

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537954

(P2017-537954A)

(43) 公表日 平成29年12月21日(2017. 12. 21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-532034 (P2017-532034)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月15日 (2015. 12. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月14日 (2017. 8. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/065774
 (87) 国際公開番号 W02016/100310
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (31) 優先権主張番号 62/092, 537
 (32) 優先日 平成26年12月16日 (2014. 12. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/196, 044
 (32) 優先日 平成27年7月23日 (2015. 7. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504135550
 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ネイサン アンドリュウ ボエルセン
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 O 7 9 0 1 サミット アプト. ジー1
 ニュー イングランド アベ. 1 0 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドの製剤

(57) 【要約】

2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、包接化合物もしくは溶媒和物の医薬組成物及び剤形が提供される。また、かかる医薬組成物または剤形を使用して、哺乳動物にて、JNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害などの種々の障害を治療、管理または予防する方法も提供される。更に、2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドの塩及びかかる塩の調製方法が提供される。

【選択図】 図1

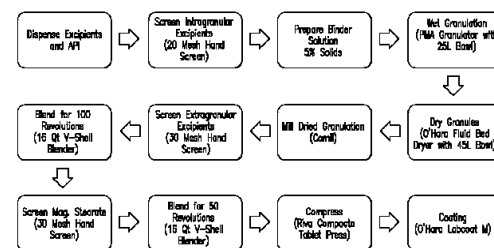


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 20～40 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 30～50 重量%の微結晶セルロース、約 20～40 重量%のマンニトール、約 1～10 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 1～10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

約 28.57 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 37.43 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 4 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 3 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 3】

約 20～40 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 20～40 重量%の微結晶セルロース、約 20～40 重量%のマンニトール、約 1～20 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 1～10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 4】

約 28.57 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 33.43 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 8 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 3 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 5】

約 28.57 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 31.93 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 8 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 4.5 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 6】

約 20～40 重量%の 2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 20～50 重量%の微結晶セルロース、約 20～40 重量%のマンニトール、約 1～10 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 1～10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 7】

約 28.57 重量%の 2-(tert-ブチルアミノ)-4-((1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-5-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、水和物、包接化合物、同位体置換体、代謝産物もしくは固体形態、約 35.93 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマニトール、約 4 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 4.5 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、医薬組成物。

【請求項 8】

JNK 経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療または予防するための方法であって、前記疾患または障害を有する患者に、有効量の請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 9】

間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡を治療または予防するための方法であって、前記間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡を有する患者に、有効量の請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 10】

前記疾患または障害が、肝線維化障害、糖尿病または肝線維化障害につながるメタボリック症候群である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

JNK 経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療または予防するための方法における使用のための請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

前記疾患または障害が、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡からなる群から選択される、請求項 11 に記載の使用のための請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記疾患または障害が、肝線維化障害、糖尿病または肝線維化障害につながるメタボリック症候群である、請求項 11 に記載の使用のための請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 14】

塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩、メタン硫酸塩、ベンゼン硫酸塩、フマル酸塩またはクエン酸塩である、2-(tert-ブチルアミノ)-4-((1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-5-カルボキサミドの塩。

【請求項 15】

JNK 経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療または予防する方法における使用のための請求項 14 に記載の塩。

【請求項 16】

前記疾患または障害が、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡からなる群から選択される、請求項 15 に記載の使用のための請求項 14 に記載の塩。

40

【請求項 17】

前記疾患または障害が、肝線維化障害、糖尿病または肝線維化障害につながるメタボリック症候群である、請求項 15 に記載の使用のための請求項 14 に記載の塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2015 年 7 月 23 日に提出された米国仮特許出願第 62/196,044 号及び 2014 年 12 月 16 日に提出された米国仮特許出願第 62/092,537 号の

50

利益を主張するものであり、各出願の内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0002】

1. 分野

2-（tert-ブチルアミノ）-4-（（1R, 3R, 4R）-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-5-カルボキサミドの医薬組成物、剤形及び塩が本明細書にて提供される。当該医薬組成物、剤形及び塩の使用方法についても本明細書にて提供される。

【背景技術】

【0003】

2. 背景

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因または結果との関連は、20年以上にわたって知られている。そのため、プロテインキナーゼは、非常に重要な薬物標的群となっている（Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestele et al. Curr. Med. Chem. 14:2214-223 (2007); Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010) 参照）。がんならびに関節リウマチ及び乾癬を含む慢性炎症性疾患などの多種多様な疾患の治療において、様々なプロテインキナーゼ阻害薬が臨床的に使用されている（Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005) 参照）。

【0004】

JNKは、遍在的に発現するセリン／スレオニンキナーゼであり、ERK（細胞外調節キナーゼ）及びp38とともに、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）ファミリーに属する（Kyriakis JM, Sci. STKE (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, et al. Sci. STKE (1):pe1 (1999); Schramek H, News Physiol. Sci. 17:62-7 (2002); Ichijo H, Oncogene 18(45):6087-93 (1999)）。MAPKは、細胞表面から核へのシグナル伝達の重要なメディエーターであり、リン酸化カスケードを使用して、転写因子を含む選択された細胞内タンパク質をリン酸化することにより、外部刺激に対する細胞の協調的な応答をもたらす。更に、JNKはまた、核外タンパク質、例えば、IRS-1及びBcl-2ファミリーメンバーをリン酸化する（Davis RJ, Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994); Seger R et al., FASEB J.; 9(9):726-35 (1995); Fanger GR et al., Curr. Opin. Genet. Dev.; 7(1):67-74 (1997)）。

【0005】

プロテインキナーゼ経路の複雑性及び様々なプロテインキナーゼとキナーゼ経路との間の関係と相互作用の複雑性の解明により、多数のキナーゼまたは多数のキナーゼ経路に対して有益な活性を有するプロテインキナーゼ調節薬、制御薬または阻害薬として作用できる医薬品の開発の重要性が注目されている。

【0006】

2-（tert-ブチルアミノ）-4-（（1R, 3R, 4R）-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-5-カルボキサミドと化学的に命名される化合物（あるいは、2-〔（1, 1-ジメチルエチル）アミノ〕-4-〔〔（1R, 3R, 4R）-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル〕アミノ〕-5-ピリミジンカルボキサミドと命名される）及びその互変異性体は、2013年1月31日に公開された米国特許出願公開第2013/0029987号及び国際公開第2012/145569

号に開示されている（それぞれの全体を参照により本明細書に援用する）。

【0007】

医薬化合物の製剤化の特定及び選択は、製剤の変更が種々の物理的及び化学的性質に影響を与えることがあり、他の重要な医薬品特性のなかでも、安全性、加工性、安定性、溶解性及びバイオアベイラビリティに利点または欠点をもたらし得ることから、複雑である。

【0008】

特に、医薬化合物の製剤化に使用される様々な賦形剤は、製造工程に重大な影響を与えることがあり、流動性（例えば、ブレンド流動性）、硬度、圧縮性、粘着性、フィルミング及びキャッピングなどの特性が、使用される賦形剤の性質及び量から影響を受けることがある。

10

【0009】

本出願の第2セクションにおける参考文献の引用または特定は、いかなるものも、当該参考文献が本出願に先行する技術であることの自認を構成するものではない。

【発明の概要】

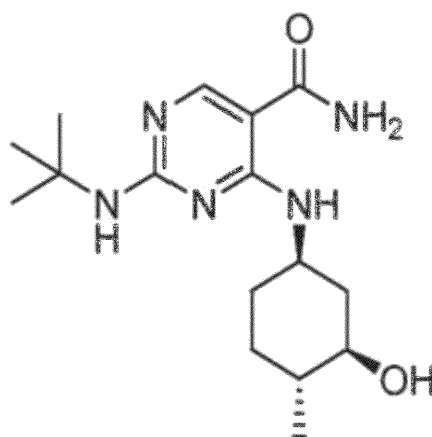
【0010】

3. 概要

本明細書にて提供されるのは、2-（tert-ブチルアミノ）-4-（（1R, 3R, 4R）-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-5-カルボキサミドという名称を有する（あるいは、2-〔（1, 1-ジメチルエチル）アミノ〕-4-〔〔（1R, 3R, 4R）-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル〕アミノ〕-5-ピリミジンカルボキサミドと呼ばれる）（化合物1）

20

【化1】



30

1

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、水和物、包接化合物もしくは溶媒和物（本明細書中、総称して「化合物A」と呼ぶ）を含む、医薬組成物及び剤形である。

40

【0011】

更に、本明細書にて提供されるのは、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩（トシル酸塩）、メタン硫酸塩（メシル酸塩）、ベンゼン硫酸塩（ベシル酸塩）、フマル酸塩及びクエン酸塩を含む、化合物1の薬学的に許容される塩である。

【0012】

更に、本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載されるようなJNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療または予防するために、化合物Aの医薬組成物及び剤形を使用するための方法である。また、本明細書にて提供されるのは、

50

本明細書に記載されるようなJNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療する方法にて使用するための化合物Aの医薬組成物である。また、本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載されるようなJNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を治療する方法にて使用するための化合物Aの剤形である。また、本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載されるようなJNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を予防する方法にて使用するための化合物Aの医薬組成物である。また、本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載されるようなJNK経路の阻害により治療可能または予防可能な疾患または障害を予防する方法にて使用するための化合物Aの剤形である。いくつかの実施形態において、疾患または障害には、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態において、疾患または障害には、本明細書に記載される、肝線維化障害、または糖尿病及び／もしくは肝線維化障害につながるメタボリック症候群が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、疾患または障害は、肝線維化障害である。別の実施形態において、疾患または障害は、糖尿病である。別の実施形態において、疾患または障害は、肝線維化障害につながるメタボリック症候群である。

10

【0013】

また、当該塩の調製、単離及び特性決定の方法も提供される。

【0014】

本実施形態は、発明を実施するための形態及び非限定的な実施形態の例示が意図された実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

4. 図面の簡単な説明

【図1】化合物1の組成物の湿式造粒法のためのプロセス及び装置を示す。

【0016】

【図2】0.1NのHClにおける化合物1の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0017】

【図3】0.01NのHClにおける化合物1の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0018】

30

【図4】pH4.5の水溶液における化合物1の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0019】

【図5】化合物1のカプセル剤及び錠剤のイヌにおける薬物動態(PK)データを示す。

【0020】

【図6】ACN（先に形態Cと命名されたもの）、EtOH/IPA（先に形態Cと命名されたもの）、EtOAc（先に形態Gと命名されたもの）またはアセトン（先に形態Bと命名されたもの）から単離された化合物1（遊離塩基）、形態A（出発物質）、及びACN、EtOH/IPA、EtOAcまたはアセトンから単離された化合物1のHCl塩の形態1～4のX線粉末ディフラクトグラム(XRPD)パターンを重ねた図（上から下）を示す。遊離塩基の形態A（図6～13、16～29中、出発物質と名付けたもの）、形態B、形態C及び形態Gは、2014年1月30日に出願された米国仮特許出願第61/933,636号及び2014年7月16日に出願された米国仮特許出願第62/025,161号にて既に記載されたものである。

40

【0021】

【図7】ACN、EtOH/IPA、EtOAcまたはアセトンから単離された化合物1（遊離塩基）、形態A（出発物質）、及びACN、EtOH/IPA、EtOAcまたはアセトンから単離された化合物1のHCl塩の形態1～4のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0022】

【図8】ACN、EtOH/IPA、EtOAcまたはアセトンから単離された化合物1

50

(遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の H_2SO_4 塩の形態 1 ~ 2 の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0023】

【図 9】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の H_2SO_4 塩の形態 1 ~ 2 のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0024】

【図 10】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の H_3PO_4 塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

10

【0025】

【図 11】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の H_3PO_4 塩のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0026】

【図 12】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の L-酒石酸塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

20

【0027】

【図 13】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の L-酒石酸塩のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0028】

【図 14】 アセトンから調製された化合物 1 の L-酒石酸塩の ^1H NMR スペクトルを示す。

30

【0029】

【図 15】 アセトンから調製された化合物 1 の L-酒石酸塩の TGA / DSC サーモグラムを示す。

【0030】

【図 16】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、ヘキサン、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の L-乳酸塩の形態 1 ~ 2 の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0031】

【図 17】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、ヘキサン、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 の L-乳酸塩の形態 1 ~ 2 のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

40

【0032】

【図 18】 ACN、EtOH / IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、及び ACN、 MeNO_2 、EtOAc または IPA から単離された化合物 1 の L-リンゴ酸塩の形態 1 ~ 4 の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0033】

50

【図 19】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び ACN、MeNO₂、EtOAc または IPA から単離された化合物 1 の L-リング酸塩の形態 1～4 のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0034】

【図 20】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び MTBE、MeNO₂、ヘキサンまたは MeOAc から単離された化合物 1 の L-リング酸塩の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0035】

10

【図 21】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び MTBE、MeNO₂、ヘキサンまたは MeOAc から単離された化合物 1 の L-リング酸塩のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0036】

【図 22】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、ならびに ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のコハク酸塩の形態 1～2 及びその混合物の XRPD パターンを重ねた図を示す。

【0037】

20

【図 23】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、ならびに ACN、EtOH、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のコハク酸塩の形態 1～2 及びその混合物のラマンスペクトルを重ねた図を示す。

【0038】

【図 24】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び ACN、MeNO₂、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のトシル酸塩の形態 1～3 の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0039】

30

【図 25】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び ACN、MeNO₂、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のトシル酸塩の形態 1～3 のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0040】

【図 26】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び ACN/IPA、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のメシル酸塩の形態 1～2 の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0041】

40

【図 27】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、及び ACN/IPA、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1 のメシル酸塩の形態 1～2 のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0042】

【図 28】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物 1（遊離塩基）、形態 A（出発物質）、ならびに ACN から単離されたフマル酸塩及び MeNO₂ から単離されたベシル酸塩の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0043】

【図 29】ACN、EtOH/IPA、EtOAc またはアセトンから単離された化合物

50

1 (遊離塩基)、形態 A (出発物質)、ACN から単離されたフマル酸塩及び MeNO₂ から単離されたベシル酸塩のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0044】

【図30】L-乳酸塩、L-リンゴ酸塩、L-酒石酸塩、H₃PO₄ 塩、H₂SO₄ 塩、HCl 塩及び化合物 1 (遊離塩基) の ¹H NMR スペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0045】

【図31】HCl 塩、H₂SO₄ 塩、H₃PO₄ 塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩及び化合物 1 (遊離塩基) の顕微鏡写真 (左から右、上から下) を示す。

【0046】

【図32】化合物 1 (遊離塩基)、HCl 塩、H₂SO₄ 塩、H₃PO₄ 塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩及び L-乳酸塩のラマンスペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0047】

【図33】化合物 1 (遊離塩基)、HCl 塩、H₂SO₄ 塩、H₃PO₄ 塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩及び L-乳酸塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0048】

【図34】化合物 1 の HCl 塩の形態 2 の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0049】

【図35】化合物 1 の H₂SO₄ 塩の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0050】

【図36】化合物 1 の H₃PO₄ 塩の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0051】

【図37】化合物 1 の L-酒石酸塩の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0052】

【図38】化合物 1 の L-リンゴ酸塩の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0053】

【図39】化合物 1 の L-乳酸塩の TGA/DSC サーモグラムを示す。

【0054】

【図40】L-乳酸塩の加熱前及び加熱後の ¹H NMR スペクトルを重ねた図 (上から下) を示す。

【0055】

【図41】化合物 1 の HCl 塩の DVS サーモグラムを示す。

【0056】

【図42】HCl 塩、DVS 後の HCl 塩、水中の HCl 塩及び人工胃液 (SGF) 中の HCl 塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0057】

【図43】化合物 1 の H₂SO₄ 塩の DVS サーモグラムを示す。

【0058】

【図44】H₂SO₄ 塩、DVS 後の H₂SO₄ 塩、水中の H₂SO₄ 塩及び SGF 中の H₂SO₄ 塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0059】

【図45】化合物 1 の H₃PO₄ 塩の DVS サーモグラムを示す。

【0060】

【図46】H₃PO₄ 塩、DVS 後の H₃PO₄ 塩、水中の H₃PO₄ 塩及び SGF 中の H₃PO₄ 塩の XRPD パターンを重ねた図 (上から下) を示す。

【0061】

【図47】化合物 1 の L-酒石酸塩の DVS サーモグラムを示す。

【0062】

【図48】50℃で3時間予熱した後の化合物 1 の L-酒石酸塩の DVS サーモグラム (上から下) を示す。

10

20

30

40

50

【0063】

【図49】L-酒石酸塩、DVS後のL-酒石酸塩、50℃で3時間予熱後のDVS後のL-酒石酸塩、水中のL-酒石酸塩及びSGF中のL-酒石酸塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0064】

【図50】化合物1のL-リンゴ酸塩のDVSサーモグラムを示す。

【0065】

【図51】L-リンゴ酸塩、DVS後のL-リンゴ酸塩、水中のL-リンゴ酸塩及びSGF中のL-リンゴ酸塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0066】

10

【図52】化合物1のL-乳酸塩のDVSサーモグラムを示す。

【0067】

【図53】L-乳酸塩、DVS後のL-乳酸塩、水中のL-乳酸塩及びSGF中のL-乳酸塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0068】

【図54】SGF中のL-H₂SO₄塩、SGF中のL-リンゴ酸塩、SGF中のL-酒石酸塩、H₃PO₄塩、SGF中のL-乳酸塩、SGF中の化合物1（遊離塩基）、SGF中のHCl塩、HCl塩及び水中のHCl塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0069】

20

【図55】HCl塩、80℃で2週間保存したHCl塩、及び80℃、75%相対湿度下で2週間保存したHCl塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0070】

【図56】HCl塩の形態4、形態3、形態5、形態6、形態1及び形態2のラマンスペクトルを重ねた図（上から下）を示す。

【0071】

【図57】HCl塩の形態7、形態6、形態5、形態4、形態3、形態2及び形態1のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0072】

【図58】40℃／75%相対湿度下で2週間保存したHCl塩のTGA／DSCサーモグラムを示す。

30

【0073】

【図59】HCl塩の形態6のTGA／DSCサーモグラムを示す。

【0074】

【図60】HCl塩の形態1のDSCサーモグラムを示す。

【0075】

【図61】H₂SO₄塩、80℃で2週間保存したH₂SO₄塩、及び80℃、75%相対湿度下で2週間保存したH₂SO₄塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0076】

40

【図62】H₃PO₄塩、80℃で2週間保存したH₃PO₄塩、及び80℃、75%相対湿度下で2週間保存したH₃PO₄塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0077】

【図63】L-酒石酸塩、80℃で2週間保存したL-酒石酸塩、及び80℃、75%相対湿度下で2週間保存したL-酒石酸塩のXRPDパターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0078】

【図64】L-酒石酸塩のXRPD-DSCパターンを重ねた図を示す。

【0079】

50

【図 6 5】 L-酒石酸塩の加熱前及び 130℃まで加熱した後の XRPD パターンを重ねた図を示す。

【0080】

【図 6 6】 L-リンゴ酸塩、80℃で2週間保存した L-リンゴ酸塩、及び 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した L-リンゴ酸塩の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0081】

【図 6 7】 L-乳酸塩、80℃で2週間保存した L-乳酸塩、及び 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した L-乳酸塩の XRPD パターンを重ねた図（上から下）を示す。

【0082】

【図 6 8】 80℃で2週間保存した化合物 1（遊離塩基）、化合物 1（遊離塩基）、及び 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した化合物 1（遊離塩基）の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0083】

【図 6 9】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した HCl 塩、80℃で2週間保存した HCl 塩、及び HCl 塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0084】

【図 7 0】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した H₂SO₄ 塩、80℃で2週間保存した H₂SO₄ 塩、及び H₂SO₄ 塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0085】

【図 7 1】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した H₃PO₄ 塩、80℃で2週間保存した H₃PO₄ 塩、及び H₃PO₄ 塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0086】

【図 7 2】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した L-酒石酸塩、80℃で2週間保存した L-酒石酸塩、及び L-酒石酸塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0087】

【図 7 3】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した L-リンゴ酸塩、80℃で2週間保存した L-リンゴ酸塩、及び L-リンゴ酸塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0088】

【図 7 4】 80℃、75%相対湿度下で2週間保存した L-乳酸塩、80℃で2週間保存した L-乳酸塩、及び L-乳酸塩の HPLC クロマトグラムを重ねた図（上から下）を示す。

【0089】

【図 7 5】 HCl 塩の形態 1 の XRPD パターンを示す。

【0090】

【図 7 6】 HCl 塩の形態 2 の XRPD パターンを示す。

【0091】

【図 7 7】 HCl 塩の形態 3 の XRPD パターンを示す。

【0092】

【図 7 8】 HCl 塩の形態 4 の XRPD パターンを示す。

【0093】

【図 7 9】 HCl 塩の形態 5 の XRPD パターンを示す。

【0094】

【図 8 0】 HCl 塩の形態 6 の XRPD パターンを示す。

【0095】

【図 8 1】 HCl 塩の形態 7 の XRPD パターンを示す。

10

20

30

40

50

【0096】

【図82】 H_2SO_4 塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0097】

【図83】 H_2SO_4 塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0098】

【図84】 $80^\circ\text{C}/75\%$ の相対湿度条件下に2週間保存した場合の、 H_2SO_4 塩の形態1から得た H_2SO_4 塩の形態3のXRPDパターンを示す。

【0099】

【図85】 H_3PO_4 塩のXRPDパターンを示す。

【0100】

【図86】L-乳酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0101】

【図87】L-乳酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0102】

【図88】L-酒石酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0103】

【図89】L-酒石酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0104】

【図90】L-リンゴ酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0105】

【図91】L-リンゴ酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0106】

【図92】L-リンゴ酸塩の形態3のXRPDパターンを示す。

【0107】

【図93】L-リンゴ酸塩の形態4のXRPDパターンを示す。

【0108】

【図94】コハク酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0109】

【図95】コハク酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0110】

【図96】トシル酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0111】

【図97】トシル酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0112】

【図98】トシル酸塩の形態3のXRPDパターンを示す。

【0113】

【図99】メシル酸塩の形態1のXRPDパターンを示す。

【0114】

【図100】メシル酸塩の形態2のXRPDパターンを示す。

【0115】

【図101】ベシル酸塩のXRPDパターンを示す。

【0116】

【図102】フマル酸塩のXRPDパターンを示す。

【0117】

【図103】化合物1の多重投与（ $q d \times 6$ 日）（パート1）後の健康な対象における化合物1の相加平均（ $\pm$ 標準偏差）血漿中濃度を示す。

【0118】

【図104】化合物1の試験における絶食状態及び摂食状態下での化合物1の単回投与（パート2）後の健康な対象における化合物1の相加平均（ $\pm$ 標準偏差）血漿中濃度を示す。

。

10

20

30

40

50

【0119】

【図105】絶食状態下での化合物1の単回投与（パート2）後の健康な対象における化合物1の相加平均（±標準偏差）血漿中濃度を示す。

【0120】

【図106】化合物1の200mg単回投与（パート2、処置D）後の健康な対象における化合物1の全血中濃度に対する血漿中濃度を示す。

【0121】

【図107】phospho-c-Jun積分光学濃度スコアのベースラインに対する個々の百分率を示す。

【0122】

【図108】個々のphospho-c-Jun免疫組織化学組織学スコアのベースラインからの変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0123】

5. 詳細な説明

5. 1. 定義

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、薬学的に許容される非毒性の酸または塩基（無機酸及び無機塩基ならびに有機酸及び有機塩基を含む）から調製される塩を指す。好適な薬学的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から生成される金属塩、またはリシン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから生成される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な非毒性の酸には、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フル酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。具体的非毒性の酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、具体的な塩の例には、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものは当該技術分野においてよく知られており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照されたい。

【0124】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、「立体異性体」または「立体異性体的に純粋な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の1つの立体異性体を意味する。例えば、キラル中心を1つ有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まない。キラル中心を2つ有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約80重量%超の当該化合物の1つの立体異性体と約20重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含むか、約90重量%超の当該化合物の1つの立体異性体と約10重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含むか、約95重量%超の当該化合物の1つの立体異性体と約5重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含むか、または約97重量%超の当該化合物の1つの立体異性体と約3重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含む。化合物は、キラル中心を有し得、エナンチオマーまたはジアステレオマー及びこれらの混合物を含むラセミ化合物として生

10

20

30

40

50

じ得る。このような異性体は全て、その混合物を含め、本明細書にて開示される実施形態の範囲に含まれる。かかる化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用及びこれらの形態の混合物の使用は、本明細書にて開示される実施形態に包含される。例えば、特定の化合物のエナンチオマーを等量または不等量で含む混合物を、本明細書にて開示される方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成することもできるし、キラルカラムまたはキラル分割剤などの標準的な技術を使用して分割することもできる。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

10

【0125】

また、化合物は、E異性体及びZ異性体またはこれらの混合物、ならびにシス異性体及びトランス異性体またはこれらの混合物を含み得ることに留意されたい。ある特定の実施形態において、化合物は、シス異性体またはトランス異性体のいずれかとして単離される。他の実施形態において、化合物は、シス異性体及びトランス異性体の混合物である。

20

【0126】

本出願で使用されるとき、また本明細書及び添付される特許請求の範囲において、不定冠詞「a」及び「an」ならびに定冠詞「the」は、別段の明確な指示がない限り、単数の指示対象のみならず複数の指示対象を包含する。

【0127】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、「約」及び「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の投与量、量または重量パーセントに関して使用される場合、明記された投与量、量または重量パーセントから得られるものと同等の薬理作用を与えることが当業者によって認識される投与量、量または重量パーセントを意味する。ある特定の実施形態において、「約」及び「およそ」という用語は、この文脈で使用されるとき、明記された投与量、量または重量%の30%以内、20%以内、15%以内、10%以内または5%以内の投与量、量または重量パーセントが企図される。

30

【0128】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、「純粋」である結晶、すなわち、他の結晶性固体も非晶質固体も実質的に含まない結晶は、約10重量%未満の1つ以上の他の結晶性固体もしくは非晶質固体、約5重量%未満の1つ以上の他の結晶性固体もしくは非晶質固体、約3重量%未満の1つ以上の他の結晶性固体もしくは非晶質固体、または約1重量%未満の1つ以上の他の結晶性固体もしくは非晶質固体を含む。

【0129】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、「実質的に物理的に純粋」である固体形態とは、他の固体形態を実質的に含まないものである。ある特定の実施形態において、実質的に物理的に純粋である結晶形態は、重量基準で、約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%または0.01%未満の1つ以上の他の固体形態を含む。他の固体形態の検出は、限定するものではないが、回折分析、熱分析、元素燃焼分析及び／または分光学的分析を含む、当業者に明らかな任意の方法によって実施できる。

40

【0130】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、「実質的に化学的に純粋」である固体形態とは、他の化学化合物（すなわち、化学的不純物）を実質的に含まないものである。ある特定の実施形態において、実質的に化学的に純粋である固体形態は、重量基準

50

で、約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0.5 %、0.4 %、0.3 %、0.2 %、0.1 %、0.05 % または 0.01 % 未満の 1 つ以上の他の化学化合物を含む。他の化学化合物の検出は、限定するものではないが、例えば、質量分析、分光学的分析、熱分析、元素燃焼分析及び／またはクロマトグラフ分析などの化学的分析法を含む、当業者に明らかな任意の方法によって実施できる。

【0131】

本明細書で使用されるとき、また特に指定のない限り、別の化学化合物、固体形態または組成物を「実質的に含まない」化学化合物、固体形態または組成物とは、当該化合物、固体形態または組成物が、ある特定の実施形態において、約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0.5 %、0.4 %、0.3 %、0.2 %、0.1 %、0.05 % または 0.01 重量 % 未満の他の化合物、固体形態または組成物を含むことを意味する。

10

【0132】

特に指定のない限り、「溶媒和物」及び「溶媒和された」という用語は、本明細書で使用されるとき、溶媒を含む物質の固体形態を指す。「水和物」及び「水和された」という用語は、溶媒が水である溶媒和物を指す。「溶媒和物の多形体」とは、特定の溶媒和物組成物に固体形態が 2 つ以上存在することを指す。同様に、「水和物の多形体」とは、特定の水和物組成物に固体形態が 2 つ以上存在することを指す。本明細書で使用される「脱溶媒和された溶媒和物」という用語は、溶媒和物から溶媒を除去することによって生成され得る物質の固体形態を指す。本明細書で使用される「溶媒和物」及び「溶媒和された」という用語は、塩、共結晶または分子錯体の溶媒和物も指し得る。本明細書で使用される「水和物」及び「水和された」という用語は、塩、共結晶または分子錯体の溶媒和物も指し得る。

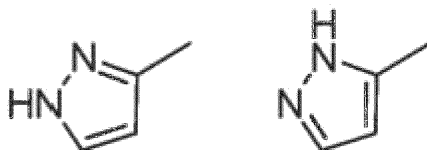
20

【0133】

「互変異性体」とは、互いに平衡状態にある化合物の異性体を指す。異性体の濃度は、化合物が存在する環境に依存し、例えば、その化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液中にあるのかに応じて異なり得る。例えば、ピラゾールは、水溶液中で、以下の異性体を示し得、これらは互いが互変異性体と呼ばれる。

【化 2】

30



【0134】

当業者であれば容易に理解するように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示し得ることから、化合物 1 の全ての互変異性体が発明の範囲内に含まれる。

【0135】

化合物 1 は、1 つ以上の原子において、非天然の比率の原子同位体を含有し得ることに留意されたい。例えば、化合物 1 は、例えば、トリチウム (^3H) または炭素 14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射標識してもよいし、重水素 (^2H)、炭素 13 (^{13}C)、または窒素 15 (^{15}N) などで同位体濃縮してもよい。本明細書で使用されるとき、「同位体置換体」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮された」という用語は、その原子の天然の同位体組成ではない同位体組成を有する原子を指す。また、「同位体濃縮された」は、その原子の天然の同位体組成ではない同位体組成を有する原子を少なくとも 1 つ含有する化合物も指し得る。「同位体組成」という用語は、所与の原子についての各同位体の存在量を指す。放射性標識された化合物及び同位体濃縮された化合物は、治療薬（例えば、がん及び炎症の治療薬）、研究試薬（例えば、結合アッセイ試薬）及び診断薬（例えば、インビボ造影剤）として有用である。化合物 1 及び／または化合物 A

40

50

の同位体変形は、放射性であるかどうかにかかわらず、本明細書にて提供される実施形態の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施形態において、化合物 1 の同位体置換体が提供され、例えば、同位体置換体は、重水素、炭素 13 または窒素 15 で濃縮された化合物 1 及び／または化合物 A である。

【0136】

特に指定のない限り、本明細書で使用される「組成物」という用語は、特定の成分（複数可）を（指定がある場合は、特定の量（複数可）で）含む生成物に加え、特定の成分（複数可）の特定の量（複数可）での組み合わせから直接的または間接的に生じるあらゆる生成物を包含することが意図される。「薬学的に許容される」とは、製剤中の希釈剤、賦形剤または担体が、その製剤の他の成分（複数可）と適合性がなければならず、その受容者にとって有害であってはならないことを意味する。

10

【0137】

「JNK」とは、JNK1、JNK2 または JNK3 遺伝子によって発現されるタンパク質またはそのアイソフォームを意味する（Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A. J., Cavanagh, J., Sluss, H. K., Derijard, B. and Davis, R. J. The EMBO J. 15: 2760-2770 (1996)）。

【0138】

本明細書で使用される「治療すること」とは、障害、疾患もしくは病態の全体的もしくは部分的な緩和、または障害、疾患もしくは病態に関連する症状のうちの 1 つ以上の全体的もしくは部分的な緩和、またはこれらの症状の更なる進行もしくは悪化の鈍化もしくは停止、または障害、疾患もしくは病態自体の原因（複数可）の改善もしくは根絶を意味する。一実施形態において、障害は、本明細書に記載される JNK 経路の阻害によって治療可能または予防可能な病態である。別の実施形態において、障害は、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡から選択される。更に別の実施形態において、障害は、肝線維化障害、または糖尿病及び／もしくは肝線維化障害につながるメタボリック症候群である。いくつかの実施形態において、障害は、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞がんまたは肝線維症（慢性もしくは反復性アルコール摂取（アルコール性肝炎）、感染症（例えば、HCV などのウイルス感染）、肝移植または薬物性肝障害（例えば、アセトアミノフェン毒性）と同時発症するもの）などの肝線維化障害である。いくつかの実施形態において、「治療すること」とは、糖尿病もしくは肝線維化障害につながるメタボリック症候群に関連する障害、疾患もしくは病態もしくは症状（非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝炎もしくは肝硬変など）の全体的もしくは部分的な緩和、またはこれらの症状の更なる進行もしくは悪化の鈍化もしくは停止を意味する。一実施形態において、症状は、黄疸である。

