意選択で、対象の医療従事者と協議して、対象によって決定されるように、化合物Ａの必要とされる用量に相当し、求められており、対象によって許容され得る対象における生物学的又は医薬的応答を誘発する、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の最も高い用量である。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、化合物の「上方滴定」は、対象が増加した量を許容しなくなるまで化合物の量を増加させることを指す。上方滴定は、１つ以上の用量増分で達成することができ、これは、同じであっても異なっていてもよい。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）を、初期の用量で１日１回、初期の期間にわたって投与し、続いて、その後１日１回、より高い用量の化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、初期の期間は、１日、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、又は約１２週間を含む。いくつかの実施形態では、このサイクルは、最適化された用量が達成されるまで繰り返される。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、滴定の方法は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）を、初期の用量で１日１回、約１週間、約２週間、約３週間、又は約４週間投与し、続いて、その後１日１回、より高い用量の化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、このサイクルは、最適化された用量が達成されるまで繰り返される。いくつかの実施形態では、用量調整は、毎週、２週間毎、３週間毎、又は４週間毎に行われる。いくつかの実施形態では、一貫したＣＳ症状の管理を達成するために、用量調整が行われる及び／又は繰り返される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、滴定の方法は、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）を、初期の用量で１日１回、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、又は約８週間投与し、続いて、その後１日１回、より高い用量の化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、このサイクルは、最適化された用量が達成されるまで繰り返される。いくつかの実施形態では、本方法は、１日１回４０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩を一定期間投与し、続いてその後１日１回、約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、４０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩を、１日１回、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、又は約８週間投与し、続いて、その後１日１回、約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、１日１回８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩を一定期間投与し、続いてその後１日１回、約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に上方滴定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩を、１日１回、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、又は約８週間投与し、続いて、その後１日１回、約１２０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に上方滴定することを含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、滴定の方法は、上方滴定、又は下方滴定、続いて、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）の任意の再上方滴定を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、滴定スケジュールは、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）を、初期の用量で約１週間、２週間、３週間、又は４週間投与することと、患者が初期の用量を許容することを条件に、用量を増分値に等し

い量だけ増加させることと、を含む。いくつかの実施形態では、１日用量を増加させるための増分値は、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、初期の用量は、約４０ｍｇ又は約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、初期の用量は、約４０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、初期の用量は、約８０ｍｇの化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、初期の１日用量においてＣＳ症状が不適切に管理される場合に化合物Ａ－一塩酸塩の１日用量を４０ｍｇだけ増加することは、不適切である。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、滴定スケジュールは、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩を、増加した用量で約１週間、２週間、３週間、又は４週間投与することと、患者が増加した用量を許容することを条件に、用量を増分値だけ更に増加させることと、を更に含む。いくつかの実施形態では、１日用量を増加させるための増分値は、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、滴定スケジュールは、最適化された用量が得られるまで繰り返される。最適化された用量は、化合物Ａ治療による副作用を最小限に抑えながら治療の有効性を提供する。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）による治療は、滴定を必要としない。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、滴定なしで投与される。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約４０ｍｇ／日～約１６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約４０ｍｇ／日、約６０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日、約１２０ｍｇ／日、約１４０ｍｇ／日、又は約１６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約４０ｍｇ／日、約８０ｍｇ／日、約１２０ｍｇ／日、又は約１６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約４０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約８０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約１２０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。いくつかの実施形態では、最適化された用量は、約１６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩に相当する。

【０１９０】

ＬＡ－ＳＲＬで以前に治療された先端巨大症患者の第２相臨床試験では、化合物Ａ－一塩酸塩の用量の関数としての定常状態ＩＧＦ－１変化の評価は、１日当たり１０及び２０ｍｇがベースラインを上回るＩＧＦ－１レベルをもたらしたことを示し、ベースラインは、最後のＬＡ－ＳＲＬ注射で測定されたＩＧＦ－１であった。化合物Ａ－一塩酸塩への切り替えは、最後のＬＡ－ＳＲＬ注射の４週間後に生じた。３０／日及び４０ｍｇ／日の用量は、ベースラインからほぼゼロの変化をもたらし、３０／日及び４０ｍｇ／日の用量が、ＩＧＦ－１の抑制において注射されたＬＡ－ＳＲＬによる以前の単独療法と等しく有効であったことを示した。

【０１９１】

これらの先端巨大症研究における化合物Ａのウォッシュアウト中のＩＧＦ－１の上昇の大きさを評価する際に、用量応答関係が観察された。曝露応答モデリングは、最大の薬理学的応答の８０％（ＥＣ８０）が達成される化合物Ａ濃度を推定した。いくつかの実施形態では、約３０ｍｇ／日～約６０ｍｇ／日の化合物Ａ－一塩酸塩の量で本明細書に記載されるＳＤＤ錠剤を投与することは、ＥＣ８０を超える１日のトラフ濃度を提供し、先端巨

大症を有する患者において一貫したＩＧＦ－１抑制をもたらす。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、約２０ｎｇ／ｍＬ～約１５０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、約２５ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、約３０ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、約３０ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬである。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、ＣＳにおける長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、パルツソチンは、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９９ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬであるパルツソチンのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における治療効果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、２０ｎｇ／ｍＬ超、２５ｎｇ／ｍＬ超、３０ｎｇ／ｍＬ超、３５ｎｇ／ｍＬ超、又は４０ｎｇ／ｍＬ超である。いくつかの実施形態では、ＣＳ患者における治療効

果を提供するのに必要な化合物Ａのトラフ濃度は、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、パルツソチンは、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３９ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬであるパルツソチンのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態では、パルツソチンは、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬであるパルツソチンのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、約２０ｎｇ／ｍＬ～約１５０ｎｇ／ｍＬである十分な量の化合物Ａを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、約２５ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬである十分な量の化合物Ａを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、約３０ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬである十分な量の化合物Ａを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、約３０ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬである十分な量の化合物Ａを投与することを含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、１０ｎｇ／ｍＬ超、１５ｎｇ／ｍＬ超、２０ｎｇ／ｍＬ超、２５ｎｇ／ｍＬ超、３０ｎｇ／ｍＬ超、３５ｎｇ／ｍＬ超、４０ｎｇ／ｍＬ超、４５ｎｇ／ｍＬ超、５０ｎｇ／ｍＬ超、５５ｎｇ／ｍＬ超、６０ｎｇ／ｍＬ超、６５ｎｇ／ｍＬ超、７０ｎｇ／ｍＬ超、７５ｎｇ／ｍＬ超、又は８０ｎｇ／ｍＬ超である十分な量の化合物Ａを投与することを含む。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、ＣＳの治療は、ＣＳ患者における化合物Ａのトラフ血漿レベルを得るために、約１０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約５５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約６５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約７５ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約８０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約８５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１１５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１４０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１４５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１５０ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約１５０ｎｇ／ｍＬである十分な量の化合物Ａを投与することを含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２１ｎｇ／ｍＬ、約２２ｎｇ／ｍＬ、約２３ｎｇ／ｍＬ、約２４ｎｇ／ｍＬ、約２５ｎｇ／ｍＬ、約２６ｎｇ／ｍＬ、約２７ｎｇ／ｍＬ、約２８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３１ｎｇ／ｍＬ、約３２ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３４ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約３６ｎｇ／ｍ

Ｌ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３８ｎｇ／ｍＬ、約３９ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ、約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約４６ｎｇ／ｍＬ、約４７ｎｇ／ｍＬ、約４８ｎｇ／ｍＬ、約４９ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５１ｎｇ／ｍＬ、約５２ｎｇ／ｍＬ、約５３ｎｇ／ｍＬ、約５４ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約５６ｎｇ／ｍＬ、約５７ｎｇ／ｍＬ、約５８ｎｇ／ｍＬ、約５９ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ、約６１ｎｇ／ｍＬ、約６２ｎｇ／ｍＬ、約６３ｎｇ／ｍＬ、約６４ｎｇ／ｍＬ、約６５ｎｇ／ｍＬ、約６６ｎｇ／ｍＬ、約６７ｎｇ／ｍＬ、約６８ｎｇ／ｍＬ、約６９ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約７１ｎｇ／ｍＬ、約７２ｎｇ／ｍＬ、約７３ｎｇ／ｍＬ、約７４ｎｇ／ｍＬ、約７５ｎｇ／ｍＬ、約７６ｎｇ／ｍＬ、約７７ｎｇ／ｍＬ、約７８ｎｇ／ｍＬ、約７９ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約８１ｎｇ／ｍＬ、約８２ｎｇ／ｍＬ、約８３ｎｇ／ｍＬ、約８４ｎｇ／ｍＬ、約８５ｎｇ／ｍＬ、約８６ｎｇ／ｍＬ、約８７ｎｇ／ｍＬ、約８８ｎｇ／ｍＬ、約８９ｎｇ／ｍＬ、約９０ｎｇ／ｍＬ、約９１ｎｇ／ｍＬ、約９２ｎｇ／ｍＬ、約９３ｎｇ／ｍＬ、約９４ｎｇ／ｍＬ、約９５ｎｇ／ｍＬ、約９６ｎｇ／ｍＬ、約９７ｎｇ／ｍＬ、約９８ｎｇ／ｍＬ、約９９ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ、又は約１００ｎｇ／ｍＬ超である化合物Ａのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、約３２ｎｇ／ｍＬである化合物Ａのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬのものである化合物Ａのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、又はその薬学的に許容される塩（例えば、化合物Ａ－一塩酸塩）は、約３２ｎｇ／ｍＬ超である化合物Ａのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、約４０ｍｇ～約１６０ｍｇの合計１日用量の化合物Ａ－一塩酸塩における、本明細書に記載されるＳＤＤ錠剤のＣＳ患者への１日１回の投与は、１０ｎｇ／ｍＬ超、１５ｎｇ／ｍＬ超、２０ｎｇ／ｍＬ超、２５ｎｇ／ｍＬ超、３０ｎｇ／ｍＬ超、３５ｎｇ／ｍＬ超、４０ｎｇ／ｍＬ超、４５ｎｇ／ｍＬ超、５０ｎｇ／ｍＬ超、５５ｎｇ／ｍＬ超、６０ｎｇ／ｍＬ超、６５ｎｇ／ｍＬ超、７０ｎｇ／ｍＬ超、７５ｎｇ／ｍＬ超、８０ｎｇ／ｍＬ超、８５ｎｇ／ｍＬ超、９０ｎｇ／ｍＬ超、９５ｎｇ／ｍＬ超、１００ｎｇ／ｍＬ超、１１５ｎｇ／ｍＬ超、１２０ｎｇ／ｍＬ超、１２５ｎｇ／ｍＬ超、１３０ｎｇ／ｍＬ超、１３５ｎｇ／ｍＬ超、１４０ｎｇ／ｍＬ超、１４５ｎｇ／ｍＬ超、１５０ｎｇ／ｍＬ超、又は１５０ｎｇ／ｍＬ超である化合物Ａのトラフ濃度を提供する。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、約４０ｍｇ～約１２０ｍｇの合計１日用量の化合物Ａ－一塩酸塩における、本明細書に記載されるＳＤＤ錠剤のＣＳ患者への１日１回の投与は、約１０ｎｇ／ｍＬ～約１５０ｎｇ／ｍＬの化合物Ａのトラフ濃度を提供する。いくつかの実施形態では、約４０ｍｇ～約１２０ｍｇの合計１日用量の化合物Ａ－一塩酸塩における、本明細書に記載されるＳＤＤ錠剤のＣＳ患者への１日１回の投与は、約２０ｎｇ／ｍＬ～約１５０ｎｇ／ｍＬの化合物Ａのトラフ濃度を提供する。

【０２０２】

前述の態様のうちのいずれかにおいて、化合物が１日１回投与される更なる実施形態を含む、有効量の化合物の単回投与を含む更なる実施形態がある。

【実施例】

【０２０３】

以下の実施例は、例示の目的のためにのみ提供されるものであり、本明細書で提供される特許請求の範囲を制限するものではない。

【０２０４】

実施例１：経口カプセル

代表的なカプセルを、以下の表１に記載する。

【０２０５】

【表１】

表１.

構成成分の名称	機能	単位当たりの量 (mg)	% w/w
化合物 A-HCl[a]	原薬	10.00	5.00
微結晶性セルロース	希釈剤	85.5	42.77
マンニトール	希釈剤	85.5	42.77
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	7.4	3.70
ビタミンEポリエチレングリコールスクシネート (TPGS)	可溶化剤	8.5	4.27
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	2.0	1.00
フマル酸ステアリルナトリウム	潤沢剤	1.0	0.50
サイズ２のゼラチンカプセル[c]	カプセルシェル	NA	NA
	合計	200.00[b]	100.00

[a]アッセイ、並びに水分、塩化物及びイソプロピルアルコール含有量についての補正した量；[b]ブレンドアッセイに基づいて調整されたカプセル充填重量；[c]赤色酸化鉄、二酸化チタン、及びゼラチンで構成される。

【０２０６】

ホットメルト造粒カプセルについての製造プロセスの代表的な説明は以下のとおりである。

【０２０７】

段階１：高せん断湿式造粒：ビタミンＥポリエチレングリコールスクシネート（ＴＰＧＳ）を溶融させる。化合物Ａ－ＨＣｌ、マンニトール、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及び二酸化ケイ素を、高せん断湿式造粒機に充填し、混合する。溶融させたビタミンＥ　ＴＰＧＳを造粒構成成分上に噴霧する。

【０２０８】

段階２：粉砕：湿式造粒を、適切なサイズのスクリーンを使用して、スクリーニングミルを通して粉砕する。

【０２０９】

段階３：ブレンド：フマル酸ステアリルナトリウムを、適切なサイズのスクリーンを使用してふるいにかける。粉砕された造粒を、フマル酸ステアリルナトリウムとともに拡散混合器（タンブル）に充填し、ブレンドする。

【０２１０】

段階４：カプセル化：１０ｍｇのカプセルを、自動的にサイズ２のゼラチンカプセルにカプセル化した。

【０２１１】

実施例２：噴霧乾燥固体分散体

噴霧乾燥固体分散体を、１５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌ：１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ及び１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ　ＶＡ６４の製剤で調製した。製造は、１５０ｋｇ／時の乾燥ガス容量を有するＢｅｎｄ　Ｌａｂ　ＤｒｙｅｒであるＢＬＤ－１５０を使用して完了した。変更したパラメータは、ノズルのベアディング（ｂｅａｒｄｉｎｇ）を低減させるのに役立つＨＰＭＣＡＳ－Ｍ　ＳＤＤ製剤に対する

溶液固体充填量、及び臨床製造中に起こり得る変動のリスクを軽減するためのＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤについての乾燥機出口温度であった。元のプロセスパラメータスクリーニングプランは、より大きな粒子を生成するためにより大きなオリフィスノズルを用いて、減少した乾燥機出口温度条件を製造することを指定したが、第１の噴霧の結果に基づいて、所望の溶液流量を達成するために必要な微粒化圧力は、より大きなオリフィスで溶液を完全に微粒化するには低すぎると決定した。乾燥機出口温度は、溶液流量よりも変動性が高い傾向があるため、パラメータスクリーンは、液滴の完全な微粒化を確保しながら、乾燥機出口温度のみのリスクを軽減することに焦点を当てるようにシフトした。乾燥機出口温度の変動は、ＳＤＤ中の残留溶媒レベルに影響を与える可能性があり、これは物理的及び化学的安定性に影響を与え得る。全ての噴霧は、良好な収率で首尾よく完了され、両方の製剤に対して堅牢なプロセススペースを示した。