20

30

【0139】

本明細書で使用される「予防すること」とは、障害、疾患もしくは病態の発症、再発もしくは拡大を全体的もしくは部分的に遅延させる及び／もしくは防止する方法、対象が障害、疾患もしくは病態にかからないようにする方法、または対象が障害、疾患もしくは病態にかかるリスクを低減する方法を意味する。一実施形態において、障害は、本明細書に記載される JNK 経路の阻害によって治療可能または予防可能な病態である。別の実施形態において、障害は、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡から選択される。一実施形態において、障害は、本明細書に記載される、肝線維化障害、または糖尿病もしくは肝線維化障害につながるメタボリック症候群、またはそれらの症状である。別の実施形態において、障害は、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡から選択される。更に別の実施形態において、障害は、肝線維化障害、または糖尿病及び／もしくは肝線維化障害につながるメタボリック症候群である。いくつかの実施形態において、障害は、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性

40

50

【 0 1 4 0 】

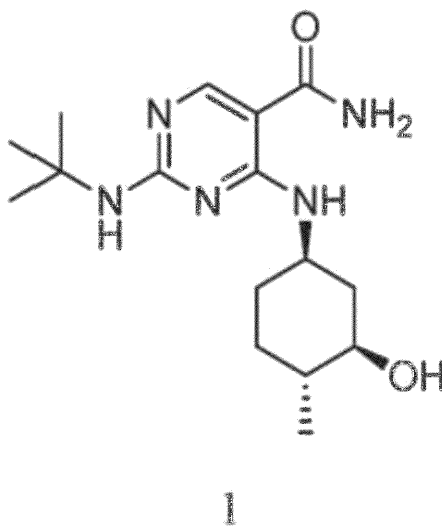
【 0 1 4 1 】

10

【 0 1 4 2 】

20

【化 3】



30

40

【 0 1 4 3 】

50

号に記載されている方法が挙げられる（各出願の内容全体を参照により本明細書に援用する）。

【0144】

遊離塩基の形態（形態 A、B、C、D、E、F、G、H 及び I）は、2014 年 1 月 30 日に出願された米国仮特許出願第 61/933,636 号及び 2014 年 7 月 16 日に
出願された米国仮特許出願第 62/025,161 号にて既に記載されたものである。

【0145】

図示された構造とその構造に与えられた名称との間に矛盾がある場合、図示された構造のほうに重きが置かれることに留意されたい。更に、構造または構造の一部の立体化学が、例えば、太線または破線で示されていない場合、当該構造または構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈されるものとする。

10

【0146】

5. 3. 医薬組成物

本明細書にて提供されるのは、化合物 A の医薬組成物及び剤形である。いくつかの実施形態において、剤形は、患者への経口投与に適したものである。他の実施形態において、本明細書にて提供される剤形は、有利な物理的及び／または薬理学的特性を示す。このような特性には、アッセイ容易性、含量均一性、製造上の流動性、溶解性及びバイオアベイラビリティならびに安定性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載の医薬組成物及び剤形を含むキットである。また、本明細書にて提供されるのは、疾患または病態を治療、管理及び／または予防する方法であり、この方法は、本明細書に記載の医薬組成物または剤形を、必要とする患者に投与することを含む。

20

【0148】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される単位剤形は、経口剤形である。

【0149】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される医薬組成物及び剤形は、錠剤である。

【0150】

5. 4. 製剤 A

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A と、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。一実施形態において、医薬組成物は、表 1 に記載される賦形剤または担体を含む製剤 A である。

30

【0151】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A と、希釈剤、界面活性剤、崩壊剤及び滑沢剤から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0152】

ある特定の実施形態において、希釈剤には、マンニトール（例えば、Mannitol 200）、セルロース（例えば、AVICEL（登録商標）PH101 及び AVICEL（登録商標）PH102 などの微結晶セルロース）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、希釈剤は、マンニトールである。更に別の実施態様において、希釈剤は、Mannitol 200 である。更に別の実施態様において、希釈剤は、セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、微結晶セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH101 である。また別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH102 である。

40

【0153】

ある特定の実施形態において、界面活性剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（例えば、Methocel（商標）K3）が挙げられるが、これに限定さ

50

れない。一実施形態において、界面活性剤は、M e t h o c e l（商標）K 3である。

【0154】

ある特定の実施形態において、崩壊剤には、カルボキシメチルセルロース（例えば、A C - D I - S O L（登録商標）などのクロスカルメロースナトリウム）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースである。別の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。また別の実施形態において、崩壊剤は、A C - D I - S O L（登録商標）である。

【0155】

一実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0156】

ある特定の実施形態において、コーティングには、オパドライ（例えば、オパドライイエロー、オパドライホワイト及びオパドライブラウン）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、コーティングは、オパドライである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライイエローである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライホワイトである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライブラウンである。

【0157】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、セルロース、H P M C、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0158】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、微結晶セルロース、H P M C、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0159】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、M a n n i t o l 2 0 0、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 1、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 2、M e t h o c e l（商標）K 3、A C - D I - S O L（登録商標）及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライホワイト、オパドライイエローまたはオパドライブラウンでコーティングされる。

【0160】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、崩壊剤（複数可）、界面活性剤（複数可）及び滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされる。

【0161】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0162】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0163】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0164】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A、マンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0165】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3 及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0166】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3 及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

10

【0167】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3 及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0168】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 20～40 重量%の化合物 A、約 50～70 重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約 1～10 重量%の崩壊剤（複数可）、約 1～10 重量%の界面活性剤（複数可）及び約 0.1～2 重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

20

【0169】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 28.57 重量%の化合物 A、約 63.43 重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約 4 重量%の崩壊剤（複数可）、約 3 重量%の界面活性剤（複数可）及び約 1 重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0170】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 20～40 重量%の化合物 A、約 30～50 重量%のセルロース、約 20～40 重量%のマンニトール、約 1～10 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 1～10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

30

【0171】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 28.57 重量%の化合物 A、約 37.43 重量%のセルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 4 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 3 重量%の HPMC 及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0172】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 20～40 重量%の化合物 A、約 30～50 重量%の微結晶セルロース、約 20～40 重量%のマンニトール、約 1～10 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 1～10 重量%の HPMC 及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

40

【0173】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 28.57 重量%の化合物 A、約 37.43 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 4 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 3 重量%の HPMC 及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0174】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 20～40 重量%の化合物 A、約 30～50 重量%の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商

50

標) PH102、約20～40重量%のMannitol200、約1～10重量%のAC-DI-SOL(登録商標)、約1～10重量%のMethocel(商標)K3及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0175】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約37.43重量%のAVICEL(登録商標)PH101またはAVICEL(登録商標)PH102、約26重量%のMannitol200、約4重量%のAC-DI-SOL(登録商標)、約3重量%のMethocel(商標)K3及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0176】

一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0177】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約100～400mgの希釈剤(複数可)/結合剤(複数可)、約7～30mgの崩壊剤(複数可)、約5～20mgの界面活性剤(複数可)及び約0.1～10mgの滑沢剤(複数可)を含む医薬組成物である。

【0178】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約222mgの希釈剤(複数可)/結合剤(複数可)、約14mgの崩壊剤(複数可)、約10.5mgの界面活性剤(複数可)及び約3.5mgの滑沢剤(複数可)を含む医薬組成物である。

【0179】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～260mgのセルロース、約40～180mgのマニトール、約7～30mgのカルボキシメチルセルロース、約5～20mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0180】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約131.01mgのセルロース、約91mgのマニトール、約14mgのカルボキシメチルセルロース、約10.5mgのHPMC及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0181】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～260mgの微結晶セルロース、約40～180mgのマニトール、約7～30mgのカルボキシメチルセルロース、約5～20mgのHPMC及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0182】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約131.01mgの微結晶セルロース、約91mgのマニトール、約14mgのカルボキシメチルセルロース、約10.5mgのHPMC及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

10

20

30

40

50

【0183】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～260mgのAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約40～180mgのMannitol200、約7～30mgのAC-DI-SOL（登録商標）、約5～20mgのMethocel（商標）K3及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0184】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約131.01mgのAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約91mgのMannitol200、約14mgのAC-DI-SOL（登録商標）、約10.5mgのMethocel（商標）K3及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0185】

一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0186】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、製剤Aの単一単位剤形である。特定の実施形態において、単一単位剤形は、30mg、100mgまたは200mgの錠剤である。

【0187】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施態様において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0188】

5. 5. 製剤B

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。一実施形態において、医薬組成物は、表4に記載される賦形剤または担体を含む製剤Bである。

【0189】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、希釈剤、界面活性剤、崩壊剤及び滑沢剤から選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0190】

ある特定の実施形態において、希釈剤には、マンニトール（例えば、Mannitol200）、セルロース（例えば、AVICEL（登録商標）PH101及びAVICEL（登録商標）PH102などの微結晶セルロース）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、希釈剤は、マンニトールである。更に別の実施態様において、希釈剤は、Mannitol200である。更に別の実施態様において、希釈剤は、セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、微結晶セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH101である。また別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH102である。

【0191】

ある特定の実施形態において、界面活性剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）（例えば、M e t h o c e l（商標）K 3）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、界面活性剤は、M e t h o c e l（商標）K 3である。

【0192】

ある特定の実施形態において、崩壊剤には、カルボキシメチルセルロース（例えば、A C - D I - S O L（登録商標）などのクロスカルメロースナトリウム）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースである。別の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。また別の実施形態において、崩壊剤は、A C - D I - S O L（登録商標）である。

【0193】

一実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0194】

ある特定の実施形態において、コーティングには、オパドライ（例えば、オパドライイエロー、オパドライホワイト及びオパドライブラウン）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、コーティングは、オパドライである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライイエローである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライホワイトである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライブラウンである。

【0195】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、セルロース、H P M C、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0196】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、微結晶セルロース、H P M C、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0197】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、M a n n i t o l 2 0 0、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 1、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 2、M e t h o c e l（商標）K 3、A C - D I - S O L（登録商標）及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライホワイト、オパドライイエローまたはオパドライブラウンでコーティングされる。

【0198】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、崩壊剤（複数可）、界面活性剤（複数可）及び滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0199】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0200】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0201】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール

10

20

30

40

50

、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0202】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0203】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

10

【0204】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0205】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0206】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約50～70重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約1～20重量%の崩壊剤（複数可）、約1～10重量%の界面活性剤（複数可）及び約0.1～2重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

20

【0207】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約59.43重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約8重量%の崩壊剤（複数可）、約3重量%の界面活性剤（複数可）及び約1重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0208】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～40重量%のセルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～20重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

30

【0209】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約33.43重量%のセルロース、約26重量%のマンニトール、約8重量%のカルボキシメチルセルロース、約3重量%のHPMC及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

40

【0210】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～40重量%の微結晶セルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～20重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のHPMC及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0211】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約33.43重量%の微結晶セルロース、約26重量%のマンニトール、約8重量%のカルボキシメチルセルロース、約3重量%のHPMC及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

50

【0212】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～40重量%のAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約20～40重量%のMannitol200、約1～20重量%のAC-DI-SOL（登録商標）、約1～10重量%のMethocel（商標）K3及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0213】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約33.43重量%のAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約26重量%のMannitol200、約8重量%のAC-DI-SOL（登録商標）、約3重量%のMethocel（商標）K3及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

10

【0214】

一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

20

【0215】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約100～400mgの希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約10～60mgの崩壊剤（複数可）、約5～20mgの界面活性剤（複数可）及び約0.1～10mgの滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0216】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約208.1mgの希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約28mgの崩壊剤（複数可）、約10.5mgの界面活性剤（複数可）及び約3.5mgの滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

30

【0217】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～240mgのセルロース、約40～180mgのマニトール、約10～60mgのカルボキシメチルセルロース、約5～20mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0218】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約117.1mgのセルロース、約91mgのマニトール、約28mgのカルボキシメチルセルロース、約10.5mgのHPMC及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

40

【0219】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～240mgの微結晶セルロース、約40～180mgのマニトール、約10～60mgのカルボキシメチルセルロース、約5～20mgのHPMC及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0220】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約11

50

7. 1 mg の微結晶セルロース、約 91 mg のマンニトール、約 28 mg のカルボキシメチルセルロース、約 10.5 mg の HPMC 及び約 3.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0221】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 60～240 mg の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 40～180 mg の Mannitol 200、約 10～60 mg の AC-DI-SOL（登録商標）、約 5～20 mg の Methocel（商標）K3 及び約 0.1～10 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0222】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 100 mg の化合物 A、約 17.1 mg の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 91 mg の Mannitol 200、約 28 mg の AC-DI-SOL（登録商標）、約 10.5 mg の Methocel（商標）K3 及び約 3.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0223】

一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0224】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、製剤 B の単一単位剤形である。特定の実施形態において、単一単位剤形は、30 mg、100 mg または 200 mg の錠剤である。

【0225】

1 つのそのような実施形態において、化合物 A は、化合物 1 である。別の実施形態において、化合物 A は、化合物 1 の薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、化合物 A は、化合物 1 の固体形態である。

【0226】

5. 6. 製剤 C

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A と、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。一実施形態において、医薬組成物は、表 5 に記載される賦形剤または担体を含む製剤 C である。

【0227】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 A と、希釈剤、界面活性剤、崩壊剤及び滑沢剤から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0228】

ある特定の実施形態において、希釈剤には、マンニトール（例えば、Mannitol 200）、セルロース（例えば、AVICEL（登録商標）PH101 及び AVICEL（登録商標）PH102 などの微結晶セルロース）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、希釈剤は、マンニトールである。更に別の実施形態において、希釈剤は、Mannitol 200 である。更に別の実施形態において、希釈剤は、セルロースである。更に別の実施形態において、希釈剤は、微結晶セルロースである。更に別

10

20

30

40

50

の実施態様において、希釈剤は、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 1である。また別の実施態様において、希釈剤は、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 2である。

【0229】

ある特定の実施形態において、界面活性剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）（例えば、M e t h o c e l（商標）K 3）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、界面活性剤は、M e t h o c e l（商標）K 3である。

【0230】

ある特定の実施形態において、崩壊剤には、カルボキシメチルセルロース（例えば、A C - D I - S O L（登録商標）などのクロスカルメロースナトリウム）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースである。別の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。また別の実施態様において、崩壊剤は、A C - D I - S O L（登録商標）である。

【0231】

一実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0232】

ある特定の実施形態において、コーティングには、オパドライ（例えば、オパドライイエロー、オパドライホワイト及びオパドライブラウン）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、コーティングは、オパドライである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライイエローである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライホワイトである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライブラウンである。

【0233】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、セルロース、H P M C、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0234】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、微結晶セルロース、H P M C、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0235】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、M a n n i t o l 2 0 0、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 1、A V I C E L（登録商標）P H 1 0 2、M e t h o c e l（商標）K 3、A C - D I - S O L（登録商標）及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライホワイト、オパドライイエローまたはオパドライブラウンでコーティングされる。

【0236】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、崩壊剤（複数可）、界面活性剤（複数可）及び滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0237】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0238】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、セルロ

10

20

30

40

50

ース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0239】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0240】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0241】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 1200、AVICEL（登録商標）PH101、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0242】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 1200、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0243】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 1200、AVICEL（登録商標）PH101、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0244】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約50～70重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約1～20重量%の崩壊剤（複数可）、約1～10重量%の界面活性剤（複数可）及び約0.1～2重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0245】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約57.93重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約8重量%の崩壊剤（複数可）、約4.5重量%の界面活性剤（複数可）及び約1重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0246】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～40重量%のセルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～20重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0247】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約31.93重量%のセルロース、約26重量%のマンニトール、約8重量%のカルボキシメチルセルロース、約4.5重量%のHPMC及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0248】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～40重量%の微結晶セルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～20重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のHPMC及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0249】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、

10

20

30

40

50

約 31.93 重量%の微結晶セルロース、約 26 重量%のマンニトール、約 8 重量%のカルボキシメチルセルロース、約 4.5 重量%の HPMC 及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0250】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 20～40 重量%の化合物 A、約 20～40 重量%の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 20～40 重量%の Mannitol 200、約 1～20 重量%の AC-DI-SOL（登録商標）、約 1～10 重量%の Methocel（商標）K3 及び約 0.1～2 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0251】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 28.57 重量%の化合物 A、約 31.93 重量%の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 26 重量%の Mannitol 200、約 8 重量%の AC-DI-SOL（登録商標）、約 4.5 重量%の Methocel（商標）K3 及び約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0252】

一実施形態において、医薬組成物は、約 1～10 重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 3 重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 1～10 重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 3 重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 1～10 重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 3 重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0253】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 100～400 mg の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約 10～60 mg の崩壊剤（複数可）、約 5～30 mg の界面活性剤（複数可）及び約 0.1～10 mg の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0254】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 100 mg の化合物 A、約 202.76 mg の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約 28 mg の崩壊剤（複数可）、約 15.75 mg の界面活性剤（複数可）及び約 3.5 mg の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0255】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 50～220 mg のセルロース、約 40～180 mg のマンニトール、約 10～60 mg のカルボキシメチルセルロース、約 5～30 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約 0.1～10 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0256】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 100 mg の化合物 A、約 111.76 mg のセルロース、約 91 mg のマンニトール、約 28 mg のカルボキシメチルセルロース、約 15.75 mg の HPMC 及び約 3.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0257】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 50～220 mg の微結晶セルロース、約 40～180 mg のマンニトール、約 10～60 mg のカルボキシメチルセルロース、約 5～30 mg の HPMC 及び約 0.1～10

10

20

30

40

50

mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0258】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約111.76mgの微結晶セルロース、約91mgのマンニトール、約28mgのカルボキシメチルセルロース、約15.75mgのHPMC及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0259】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約50～220mgのAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約40～180mgのMannitol 200、約10～60mgのAC-DI-SOL（登録商標）、約5～30mgのMethocel（商標）K3及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0260】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約111.76mgのAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約91mgのMannitol 200、約28mgのAC-DI-SOL（登録商標）、約15.75mgのMethocel（商標）K3及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0261】

一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約5～20mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約10.5mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0262】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、製剤Cの単一単位剤形である。特定の実施形態において、単一単位剤形は、30mg、100mgまたは200mgの錠剤である。

【0263】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施態様において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0264】

5.7. 製剤D

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。一実施形態において、医薬組成物は、表6に記載される賦形剤または担体を含む製剤Cである。

【0265】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、希釈剤、界面活性剤、崩壊剤及び滑沢剤から選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0266】

ある特定の実施形態において、希釈剤には、マンニトール（例えば、Mannitol 200）、セルロース（例えば、AVICEL（登録商標）PH101及びAVICEL（登録商標）PH102などの微結晶セルロース）が挙げられるが、これらに限定されな

10

20

30

40

50

い。一実施形態において、希釈剤は、マンニトールである。更に別の実施態様において、希釈剤は、Mannitol 200である。更に別の実施態様において、希釈剤は、セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、微結晶セルロースである。更に別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH101である。また別の実施態様において、希釈剤は、AVICEL（登録商標）PH102である。

【0267】

ある特定の実施形態において、界面活性剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（例えば、Methocel（商標）K3）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、界面活性剤は、Methocel（商標）K3である。

【0268】

ある特定の実施形態において、崩壊剤には、カルボキシメチルセルロース（例えば、AC-DISOL（登録商標）などのクロスカルメロースナトリウム）が挙げられるが、これに限定されない。一実施形態において、崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースである。別の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。また別の実施態様において、崩壊剤は、AC-DISOL（登録商標）である。

【0269】

一実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0270】

ある特定の実施形態において、コーティングには、オパドライ（例えば、オパドライイエロー、オパドライホワイト及びオパドライブラウン）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、コーティングは、オパドライである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライイエローである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライホワイトである。別の実施形態において、コーティングは、オパドライブラウンである。

【0271】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、セルロース、HPMC、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0272】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、マンニトール、微結晶セルロース、HPMC、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライでコーティングされる。

【0273】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物Aと、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AVICEL（登録商標）PH102、Methocel（商標）K3、AC-DISOL（登録商標）及びステアリン酸マグネシウムからそれぞれ独立して選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、オパドライホワイト、オパドライイエローまたはオパドライブラウンでコーティングされる。

【0274】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、崩壊剤（複数可）、界面活性剤（複数可）及び滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、コーティングされ得る。

【0275】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール及びステ

10

20

30

40

50

アリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0276】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0277】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0278】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、マンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

10

【0279】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0280】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

20

【0281】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物A、Mannitol 200、AVICEL（登録商標）PH101、AVICEL（登録商標）PH102、AC-DI-SOL（登録商標）、Methocel（商標）K3及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0282】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約50～70重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約1～10重量%の崩壊剤（複数可）、約1～10重量%の界面活性剤（複数可）及び約0.1～2重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

30

【0283】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約61.93重量%の希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約4重量%の崩壊剤（複数可）、約4.5重量%の界面活性剤（複数可）及び約1重量%の滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0284】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～50重量%のセルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～10重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

40

【0285】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約35.93重量%のセルロース、約26重量%のマンニトール、約4重量%のカルボキシメチルセルロース、約4.5重量%のHPMC及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0286】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～50重量%の微結晶セルロース、約20～40重量%のマンニトール、約1～10重量%のカルボキシメチルセルロース、約1～10重量%のHPMC及び約0.1～2

50

重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0287】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約35.93重量%の微結晶セルロース、約26重量%のマンニトール、約4重量%のカルボキシメチルセルロース、約4.5重量%のHPMC及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0288】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約20～40重量%の化合物A、約20～50重量%のAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約20～40重量%のMannitol 200、約1～10重量%のAC-DI-SOL（登録商標）、約1～10重量%のMethocel（商標）K3及び約0.1～2重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0289】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約28.57重量%の化合物A、約35.93重量%のAVICEL（登録商標）PH101またはAVICEL（登録商標）PH102、約26重量%のMannitol 200、約4重量%のAC-DI-SOL（登録商標）、約4.5重量%のMethocel（商標）K3及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0290】

一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約1～10重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約3重量%添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0291】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約100～400mgの希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約7～30mgの崩壊剤（複数可）、約5～30mgの界面活性剤（複数可）及び約0.1～10mgの滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0292】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約216.76mgの希釈剤（複数可）／結合剤（複数可）、約14mgの崩壊剤（複数可）、約15.75mgの界面活性剤（複数可）及び約3.5mgの滑沢剤（複数可）を含む医薬組成物である。

【0293】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約50～200mgの化合物A、約60～240mgのセルロース、約40～180mgのマンニトール、約7～30mgのカルボキシメチルセルロース、約5～30mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び約0.1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0294】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約100mgの化合物A、約125.76mgのセルロース、約91mgのマンニトール、約14mgのカルボキシメチルセルロース、約15.75mgのHPMC及び約3.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0295】

10

20

30

40

50

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 60～240 mg の微結晶セルロース、約 40～180 mg のマンニトール、約 7～30 mg のカルボキシメチルセルロース、約 5～30 mg の HPMC 及び約 0.1～10 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0296】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 100 mg の化合物 A、約 125.76 mg の微結晶セルロース、約 91 mg のマンニトール、約 14 mg のカルボキシメチルセルロース、約 15.75 mg の HPMC 及び約 3.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0297】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 50～200 mg の化合物 A、約 60～240 mg の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 40～180 mg の Mannitol 200、約 7～30 mg の ACDISOL（登録商標）、約 5～30 mg の Methocel（商標）K3 及び約 0.1～10 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0298】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約 100 mg の化合物 A、約 125.76 mg の AVICEL（登録商標）PH101 または AVICEL（登録商標）PH102、約 91 mg の Mannitol 200、約 14 mg の ACDISOL（登録商標）、約 15.75 mg の Methocel（商標）K3 及び約 3.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物である。

【0299】

一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加されるコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加される、オパドライを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 5～20 mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。一実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mg（重量）添加される、オパドライイエロー、オパドライホワイトまたはオパドライブラウンを含むコーティングを更に含む。

【0300】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、製剤 D の単一単位剤形である。特定の実施形態において、単一単位剤形は、30 mg、100 mg または 200 mg の錠剤である。

【0301】

1つのそのような実施形態において、化合物 A は、化合物 1 である。別の実施形態において、化合物 A は、化合物 1 の薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、化合物 A は、化合物 1 の固体形態である。

【0302】

5. 8. 使用方法

化合物 A の医薬組成物及び剤形は、動物またはヒトの病態を治療、予防または改善する医薬品として有用である。化合物 A は、プロテインキナーゼ、特に JNK1 及び／または JNK2 に対して活性である。したがって、本明細書にて提供されるのは、以下に記載される疾患の治療または予防を含む、化合物 A の医薬組成物、剤形及び塩の多くの使用である。本明細書にて提供される方法は、必要とする対象に化合物 A の医薬組成物及び剤形を投与することを含む。一態様において、本明細書にて提供されるのは、キナーゼを発現している細胞において当該キナーゼを阻害する方法であり、この方法は、当該細胞を有効量の化合物 A の医薬組成物及び剤形に接触させることを含む。一実施形態において、キナーゼは、JNK1、JNK2 またはその変異体もしくはアイソフォームまたはこれらの組み

10

20

30

40

50

合わせである。

【0303】

別の態様において、本明細書にて提供されるのは、間質性肺線維症、全身性強皮症、強皮症、慢性移植腎症、抗体関連型拒絶反応または狼瘡から選択される1つ以上の障害を治療または予防する方法であり、この方法は、必要とする対象に有効量の化合物Aの医薬組成物または剤形を投与することを含む。いくつかのそのような実施形態において、狼瘡は、エリテマトーデス（円板状エリテマトーデスまたは皮膚エリテマトーデス）または全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態において、障害は、肺線維症である。いくつかの実施形態において、肺線維症は、例えば、コンピュータ断層撮影に基づいて確認された通常型間質性肺炎（UIP）のパターンもしくは非特異性間質性肺炎（NSIP）のパターンであるか、または例えば、外科的肺生検に基づいて確認された線維性NSIPもしくはUIPのパターンである。いくつかの実施形態において、肺線維症の基礎疾患は、結合組織疾患を伴う間質性肺疾患、間質性肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、環境性もしくは薬剤性肺線維症またはヘルマンスキー・パドラック症候群である。

10

【0304】

別の態様において、本明細書にて提供されるのは、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞がん及び肝線維症（慢性もしくは反復性アルコール摂取（アルコール性肝炎）、感染症（例えば、HCVなどのウイルス感染）、肝移植または薬物性肝障害（例えば、アセトアミノフェン毒性）と同時発症するもの）などの肝線維化障害を治療または予防するための方法であり、必要とする対象に有効量の化合物Aの医薬組成物または剤形を投与することを含む。いくつかの当該態様において、本明細書にて提供されるのは、糖尿病、または非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変及び肝炎などの肝線維化障害につながるメタボリック症候群を治療または予防するための方法であり、必要とする対象に有効量の化合物Aの医薬組成物または剤形を投与することを含む。

20

【0305】

別の態様において、本明細書にて提供されるのは、JNK1及び／またはJNK2の阻害により治療可能または予防可能な病態を治療または予防するための方法であり、この方法は、必要とする対象に有効量の化合物Aの医薬組成物または剤形を投与することを含む。かかる病態の例には、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、ハンチントン病、肝炎、膵炎、腎炎、多発性硬化症、エリテマトーデス、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、血管形成術後の再狭窄、左心室肥大、心筋梗塞、脳卒中、心臓、肺、消化管、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓及び脳の虚血性損傷、急性または慢性臓器移植拒絶反応、移植のための臓器保全、臓器不全または四肢欠損（例えば、限定するものではないが、虚血再灌流傷害、外傷、重大な身体傷害、自動車事故、圧挫損傷または移植不全に起因するものを含む）、移植片対宿主病、エンドトキシンショック、多臓器不全、乾癬、火、化学物質または放射線への曝露に起因する熱傷、湿疹、皮膚炎、皮膚移植、虚血、手術または外傷に関連する虚血状態（例えば、車両事故、銃創または四肢圧挫）、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病、細菌またはウイルス感染に対する免疫応答、悪液質、血管新生性及び増殖性疾患、固形腫瘍、ならびに結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、脾臓、脳、心臓、頸部、胃、皮膚、腎臓、子宮頸部、血液、喉頭、食道、口腔、咽頭、膀胱、卵巣または子宮などの各種組織のがんが挙げられる。

30

40

【0306】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、JNK1及び／またはJNK2媒介性障害を有する対象の疾患マーカーレベルを調節するための方法であり、この方法は、本明細書に記載の有効量の化合物Aまたは医薬組成物を当該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、JNK1及び／またはJNK2媒介性障害は、肺線維症で

50

ある。いくつかのそのような実施形態において、疾患マーカーの調節は、循環血液、皮膚生検、結腸生検、滑液組織及び／または尿などの対象の生体試料において評価される。そのような実施形態において、疾患マーカーの調節量は、化合物Aの投与前及び投与後の疾患マーカー量の比較により評価される。いくつかの実施形態において、疾患バイオマーカーの調節は、ベースラインと比較した約5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%または約100%の低減である。いくつかの実施形態において、疾患マーカーは、マトリックスメタロプロテイナーゼ7、テネイシンCまたはサーファクタントタンパク質Dのうちの1つ以上のmRNAまたはタンパク質の量である。

【0307】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0308】

5. 9. 投与経路及び用量

化合物Aの医薬組成物及び剤形は、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、貼付剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤及び乳剤などの従来の製剤形態で、経口、局所または非経口により対象に投与することができる。医薬組成物中の化合物Aの有効量は、所望の効果を発揮する量、例えば、経口及び非経口の両投与の単位投与量で、対象の体重1kgあたり約0.005mg〜対象の体重1kgあたり約10mgであり得る。

【0309】

対象に投与される化合物Aの用量は、かなり大幅に変動し、医療関係者の判断に依存し得る。概して、化合物Aは、対象の体重1kgあたり約0.005mg〜対象の体重1kgあたり約10mgの用量で1日1〜4回対象に投与することができるが、当該用量は、対象の年齢、体重及び健康状態ならびに投与形態に応じて適宜変更してよい。一実施形態において、用量は、対象の体重1kgあたり約0.01mg〜対象の体重1kgあたり約5mg、対象の体重1kgあたり約0.05mg〜対象の体重1kgあたり約1mg、対象の体重1kgあたり約0.1mg〜対象の体重1kgあたり約0.75mgまたは対象の体重1kgあたり約0.25mg〜対象の体重1kgあたり約0.5mgである。一実施形態において、1日あたり1回用量が投与される。任意の特定の場合において、化合物Aの投与量は、活性成分の可溶性、使用される製剤及び投与経路などの要因によって決定される。一実施形態において、局所濃縮物の適用は、約0.01〜10μMの細胞内曝露または濃度をもたらす。

【0310】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約0.375mg/日〜約750mg/日、約0.75mg/日〜約375mg/日、約3.75mg/日〜約75mg/日、約7.5mg/日〜約55mg/日または約18mg/日〜約37mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。

【0311】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約1mg/日〜約1200mg/日、約10mg/日〜約1200mg/日、約100mg/日〜約1200mg/日、約400mg/日〜約1200mg/日、約600mg/日〜約1200mg/日、約400mg/日〜約800mg/日、約60mg/日〜約720mg/日、約240mg/日〜約720mg/日または約600mg/日〜約800mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書にて開示される方法は、必要とする対象に、約400mg/日、約600mg/日または約800mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。

【0312】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約10mg/日～約720mg/日、約10mg/日～約480mg/日、約60mg/日～約720mg/日または約240mg/日～約720mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。