【０２１２】

１５／８５の化合物Ａ　ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ　ＳＤＤ製剤製造の詳細

１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ　ＳＤＤの３つのサブバッチを噴霧して、製造プロセススペースを探索し、臨床試験製造のための準備をした。サブバッチを最初に１０重量％の固体で噴霧すると、噴霧プルームに影響を及ぼすと思われる顕著なノズルベアディングが溶液上で約４５分後に観察された。

【０２１３】

溶液を８重量％に希釈し、サブバッチを１時間の持続時間で製造して、ベアディングを低減させることを確実にした。溶液上で約５０分後、このバッチ中に非常に少量のベアディングが観察されたが、微粒化プルームに影響を及ぼすとは思われなかったため、８重量％の固体の充填量を選択した。

【０２１４】

２ＧＰＭ及びおよそ７℃における冷却水を、全ての噴霧を通して噴霧乾燥機の蓋に流して、蓋を冷えた状態に保ち、付着及び褐色化を防止した。製造全体を通じて、顕著な蓋の蓄積又は褐色化は見られなかった。噴霧間の洗浄は行わず、全ての噴霧は、バッチ２Ａ及び２Ｃの製造前に追加の溶媒を添加した１つの溶液から完了した。３つのサブバッチ全てに使用した製造パラメータの概要を表２に示す。

【０２１５】

【表２】

表２．15/85 の化合物 A-HCl/HPMCAS-M SDD についての製造概要。

パラメータ	ロット 2A	ロット 2B	ロット 2C
収集されたバルク SDD (g)	5316	2231	624
溶液中の固体充填量 (重量%)	8	10	8
溶媒	メタノール		
アトマイザ	圧力旋回: Steinen A75		
微粒化圧力 (psig)	370	301	345
溶液流 (g/分)	131	132	131
乾燥ガス流量 (g/分)	1848	1848	1848
乾燥機入口温度 (℃)	146	145	144
乾燥機出口温度 (℃)	45	45	45
バルク二次トレイ乾燥	40℃/15% RH で 16 時間	40℃/15% RH で 17 時間	
乾燥収率 (%)[1]	96	96	93
噴霧持続時間 (時間)	8	3	1
計算された乾燥機相対飽和度 (%)	11		
計算された露点 (℃)	3		

[1] 乾燥収率は、SDD 試料及び収集された乾燥バルクを、噴霧された固体の量で割ったものとして計算される。

【０２１６】

１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤ製剤製造の詳細

１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤ製剤についても、プロセスパラメータスクリーニング噴霧及びＦＰＮ実証バッチを完了した。乾燥機出口温度を変更して、プロセスパラメータ変動性のリスクを軽減させ、臨床試験製造を準備した。

【０２１７】

プロセススペースは、最大乾燥機出口温度、乾燥機出口温度、及び最小の所望の溶液流量によって制限された。噴霧乾燥機の蓋上のＳＤＤの付着又は褐色化を避けるために、１６０℃の最大入口温度を指定し、十分なスループットを確保するために、最小流量を１００ｇ／分に設定した。最小及び最大の乾燥機出口温度を、それぞれ４０℃及び６５℃であるように選択し、粒子が十分に乾燥し、乾燥機出口温度が湿潤粒子のＴｇを超えないことを確実にした。

【０２１８】

ＰＶＰ　ＶＡ６４製剤についてのプロセスパラメータスクリーニング噴霧は、乾燥機出口温度を変更することによって製造スペースを探索した。これにより、粒子残留溶媒含有量、形態、密度、及び安定性に対する乾燥機相対飽和度の影響の調査が可能となった。

【０２１９】

蓋の蓄積及び褐色化を防止するために、冷却水を全ての噴霧を通して２ＧＰＭ及びおよそ７℃で流すと、どちらも観察されなかった。３つの全ての製造を通して、ノズルのベアディングは観察されなかった。全ての噴霧を１つの溶液から完了した。各サブバッチの製造の詳細を表３に要約する。

【０２２０】

【表３】

表３．15/85 の化合物 A-HCl*/PVP VA64 SDD プロセスパラメータ

パラメータ	ロット 4A	ロット 4B	ロット 4C
収集されたバルク SDD (g)	5285	623	624
溶液中の固体充填量 (重量%)	8		
溶媒	メタノール		
アトマイザ	圧力旋回: Steinen A75		
微粒化圧力 (psig)	422	449	445
溶液流 (g/分)	128	133	132
乾燥ガス流量 (g/分)	1845	1848	1849
乾燥機入口温度 (℃)	143	153	132
乾燥機出口温度 (℃)	45	49	40
バルク二次トレイ乾燥	40℃/15%RH で 18 時間	40℃/15%RH で 26 時間	
乾燥収率 (%)[1]	92	86	91
噴霧持続時間 (時間)	8	1	1
計算された乾燥機相対飽和度 (%)	11	9	14
計算された露点 (℃)	3		

*遊離塩基に基づいて製剤化された化合物 A-HCl。

[1] 乾燥収率は、SDD 試料及び収集された乾燥バルクを、噴霧された固体の量で割ったものとして計算される。

【０２２１】

ＳＤＤの特徴付け

粒子特性：粒径分布並びにバルク及びタップ密度を、化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤの各バッチについて測定した。ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ　ＳＤＤは、より大きな粒径を有し、これは、ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ溶液がＰＶＰ　ＶＡ６４溶液よりも粘性が高く、所与のノズル構成に対してより大きな液滴をもたらすためと予想される。ロット２Ｂの溶液中の固体充填量を増加させることで、粒径がバッチ２Ａ及び２Ｃよりも大きくなり、これも、噴霧溶液の粘度がより高いことに起因する。全てのＰＶＰＶＡ－６４バッチの粒径分布は、予想どおり類似している。

【０２２２】

２Ａ及び２Ｃのバルク及びタップ密度は類似しているが、バッチ２Ｂは、粒子がより大きいことに潜在的に起因して、わずかにより低い密度を有する。全てのＰＶＰＶＡ－６４バッチのバルク及びタップ密度は類似しており、粉末特性に対する乾燥機出口温度の影響に関して堅牢なプロセスを示している。

【０２２３】

残留溶媒及び水分含有量：６つのＳＤＤの残留メタノール及び水を、それぞれＧＣ及びＫＦを使用して測定した。全てのＳＤＤは、二次乾燥後の０．３重量％というＩＣＨガイドラインを下回る残留メタノールを含有し、４０℃／１５％ＲＨでの十分な乾燥が示唆された。

【０２２４】

ＳＥＭによる形態：６つ全てのＳＤＤの粒子形態を、ＳＥＭを介して評価した。各ＳＤ

Ｄは典型的な形態を示し、不規則な粒子の証拠はなく、試験した全ての条件について十分な微粒化を示唆していた。ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ粒子は、主に圧潰球形であったが、ＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤは、より大きな画分の球形粒子を含有する。

【０２２５】

ＰＸＲＤによる結晶化度：６つ全てのＳＤＤを、ＰＸＲＤを使用して結晶化度について評価した。全てのＳＤＤは、ＰＸＲＤにより非晶質であり、これは、鋭い回折ピークの非存在下で明らかであった。

【０２２６】

ＤＳＣによる熱特性：６つ全てのＳＤＤを、調節されたＤＳＣにより特徴付けた。結果を表４で一覧にした。製造されたＳＤＤは、ＤＳＣにより全て非晶質かつ均質であり、これは、逆転の熱信号における単一のガラス転移の存在によって明らかであった。いずれの製剤も、Ｔｇ後の結晶化の徴候を示さず、両方の製剤について、それらの温度で化合物Ａが結晶化する傾向は低いことを示唆している。更に、両方の製剤が、周囲温度と比較して高いＴｇを示し、乾燥条件下で物理的安定性リスクが低いことを示唆していた。ＰＶＰ　ＶＡ６４製剤には、湿度を最小化するための包装が必要となる。

【０２２７】

【表４】

表４．DSC によって測定した６つのバッチの熱特性の一覧。

試料	ロット	Tg (℃)	標準偏差*	デルタ Cp (J/(g*℃))	標準偏差*
15/85 の化合物 A-HCl/HPMCAS-M SDD	2A	135.2	0.35	0.27	0.03
	2B	134.7	0.36	0.25	0.02
	2C*	134.5	0.95	0.26	0.00
15/85 の化合物 A-HCl/PVP VA64 SDD	4A*	125.5	0.04	0.31	0.01
	4B	125.6	0.26	0.30	0.01
	4C	125.6	0.17	0.35	0.08
*平均は、n=2 の再現からのものである。結果として、標準偏差は、実際には範囲/2 として計算される。					

【０２２８】

概要

物理的安定性の観察結果：ＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤは、保管の際に潮解するように見え、３ヶ月（４０℃／７５％ＲＨ開放）で結晶が観察された。乾燥剤と一緒に保管することが推奨される。ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ　ＳＤＤは、４０℃／７５％ＲＨ開放で６ヶ月にわたって、物理的に安定であった。

【０２２９】

化学的安定性の観察：安定性に対するＨＰＭＣＡＳ－Ｍ製剤における酸触媒による分解の可能性。ＰＶＰ　ＶＡ６４製剤における一部の分解も同様であるが、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＳＤＤほど顕著ではない。ＰＶＰＶＡ　ＳＤＤには包装が必要とされ、これは、物理的安定性の懸念によって駆動される。

【０２３０】

１５重量％の化合物Ａ／ＰＶＰ　ＶＡ６４を、主ＳＤＤ製剤として選択した。

【０２３１】

１２ヶ月の安定性：１５％の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ－ＶＡ６４　ＳＤＤ

１２ヶ月のＳＤＤ試料を、５℃、２５℃／６０％ＲＨ、及び４０℃／７５％ＲＨで乾燥剤とともに保持した。カールフィッシャー滴定による水分析用の試料を調製し、直ちに分析した。残りの試料を一晩真空乾燥させて、残留水分を除去し、更なる特徴付けのために

ＳＤＤの物理的状態を保持した。特徴付けのために行われた分析試験のリストには、外観、カールフィッシャー滴定による水分含有量、粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）、走査電子顕微鏡（ＳＥＭ）、変調示差走査熱量測定（ｍＤＳＣ）による熱特性、微量遠心（ＭＣＴ）試験による溶解性能、ＨＰＬＣによるアッセイ及び関連物質が含まれた。

【０２３２】

１２ヶ月のＳＤＤ安定性試料に対するＰＸＲＤ分析からの結論：安定性条件の各々において１２ヶ月で保管した試料に結晶化度の証拠はなかった。

【０２３３】

１２ヶ月のＳＤＤ安定性試料に対するＳＥＭ分析からの結論：１２ヶ月で、全ての安定性条件にわたって粒子融合は観察されなかった。安定性条件の各々において１２ヶ月で保管した試料に結晶化度の証拠はなかった。

【０２３４】

１２ヶ月のＳＤＤ安定性試料に対するＳＥＭ分析からの結論：１２ヶ月で、全ての安定性条件にわたって粒子融合は観察されない。安定性条件の各々において１２ヶ月で保管した試料に結晶化度の証拠はなかった。

【０２３５】

１２ヶ月のＳＤＤ安定性試料に対するｍＤＳＣ分析からの結論：５℃で保持した１２ヶ月のＳＤＤ試料の繰り返し分析は、再現不可能なサーモグラムを提供し、この結果についての原因は、現時点では分かっていない。５℃の試料は、他の全ての特徴付け技術によって物理的に安定であると決定した。２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで保持した１２ヶ月のＳＤＤ試料は、１２４～１２５℃で単一の再現可能なＴｇを示し、これらの条件で乾燥剤とともに１２ヶ月保管した後に、ＳＤＤが安定であるという結論を裏付けるものであった。

【０２３６】

１２ヶ月のＳＤＤ安定性試料に対するＭＣＴ溶解分析からの結論：１２ヶ月の安定性試料の非シンク溶解性能は、－２０℃で保管した初期（t_0）試料と一致する。

【０２３７】

３５／６５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ　ＶＡ６４　ＳＤＤ製剤製造の詳細

噴霧乾燥固体分散体を、３５重量％の化合物Ａ－ＨＣｌで調製した：３５／６５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰ　ＶＡ６４製剤。

【０２３８】

ＳＤＤの製造は、ＳＤ－１８０実験用乾燥機を使用して完了した。二次乾燥は、Ｂｉｎｄｅｒ　Ｃｏｎｖｅｃｔｉｏｎ　Ｄｒｙｅｒを使用して完了した。製造詳細を表５に要約する。

【０２３９】

噴霧を、良好な収率で首尾よく完了した。

【０２４０】

【表５】

表５．35/65 の化合物 A-HCl*/PVP VA64 SDD プロセスパラメータ

パラメータ	値
収集されたバルク SDD (g)	2796
溶液中の固体充填量 (重量%)	10.8
溶媒	メタノール
アトマイザ	圧力旋回を伴う SD-90
微粒化圧力 (psig)	320
溶液流 (g/分)	115
乾燥ガス速度 (acfm)	80
乾燥機入口温度 (℃)	100
乾燥機出口温度 (℃)	45
コンデンサー (Condensore) 設定点(℃)	-20
バルク二次トレイ乾燥	40℃/周囲圧力で 48 時間

*遊離塩基に基づいて製剤化された化合物 A-HCl

【０２４１】

実施例３：経口錠剤

代表的な１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、及び６０ｍｇの噴霧乾燥分散体錠剤を、表６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３に提示する。

【０２４２】

錠剤を調製するために使用した典型的な賦形剤には、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、及びＯｐａｄｒｙ　Ｗｈｉｔｅ　０３Ｋ１８４１１６（フィルムコーティング）が含まれる。

【０２４３】

【表６】

表６．代表的な 10 mg の噴霧乾燥分散体錠剤。

構成成分の名称	機能	単位当たりの量 (mg)	% w/w
噴霧乾燥分散体			
化合物 A-HCl	原薬	10.00	3.20
PVP/VA 64	フィルム形成剤	56.67	18.15
メタノール[a]	溶媒	NA	NA
ローラー圧縮／ブレンド			
微結晶性セルロース	希釈剤	130.31	41.74
マンニトール	希釈剤	53.04	16.99
クロスポビドン	崩壊剤	30.29	9.71
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.53	0.49
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤	0.76	0.24
ブレンド／圧縮			
クロスポビドン	崩壊剤	18.18	5.82
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.52	0.49
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤	0.76	0.24
フィルムコーティング			
Opadry (登録商標) 03K18416[b]	フィルムコーティング剤	9.09	2.91
精製水[c]	溶媒	NA	NA
合計		312.15	100.0

[a]噴霧乾燥プロセス中、乾燥時に除去されたメタノール。
[b]ヒプロメロース 2910、二酸化チタン、及びトリアセチンで構成される。
[c]フィルムコーティングプロセス中、乾燥時に除去された精製水。

【０２４４】

【表７】

表７．代表的な 20 mg の噴霧乾燥分散体 (HPMCAS-M) 錠剤。

製剤番号		A1	A2	A3
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		20/400	20/400	20/400
機能	成分	ブレンドの% w/w		
造粒前				
活性剤	15/85 の化合物 A-HCl/HPMCAS-M	33.33%	33.33%	33.33%
局所 PH 修飾剤	クエン酸	-	-	5.00%
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-102)	38.11%	40.11%	36.78%
充填剤	マンニトール (Mannogem EZ 噴霧乾燥)	19.06%	20.06%	18.39%
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)	-	-	-
崩壊剤	グリコール酸ナトリウムデンプン (Explotab)	5.00%	-	-
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	-	5.00%	3.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外				
崩壊剤	グリコール酸ナトリウムデンプン (Explotab)	3.00%	-	-
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	-	-	2.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%

【０２４５】

【表８】

表８．代表的な 20 mg の噴霧乾燥分散体 (PVPVA64) 錠剤。

製剤番号		B1	B2	B3
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		20/400	20/400	20/400
機能	成分	ブレンドの% w/w		
造粒前				
活性剤	15/85 の化合物 A-HCl/PVPVA64	33.33%	33.33%	33.33%
局所 PH 修飾剤	クエン酸	5.00%	-	-
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-102)	43.17%	33.17%	33.17%
充填剤	マンニトール (Mannogem EZ 噴霧乾燥)	-	20.00%	-
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)	5.00%	-	20.00%
崩壊剤	グリコール酸ナトリウムデンプン (Explotab)	6.00%	-	-
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	-	6.00%	6.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外				
崩壊剤	グリコール酸ナトリウムデンプン (Explotab)	6.00%	-	-
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	-	6.00%	6.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%

【０２４６】

【表９】

表９．追加の代表的な 20 mg の噴霧乾燥分散体錠剤。

製剤番号		A4	B4	B5	B6
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		20/400	20/606.1	20/400	20/606.1
機能	成分	ブレンドの% w/w			
造粒前					
活性剤	15/85 の化合物 A-HCl/HPMCAS-M	33.33%	-	-	-
活性剤	15/85 の化合物 A-HCl/PVPVA64	-	22.00%	33.33%	22.00%
局所 PH 修飾剤	クエン酸	5.00%	5.00%	-	-
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-102)	35.61%	40.50%	33.17%	43.00%
充填剤	マンニトール (Mannogem EZ 噴霧乾燥)	16.56%	15.00%	16.00%	17.50%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	5.00%	10.00%	10.00%	10.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外					
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	3.00%	6.00%	6.00%	6.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%

【０２４７】

【表１０】

表１０．代表的な 30 mg 及び 40 mg の噴霧乾燥分散体 (PVPVA64) 錠剤。

製剤番号		D1	D2
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		30/909.2	40/1212.3
機能	成分	ブレンドの% w/w	
活性剤	15/85 の化合物 A-HCl/PVPVA64	22.00	22.00
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	43.00	43.00
充填剤	マンニトール (Parteck M100)	17.50	17.50
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	10.00	10.00
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50	0.50
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25	0.25
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	6.00	6.00
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50	0.50
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25	0.25

【０２４８】

【表１１】

表１１．追加の代表的な 40 mg の噴霧乾燥分散体 (PVPVA64) 錠剤。

製剤番号		E1	E2	E3
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		40/500	40/600	40/600
機能	成分	ブレンドの% w/w		
造粒前				
活性剤	35/65 の化合物 A-HCl/PVPVA64	34.29%	28.57%	28.57%
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	32.14%	28.18%	22.18%
充填剤	マンニトール (Parteck M100)	16.07%	14.09%	11.09%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	5.00%	5.00%	7.81%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	5.00%	5.00%	7.81%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外				
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	-	11.67%	11.67%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	3.00%	3.00%	4.69%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	3.00%	3.00%	4.69%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%

【０２４９】

【表１２】

表１２．代表的な 60 mg の噴霧乾燥分散体 (PVPVA64) 錠剤。

製剤番号		C1	C2	C3
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		60/500	60/600	60/600
機能	成分	ブレンドの% w/w		
造粒前				
活性剤	35/65 の化合物 A-HCl/PVPVA64	34.29%	28.57%	28.57%
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	32.14%	28.18%	22.18%
充填剤	マンニトール (Parteck M100)	16.07%	14.09%	11.09%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	5.00%	5.00%	7.81%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	5.00%	5.00%	7.81%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外				
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	-	11.67%	11.67%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	3.00%	3.00%	4.69%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	3.00%	3.00%	4.69%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%

【０２５０】

【表１３】

表１３．追加の代表的な 60 mg の噴霧乾燥分散体 (PVPVA64) 錠剤。

製剤番号		C4	C5	C6
錠剤用量／錠剤重量 (mg/mg)		60/600	60/600	60/600
機能	成分	ブレンドの% w/w		
造粒前				
活性剤	35/65 の化合物 A-HCl/PVPVA64	28.57%	28.57%	28.57%
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	15.08%	18.41%	18.41%
充填剤	マンニトール (Parteck M100)	7.54%	9.21%	9.21%
崩壊剤	アルファ化デンプン (Starch 1500)	20.00%	-	-
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)	-	10.00%	-
崩壊助剤	1:1 の塩化ナトリウム:塩化カリウム	-	-	10.00%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	5.00%	5.00%	5.00%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	5.00%	5.00%	5.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外				
充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	11.31%	11.31%	11.31%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	3.00%	3.00%	3.00%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	3.00%	3.00%	3.00%
流動促進剤	二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)	-	5.00%	-
崩壊助剤	1:1 の塩化ナトリウム:塩化カリウム	-	-	5.00%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%

【０２５１】

【表１４】

表１４．例示的な噴霧乾燥分散体錠剤。

機能	例示的な成分	錠剤の% w/w
造粒前		
活性剤 (SDD)	15/85 の化合物 A-HCl/HPMCAS-M、15/85 の化合物 A-HCl/PVPVA64、又は 35/65 の化合物 A-HCl/PVPVA64	20～35%
充填剤	微結晶性セルロース、マンニトール	20～60%
崩壊剤	アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン	5～30%
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)、1:1 の塩化ナトリウム:塩化カリウム	0～10%
流動促進剤	二酸化ケイ素	0.25～1%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25～1%
造粒前合計		70%～85%
顆粒外		
充填剤	微結晶性セルロース	0～20%
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン	3～10%
崩壊助剤	塩化ナトリウム (NaCl 粉末)、1:1 の塩化ナトリウム:塩化カリウム	0～5%
流動促進剤	二酸化ケイ素	0.25～1%
潤沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25～1%
顆粒外合計		15～30%

【０２５２】

ＳＤＤ錠剤についての製造プロセスの代表的な非限定的な説明は以下のとおりである。

【０２５３】

段階１：噴霧乾燥：化合物Ａ－ＨＣｌ及びコポビドンをＭｅＯＨに溶解させる。溶液を噴霧乾燥させた。噴霧乾燥分散体（化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤ）を収集する。

【０２５４】

段階２：ローラー圧縮：化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤ、充填剤、崩壊剤、流動促進剤、及び潤沢剤からなる造粒ブレンドをブレンドする。いくつかの実施形態では、化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤ、マンニトール、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素からなる造粒ブレンドを調製し、ブレンドする。ステアリン酸マグネシウムの顆粒内部分をスクリーニングし、造粒ブレンドに添加する。得られたブレンドをブレンドする。造粒ブレンドをローラー圧縮のホッパーに充填し、圧縮してリボンにする。リボンを、インラインの振動ミルを使用してメッシュスクリーンを通過させて、リボンを破砕し、粉砕して顆粒にする。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、造粒ブレンドは、約２０％～約３５％（最終錠剤重量のｗ／ｗ）の化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤを含む。いくつかの実施形態では、造粒ブレンドは、約２１％、約２２％、約２８％、２９％、約３３％、約３４％（最終錠剤重量のｗ／ｗ）の化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤを含む。いくつかの実施形態では、化合物Ａ－ＨＣｌ　ＳＤＤは、１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｍ、１５／８５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰＶＡ６４、又は３５／６５の化合物Ａ－ＨＣｌ／ＰＶＰＶＡ　６４　ＳＤＤを含む。

【０２５６】

段階３：ブレンド：顆粒内材料を顆粒外賦形剤と混合する。顆粒外賦形剤は、充填剤、崩壊剤、流動促進剤、及び潤沢剤から選択される１つ以上の賦形剤を含む。顆粒外構成成

分には、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素が含まれる。顆粒外潤沢剤であるステアリン酸マグネシウムを、適切なサイズのスクリーンを使用してふるいにかけ、次いで、ブレンドに添加し、混合する。

【０２５７】

段階４：圧縮：最終ブレンドを圧縮して錠剤にする。

【０２５８】

段階５：パンコーティング：Ｏｐａｄｒｙ　Ｗｈｉｔｅ　０３Ｋ１８４１６．のフィルムコーティング懸濁液を精製水中で調製し、錠剤を有孔コーティングパンにおいてＯｐａｄｒｙ　Ｗｈｉｔｅ　０３Ｋ１８４１６でコーティングする。

【０２５９】

実施例４：イヌにおける製剤性能の評価

研究設計

イヌにおける評価した２つの条件＊：＋Ｐｇ前処理（ヒトの絶食時の胃を模倣したもの、ｐＨ１～２）及び－Ｐｇ前処理（ＰＰＩ又は制酸剤を服用しているヒトを模倣したもの、ｐＨ３～５）。（＊：各条件の間に１週間のウォッシュアウト、Ｐｇ＝ペンタガストリン。）

【０２６０】

化合物Ａ－ＨＣｌ溶液

Ｎ＝４匹の非ナイーブのイヌ。ビヒクル：プロピレングリコール。条件：－Ｐｇ。

【０２６１】

化合物Ａ－ＨＣｌ　ＨＭＧカプセル

Ｎ＝４匹の非ナイーブのイヌ。条件：＋Ｐｇ、－Ｐｇ。

【０２６２】

化合物Ａ－ＨＣｌ噴霧乾燥分散体錠剤：ＰＶＰＶＡ

Ｎ＝６匹の非ナイーブの雄イヌの２つの群。。条件：＋Ｐｇ、－Ｐｇ。

【０２６３】

この研究からの結果を表１５及び１６に提示する。

【０２６４】

【表１５】

表１５．化合物 A-HCl の製剤のイヌ PK 評価

パラメータ	溶液 (-Pg)	20 mg の HMG カプセル		20 mg の PVPVA SDD 錠剤	
		絶食時 +Pg	絶食時 -Pg	絶食時 +Pg	絶食時 -Pg
C_{max} (ng/mL)	191±55.2	126±99.6	14.2±2.9	67.5±41.3	125±72.6
AUC_{0-t} (ng*時/mL)	1390±559	874±623	85.2±32.6	366±243	454±226

【０２６５】

表１５及び図２に示すように、ペンタガストリンで前処理していないイヌでは、ＨＭＧカプセル製剤は不良な性能を示し、これに対して、噴霧乾燥分散体錠剤は良好な性能を示した。ＨＭＧカプセル製剤について、ペンタガストリンを伴わないＡＵＣは、ペンタガストリンを伴うＡＵＣのわずか１１％であった（９１７ｎｇ＊時／ｍＬと比較して９８．２ｎｇ＊時／ｍＬ）。比較すると、ペンタガストリンを伴わないＰＶＰＶＡ　ＳＤＤ錠剤製剤についてのＡＵＣは、ペンタガストリンの条件を伴うもののそれぞれ１８５％及び１２４％であった。これらのデータは、ＰＶＰＶＡ　ＳＤＤ錠剤製剤が、高い胃ｐＨ環境下で（例えば、ＰＰＩ又は制酸剤を服用している対象においてそうであるように）優れていることを示す。

【０２６６】

【表１６】

表１６．化合物 A-HCl の 60 mg の 35/65 の PVP-VA SDD 錠剤のイヌ PK 評価

PK パラメータ	35%の SDD 懸濁液	60 mg の PVPVA SDD 錠剤		
		錠剤 C3	錠剤 C4	錠剤 C5
C_{max} (ng/mL)	437±140	377±129	329±144	357±146
AUC_{0-t} (ng*時/mL)	3630±1990	3110±1360	2540±1120	2560±1140

【０２６７】

実施例５：化合物Ａの２つの製剤の相対的バイオアベイラビリティ、性能、及び安全性を評価するための第１相マルチコホート単回用量研究

本研究は、最大３つのコホートで実施され、各々が特定の主要目的を有する。

【０２６８】

コホート１：化合物Ａ－ＨＣｌ塩の噴霧乾燥分散体（ＳＤＤ）により調製した１０ｍｇの錠剤の性能を特徴付けること。

【０２６９】

コホート２：１０ｍｇのＳＤＤ錠剤の相対的バイオアベイラビリティを、化合物Ａ－ＨＣｌホットメルト造粒（ＨＭＧ）製剤、１０ｍｇのカプセルと比較して評価すること。低用量の１０ｍｇのＳＤＤ錠剤の薬物動態に対する食物投与のタイミングの効果を決定すること。

【０２７０】

コホート３：２０ｍｇより高い用量でのＳＤＤ錠剤の薬物動態及び用量比例性に対する食物投与のタイミングの効果を決定すること。投与後の短い絶食期間で、十分な全身曝露をもたらす最適な投与レジメンを決定すること。

【０２７１】

コホート４：２０ｍｇより高い用量でのＳＤＤ錠剤の薬物動態に対する食物投与のタイミングの効果を決定すること。低い投与後の絶食期間で、高い全身曝露をもたらすパルツソチンの最適な投与レジメンを決定すること

【０２７２】

コホート５：６０ｍｇの用量のＳＤＤ錠剤の薬物動態に対するプロトンポンプ阻害剤（ＰＰＩ）、ランソプラゾールの効果を決定すること。６０ｍｇの用量のＳＤＤ錠剤の薬物動態に対する低脂肪食の効果を決定すること。

【０２７３】

研究設計：

最大３６（３６）人の健康な男性及び女性の対象を登録した。コホート１～２は各々４つの期間からなり、コホート３は３つの期間からなった。

【０２７４】

コホート１：

ＳＤＤ錠剤を評価した。最大１２（１２）人の健康な男性及び女性の対象を各コホートに登録した。コホート１は４つの期間からなった。期間１では、対象にプロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール、１５ｍｇのＢＩＤ、３日間（－３日目から）、食事の少なくとも３０分前に経口服用、朝１回、及び夕方１回）を投与した。４日目（研究の１日目）に、絶食した対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（ＳＤＤ錠剤の２×１０ｍｇ）の６０分前に、ランソプラゾール（１５ｍｇ）の最終用量を服用させた。期間２では、絶食した対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（ＳＤＤ錠剤の２×１０ｍｇ）を投与した。期間３では、絶食した対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（ＳＤＤ錠剤の２×１０ｍｇ）を、高脂肪高カロリー食とともに投与した。期間４では、絶食した対象に、８０ｍｇの化合物Ａ（ＳＤＤ錠剤の最大８×１０ｍｇ）を服用させることになる。実際の用量は、期間２からの薬物動態データに基づいて選択した。