【0313】

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約10mg/日、約30mg/日、約60mg/日、約100mg/日、約120mg/日、約240mg/日、約480mg/日、または約720mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約60mg/日、約160mg/日、または約400mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約100mg/日、または約200mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約100mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約200mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、疾患または障害の治療または予防のための方法であり、この方法は、必要とする対象に、約10mg/日、約30mg/日、約60mg/日、約120mg/日、約160mg/日、約200mg/日、約240mg/日、約400mg/日、約480mg/日、または約720mg/日の化合物Aを含む医薬組成物または剤形を投与することを含む。

【0314】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約10mg～約100mg、約1mg～約200mg、約30mg～約200mg、約35mg～約1400mg、約125mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、または約500mg～約1000mgの化合物Aを含む単位剤形である。

【0315】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、約35mg、約50mg、約60mg、約70mg、約100mg、約120mg、約125mg、約140mg、約175mg、約200mg、約240mg、約250mg、約280mg、約350mg、約480mg、約500mg、約560mg、約700mg、約720mg、約750mg、約1000mgまたは約1400mgの化合物Aを含む単位剤形である。

【0316】

別の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、約30mg、約100mgまたは約200mgの化合物Aを含む単位剤形である。

【0317】

化合物Aの医薬組成物及び剤形は、1日1回、2回、3回、4回以上投与することができる。一実施形態において、化合物Aの医薬組成物及び剤形は、1日1回、14日間投与することができる。

【0318】

化合物Aの医薬組成物及び剤形は、便宜上の理由で経口投与することができる。一実施形態において、経口投与される場合、化合物Aの医薬組成物及び剤形は、食事及び水とともに投与される。別の実施形態において、化合物Aの医薬組成物及び剤形（例えば、顆粒

10

20

30

40

50

剤または分散性錠剤）は、水または果汁（例えば、リンゴ果汁またはオレンジ果汁）中に分散させ、懸濁剤として経口投与される。

【0319】

化合物Aの医薬組成物及び剤形はまた、皮内、筋肉内、腹腔内、経皮（*percutaneously*）、静脈内、皮下、経鼻、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮（*transdermally*）、経腸、経粘膜、吸入による投与、または耳、鼻、眼もしくは皮膚への局所的投与が可能である。投与方法は、医療関係者の裁量に委ねられ、一部には、医学的状态の部位により決まり得る。

【0320】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施態様において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0321】

5. 10. 剤形の製造方法

本明細書にて提供される剤形は、いずれの製剤法によっても調製できるが、いずれの方法も、活性成分と、1つ以上の必要な成分を構成する賦形剤とを結合させるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を液体賦形剤もしくは微粉化した固体賦形剤またはその両方と均一に混合（例えば、直接ブレンド）し、次いで、必要であれば、生成物を所望の形態に形成（例えば、ローラー圧縮などの圧密化）することによって調製される。所望により、標準的な水性または非水性技術によって錠剤をコーティングすることができる。

【0322】

本明細書にて提供される剤形は、任意に1つ以上の補助成分とともに、圧縮または成形することによって作製することができる。圧縮錠は、任意に上述の賦形剤及び／または界面活性剤もしくは分散剤と混合した粉末または顆粒などの易流動性形態の活性成分を好適な機械で圧縮することによって作製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成形することによって製造することができる。

【0323】

いくつかの実施形態において、活性成分及び賦形剤は、直接ブレンドされ、そのまま錠剤に圧縮される。直接ブレンドは、圧密化法を使用して製造する際の成分の浮遊粒子によって引き起こされることがある健康への悪影響を低減または排除することができるので、ある特定の場合、圧密化された（例えばローラー圧縮された）剤形よりも直接ブレンドされた剤形のほうが有利であり得る。

【0324】

直接ブレンド製剤は、最終剤形、例えば錠剤に加工する前に、1つのみのブレンドステップ、すなわち活性物質と賦形剤のブレンドステップしか要しないため、ある特定の場合において有利であり得る。これにより、浮遊粒子または浮遊塵埃の生成を最小に抑えることができる。一方、ローラー圧縮法は塵埃を生成しやすい。ローラー圧縮法では、多くの場合、更なる加工のために、圧密化された材料をより小さな粒子に粉砕する。粉砕作業は、製造におけるこのステップの目的が材料の粒径を小さくすることであるため、かなりの量の浮遊粒子を生成し得る。次いで、粉砕された材料は、他の成分とブレンドされ、最終剤形に製造される。

【0325】

特定の活性成分、特に溶解性の低い化合物については、活性成分の溶解率を上げる一助とするために、活性成分の粒径を微粉末まで減じさせる。溶解率の向上は、活性成分を胃腸管で効率的に吸収させるのに必要であることが多い。しかしながら、微粉末を直接ブレンドして錠剤に圧縮する場合、賦形剤は、好ましくは、成分を直接ブレンド法に適したものにする特定の特性を付与する必要がある。このような特性の例には、許容可能な流動特性が挙げられるが、これに限定されない。したがって、一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、得られる混合物を直接ブレンド法に適したものにする特性、例えば、

良好な流動特性を付与することができる賦形剤の使用、及び当該賦形剤を含む組成物である。

【0326】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、本明細書に記載の組成物を調製するための方法であり、この方法は、(i) 所望量の化合物A及び所望量の賦形剤の第1の部分を秤量することと、(ii) 界面活性剤(複数可)の水溶液を調製することと、(iii) 界面活性剤(複数可)は含めずに、化合物Aと賦形剤の第1の部分との混合物をふるいに通すことと、(iv) 化合物Aと、界面活性剤(複数可)の水溶液と、賦形剤の第1の部分とを混合またはブレンドすることと、(v) 混合物を乾燥させることと、(vi) 賦形剤の第2の部分をふるいに通すことと、(vii) ステップ(v)の混合物と賦形剤の第2の部分とを混合またはブレンドすることと、(viii) 所望量の滑沢剤を秤量することと、(ix) 滑沢剤をふるいに通すことと、(x) ステップ(vii)の混合物と滑沢剤とを混合またはブレンドすることと、(xi) ステップ(x)の混合物を圧縮することと、(ix) 圧縮した混合物をコーティング剤でコーティングすることとを含む。一実施形態において、化合物Aと、賦形剤と、滑沢剤との混合物は錠剤の形態に圧縮される。一実施形態において、ふるいは、18メッシュのふるいである。別の実施形態において、ふるいは、1000 μm ふるいである。一実施形態において、ふるいは、20メッシュのふるいである。別の実施形態において、ふるいは、841 μm ふるいである。一実施形態において、ふるいは、30メッシュのふるいである。別の実施形態において、ふるいは、595 μm ふるいである。

10

20

【0327】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0328】

5. 11. 溶解プロファイル

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、0.1 NのHCl水溶液、0.01 NのHCl水溶液または約pH 4.5の緩衝水溶液中で、化合物Aの約A00%が約10~20分、約30~40分、約50~60分、約70~80分、約90~100分または約110~120分で放出される溶解性プロファイルを有する。

30

【0329】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、0.1 NのHCl水溶液中で化合物Aの約50%が約5~10分で放出される溶解性プロファイルを有する。

【0330】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、0.1 NのHCl水溶液中で化合物Aの約50%が約8分で放出される溶解性プロファイルを有する。

【0331】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、0.01 NのHCl水溶液中で化合物Aの約50%が約1~5分で放出される溶解性プロファイルを有する。

40

【0332】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、0.01 NのHCl水溶液中で化合物Aの約50%が約3分で放出される溶解性プロファイルを有する。

【0333】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、pH約4.5の緩衝水溶液中で化合物Aの約50%が約10~15分で放出される溶解性プロフ

50

ファイル有する。

【0334】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される化合物Aを含む錠剤は、pH約4.5の緩衝水溶液中で化合物Aの約50%が約12分で放出される溶解性プロファイル有する。

【0335】

1つのそのような実施形態において、化合物Aは、化合物1である。別の実施形態において、化合物Aは、化合物1の薬学的に許容される塩である。更に別の実施態様において、化合物Aは、化合物1の固体形態である。

【0336】

10

5. 12. 化合物1の塩

更に、本明細書にて提供されるのは、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩（トシル酸塩）、メタン硫酸塩（メシル酸塩）、ベンゼン硫酸塩（ベシル酸塩）、フマル酸塩及びクエン酸塩を含む、化合物1の薬学的に許容される塩である。

【0337】

ある特定の実施形態において、化合物Aの医薬組成物及び剤形は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩（トシル酸塩）、メタン硫酸塩（メシル酸塩）、ベンゼン硫酸塩（ベシル酸塩）、フマル酸塩及びクエン酸塩を含む、化合物1の1つ以上の薬学的に許容される塩を含む。

20

【0338】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される使用法は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩（トシル酸塩）、メタン硫酸塩（メシル酸塩）、ベンゼン硫酸塩（ベシル酸塩）、フマル酸塩及びクエン酸塩を含む、化合物1の1つ以上の薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0339】

本明細書にて提供される塩（例えば、化合物1のHCl塩、H₂SO₄塩、H₃PO₄塩、L-酒石酸塩、L-乳酸塩、L-リンゴ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩及びフマル酸塩）は、限定するものではないが、単結晶X線回折、X線粉末回折（XRPD）、顕微鏡法（例えば、走査型電子顕微鏡法（SEM）、偏光顕微鏡法（PLM）及びホットステージ顕微鏡法）、熱分析（例えば、示差走査熱量測定法（DSC）、動的水蒸気吸着法（DVS）、熱重量分析（TGA）、分光法（例えば、赤外線、ラマン及び固体核磁気共鳴）、超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）、及びプロトン核磁気共鳴（¹H NMR）スペクトルを含む、当業者に知られている多くの方法を使用して特性評価を行うことができる。本明細書にて提供される塩の粒径及び粒径分布は、レーザー光散乱法などの従来の方法によって決定することができる。

30

【0340】

X線粉末回折パターンのピークの数値は、機器ごとまたは試料ごとにわずかに変動し得るため、引用される値は絶対的なものではなく、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ などの許容されるばらつきがあるものとして解釈されるべきであることを理解されたい（United States Pharmacopoeia, page 2228（2003）参照）。

40

【0341】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1の塩を作製するための蒸発法であり、この方法は、1）化合物1を溶媒中に溶解して溶液を得ることと、2）酸性対イオンを添加することと、3）溶液を蒸発させて固体を得ることと、4）固体を回収することとを含む。ある特定の実施形態において、溶媒は、ACN、EtOH、EtOAc、ヘキサン、IPA、MeOAc、MTBE、MeNO₂またはアセトンである。ある特定の実施形態において、酸性対イオンは、HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、L-酒石酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、クエン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、メ

50

タンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはフマル酸により提供される。

【0342】

5. 13. 化合物1のHCl塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のHCl塩である。ある特定の実施形態において、HCl塩は、7つの異なる形態を有する。

【0343】

ある特定の実施形態において、HCl塩は、化合物1及びHClを含む溶液の蒸発により調製される。ある特定の実施形態において、HCl塩は、EtOH/IPA、IPA、EtOAc、アセトンまたは水中に化合物1及びHClを含む溶液の蒸発により調製される。

10

【0344】

一実施形態において、HCl塩の形態1は、ACN中に化合物1及びHClを含む溶液の蒸発、SGF中への懸濁または水分への曝露により調製された水和物である。

【0345】

一実施形態において、HCl塩の形態2は、水を含有し、EtOH/IPAまたはIPA中に化合物1及びHClを含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、HCl塩の形態2は、水分に曝露したとき水和物（HCl塩の形態1）に変換され、水に懸濁したとき水和物（HCl塩の形態7）に変換される。

【0346】

一実施形態において、HCl塩の形態3は、EtOAc中に化合物1及びHClを含む溶液の蒸発により調製される。

20

【0347】

一実施形態において、HCl塩の形態4は、アセトン中に化合物1及びHClを含む溶液の蒸発により調製される。

【0348】

一実施形態において、HCl塩の形態5は、HCl塩の形態2を180℃まで加熱することにより調製される。一実施形態において、HCl塩の形態5は、水分に曝露したとき、水和物（HCl塩の形態1）に変換される。

【0349】

一実施形態において、HCl塩の形態6は、脱水和物である。一実施形態において、HCl塩の形態6は、HCl塩の形態2を220℃まで加熱することにより調製される。一実施形態において、HCl塩の形態6は、水分に曝露したとき、水和物（HCl塩の形態1）に変換される。

30

【0350】

一実施形態において、HCl塩の形態7は、水和物である。一実施形態において、HCl塩の形態7は、HCl塩の形態1を周囲温度で水に懸濁することにより調製される。

【0351】

一実施形態において、HCl塩は、固体である。一実施形態において、HCl塩は、結晶性である。一実施形態において、HCl塩は、無水である。一実施形態において、HCl塩は、吸湿性である。別の実施形態において、HCl塩は、水和物である。別の実施形態において、HCl塩の形態1は、一水和物である。

40

【0352】

一実施形態において、HCl塩の形態2は、図34に示される代表的なTGAサーモグラムに実質的に相当するTGAサーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、HCl塩の形態2は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約25℃～約119.9℃で試料の総質量のうち約2.82%の総質量減少を含むTGAサーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、HCl塩の形態2は、ほぼ周囲温度から約300℃に加熱したとき、その総質量の約2.82%を失う。

【0353】

一実施形態において、HCl塩の形態2は、約25℃から約300℃に加熱したとき、

50

163. 0℃での吸熱事象を含む、図34に示されるDSCサーモグラムを有する。一実施形態において、DSCサーモグラムは、約25℃から約300℃に加熱したとき、約220℃の開始温度を有する融解分解事象を更に含む。

【0354】

一実施形態において、HCl塩の形態2は、図41に示されるDVS等温線プロットを実質的に有する。

【0355】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態1～4は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態1～4は、図6に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

10

【0356】

一実施形態において、HCl塩の形態1～4は、図7に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0357】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態1は、図75に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl塩の形態1は、図75に示されるように、約5.5、7.5、9.0、9.7、11.2、13.1、13.9、15.9、16.5、17.2、17.3、18.3、19.6、19.8、21.7、22.0、22.9、23.7、24.6、24.9、25.9、26.4、27.3、27.7、28.2、28.5、29.9、30.6、31.0、31.2、31.7、32.0、32.6、33.0、33.4、33.7、34.2、36.3、37.8または38.8°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl塩の形態1は、約5.5、11.2、17.2、17.3、18.3、19.6、21.7または23.7°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態1は、約5.5、13.1、18.3、19.6または21.7°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態1は、表32に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39または40の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

20

30

【0358】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態2は、図76に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl塩の形態2は、図76に示されるように、約5.37、7.92、9.23、9.53、11.95、12.40、12.61、13.09、14.90、15.69、16.52、17.92、18.17、18.64、18.94、20.54、20.69、20.93、21.36、21.69、22.05、22.80、23.55、24.28、24.71、25.09、25.25、25.78、25.99、27.02、28.42、28.87、29.63、30.74、31.58、31.87、32.33、32.76、33.35、34.02、35.10、36.06、36.61、37.00、37.86、38.10、39.16または39.92°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl塩の形態2は、約7.92、9.23、18.64、18.94、20.69、25.25、27.02または29.63°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl

40

50

塩の形態 2 は、約 7.92、9.23、18.94、20.69 または 29.63° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 2 は、約 7.92、9.23、11.95、12.40 または 18.94° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 2 は、表 33 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47 または 48 の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。

【0359】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl 塩の形態 3 は、例えば、X 線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、図 77 に示される X 線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、図 77 に示されるように、約 5.71、9.48、9.85、11.34、13.24、14.10、16.75、17.86、18.44、19.67、21.82、23.10、23.84、25.03、26.04、27.81、30.65、31.83 または 38.91° の 2θ に 1 つ以上の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、約 5.71、9.85、11.34、13.24、16.75、18.44、19.67 または 21.82° の 2θ に 1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、約 5.71、11.34、13.24、16.75 または 18.44° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、約 5.71、9.48、11.34、13.24 または 18.44° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 3 は、表 34 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 または 19 の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。

【0360】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl 塩の形態 4 は、例えば、X 線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、図 78 に示される X 線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、図 78 に示されるように、約 5.65、5.73、7.50、9.31、9.77、11.38、13.77、14.23、16.20、17.16、17.54、18.16、18.69、19.06、20.56、21.65、21.75、22.10、22.65、23.05、24.04、26.18、28.30、28.45、28.70、29.59、30.90、32.47 または 35.63° の 2θ に 1 つ以上の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、約 5.65、5.73、9.77、11.38、13.77、17.16、21.65 または 29.59° の 2θ に 1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、約 5.65、5.73、9.77、11.38 または 13.77° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、約 5.65、9.77、11.38、13.77 または 21.65° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl 塩の形態 4 は、表 35 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28 または 29 の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。

【0361】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態5は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態5は、図79に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl塩の形態5は、図79に示されるように、約5.63、6.29、7.61、8.45、9.74、10.76、11.27、12.23、12.59、13.16、14.02、14.63、15.97、16.63、16.92、17.35、17.74、18.40、18.69、19.10、19.66、21.80、22.63、23.05、23.80、24.58、24.98、25.94、26.51、27.78、28.25、28.57、30.62、31.38、31.78、32.61、33.01、33.40、35.40、37.88または38.82°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl塩の形態5は、約5.63、17.35、18.40、18.69、19.66、21.80、23.80または25.94°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態5は、約5.63、18.69、19.66、21.80または23.80°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態5は、約5.63、8.45、10.76、14.63または21.80°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態5は、表36に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40または41の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0362】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態6は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態6は、図80に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、HCl塩の形態6は、図80に示されるように、約5.58、7.61、8.27、9.13、9.74、11.19、13.14、13.99、15.91、16.65、16.87、17.33、18.38、19.67、19.92、21.79、21.99、23.03、23.32、23.77、24.66、24.97、25.33、25.92、26.52、27.38、27.76、28.24、28.54、30.62、31.34、31.74、32.63、33.04、33.47、36.38、37.83または38.79°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl塩の形態6は、約5.58、11.19、13.14、17.33、18.38、19.67、21.79または23.77°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態6は、約5.58、17.33、18.38、19.67または21.79°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態6は、約5.58、8.27、18.38、19.67または21.79°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態6は、表37に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37または38の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0363】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、HCl塩の形態7は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、HCl塩の形態7は、図81に示されるX線粉末回折パターンを実

質的に有する。一実施形態において、HCl塩の形態7は、図81に示されるように、約5.54、7.61、8.95、9.85、11.14、12.86、14.14、15.77、16.83、17.29、17.51、18.04、18.33、18.69、19.82、21.94、23.05、23.90、28.28、30.66、32.02または38.98°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、HCl塩の形態7は、約5.54、7.61、11.14、18.04、19.82、21.94、23.05または38.98°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態7は、約5.54、7.61、18.04、19.82または23.05°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態7は、約5.54、7.61、8.95、12.86または18.04°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、HCl塩の形態7は、表38に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21または22の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

10

【0364】

5.14. 化合物1のH₂SO₄塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のH₂SO₄塩である。ある特定の実施形態において、H₂SO₄塩は、3つの異なる形態を有する。

【0365】

20

一実施形態において、H₂SO₄塩の形態1は、ACN、IPAまたはEtOAc中に化合物1及びH₂SO₄を含む溶液の蒸発により調製される。

【0366】

一実施形態において、H₂SO₄塩の形態2は、アセトン中に化合物1及びH₂SO₄を含む溶液の蒸発により調製される。

【0367】

一実施形態において、H₂SO₄塩の形態3は、形態1を80℃及び75%相対湿度で保存することにより調製される。一実施形態において、H₂SO₄塩の形態3は、形態1を80℃及び75%相対湿度で2週間保存することにより調製される。

【0368】

30

一実施形態において、H₂SO₄塩は、固体である。一実施形態において、H₂SO₄塩は、結晶性である。一実施形態において、H₂SO₄塩は、無水である。一実施形態において、H₂SO₄塩は、吸湿性である。別の実施形態において、H₂SO₄塩は、水和物である。

【0369】

ある特定の実施形態において、H₂SO₄塩は、蒸発により調製される。一実施形態において、H₂SO₄塩は、ACN、IPA、EtOAcまたはアセトン中に化合物1及びH₂SO₄を含む溶液の蒸発により調製される。

【0370】

40

一実施形態において、H₂SO₄塩の形態1は、図35に示される代表的なTGAサーモグラムに実質的に相当するTGAサーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、H₂SO₄の形態1の塩は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約25℃～約119.9℃で試料の総質量のうち約0.28%の総質量減少を含むTGAサーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、H₂SO₄塩の形態1は、ほぼ周囲温度から約300℃に加熱したとき、その総質量の約0.28%を失う。

【0371】

一実施形態において、H₂SO₄塩の形態1は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約86.0℃～88.4℃でのT_g様事象を含む、図35に示されるDSCサーモグラムを有する。一実施形態において、DSCサーモグラムは、約25℃から約300℃に加熱したとき、約235℃の開始温度を有する融解分解事象を更に含む。

50

【0372】

一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、図43に示されるDVS等温線プロットを実質的に有する。

【0373】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_2SO_4 塩の形態1～3は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1～2は、図8に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態3は、図84に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0374】

一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1～2は、図9に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0375】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_2SO_4 塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、図82に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、図82に示されるように、約5.40、5.66、9.02、10.74、14.78、16.16、16.65、17.65、18.18、18.69、19.67、20.50、21.62、22.28、22.75、24.13、24.57、24.88、25.42、26.55、28.49、29.17、29.88、31.29、32.15、32.66、33.21、34.02、35.78、36.86、37.43、38.27または39.64°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、約5.40、10.74、18.18、18.69、21.62、22.28、22.75または26.55°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、約5.40、18.18、18.69、21.62または22.28°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、約5.40、10.74、18.18、18.69または22.28°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態1は、表39に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39または40の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0376】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_2SO_4 塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態2は、図83に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態2は、図83に示されるように、約5.63、5.67、15.25、16.08、17.87、18.57、21.83、22.24、22.75、25.90、26.53または27.18°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態2は、約5.63、5.67、15.25、16.08、17.87、18.57、22.24または22.75°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態2は、約5.63、5.67、17.87、18.57または22.75°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態2は、約5.63、11.30、15.25、17.87または18.57°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別

の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 2 は、表 40 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。

【0377】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、例えば、X 線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、図 84 に示される X 線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、図 84 に示されるように、約 5.60、10.68、11.22、12.41、13.81、15.11、15.96、16.86、17.67、18.10、18.48、18.78、19.15、21.53、22.10、22.38、22.61、23.65、24.56、25.22、25.85、26.27、27.24、33.38、34.20 または 37.96° の 2θ に 1 つ以上の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、約 5.60、17.67、11.22、22.38、15.11、18.10、22.61、22.10、27.24、10.68、18.48 または 15.96 の 2θ に 1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、約 5.60、17.67、11.22、22.38 または 15.11° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 2 は、約 5.60、11.22、15.11、15.96、17.67 または 19.15° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_2SO_4 塩の形態 3 は、表 41 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 または 26 の特徴的な X 線粉末回折ピークを有する。

【0378】

5.15. 化合物 1 の H_3PO_4 塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、 H_3PO_4 塩である。

【0379】

一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、固体である。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、結晶性である。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、無水である。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、吸水性でない。

【0380】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される H_3PO_4 塩は、化合物 1 及び H_3PO_4 を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、ACN、IPA、EtOAc またはアセトン中に化合物 1 及び H_3PO_4 を含む溶液の蒸発により調製される。

【0381】

一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図 36 に示される代表的な TGA サーモグラムに実質的に相当する TGA サーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、 H_3PO_4 塩は、約 25°C から約 300°C に加熱したとき、約 25°C ~ 約 119.9°C で試料の総質量のうち約 0.25% の総質量減少を含む TGA サーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、 H_3PO_4 塩は、ほぼ周囲温度から約 300°C に加熱したとき、その総質量の約 0.25% を失う。

【0382】

一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、約 25°C から約 300°C に加熱したとき、約 169.9°C の開始温度を有する脱水事象を含む、図 36 に示される DSC サーモグラムを有する。一実施形態において、DSC サーモグラムは、約 25°C から約 300°C に加熱したとき、約 238.3°C の開始温度を有する融解分解事象を更に含む。

【0383】

一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図 45 に示される DVS 等温線プロットを実質

的に有する。。

【0384】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_3PO_4 塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図10に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0385】

一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図11に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0386】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、 H_3PO_4 塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図85に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、 H_3PO_4 塩は、図85に示されるように、約5.58、5.73、11.30、15.27、16.07、16.37、16.95、17.46、17.72、18.37、20.64、20.98、21.73、22.34、22.66、23.31、23.65、24.14、25.88、26.42、28.10、28.39、29.89、30.38、30.88、31.35、33.13、34.32、35.08、35.91、37.43または38.89°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、 H_3PO_4 塩は、約5.58、5.73、11.30、15.27、16.95、23.65、25.88または28.39°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_3PO_4 塩は、約5.58、5.73、11.30、15.27または28.39°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、 H_3PO_4 塩は、表50に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31または32の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0387】

5.16. 化合物1のL-酒石酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のL-酒石酸塩である。

【0388】

一実施形態において、L-酒石酸塩は、固体である。一実施形態において、L-酒石酸塩は、結晶性である。一実施形態において、L-酒石酸塩は、わずかに吸湿性である。別の実施形態において、L-酒石酸塩は、水和物である。別の実施形態において、L-酒石酸塩は、二水和物である。別の実施形態において、L-酒石酸塩は、ヘミ酒石酸二水和物である。

【0389】

ある特定の実施形態において、L-酒石酸塩は、化合物1及びL-酒石酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、L-酒石酸塩は、ACN、IPA、EtOAcまたはアセトン中に化合物1及びL-酒石酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0390】

一実施形態において、化合物1とL-酒石酸の化学量論比は、L-酒石酸塩で約2:1である。

【0391】

一実施形態において、L-酒石酸塩は、図37に示される代表的なTGAサーモグラムに実質的に相当するTGAサーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、L-酒石酸塩は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約25℃～約119.9℃で試料の総質量のうち約3.97%の総質量減少を含むTGAサーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、L-酒石酸塩は、ほぼ周囲温度から約300℃に加熱した

とき、その総質量の約 3.97% を失う。

【0392】

一実施形態において、L-酒石酸塩は、約 25℃ から約 300℃ に加熱したとき、約 89.5℃ の開始温度を有する脱水事象を含む、図 37 に示される DSC サーモグラムを有する。一実施形態において、DSC サーモグラムは、約 25℃ から約 300℃ に加熱したとき、約 201.5℃ の開始温度を有する融解分解事象を更に含む。

【0393】

一実施形態において、L-酒石酸塩は、図 47 に示される DVS 等温線プロットを実質的に有する。

【0394】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-酒石酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-酒石酸塩は、図 2 に示される X線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0395】

一実施形態において、L-酒石酸塩は、図 13 に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0396】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-酒石酸塩の形態 1 は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、図 88 に示される X線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、図 88 に示されるように、約 6.04、9.47、12.14、13.73、14.57、15.19、16.19、16.68、17.30、18.27、19.98、20.31、21.14、22.08、22.75、23.21、23.84、24.33、25.92、26.51、27.09、27.75、28.44、29.52、31.15、31.83、32.73、33.31、34.99、35.55、36.80、37.25、37.77 または 38.41° の 2θ に 1 つ以上の特徴的な X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、約 6.04、16.19、16.68、17.30、19.98、20.31、23.21 または 24.33° の 2θ に 1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの特徴的な X線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、約 6.04、16.19、16.68、19.98 または 24.33° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、約 6.04、12.14、16.19、18.27 または 24.33° の 2θ に 1、2、3、4 または 5 つの特徴的な X線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態 1 は、表 51 に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33 または 34 の特徴的な X線粉末回折ピークを有する。

【0397】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-酒石酸塩の形態 2 は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-酒石酸塩の形態 2 は、図 89 に示される X線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、L-酒石酸塩の形態 2 は、図 89 に示されるように、約 5.02、6.29、6.46、9.71、12.47、12.63、15.21、16.51、16.56、17.23、18.82、20.72、22.49、22.71、24.04、24.86、24.95、27.08、28.25、29.30、30.78、31.16、31.30、33.13、33.96、34.36、34.87、35.03、35.14、35.29、36.36 または 36.58° の 2θ に

1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、L-酒石酸塩の形態2は、約6.29、6.46、12.63、16.51、17.23、20.72、24.04または24.95°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態2は、約6.29、6.46、16.51、20.72または24.04°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態2は、約6.29、12.63、16.51、18.82または24.95°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-酒石酸塩の形態2は、表52に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31または32の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

10

【0398】

5. 17. 化合物1のL-乳酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のL-乳酸塩である。ある特定の実施形態において、L-乳酸塩は、2つの異なる形態を有する。

【0399】

ある特定の実施形態において、L-乳酸塩は、化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、L-乳酸塩は、ヘキサンまたはEtOAc中に化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製される。

20

【0400】

一実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、ヘキサン中に化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、EtOAc中に化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0401】

一実施形態において、L-乳酸塩は、固体である。一実施形態において、L-乳酸塩は、結晶性である。一実施形態において、L-乳酸塩は、中程度の吸湿性である。別の実施形態において、L-乳酸塩は、水和物である。

【0402】

一実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、図39に示される代表的なTGAサーモグラムに実質的に相当するTGAサーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約25℃～約119.9℃で試料の総質量のうち約1.74%の総質量減少を含むTGAサーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、ほぼ周囲温度から約300℃に加熱したとき、その総質量の約1.74%を失う。

30

【0403】

一実施形態において、L-酒石酸塩の形態2は、約25℃から約300℃に加熱したとき、約76.5℃の開始温度を有する脱水事象を含む、図39に示されるDSCサーモグラムを有する。一実施形態において、DSCサーモグラムは、約25℃から約300℃に加熱したとき、約145.3℃の開始温度を有する融解分解事象を更に含む。

40

【0404】

一実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、図52に示されるDVS等温線プロットを実質的に有する。

【0405】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-乳酸塩の形態1～2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-乳酸塩の形態1～2は、図16に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0406】

一実施形態において、L-乳酸塩の形態1～2は、図17に示されるラマンスペクトル

50

を実質的に有する。

【0407】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-乳酸塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、図86に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、図86に示されるように、約5.77、7.93、9.57、9.81、10.01、11.69、12.09、12.81、13.72、14.39、14.66、16.10、16.89、17.19、17.70、18.89、19.20、19.54、19.72、20.16、20.43、20.96、21.55、21.84、23.12、24.22、24.67、24.92、25.21、26.19、27.06、28.55、29.20、30.43、32.82、34.36または36.29°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、約5.77、9.57、9.81、16.10、18.89、19.54、20.16または24.22°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、約5.77、9.57、16.10、19.54または20.16°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、約5.77、7.93、16.10、20.16または24.22°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態1は、表53に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36または37の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0408】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-乳酸塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、図87に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、図87に示されるように、約9.69、10.23、12.14、12.74、13.29、13.51、15.62、16.05、16.29、16.87、17.02、17.55、18.00、18.51、18.97、19.47、20.41、20.98、21.45、22.39、22.64、23.08、23.50、23.84、24.03、24.46、24.88、25.21、26.42、26.86、27.24、27.77、28.23、28.53、30.47、31.04、31.58、32.44、33.93、35.53、36.58、37.11または38.68°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、約9.69、10.23、13.29、17.02、18.51、18.97、19.47または20.41°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、約10.23、17.02、18.97、19.47または20.41°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、約9.69、10.23、13.29、17.02または18.97°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-乳酸塩の形態2は、表54に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42または43の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0409】

5.18. 化合物1のL-リング酸塩

10

20

30

40

50

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物 1 の L-リング酸塩である。ある特定の実施形態において、L-リング酸塩は、4つの異なる形態を有する。

【0410】

一実施形態において、L-リング酸塩は、固体である。一実施形態において、L-リング酸塩は、結晶性である。一実施形態において、L-リング酸塩は、吸湿性である。別の実施形態において、L-リング酸塩は、水和物である。

【0411】

ある特定の実施形態において、L-リング酸塩は、化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、L-リング酸塩は、ACN、IPA、EtOAc またはアセトン中に化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。