【０２７５】
期間１の場合：投与前の夕（－１日目）に、対象に、１５ｍｇのランソプラゾールの夕用量を投与し、ランソプラゾールの投与の少なくとも３０分後に夕食を提供し、その後－１日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１日目に、対象に、化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の少なくとも６０分前に、朝の用量（最終用量）の１５ｍｇのランソプラゾールを投与した。化合物Ａの後、対象に２時間の絶食を継続させ、その後、標準食を摂取することを許可した。
【０２７６】
期間２の場合：対象に、７日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。８日目に、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）を経口投与した。化合物Ａの後、対象に２時間の絶食を継続させ、その後、標準食を摂取することを許可した。
【０２７７】
期間３の場合：対象に、１４日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１５日目に、対象に、３０分以内に高脂肪高カロリー食を摂取することを許可した。食事の摂取が完了すると、化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）を投与した（食事の開始後３０分以内）。化合物Ａの投与後少なくとも４時間、追加の食物を提供しなかった。
【０２７８】
－１日目の３日前及び研究全体を通して、対象が＞３０分／日の激しい運動を行うことを許可しなかった。
【０２７９】
有害事象（ＡＥ）モニタリング、臨床検査、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ、ホルター及び遠隔計測モニタリング（期間４のみ）、並びに身体検査を含むＰＫ及び安全性評価を、研究全体を通してスケジュールされた時間に実施した。
【０２８０】
コホート２：
コホートは４つの期間からなった。各期間において、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ）の単回用量を経口投与した。
【０２８１】
期間１の場合：対象に、－１日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１日目に、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＨＭＧカプセル、参照製剤）の投与の２時間後に低脂肪食を与えた。
【０２８２】
期間２の場合：対象に、７日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。８日目に、対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤、試験製剤）の投与の２時間後に低脂肪食を与えた。
【０２８３】
期間３の場合：対象に、１４日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１５日目に、対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の１時間後に低脂肪食を与えた。
【０２８４】
期間４の場合：対象に、２１日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。２２日目に、対象に、２０ｍｇの化合物Ａ（２×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の０．５時間後に低脂肪食を与えた。
【０２８５】
最終の研究来院は２９日目に行われた。－１日目の３日前及び研究全体を通して、対象が＞３０分／日の激しい運動を行うことを許可しなかった。有害事象（ＡＥ）モニタリング、臨床検査、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ、及び身体検査を含むＰＫ及び安全性評価を、研究全体を通してスケジュールされた時間に実施した。
【０２８６】
コホート３：

コホートは３つの期間からなった。各期間において、化合物ＡのＳＤＤ（４０、６０、又は８０ｍｇ）の単回用量を経口投与した（４×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤、６×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤、又は８×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）。化合物Ａの各用量の間に、少なくとも１０日間のウォッシュアウト期間があった。

【０２８７】

期間１の場合：対象に、－１日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１日目に、対象に、４０ｍｇの化合物Ａ（４×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の１時間後に標準食を与えた。

【０２８８】

期間２の場合：対象に、１０日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。１１日目に、対象に、８０の化合物Ａ（８×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の１時間又は２時間後に標準食を与えた。食事のタイミング（化合物Ａの投与後１時間又は２時間）は、期間１で決定した平均AUC_{0-24}に依存した。

【０２８９】

期間３の場合：対象に、２０日目に一晩（１０時間以上）の絶食を求めた。２１日目に、対象に、６０又は８０ｍｇの化合物Ａ（６×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤又は８×１０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の１時間又は４時間後に標準食を与えた。標準食の用量及びタイミングは、期間２で決定した平均AUC_{0-24}に依存した。

【０２９０】

最終の研究来院は２９日目に行われた。－１日目の３日前及び研究全体を通して、対象が＞３０分／日の激しい運動を行うことを許可しなかった。有害事象（ＡＥ）モニタリング、臨床検査、バイタルサイン測定、１２誘導ＥＣＧ、及び身体検査を含むＰＫ及び安全性評価を、研究全体を通してスケジュールされた時間に実施した。

【０２９１】

コホート４：

コホート４は、以下のような３つの期間からなった。

【０２９２】

期間１では、絶食した対象に、４０ｍｇ（４×１０ｍｇ）のパルツソチンＳＤＤ錠剤の投与の１時間後に標準食を与えた。

【０２９３】

期間２では、絶食した対象に、８０ｍｇ（８×１０ｍｇ）のパルツソチンＳＤＤ錠剤の投与の１時間後に標準食を与えた。

【０２９４】

期間３では、絶食した対象に、８０ｍｇ（８×１０ｍｇ）のパルツソチンＳＤＤ錠剤の投与の４時間後に標準食を与えた。

【０２９５】

コホート５：

コホートは３つの期間からなった。３×２０ｍｇのＳＤＤ錠剤として投与される６０ｍｇのパルツソチンのＰＫを、次の基準：パルツソチンのＰＫに対する低脂肪食の効果（期間１及び期間３）、及びパルツソチンのＰＫに対するＰＰＩランソプラゾールの効果（期間２）を使用して、以下のように評価した。

【０２９６】

期間１では、絶食した対象に、６０ｍｇ（３×２０ｍｇ）のパルツソチンＳＤＤ錠剤の投与の１時間後に低脂肪食を与えた。低脂肪食：４００～５００カロリーで、カロリーのうちの２５％が脂肪に由来する（１１～１４グラム）。

【０２９７】

期間２では、対象に、ランソプラゾール（１５ｍｇのＢＩＤ、３日間、食事の少なくとも３０分前に経口服用）を投与した。４日目に、絶食した対象に、６０ｍｇのパルツソチン（３×２０ｍｇのＳＤＤ錠剤）の投与の６０分前に、ランソプラゾール（１５ｍｇ）の最終用量を投与した。パルツソチンの投与後、対象に１時間の絶食を継続させ、その後、

対象に低脂肪食を提供した。対象は、用量投与後４時間まで絶食したままであった。
【０２９８】
期間３では、絶食した対象に、３０分以内に低脂肪食を摂取させた。食事の摂取が完了すると（ただし、食事の開始後３０分以内）、対象に６０ｍｇのパルツソチン（３×２０ｍｇのＳＤＤ錠剤）を投与した。対象は、用量投与後４時間まで絶食したままであった
【０２９９】
研究集団：
１８～５５歳の端点を含む年齢間の、健康な男性又は女性の対象を最大３６人登録した。コホート２のみについて、スクリーニング時に１８～６５歳の端点を含む年齢の男性及び女性の対象。
【０３００】
組み入れ基準
各対象は、研究に登録するために以下の組み入れ基準のうちの全てを満たす必要があった：スクリーニング時に１８～５５歳の端点を含む年齢の男性及び女性の対象。コホート２のみについて、スクリーニング時に１８～６５歳の端点を含む年齢の男性及び女性の対象。１８～３０ｋｇ／ｍ^{2}の端点を含む肥満度指数（ＢＭＩ）。－１日目の３日前及び研究全体を通して、１日当たり３０分超として定義される、激しい不慣れな運動及びスポーツを控える意思があること。対象が異性愛又は両性愛の女性である場合、妊娠可能ではないか、又は非常に有効な、若しくは臨床的に許容される２つの避妊法を使用することに同意しなければならない。
【０３０１】
除外基準
以下の基準のうちのいずれかを満たす健康な対象を、研究から除外した。化合物Ａによる以前の治療。研究参加を危険にするか、又は研究の評価項目の評価を妨げる可能性がある、任意の制御されていない又は活動性の主要な全身性疾患。十分に治療された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんを除く、過去５年以内の悪性腫瘍の既往歴又は存在。活動性の急性又は慢性感染症。研究薬物の最初の投与前の、過去６０日間又は５半減期のいずれか長い方のうちの任意の治験薬の使用。入院前４８時間のタバコ及び／又はニコチン含有製品、快楽薬物、又はアルコールの使用、並びに研究全体を通して使用を控えることへの同意。スクリーニング前の＜１年のアルコール乱用歴及び／若しくは他の薬物依存歴又は現在の乱用及び／若しくは依存。－１日目の１４日以内に、任意の処方薬又は市販（ＯＴＣ）薬品又は代替医薬品を使用した。－１日目前の４８時間、及び全ての後続期間の各健診日前の４８時間の、カフェイン含有飲料又は食物の使用。研究評価が完了するまで、スクリーニング前の７日以内にケシの実を含有する食物を摂取している。中程度の又は強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤又は誘導剤を服用している。－１日目の３日前及び研究全体にわたる、＞３０分／日の激しい運動。入院前３ヶ月以内に、≧５００ｍＬの失血があったか、又は献血をした。＞２×ＵＬＮのアミラーゼ及び／若しくはリパーゼレベル、＞２×ＵＬＮのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）及び／若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、＞１．５×ＵＬＮの総ビリルビン（既知のギルバート症候群の場合を除く）、並びに／又は正常の上限を超える血清クレアチニンを有する。研究薬物中の任意の賦形剤に対する過敏性反応の既往歴。ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、若しくはＣ型肝炎抗体（ＨＣＶ－Ａｂ）についてのスクリーニング時の試験で陽性であったか、又は陽性の結果の既往歴を有する。血清妊娠検査が陽性であるか、又は授乳中である女性の対象。コホート１のみについて、ＣＹＰ２Ｃ１９の不良代謝者又は超高速代謝者として分類される対象。
【０３０２】
試験製品、用量、及び投与様式：
１０ｍｇの錠剤（ＳＤＤ）。所与の期間／コホートに指定された用量に応じて、複数の錠剤を水で嚥下させた。
【０３０３】

２０ｍｇの錠剤（ＳＤＤ）。所与の期間／コホートに指定された用量に応じて、複数の錠剤を水で嚥下させた。

【０３０４】

参照療法、用量、及び投与様式：

１０ｍｇのＨＭＧカプセル製剤を参照製剤として供給した。所与の期間／コホートに指定された用量に応じて、複数のカプセルを水で嚥下させた。

【０３０５】

血漿薬物動態パラメータ：

血液ＰＫ試料を収集して、化合物Ａの血漿濃度を評価した。

【０３０６】

ＰＫパラメータを化合物Ａについて計算し、次のものを以下の表に示す。０～２４時間の血漿濃度曲線下面積（AUC_{0-24}）、最大血漿濃度（C_{max}）、最大血漿濃度を達成するまでの時間（T_{max}）。

【０３０７】

結果

この臨床試験からの結果は、プロトンポンプ阻害剤の同時投与がＳＤＤ錠剤の投与で観察された薬物動態に与える影響はわずかしかなく、ＳＤＤ錠剤を用いてより短い絶食時間が実現され、ＳＤＤ錠剤がより良好な用量比例薬物動態を提供することを示した。

【０３０８】

コホート１からの結果を表１７に提示する。

【０３０９】

【表１７】

表１７．コホート１からの結果

	平均	SD	CV %
期間 1 (SDD 20 mg+PPI)			
T_{max} (時)	2 (1.5～3)		
C_{max} (ng/mL)	92.5	21.6	23.3
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	891	240	26.9
期間 2 (SDD 20 mg 単独)			
T_{max} (時)	3 (1.5～6)		
C_{max} (ng/mL)	114	40.6	35.5
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	1140	337	29.5
期間 3 (SDD 20 mg+食物)			
T_{max} (時)	1.8 (1.3～4)		
C_{max} (ng/mL)	16.7	6.82	40.9
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	155	46.3	29.9
期間 4 (SDD 60 mg)			
T_{max} (時)	3 (1～6)		
C_{max} (ng/mL)	305	139	45.4
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	2900	1240	42.6
P4/P2 比			
C_{max}	3.0 (1.7～3.4)		
AUC_{0-24}	2.8 (1.6～3.7)		

T_{max} についての中央値及び範囲を報告する。P4/P2 比についての平均及び範囲を報告する。全ての用量を、一晩の絶食及び投与後 2 時間の絶食を伴って投与した。食物: 高脂肪食。

【０３１０】
コホート１（異なる条件下でのＳＤＤ　１０ｍｇ×２）：ＰＰＩを伴うか又は伴わない観察された曝露は、ほとんど同等である。コホート１（ＳＤＤ　１０ｍｇ×２対１０ｍｇ×６）：比較的に用量比例的な曝露の増加が観察された。
【０３１１】
ＳＤＤ錠剤は、８０ｍｇの用量までの合計全身曝露（ＡＵＣ）の用量比例的な増加を示した。
【０３１２】
ＳＤＤ錠剤と比較して、ＨＭＧカプセルでは、比較的に用量比例的な曝露の増加は観察されなかった。図１を参照されたい。以前の臨床研究から得られたＨＭＧカプセルについての用量比例性データを、表１８に提示する。
【０３１３】
【表１８】
表１８．比較データ：単回用量後（投与後４時間絶食）にHMGカプセル製剤について観察された用量比例性。

パラメータ (平均)	日	5 mg (n=5)	10 mg (n=6)	20 mg (n=5)	30 mg (n=5)	40 mg (n=6)	60 mg (n=6)
Tmax (時)	1	1.2±0.11	1.8±0.94	2.4±0.82	1.4±0.91	3.4±1.1	3.0±1.2
C_{max} (ng/mL)	1	16.8±7.22	78.7±45.3	88.7±43.3	78.2±60.7	185±118	154±77.6
AUC_{0-24} (ng 時/mL)	1	167±73.4	661±340	811±409	578±411	1770±888	1450±656

示されるデータは、平均±標準偏差である

【０３１４】
コホート２からの結果を表１９に提示する。
【０３１５】

【表１９】

表１９．コホート２からの結果

	平均	SD	CV %
期間 1 (HMG 2 時間の絶食)			
T_{max} (時)	2 (0.75～3)		
C_{max} (ng/mL)	123	54.4	44.4
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	1060	462	43.6
期間 2 (SDD 2 時間の絶食)			
T_{max} (時)	2 (1～3)		
C_{max} (ng/mL)	97.2	32.8	33.7
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	877	320	36.5
期間 3 (SDD 1 時間の絶食)			
T_{max} (時)	1.4 (0.75～4)		
C_{max} (ng/mL)	89.3	37.0	41.4
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	721	319	44.2
期間 4 (SDD 30 分の絶食)			
T_{max} (時)	1.3(0.75～4)		
C_{max} (ng/mL)	81.3	26.8	32.9
AUC_{0-24} (時*ng/mL)	630	212	33.6
P3/P2 比 (%)			
C_{max}	92%		
AUC_{0-24}	82%		

全ての用量を、一晩の絶食を伴って投与した。

【０３１６】

コホート２（ＳＤＤ　１０ｍｇ×２対ＨＭＧ、及び異なる投与後の絶食期間下）：ＳＤＤ錠剤は、ＨＭＧカプセルよりも良好な曝露を有したようには思われず、２つの製剤は比較的同等であった。ＳＤＤ錠剤については、投与後１時間の絶食後のＡＵＣ$_{0-24}$（吸収の程度の尺度）は、投与後２時間の絶食で観察されるＡＵＣの８２％まで減少し、これは比較的小さな曝露の減少である。

【０３１７】

異なる投与後の絶食期間のシナリオ下でのＳＤＤ錠剤の性能と比較して、以前に完了した臨床研究における異なる投与後の絶食期間のシナリオ下で、ＨＭＧカプセルは不良な性能を示した。１２人の対象（Ｎ＝４人の男性、Ｎ＝８人の女性）に２０ｍｇの用量（１０ｍｇのＨＭＧカプセルｘ２）を投与した後に得られた薬物動態データを、表２０に提示する。

【０３１８】

【表２０】

表２０．比較データ：異なる投与後の絶食期間下でのHMGカプセルの性能

投与後の絶食期間	T_{max} (時)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (時*ng/mL)
4時間	0.75～6	134 (48.9)	1280 (344)
2時間	0.75～3	104 (35.5)	930 (293)
1時間	0.75～3	92.2 (30.6)	654 (244)
比率(%): 2時間/1時間	-	89%	70%
Cmax及びAUC_{0-24}データは、平均 (標準偏差) であることを示す。範囲は、Tmaxについて示される。			

【０３１９】

ＨＭＧカプセル製剤では、投与後１時間の絶食対投与後２時間の絶食で、およそ３０％の吸収の程度の損失が観察された。

【０３２０】

２時間の絶食を伴うＨＭＧカプセルを、第２相臨床研究で評価した。１時間の絶食は、２時間の絶食よりも望ましい。２時間の絶食と比較して、１時間の絶食では、ＡＵＣ（０－２４）の損失は１８％しか観察されなかった。１時間の絶食のＳＤＤを、第３相で利用する。重要なことに、ＳＤＤ錠剤は、ＨＭＧカプセルよりも良好な用量比例性を有すると思われ、これにより、第３相臨床研究で３．０倍用量（すなわち、６０ｍｇ）を投与することが可能になった。

【０３２１】

コホート５からの結果を表２１に提示する。

【０３２２】

【表２１】

表２１．コホート５からの結果 (PPI)

期間	治療	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	T_{max} (時)
1	60 mg	12	250 (47.5%)	4050 (46.4%)	2.0 [1.0～4.0]
2	60 mg+PPI	12	153 (48.8%)	2450 (58.2%)	2.0 [1.3～6.0]

中央値［範囲］が報告されるT_{max}を除く、平均 (CV%)。

【０３２３】

化合物Ａの曝露（C_{max}及びＡＵＣ）は、ＰＰＩとともに投与された場合、約４０％減少したようであった。

【０３２４】

コホート５からの追加の結果を表２２に提示する。

【０３２５】

【表２２】

表２２．コホート５からの結果 (低脂肪食)

期間	治療	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (時間*ng/mL)	T_{max} (時)
1	60 mg	11	256 (47.8%)	4140 (46.8%)	2.0 [1.0～4.0]
3	60 mg+低脂肪食	11	104 (63.9%)	1650 (55.1%)	2.0 [1.3～4.0]

中央値［範囲］が報告されるT_{max}を除く、平均 (CV%)。

【０３２６】

化合物Ａの曝露（C_{max}及びＡＵＣ）は、高脂肪食とともに投与された場合の＞８０％の減少と比較して、低脂肪食とともに投与された場合に約６０％低減したようであった。

【０３２７】

実施例６：ソマトスタチンアナログベースの治療レジメンで治療された先端巨大症を有する患者における化合物Ａを評価するための第２相研究（アクロバットエッジ）

ソマトスタチンアナログ（ＳＳＡ）ベースの治療レジメンで治療される先端巨大症を有する対象における化合物Ａ（パルツソチンとしても既知である）の安全性、有効性、及び薬物動態を評価するように設計されたオープンラベル探索研究。

【０３２８】

研究設計：

介入モデル：単一群の割り当て。

遮蔽化：なし（オープンラベル）。

主要目的：治療。

【０３２９】

試験製品、用量、及び投与様式：

１０ｍｇのＨＭＧカプセル製剤。所与の期間／コホートに指定された用量に応じて、複数のカプセルを水で嚥下させた。

【０３３０】

評価項目の測定

主要評価項目の測定：インスリン様成長因子－１（ＩＧＦ－１）レベルにおけるベースライン（スクリーニング値の平均）からの変化［時間枠：１３週間］。

【０３３１】

副次評価項目の測定：１）≦正常の上限（ＵＬＮ）の最後のＩＧＦ－１測定値を有する対象の割合［時間枠：１３週間］。２）≦１．５×ＵＬＮの最後のＩＧＦ－１測定値を有する対象の割合［時間枠：１３週間］。

【０３３２】

適格性基準

組み入れ基準

１８～７０歳の年齢の男性及び女性の対象。プロトコルで定義されたソマトスタチンアナログ療法レジメンに対する部分奏効又は完全奏効のいずれかを伴う先端巨大症の確認された診断。女性は、妊娠していない、及び授乳中ではない、かつ外科的に不妊、閉経後、又は産児制限の有効な方法を使用することのいずれかでなければならない。署名したインフォームドコンセントを提供する意思があること。

【０３３３】

除外基準

治療ナイーブの先端巨大症の対象。パルツソチンによる以前の治療。スクリーニング前の６ヶ月以内の下垂体手術。放射線療法を受けている対象は、いくつかの制限を伴って適格であり得る。十分に治療された皮膚の基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く、過去５年以内の悪性腫瘍の既往歴又は存在。過去３０日間又は５半減期のいずれか長い方のうちの任意の治験薬の使用。ＨＩＶ、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、若しくはＣ型肝炎抗体（ＨＣＶ－Ａｂ）についてのスクリーニング時の陽性試験、又は陽性の結果の既往歴を有する。過去１２ヶ月におけるアルコール又は物質乱用歴。治験責任医師の意見において、対象の本研究への適切な参加を危険にさらすであろう任意の病態。ＱＴの延長に関連付けられる心血管の病態若しくは薬品、又は対象を心拍異常にする素因となるもの。症候性胆石症を有する対象。スクリーニング期間中に臨床的に顕著な異常所見、及び治験責任医師の意見において、対象の安全性又は研究を完了する能力を危険にさらす可能性のある任意の他の医学的病態又は検査所見を有する対象。４０ｍｇより高い用量でのオクトレオチドＬＡＲ、又は１２０ｍｇより高い用量でのランレオチドデポ、又は６０ｍｇより高い用量でのパシレオチドＬＡＲを服用している対象。通常、オクトレオチドＬＡＲ又はランレオチドデポを４週間毎（例えば、６週間又は８週間毎）より少ない頻度で服用する対象。

【０３３４】

実施例７：先端巨大症の治療のための化合物Ａの安全性及び有効性を評価するための第２相研究（アクロバットエボルブ）

第２相二重盲検プラセボ対照無作為化離脱研究は、オクトレオチドＬＡＲ又はランレオチドデポへの応答者である先端巨大症を有する対象における化合物Ａの安全性、有効性、及び薬物動態を評価するように設計されている。

【０３３５】

研究設計：

割り付け：無作為化。

介入モデル：並行群間比較。

遮蔽化：三重（参加者、医療提供者、治験責任医師）。

主要目的：治療。

【０３３６】

試験製品、用量、及び投与様式：

１０ｍｇのＨＭＧカプセル製剤。所与の期間／コホートに指定された用量に応じて、複数のカプセルを水で嚥下させた。

【０３３７】

評価項目の測定

主要評価項目の測定：応答者基準を満たす対象の割合（≦正常の上限［ＵＬＮ］の２つの連続したインスリン様成長因子－１［ＩＧＦ－１］測定値の平均に基づく）（時間枠：１３週間）。

【０３３８】

副次評価項目の測定：１）ＩＧＦ－１レベルの変化［時間枠：１０週目～１３週目］。２）成長ホルモン（ＧＨ）レベルの変化［時間枠：８週目～１３週目］。３）先端巨大症の症状を評価した患者の変化［時間枠：１０週目～１３週目］。個々の先端巨大症の症状の強度の各々（頭痛、関節痛、発汗、疲労、脚の脱力感、腫れ、しびれ又は刺痛）を追加することによって計算した総スコア。

【０３３９】

適格性基準

組み入れ基準

１８～７０歳の年齢の男性及び女性の対象。オクトレオチドＬＡＲ又はランレオチドデポの安定した用量で制御されている先端巨大症の確認された診断。女性は、妊娠していない、及び授乳中ではない、かつ外科的に不妊、閉経後、又は産児制限の有効な方法を使用することのいずれかでなければならない。署名したインフォームドコンセントを提供する意思があること。

【０３４０】
除外基準
治療ナイーブの先端巨大症の対象。化合物Ａによる以前の治療。研究エントリ前の任意の時点における、スクリーニング又は放射線療法前の６ヶ月以内の下垂体手術。最近文書化されたＩＧＦ－１の上昇を伴う下垂体放射線療法（研究エントリ前の３～４年以内又は４年超）は適格である可能性がある。十分に治療された皮膚の基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く、過去５年以内の悪性腫瘍の既往歴又は存在。過去３０日間又は５半減期のいずれか長い方のうちの任意の治験薬の使用。ＨＩＶ、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、若しくはＣ型肝炎抗体（ＨＣＶ－Ａｂ）についてのスクリーニング時の陽性試験、又は陽性の結果の既往歴を有する。過去１２ヶ月におけるアルコール又は物質乱用歴。治験責任医師の意見において、対象の本研究への適切な参加を危険にさらすであろう任意の病態。ＱＴの延長に関連付けられる心血管の病態若しくは薬品、又は対象を心拍異常にする素因となるもの。症候性胆石症を有する対象。スクリーニング期間中に臨床的に顕著な異常所見、及び治験責任医師の意見において、対象の安全性又は研究を完了する能力を危険にさらす可能性のある任意の他の医学的病態又は検査所見を有する対象。以前に次の薬品を服用している対象：ペグビソマント（過去３ヶ月以内）、ドーパミンアゴニスト（過去３ヶ月以内）、及びパシレオチドＬＡＲ（過去６ヶ月以内）。４０ｍｇより高い用量でのオクトレオチドＬＡＲ、又は１２０ｍｇより高い用量でのランレオチドデポを服用している対象。通常、オクトレオチドＬＡＲ又はランレオチドデポを４週間毎（例えば、６週間又は８週間毎）より少ない頻度で服用する対象。
【０３４１】
第２相試験からの結果
２５人の患者を登録した：オクトレオチド又はランレオチドで治療し、ベースラインＩＧＦ－１（×ＵＬＮ）：＞１及び＜２．５の患者。
【０３４２】
事前指定された一次分析集団：ベースラインで上昇したＩＧＦ－１を有するＳＲＬ（オクトレオチド又はランレオチド）で治療された患者－臨床診療における大多数の患者を表す。主要な仮説は、群がベースラインに対して１３週目で中央値ＩＧＦ－１の変化を示さないであろうというものであった。
【０３４３】
図３に示すように、パルツソチンは、注射されたＳＲＬペプチドデポから切り替えた後、ＩＧＦ－１及びＧＨレベルを維持した（提示されたデータは、中央値（四分位範囲［ＩＱＲ］：２５パーセンタイル、７５パーセンタイル）ＥｏＴ＝１３週目（来院１４）として定義される治療終了、又は繰り越された治療値における最後（ｌａｓｔ　ｏｎ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｖａｌｕｅ　ｃａｒｒｉｅｄ　ｆｏｒｗａｒｄ）（ＬＯＣＦ）である。ＷＤ後の週は、１７週目、又は最終用量の少なくとも２２日後の結果として定義される。注記：ｐ値は、中央値の変化がゼロと異なるかどうかの非パラメトリックのウィルコクソンの符号順位検定に基づいている）。１３週間のパルツソチン治療後のＩＧＦ－１レベルは、注射されたＳＲＬデポで以前に治療された患者においてベースラインから有意に変化しなかった。経口パルツソチンについての治療活性の大きさを特徴付ける、離脱後（２週間以内）のＩＧＦ－１の上昇。１３週間のパルツソチン治療後のＧＨレベルは、患者が注射されたＳＲＬデポで以前に治療された場合、ベースラインレベルから有意に変化しなかった。離脱後のＧＨの上昇は、経口パルツソチンの治療活性の大きさを特徴付けた。
【０３４４】
図４は、アクロバット及びエボルブ試験から観察された用量応答の証拠を示す。しかしながら、使用されたＨＭＧカプセル製剤は、４０ｍｇを超える用量比例的な薬物動態を欠いていた。
【０３４５】
図５に示すように、ＳＤＤ錠剤、４０ｍｇ／日及び６０ｍｇ／日の投与は、トラフ濃度を一貫して治療範囲内にもたらすと予測される。

【０３４６】
いくつかの実施形態では、先端巨大症患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要なパルツソチンのトラフ濃度は、２０ｎｇ／ｍＬ超、２５ｎｇ／ｍＬ超、３０ｎｇ／ｍＬ超、３５ｎｇ／ｍＬ超、又は４０ｎｇ／ｍＬ超である。いくつかの実施形態では、先端巨大症患者における長時間作用型ＳＲＬの治療効果と同等の治療効果を提供するのに必要なパルツソチンのトラフ濃度は、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約５０ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、パルツソチンは、少なくとも約２０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約２９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３１ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３４ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３６ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３７ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約３９ｎｇ／ｍＬ、又は少なくとも約４０ｎｇ／ｍＬであるパルツソチンのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態では、パルツソチンは、少なくとも約３２ｎｇ／ｍＬであるパルツソチンのトラフ濃度を提供するのに十分な用量で投与される。

【０３４７】
図６に示すように、６０ｍｇのＳＤＤ（投与後１時間絶食）にあるＰＰＩを服用している先端巨大症患者の「予測された」定常状態トラフ濃度の中央値は、４０ｍｇのＨＭＧ（投与後２時間絶食）にある先端巨大症患者の定常状態トラフ濃度の中央値に類似している。

【０３４８】
実施例８：カルチノイド症候群を有する対象におけるパルツソチン治療の安全性、薬物動態、及び用量反応を評価するための第２相、無作為化、並行群間研究
本研究の目的は、カルチノイド症候群を有する対象におけるパルツソチン治療の安全性、薬物動態（ＰＫ）、及び用量反応を評価することである。

【０３４９】
全体設計
これは、第２相、無作為化、オープンラベル、並行群間、多施設研究である。研究には、最大１２週間のスクリーニング期間が含まれる。スクリーニングの完了後、対象は、無作為化治療相と呼ばれる、最大８週間の４０ｍｇのＱＤ対８０ｍｇのＱＤのオープンラベル用量群に無作為に割り当てられる。

【０３５０】
無作為化治療相を完了した対象は、対象が５０週間パルツソチンを受ける研究のオープンラベル拡張（ＯＬＥ）相に入るのに適格であり得る。パルツソチン治療の総持続時間は、最大５８週間又は最大１５ヶ月である。

【０３５１】
持続時間及び介入群
研究は、２つの相：無作為化治療相及びＯＬＥ相からなる。両方の相に参加する対象は、およそ５８～７０週間又は１４～１６ヶ月で研究を完了する。研究は以下からなる。スクリーニング期間：最大１２週、無作為化治療相：８週間、１：１で４０ｍｇ又は８０ｍｇに８週間無作為化、ＯＬＥ相：５０週間。