10

【0412】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 1 は、ACN 中に化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0413】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 2 は、MeNO₂ 中に化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0414】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 3 は、EtOAc 中に化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。

20

【0415】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 4 は、IPA 中に化合物 1 及び L-リング酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0416】

一実施形態において、化合物 1 と L-リング酸の化学量論比は、L-リング酸塩で約 1 : 1 である。

【0417】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 2 は、図 38 に示される代表的な TGA サーモグラムに実質的に相当する TGA サーモグラムを有する。ある特定の実施形態において、L-リング酸塩は、約 25 °C から約 300 °C に加熱したとき、約 25 °C ~ 約 94.8 °C で試料の総質量のうち約 1.21 % の総質量減少を含む TGA サーモグラムを示す。したがって、ある特定の実施形態において、L-リング酸塩は、ほぼ周囲温度から約 300 °C に加熱したとき、その総質量の約 1.21 % を失う。

30

【0418】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 2 は、約 25 °C から約 300 °C に加熱したとき、約 94.8 °C の開始温度を有する脱水事象を含む、図 38 に示される DSC サーモグラムを有する。一実施形態において、DSC サーモグラムは、約 25 °C から約 300 °C に加熱したとき、約 100.8 の開始温度を有する固体-固体転移事象を更に含む。

【0419】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 2 は、図 50 に示される DVS 等温線プロットを実質的に有する。

40

【0420】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-リング酸塩の形態 1 ~ 4 は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-リング酸塩の形態 1 ~ 4 は、図 18 に示される X線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0421】

一実施形態において、L-リング酸塩の形態 1 ~ 4 は、図 19 に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0422】

50

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、Lーリング酸塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態1は、図90に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態1は、図90に示されるように、約5.52、11.12、15.86または17.18°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態1は、約5.52、11.12、15.86または17.18°の2θに1、2、3または4つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態1は、表55に示されるように、1、2、3または4つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

10

【0423】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、Lーリング酸塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、図91に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、図91に示されるように、約5.48、6.15、7.56、8.50、8.99、9.50、11.08、12.21、12.97、15.23、16.09、17.16、17.50、18.01、18.48、19.21、19.69、20.38、21.09、21.75、22.47、22.72、23.70、24.44、24.96、25.23、25.80、26.20、26.51、27.78、28.41、30.01、30.41、32.95、34.90、35.28、35.91、36.41または37.63°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、約5.48、6.15、7.56、12.97、15.23、17.16、18.48または21.09°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、約5.48、6.15、7.56、18.48または21.09°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、約5.48、6.15、7.56、15.23または21.09°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態2は、表56に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38または39の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

20

30

【0424】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、Lーリング酸塩の形態3は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、図92に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、図92に示されるように、約4.89、5.49、7.25、11.74、12.39、15.76、16.34、16.73、19.79、20.54または21.23°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、約4.89、5.49、7.25、11.74、12.39、15.76、16.73または20.54°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、約4.89、5.49、7.25、15.76または20.54°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、約4.89、5.49、7.25、11.74または15.76°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、Lーリング酸塩の形態3は、表57に示されるように、1、2、3、4、5、

40

50

6、7、8、9、10または11の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0425】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、L-リンド酸塩の形態4は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、図93に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、図93に示されるように、約5.91、8.34、10.45、10.91、12.67、13.10、13.48、15.34、16.71、17.49、17.89、18.22、18.72、18.95、19.41、19.84、20.21、20.77、21.22、21.62、21.91、22.60、23.99、24.56、25.03、26.20、27.19、27.52、28.45、29.19、29.60、29.96、30.24、30.99、31.61、34.44、35.66、36.10、36.86、37.19、37.83、38.58または39.05°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、約5.91、10.91、18.22、18.72、20.77、21.22、21.91または26.20°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、約5.91、10.91、18.72、20.77または21.22°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、約5.91、10.91、12.67、18.72または20.77°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、L-リンド酸塩の形態4は、表58に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42または43の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0426】

5.19. 化合物1のクエン酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のクエン酸塩である。

【0427】

一実施形態において、クエン酸塩は、固体である。一実施形態において、クエン酸塩は、非晶質である。

【0428】

ある特定の実施形態において、クエン酸塩は、MTBE、MeNO₂、ヘキサンまたはMeOAc中に化合物1及びクエン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0429】

一実施形態において、化合物1のクエン酸の化学量論比は、クエン酸塩で約1:1である。

【0430】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、クエン酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、クエン酸塩は、図20に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0431】

一実施形態において、クエン酸塩は、図21に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0432】

5.20. 化合物1のコハク酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のコハク酸塩である。ある特定の実施形態において、コハク酸塩は、3つの異なる形態を有する。

【0433】

一実施形態において、コハク酸塩は、固体である。一実施形態において、コハク酸塩は、結晶性である。

【0434】

ある特定の実施形態において、コハク酸塩は、化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、コハク酸塩は、ACN、IPA、EtOAcまたはアセトン中に化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0435】

一実施形態において、コハク酸塩の形態1は、ACNまたはEtOH中に化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、コハク酸塩の形態2は、EtOAc中に化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製される。

10

【0436】

ある特定の実施形態において、固体形態、例えば、コハク酸塩の形態1～2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、コハク酸塩の形態1～2は、図22に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0437】

一実施形態において、コハク酸塩の形態1～2は、図23に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0438】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、コハク酸塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、コハク酸塩の形態1は、図94に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、コハク酸塩の形態1は、図94に示されるように、約5.86、8.43、11.07、11.79、12.67、13.55、13.69、14.47、16.84、17.38、17.74、18.77、18.97、19.22、20.59、21.11、21.33、21.43、21.83、21.90、22.23、22.78、23.74、23.97、24.84、25.12、26.29、27.42、28.10、28.20、28.39、28.88、29.35、29.57、29.82、30.88、31.61、33.87、34.33、35.36、39.11または39.85°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、コハク酸塩の形態1は、約5.86、11.79、17.74、18.77、21.90、23.74、26.29または31.61°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態1は、約5.86、11.79、23.74、26.29または31.61°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態1は、約5.86、11.79、13.69、21.33または23.74°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態1は、表59に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41または42の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

20

30

40

【0439】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、コハク酸塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、コハク酸塩の形態2は、図95に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、コハク酸塩の形態2は、図95に示されるように、約5.69、5.90、6.18、11.02、16.48、17.31、18.49、20.99、22.30、23.16、29.01または30.85°の2θに1つ

50

以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、コハク酸塩の形態2は、約5.69、5.90、6.18、11.02、16.48、18.49、20.99または30.85°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態2は、約5.69、5.90、6.18、18.49または20.99°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態2は、約5.69、6.18、11.02、18.49または20.99°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、コハク酸塩の形態2は、表60に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

10

【0440】**5.21. 化合物1のトシル酸塩**

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のトシル酸塩である。ある特定の実施形態において、トシル酸塩は、3つの異なる形態を有する。

【0441】

一実施形態において、トシル酸塩は、固体である。一実施形態において、トシル酸塩は、結晶性である。

【0442】

ある特定の実施形態において、トシル酸塩は、化合物1及びp-トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、トシル酸塩は、ACN、IPA、EtOAcまたはアセトン中に化合物1及びp-トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

20

【0443】

一実施形態において、トシル酸塩の形態1は、ACN中に化合物1及びp-トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、トシル酸塩の形態2は、MeNO₂またはアセトン中に化合物1及びp-トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、トシル酸塩の形態3は、EtOAc中に化合物1及びp-トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0444】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、トシル酸塩の形態1～3は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、トシル酸塩の形態1～3は、図24に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

30

【0445】

一実施形態において、トシル酸塩の形態1～3は、図25に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0446】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、トシル酸塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、トシル酸塩の形態1は、図96に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、トシル酸塩の形態1は、図96に示されるように、約4.50、6.22、8.88、9.55、9.67、12.19、13.25、13.89、14.86、15.71、17.14、17.73、18.29、18.63、19.45、19.90、21.06、21.71、22.64、23.12、23.88、24.27、25.43、25.84、26.06、26.37、27.71、28.45、28.82、29.20、30.62、31.45、33.81、34.89または35.38°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、トシル酸塩の形態1は、約6.22、8.88、12.19、13.89、17.14、19.45、21.71または22.64°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態におい

40

50

て、トシル酸塩の形態1は、約6.22、8.88、13.89、19.45または21.71°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態1は、約6.22、8.88、12.19、13.89または21.71°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態1は、表61に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34または35の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0447】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、トシル酸塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、トシル酸塩の形態2は、図97に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、トシル酸塩の形態2は、図97に示されるように、約5.78、6.24、6.48、7.01、8.13、9.79、11.67、12.04、12.60、14.25、15.04、15.57、16.42、17.53、18.13、18.31、18.89、19.55、19.90、21.36、21.61、21.94、22.49、22.74、23.05、23.35、23.59、24.36、24.55、25.53、25.78、26.54、27.40、28.07、28.49、29.32、30.44、32.58、33.16、33.62、35.52または36.88°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、トシル酸塩の形態2は、約6.24、6.48、8.13、11.67、15.04、18.31、18.89または23.59°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態2は、約6.24、8.13、11.67、15.04または18.31°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態2は、約5.78、6.24、6.48、8.13または21.36°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態2は、表62に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41または42の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0448】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、トシル酸塩の形態3は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、トシル酸塩の形態3は、図98に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、トシル酸塩の形態3は、図98に示されるように、約5.59、7.44、8.91、11.22、13.13、13.78、14.05、14.89、15.62、17.78、18.15、19.24、19.70、20.77、21.72、21.96、22.40、23.49、24.97、25.97、26.66、28.92または31.46°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、トシル酸塩の形態3は、約5.59、11.22、13.13、17.78、18.15、20.77、21.96または22.40°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態3は、約5.59、11.22、18.15、20.77または22.40°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態3は、約5.59、7.44、11.22、18.15または20.77°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、トシル酸塩の形態3は、表63に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

10

20

30

40

50

13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0449】

5. 22. 化合物1のメシル酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のメシル酸塩である。ある特定の実施形態において、メシル酸塩は、2つの異なる形態を有する。

【0450】

一実施形態において、メシル酸塩は、固体である。一実施形態において、メシル酸塩は、結晶性である。

【0451】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるメシル酸塩は、化合物1及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、メシル酸塩は、ACN/IPA、EtOH/IPA、EtOAcまたはアセトン中に化合物1及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0452】

一実施形態において、メシル酸塩の形態1は、ACN/IPA、EtOH/IPAまたはアセトン中に化合物1及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、メシル酸塩の形態2は、EtOAc中に化合物1及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0453】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、メシル酸塩の形態1～2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、メシル酸塩の形態1～2は、図26に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0454】

一実施形態において、メシル酸塩の形態1～2は、図27に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

【0455】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、メシル酸塩の形態1は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、メシル酸塩の形態1は、図99に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、メシル酸塩の形態1は、図99に示されるように、約5.78、7.87、10.30、10.71、11.61、11.86、12.39、13.50、13.83、14.17、15.05、15.56、15.80、16.29、17.06、17.49、17.74、18.10、18.30、18.54、19.25、19.89、20.18、20.58、20.98、21.56、21.95、23.41、24.22、24.82、25.53、26.08、26.77、27.27、28.17、28.38、29.03、29.31、29.87、30.81、32.02、32.99、34.03、35.01、35.45、35.72、36.33または37.65°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的実施形態において、メシル酸塩の形態1は、約5.78、10.71、11.61、17.49、18.10、18.30、18.54または23.41°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態1は、約5.78、10.71、11.61、18.10または23.41°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態1は、約5.78、7.87、10.71、18.10または19.25°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態1は、表64に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、2

10

20

30

40

50

9、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47または48の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0456】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、メシル酸塩の形態2は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、メシル酸塩の形態2は、図100に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、メシル酸塩の形態2は、図100に示されるように、約5.14、5.26、10.45、16.37、18.36、20.41、20.95、21.59、21.86、22.14、22.63、23.33、24.24、25.76、26.16、28.41または31.70°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、メシル酸塩の形態2は、約5.14、5.26、10.45、18.36、20.41、20.95、21.59または26.16°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態2は、約5.14、5.26、10.45、18.36または20.95°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態2は、約5.14、10.45、18.36、20.41または20.95°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、メシル酸塩の形態2は、表65に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16または17の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

10

20

【0457】

5.23. 化合物1のベシル酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のベシル酸塩である。

【0458】

一実施形態において、ベシル酸塩は、固体である。一実施形態において、ベシル酸塩は、結晶性である。

【0459】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供されるベシル酸塩は、化合物1及びベンゼンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、ベシル酸塩は、MeNO₂中に化合物1及びベンゼンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製される。

30

【0460】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、ベシル酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、ベシル酸塩は、図28に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0461】

一実施形態において、ベシル酸塩は、図29に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

40

【0462】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、ベシル酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、ベシル酸塩は、図101に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、ベシル酸塩は、図101に示されるように、約6.29、7.84、9.64、11.32、12.63、14.38、15.89、16.81、17.44、19.09、19.39、19.82、20.31、20.79、21.63、22.35、22.82、23.87、25.30、26.12、27.64、28.94または34.90°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、ベシル酸塩は、約6.29、9.64、11.32、14.38、

50

19.39、20.79、23.87または27.64°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、ベシル酸塩は、約6.29、11.32、14.38、19.39または23.87°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、ベシル酸塩は、約6.29、7.84、11.32、14.38または20.79°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、ベシル酸塩は、表66に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

【0463】

10

5.24. 化合物1のフマル酸塩

一実施形態において、本明細書にて提供されるのは、化合物1のフマル酸塩である。

【0464】

一実施形態において、フマル酸塩は、固体である。一実施形態において、フマル酸塩は、結晶性である。一実施形態において、フマル酸塩は、ヘミフマル酸塩である。

【0465】

ある特定の実施形態において、フマル酸塩は、化合物1及びフマル酸を含む溶液の蒸発により調製される。一実施形態において、フマル酸塩は、ACN中に化合物1及びフマル酸を含む溶液の蒸発により調製される。

【0466】

20

一実施形態において、化合物1のフマル酸の化学量論比は、フマル酸塩で約2：1である。

【0467】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、フマル酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、フマル酸塩は、図28に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。

【0468】

一実施形態において、フマル酸塩は、図29に示されるラマンスペクトルを実質的に有する。

30

【0469】

ある特定の実施形態において、本明細書にて提供される固体形態、例えば、フマル酸塩は、例えば、X線粉末回折測定値により示されるように、実質的に結晶性である。一実施形態において、フマル酸塩は、図102に示されるX線粉末回折パターンを実質的に有する。一実施形態において、フマル酸塩は、図102に示されるように、約5.97、8.31、11.09、11.92、12.38、12.97、13.53、14.72、15.81、16.66、18.51、18.92、20.94、21.36、21.76、22.34、23.33、24.08、24.65、25.58、26.31、28.74、29.20、29.83、30.96、31.72、34.86または36.34°の2θに1つ以上の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。具体的な実施形態において、フマル酸塩は、約5.97、11.09、18.92、21.36、21.76、26.31、28.74または31.72°の2θに1、2、3、4、5、6、7または8つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、フマル酸塩は、約5.97、8.31、11.09、20.94または24.08°の2θに1、2、3、4または5つの特徴的なX線粉末回折ピークを有する。別の実施形態において、フマル酸塩は、表67に示されるように、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28の特徴的なX線粉末回折ピークを有する。

40

50

【実施例】

【0470】

6. 実施例

以下の実施例は、限定ではなく、例示として示すものである。以下の略語を説明及び実施例で使用する。

A C N : アセトニトリル

D S C : 示差走査熱量測定法

D V S : 動的水蒸気吸着法

E t O A c : 酢酸エチル

E t O H : エタノール

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

I P A : イソプロパノール

M e N O ₂ : ニトロメタン

M e O H : メタノール

m p : 融点

M T B E : t e r t - ブチルメチルエーテル

N M R : 核磁気共鳴

R H : 相対湿度

S G F : 人工胃液 (ペプシン非含有)

X R P D : X線粉末回折

【0471】

化合物 A を含むいくつかの組成物を調製し、多数の物理的及び化学的特性について試験した。次いで、変更を加え、その結果得られた製剤について、望ましい物理的及び化学的特性を有する製剤が明らかになるまで同様に試験した。以下の実施例は、これらの製剤及びその試験について記載するものである。

【0472】

6. 1. 製剤 A

表 1 は、100 mg 力価の化合物 1 の単一単位用量に関する製剤処方 (製剤 A) を示す。

【0473】

10

20

【表 1】

表 1 製剤 A

成分	錠剤あたりの パーセント (%)	錠剤あたりの 量 (mg)	バッチあたりの 量 (g)
顆粒内			
化合物 1	28.57	100.0	285.71
微結晶セルロース (Avicel PH101)	29.43	103.01	294.3
マンニトール (マンニトール 200)	26	91.00	260.0
Ac-Di-Sol (部分 1)	2	7.00	20.00
HPMC 3 cps (Methocel K3)	3	10.50	30.00
水 (USP)	0	NA	0 *(570.0)
顆粒外			
微結晶セルロース (Avicel PH102)	8	28.00	80.00
Ac-Di-Sol (部分 2)	2	7.00	20.00
ステアリン酸マグネシウム	1	3.5	10.00
コア錠剤合計	100	350.0	1000

* 5 % 造粒液を基準とした精製水 (USP) の分注量。

【0474】

製剤 A の調製プロセスは、以下のステップを含んだ。

【0475】

a) 賦形剤を秤量する。

【0476】

b) API を秤量する。

【0477】

c) 造粒結合剤溶液 (5 %) を調製する。

【0478】

d) 約 70 °C まで加熱することにより 570 g の精製水 (USP) を調製する。

【0479】

e) 攪拌しながら 30 g の HPMC を水にゆっくりと分散させ、材料が完全に溶解するまで攪拌を続ける。

【0480】

f) 化合物 1、Avicel 101、Mannitol 200 及び Ac-Di-Sol (部分 1) を 18 / 20 メッシュのふるいに通す。

【0481】

g) 適切な大きさのボウルを備えた KG 5 造粒機に、化合物 1、Avicel 101、Mannitol 200 及び Ac-Di-Sol (部分 1) を投入し、10 分間、乾燥混合する。

【0482】

h) 造粒結合剤溶液が均一に施されるようにするのに適した噴霧速度をもたらしのに十分なノズルチップ及び蠕動チューブを KG 5 に取り付ける。必要に応じて追加の水を添加する。

【0483】

10

20

30

40

50

i) 塊状材料を十分に湿らせ、造粒が確実にボウル全体で視覚的に均一な外観を呈するようにする。

【0484】

j) 造粒機から湿塊を排出し、GPCG-1 流動層造粒機の膨張室に移す。2 未満の乾燥減量のエンドポイントが達成されるまで乾燥する。

【0485】

【表 2】

表 2 乾燥プロセス

開始パラメータ*	
初期吸気体積 20~35 CFM	吸気温度設定値 70℃
吸気温度目標値 60~80℃	製品温度目標値 40~60℃
初期吸気体積 20~35 CFM	吸気温度設定値 70℃

10

*適切な床特長を達成するために、必要に応じて変更可能。

【0486】

k) 適切なふるい (0.075 R) を取り付けた Comil (登録商標) を使用して、乾燥させた顆粒を粉砕する。

20

【0487】

l) かさ密度／タップ密度試験及び粒径分布分析を実施する。試験完了後、この試験材料を粉砕した造粒物に戻す。

【0488】

m) 粉砕した顆粒の正味重量を得る。

【0489】

n) 粉砕による収率 (%) を算出する。

【0490】

o) ステップ n の収率に従って、顆粒外賦形剤を再度算出し、再度秤量する。

30

【0491】

p) Avicel 102 及び Ac-Di-Sol (部分 2) を 18/20 メッシュのふるいに通す。

【0492】

q) 適切な大きさの V 型ブレンダー中で、粉砕した造粒物とふるいに通した Avicel 102 及び Ac-Di-Sol とを合わせ、100 回転でブレンドする (所望のブレンド時間を達成するようにブレンダー速度を調整する)。

【0493】

r) ステアリン酸マグネシウムを 30 メッシュのふるいに通す。

【0494】

s) ふるいに通したステアリン酸マグネシウムをブレンダーに加え、50 回転でブレンドする (所望のブレンド時間を達成するようにブレンダー速度を調整する)。

40

【0495】

t) ブレンドを好適な容器中に排出し、適切にラベリングする。かさ密度／タップ密度試験及び粒径分布分析を実施する。試験完了後、この試験材料を最終ブレンド材料に戻す。

【0496】

u) 選択した治具を使用して、Compacta 打錠機の圧縮ステーションを準備する。

【0497】

50

v) 錠剤重量に関する以下の表 3 の仕様が満たされるまで打錠圧を調整する。初期錠剤物性が許容できること（すなわち、0.3%未満の摩損度、キャッピングなし）を確保してから圧縮を行う。硬度、錠剤厚み及び崩壊時間を測定し、記録した。

【0498】

w) 錠剤を圧縮し、内側をポリエチレン袋で二重に覆った色の付いた容器中に許容可能なコア錠剤を回収する。

【0499】

【表 3】

表 3

個々の錠剤重量		平均錠剤重量	
上限 (+7%)	374.5mg	上限 (+5%)	367.5 mg
上限管理限界 (+5%)	367.5mg	上限管理限界 (+2%)	357.0 mg
目標	350.0 mg	目標	350.0 mg
下限管理限界 (-5%)	332.5 mg	下限管理限界 (-2%)	343.0 mg
下限 (-7%)	325.5 mg	下限 (-5%)	332.5 mg

【0500】

摩損度試験を、圧縮ステップ開始時の錠剤 10 個及びバッチ完了後の錠剤 10 個のコンポジット試料に対して実施した。装置及び方法は、USP/NF<1216>及びSOP PHARM0008に規定されている。仕様は、重量減少が0.3%未満、キャッピングなしであった。

【0501】

崩壊時間試験は、圧縮ステップ開始時の錠剤 6 個及びバッチ完了後の錠剤 6 個のコンポジット試料に対して実施した。ディスクを 1 つ使用する装置及び方法は、USP/NF<701>に規定されている。

【0502】

硬度試験を、圧縮ステップの開始時、中間及び終了時に採取した 10 個の試料に対して実施した。錠剤 10 個の硬度を測定し、平均を算出した。

【0503】

厚さ試験を、ステップの開始時に採取した 10 個の錠剤試料及びステップ完了後の錠剤 10 個のコンポジット試料に対して実施した。錠剤 10 個の厚さを測定し、平均を算出した。

【0504】

ステップの開始時、中間及び終了時の錠剤 10 個を個別に秤量する。重量を 0.1 mg まで記載する。合格基準：理論上の錠剤重量 (350.0 mg) + / - 7%。合格限界：325.5 ~ 374.5 mg。

【0505】

ステップの開始時、中間及び終了時に 10 個の錠剤の試料を取り、一緒に秤量し、平均錠剤重量 (ATW) を算出した。ATW を 0.1 mg まで記録する。合格基準：錠剤 10 個の平均重量が理論値 + / - 5% 以内であること。平均錠剤重量 (350.0 mg)。合格限界：332.5 ~ 367.5 mg。

【0506】

6.2. 製剤 B

表 4 は、100 mg 力価の化合物 1 の単一単位用量に関する製剤処方（製剤 B）を示す。

【0507】

製剤 B の調製プロセスは、製剤 A の調製と同じステップを含む。

【0508】

【表 4】

表 4 製剤 B

成分	錠剤あたりの パーセント (%)	錠剤あたりの 量 (mg)	バッチあたりの 量 (g)
顆粒内			
化合物 1	28.57	100.0	285.71
微結晶セルロース (Avicel PH101)	25.43	89.01	254.3
マンニトール (マンニトール 200)	26	91.00	260.0
Ac-Di-Sol (部分 1)	4	14.00	40.00
HPMC 3 cps (Methocel K3)	3	10.50	30.00
水 (USP)	0	NA	0 *(570.0)
顆粒外			
微結晶セルロース (Avicel PH102)	8	28.00	80.00
Ac-Di-Sol (部分 2)	4	14.00	40.00
ステアリン酸マグネシウム	1	3.5	10.00
コア錠剤合計	100	350.0	1000

* 5 % 造粒液を基準とした精製水 (USP) の分注量。

【0509】

6. 3. 製剤 C

表 5 は、100 mg 力価の化合物 1 の単一単位用量に関する製剤処方 (製剤 C) を示す。

【0510】

製剤 C の調製プロセスは、製剤 A の調製と同じステップを含む。

【0511】

【表 5】

表 5 製剤 C

成分	錠剤あたりの パーセント (%)	錠剤あたりの 量 (mg)	バッチあたりの 量 (g)
顆粒内			
化合物 1	28.57	100.0	285.71
微結晶セルロース (Avicel PH101)	23.93	83.76	239.3
マンニトール (マンニトール 200)	26	91.00	260.0
Ac-Di-Sol (部分 1)	4	14.00	40.00
HPMC 3 cps (Methocel K3)	4.5	15.75	45.00
水 (USP)	0	NA	0 *(570.0)
顆粒外			
微結晶セルロース (Avicel PH102)	8	28.00	80.00
Ac-Di-Sol (部分 2)	4	14.00	40.00
ステアリン酸マグネシウム	1	3.5	10.00
コア錠剤合計	100	350.0	1000

* 5 % 造粒液を基準とした精製水 (USP) の分注量。

【0512】

6. 4. 製剤 D

表 6 は、100 mg 力価の化合物 1 の単一単位用量に関する製剤処方 (製剤 D) を示す。

【0513】

製剤 D の調製プロセスは、製剤 A の調製と同じステップを含む。

【0514】

【表 6】

表 6 製剤 D

成分	錠剤あたりの パーセント (%)	錠剤あたりの 量 (m g)	バッチあたりの 量 (g)
顆粒内			
化合物 1	28.57	100.0	285.71
微結晶セルロース (Avicel PH101)	27.93	97.76	279.3
マンニトール (マンニトール 200)	26	91.00	260.0
Ac-Di-Sol (部分 1)	2	7.00	20.00
HPMC 3 cps (Methocel K3)	4.5	15.75	45.00
水 (U S P)	0	NA	0 *(570.0)
顆粒外			
微結晶セルロース (Avicel PH102)	8	28.00	80.00
Ac-Di-Sol (部分 2)	2	7.00	20.00
ステアリン酸マグネシウム	1	3.5	10.00
コア錠剤合計	100	350.0	1000

* 5 % 造粒液を基準とした精製水 (U S P) の分注量。

【 0 5 1 5 】

6. 5. 製剤開発

目的：本行為の目的は、先行して 1 0 0 m g 剤形の開発に使用された、化合物 1 の一般的なブレンド造粒プロセスのスケラビリティを確認し、3 0 m g 及び 2 0 0 m g 剤形の圧縮プロセス及びコーティングプロセスを評価することであった。これらの実験の第 1 の

【 0 5 1 6 】

開発：共通の造粒物を製造するとともに、剤形 3 0 m g ～ 2 0 0 m g の範囲を可能にするために、本行為の基準として、以下の表 7 の処方を選択した。

【 0 5 1 7 】

【表 7】

表 7

成分	バッチあたりの パーセント (%)	バッチあたりの 量 (g)
化合物 1 薬剤物質	28.57	1428.5
微結晶セルロース (Avicel PH101)	25.43	1271.5
マンニトール Pearlitol (200)	26	1300
Ac-Di-Sol (部分 1)	4	200.0
HPMC 3 cps (Methocel K3)	3	150.0
微結晶セルロース (Avicel PH102)	8	400.0
Ac-Di-Sol (部分 2)	4	200.0
ステアリン酸マグネシウム	1	50.00
コア錠剤合計	100	5000

【0518】

共通の造粒物内に含まれるこの 28.57% の化合物 1 に基づいて、以下の表 8 の仕様を満たすように 3 つの別個の剤形を作製した。

【0519】

【表 8】

表 8

製品	錠剤重量	寸法	形状	色	エンボス加工
化合物 1、 30mg 錠剤	105.0 mg	0.25"	円形／標準的な凹形	黄色	なし
化合物 1、 100mg 錠剤	350.0 mg	0.2220" x 0.5720"	変形カプセル状／標準的な凹形	白	なし
化合物 1、 200mg 錠剤	700.0 mg	0.6693" x 0.3937"	長円形／標準的な凹形	茶色	なし

【0520】

湿式造粒法のためのプロセス及び装置を図 1 に示す。

【0521】

造粒：第 1 に、5% 結合剤溶液を調製した。これは、1) 2850 g の精製水 (USP) を 70℃ まで加熱することと、2) 150 g のヒプロメロース 3 cps (Methocel K3) を水中に分散させることと、3) 溶解するまで混合することを含む。第 2 に、化合物 1、微結晶セルロース (Avicel 101)、マンニトール (pearlitol 200) 及びクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol) 部分 1 を含む顆粒内材料を 20 メッシュのふるいでふるい分けた。第 3 に、表 9 及び表 10 のパラメータに従って、造粒プロセスを PMA 造粒機の 25 L ボウル中で実施した。

【0522】

【表9】

表9

ロット1の造粒パラメータ						
ステップ	量 (g)	経過時間 (分：秒)	インペラ 速度 (RPM)	チョップパ速度 (RPM)	噴霧速度 (gpm)	電力消費
混合	N/A	10:00	低	*低／オフ	N/A	9
結合剤 添加	3000	36:00	低	低	83	9
混合	N/A	1:00	低	オフ	N/A	9
混合	N/A	1:00	低	低	N/A	9

10

【0523】

* 結合剤を添加してから約15分までチョップパを停止。

【0524】

【表10】

20

表10

ロット2の造粒パラメータ						
溶液	量 (g)	経過時間 (分：秒)	インペラ 速度 (RPM)	チョップパ速度 (RPM)	噴霧速度 (gpm)	電力消費
混合	N/A	10:00	低	オフ	N/A	9
結合剤 添加	3000	36:00	低	低	83	9
混合	N/A	1:00	低	オフ	N/A	9
混合	N/A	1:00	低	低	N/A	9

30

【0525】

表11、表12及び表13のパラメータに従って、45Lボウルを備えたO'Hara FBDで乾燥プロセスを実施した。

【0526】

【表11】

40

表11

開始パラメータ	
初期吸気体積	未決定
吸気温度設定値	70℃
吸気温度目標値	60-80℃
製品温度目標値	40-60℃

【0527】

50

【表 1 2】

表 1 2

ロット 1 の乾燥パラメータ						
工程	経過時間 (時：分)	吸気 体積 CFM	吸気温度 設定値 (°C)	吸気 温度 実測値 (°C)	製品温度 (°C)	備考
乾燥	00:00	700	70	27	22	最初の乾燥減量：37.50 %
乾燥	15:00	800	60	55	30	乾燥減量：14.05 %
乾燥	30:00	1000	70	67	49	乾燥減量：100 % (ボウルから0.95 %)

10

【0528】

【表 1 3】

表 1 3

ロット 2 の乾燥パラメータ						
ステップ	経過時間 (時：分)	吸気 体積 CFM	吸気温度 設定値 (°C)	吸気 温度 実測値 (°C)	製品温度 (°C)	備考
乾燥	00:00	1000	70	32	34	最初の乾燥減量：36.50 %
乾燥	15:00	1000	70	70	40	乾燥減量：3.05 %
乾燥	22:00	1000	70	70	40	乾燥減量：0.95 % (ボウルから0.95 %)

20

30

【0529】

混合物をふるい075R050（0.075”）によりふるい分けた後、混合物を1400RPMで粉砕した。

【0530】

微結晶セルロース（Avicel1102）及びクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol）部分2を含む顆粒外賦形剤の量は、粉砕した顆粒剤の収率に応じて調整した。次いで、顆粒外賦形剤を20メッシュのふるいによりふるい分けた。

40

【0531】

粉砕した材料及び顆粒外賦形剤を16Qt V型ブレンダー中で4分間、30RPM（120回転）でブレンドした。

【0532】

ステアリン酸マグネシウムを30メッシュのふるいによりふるい分け、次いで、粉砕した材料及び顆粒外賦形剤と16Qt V型ブレンダー中で2分間、30RPM（60回転）でブレンドした。