【０３５２】
研究薬物
パルツソチンは、２０ｍｇの錠剤として提供される。無作為化治療相の間、４０ｍｇを割り当てられた対象は、２０ｍｇの錠剤を１日２錠服用し、８０ｍｇを割り当てられた対象は、２０ｍｇの錠剤を１日４錠服用する。１２０ｍｇを必要とする対象は、２０ｍｇの

錠剤を１日６錠服用する。
【０３５３】
スクリーニング
スクリーニング期間は、対象が以下に記載される無作為化の適格基準をいつ満たすかに応じて、２～１２週の範囲で変化する。
【０３５４】
ＳＲＬに対してナイーブであり、活動的症候性である（２週間の期間にわたる、少なくとも２日間（３日以上連続して）≧４回の排便（ＢＭ）／日の平均、又は１日当たり＞２回の紅潮エピソード）対象、又は現在症候制御されている（ランレオチド、オクトレオチドＬＡＲ、若しくは短時間作用型オクトレオチド（即時放出オクトレオチド注射又は経口オクトレオチド）で治療されている間に、２週間の期間にわたる、１日≦５回の排便（ＢＭ）で、＜４回のＢＭ／日の平均、及び平均≦２回の紅潮エピソード／日）対象、並びにその薬品をウォッシュアウトする意思がある対象がスクリーニングに適格である。
【０３５５】
電子症状日記の記入は、スクリーニング全体を通して、及び１２週の研究を通して（無作為化治療相及びＯＬＥに４週間を通して）、続いてＯＬＥ相の選択された期間毎日継続される。ブリストルスケールに従った便の一貫性及びＮＲＳに従った腹痛もまた、電子症状日記に記録される。いくつかの評価項目は、無作為化治療開始前の最後の７日として定義されるスクリーニング期間から定義されるベースラインを使用する。そうでなければ、ベースラインは、無作為化治療開始前の最後の値として定義される。
【０３５６】
ＳＲＬに対してナイーブである対象：ＳＲＬに対してナイーブである対象については、スクリーニング期間中に２回のスクリーニング来院（Ｓ１及びＳ２）がスケジュールされる。Ｓ１において最初の適格性評価を完了した後、未治療の症状（ＢＭ及び紅潮エピソード）の頻度の２週間の評価が開始される。Ｓ１来院では、血漿５ＨＩＡＡレベルが評価される。血漿５－ＨＩＡＡ結果が≧２×正常の上限（ＵＬＮ）であり、２週間の評価が完了し、対象が症候性適格基準（２週間の期間にわたる、≧４回のＢＭ／日の平均、又は＞１日当たり２回の紅潮エピソード）を満たすことを実証する場合、第１日目の無作為化来院をスケジュールする。
【０３５７】
試験前のＳＲＬ、
ランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲを使用して症候制御される対象：試験前のランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲを使用する対象について、２回のスクリーニング来院（Ｓ１及びＳ２）をスクリーニング期間中にスケジュールする。スクリーニング来院１（Ｓ１）は、ランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲの最後の試験前注射とＳ２との間の間隔が、対象の注射間の通常の間隔よりも長くならないようにスケジュールすべきである。Ｓ２は、最後の試験前のランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲ注射後最大４週間までに生じる。これらの対象は、Ｓ１でインフォームドコンセントが与えられた後は、ランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲを受けない。電子症状日記の記入は、Ｓ１の第１日目中に開始しなければならない。
【０３５８】
Ｓ２来院では、試験前のランレオチド又はオクトレオチドＬＡＲからの症状制御が評価される。Ｓ１とＳ２との間で症候制御される（２週間の期間にわたる、（３日以上連続して）１日≦５回のＢＭで、＜４回のＢＭ／日の平均、又は＞２回の紅潮エピソード／日の平均を有する）対象は、血漿５ＨＩＡＡレベルを評価され、Ｓ２後最大１０週間スクリーニング期間を継続させる。この間、対象は、症状適格基準を満たす必要がある（７日間の期間中、Ｓ１とＳ２の間の文書化された期間からの１日の治療平均を上回る≧２回のＢＭの増加、又は少なくとも１日における≧３回のエピソードの１日平均紅潮エピソードの増加）。対象がＳ２の１０週間以内の第１日目の無作為化来院に適格でない場合、対象はスクリーニングに失敗する。

【０３５９】
短時間作用型オクトレオチド：カルチノイド症候群の症状予防のために規則的な用量の短時間作用型オクトレオチド（即時放出オクトレオチド注射又は経口オクトレオチド）を使用する対象については、スクリーニング期間中に２回のスクリーニング来院（Ｓ１及びＳ２）をスケジュールする。Ｓ１後、治療された症状（ＢＭ及び紅潮エピソード）の頻度の２週間評価が開始される。対象は、この期間中、最新の試験前用量及び投与頻度で短時間作用型オクトレオチドの試験前投与を継続する。電子症状日記の記入は、Ｓ１でインフォームドコンセントが与えられた後１日以内に開始しなければならない。Ｓ２は、Ｓ１のおよそ２週間後に生じる。

【０３６０】
Ｓ２来院において、短時間作用型オクトレオチドからの症状制御が評価される。Ｓ１とＳ２との間２週間にわたる、１日≦５回のＢＭで、＜４回のＢＭ／日の平均、又は＞２回の紅潮エピソード／日の平均を有する対象の血漿５－ＨＩＡＡのサンプリングを行い、スクリーニング期間を継続させる。スクリーニング期間中、対象は、症候性適格基準（７日間の期間中、Ｓ１とＳ２の間の文書化された期間からの１日治療平均を上回る≧２回のＢＭの増加、又は少なくとも１日における≧３回のエピソードの１日平均紅潮エピソードの増加）を満たすことによって、短時間作用型オクトレオチドの適切なウォッシュアウトを実証する必要がある。Ｓ２の１０週間以内に第１日目をスケジュールすることができない場合、対象はスクリーニング失敗とみなされる。

【０３６１】
治験責任医師によって推奨されるように、スクリーニング中に下痢止め剤が使用されてもよい。スクリーニング期間中に対象に経口下痢止め剤を推奨するための代表的なガイドラインは以下のとおりである：

【０３６２】
【表２３】
表Ａ：スクリーニング期間中の経口下痢止め剤

レジメン	開始基準	用量及び頻度
ジフェノキシラート	症状制御を改善するために必要に応じて	必要に応じて１日 5 mg≦4
ロペラミド	症状制御を改善するために必要に応じて	開始 4 mg、必要に応じて各軟便後に 2 mg、合計１日用量≦16 mg

【０３６３】
ジフェノキシレート又はロペラミドは、短時間作用型オクトレオチドがレスキュー療法に使用されている場合を除き、研究中いつでも、症状制御の改善のために必要に応じて使用され得る。対象を無作為化に適格とする症状基準を満たした対象のスクリーニングにおいて、対象の第１日目の無作為化来院のスケジュールに遅延がある場合、対象は、短時間作用型オクトレオチドを開始することができる。短時間作用型オクトレオチドは、無作為化来院の１２時間前までに停止しなければならない。

【０３６４】

【表２４】

表Ｂ．スクリーニング期間中の短時間作用型オクトレオチドの使用。

試験前治療状態	短時間作用型オクトレオチドを開始するための要件*	短時間作用型オクトレオチドを停止するための基準
ナイーブ	連続した2日間で≧4回のBM/日、又は紅潮頻度が少なくとも1日間≧3回である場合	短時間作用型オクトレオチドの開始後24時間の症状緩和
SRL治療: オクトレオチドLAR 短時間作用型オクトレオチド ランレオチドデポ	連続した2日間のS1とS2との間で測定したスクリーニング1日治療平均を上回る≧2回のBM/日の排便の増加、又は少なくとも1日間で≧3回の紅潮エピソード/日の増加	短時間作用型オクトレオチドの開始後24時間の症状緩和

BM=排便、LAR=長時間作用型放出、S1=スクリーニング来院1、S2=スクリーニング来院2。
*治療を必要とする症状は、重度の強度の下痢又は紅潮エピソード、すなわち正常な日常活動を妨げる症状として定義される。

【０３６５】

無作為化治療相

全てのスクリーニング評価が完了し、対象の適格性が検証されると、対象は８週間の無作為化治療相のために４０ｍｇのＱＤ対８０ｍｇのＱＤに無作為化される。対象は、第１日目に、４０ｍｇのＱＤ又は８０ｍｇのＱＤのための十分なパルツソチン２０ｍｇ錠剤を１４日間提供され、ＰＫ評価を実施するために第１４日目に施設に戻る。スケジュールされた研究来院は、第２８日目、４２日目、及び５６日目に行われる。第５６日目（ＳＯＡにおいて第８週と称される）における決定は、ＯＬＥ相における潜在的な登録についてなされる。

【０３６６】

無作為化治療相中のブレークスルーカルチノイド症候群の症状のレスキュー治療

【０３６７】

ジフェノキシレート又はロペラミドは、短時間作用型オクトレオチドがレスキュー療法に使用されている場合を除き、研究中いつでも、症状制御の改善のために必要に応じて使用され得る。研究中に生じるカルチノイド症候群のブレークスルー症状のための可能な治療レジメンを表Ｃに示す。

【０３６８】

第１日目、スクリーニング期間中に治験責任医師の指示で、１日３回まで、短時間作用型オクトレオチド２００μｇの使用方法の指示をまだ受けていない全ての対象は、基準が満たされたときにレスキュー療法の指示を受ける（表Ｄ）。短時間作用型オクトレオチドは、バイオマーカー試料採取の少なくとも１２時間前に投与してはならない。

【０３６９】

【表２５】

表Ｃ．無作為化治療相中のブレークスルー症状のための代表的な治療レジメン

レジメン	開始基準	用量／頻度
ジフェノキシラート	症状制御を改善するために必要に応じて	必要に応じて１日 5 mg≦4
ロペラミド	症状制御を改善するために必要に応じて	開始 4 mg、必要に応じて各軟便後に 2 mg、合計 1 日用量≦16 mg
短時間作用型オクトレオチド	表Ｄ　レスキュー基準	停止基準 (表 D) が満たされるまで、1 日 3 回まで 200 μg

【０３７０】

【表２６】

表Ｄ．無作為化治療相中の短時間作用型オクトレオチドレスキュー療法

試験前治療状態	短時間作用型オクトレオチドを開始するための基準*	短時間作用型オクトレオチドを停止するための基準*
ナイーブ	治験薬又は新しい治験薬の用量を開始してから 3 日後、連続した 2 日間で≧4 回の BM/日、又は紅潮頻度が少なくとも 1 日間で≧3 回以上である場合	短時間作用型オクトレオチドの開始後 24 時間の症状緩和
SRL 治療: オクトレオチド LAR、短時間作用型オクトレオチド ランレオチド	治験薬又は新しい治験薬の用量を開始してから 3 日後、連続した 2 日間の S1 と S2 との間で測定したスクリーニング 1 日治療平均を上回る≧2 回の BM/日の排便の増加、又は少なくとも 1 日間で≧3 回の紅潮エピソード/日の増加	短時間作用型オクトレオチドの開始後 24 時間の症状緩和

注記: 来院間に 2 つの場合でレスキュー療法の基準が満たされ、対象が短時間作用型オクトレオチドの 2 回目のコースを開始する場合、対象は、次回のスケジュールされた来院まで、短時間作用型オクトレオチドを規則的に続けるべきである。BM=排便、LAR=長時間作用型放出、S1=スクリーニング来院 1、S2=スクリーニング来院 2。

*治療を必要とする症状は、重度の強度の下痢又は紅潮エピソード、すなわち正常な日常活動を妨げる症状として定義される。

【０３７１】

対象が、短時間作用型オクトレオチドレスキューのプロトコル基準を満たすカルチノイド症候群の症状を経験する場合、それぞれの用量は、症候学に基づいて、最初の２８日間に１回、８０又は１２０ｍｇのＱＤの最大用量まで４０ｍｇのＱＤだけ増加され得る。研究の並行群相の残りの４週間を通して、第２８日目以降の用量増加は許可されない。表Ｅは、研究の無作為化、並行群部分の用量調整を要約する。

【０３７２】
【表２７】
表Ｅ．無作為治療相中の用量調整

カルチノイド症状基準	認容性基準	用量調整
第 14 日目又は第 28 日目: 先行する 7 日間に開始又は必要とするレスキュー治療なし	許容される認容性の現在の用量	用量変化なし
第 14 日目又は第 28 日目: ≧1 の先行する 7 日間に開始又は必要とするレスキュー治療	許容される認容性の現在の用量	40 mg → 80 mg、又は 80 mg → 120 mg
並行群間研究中いつでも	許容できない認容性の 80 mg 又は 120 mg の用量	80 mg → 40 mg、又は 120 mg → 80 mg

【０３７３】
オープンラベル拡張相
無作為化治療相の最終用量は、８週目の来院時に研究施設で投与される。８週間の無作為化治療相を完了する対象は、治験責任医師の意見において、対象がＯＬＥ相参加から利益を得る場合、研究のＯＬＥ相を開始し得る。無作為化処置相を完了しないが、治験責任医師がパルツソチンでの治療の継続を推奨する対象は、ＯＬＥ相への参加に適格であり得る。
【０３７４】
ＯＬＥにロールオーバーする対象について、初期のＯＬＥ用量は、レスキュー治療の頻度及び治験薬認容性に基づいて治験責任医師によって選択され、第５７日目に開始される（表Ｆ）。
【０３７５】

【表２８】

表Ｆ．オープンラベル拡張相中の用量調整

カルチノイド症状基準	認容性基準	用量調整
第 56 日目: 先行する週の間に開始又は必要とするレスキュー治療なし 第 56 日目以降: <2 のスケジュールされた来院間隔中に開始又は必要とされるレスキュー治療	許容される認容性の現在の用量	用量変更なし
56 日目: ≧1 の先行する週中に開始又は必要とされるレスキュー治療 56 日目以降: ≧2 のスケジュールされた来院間隔中に開始又は必要とされるレスキュー治療**	許容される認容性の 40 mg 許容される認容性の 80 mg	40 mg → 80 mg 80 mg → 120 mg*
いつでも	許容できない認容性の 80 mg 又は 120 mg の用量	80 mg → 40 mg、又は 120 mg → 80 mg

*40 mg を 80 mg に増量した後、又は 80 mg を 120 mg に増量した後の初期の用量は、臨床試験実施施設で投与する必要がある。

**2 回目のレスキュー治療は、初期の短時間作用型オクトレオチドレスキューの停止基準を満たした後に行われる (表 D)。

【０３７６】

ブレークスルーカルチノイド症候群の症状のレスキュー治療

ジフェノキシレート又はロペラミドは、短時間作用型オクトレオチドがレスキュー療法に使用されている場合を除き、研究中いつでも、症状制御の改善のために必要に応じて使用され得る。研究中に発生するカルチノイド症候群のブレークスルー症状のための可能な治療レジメンを表Ｃに示す。短時間作用型オクトレオチドは、バイオマーカー試料収集前の少なくとも１２時間の間投与してはならない。

【０３７７】

対象が、短時間作用型オクトレオチドレスキューのプロトコル基準を満たすカルチノイド症候群の症状を経験する場合、それぞれの用量は、症候学に基づいて、最初の２８日間に１回、８０又は１２０ｍｇのＱＤの最大用量まで４０ｍｇのＱＤだけ増加され得る。研究の並行群相の残りの４週間を通して、第２８日目以降の用量増加は許可されない。表Ｅは、研究の無作為化、並行群部分の用量調整を要約する。

【０３７８】

研究の完了及び早期終了

研究の完了及び早期終了（ＥＴ）は各々、無作為化治療相及びＯＬＥ相について別々に定義される。研究の無作為化治療相及びＯＬＥ相の完了は、対象が各相内の最終来院を完了することを必要とする（無作為化治療相及びＯＬＥ相の研究終了［ＥＯＳ］来院）。無作為化治療相を完了しない対象は、治験責任医師の要請により、メディカルモニターとのディスカッションの後に、ＯＬＥ相に参加するのに適格である場合がある。研究の無作為化治療相又はＯＬＥ相から早期に中止した対象は、治験責任医師が推奨する標準治療で治療し、ＥＴ来院を受けるべきである。

【０３７９】
無作為化治療相の終了及び治療の終了
　無作為化治療相における最後にスケジュールされた投与の完了は、無作為化治療相の終了（ＥＯＲ）として定義され、ＯＬＥ相における最後にスケジュールされた投与の完了は、治療の終了（ＥＯＴ）として定義される。
【０３８０】
研究の終了
　ＥＯＳ来院（フォローアップ来院）は、パルツソチンの最後の用量から２８日後の安全性データを収集するために行われる。
【０３８１】
　ＥＯＳ来院は、ＯＬＥ相に入らない対象について、無作為化治療相の最後の用量の２８日後である。ＯＬＥ相を完了する対象について、ＥＯＳ来院は、第６２週目である。
【０３８２】
研究の目的及び評価項目
　４０、８０、及び１２０ｍｇのＱＤ用量におけるパルツソチンの安全性及び忍容性を評価すること。評価項目には、重篤なＴＥＡＥ及び中止につながるＴＥＡＥを含むＴＥＡＥの発生率、安全性パラメータ：臨床検査、身体検査所見、バイタルサイン、１２誘導ＥＣＧ、及び２４時間連続心臓モニタリング（１２０ｍｇ用量の対象のみ）におけるベースラインからＥＯＲへの変化が含まれる。
【０３８３】
　４０、８０、及び１２０ｍｇのパルツソチンのＰＫを評価すること。評価項目には、ＥＯＲにおける各用量での定常状態トラフレベルが含まれる。
【０３８４】
無作為化治療相の探索的有効性
　異なる用量アームの応答率を導出する。評価項目には、無作為化治療相の最後の週中の用量による、臨床応答者の割合を含む：
　●下痢の登録基準：ベースラインと比較して、１日４回未満の平均排便を有する；＞２０％の１日平均排便の回数の低減を有する、を満たす対象のみにおける。
　●紅潮の登録基準：ベースラインと比較して、＞３０％の１日の平均紅潮エピソード回数の低減を有する、を満たす対象のみにおける。
　●下痢及び紅潮エピソードの両方の登録基準：ベースラインと比較して、１日４回未満の平均排便を有する；＞２０％の１日平均排便の回数の低減を有する；ベースラインと比較して、１日の平均紅潮エピソード回数のベースラインからの低減を有する、を満たす対象における。
【０３８５】
　ＢＭ／日の頻度に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、スクリーニングのベースライン期間から無作為化治療相の最後の週までの１日平均ＢＭの変化が含まれる。
【０３８６】
　紅潮エピソード／日の頻度に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、スクリーニングのベースライン期間から無作為化治療相の最後の週までの１日の平均紅潮エピソードの変化が含まれる
【０３８７】
　カルチノイド症候群の生化学的マーカーに対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、ベースラインからＥＯＲへの：血漿５－ＨＩＡＡ、血漿パンクレアスタチン、血清クロモグラニンＡ、血清セロトニンの変化が含まれる。いくつかの対象では、血漿パンクレアスタチンを収集及び分析しない。
【０３８８】
　短時間作用型オクトレオチド注射によるプロトコル定義レスキューの使用に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、短時間作用型オクトレオチドの使用

の変化：対象が無作為化治療相の最後の週の短時間作用型オクトレオチドの日数の割合に対する登録基準を満たした後の、スクリーニング期間における短作用型オクトレオチドの日数の割合の変化、対象が無作為化治療相の最後の週の間の短時間作用型オクトレオチドの平均１日用量に対する登録基準を満たした後のスクリーニング期間における短作用型オクトレオチドの平均１日用量の変化が含まれる。

【０３８９】

失禁に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、スクリーニングのベースライン期間から無作為化治療期間の最後の週までの、１日の平均便失禁エピソード（固形便、液状便、又は粘液を含む意図しない排便の通過として定義される）の変化が含まれる。

【０３９０】

腹痛の重症度に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、最後の２４時間における最悪の腹痛の変化（０～１０のＮＲＳを使用）、スクリーニングの平均ベースライン期間から無作為化治療相の最後の週の平均まで、スクリーニング期間のベースライン期間中の最高スコアから無作為化治療相の最後の週の最高スコアまでが含まれる。

【０３９１】

便の一貫性に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、最後の２４時間における最悪（最高）の便スコア（ブリストルスケール）変化、スクリーニングの平均ベースライン期間から無作為化治療相の最後の週の平均まで、スクリーニング期間のベースライン期間中の最高スコアから無作為化治療相の最後の週の最高スコアまでが含まれる。

【０３９２】

健康関連の生活の質に対するパルツソチン治療の効果を評価すること：ベースラインからＥＯＲへの変化：ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＧＩ．ＮＥＴ２１スコア、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、ＦＡＣＴ－ＣＳＩ。

【０３９３】

対象が知覚するカルチノイド症候群の重症度及び変化を評価すること。評価項目には、ＰＧＩ－Ｓ（Ｐａｔｉｅｎｔ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｓｔａｔｕｓ）におけるベースラインからＥＯＲへの変化、ＥＯＲにおけるＰＧＩ－Ｃ（患者による全般的印象重症度）が含まれる。

【０３９４】

治療の好みを評価すること。評価項目には、ベースラインからＥＯＲへの治療の好みの変化が含まれる。

【０３９５】

排便の緊急性に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、スクリーニングのベースライン期間から無作為化治療相の最後の週までの、１日の平均緊急性エピソード（対象をトイレに急がせるＢＭとして定義される）の変化が含まれる。

【０３９６】

オープンラベル拡張（ＯＬＥ）相

パルツソチンの安全性及び認容性を評価すること。評価項目には、重篤なＴＥＡＥ及び中止につながるＴＥＡＥを含むＴＥＡＥの発生率、安全性パラメータ：臨床検査、身体検査所見、バイタルサイン、及び１２誘導ＥＣＧにおけるＥＯＲからＥＯＴへの変化が含まれる。

【０３９７】

４０、８０、及び１２０ｍｇのパルツソチンのＰＫを評価すること。評価項目には、ＥＯＴにおける各用量における定常状態トラフレベルが含まれる。

【０３９８】

腫瘍進行に対するパルツソチンの効果を評価すること。評価項目には、パルツソチン投与中の６ヶ月間隔のイメージング評価を使用したＥＯＴにおけるＮＥＴ進行の発生率が含

まれる。
【０３９９】
パルツソチンの効果の持続性を評価すること。評価項目は以下を含む：ａ）ＯＬＥ相の最後の週中の用量による、臨床応答者の割合：ｉ）下痢の登録基準：ベースラインと比較して、１日４回未満の平均排便を有する、及び＞２０％の１日平均排便の回数の低減を有する、を満たす対象のみにおける。ｉｉ）紅潮の登録基準：ベースラインと比較して、＞３０％の１日の平均紅潮エピソード回数の低減を有する、を満たす対象のみにおける。ｉｉｉ）下痢及び紅潮エピソードの両方の登録基準：ベースラインと比較して、１日４回未満の平均排便を有する、及び＞２０％の１日平均排便の回数の低減を有する、並びにベースラインと比較して、１日の平均紅潮エピソード回数のベースラインからの低減を有する、を満たす対象における。ｂ）ベースライン前の最後の週の平均から、ＯＬＥ相参加の最後の週の平均への１日のＢＭ頻度の変化。ｃ）ベースライン前の最後の週の平均からＯＬＥ相参加の最後の週の平均への１日の紅潮エピソード頻度の変化。ｄ）カルチノイド症候群の生化学的マーカーにおけるベースラインからＥＯＴへの変化。ｅ）ベースラインからＥＯＴへの変化。ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＧＩ．ＮＥＴ２１スコア、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、ＦＡＣＴ－ＣＳＩ。
【０４００】
短時間作用型オクトレオチド注射によるプロトコル定義レスキューの使用に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、短時間作用型オクトレオチドで治療される日数の変化、ＥＯＴの１週間前と比較したベースライン前の最後の週における短時間作用型オクトレオチドの日数の割合の変化、ベースライン前の最後の週からＥＯＴの１週間前までのオクトレオチドの平均１日用量の変化が含まれる。
【０４０１】
失禁に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、ベースライン前の最後の週からＥＯＴ前の最後の週までの平均１日便失禁エピソード（固形便、液状便、又は粘液を含む意図しない排便の通過として定義される）の変化が含まれる。
【０４０２】
腹痛の重症度に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、ベースライン前の最後の週の平均からＯＬＥの最後の週への；ベースライン前の最後の週の最高スコアからＯＬＥの最後の週への、最後の２４時間における最悪の腹痛の変化（０～１０のＮＲＳを使用）が含まれる。
【０４０３】
排便の緊急性に対するパルツソチン治療の効果を評価すること。評価項目には、ベースライン前の最後の週からＥＯＴ前の最後の週までの、１日の平均緊急性エピソード（対象をトイレに急がせるＢＭとして定義される）の変化が含まれる。
【０４０４】
対象の数
およそ３０人の対象（１５人の対象／アーム）が本研究に登録される。スクリーニング時にプロトンポンプ阻害剤（ＰＰＩ）を服用する対象は、本研究に登録された最大６人の対象に寄与し得る。
【０４０５】
組み入れ基準
研究関連手順の前に、書面によるインフォームドコンセントを提供する意思及び能力。第１日目の来院前２週間の電子症状日記への少なくとも７０％のコンプライアンスを含む、プロトコルに指定された研究手順に従う意思及び能力。
【０４０６】
スクリーニング時に≧１８歳の男性又は女性の対象。
【０４０７】
少なくとも１回の過去にバイオマーカー上昇の事例を含む、薬物療法を必要とする文書化されたカルチノイド症候群。適格な対象は、以下のいずれかのカテゴリーに分類される

：

●ＳＲＬに対してナイーブ、及び活動的症候性（２週間の期間にわたる、少なくとも２日間≧４回の便通（ＢＭ）の平均、又は≧２回の紅潮エピソード）

ランレオチド、オクトレオチドＬＡＲ、又は短時間作用型オクトレオチド（皮下又は経口）で現在治療されている、現在症候制御されている（２週間の期間にわたる、平１日≦５回のＢＭで、＜４回のＢＭ／日の平均、及び平均≦２回の紅潮エピソード／日）、及びそれらの薬品をウォッシュアウトする意思がある対象。対象は、ウォッシュアウト後の症状の悪化を実証しなければならない。

【０４０８】

局所進行性又は転移性の組織病理学的に確認された高分化ＮＥＴの評価可能な文書。腫瘍は、Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎの神経内分泌新生物分類（Ｒｉｎｄｉ Ｇ、Ｉｎｚａｎｉ Ｆ．Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ ｎｅｏｐｌａｓｍ ｕｐｄａｔｅ：ｔｏｗａｒｄ ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｌａｔ Ｃａｎｃｅｒ．２０２０；２７（６）：Ｒ２１１～Ｒ２１８）に従って、グレード１又はグレード２（Ｋｉ－６７≦２０％、又はＫｉ－６７インデックスが利用できない場合、１０のハイパワーフィールド当たり≦２０の有糸分裂数）でなければならない。グレード３の腫瘍は適格ではない。

【０４０９】

【表２９】

WHO2017	Mitoses/10 ハイパワーフィールド (HPF)	Ki-67 インデックス
高分化神経内分泌新生物 (NEN)		
神経内分泌腫瘍 (NET) グレード 1	<2	<3
神経内分泌腫瘍 (NET) グレード 2	2～20	3～20
神経内分泌腫瘍 (NET) グレード 3	≧20	≧20

【０４１０】

治験薬投与開始前の過去６ヶ月以内に標準的なサーベイランスによって文書化された治験責任医師の意見における腫瘍進行の不在。

【０４１１】

ＰＥＴ又はソマトスタチン受容体シンチグラフィーによる陽性ＳＳＴＲ腫瘍状態の過去の文書。

【０４１２】

ＳＲＬをウォッシュアウトしないナイーブな対象のスクリーニング中の血漿５－ＨＩＡＡ≧２×ＵＬＮ。

【０４１３】

異性間性交に従事する女性は、妊娠可能ではないか、少なくとも１年の無月経を伴う閉経後であるか、スクリーニング開始から最終研究来院まで非常に効果的な避妊法を使用することに同意しなければならない。これらの避妊法に加えて、男性パートナーはスクリーニングの開始から最終研究来院までコンドームを使用する必要がある。

【０４１４】

対象が男性である場合、対象は、性的に活発な場合コンドームを使用するか、又は禁欲することに同意する必要がある。

【０４１５】

除外基準

病歴及び薬物：カルチノイド症候群（脂肪吸収不良、胆汁酸吸収不良、短腸症候群、膵外分泌不全、感染症、ＶＩＰｏｍａ、ゾリンジャー・エリソン症候群を含むがこれらに限

定されない）以外の任意の病態に起因する下痢。これらに対する例外は、過去に胆嚢切除術又は小腸切除術を受けた対象であるが、ただし、下痢がウォッシュアウト前に制御されているか、又はＳＲＬにネイティブである場合に限る。顕著な体積収縮、脱水、又は低血圧に関連付けられた制御不能／重度の下痢。治験責任医師の意見で、カルチノイド症候群の症状を制御するための第二選択治療（例えば、テロトリスタット）が必要。スクリーニングの＜４週間前の腫瘍指向性療法、スクリーニングの＜１２週間前の肝塞栓療法、放射線療法、ペプチド受容体放射性核種療（ＰＲＲＴ）及び／又は腫瘍減量術による治療。カルノフスキーパフォーマンスステータス＜６０％。スクリーニング前８週間以内の大きな手術。適格なＮＥＴ、臨床的に治癒したと考えられる基底細胞若しくは扁平上皮がん、又は上皮内子宮頸がんを除く、悪性腫瘍。スクリーニングから＜１２ヶ月の平均余命。研究登録前の６週間未満にインスリンで治療されたか、又はスクリーニング前６週間内に＞１５％の１日の総インスリン用量の変化を伴う真性糖尿病。≧８．５％（すなわち、≧６９．５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ）であるヘモグロビンＡ１ｃ（ＨｂＡ１ｃ）、又はＨｂＡ１ｃが評価可能でない場合（例えば、異常ヘモグロビン症に起因して）のフルクトサミンに基づく推定ＨｂＡ１ｃを有するものとして定義される制御不良な糖尿病。パルツソチンへの全身曝露を低減する可能性があるための、スクリーニング前２週間以内のシトクロムＰ４５０３Ａ４（ＣＹＰ３Ａ４）の強力な誘導剤である薬物の現在の使用。短時間作用型オクトレオチド（酢酸オクトレオチド注射）の投与不能。試験材料又は関連化合物のいずれかに対する既知のアレルギー又は過敏症。治験責任医師が判断する、本研究に支障をきたすその他の病態。