【0533】

顆粒材料の分析データを以下の表14、表15及び表16に示す。

【0534】

50

【表 1 4】

表 1 4

粉砕した顆粒のかさ密度&タップ密度			
バッチ	試験	粉砕した顆粒	最終ブレンド
ロット 1	平均かさ密度	0.53	0.56
	平均タップ密度	0.60	0.65
	平均 C a r r 指数	13	15
ロット 2	平均かさ密度	0.56	0.59
	平均タップ密度	0.65	0.68
	平均 C a r r 指数	15	14

【 0 5 3 5 】

【表 1 5】

表 1 5

粉砕した顆粒の粒径分析－ロット 1		
	粉砕した顆粒	最終ブレンド
ふるいサイズ	残留率 (%)	残留率 (%)
30 メッシュ	33.7	10.0
40 メッシュ	12.5	12.5
60 メッシュ	37.6	48.7
80 メッシュ	9.1	13.0
100 メッシュ	1.7	3.6
200 メッシュ	3.0	6.2
微細	2.4	5.7

【 0 5 3 6 】

【表 1 6】

表 1 6

粉碎した顆粒の粒径分析－ロット 2		
	粉碎した顆粒	最終ブレンド
ふるいサイズ	残留率 (%)	残留率 (%)
30 メッシュ	8.3	7.4
40 メッシュ	6.9	7.4
60 メッシュ	46.0	42.0
80 メッシュ	22.5	20.2
100 メッシュ	5.1	5.0
200 メッシュ	9.2	10.2
微細	0.6	7.7

10

【0 5 3 7】

20

各圧縮イベントの前に、最低でも 3 つの圧縮力を評価し、Compact a 打錠機でいずれが最適な錠剤物性をもたらすか決定した。この評価結果を以下の表 1 7 に示す。

【0 5 3 8】

【表 1 7】

表 1 7

バッチ	力	圧縮力 (kN)	摩損度 (損失%)	平均崩壊 (分：秒)	平均 錠剤厚さ (mm)	平均硬度 (kP)	最小単一 錠剤重量 (mg)	最大単一 錠剤重量 (mg)
ロット 1 (30 mg 錠剤)	A	8	0.17	06:13	3.56	5.7	107.2	110.0
	B	11	0.15	06:32	3.51	6.0	106.8	111.2
	C	16	0.39	02:23	3.63	3.9	105.0	107.2
ロット 2 (100 mg 錠剤)	A	11	0.22	04:58	4.86	11.7	344.5	351.6
	B	13	0.18	07:13	4.74	13.7	342.7	346.0
	C	8	0.30	02:43	5.11	6.9	344.8	349.5
	D	15	0.12	08:52	4.75	14.3	352.1	353.3
ロット 2 (200mg 錠剤)	A	20	0.19	04:03	5.69	9.5	695.0	702.6
	B	25	0.17	05:20	5.62	10.5	695.2	702.4
	C	30	0.12	07:46	5.54	10.2	695.1	704.8
	D	35	0.12	08:32	5.51	12.3	694.8	703.3

30

40

【0 5 3 9】

50

化合物 1 の 30 mg 錠剤の作製は、Compacta B-D 打錠機で、0.25" の標準的な円形凹状プレーン／プレーン治具と 7 つのステーションを使用し、目標摩損度 0.3 % 未満、キャッピングなしで行った。目標錠剤重量を表 18 に示す。

【0540】

【表 18】

表 18

個々の錠剤重量		平均錠剤重量	
上限 (+ 7 %)	115.5mg	上限 (+ 5 %)	110.3mg
上限管理限界 (+ 5 %)	110.3mg	上限管理限界 (+ 2 %)	107.1 mg
目標値	105.0 mg	目標値	105.0 mg
下限管理限界 (- 5 %)	99.7 mg	下限管理限界 (- 2 %)	102.9 mg
下限 (- 7 %)	94.5 mg	下限 (- 5 %)	99.7mg

10

【0541】

化合物 1 の 100 mg 錠剤の作製は、Compacta B-D 打錠機で、0.2220" × 0.5720" の改変した標準的な凹状プレーン／プレーン治具と 4 つのステーションを使用し、目標摩損度 0.3 % 未満、キャッピングなしで行った。目標錠剤重量を表 19 に示す。

20

【0542】

【表 19】

表 19

個々の錠剤重量		平均錠剤重量	
上限 (+ 7 %)	374.5mg	上限 (+ 5 %)	367.5 mg
上限管理限界 (+ 5 %)	367.5mg	上限管理限界 (+ 2 %)	357.0 mg
目標値	350.0 mg	目標値	350.0 mg
下限管理限界 (- 5 %)	332.5 mg	下限管理限界 (- 2 %)	343.0 mg
下限 (- 7 %)	325.5 mg	下限 (- 5 %)	332.5 mg

30

【0543】

化合物 1 の 200 mg 錠剤の作製は、Compacta B-D 打錠機で、0.6693" × 0.3937" の標準的な凹状プレーン／プレーン治具と 4 つのステーションを使用し、目標摩損度 0.3 % 未満、キャッピングなしで行った。目標錠剤重量を表 20 に示す。

40

【0544】

【表 2 0】

表 2 0

個々の錠剤重量		平均錠剤重量	
上限 (+ 7 %)	749.0 mg	上限 (+ 5 %)	735.0 mg
上限管理限界 (+ 5 %)	735.0 mg	上限管理限界 (+ 2 %)	714.0 mg
目標値	700.0 mg	目標値	700.0 mg
下限管理限界 (- 5 %)	665.0 mg	下限管理限界 (- 2 %)	686.0 mg
下限 (- 7 %)	651.0 mg	下限 (- 5 %)	665.0 mg

10

【0 5 4 5】

プロセス中の圧縮試験結果を表 2 1 に示す。

【0 5 4 6】

【表 2 1】

表 2 1

	期間	平均硬度 (kP)	平均厚さ (mm)	平均 摩損度 (損失 %)	平均崩壊 (分：秒)	最小単一 錠剤重量 (mg)	最大単一 錠剤重量 (mg)	錠剤 1 0 個の 平均 重量 (mg)
ロット 1 (30 mg 錠剤)	初期	5.4	3.50	0.16	06:05:	104.3	109.2	109.7
	中間	4.8	N/A	N/A	N/A	102.3	104.9	103.2
	最終/ コンポ ジット	4.2	3.41	0.11	05:19	101.6	106.6	104.0
ロット 2 (100 mg 錠剤)	初期	12.5	4.81	0.14	07:40	347.5	353.3	345.8
	中間	11.7	N/A	N/A	N/A	354.0	359.6	350.8
	最終/ コンポ ジット	11.2	4.77	0.17	06:29	352.4	357.9	347.4
ロット 2 (200 mg 錠剤)	初期	10.5	5.55	0.16	07:15	699.0	705.8	701.6
	中間	9.7	N/A	N/A	N/A	697.3	705.4	699.6
	最終/ コンポ ジット	9.9	5.56	0.10	07:00	695.8	705.1	698.6

20

30

40

【0 5 4 7】

フィルムコーティング：

【0 5 4 8】

オパドライイエロー (0 3 B 1 2 8 8 5) を 1 5 % 固形分のコーティング懸濁液として使用して、化合物 1 の 3 0 m g 錠剤をコーティングした。最低懸濁混合時間は 4 5 分であった。コーティング後、錠剤は約 3 重量 % 増加した。コーティングパン搭載量は 1 3 5 8 g であった。使用したコーターは、1 2 " のパンを備える O ' H a r a L a b c o a t I I であった。

50

【0549】

フィルムコーティングは、O'Haraコーティングパン中で予熱したコア錠剤に対して以下のとおり約3%の重量増加まで施した（以下の表のステップ中データを少なくとも15分ごとに記録する）。

【0550】

a) 平均予熱後錠剤重量（ステップ5から）= 104.4 mg

【0551】

b) 所望の目標重量（3重量%増加）= $6a \times 1.03$ = 107.5 mg

【0552】

c) 目標給気温度 = 60℃（公称排気温度を維持するように調整可能）

10

【0553】

d) 目標風量（cfm）= 60～120

【0554】

微粒化空気圧（psi）：19、パターン空気圧（psi）：19、噴霧距離：4"

【0555】

【表22】

表22

時間 (時：分)	給気温度 設定値／ 実測値 (°C)	排気温度 (°C)	風量 (cfm)	噴霧速度 (g／分)	パン速度 (RPM)	平均錠 剤重量 (n=100) (mg)
15:30	60/60	39.6	110	5	20	104.4
15:44	60/60	41.4	120	15	20	105.6
16:00	60/60	40.0	120	13	20	107
16:10	60/60	41.0	120	14	20	107.6

20

30

【0556】

e) 最終の平均オパドライコート錠剤重量：107.6 mgを記録する。

【0557】

オパドライホワイト（YS-1-18202-A）を15%固形分のコーティング懸濁液として使用して、化合物1の100mg錠剤をコーティングした。最低懸濁混合時間は45分であった。コーティング後、錠剤は約3重量%増加した。コーティングパンの搭載量は2487gであった。使用したコーターは、15"のパンを備えるO'Hara labcoat IIであった。

【0558】

40

フィルムコーティングは、O'Haraコーティングパン中で予熱したコア錠剤に対して以下のとおり約3%の重量増加まで施した（以下の表のステップ中データを少なくとも15分ごとに記録する）。

【0559】

a) 平均予熱前錠剤重量（ステップ5から）= 349.9 mg

【0560】

b) 所望の目標重量（3重量%増加）= $6a \times 1.03$ = 360.4 mg

【0561】

c) 目標給気温度 = 60℃（公称排気温度を維持するように調整可能）

【0562】

50

d) 目標風量 (cfm) = 60 ~ 120

【0563】

微粒化空気圧 (psi) : 20、パターン空気圧 (psi) : 20、噴霧距離 : 5 "

【0564】

【表23】

表23

時間 (時:分)	給気温度 設定値/ 実測値 (°C)	排気温度 (°C)	風量 (cfm)	噴霧速度 (g/分)	パン速度 (RPM)	平均錠剤 重量 (n=100) (mg)
00:00	60/59.7	35	140	14	13	349.9
00:15	68/68	42	170	15	18	353.5
00:30	60/60	42	175	14	18	358.4
00:35	60/60	42	175	14	18	360.5

【0565】

e) 最終の平均オパドライコート錠剤重量 : 360.5 mg を記録する。

【0566】

オパドライブラウン (03B16878) を 15% 固形分のコーティング懸濁液として使用して、化合物 1 の 200 mg 錠剤をコーティングした。最低懸濁混合時間は 45 分であった。コーティング後、錠剤は約 3 重量% 増加した。コーティングパンの搭載量は 425.2 g であった。使用したコーターは、19" のパンを備える O' Hara labcoat II であった。

【0567】

フィルムコーティングは、O' Hara コーティングパン中で予熱したコア錠剤に対して以下のとおり約 3% の重量増加まで施した (以下の表のステップ中データを少なくとも 15 分ごとに記録する)。

【0568】

a) 平均予熱前錠剤重量 (ステップ 5 から) = 698.9 mg

【0569】

b) 所望の目標重量 (3 重量% 増加) = $6a \times 1.03$ = 719.9 mg

【0570】

c) 目標給気温度 = 60 °C (公称排気温度を維持するように調整可能)

【0571】

d) 目標風量 (cfm) = 60 ~ 120

【0572】

微粒化空気圧 (psi) : 20、パターン空気圧 (psi) : 20、噴霧距離 : 5 "

【0573】

【表 2 4】

表 2 4

時間 (時：分)	給気温度 設定値／ 実測値 (°C)	排気温度 (°C)	風量 (cfm)	噴霧速度 (g／分)	パン速度 (RPM)	平均錠剤 重量 (n=100) (mg)
00:00	60/59	39	175	20	15	698.9
00:15	67/67	42	175	20	15	706.5
00:30	67/67	43	175	20	15	709.6
00:45	63/63	43	175	20	15	717.4
00:55	63/63	43	175	20	15	720.0

10

【0 5 7 4】

e) 最終の平均オパドライコート錠剤重量：3 6 0 . 5 m g を記録する。

20

【0 5 7 5】

図 2 は、0 . 1 N の H C l 中における化合物 1 の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0 5 7 6】

図 3 は、0 . 0 1 N の H C l 中における化合物 1 の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0 5 7 7】

図 4 は、p H 4 . 5 の水溶液中における化合物 1 の錠剤の溶解性プロファイルを示す。

【0 5 7 8】

6 . 6 . イヌ薬物動態学的研究プロトコール

合計 4 匹のオスのビーグル犬（可能な限り 1 0 k g に近いもの）を試験に割り当てた。各相に関して、投与前の少なくとも 8 時間、また血液試料採取の初めの 4 時間、全ての動物を絶食させた（該当する場合、食餌は、4 時間の採取間隔で最後の血液試料を採取してから 3 0 分以内に戻した）。合計絶食時間は 2 4 時間を超えた。

30

【0 5 7 9】

第 1 相：以下の表に概説するように、第 1 群の各動物に化合物 1 のカプセル剤用量を単回投与した。

【0 5 8 0】

第 2 相：以下の表に概説するように、約 5 日のウォッシュアウト後、第 1 群の各動物に化合物 1 の錠剤用量を単回投与した。

【0 5 8 1】

【表 2 5】

表 2 5

群	試験品	オスの数	投与経路	ビヒクル	用量 レベル (mg/kg)	投与数	採取間隔
第 1 相							
1	化合物 1	4	経口カ プセル剤	カプセ ル剤 ^A	100	動物あたり カプセル剤 1 錠	血液 ^B
第 2 相							
1	化合物 1	4	経口錠剤	錠剤 ^A	100	動物あたり 錠剤 1 錠	血液 ^B

10

【0 5 8 2】

^A 全てのカプセル剤／錠剤の処方物は予め製剤化された状態で提供され、それをそのまま使用した。^B 血液試料は、投与前及び投与後 0. 5 (30 分)、1、2、4、8、12 及び 24 時間に採取し、血漿を得るために処理した。

【0 5 8 3】

【表 2 6】

20

表 2 6 薬物動態の血液採取

血液採取	体積：1 mL／試料
抗凝固剤	K ₂ EDTA
採取部位	頸静脈
試料保存	血漿試料を発送時まで－60～－90℃で凍結保存した。

【0 5 8 4】

30

【表 2 7】

表 2 7 生前評価

症状観察	罹患率、死亡率、外傷並びに食餌及び水の利用度について、少なくとも 1 日 2 回、全ての動物を観察した。さらにモニタリングを行い、かつ安楽死させる可能性を検討するため、健康状態の良い動物を特定した。
体重	各投与について、投与日又は投与前日に体重を測定し、記録した。
詳細観察	各動物の詳細な臨床検査を試験前及び投与後約 1～2 時間に行った。更に、明白な臨床徴候が観察された場合には、いずれの徴候も記録した。

40

【0 5 8 5】

50

図 5 は、化合物 1 のカプセル剤及び錠剤のイヌにおける p K データを示す。

【0586】

6. 7. 臨床プロトコール：健康な対象における化合物 1 の多重投与の薬物動態及び薬力学、ならびに化合物 1 の単回投与の薬物動態に対する食事及び処方の影響を評価するための 2 パート第 1 相試験

主要目的：

【0587】

パート 1：ヒト皮膚の紫外線（UV）照射後の JNK 活性に対する化合物 1 の多重経口投与の効果を評価すること。

【0588】

パート 2：製剤化された化合物 1 錠剤の食事存在下における薬物動態と、単回経口投与後の有効成分充填カプセル（AIC）製剤と比較した、製剤化した化合物 1 錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価すること。

【0589】

副次的目的：

【0590】

パート 1：化合物 1 の単回及び多重経口投与の安全性を評価すること。

【0591】

パート 2：食事と合わせて投与されたときの製剤化された化合物 1 錠剤の安全性及び忍容性を評価すること。

【0592】

試験デザイン：これは、健康な対象における化合物 1 の多重投与の薬物動態及び薬力学、ならびに化合物 1 の単回投与の薬物動態に対する食事及び処方の影響を評価するための 2 パート第 1 相試験である。

【0593】

パート 1：UV 照射後の JNK 活性に対する化合物 1 の効果を評価するためのオープンラベル多重投与 3 期間固定順序試験である。

【0594】

本試験は、スクリーニングフェーズ（第 -2 1 日～第 -2 日）、投与前の最小紅斑量（MED）の決定、ベースライン（第 -1 日）、化合物 1 の漸増用量が投与される 3 つの治療／評価期間、及び追跡調査のための来院で構成される。各期間の間にウォッシュアウトは設けない。

【0595】

投与前日（ベースライン）及び各投与期間の 6 日目（第 6、第 12 及び第 18 日）に、線で囲まれた対象の臀部上部位に MED 強度の 2 倍の UV 光が当てられる。ベースライン（第 -1 日）時の照射は、第 6、第 12 及び第 18 日に照射が計画されている投与後 2 時間とほぼ同じ時間に行われる必要がある。UV 照射から 8 時間後、UV 曝露部位から皮膚パンチ生検検体が採取される。拘束終了は第 19 日である。追跡調査のための来院は、期間 3 の最終投与後 7～10 日間（すなわち、第 25 日～第 28 日）になされる。早期中止（ET）の来院は、中止日の 10 日以内になされる。

【0596】

MED が期間 1 の投与から 10 日以内に決定される。最初の試行で MED がうまくいかなかった場合に備えて、MED は、第 -2 日より前に行われることが推奨される。MED 評価に拘束は必要とされない。

【0597】

有効な MED を有する健康な適格性のあるスクリーニングされた被験者 16 名は、期間 1 の第 -1 日に、ベースライン評価（2 倍の MED 照射を含み、生検を伴う）及び拘束の開始のために、試験施設に来院するものとする。

【0598】

予定された入院手順の後、被験者のウエストラインと殿裂との間の右臀部上部に皮膚試

10

20

30

40

50

験部位が線で囲まれる。試験部位は最小 3 cm × 3 cm であり、うつ伏せになった被験者に対してインク（スキンマーカー使用）で線が引かれる。被験者は、臀部の 1 つの部位に 2 倍の M E D の U V 照射を受ける。U V 照射から 8 時間後（+ / - 1 0 分）に U V 曝露部位からベースライン皮膚パンチ生検検体が 1 つ採取される。

【0599】

被験者は、第 1 日に、最低 8 時間の絶食後、午前 8 時頃に試験薬の初回投与を受ける。

【0600】

全ての被験者に以下の固定順序で以下の用量の化合物 1 が投与される。

【0601】

治療 A：活性物質充填カプセル剤（A I C）としての化合物 1 60 mg、Q D × 6 日、続けて、 10

【0602】

治療 B：化合物 1 160 mg A I C、Q D × 6 日、続けて、

【0603】

治療 C：化合物 1 400 mg A I C、Q D × 6 日。

【0604】

各期間を通じて、被験者は、第 1 日（またはベースラインの 2 倍 M E D が第 1 日の日の早くに予定されている場合には早くて第 2 日）から試験施設で生活してよく、第 19 日に、安全性審査が良好であり、試験関連手順が完了した後に退院することができる。

【0605】

試験薬（A I C として）は、約 240 mL の非炭酸水（室温）とともに経口投与される。各投与期間の 6 日目における朝の投与後の最初の食事は、投与後 4 時間である。その他の全ての投与日には、投与後最低 2 時間の絶食の後に次の食事 / スナックを提供することができる。

20

【0606】

皮膚試験部位は、ベースライン（第 1 日）、第 6、第 12 及び第 18 日に、被験者のウェストラインと殿裂との間の右臀部上部に線で囲まれる。右臀部は、3 つの異なる試験部位、すなわち、ベースライン時での 2 倍 M E D 照射のための 1 つの指定部位及び 3 期間のそれぞれ（第 6 日、第 12 日及び第 18 日）での指定部位に分けられる。各試験部位はできる限り大きくする（最小 3 cm × 3 cm）。試験部位の領域は、うつ伏せになった被験者に対してインク（スキンマーカー使用）で線が引かれる。

30

【0607】

被験者は、第 6、第 12 及び第 18 日の試験薬の投与から 2 時間（+ / - 1 0 分）後に、臀部の 1 つの部位に 2 倍の M E D の U V 照射を受ける。ベースライン時の紫外線照射は、第 1 日に関して計画された投与時間の約 2 時間後に予定されるものとする。U V 曝露部位は、一番左から始まって一番右へと移動する順序にすることが提案される（すなわち、曝露部位 1 はベースライン用、曝露部位 4 は期間 3 用）。

【0608】

皮膚パンチ生検検体は、U V 照射から 8 時間後（+ / - 1 0 分）に U V 曝露部位から 1 つ採取される。試験全体を通して 4 つの生検検体（すなわち、ベースラインと、期間あたり 1 つの生検検体）が採取される。生検検体は、C e l l g e n e により指定された第三者によって組織スライドに処理され、免疫組織化学（I C H）により分析される。この第三者は、治療期間（ベースライン及び用量）について知らされない。

40

【0609】

被験者は、第 19 日に、予定された全ての手順が完了したら、臨床施設から退院する。

【0610】

有害事象（A E）モニタリング、身体検査、バイタルサイン、心電図（E C G）、安全性検査評価及び創傷治癒の評価が、安全性評価の指定時点で実施される。

【0611】

化合物 1 の濃度分析のために、予め定めた時点（第 6、第 12 及び第 18 日：投与前、

50

投与後 0.5、2、4、6、10、12 及び 24 時間) に一連の血液試料が採取される。全ての評価は、事象及び手順の表に従って実施される。

【0612】

手順(治療の変更を除く)は、3 期間全てにわたって一貫したものである。

【0613】

治療期間の間の活動、環境、食物、手順及びスケジュールは、可能な限り一貫するように保たれるものとする。

【0614】

パート 2: パート 2 は、3 期間のオープンラベル無作為化クロスオーバー試験である。この試験は、スクリーニングフェーズ(第 1 日～第 2 日)、ベースライン(第 1 日)、3 つの治療/評価期間、及び電話による追跡調査で構成される。

10

【0615】

適格性のある被験者 12 名は、ベースライン評価のために期間 1 の第 1 日に試験施設に入院する。引き続き試験への参加適格性を有する被験者は、期間 1 の第 1 日に、3 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り当てられ、期間中、以下の投与レジメンのうちの 1 つを受ける。

【0616】

治療 D: $2 \times \text{AIC}$ としての化合物 1 100 mg、絶食状態で単回経口投与。

【0617】

治療 E: $1 \times \text{化合物 1}$ 200 mg (製剤化された錠剤(複数可))、絶食状態で単回経口投与。

20

【0618】

治療 F: $1 \times \text{化合物 1}$ 200 mg (製剤化された錠剤(複数可))、摂食状態(標準高脂肪朝食)下で単回経口投与。

【0619】

【表 28】

表 28 食事影響の治療順序

順序	期間 1	期間 2	期間 3
順序 1	D	E	F
順序 2	E	F	D
順序 3	F	D	E

30

【0620】

投与前少なくとも 10 時間、全ての被験者を一晩絶食させる。治療 D 及び E (絶食)を受ける被験者は、投与後少なくとも 4 時間、絶食を続ける。

【0621】

治療 F の場合、被験者には、投与前の 30 分以内に、標準高脂肪(食事の総カロリー含量のうち 50%)高カロリー(約 800~1000 カロリー)朝食が提供される(FDA Center for Drug Evaluation and Research Food Effect Guidance (FDA, 2002)に基づく)。食事は、約 150、250 及び 500~600 カロリーをそれぞれタンパク質、炭水化物及び脂肪から得られるものとする。被験者は、提供から 30 分以内に全ての食事を摂取しなければならない。投与は、食事提供後 30 分(±5 分)に行われなければならない。

40

【0622】

各試験期間を通じて、被験者は、第 1 日から試験施設に入院する。被験者は、最終期間の第 5 日に、試験手順が完了したら、試験施設から退院する。各治療期間は、最後の化合物 1 の投与から次に予定される投与まで、少なくとも 7 日であるが 10 日を超えないウ

50

ウォッシュアウト期間により間隔が置かれる。化合物 1 の血漿中濃度を測定するために、各期間中、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、5、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間に一連の血液試料が採取される。

【0623】

必要であれば、被験者は、期間 1 及び／または期間 2 の第 5 日の朝に予定されている手順の後、施設を離れ、次の期間のために戻ってもよい。特定の場合には、相互に合意するのであれば、より長いウォッシュアウトが許容され得る。

【0624】

試験集団。健康な男女。被験者 16 名がパート 1 に登録される。志願者 12 名がパート 2 に登録される。被験者は、パート 1 またはパート 2 のいずれかのみに参加可能とする。

10

【0625】

試験期間。パート 1：約 7 週間（スクリーニングを含む）。パート 2：約 6 週間（スクリーニングを含む）。

【0626】

試験の終了は、試験を完了するための最後の被験者の最後の来院日またはプロトコール及び／もしくは統計解析計画書において予め指定された主要解析、副次的解析及び／もしくは探索的解析に必要とされる最終データポイントの最後の被験者からの受領日のいずれか遅い日として定義される。

【0627】

試験治療。A I C としての化合物 1（30 mg 及び 100 mg の用量力価）及び製剤化した錠剤（200 mg）が C e l g e n e によりバルク容器で提供される。

20

【0628】

パート 1：治療 A（60 mg）：2 × A I C としての化合物 1 30 mg、Q D × 6 日、治療 B（160 mg）：2 × A I C としての化合物 1 30 mg + 1 × A I C としての化合物 1 100 mg、Q D × 6 日、治療 C（400 mg）：4 × A I C としての化合物 1 100 mg、Q D × 6 日

【0629】

パート 2：治療 D：A I C としての化合物 1 2 × 100 mg（200 mg）、絶食状態で Q D 投与、治療 E：製剤化された錠剤としての化合物 1（1 × 200 mg）、絶食状態で Q D 投与、治療 F：製剤化された錠剤としての化合物 1（1 × 200 mg）、摂食状態で Q D 投与

30

【0630】

安全性評価の概要：安全性は、試験全体を通して観察される。安全性評価は、有害事象（A E）報告、P E、バイタルサイン、12 誘導 E C G、臨床検査による安全性試験（標準的な臨床化学、血液学及び尿検査に加えて、肝機能検査（L F T）、総コレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパク質（H D L）及び低密度リポタンパク質（L D L）を含む）、併用薬／処置の検討、創傷治癒の評価及び女性被験者に対する妊娠検査を含む。

【0631】

インフォームドコンセント書式（I C F）に署名がなされた時点から試験完了までの試験全体を通して、また化合物 1 の最終投与から 28 日以内に試験責任医師に知らされた時点の全ての A E（及びそれ以後のいずれかの時点で試験責任医師に知らされた I P との関連が疑われる重篤な有害事象（S A E））が観察され、記録される。全ての併用薬及び併用処置が、被験者が I C F に署名した時点から試験完了まで検討され、記録される。追跡調査のための来院（パート 1）または追跡調査のための電話（パート 2）が全ての被験者に対して計画される。何らかの理由で被験者が試験を中止する場合は、E T 来院が行われる。

40

【0632】

薬物動態評価の概要：試験の両パートにおいて、化合物 1 の血漿中濃度を測定するために、指定された時点に血液試料が採取される。

50

【0633】

パート1：第6、第12及び第18日：投与前、投与後0.5、2、4、6、10、12及び24時間に血液／血漿が採取される。

【0634】

定常状態における血漿PKパラメータには、 AUC_t （0時間からタウ時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、タウは投与間隔）、 C_{max} （最高血漿中濃度）、 C_{min} （最低血漿中濃度）、 T_{max} （ C_{max} までの時間）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0635】

パート2：各期間：投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、5、8、12、24、36、48、72及び96時間に血液／血漿が採取される。 10

【0636】

定常状態におけるPKパラメータには、 AUC_{0-t} （0時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積）、 AUC_{∞} （0時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積）、 CL/F （経口投与時の見かけの全身血漿クリアランス）、 V_z/F （終末相に基づく経口投与時の見かけの総分布容積）、 $t_{1/2}$ （終末相の消失半減期）； C_{max} （最高血漿中濃度）、及び T_{max} （ C_{max} までの時間）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0637】

薬力学評価の概要：MED決定のための個別の紫外線B（UVB）曝露： 20

【0638】

左臀部の6つの部位へのUV強度を漸増させたUVB曝露からなる期間1の初回投与10日以内のUVB曝露

【0639】

UVB曝露後、約24時間でのMED決定

【0640】

個別のUVB曝露（2倍のMED）：

【0641】

ベースライン（第－1日）ならびに第6、第12及び第18日：化合物1の投与から2時間後における臀部上部の1つの部位への2倍のMEDのUVB曝露 30

【0642】

生検検体の採取：ベースライン（－1日目）ならびに第6、第12及び第18日：UVB照射後8時間に各試験部位からパンチ生検検体（直径約3mm×深さ約0.8mm）が1つ採取される（合計で4つのパンチ生検検体）。

【0643】

生検試料の分析：生検検体の分析が行われ、免疫組織化学（IHC）アッセイによりp h o s p h o - c J u n 発現について分析される。同じ皮膚生検検体を使用して、他のバイオマーカー、限定するものではないが、c - J u nなども探索されてよく、別途報告され得る。

【0644】

P h o s p h o - c J u n の I H C データは、アナログスコアリングシステムまたは積分光学濃度の自動測定 of いずれかにより、治療について知らされていない熟練した個人によって分析され得る。P h o s p h o - c - J u n の I H C データは、パート1のみのために、治療について知らされていない熟練した個人によって、組織切片内で染色された表皮ケラチノサイト核の強度及び数に基づいて0～4のスケールで主観的に評価される。

【0645】

6. 8. 健康な被験者における化合物1の多重投与の薬物動態及び薬力学、ならびに化合物1の単回投与の薬物動態に対する食事及び処方の影響を評価するための2パート第1相試験

主要目的：パート1：ヒト皮膚の紫外線（UV）照射後のJNK活性に対する化合物1 50

の多重経口投与の効果を評価すること、ならびにパート2：製剤化された化合物1錠剤の食事存在下におけるPKと、単回経口投与後の有効成分充填カプセル（AIC）製剤に対する製剤化した化合物1錠剤の相対的バイオアベイラビリティとを評価すること。

【0646】

副次的目的：パート1：化合物1の単回及び多重経口投与の安全性を評価すること、ならびにパート2：食事と合わせて投与されたときの製剤化された化合物1錠剤の安全性及び忍容性を評価すること。

【0647】

試験計画

【0648】

全体的な試験デザイン及び計画：

【0649】

これは、健康な対象における化合物1の多重投与のPK及び薬力学（PD）、ならびに化合物1の単回投与のPKに対する食事及び処方の影響を評価するための2パート2施設第1相試験であった。本試験のパート1及びパート2は、2つの異なる施設で実施した。

【0650】

パート1：

【0651】

パート1は、UV照射後のJNK活性に対する化合物1の効果を評価するためのオープンラベル多重投与3期間固定順序試験であった。

【0652】

本試験は、スクリーニングフェーズ（第-21日～第-2日）、投与前の最小紅斑量（MED）の決定、ベースライン（第-1日）、化合物1の漸増用量が投与される3つの治療／評価期間、及び追跡調査のための来院で構成された。各投与期間の間にウォッシュアウトは設けなかった。

【0653】

最初の試行でMED決定がうまくいかなかった場合に備えて、第-2日までにMEDを決定した。MED評価に拘束は求めなかった。有効なMEDを有する被験者16名が、第-1日に、ベースライン評価（2倍のMED照射を含み、生検を伴う）及び拘束の開始のために、試験施設に来院した。

【0654】

被験者は、第1日に、最低8時間の絶食後、初回投与を受けた。全ての被験者が、以下の固定順序で以下の化合物1の経口投与を受けた。

- ・治療A：AICとしての化合物1 60mg、QD×6日、
- ・治療B：AICとしての化合物1 160mg、QD×6日、及び
- ・治療C：AICとしての化合物1 400mg、QD×6日。

【0655】

各治療の間にウォッシュアウトは設けなかった。拘束終了は第19日であった。追跡調査のための来院は、第3期間の最終投与後7～10日日（すなわち、第25日～第28日）に行われた。早期中止（ET）の来院は、中止日の10日以内になされた。