【０４１６】

スクリーニング試験及び評価：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＰＣＲ検査及び臨床症状に基づいて、活性ＣＯＶＩＤ－１９が確認又は疑われる。対象が顕著な刺激（ノイズ、テレビなど）なしに少なくとも１０分間仰臥位で静かに休息した後の、各々がおよそ１分間の時間で分離された３つのＥＣＧの平均の中央読み取り値に基づき、スクリーニング中、フリデリシアの式を使用した補正ＱＴ間隔（ＱＴｃＦ）＞４８０ミリ秒（又は完全脚ブロックの存在下でＱＴｃＦ＞５００ミリ秒）、又はＰＲ間隔＞２４０ミリ秒。

【０４１７】

その他の基準：心血管疾患、推算糸球体濾過値＜６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2、肝硬変、ベースラインＡＳＴ及び／又はＡＬＴ＞２×ＵＬＮ、並びに／又は総ビリルビン＞１．５×ＵＬＮを含むがこれらに限定されない、臨床的に顕著な併発症。他の肝胆道障害を伴わず、かつ総ビリルビン＜３．５ｍｇ／ｄＬ（＜５１．３μｍｏｌ／Ｌ）に関連付けられる、以前に診断されたギルバート症候群を有する対象は許容される。

【０４１８】

対象が報告した評価

全ての対象に対して計画された時間点がＳＯＡに記載されている。これらの評価が同じ来院で行われる場合、順序は以下のとおりである。（１）電子症状日記、（２）患者による全般的印象重症度（ＰＧＩ－Ｓ）、（３）患者による全般的印象変化（ＰＧＩ－Ｃ）、（４）ＥｕｒｏＱｏｌ ５Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ ５Ｌｅｖｅｌ（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、（５）ＥＯＲＴＣ ＱＬＱ－Ｃ３０の生活の質のアンケート、（６）ＥＯＲＴＣ ＱＬＱ－ＧＩ．ＮＥＴ２１の生活の質アンケート、（７）カルチノイド症候群の症状指数の機能評価（ＦＡＣＴ－ＣＳＩ）（Ｓｈａｕｎｆｉｅｌｄ Ｓ，Ｗｅｂｓｔｅｒ Ｋ Ａ，Ｋａｉｓｅｒ Ｋ，ｅｔ ａｌ．（２０２１）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｃａｒｃｉｎｏｉｄ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｉｎｄｅｘ．Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １１１：８５０－８６２）、及び（８）治療の好みのアンケート。

【０４１９】

電子症状日記：対象は、毎日自宅で電子症状日記、短い症状日記を、最初のスクリーニング後に開始して、スクリーニングを通して、第１週から第１２週まで（無作為化治療相を通して、及びＯＬＥ相の開始まで）記入するように求められ、その後、ＯＬＥ相の残り

の部分では、第１８、２４、３６、４８及び５８週の来院前に２週間毎日記入しなければならない（又は単に、第１７～１８週、第２３～第２４週、第３５～３６週、第４７～第４８週、及び第５７～５８週の間に）。この電子症状日記は、対象の理解とコンプライアンスを評価し、排便（ＢＭ）のベースライン症状の頻度と紅潮の頻度、糞便の緊急性及び失禁のエピソード、腹痛の重症度、並びに便の一貫性を測定するために使用される。便の一貫性のベースライン症状は、ブリストルスケール、及びＮＲＳによる腹痛に従って評価される。

【０４２０】

対象は、上記で指定された期間中の毎晩、ほぼ同じ時間に日記を記入するように指示される。現場スタッフは、電子日記マニュアルに概説されているように、自己申告による電子日記の記入に関する対象のコンプライアンスをレビューする。

【０４２１】

対象は、毎日の電子症状日記に、全てのブレークスルー症状治療の使用を記録するように求められる。

【０４２２】

全般的印象変化及び重症度：ＰＧＩ－Ｓは、４ポイントの言語評価尺度（症状なし、軽度の症状、中等度の症状、及び重度の症状）を使用して、対象の全体的な疾患の重症度の認識を評価する。ＰＧＩ－Ｃは、７ポイントの言語評価尺度（はるかに良好、中程度に良好、やや良好、変化なし、やや悪化、中程度に悪化、及びはるかに悪化）を使用して、疾患の重症度の変化の対象の認識を評価する。

【０４２３】

ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ：Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　Ｌｉｆｅ（ＥｕｒｏＱｏＬ）によって開発されたＥＱ－５Ｄ－５Ｌ（５つの重症度レベルＥＱ－５Ｄ）は、幅広い健康状態に適用可能な健康評価項目の尺度として使用するための、対象によって完了される標準化された機器である。ＥＱ－５Ｄ－５Ｌは、健康の５つの次元：移動度、セルフケア能力、通常の活動を行う能力、疼痛及び不快感、並びに不安及びうつ病を含む。ＥｕｒｏＱｏＬ　Ｇｒｏｕｐにより実施された定性的及び定量的研究に基づいて、各ドメインには５つの選択肢（レベル）がある：「問題なし」、「わずかな問題」、「中程度の問題」、「深刻な問題」、及び「不可能／極端な問題」。５つの全ての次元への応答は、値セットを使用することによって、単一の概要インデックス、ユーティリティ（範囲：０～１）に変換することができる。インデックス値が高いほど、より良好な健康状態を表す。

【０４２４】

ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０生活の質アンケート：ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０生活の質アンケートは、がんを有する対象における健康関連の生活の質を評価するために使用される。アンケートは、健康関連の生活の質を評価するための２８の質問を伴い、各質問は１～４の尺度で回答することができる。スコアが低いほど、より良好な生活の質を示す。２つの追加の質問があり、１つは対象の「過去１週間の全体的な健康」を評価するためのものであり、１つは対象の「過去１週間の全体的な生活の質」を評価するためのものである。これらの２つの質問の各々は、１～７の尺度で回答することができる。スコアが高いほど、より良好な生活の質を示す。

【０４２５】

ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＧＩ．ＮＥＴ２１生活の質アンケート：ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＧＩ．ＮＥＴ２１生活の質アンケートは、神経内分泌カルチノイドを有する対象における症状のフォローアップに使用される。「過去１週間の間」及び「過去４週間の間」のカテゴリーに分かれた約２１の質問があり、対象における症状のフォローアップに使用される。質問の各々は１～４の尺度で回答することができる。スコアが低いほど、より良好な生活の質を示す。

【０４２６】

ＦＡＣＴ－ＣＳＩ：ＦＡＣＴ－ＣＳＩは、以下のドメイン：疾患関連の身体的症状、疾患関連の感情的症状、治療の副作用、及び機能的健康からなる単一の多次元症状指標とし

てスコアリングすることができる２４項目の機器である。対象は、０　（まったくない）～４（非常に多い）の範囲の５ポイントのリッカート尺度で、各記述に対する応答を選択する。総スコアが低いほど、より良好な生活の質を示す（Ｓｈａｕｎｆｉｅｌｄ　Ｓ，Ｗｅｂｓｔｅｒ　Ｋ　Ａ，Ｋａｉｓｅｒ　Ｋ，ｅｔ　ａｌ．（２０２１）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｃａｒｃｉｎｏｉｄ　Ｓｙｎｄｒｏｍｅ　Ｓｙｍｐｔｏｍ　Ｉｎｄｅｘ．Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　１１１：８５０－８６２）。

【０４２７】

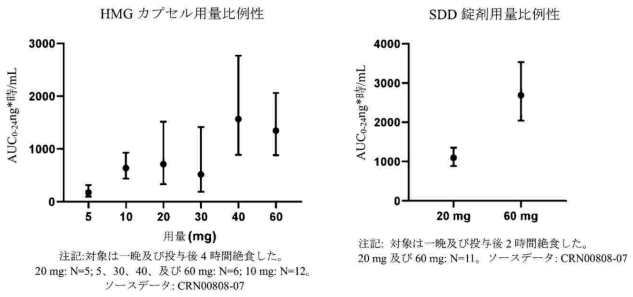
治療の好みの質問：治療の好みの質問は、対象が好む治療形態、すなわち、以前に使用された注射、又は経口治験薬（あるいは好みなし）に関する単一の質問である。

【０４２８】

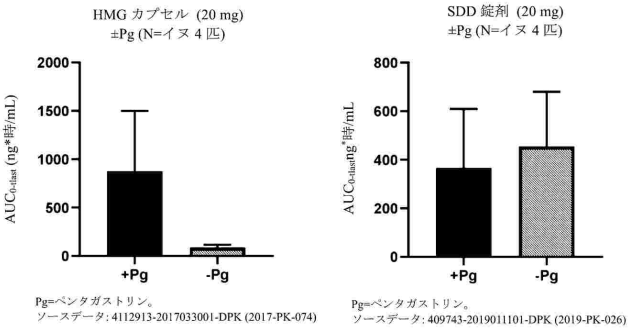
本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示の目的のみのものであり、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれる。

【図面】

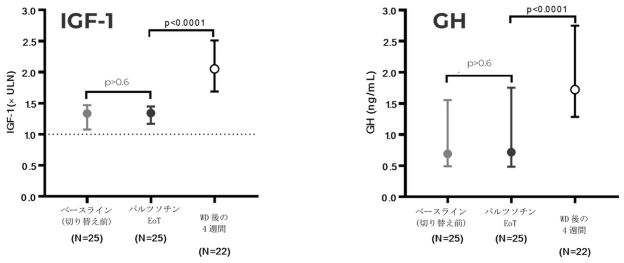
【図１】



【図２】

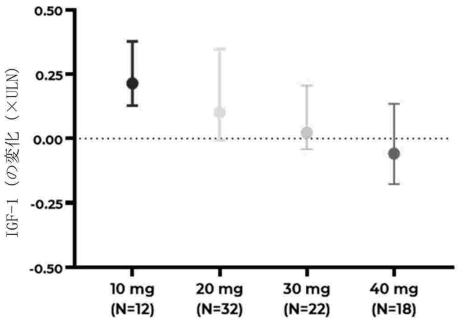


【図３】

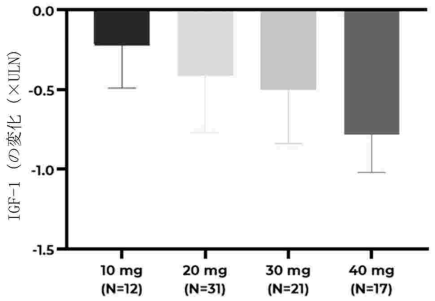


【図４】

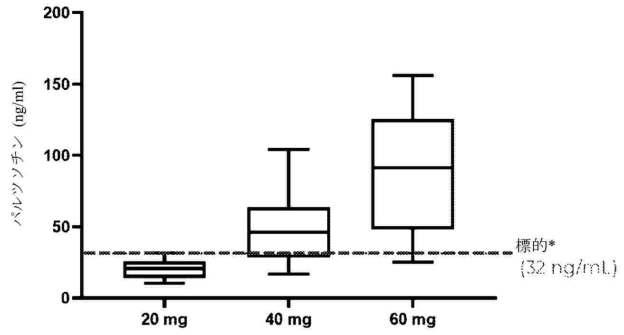
注射された SLR からパルツソチンへの変換:
示された用量でのベースラインから定常状態への IGF-1 の変化



パルツソチン活性の大きさ:
定常状態から離脱後 4 週間までの IGF-1 の変化



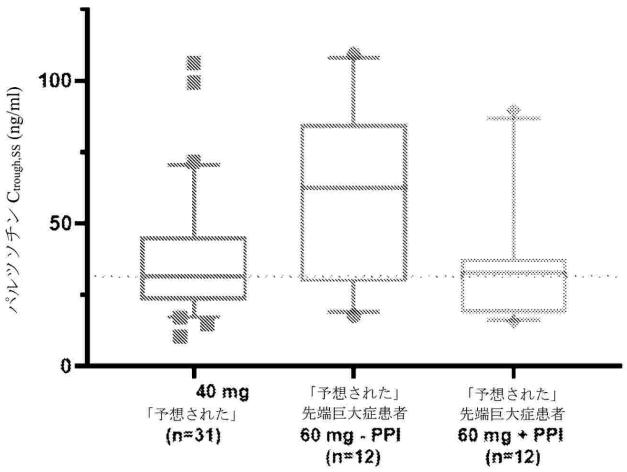
【図５】



*標的=先端巨大症患者における LA-SRL のものと同等の IGF-1 を抑制するために観察された平均トラフ濃度

【図６】

パルツソチン $C_{trough,ss}$
(ひげ=10～90 パーセンタイル)



・・・投与後 2 時間絶食した、40 mg の HMG カプセルにある先端巨大症患者の予測 $C_{trough,ss}$ の中央値

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/10493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/47, A61K 31/435, A61K 31/4709, A61K 31/452 (2023.01)
ADD. A61K 31/33 (2023.01)
CPC - INV. A61K 31/47, A61K 31/435, A61K 31/4709, A61K 31/452
ADD. A61K 31/33
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	WO 2021/011641 A1 (Crinetics Pharmaceuticals, Inc.) 21 January 2021 (21.01.2021) entire document especially para [0022]; [0023]; [0079]; [0199]; [0216]-[0217]; [0221]	1-3, 9-13, 18-20, 27-31 and 34-36 ---------- 14
Y	US 2017/0049850 A1 (Endo Pharmaceuticals Solutions Inc.) 23 February 2017 (23.02.2017) entire document	14
X	US 2020/0048219 A1 (Crinetics Pharmaceuticals Inc) 13 February 2020 (13.02.2020) entire document	1-3, 9-13, 18-20, 27-31 and 34-36
X	US 10,351,547 B2 (Crinetics Pharmaceuticals Inc) 05 November 2019 (05.11.2019) entire document	1-3, 9-13, 18-20, 27-31 and 34-36
X,P	US 11,266,641 B1 (Crinetics Pharmaceuticals Inc) 08 March 2022 (08.03.2022) entire document	1-3, 9-13, 18-20, 27-31 and 34-36

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 March 2023	APR 25 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/10493

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-8, 15-17, 21-26, 32-33, 37-67
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｐ	*1/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/12	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

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

(72)発明者　クラスナー，アラン エス．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ラスク・ブールバード ６０５５
(72)発明者　ユーシスキン，キース エス．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ラスク・ブールバード ６０５５

Ｆターム（参考）　4C076 AA36 AA44 BB01 CC16 CC26 DD23 DD29 DD41 DD67 EE16
EE23 EE31 EE32 EE38 EE42 GG09 GG12 GG14 GG16
4C086 AA01 AA02 BC28 GA07 GA12 GA13 MA01 MA04 MA35 MA37
MA52 NA14 ZA72 ZA73 ZB26