【0656】

パート2：

【0657】

パート2は、3期間のオープンラベル無作為化クロスオーバー試験であった。本試験は、スクリーニングフェーズ（第-21日～第-2日）、ベースライン（第-1日）、3つの治療／評価期間、及び電話による追跡調査で構成された。

【0658】

適格性のある被験者12名が、期間1の第-1日に、拘束及びベースライン評価のために試験施設に来院した。引き続き試験への参加適格性を有する被験者を、期間1の第1日に、3つの投与順序（表29）のうちの1つに無作為に割り当て、期間中、以下の投与レ

10

20

30

40

50

ジメンのうちの1つが施された。

- ・治療D：2×A I Cとしての化合物1 100mg、絶食状態で単回経口投与、
- ・治療E：1×製剤化された錠剤の化合物1 200mg、絶食状態で単回経口投与、及び
- ・治療F：1×製剤化された錠剤の化合物1 200mg、摂食状態（標準高脂肪朝食）下で単回経口投与。

【0659】

【表29】

表29 治療順序－パート2

順序	期間1	期間2	期間3
順序1	D	E	F
順序2	E	F	D
順序3	F	D	E

【0660】

投与前少なくとも10時間、全ての被験者を一晩絶食させた。治療Fの場合、被験者に、投与の30分前に、標準高脂肪朝食を提供した。食事提供後30分（±5分）に投与を行った。

【0661】

各治療期間は、7～8日のウォッシュアウト期間により間隔を置いた。被験者は、最終期間の第5日に、試験手順が完了したら、試験施設から退院した。第3期間の最終投与から7日後に試験終了（EOS）の電話を行った。

【0662】

試験デザインの考察、対照群の組み入れ選択

【0663】

パート1:

【0664】

これは、ヒト皮膚における化合物1のJNK阻害に対する効果を評価するための固定順序多重治療（低用量から高用量）デザインであった。化合物1の3つの用量レベルを調査して曝露反応関係を得た。固定順序により、試験の効率的な実施が可能であった。各治療間にウォッシュアウトを設けなかったが、化合物1の濃度が定常状態に達することが予想され、またPK及びPDが評価される、各治療期間の第6日に、PD及びPKのキャリーオーバー効果は予想されなかった。固定順序デザインとの時間の交絡因子は、PK及びPDの両方の観点から限定されていた。したがって、この固定順序デザインは、試験目的の適切な評価を可能にするものであった。

【0665】

本試験は、試験責任医師、被験者及び試験依頼者に対してオープンラベルであったが、皮膚パンチ生検試料の処理及び分析を行う第三者に対してはブラインドにした。

【0666】

各治療は、6日間のQDであった。曝露の定常状態は、第6日までに達することが予想された。

【0667】

紫外線曝露は、ベースライン時と、化合物1の定常状態における T_{max} が予想される各治療の第6日における投与後2時間とに行った。UV照射量は、JNKを活性化することが証明されているUVBのMEDの2倍量であった。UV曝露後8時間に皮膚生検検体を採取した。この時間は、c-Junリン酸化が安定状態に達する時間である。皮膚生検検体は、ベースラインで1つ、各治療期間の6日目にそれぞれ1つ、合計で4つ採取した。

10

20

30

40

50

【0668】

2 倍の M E D の U V 曝露及び皮膚生検の手順は、健康な被験者に十分許容されるものであった。

【0669】

パート 2 :

【0670】

これは、化合物 1 の相対的バイオアベイラビリティ及び食事影響を評価するための無作為化単回投与 3 方向クロスオーバーデザインであった。絶食状態で投与された単一の 200 m g の化合物 1 の製剤化された錠剤（治療 E）のバイオアベイラビリティを、2 × A I C としての化合物 1 100 m g（治療 D）と比較して評価した。食事影響については、絶食状態で投与された 200 m g の化合物 1 の製剤化された錠剤（治療 E）と、摂食状態で投与された 200 m g の化合物 1 の製剤化された錠剤（治療 F）とを比較することによって調査した。

10

【0671】

試験集団の選択

【0672】

組み入れ基準

【0673】

被験者は、本試験への登録に適格であるためには、以下の基準の全てを満たしていた必要がある。

20

【0674】

1. 試験に関連する何らかの評価／手順が実施される前に、書面によるインフォームド Consent 文書（I C D）を理解し、自発的に署名していなければならなかった。

【0675】

2. 試験責任医師とコミュニケーションを取り、試験来院スケジュール及び他のプロトコル要件を理解することができ、これを厳守することに同意していなければならなかった。

【0676】

3. I C D 署名時に年齢が 18 ～ 65 歳（18 歳以上 65 歳以下）である男性または女性 * でなければならなかった。

30

【0677】

* 妊娠可能な女性（W C B P）は、試験期間中及び試験終了時における妊娠検査の継続に同意していなければならなかった。これは、被験者が異性との性的接触からの完全禁欲を実施した場合でも適用された。W C B P は、子宮摘出を受けていないか、または少なくとも 24 ヶ月連続して自然閉経していない（すなわち、先行する連続 24 ヶ月のいずれかの時点で月経があった）性的に成熟した女性であった）。

【0678】

a. 女性は、試験薬の開始前 28 日、試験治療中（投与中断も含む）及び試験薬の中止後少なくとも 28 日間、中断なく、異性との性的接触からの完全禁欲 * *（毎月確認されていなければならない）を誓約しているか、または効果の高い 2 つの避妊法の使用に同意し、かつこれを順守できていなければならなかった。

40

【0679】

b. 妊娠可能でない女性は、スクリーニングから少なくとも 6 ヶ月前に外科的に不妊となっているか（子宮摘出または両側卵管結紮）、または閉経後（スクリーニング前に月経が 24 ヶ月なく、スクリーニング時に血漿中卵胞刺激ホルモンが 40 I U / L を超えるものとして定義）でなければならなかった。卵管結紮の場合、文書の提出を要した。

【0680】

4. 男性は、有効な精管切除を受けた場合であっても、試験薬の実施中、すなわち本試験の参加中、投与中断中及び試験薬の中止後少なくとも 28 日間、完全禁欲 * * を実施しているか、または妊娠女性もしくは W C B P との性的接触時にコンドーム（ラテックス製

50

コンドームが推奨された)を使用することに同意していなければならなかった。

【0681】

* * 完全禁欲は、被験者の好ましい通常のライフスタイルと一致したときに許容可能であった(周期的禁欲(例えば、カレンダー法、排卵法、症候体温法、排卵後法)及び膣外射精法は、許容される避妊法ではなかった)。

【0682】

5. ボディマス指数(BMI = 体重(kg) / (身長(m)²) 18 ~ 33 kg / m² (18 kg / m² 以上から 33 kg / m² 以下の間)を有していなければならなかった。

【0683】

6. 試験責任医師の決定により、病歴、PE、臨床検査による試験結果、バイタルサイン及び12誘導ECGに基づいて、健康でなければならなかった。 10

【0684】

a. 無熱でなければならなかった(発熱は38℃または100.3°F超と定義された)。

【0685】

b. 収縮期血圧80 ~ 140 mmHgの範囲、拡張期血圧40 ~ 90 mmHgの範囲、及び脈拍数40 ~ 110 拍/分の範囲を有していなければならなかった。

【0686】

c. Fridericiaの式を用いて心拍数に対して補正したQT間隔の値が男性被験者で430 msec以下、女性被験者で450 msec以下でなければならなかった。 20
ECGは、被験者の適格性を決定するために、最大3回繰り返すことができた。

【0687】

7. パート1のみに対する追加基準:

【0688】

a. Fitzpatrickの皮膚タイプIまたはIIを有していなければならなかった。

【0689】

b. 投与前10日以内に有効なMEDを有していなければならなかった。

【0690】

除外基準

30

【0691】

以下のいずれかの存在により、被験者を本試験の登録から除外した。

【0692】

1. 何らかの臨床的に有意である神経系、胃腸系、肝臓、腎臓、呼吸器系、心血管系、代謝系、内分泌系、血液系、皮膚系、心理学的または他の主要な障害の病歴(すなわち、3年以内)を有した。

【0693】

2. 検査所見の異常の存在を含む何らかの状態であって、試験に参加した場合、被験者に許容できないリスクをもたらすか、または試験からのデータ解釈力を交絡させると思われる状態を有した。 40

【0694】

3. 初回投与から30日以内に、ワクチンを含む、何らかの全身または局所的な処方薬物を使用した。

【0695】

4. 初回用量投与から14日以内に、何らかの全身または局所的な非処方薬物(薬草を含む)(ビタミン/ミネラルサプリメントは除く)を使用した。

【0696】

5. 初回用量投与から30日以内に、何らかの代謝酵素阻害物質または誘導物質(すなわち、シトクロムP450 [CYP] 3A誘導物質及び阻害物質またはセント・ジョーンズ・ワート)を使用した。 50

【0697】

a. CYP3A4の阻害物質及び／または誘導物質の決定には、インディアナ大学の「Cytochrome P450 Drug Interaction Table」を使用した。

【0698】

6. 薬物吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性がある何らかの外科的または医学的状态（例えば、肥満手術）を有した。

【0699】

a. 虫垂切除及び胆嚢切除は許容可能とした。

【0700】

7. 初回用量投与前8週間以内に献血または血漿成分献血をした。

【0701】

8. 投与前2年以内の薬物乱用（現行版の診断・統計マニュアル（DSM）により定義）の病歴または不法薬物の摂取を示す陽性の薬物スクリーニング試験を有した。

【0702】

9. 投与前2年以内のアルコール中毒（現行版のDSMにより定義）の病歴または陽性のアルコールスクリーニングを有した。

【0703】

10. スクリーニング時に、血清肝炎を有することがわかっていたか、B型肝炎表面抗原もしくはC型肝炎抗体の保持者であることがわかっていたか、またはヒト免疫不全ウイルス抗体検査について陽性結果を有した。

【0704】

11. 初回用量投与前30日以内、または既知である場合には試験薬（新規化学物質）の5半減期以内（いずれか長いほう）に、試験薬の曝露を受けた。

【0705】

12. 1日10本以上のタバコまたは他のタバコ製品で同等量を喫煙していた（自己申告）。

【0706】

13. 多数の薬物アレルギー（すなわち、2つ以上）の病歴を有した。

【0707】

パート1のみにおける被験者の追加除外基準：

【0708】

1. サンバーン、日焼け、不均一な皮膚色調、入れ墨、瘢痕、過剰な体毛、多数のしみまたは任意の他の傷により、試験部位及び試験部位周辺の皮膚を評価できなかった。

【0709】

2. 試験開始（第1日）から7日以内に何らかのクリームまたはローション（すなわち、日焼け止め指数（SPF）を有するもの）を試験領域（すなわち、臀部）に使用した。

【0710】

3. 試験開始から4週間以内に、刺激もしくは感作の何らかの試験または試験領域へのUV曝露を伴う何らかの試験に参加した。

【0711】

4. 過去2ヶ月以内に生検（計画された試験領域におけるもの）を必要とする別の試験に参加した。

【0712】

5. 創傷治癒または血液凝固の異常に関する病歴を有した。

【0713】

6. 皮膚損傷後の皮膚ケロイド形成または肥厚性瘢痕形成の病歴を有した。

【0714】

7. 日光への曝露による重症反応の病歴を有した。

【0715】

10

20

30

40

50

8. リドカインまたは他の類似の局所麻酔薬に対するアレルギーの病歴を有した。

【0716】

9. エピネフリンに対するアレルギーの病歴を有した。

【0717】

治療または評価からの被験者の除外

【0718】

以下の事象は、被験者が試験用医薬品及び／または本試験を中止するのに十分な理由であるとみなされた。

- ・有害事象、
- ・被験者による脱落、
- ・死亡、
- ・追跡調査不能、及び
- ・プロトコル違反。

10

【0719】

中止の理由は、原資料及び症例報告書（CRF）に記載された。

【0720】

被験者の中止の決定は、治療担当医師の責任に帰属し、試験依頼者による遅延や拒否はなかった。ただし、試験責任医師は、被験者の中止の前に、メディカルモニターに連絡を取り、検討及び考察のために適切な関係文書を送付することができた。

20

【0721】

何らかの理由で被験者が試験を中止する場合は、ET来院が行われた。ET来院時に追跡調査のための来院に関して予定された手順が確実に実施されるように、あらゆる努力がなされた。

【0722】

治療

【0723】

行われた治療

【0724】

パート1：

【0725】

30

全ての被験者が、以下のAICとしての化合物1の経口投与を受けた。

- ・第1日～第6日：治療A：化合物1 60mg AIC、QD×6日、
- ・第7日～第12日：治療B：化合物1 160mg AIC、QD×6日、及び
- ・第13日～第18日：治療C：化合物1 400mg AIC、QD×6日。

【0726】

治療は、少なくとも8時間の一晩の絶食後の朝に行われた。投与は全て、240mLの室温の非炭酸水とともになされた。水は、薬物投与の前後1時間を除き、希望とおりに許可された。各投与期間の6日目における朝の投与後の最初の食事は、投与後4時間であった。その他の全ての投与日には、投与後最低2時間の後に次の食事／スナックが提供された。

40

【0727】

【表 3 0】

表 3 0 投与レジメーンパート 1

治療	化合物 1 のカプセル剤		投与日あたりの カプセル剤の 合計数
	30 mg	100 mg	
化合物 1 6 0 m g	2	0	2
化合物 1 1 6 0 m g	2	1	3
化合物 1 4 0 0 m g	0	4	4

10

【0 7 2 8】

被験者は、投与後少なくとも 2 時間、半横臥位を維持した。

【0 7 2 9】

パート 2 :

【0 7 3 0】

各期間の第 1 日に、被験者は、各治療（D、E または F）を受けた。

- ・治療 D：2 × A I C としての化合物 1 1 0 0 m g、絶食状態で単回経口投与、
- ・治療 E：1 × 化合物 1 2 0 0 m g（製剤化された錠剤）、絶食状態で単回経口投与、及び
- ・治療 F：1 × 化合物 1 2 0 0 m g（製剤化された錠剤）、摂食状態（標準高脂肪朝食）下で単回経口投与。

20

【0 7 3 1】

治療 D 及び E は、少なくとも 1 0 時間の一晩の絶食後の朝に行われた。治療 D 及び E（絶食）を受ける被験者は、投与後少なくとも 4 時間、絶食を続けた。治療 F の場合、被験者には、投与前の 3 0 分に、標準高脂肪（食事の総カロリー含量のうち 5 0 %）高カロリー（約 8 0 0 ～ 1 0 0 0 カロリー）朝食が提供された。食事は、約 1 5 0、2 5 0 及び 5 0 0 ～ 6 0 0 カロリーをそれぞれタンパク質、炭水化物及び脂肪から得られるものであった。被験者は、提供から 3 0 分以内に全ての食事を摂取した。食事提供後 3 0 分（± 5 分）に投与を行った。

【0 7 3 2】

被験者には、割り当てられた治療に応じて、A I C としての 1 0 0 m g 化合物 1 を 2 錠または 2 0 0 m g 錠剤を 1 錠投与した。投与は全て、2 4 0 m L の室温の非炭酸水とともになされた。水は、薬物投与の前後 1 時間を除き、希望とおりに許可された。

30

【0 7 3 3】

試験用医薬品の識別

【0 7 3 4】

【表 3 1】

表 3 1：試験物質

情報	化合物 1	化合物 1	化合物 1
製剤	AIC	AIC	錠剤
力価	30 mg	100 mg	200 mg

40

【0 7 3 5】

被験者の治療群への割り付け方法

【0 7 3 6】

投与前に、被験者のイニシャル及び臨床施設によって割り当てられたスクリーニング固有番号により各被験者を識別した。期間 1 の第 1 日の朝、かつ投与前に、各被験者に固有の被験者番号を割り当てた。

【0 7 3 7】

50

パート 2 では、期間 1 の第 1 日の朝の投与前に、コンピュータ生成無作為化コードに基づいて、3 つの治療順序のうちの 1 つに被験者をランダムに割り付けた。

【0738】

試験における用量の選択

【0739】

パート 1 :

【0740】

化合物 1 の用量は、60、160 及び 400 mg QD×6 日であった。入手可能なヒト PK 及び前臨床薬理学データに基づけば、これらの用量により、最小と最大の両方の JNK 阻害を含む PD 効果範囲がもたらされることが予測された。この用量範囲はまた、ラットで抗線維化活性が観察された AUC (23400 ng・h/mL) に相当する AUC をもたらす用量 (240 mg QD) を包含した。

10

【0741】

更に、選択された化合物 1 の用量は、毒性試験及びヒトの経験により裏付けられた。ラット及びイヌにおける GLP 多重投与毒性試験で化合物 1 を 28 日間試験した。有害反応レベルが観察されなかったイヌの AUC は、81200 ng・h/mL であった。これは、定常状態で 480 mg QD が投与されているヒトで観察される AUC よりも高く、最大 480 mg QD×14 日の化合物 1 の用量は健康な被験者に十分許容されるものであった。

20

【0742】

パート 2 :

【0743】

製剤化された錠剤の最大単位力価は、200 mg の化合物 1 であった。その他の単位力価を有する錠剤は、同じ処方である。AIC の利用可能な力価は、10、30 及び 100 mg であった。したがって、単一の 200 mg 錠剤 (治療 E) のバイオアベイラビリティを、2×100 mg AIC 参照 (治療 D) と比較して試験した。

【0744】

製剤化された錠剤は、将来の臨床試験に使用するために計画されたものであり、したがって、食事影響について、絶食状態で投与された 200 mg の化合物 1 の製剤化された錠剤 (治療 E) の PK を、摂食状態で投与された 200 mg の化合物 1 の製剤化された錠剤 (治療 F) と比較して評価した。

30

【0745】

薬物動態、薬力学及び安全性の変量

【0746】

薬物動態学的パラメータ

【0747】

薬物動態学的試料採取の方法及びタイミング

【0748】

パート 1 :

【0749】

化合物 1 の血漿 PK 分析のための血液試料は、第 6、第 12 及び第 18 日の次の時点：投与前ならびに投与後 0.5、2、4、6、10、12 及び 24 時間に採取した。

40

【0750】

パート 2 :

【0751】

化合物 1 の血漿 PK 分析のための血液試料は、全期間の次の時点、すなわち投与前ならびに投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、5、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間に採取した。

【0752】

治療 D (化合物 1 AIC、絶食) 中、各 PK 時点で DBS 試料 (ランセットにより指

50

に)を被験者から採取し、化合物1の全血中濃度を測定するために使用した。

【0753】

薬物濃度の決定

【0754】

化合物1の血漿中濃度は、検証済み液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法を使用して測定した。パート2における化合物1の全血中濃度は、検証済みLC-MS/MS法を使用して測定した。

【0755】

薬物動態学的パラメータの算出

【0756】

血漿及び全血PKの各パラメータをノンコンパートメント解析により化合物1について得た。PKパラメータの算出には実際のサンプリング時間を使用した。

【0757】

パート1:

【0758】

AUC_{τ} : 0時間からタウ時間までのAUC、タウは投与間隔。

【0759】

C_{max} : 最高血漿中濃度。

【0760】

C_{min} : 最低血漿中濃度。

【0761】

T_{max} : C_{max} までの時間。

【0762】

パート2:

【0763】

AUC_t : 0時間から最終定量可能濃度までのAUC。

【0764】

AUC_{∞} : 0時間から無限大時間まで外挿したAUC。

【0765】

C_{max} : 最高血漿中濃度。

【0766】

T_{max} : C_{max} までの時間。

【0767】

CL/F: 経口投与時の見かけの全身血漿クリアランス。

【0768】

V_z/F : 経口投与時の見かけの総分布容積。

【0769】

$t_{1/2}$: 終末相の消失半減期。

【0770】

薬力学的パラメータ

【0771】

薬力学的試料採取の方法及びタイミング

【0772】

パート1の場合、期間1の登録から2日前(すなわち、第-2日)までに左臀部の6つの非保護部位にUV強度を漸増させてUVB曝露し、UVB曝露から約24時間(±1時間)後にMEDを決定した。

【0773】

ベースライン(第-1日)及び各投与期間の6日目(第6、第12及び第18日)に、被験者のウエストラインと殿裂との間の右臀部上部に皮膚試験部位を線で囲んだ。右臀部は、4つの異なる試験部位、すなわち、ベースライン時の2倍MED照射のための1つの

10

20

30

40

50

部位及び3つの投与期間それぞれの部位に分けられた。各試験部位は、最低3cm×3cmであった。被験者は、第6、第12及び第18日に照射が計画されている投与後2時間とほぼ同じ時間にベースライン（第1日）時の2倍のMEDのUV照射を受けた。UV照射から8時間後（±10分）、UV曝露部位から皮膚パンチ生検検体を採取した。生検検体は、第三者によって組織スライドに処理され、免疫組織化学（IHC）による分析がなされた。この第三者は、治療期間（ベースライン及び用量）について知らされなかった。

【0774】

薬力学的パラメータの決定

【0775】

生検検体のPhospho-c-Jun発現についてIHCにより分析した。Phospho-c-JunのIHCデータは、治療について知らされていない熟練した個人が、組織切片内で染色された表皮ケラチノサイト核の強度及び数に基づいて0～4のスケールで主観的に評価した。IHCはまた、積分光学濃度の自動測定によっても分析した。

【0776】

被験者

【0777】

被験者の内訳

【0778】

全体で、28名の被験者が本試験に登録し、27名の被験者が試験を完了した。パート1において、被験者16名のうち15名が試験を完了した。パート2に登録し、無作為化された被験者は、12名全員が試験を完了した。パート1において、被験者1名がウイルス感染である治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現したが、試験責任医師によって、化合物1との関連はないであろうと評価された。ウイルス感染は、第10日に始まり、第11日に試験手順の中止に至った。被験者は、本人の求めにより第13日に退院するまで、モニタリングのために施設に留まった。被験者の内訳に関する概要を表32に表す。

【0779】

【表32】

表32 被験者の内訳及び分析集団

	パート1	パート2	合計
登録した被験者の数（N）	16	12	28
完了した被験者の数（N（%））	15 (93.8)	12 (100)	27 (96.4)
中止した被験者の数（N（%））	1 (6.3)	---	1 (3.6)
安全性集団の被験者数（N（%））	16 (100)	12 (100)	28 (100)
PK集団の被験者数（N（%））	16 (100)	12 (100)	28 (100)
PD集団の被験者数（N（%））	15 (93.8)	---	15 (53.6)
試験中止の主な理由			
有害事象	1 (100)	---	1 (100)

【0780】

N = 被験者の総数、PD = 薬力、PK = 薬物動態。

【0781】

注：中止理由の百分率は、試験から早期離脱した被験者の数に基づく。その他の全ての百分率は、登録被験者数に基づく。

【0782】

薬物動態／薬力学の評価

【0783】

分析集団

【0784】

薬物動態集団：

【0785】

P K集団には、少なくとも1回用量の化合物1が投与された本試験の被験者28名全員（パート1で16名及びパート2で12名）を含めた。パート1の被験者1名が第11日に試験手順を中止した。したがって、この被験者の第12日または第18日におけるP K試料は、採取されなかった。

10

【0786】

薬力学集団：

【0787】

P D集団には、所定期間内に全ての所要量の化合物1の投与を受け、2倍のM E Dが曝露され、少なくとも1つの治療期間の評価可能な生検検体（ベースライン生検検体を除く）のある、本試験のパート1の被験者16名のうち15名を含めた。被験者1名は、そのベースラインのp h o s p h o - c - J u n 光学濃度スコアが、他の被験者のベースラインスコアの平均以下の4標準偏差（S D）を超えていたためP D集団から除外した。別の被験者は、第11日に試験を中止したため、第12日または第18日の評価可能な生検検体はなかったが、第6日以降の生検データがあったため、P D集団に含めた。

20

【0788】

薬物動態／薬力学の結果

【0789】

薬物動態の結果

【0790】

化合物1の血漿中濃度及び全血中濃度

【0791】

化合物1（パート1及びパート2）の時間に対する平均（±標準偏差）血漿中濃度プロフィールをそれぞれ図103、図104及び図105に示す。

【0792】

30

個々の濃度－時間データを検討すると、全ての用量レベルで、被験者の大多数が投与後96時間まで定量可能な化合物1血漿中濃度を示すことが判明した。図106に示すように、化合物1の血漿中濃度は全血中濃度と高度に相関した。

【0793】

パート1及びパート2の血漿薬物動態パラメータに関する要約統計をそれぞれ表33及び表34に表す。

【0794】

パート1：

【0795】

40

化合物1は、評価した各用量レベルで、 T_{max} 中央値が投与後約1.0～4時間であり、単回または多重経口投与後、速やかに吸収された。 C_{max} に到達した後、化合物1は、双指数関数的に血漿から減少し始めた。化合物1の平均終末相半減期は、多重投与後の約14～21時間であると推定された。化合物1の全身曝露（ AUC_{∞} 、 AUC_t 及び C_{max} ）は、用量が60mgから400mgに増えるにつれ、多重経口投与後、用量比例性を上回って増加するようであった。

【0796】

【表 3 3】

表 3 3 60、160及び400mg（QD×6日）の反復経口投与後の
化合物1の薬物動態学的パラメータの要約、パート1

パラメータ	幾何平均（幾何変動係数％） 治療（用量）		
	A (60 mg) (N=15)	B (160 mg) (N=15)	C (400 mg) (N=15)
$C_{\max}$ (ng/mL)	419 (24.7)	1460 (25.1)	4460 (19.5)
$C_{\min}$ (ng/mL)	22 (44.6)	65 (67.5)	212 (69.7)
$T_{\max}^a)$ (時)	1.95 (1.92, 4.00)	1.95 (1.92, 2.00)	1.97 (1.92, 5.93)
$AUC_{0-\tau}$ (ng・時/mL)	2290 (24.6)	8560 (32.6)	31300 (31.4)

【0797】

$AUC_{0-\tau}$ = 0 時間から τ （タウ）時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積、 τ は 24 時間（投与間隔の長さ）、 $C_{\max}$ = 最高血漿中濃度、 $C_{\min}$ = 投与後 24 時間での血漿中濃度、 CV = 変動係数、 N = 被験者総数、 $T_{\max}$ = 最高血漿中濃度到達時間。

【0798】

^{a)} $T_{\max}$ は、中央値（最低値、最高値）として表す。

【0799】

治療 A：A I C としての化合物 1 60 mg、QD×6 日。

【0800】

治療 B：A I C としての化合物 1 160 mg、QD×6 日。

【0801】

治療 C：A I C としての化合物 1 400 mg、QD×6 日。

【0802】

10

20

30

【表 3 4】

表 3 4 摂食状態又は絶食状態下での $2 \times 100 \text{ mg}$ カプセル剤又は 200 mg 錠剤の単回経口投与後の化合物 1 の薬物動態学的パラメータの要約、パート 2

パラメータ	幾何平均（幾何変動係数％） 治療（用量）		
	D (200 mg) (N = 12)	E (200 mg) (N = 12)	F (200 mg) (N = 12)
AUC_t (ng・時/mL)	12900 (21.3)	11900 (32.2)	12000 (27.4)
AUC_{∞} (ng・時/mL)	13100 (21.7)	12200 (32.5)	12300 (27.00)
$C_{\max}$ (ng/mL)	2080 (17.5)	1730 (70.7)	1840 (33.1)
$T_{\max}^{a)}$ (時)	2 (1.00, 3.00)	2 (1.50, 3.00)	3.00 (1.50, 5.00)
$t_{1/2}$ (時)	20.3 (28.9)	20.1 (21.5)	21.7 (29.7)
CL/F (mL/分)	15.2 (21.7)	16.4 (32.5)	16.3 (27.0)
Vz/F (L)	447 (33.4)	477 (30.5)	510 (35.5)

【0803】

$AUC_{\infty} = 0$ 時間から無限大時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積、 $AUC_t = 0$ 時間から最後の定量可能な濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積、 $C_{\max}$ = 最高血漿中濃度、 CL/F : 見かけの全身血漿クリアランス、 N = 被験者総数、 $t_{1/2}$ = 終末消失半減期、 $T_{\max}$ = 最高血漿中濃度到達時間、 Vz/F = 見かけの総分布容積。

【0804】

^{a)} $T_{\max}$ は、中央値（最低値、最高値）として表す。

【0805】

治療 D : $2 \times AIC$ としての化合物 1 100 mg 、絶食状態下で単回経口投与。

【0806】

治療 E : $1 \times$ 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg 、絶食状態下で単回経口投与。

【0807】

治療 F : $1 \times$ 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg 、摂食状態下で単回経口投与。

【0808】

パート 2 において、化合物 1 は、 $2 \times 100 \text{ mg}$ カプセル剤または 200 mg 錠剤の単回経口投与として行った。絶食状態下において、錠剤は、カプセル剤と比較して同等の AUC_t 及び AUC_{∞} に達したが、 $C_{\max}$ （約 17%）は、カプセル剤処方に比べて低かった（表 3 4）。 $T_{\max}$ は、いずれの処方でも類似していた。

【0809】

表 3 3 及び表 3 5 に示されるように、絶食状態または摂食状態下で 200 mg 錠剤の単回経口用量として投与された化合物 1 は、同等の AUC_t 及び AUC_{∞} をもたらしたが、摂食状態の $C_{\max}$ は、絶食状態と比較してわずかに高かった（約 6% 差）。化合物 1 の

T_{max} 中央値は、絶食状態と比較して、摂食状態で単一の 200 mg 化合物 1 錠剤を投与した後は、0.87 時間遅くなった（表 36）。

【0810】

薬物動態学的パラメータの統計分析

【0811】

表 35 に示されるとおり、 AUC_t 及び AUC_{∞} に関する治療間の幾何平均比の 90% 信頼区間は、80%～125% の範囲内に完全に含まれるが、 C_{max} に関する治療間の幾何平均比の 90% 信頼区間は、80%～125% の範囲外であった。統計分析は、ピーク濃度（ C_{max} ）が約 17% 低い、200 mg 錠剤が同等の曝露程度をもたらすことを更に裏付けている。この結果は、食事の存在が化合物 1 の錠剤処方 PK に影響を与えなかったことも示した。

10

【0812】

化合物 1 を 200 mg 錠剤または 2×100 mg カプセル剤として投与した場合、統計的に有意な変化は確認されなかった（ $p > 0.05$ ）。

【0813】

化合物 1 を錠剤として食事とともに投与した場合、絶食状態と比較して、 t_{max} 中央値に統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）増加（0.87 時間の増加）が観察されたが（中央値の差の 90% 信頼区間はゼロを含まない）、この変化（0.87 時間の吸収遅延）は、臨床的に有意性はないと思われる。

20

【0814】

【表 35】

表 35 化合物 1 の血漿薬物動態パラメーター（薬物動態集団）の統計分析

パラメータ	治療	N	幾何平均	比較	幾何平均比 (%)	幾何平均比の 90% 信頼区間	被験者間の変動係数 %
AUC_t (ng・時/mL)	D	12	12889	E/D	92.6	(82.7, 103.6)	16.1
	E	12	11933	F/E	100.6	(89.8, 112.6)	
	F	12	12002				
AUC_{∞} (ng・時/mL)	D	12	13123	E/D	92.9	(82.9, 104.0)	16.2
	E	12	12187	F/E	100.8	(90.0, 112.9)	
	F	12	12285				
C_{max} (ng/mL)	D	12	2082	E/D	82.9	(64.3, 106.8)	37.2
	E	12	1726	F/E	106.4	(82.6, 137.1)	
	F	12	1836				

30

40

【0815】

50

$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、 AUC_{0-t} = 0 時間から最後の測定可能な時点である t 時間までの AUC 、 C_{max} = 最高血漿中濃度、 LS = 最小二乗。

【0816】

治療 D：2 × A I C としての化合物 1 100 mg、絶食状態で単回経口投与。

【0817】

治療 E：1 × 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg、絶食状態で単回経口投与。

【0818】

治療 F：1 × 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg、摂食状態で単回経口投与。 10

【0819】

幾何最小二乗（ LS ）平均値、幾何 LS 平均値の比（摂食／絶食）及び当該比の 90% 信頼区間（ CI ）は、自然対数変換した薬物動態に対して、治療、期間及び順序を固定効果として含み、順序内にネストされた被験者をランダム効果として含む分散分析（ $ANOVA$ ）モデルから得た。

【0820】

比及び当該比の 90% 信頼区間は、百分率で表した。

【0821】

被験者間変動係数 = $(\exp(ANOVA \text{ の平均二乗誤差}) - 1) \times 100$ の平方根。 20

【0822】

【表 36】

表 36 T_{max} （薬物動態集団）の統計分析

パラメータ	治療	N	中央値	比較	中央値の差	中央値の差の 90% 信頼区間	P 値
t_{max} (時)	D	12	2.00	E/D	0.01	(0.00, 0.25)	0.3438
	E	12	2.00	F/E	0.87	(0.25, 1.50)	0.0234
	F	12	3.00				

30

【0823】

t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。

【0824】

治療 D：2 × A I C としての化合物 1 100 mg、絶食状態で単回経口投与。

【0825】

治療 E：1 × 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg、絶食状態で単回経口投与。 40

【0826】

治療 F：1 × 製剤化された錠剤（複数可）としての化合物 1 200 mg、摂食状態で単回経口投与。

【0827】

中央値、中央値の差（摂食－絶食）及び中央値の差の 90% 信頼区間は、Hodges－Lehmann 推定量から得た。

【0828】

p 値は、ウイルコクソン符号順位検定から得た。

【0829】

薬力学の結果

50

【0830】

Phospho c-Junの免疫組織化学：定量分析

【0831】

Aperioイメージングソフトウェア（Leica Biosystems）を使用して、Phospho c-JunのIHC画像を陽性核染色の積分光学濃度に関してQuintilesで分析した。Phospho c-junスコア（光学濃度スケール）は、Aperio核phospho c-jun定量的画像解析アルゴリズムにより決定した場合に、「3+」の染色強度（陽性染色を決定するためのカットオフ）を有する核の百分率を表す。個々の積分光学濃度のベースラインに対するパーセントを治療ごとに図107に表す。phospho c-jun染色は、60mg投与群ではベースラインから減少しないが、160mg投与群（ $p=0.18$ ）では7.5%減少し、400mg群では29.5%減少する（ $p<0.0001$ ）。

10

【0832】

以下は、ベースライン値と比較して光学濃度スコアが減少した被験者の百分率である。

【0833】

60mg投与：4/14 = 29%

【0834】

160mg投与：11/13 = 85%

【0835】

400mg投与：13/13 = 100%

20

【0836】

Phospho c-Junの免疫組織化学：組織病理スコア

【0837】

Phospho c-Jun免疫組織化学（IHC）画像を、Quintilesの2名の独立した病理学者が0～4のスコアスケールを使用して、評価した。上皮c-Jun陽性核の百分率は、以下のように評価された。

【0838】

0 = 0%～19%

【0839】

1 = 20%～39%

30

【0840】

2 = 40%～59%

【0841】

3 = 60%～79%

【0842】

4 = 80%～100%

【0843】

個々の組織病理スコア中央値を治療ごとに図107に表し、ベースラインからの絶対変化を図108に表す。組織病理学スコア中央値のベースラインからの変化は、治療による有意な影響を受けない。3つの全治療群を通して、スコアの増加（14）よりも減少（18）が図面上多く、スコアが変化も減少もしていない個体の百分率は、用量依存的に増加する。60mg投与群で8/15 = 53%、160mg投与群で10/14 = 71%、及び400mg投与群で11/14 = 79%。

40

【0844】

薬物動態及び薬力学の要約及び結論

【0845】

薬物動態学の要約及び結論

【0846】

化合物1のPKは、絶食状態または摂食状態下での200mgの単回経口用量、ならびに60mg、160mg及び400mg QDでの化合物1の多重経口用量の投与後の健

50

康な被験者において良好に特徴付けられた。

【0847】

化合物1の全身曝露（ AUC_t 及び C_{max} ）は、用量が60mgから400mgに増えるにつれ、多重投与後、用量比例性を上回って増加するようであった。

【0848】

化合物1は、速やかに吸収され、血漿からゆっくりと消失し、終末消失 $t_{1/2}$ は、200mgの単回経口投与後約20時間であった。

【0849】

絶食状態下において、200mg錠剤の投与は、 2×100 mgカプセル剤の投与と比較して同等の AUC_t 及び AUC_{∞} をもたらししたが、 C_{max} （約17%）は、カプセル剤処方比べて低かった。

10

【0850】

食事は、健康な被験者における化合物1の単回経口200mg錠剤のPKに影響を与えなかった。

【0851】

化合物1の血漿中濃度は、全血中濃度によく相関した。

【0852】

薬力学の要約及び結論

【0853】

化合物1は、皮膚におけるUVB誘発 $phospho-c-jun$ 発現を用量依存的に阻害した。UVB誘発 $phospho-c-jun$ の減少は、試験した化合物1の最高用量400mgで29.5%であり、160mgの中間用量で7.5%であり、60mgの最低用量で変化なしであった（積分光学濃度の自動定量的画像解析により測定）。

20

【0854】

組織病理学者によるスコアリングシステムを使用すると、皮膚におけるUVB誘発 $phospho-c-jun$ 発現の化合物1関連阻害は、有意に達しなかった。これは、染色された表皮ケラチノサイト核の強度及び数に関する熟練した個人による主観的スコアリング（0～4のスケール）を使用した、アッセイの限界に起因すると思われる。

【0855】

安全性の概要及び結論

30

【0856】

全体として、被験者28名のうち11名（39.3%）が17例のTEAEを報告した。

【0857】

SAEまたは重症のTEAEを発現した被験者はいなかった。TEAEの大部分は、軽症の重症度であった。被験者1名がウイルス感染のTEAEにより試験を中止したが、これは、試験責任医師によって、化合物1との関連はないであろうと判断された。本試験全体で、被験者28名のうち11名（39.3%）が17例のTEAEを報告した。この試験で最もよくみられたTEAEは、本質的に胃腸系のものであり、悪心（被験者4名で観察）及び下痢（被験者2名で観察）が含まれ、これらは、試験責任医師によって、化合物1との関連が疑われると判断された。臨床的に有意な変化または所見は、いかなるものも、臨床検査による評価、バイタルサイン測定またはECGで確認されなかった。全体として、悪心及び下痢は、化合物1のSAD/MAD試験でこれまでに報告されており、標準的治療で管理可能であることから、試験中に顕著な臨床的安全性に関する所見はなかった。

40

【0858】

化合物1の多重投与は、60、160及び400mg AIC QDで6日間、健康な男性被験者に投与したとき、安全であり、良好な忍容性であった。摂食と絶食の両方の状態における製剤化された錠剤としての200mgの単回投与及び絶食状態におけるAICとしての200mgの単回投与は、健康な被験者で安全であり、良好な忍容性であった。

50

【0859】

考察及び全体的結論

【0860】

考察

【0861】

本試験の主要目的は、

【0862】

ヒト皮膚のUV照射後のJNK活性に対する化合物1の多重経口投与の効果を評価すること、

【0863】

製剤化された化合物1錠剤の食事存在下におけるPKを評価すること、及び

【0864】

単回経口投与後のAIC製剤に対する製剤化した化合物1錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

【0865】

副次的目的は、化合物1の単回及び多重経口投与ならびに食事と合わせて投与されたときの製剤化された化合物1錠剤の安全性及び忍容性を評価することであった。

【0866】

パート1において、化合物1の定常状態曝露を決定するために、化合物1を60mg、160mg及び400mgの多重経口用量としてQDで6日間、投与した。化合物1の定常状態曝露(AUC_t及びC_{max})は、用量が60mgから400mgに増えるにつれ、多重投与後、用量比例性を上回って増加するようであった。変動係数に基づくと、PKパラメータの被験者間のばらつきは、概ね適度な範囲であった。

【0867】

パート2において、化合物1を絶食状態及び摂食状態で200mgカプセル剤または200mg錠剤の単回経口用量として投与して、200mg錠剤が200mgカプセル剤と同等の曝露を達成するかどうか、また食事が化合物1のPKに影響を与えるのかどうかについて特定した。

【0868】

化合物1のPKは、T_{max}中央値が全ての投与量で投与後約1.95～3時間であり、すみやかな吸収であることが特徴付けられた。C_{max}に到達した後、化合物1は、双指数関数的に血漿から減少し始めた。化合物1の平均終末消失半減期は、約20時間と推定された。

【0869】

絶食状態下において、単一の200mg錠剤の投与は、2×100mgカプセル剤の投与と比較して同等のAUC_t及びAUC_∞に達したが、C_{max}は、カプセル剤処方に比べて低かった(約17%)。T_{max}は、いずれの処方でも類似していた。これらの結果は、200mg錠剤が曝露程度において同等であり、ピーク曝露が約17%低いことを示している。このピーク曝露の低下は、食事として予想される場合、T_{max}までの時間を延ばすことが多い。

【0870】

絶食状態または摂食状態で200mg錠剤の単回経口用量として投与された化合物1は、同等のAUC_t及びAUC_∞をもたらしたが、摂食状態のC_{max}は、絶食状態と比較してわずかに高かった(約6%差)。化合物1のt_{max}中央値は、絶食状態と比較して、摂食状態で単一の200mg化合物1錠剤を投与した後には、0.87時間遅くなった。C_{max}の差がわずかであり、AUC曝露に変化がないという結果から、食事は、化合物1のPKに有意性のある影響をもたらさないとみなされる。

【0871】

化合物1は、phospho-c-junのIHC光学濃度を定量的画像解析により測定したとき、皮膚におけるUVB誘発phospho-c-junを用量依存的に阻害し

10

20

30

40

50

た。光学濃度スコアがベースラインから減少した被験者の百分率は、60 mg 投与群の 29 % から 160 mg 投与群では 85 % まで、400 mg 投与群では 100 % まで増加した。光学濃度スコアのベースラインからの変化率として評価すると、化合物 1 は、皮膚における UVB 誘発 phospho-c-jun を、400 mg の用量で 29.5 % 有意に減少させ、160 mg の用量では 7.5 % の非有意の減少であった。

【0872】

化合物 1 は、60、160 または 400 mg AIC の多重経口用量として QD で 6 日間、健康な被験者に投与したとき、安全であり、良好な忍容性であった。200 mg 化合物 1 の単回経口投与は、絶食状態で AIC または製剤化された錠剤として、また摂食状態で製剤化された錠剤として健康な被験者に投与したとき、安全であり、良好な忍容性

10

【0873】

SAE または重症の TEAE を発現した被験者はいなかった。TEAE の大部分は、軽症の重症度であった。被験者 1 名がウイルス感染の TEAE により試験を中止したが、これは、試験責任医師によって、化合物 1 との関連はないであろうと判断された。本試験全体で、被験者 28 名のうち 11 名 (39.3 %) が 17 例の TEAE を報告した。この試験で最もよくみられた TEAE は、本質的に胃腸系のものであり、悪心 (被験者 4 名で観察) 及び下痢 (被験者 2 名で観察) が含まれ、これらは、試験責任医師によって、化合物 1 との関連が疑われると判断された。臨床的に有意な変化または所見は、いかなるものも、臨床検査による評価、バイタルサイン測定または ECG で確認されなかった。

20

【0874】

結論

【0875】

薬物動態に関する結論

【0876】

化合物 1 の全身曝露 (AUC_t 及び C_{max}) は、用量が 60 mg から 400 mg に増えるにつれ、多重投与後、用量比例性を上回って増加するようであった。

【0877】

絶食状態下において、200 mg 錠剤の投与は、200 mg カプセル剤の投与と同等の AUC_t 及び AUC_{∞} をもたらしたが、 C_{max} がより低いこと (約 17 %) が確認された。

30

【0878】

食事は、健康な被験者における化合物 1 の単回経口 200 mg 錠剤の PK に影響を与えなかった。

【0879】

化合物 1 の血漿中濃度は、化合物 1 の全血中濃度によく相関した。

【0880】

薬力学に関する結論

【0881】

化合物 1 は、皮膚における UVB 誘発 phospho-c-jun 発現を用量依存的に阻害した。UVB 誘発 phospho-c-jun の減少は、試験した化合物 1 の最高用量 400 mg で 29.5 % であり、160 mg の中間用量で 7.5 % であり、60 mg の最低用量で変化なしであった (積分光学濃度の自動定量的画像解析により測定)。

40

【0882】

組織病理学者によるスコアリングシステムを使用すると、皮膚における UVB 誘発 phospho-c-jun 発現の化合物 1 関連阻害は、有意に達しなかった。これは、染色された表皮ケラチノサイト核の強度及び数に関する熟練した個人による主観的スコアリング (0 ~ 4 のスケール) を使用した、アッセイの限界に起因すると思われる。

【0883】

安全性に関する結論

50

【0884】

化合物1は、60、160及び400mg A I Cの多重経口用量としてQ Dで6日間投与したとき、健康な男性被験者において安全であり、良好な忍容性であった。

【0885】

200mg化合物1の単回経口投与は、絶食状態でA I Cまたは製剤化された錠剤として、また摂食状態で製剤化された錠剤として投与したとき、健康な被験者において安全であり、良好な忍容性であった。

【0886】

6. 9. 肺線維症の被験者における化合物1の12週間の多重投与に関する安全性、忍容性、薬物動態学及び薬力学を評価するための第1b相多施設オープンラベル時差的投与試験

10

主要目的：肺線維症の被験者における化合物1の安全性及び忍容性を評価すること。

【0887】

副次的目的：肺線維症の被験者の血漿試料から化合物1の薬物動態学的（PK）プロファイルの評価すること。

【0888】

試験デザイン。本試験は、オープンラベル時差的用量増加コホート拡大試験であり、アメリカ合衆国（USA）及びオーストラリアの複数試験施設で被験者登録を行う。本試験は、以下の2つの治療群から構成される。

－低用量（100mg）の化合物1、連続12週間1日1回（Q D）経口投与。

20

－高用量（200mg）の化合物1、連続12週間Q D経口投与。

【0889】

化合物1の高用量群は、少なくとも3名の被験者が最低2週間の低用量の化合物1を完了し、低用量治療群が試験用量増加の中止基準を満たさないと判定されるまで開始されない。

【0890】

各被験者は、スクリーニング期間（治療前4週間まで）、12週間の治療フェーズ及び4週間の追跡調査のための来院に参加する。被験者は、適格性についてスクリーニングされる。スクリーニング時に組み入れ基準の全てを満たし、除外基準のいずれをも満たさない被験者は、第1日に、評価のために、また被験者の登録された用量レベルに従って化合物1のQ D用量の投与を開始するために、試験施設に来院する。3名の被験者がまず登録され、低用量の化合物1 100mgのQ Dを受け、2週間の治療にわたって、予定された全ての評価について評価される。合計で3名の被験者が第2週の来院を完了したら、高用量レベル（200mg Q D）での試験継続についての決定がなされる。

30

【0891】

高用量への増加に関する基準が満たされる場合、低用量（100mg Q D）の被験者は低用量を続け、更なる3名の被験者が高用量レベル（200mg Q D）に登録される。高用量への増加に関する基準が満たされない場合、後続の治療群を決定するために、予め定められた用量増加決定ツリーが利用される。低用量（100mg Q D）での被験者3名のうち1名が、個々の被験者における投与中止基準を満たす事象を発現した場合、別の3名の被験者が低用量群に登録される。被験者3名のうち2名以上が、個々の被験者における投与中止基準を満たす場合、用量増加は行われない。個々の被験者が、個々の被験者における中止基準のいずれかを満たす事象を発現しない限り、全ての被験者（低用量及び高用量）は、合計12週間、化合物1を継続する。更に、化合物1の用量は、個々の被験者における減量基準のいずれかを満たす高用量レベル（200mg Q D）の任意の個々の被験者に関して、低用量レベル（100mg Q D）に減量されてもよい。高用量群の2名以上の被験者が、個々の中止基準を満たす事象を発現した場合、更なる3名の被験者で200mg Q D用量群が繰り返されるか、または更なる3名の被験者が高用量に登録されるか、または試験が中止され得る。

40

【0892】

50

試験来院は、スクリーニング時、第1日及び第1、第2、第3、第4、第6、第8、第10、第12及び第16週に行われる。臨床安全性検査評価、PK評価及びPD分析のために、血液及び尿試料が指定時間に採取される。安全性は、試験全体を通して観察される。

【0893】

被験者が試験を中止する場合は、早期中止来院が行われる。

【0894】

試験集団。試験集団は、肺線維症を患う少なくとも18歳の成人男性または成人女性の被験者約9～18名から構成される。具体的には、被験者は、コンピュータ断層撮影に基づいて確認された通常型間質性肺炎（UIP）のパターンもしくは非特異性間質性肺炎（NSIP）のパターン、または外科的肺生検で確認された線維性NSIPもしくはUIPのパターンを有する。基礎疾患には、限定するものではないが、結合組織疾患を伴う間質性肺疾患、間質性肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、環境性もしくは薬剤性肺線維症またはヘルマンスキー・パドラック症候群が含まれ得る。

10

【0895】

試験の期間。各被験者の試験期間は、最長20週間であり、4週間のスクリーニング期間、12週間の治療フェーズ及び4週間の追跡調査を含む。試験の総期間は、最初の被験者の最初の来院から最後の被験者の最後の来院までで、約12ヶ月が見込まれる。

【0896】

試験の終了。試験の終了は、試験を完了するための最後の被験者の最後の来院日またはプロトコルもしくは統計解析計画書において予め指定された主要解析、副次的解析及び／もしくは探索的解析に必要とされる最終データポイントの最後の被験者からの受領日のいずれか遅い日として定義される。

20

【0897】

試験治療。試験治療群は、以下を含む。

- －低用量（100mg）の化合物1、12週間QD経口投与。
- －高用量（200mg）の化合物1、12週間QD経口投与。

【0898】

化合物1の高用量群は、少なくとも3名の被験者が最低2週間の低用量の化合物1を完了し、低用量治療群が試験用量増加の中止基準を満たさないと判定された後に開始される。

30

【0899】

個々の被験者における中止基準。被験者に対する化合物1の投与は、以下の個々の被験者における中止基準のいずれかが生じた場合、中止されるものとする。

- －悪心、嘔吐または下痢であって、電解質（ナトリウム、クロール、カリウム及び／またはクレアチニン）異常をもたらし、かつ／または静脈水分補給を要するもの。
- －試験責任医師の決定による腸重積症、腸閉塞症または中程度／重症の消化管出血。
- －試験責任医師により化合物1に関連するとみなされたあらゆる重篤な有害事象（SAE）。
- －アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が8×正常値上限（ULN）を超える。
- －ALTまたはASTが2週間を超えて5×ULNを超える。
- －ALTまたはASTが3×ULNを超え、総ビリルビンが2×ULNを超える。
- －ALTまたはASTが3×ULNを超え、疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛または圧痛、発熱、発疹及び／または好酸球増加（5%超）の出現を伴うもの。
- －被験者に許容できないリスクを与えられと思われる他のあらゆる事象。

40

【0900】

アミノトランスフェラーゼASTもしくはALTまたはビリルビン増大に基づいて、個々の被験者における投与中止基準を満たす被験者は、再投与されるべきではない。AST、ALTまたはビリルビン増加以外の事象に対する再投与は、試験責任医師の裁量で行う

50

ことができる。被験者には、個々の被験者における中止基準を満たす前に投与されていた用量と同じ用量が再投与されるものとする。ただし、高用量群の被験者は、試験責任医師及び試験依頼者がその被験者の最善の利益になると決定した場合、100mgに減量され得る。

【0901】

試験責任医師により化合物1の投与に関連するとみなされた個々の被験者の投与中止基準を満たす事象を発現している被験者は、その被験者が合計2週間の投与を完了していない場合であっても、用量増加決定時に考慮される。

【0902】

個々の被験者における減量基準。個々の被験者における減量基準は、高用量の化合物1が投与されている被験者にのみ適用される。低用量の化合物1が投与されている被験者には減量は存在しないので、これらの基準を満たす低用量被験者は、注意深く観察されるか、100mg QDの再投与（試験責任医師の裁量）前に投与中断について検討されるか、または投与中止もしくはその事象が個々の被験者における中止基準を満たす程度まで悪化した場合には試験の中止について検討されるものとする。

【0903】

200mgのQD投与の被験者が、個々の被験者における減量基準を満たす事象を発現する場合、被験者がその事象から回復した後、用量を100mg QDに減量することができる。被験者の用量は、以下の個々の被験者における減量基準のいずれか1つが生じた場合、減らされるものとする。

－ALTまたはASTが $3 \times \text{ULN}$ を超え、これが反復分析で確認され、かつ個々の被験者における中止基準を満たさず、かつ重症の肝毒性の徴候がないもの。試験責任医師はまた、交絡する医薬品の中止と、被験者の注意深い観察も検討するものとする。

－腹部不快感、悪心または嘔吐などの中程度または重症の胃腸系有害事象（AE）を発現しているあらゆる被験者は、試験責任医師の裁量で対処療法的に治療され得る（オンダンセトロン、サリチル酸ビスマス、5-HT₃など）。その事象が5日後に改善されない場合、その事象が改善するまで投与が保留され、改善した時点で化合物1が減量用量で再開される。

－試験責任医師により化合物1に関連するとみなされ、かつ試験責任医師により用量を減量することで改善するとみなされたあらゆる他の事象。試験責任医師は、このようないずれかの用量の減量について、速やかにCelgeneに通知するものとする。

【0904】

試験用量増加の中止基準。100mgの低用量治療群から200mg QDの高用量群への増加を中止するための基準は、少なくとも3名の被験者が最低2週間の低用量の化合物1を完了した後に評価される。化合物1の高用量（200mg QD）群は、予め定められた用量増加基準が満たされる場合にのみ登録される。

【0905】

各用量増加前に検討される安全性パラメータには、関連AE、身体検査の所見、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査による安全性試験及び併用薬／処置に関する検討が含まれる。

【0906】

薬物動態評価の概要。以下による薬物動態評価項目。

－まばらに採取した化合物1の血漿試料中濃度

－まばらに採取した化合物1の乾燥血液スポット試料中の濃度

【0907】

以下のパラメータ（これらに限定されない）に関する必要に応じた母集団ベースPK法：

－見かけのクリアランス。

－見かけのセントラル分布容積。

－一次吸収速度。

ー母集団 P K 解析では疾患を共変量として探索することが可能である。薬物の最高血漿中濃度及び血漿中濃度ー時間曲線下面積などの導出される P K パラメータはまた、必要に応じて、集団 P K モデルに基づいて決定されてもよい。

【0908】

薬力学評価の概要。P D バイオマーカーのための採血には、以下が挙げられるが、これらに限定されない。

ーマトリックスメタロプロテイナーゼー7

ーテネイシン C

【0909】

有効性評価の概要。探索的有效性評価は以下を含む。

ー少なくとも、努力肺活量、一秒量及び肺拡散能を含むものとする、肺機能検査。

ーパルスオキシメトリによる酸素飽和度。

【0910】

安全性評価の概要。安全性は、試験全体を通して観察される。化合物 1 の安全性は、以下の評価に基づいて評価される。

ー完全な身体検査。

ー臨床検査による評価（化学、血液学、顕微鏡検査を伴う尿検査）。

ー尿妊娠検査。

ー m i R - 1 2 2 レベル。m i R - 1 2 2 レベルの迅速な反射的評価は、肝毒性の臨床的徴候もしくは肝機能試験の異常（A S T または A L T > 2 . 5 × U L N）に対して、または試験責任医師の裁量により、実施される。

ー血清学（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体及びヒト免疫不全ウイルス）

ー肝臓超音波診断。

ー I N R。

ー心拍数、血圧、呼吸数及び体温を含むバイタルサイン。

ー 1 2 誘導心電図。

ー有害事象。インフォームドコンセント書式に署名がなされた時点から化合物 1 の最終投与後 2 8 日までの試験全体を通して、全ての A E が観察され、記録される。それ以後のいずれかの時点で試験責任医師に知らされ、化合物 1 の投与との関連が疑われる、あらゆる S A E も報告されなければならない。

ー被験者がインフォームドコンセント書式に署名した時点から試験終了まで、併用薬及び併用処置が検討され、記録される。

【0911】

迅速な反射的評価は、肝毒性の臨床的徴候もしくは肝機能試験の異常（A S T または A L T > 2 . 5 × U L N）に対して、または試験責任医師の裁量により、実施される。肝毒性の反射的評価には、臨床検査による評価、m i R - 1 2 2、肝臓超音波診断、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体及びヒト免疫不全ウイルスに関する血清学、ならびに国際標準比の繰り返しが含まれる。被験者の徴候及び症状に基づいて、更なる評価が試験責任医師の裁量で実施されるものとする。試験責任医師はまた、交絡する医薬品の中止と、被験者の注意深い観察も検討するものとする。

【0912】

安全性検討会議は、

ー最初の被験者への投与後 4 週間ごと、

ー被験者 3 名が、低用量の化合物 1 での最初の 2 週間の治療を完了した後、

ー試験責任医師の決定により、いずれかの被験者で著しい毒性が観察された場合に行われる。

【0913】

組み入れ基準。被験者候補は、本試験に登録されるには、以下の基準の全てを満たさなければならない。1 . 1 8 歳以上の被験者。2 . 次のうちの少なくとも 1 つによって裏付けられた肺線維症疾患の臨床診断が確定している。a . コンピュータ断層撮影（C T スキ

10

20

30

40

50

ちゃん)に基づいた通常型間質性肺炎(U I P)パターン、またはb. C Tスキャンに基づいた非特異性間質性肺炎(N S I P)パターン、またはc. 外科的肺生検で確認された線維性N S I P、またはd. 外科的肺生検で確認されたU I Pパターン。線維性肺疾患の基礎的病因は、限定するものではないが、次のうちのいずれか：結合組織疾患を伴う間質性肺疾患、特発性肺線維症(I P F)、環境性もしくは薬剤性肺線維症、間質性肺線維症の他の形態、ヘルマンスキー・パドラック症候群を含む、任意の原因であってよい。3. 試験に関連する何らかの手順が実施される前に、書面によるI C Fを理解し、自発的に署名しなければならない。4. 試験責任医師とコミュニケーションを取り、試験の要件を理解及び順守することができ、制限事項及び検査スケジュールを厳守することに同意しなければならない。5. A S Tまたは血漿中グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼが正常値範囲内である。6. A L Tまたは血漿中グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼが正常値範囲内である。7. 総ビリルビン及びI N Rが正常値範囲内である。8. 試験責任医師の決定により、臨床的に有意な検査上の試験結果がない。9. 男性被験者は、化合物1の実施中及び試験薬物の最終投与後少なくとも28日間に妊娠可能な女性(F C B P)との性行為に携わる場合、天然(動物)薄膜ではないバリア避妊法(例えば、ラテックス製またはポリウレタン製コンドームが許容可能)の使用に同意する。F C B Pは、子宮摘出もしくは両側卵巣摘出を受けていないか、または少なくとも24ヶ月連続して自然閉経していない(すなわち、先行する連続24ヶ月のいずれかの時点で月経があった)性的に成熟した女性と定義される。10. 全てのF C B Pは、スクリーニング時及び第1日に、陰性の妊娠検査を有していなければならない。妊娠の可能性のある行為に携わるあらゆるF C B Pは、化合物1の実施中及び化合物1の最終投与後少なくとも28日間、2つの形態の避妊法、すなわち、効果の高い1つの形態(すなわち、ホルモン、子宮内避妊器具、卵管結紮、精管切除したパートナー)と、追加の1つの形態(ラテックス製コンドームまたは天然[動物]薄膜でない任意のラテックス製以外のコンドーム[例えば、ポリウレタン]、ダイアフラム、スポンジ)を同時に使用しなければならない。効果の高い1つの形態の避妊法を使用することができない場合、バリア避妊法のうち2つの形態、すなわち、ラテックス製コンドームまたは天然(動物)薄膜ではない任意のラテックス製以外のコンドーム[例えば、ポリウレタン]を、殺精子剤を含むスポンジまたは殺精子剤を含むダイアフラムのいずれかとともに使用しなければならない。11. 閉経後(スクリーニング前に月経が24ヶ月なく、スクリーニング時にエストラジオール量が30 pg/mL未満であり、F S H量が40 IU/L超であるものと定義される)である女性被験者。

【0914】

除外基準。被験者候補は、以下のうちのいずれかが生じる場合、登録から除外される。

1. 化合物1の初回用量投与前30日以内、または既知である場合には試験薬(新規化学物質)の5半減期以内(いずれか長いほう)に、試験薬の曝露を受けた。2. 臨床職員の一員または試験施設職員の家族である被験者。3. スクリーニング時にF V Cが予測値の40%未満。4. スクリーニング時にD L c oが予測値の20%未満。5. 被験者の死亡に帰結するか、またはI C Fの署名から1年以内の死亡リスクを増加させる可能性がある、肺線維症以外の何らかの状態。6. 現在治療が必要な肺高血圧症の既知の臨床診断。7. 試験責任医師の決定により、嚢胞性線維症、活動性アスペルギルス症、活動性結核または肺線維症以外の他の重篤な呼吸器合併症を有する被験者。反応性気道疾患、慢性閉塞性肺疾患及び喘息を有する被験者は、繊維症がその被験者の呼吸器障害の主な寄与因子である場合に限り、試験責任医師の意見で、含めることができる。8. 投与4週間以内の任意の細胞傷害性薬の使用。9. 肺線維症の何らかの標的治療を現在受けており、かつ初回試験投与前6週間以上の期間、一定の投与を受けていない(被験者候補は、試験期間中に用量増加が計画されている場合、除外されるべきである)。10. 初回投与前30日以内のE s b r i e t (登録商標)(ピルフェニドン)またはO f e v (登録商標)(ニンテダニブ)の使用。11. スタチン(H M G - C o A還元酵素阻害薬)の投与を現在受けており、かつ初回試験投与前6週間以上の期間、一定の投与を受けていない(被験者候補は、試験期間中に用量増加が計画されている場合、除外されるべきである)。12. 輸送体P

10

20

30

40

50

－g p、B C R P、O A T 3、O A T P 1 B 1、O A T P 1 B 3 及び O C T 2 の基質であり、狭い治療指数（例えば、P－g p 基質のジゴキシン）を有する薬を服用している。13．初回試験投与から2週間以内の1日あたり3グラムを超える用量でのアセトアミノフェン（パラセタモール）の使用。14．初回試験投与前2週間以内の1日あたり2グラムを超える用量でのナイアシンの使用。15．被験者の試験への参加を妨げる可能性のある何らかの重大な医学的状態、検査所見の異常または精神医学的疾患。16．再発性細菌感染症（過去2年以内に入院に至った及び／または静脈内抗生物質治療を要した少なくとも3つの主要な感染症）の病歴。17．H I V、H B V または H C V の病歴。最終の H C V 治療後に6ヶ月の持続的ウイルス学的著効を有した、H C V が治療された被験者は、含めることができる。18．I C F に署名する前の5年以内における、非黒色腫皮膚がんを除く活動性悪性腫瘍の病歴。

10

【0915】

6．10．塩のスクリーニング

6．10．1．塩の固体状態の特性決定

化合物1の遊離塩基及び塩の物理化学的性質について、物理化学的特性評価にまとめる。これには、結晶化度、融点、水及び人工胃液（S G F、ペプシン非含有）中の溶解度、吸湿性、ストレス条件下における固体状態の加速物理的及び化学的安定性が含まれる。化合物1の遊離塩基及び塩の物理化学的性質を表38にまとめる。評価した塩及び遊離塩基のうち、リン酸塩が良好な物理化学的性質を示した。

【0916】

詳細については、以下のセクションに記載した。

20

【0917】

¹H NMR：試料の一部をジメチルスルホキシド（DMSO－d₆）（TMS含有）中に溶解し、NMR分光計をスキャン回数32または64で使用して試験した。

【0918】

元素分析：塩に関する元素分析は、I n t e r t e k P h a r m a c e u t i c a l S e r v i c e s / Q T I により実施した。

【0919】

ラマン：R i g a k u ゼロバックグラウンドXRPD試料ホルダーに試料の一部を置き、ラマンを、反射モードを使用して分析した。条件を以下に示した。

30

【0920】

露光時間：2秒、

【0921】

積算回数：2回、

【0922】

倍率：10X、及び

【0923】

レーザー出力：300mW。

【0924】

XRPD：R i g a k u ゼロバックグラウンドXRPD試料ホルダーに試料の一部を置き、XRPDを3～40度の2θ角度から5度／分の速度、40kV及び44mAで使用して分析した。

40

【0925】

同時TGA／DSC：アルミニウム（Al）製のつばに試料の一部を入れ、TGA／DSCシステムを10℃／分の加熱速度で使用して試験した。空のAl製パンをブランクとして使用した。

【0926】

DSC：Al製試料パンに試料の一部を量り取り、Al製穴あき蓋を圧着し、DSC Q1000システムを10℃／分の加熱速度で使用して試験した。空の蓋付きAl製パンを標準として使用した。

50

【0927】

TGA: A1製試料パンに試料の一部を入れ、TGA Q500システムを10℃/分の加熱速度で使用して試験した。

【0928】

DVS: 石英試料ホルダーに試料の一部を入れ、DVS-Advantageシステムを2連続吸着/脱着サイクルで使用して試験した。設定は以下に記載する。

【0929】

溶媒: 水、

【0930】

温度: 25℃、

10

【0931】

吸着/脱着サイクル1: 50-95-0%相対湿度、

【0932】

吸着/脱着サイクル2: 0-95-0%相対湿度、

【0933】

ステップ幅: 10%相対湿度、ならびに

【0934】

dm/dt (%/分): 0.001/15分、最低10分及び最高180分。

【0935】

PLM: 透明スライドガラス上に試料の一部を置き、シリコン油で分散させ、10倍対象及び透過光の顕微鏡下で観察した。

20

【0936】

水及びSGF中の溶解度: 試料の一部を2mLの透明HPLCバイアル中に量り取った。水1mLを添加した後、バイアルにキャップをし、オービタルシェーカー上で300RPM、周囲温度で24時間振盪させた。シェーカーから試料を取り出し、校正したpH計を使用してpH測定を実施した。次いで、0.2µmのナイロン膜遠心分離管フィルターを使用して、14000RPMで5分間、試料の一部を濾過した。適切な希釈でHPLC/UVを使用して濾液を分析した。XRPDを使用して濾過した固体残留物を分析した。

【0937】

SGF中の溶解度については、上述と同じ手順で試料を調製し、分析した。

30

【0938】

6.10.2. 塩の概要

13の酸性対イオン及び種々の溶媒を使用して、化合物1に関する塩のスクリーニングを実施した。得られた結晶性塩は、塩酸塩(HCl)、硫酸塩(H₂SO₄)、リン酸塩(H₃PO₄)、L-酒石酸塩、L-リンゴ酸塩、L-乳酸塩、コハク酸塩、p-トルエン硫酸塩(トシル酸塩)、メタン硫酸塩(メシル酸塩)、ベンゼン硫酸塩(ベシル酸塩)及びフマル酸塩であった。非晶質塩は、対イオンにクエン酸を使用したときに得られた。結晶性塩の大部分で多数の形態または多形体が観察された。塩スクリーニングの結果を表37にまとめる。

【0939】

40

【表 3 7】

表 3 7 化合物 1 の塩スクリーニングに関する結果の要約。

試料	01 HCl	02 H ₂ SO ₄	03 H ₃ PO ₄	04 L-乳酸塩	05 L-酒石酸塩	06 L-リン ゴ酸塩
A	塩、形態 1、 水和物	塩、形態 1	塩、形態 1	遊離塩基、 形態 C	塩、形態 1、 水和物	塩、 形態 1
B	塩、形態 2、 無水物	塩、形態 1	塩、塩の 形態 1	塩、形態 1	塩、形態 1、 水和物	塩、形態 2、 MeNO ₂ 含有
C	塩、形態 3、 微量の EtOAc 含有	塩、形態 1	塩、形態 1	塩、形態 2	塩、形態 1、 水和物	塩、形態 3、 EtOAc 含有
D	塩、 形態 4、 微量の アセトン含有	塩、形態 2	塩、形態 1	遊離塩基、 形態 B、 アセトン 含有	塩、形態 1、 水和物、 微量のアセト ン含有	塩、形態 4、 I P A 含有
試料	07クエン酸塩	08コハク酸塩	09 PsOH	10 MsOH	11L-アスパラ ギン酸塩	12 遊離 塩基
A	塩、微量の A C N 含有	塩、形態 1、 A C N 含有	塩、形態 1	塩、形態 1、 I P A 含有	遊離塩基、 形態 C、 ACN 含有	形態 C、 A C N 含有
B	塩、微量の MeNO ₂ 含有	塩、形態 1、 E t O H 含有	塩、形態 2	塩、形態 1、 IPA 含有	遊離塩基の 形態 B (微量)、 形態 C (微量) 及び酸の 混合物 (非化学量 論的)	形態 C、 EtOH & IPA 含有
C	塩	塩、形態 2、 EtOAc 含有	塩、形態 3	塩、形態 2	遊離塩基の 形態 C、形態 G 及び酸の 混合物(非化 学量論的)	形態 G、 EtOAc 含有
D	塩、 MeOAc 含有	コハク酸塩の 形態 1 及び 遊離塩基の 形態 B の 混合物	塩、形態 2	塩、形態 1、 アセトン 含有	遊離塩基、 形態 C、 アセトン含有	形態 B、 アセトン 含有

【0940】

注：

【0941】

クエン酸塩は、非晶質である。

【0942】

最初の再結晶化溶媒：A = A C N、B = E t O H、C = E t O A c、D = アセトン。

【0943】

遊離塩基：形態 A (出発物質)、形態 D (M e O H 溶媒和物)。遊離塩基の形態 A、形

10

20

30

40

50

態 B、形態 C 及び形態 G は、2014 年 1 月 30 日に出願された米国仮特許出願第 61/933,636 号及び 2014 年 7 月 16 日に出願された米国仮特許出願第 62/025,161 号にて既に記載されたものである。

【0944】

MeOAc = 酢酸メチル、EtOAc = 酢酸エチル、ACN = アセトニトリル、EtOH = エタノール、MeOH = メタノール、MeNO₂ = ニトロメタン、IPA = イソプロパノール、PSOH = p-トルエンスルホン酸、MSOH = メタンスルホン酸。

【0945】

更に得られた結晶性塩：ベシル酸塩及びフマル酸塩。

【0946】

物理化学的特性評価には、結晶化度、融点、水及び人工胃液（SGF、ペプシン非含有）中の溶解度、吸湿性、ストレス条件下における固体状態の加速物理的及び化学的安定性が含まれた。化合物 1 の遊離塩基及び塩の物理化学的性質を表 38 にまとめる。評価した塩及び遊離塩基のうち、リン酸塩がより良好な物理化学的性質を示した。

【0947】

【表 38】

表 38 化合物 1 の遊離塩基及び塩の物理化学的性質に関する要約。

特性		遊離塩基	HCl	H ₂ SO ₄	H ₃ PO ₄	L-酒石酸塩	L-リンゴ酸塩	L-乳酸塩
観察された形態の数		5	7	3	1	2	4	2
評価した形態		形態 A	形態 2	形態 1	形態 1	形態 1	形態 2	形態 2
水/溶媒 (%)		0.22(119.9℃までのTGA)	2.82(119.9℃までのTGA)	0.28(119.9℃までのTGA)	0.25(119.9℃までのTGA)	3.97(水、119.9℃までのTGA)	1.25(119.9℃までのTGA)	1.74(119.9℃までのTGA)
融点 (℃、DSC の開始温度)		223.1 (融解)	吸熱ピーク：163.0、融解及び分解：264.0	235.0 (融解及び分解)	238.3 (融解及び分解)	脱水：89.5、融解及び分解：219.9	100.8 及び 163.2 に複数の事象	145.3 (分解)
溶解度 (mg/mL、遊離塩基当量)	水中	0.018 (pH 8.96)	10.761 (pH 3.87)	2.647 (pH 1.69)	5.433 (pH 4.50)	0.405 (pH 5.35)	4.496 (pH 4.07)	4.220 (pH 4.52)
	SGF 中	7.167 (pH 2.20)	6.058 (pH 1.19)	3.187 (pH 1.03)	9.157 (pH 1.44)	9.223 (pH 1.59)	8.922 (pH 1.54)	9.529 (pH 1.67)
吸湿性 (80% 相対湿度、25℃、サイクル 1 収着)		0.17	5.21	6.13	0.48	0.81 (水和物)	5.60	2.65
物理的安定性 (開いたバイアル、2 週間)	80℃	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	形態変化	形態変化
	80℃/75% 相対湿度	変化なし	形態変化	形態変化	変化なし	変化なし	形態変化	形態変化
化学的安定性 (開いたバイアル、2 週間)	80℃	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 12% 分解	変化なし
	80℃/75% 相対湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 7% 分解	変化なし

【0948】

6. 10. 3. 塩の調製

L-アスパラギン酸以外の全ての酸について、0.12 mol/L の濃度を使用した。HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、L-乳酸、メタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸は ACN で調製し、L-酒石酸、L-リンゴ酸、クエン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及びフマル酸は MeOH で調製した。L-アスパラギン酸 (0.03 mol/L) は水で調製した。化合物 1 (遊離塩基) 604.8 mg をメタノール/ジクロロメタン (MeOH/DCM、1/1 v/v、予め混合) 50 mL 中に溶解し、5 分間の超音波処理後、濃度 12.1 mg/mL の透明溶液を得た。ベシル酸塩及びフマル酸塩の試料を除き、これを塩調製物として使用した。

【0949】

塩試料は、1:1.05 の遊離塩基：酸の化学量論比に基づいて調製した。1.04 mL の遊離塩基溶液のアリコート (すなわち、0.039 mmole の遊離塩基) を 0.342 mL の酸 (すなわち、0.041 mmole の酸) と混合して、2 mL または 4 mL の透明ガラスバイアル中に 1 つの塩試料を得た。各酸について、4 つの塩試料を同様の手順で調製した。

【0950】

ベシル酸塩及びフマル酸塩に関しては、2 mLのMeOH／ジクロロメタン中に33.3 mgの化合物1（遊離塩基）を溶解して、16.7 mg/mLの溶液を生成した。1 mLの遊離塩基溶液を0.453 mLの酸と混合して塩試料を得、各酸について、試料を1つのみとした。

【0951】

塩試料の調製は、次のステップを含んだ。

【0952】

1) 化合物1の溶液を入れた試料バイアルにカバー（2 mLバイアルの場合）またはキャップ（4 mLバイアルの場合）をし、オービタルシェーカー上で、150 RPM、周囲温度で2時間振盪する、

10

【0953】

2) カバーまたはキャップを取り外す、

【0954】

3) ドラフトチャンバー中、窒素パージ下で試料バイアル中の溶媒を蒸発させる、

【0955】

4) 1つの試料に対して1つの溶媒になる方法に基づいて、各酸性対イオンに対応する4つの試料バイアル中にACN、EtOH、EtOAcまたはアセトンをそれぞれ添加する、

【0956】

5) 酸性対イオンを添加する、

20

【0957】

6) 試料バイアルにカバーまたはキャップをし、200 RPM、周囲温度で24時間振盪する、

【0958】

7) カバー及びキャップを取り外す、

【0959】

8) ドラフトチャンバー中、窒素パージ下で試料バイアル中の溶媒を蒸発させる、

【0960】

9) 乾燥時に粉末様固体が目視で観測されない場合、粉末様固体が生成されるように追加の溶媒を添加する、

30

【0961】

10) 乾燥中に粉末様固体が目視で観測される場合、0.45 μmのナイロン膜遠心分離管フィルターを使用して、14000 RPMで5分間、試料を濾過する、

【0962】

11) 固体を回収し、実験室真空系に接続された密閉チャンバ内で2時間、固体を乾燥させる、ならびに

【0963】

12) 最後に固体を回収する。

【0964】

これらの固体を、ラマン、XRPD、プロトンNMR (^1H NMR)、TGA/DS C及び／またはPLMを使用する分析に供した。

40

【0965】

6. 10. 4. 元素分析

元素分析の結果を表39に表す。これらは、試験した元素の理論値と一致する。

【0966】

【表 3 9】

表 3 9 化合物 1 の塩の元素分析結果

試料	元素			
HCl 塩の形態 2	%C	%H	%N	%Cl
理論値	53.70	7.89	19.57	9.91
実験値	51.72	8.15	18.74	9.24
差	-1.98	0.26	-0.83	-0.67
H ₂ SO ₄ 塩の形態 1	%C	%H	%N	%S
理論値	45.81	6.97	16.69	7.64
実験値	45.39	6.94	16.44	8.38
差	-0.42	-0.03	-0.25	0.74
H ₃ PO ₄ 塩の形態 1	%C	%H	%N	%P
理論値	45.82	7.21	16.70	7.39
実験値	45.80	7.24	16.54	7.59
差	-0.02	0.03	-0.16	0.20
L-酒石酸塩の形態 2	%C	%H	%N	
理論値	52.16	7.78	16.90	
実験値	50.95	7.65	16.40	
差	-1.21	-0.13	-0.50	
L-リンゴ酸塩の形態 2	%C	%H	%N	
理論値	52.74	7.30	15.37	
実験値	52.07	7.37	15.71	
差	-0.67	0.07	0.34	
L-乳酸塩の形態 2	%C	%H	%N	
理論値	55.46	8.08	17.02	
実験値	55.36	8.22	16.69	
差	-0.10	0.14	-0.33	

【0967】

注：L-酒石酸塩の理論値の計算は、ヘミ酒石酸二水和物に基づく。

【0968】

6. 10. 5. 塩スクリーニングの結果

表 3 7 に表されるとおり、HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、L-酒石酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸の各酸については、結晶性塩が得られた。クエン酸では、非晶質塩が得られた。

【0969】

XRPD 及び ラマンデータに基づく、H₃PO₄ 塩及び L-酒石酸塩以外の塩で多数の形態が観察された。¹H-NMR 及び 同時 TGA/DSC では、水または有機溶媒を含有する形態がいくつか示された。

【0970】

6. 10. 5. 1. 化合物 1 の HCl 塩

全部で 7 つの異なる形態の HCl 塩を調製した。

【0971】

簡潔に述べれば、以下の 7 つの形態の HCl 塩を調製した。

【0972】

H C l 塩の形態 1 : A C N 中での結晶化、S G F 中への懸濁、または水分への曝露により得られる水和物 ;

【 0 9 7 3 】

H C l 塩の形態 2 : 水を含有し、E t O H / I P A または I P A 中での結晶化により得られるもの、水分に曝露したとき水和物 (形態 1) に変換され、水に懸濁したとき (形態 7) に変換される ;

【 0 9 7 4 】

H C l 塩の形態 3 : E t O A c 中での結晶化により得られるもの ;

【 0 9 7 5 】

H C l 塩の形態 4 : アセトン中での結晶化により得られるもの ;

10

【 0 9 7 6 】

H C l 塩の形態 5 : 形態 2 を 1 8 0 ° C まで加熱して得られるもの、水分に曝露したとき水和物の形態 1 に変換される ;

【 0 9 7 7 】

H C l 塩の形態 6 : 形態 2 を 2 2 0 ° C まで加熱して得られる脱水和物、水分に曝露したとき水和物の形態 1 に変換される ;

【 0 9 7 8 】

H C l 塩の形態 7 : 形態 1 を周囲温度で水に懸濁することにより得られる水和物。

【 0 9 7 9 】

化合物 1 の H C l 塩の形態 1 ~ 4 の X R P D パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 6 及び図 7 に示す。

20

【 0 9 8 0 】

H C l 塩の形態 1 は、図 7 5 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 0 9 8 1 】

H C l 塩の形態 1 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 0 に示す。

【 0 9 8 2 】

【表 40】

表 40 HCl 塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.5	16.0	12969.1	2068.1
7.5	11.7	1916.6	177.6
9.0	9.8	1288.7	164.0
9.7	9.1	4706.0	846.5
11.2	7.9	7392.3	1379.4
13.1	6.8	6097.3	1064.5
13.9	6.3	2629.6	396.9
15.9	5.6	1838.4	262.7
16.5	5.4	2214.5	355.6
17.2	5.2	5130.2	1766.5
17.3	5.1	5855.7	1237.4
18.3	4.8	17932.2	3594.4
19.6	4.5	15494.7	3471.5
19.8	4.5	2868.8	806.8
21.7	4.1	14631.1	3058.6
22.0	4.0	2354.4	290.7
22.9	3.9	3438.0	1080.1
23.7	3.7	7449.4	1796.7
24.6	3.6	687.9	124.3
24.9	3.6	2183.3	439.3
25.9	3.4	5740.1	927.3
26.4	3.4	758.8	192.3
27.3	3.3	709.7	52.8
27.7	3.2	3379.1	765.1
28.2	3.2	4483.6	1063.5
28.5	3.1	1718.2	451.3
29.9	3.0	1186.0	187.7
30.6	2.9	4778.8	849.3
31.0	2.9	579.1	142.9
31.2	2.9	1004.1	293.2
31.7	2.8	3247.0	607.3
32.0	2.8	490.8	40.2
32.6	2.7	1788.3	320.3
33.0	2.7	2215.9	521.6
33.4	2.7	1783.0	343.1
33.7	2.7	905.0	191.9
34.2	2.6	459.8	77.8
36.3	2.5	1031.8	281.1
37.8	2.4	938.8	168.8
38.8	2.3	1982.7	408.2

【0983】

10

20

30

40

50

H C 1 塩の形態 2 は、図 7 6 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。H C 1 塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 1 に示す。

【 0 9 8 4 】

【表 4 1】

表 4 1 HCl 塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.37	16.45	592.55	653.57
7.92	11.15	35976.02	7129.51
9.23	9.57	12118.24	2899.30
9.53	9.27	1421.61	374.75
11.95	7.40	3305.19	604.45
12.40	7.13	3829.96	761.05
12.61	7.01	3151.61	620.59
13.09	6.76	2672.35	447.18
14.90	5.94	1349.67	281.34
15.69	5.64	453.74	255.32
16.52	5.36	959.65	359.23
17.92	4.94	3894.23	592.00
18.17	4.88	1435.64	287.43
18.64	4.76	3595.38	1089.65
18.94	4.68	7474.81	1966.00
20.54	4.32	2348.09	486.82
20.69	4.29	9741.77	2458.87
20.93	4.24	2316.35	485.29
21.36	4.16	1483.99	326.24
21.69	4.09	2744.34	547.92
22.05	4.03	2192.50	487.17
22.80	3.90	4442.54	937.81
23.55	3.77	642.11	115.13
24.28	3.66	4273.40	950.29
24.71	3.60	2550.28	426.18
25.09	3.55	2388.93	360.05
25.25	3.52	1805.08	1004.78
25.78	3.45	2459.67	564.50
25.99	3.43	599.00	135.04
27.02	3.30	3349.83	968.94
28.42	3.14	399.55	113.91
28.87	3.09	435.96	108.32
29.63	3.01	3577.77	1098.93
30.74	2.91	1588.78	574.33
31.58	2.83	605.09	156.91
31.87	2.81	848.03	124.95
32.33	2.77	377.17	63.59
32.76	2.73	502.69	59.45
33.35	2.68	875.09	200.67
34.02	2.63	558.64	122.35
35.10	2.55	350.60	235.04
36.06	2.49	586.34	82.05
36.61	2.45	1109.37	368.63
37.00	2.43	510.30	107.25
37.86	2.37	782.15	154.15
38.10	2.36	325.09	23.66
39.16	2.30	726.50	203.98
39.92	2.26	269.71	34.45

H C 1 塩の形態 3 は、図 7 7 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 0 9 8 6 】

H C 1 塩の形態 3 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 2 に示す。

【 0 9 8 7 】

【表 4 2 】

表 4 2 H C 1 塩の形態 3 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (c p s)	積分強度 (c p s ・ 度)
5.71	15.47	1872.85	491.40
9.48	9.32	158.22	16.75
9.85	8.98	161.51	41.55
11.34	7.80	420.89	84.75
13.24	6.68	238.55	53.54
14.10	6.28	127.25	26.40
16.75	5.29	66.83	49.71
17.86	4.96	41.98	4.90
18.44	4.81	399.82	83.45
19.67	4.51	187.75	49.56
21.82	4.07	138.69	41.10
23.10	3.85	106.66	26.29
23.84	3.73	105.12	24.30
25.03	3.55	79.21	9.11
26.04	3.42	76.81	13.09
27.81	3.21	35.67	26.16
30.65	2.91	24.89	9.32
31.83	2.81	47.28	6.83
38.91	2.31	82.80	16.42

【 0 9 8 8 】

H C 1 塩の形態 4 は、図 7 8 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 0 9 8 9 】

H C 1 塩の形態 4 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 3 に示す。

【 0 9 9 0 】

【表 4 3】

表 4 3 H C 1 塩の形態 4 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.65	15.63	4924.84	825.47
5.73	15.41	5498.85	591.99
7.50	11.77	279.33	45.50
9.31	9.49	277.38	51.20
9.77	9.05	764.25	137.09
11.38	7.77	1245.36	192.73
13.77	6.43	1857.08	316.92
14.23	6.22	225.80	41.68
16.20	5.47	114.71	39.23
17.16	5.16	304.94	111.55
17.54	5.05	177.51	14.77
18.16	4.88	127.71	20.78
18.69	4.74	347.52	64.84
19.06	4.65	202.42	29.94
20.56	4.32	90.65	21.84
21.65	4.10	1074.30	88.67
21.75	4.08	477.54	24.35
22.10	4.02	92.97	17.23
22.65	3.92	68.46	7.91
23.05	3.86	129.05	14.51
24.04	3.70	198.45	40.76
26.18	3.40	83.26	32.14
28.30	3.15	92.13	14.64
28.45	3.13	128.73	16.20
28.70	3.11	100.53	13.07
29.59	3.02	606.36	75.13
30.90	2.89	53.64	28.04
32.47	2.76	60.31	13.68
35.63	2.52	137.84	16.16

10

20

30

40

【0 9 9 1】

H C 1 塩の形態 5 は、図 7 9 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【0 9 9 2】

H C 1 塩の形態 5 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 4 に示す。

【0 9 9 3】

【表 4 4】

表 4 4 H C 1 塩の形態 5 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.63	15.69	8757.84	2202.44
6.29	14.03	966.00	355.83
7.61	11.60	877.18	137.61
8.45	10.46	2316.04	443.76
9.74	9.08	2656.26	542.46
10.76	8.22	1049.40	386.31
11.27	7.85	3658.20	726.37
12.23	7.23	846.40	176.62
12.59	7.02	283.48	81.70
13.16	6.72	3704.71	860.85
14.02	6.31	1508.74	362.71
14.63	6.05	2066.39	566.49
15.97	5.54	237.35	56.74
16.63	5.33	878.65	150.23
16.92	5.24	699.58	83.76
17.35	5.11	4030.83	1382.01
17.74	5.00	2443.62	348.59
18.40	4.82	6073.33	1172.14
18.69	4.74	4103.82	2582.57
19.10	4.64	2293.83	529.63
19.66	4.51	7592.14	2574.56
21.80	4.07	7719.16	2045.12
22.63	3.93	792.18	132.23
23.05	3.86	3608.05	701.52
23.80	3.74	6333.67	1485.01
24.58	3.62	855.84	285.38
24.98	3.56	1705.94	288.11
25.94	3.43	4528.66	1061.43
26.51	3.36	1115.02	242.90
27.78	3.21	2251.91	555.95
28.25	3.16	2814.48	672.69
28.57	3.12	1083.07	420.02
30.62	2.92	3510.29	896.26
31.38	2.85	650.63	288.80
31.78	2.81	1924.51	446.62
32.61	2.74	1419.18	422.36
33.01	2.71	1024.52	282.57
33.40	2.68	675.21	391.50
35.40	2.53	566.07	145.81
37.88	2.37	731.57	141.30
38.82	2.32	986.44	438.18

H C 1 塩の形態 6 は、図 8 0 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 0 9 9 5 】

H C 1 塩の形態 6 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 5 に示す。

【 0 9 9 6 】

【表 4 5】

表 4 5 HCl 塩の形態 6 の X 線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.58	15.81	31929.40	7867.13
7.61	11.61	2354.93	399.68
8.27	10.68	942.70	156.02
9.13	9.67	1041.26	178.68
9.74	9.08	5902.42	1316.22
11.19	7.90	8964.42	1880.17
13.14	6.73	7139.88	1488.68
13.99	6.32	3397.71	771.69
15.91	5.57	1911.79	311.33
16.65	5.32	2298.21	475.14
16.87	5.25	1228.29	312.19
17.33	5.11	9891.46	3506.94
18.38	4.82	17540.88	4446.97
19.67	4.51	16386.83	4653.87
19.92	4.45	3596.19	952.42
21.79	4.07	15553.47	3148.95
21.99	4.04	2610.38	1456.90
23.03	3.86	7569.93	1479.04
23.32	3.81	988.39	480.26
23.77	3.74	11655.19	2269.32
24.66	3.61	809.20	131.82
24.97	3.56	3705.27	646.97
25.33	3.51	824.98	151.05
25.92	3.43	7418.01	1432.81
26.52	3.36	1905.31	385.66
27.38	3.25	407.44	102.52
27.76	3.21	4154.50	956.34
28.24	3.16	6007.39	1332.17
28.54	3.13	2152.95	564.23
30.62	2.92	5038.25	963.05
31.34	2.85	824.03	518.33
31.74	2.82	2993.10	591.44
32.63	2.74	2078.78	362.73
33.04	2.71	1869.26	488.45
33.47	2.68	1096.36	626.44
36.38	2.47	1154.33	301.56
37.83	2.38	967.95	193.48
38.79	2.32	1459.86	469.44

H C 1 塩の形態 7 は、図 8 1 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 0 9 9 8 】

H C 1 塩の形態 7 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 4 6 に示す。

【 0 9 9 9 】

【表 4 6】

表 4 6 H C 1 塩の形態 7 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (c p s)	積分強度 (c p s ・ 度)
5.54	15.95	6246.28	1256.69
7.61	11.61	7037.98	595.99
8.95	9.87	1033.78	121.16
9.85	8.97	1288.63	176.25
11.14	7.94	2359.79	283.51
12.86	6.88	1130.30	176.10
14.14	6.26	351.89	124.94
15.77	5.62	665.95	92.06
16.83	5.27	844.94	132.97
17.29	5.13	469.56	63.63
17.51	5.06	732.33	101.81
18.04	4.91	3457.16	535.82
18.33	4.84	533.06	58.91
18.69	4.74	195.55	23.23
19.82	4.48	1843.83	457.27
21.94	4.05	1075.92	247.17
23.05	3.85	2919.74	372.20
23.90	3.72	986.64	157.89
28.28	3.15	610.86	102.24
30.66	2.91	247.39	102.03
32.02	2.79	481.59	79.64
38.98	2.31	1528.36	239.71

【 1 0 0 0 】

H C 1 塩の形態 2 の T G A / D S C サーマグラム (図 3 4) において、T G A で 1 1 9 . 9 ° C まで加熱した時の 2 . 8 2 % の重量減少は、物質中の水分に起因する。D S C サーマグラムにおける 1 6 3 . 0 ° C での小さな吸熱ピークは、2 2 0 ° C 前後での融解及び分解が続く、固体 - 固体転移事象であると思われる。

【 1 0 0 1 】

H C 1 塩の形態 2 の吸着 / 脱着を図 4 1 に表す。この H C 1 塩 (形態 2) は、本質的に吸湿性であり、水分を吸収すると一水和物を形成する可能性があることが示された。水分の吸収は、サイクル 2 の吸着等温線から 4 0 % の相対湿度で 4 . 8 9 % である。これは、H C 1 塩の一水和物に関する含水量の理論値 (4 . 7 9 %) に近い。水和物は吸湿性でないが、2 5 ° C でも相対湿度が 2 0 % 未満であれば、水分は速やかに離脱するようである。図 4 2 に示されるように、D V S 後の試料の X R P D パターンは、出発物質の X R P D パ

ターンとは異なる。

【1002】

ストレス条件下における化合物1のHCl塩のXRPDパターンを図55に表す。出発物質のXRPDパターンと比較すると、80℃下で2週間保存したHCl塩の形態2のXRPDパターンは変わらないが、80℃/75%の相対湿度下で保存したHCl塩のXRPDパターンは異なる。これらの結果により、このHCl塩は、80℃の乾燥条件下で物理的に安定であるが、湿潤条件下では安定でないことが示される。

【1003】

DSCにてHCl塩の形態2を10℃/分で180℃まで加熱した。試料パンが35～45℃の間で排出されたDSC実行終了時の固体残留物について、ラマン及びXRPDを即座に実施した。その後、固体残留物を40℃/75%の相対湿度で6日まで保存し、XRPDを使用して試験した。

【1004】

DSCにてHCl塩の形態2を10℃/分で220℃まで加熱した。試料パンが35～45℃の間で排出されたDSC実行終了時の固体残留物について、ラマン及びXRPDを即座に実施した。その後、固体残留物を40℃/75%の相対湿度で64時間まで保存し、XRPDを使用して試験した。

【1005】

図56のラマン及び図57のXRPDにより示されるように、HCl塩の形態2をそれぞれ180℃及び220℃まで加熱すると、2つのHCl塩の新しい形態が得られた。180℃まで加熱した材料を形態5、220℃まで加熱した材料を形態6と名付けた。2つの形態は、40℃/75%の相対湿度で保存した後、同じ条件で2週間保存した加熱していないHCl塩（出発物質）と同じXRPDパターンを示した。これにより、形態5及び形態6は、40℃で水分に曝されると、水和物になる傾向があることが示された。物理的安定性試験のために40℃/75%の相対湿度で保存したHCl塩の試料は水和物であることがTGA/DSC（図58）により確認された。図57のXRPDにより示されるように、水和物は、水中におけるHCl塩の溶解度試験から得た固体残留物（暫定的に形態7と指定する）とは異なる。

【1006】

HCl塩（形態2）に関する同時TGA/DSCについても、220℃まで加熱し、25℃まで冷却し、次いで280℃まで加熱することにより実施した。加熱/冷却速度は10℃/分であった。TGA/DSCサーモグラムを図59に表す。最初の加熱プロセスにより、131.2℃までのTGAから2.91%の重量減少が観察された。210℃までの2回目の加熱中には、いかなる重量減少も他の熱事象も観察されなかった。これは、形態6（220℃まで加熱したHCl塩）は水を含有しないことを示す。HCl塩の形態1は、最初にACNを使用する結晶化により得たが（¹H NMRに基づく）、試料中に含有されるACNはない）、SGF中に懸濁したHCl塩または水分に曝露したHCl塩と同じ物質である可能性が高い。図60に示されるとおり、形態1は、水和物であると思われる。形態6は水を含有しないが、水分に曝露したとき水和物に変換されることから、脱水和物である可能性が高かった。

【1007】

6. 10. 5. 2. 化合物1のH₂SO₄塩

H₂SO₄塩の形態1は、ACN、IPAまたはEtOAc中に化合物1及びH₂SO₄を含む溶液の蒸発により調製した。H₂SO₄塩の形態2は、アセトン中に化合物1及びH₂SO₄を含む溶液の蒸発により調製した。

【1008】

化合物1のH₂SO₄塩の形態1～2のXRPDパターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図8及び図9に示す。

【1009】

H₂SO₄塩の形態1は、図82に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1010】

H₂SO₄ 塩の形態1のX線回折ピークの一覧を以下の表47に示す。

【1011】

【表47】

表47 H₂SO₄塩の形態1のX線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.40	16.35	22092.62	7232.95
5.66	15.61	1917.86	1455.52
9.02	9.79	528.92	86.33
10.74	8.23	6630.92	1762.86
14.78	5.99	1863.07	506.47
16.16	5.48	3763.67	955.60
16.65	5.32	843.38	287.96
17.65	5.02	1373.47	1338.01
18.18	4.88	18989.96	3922.05
18.69	4.74	10432.71	2885.01
19.67	4.51	2121.35	450.50
20.50	4.33	930.91	322.41
21.62	4.11	8852.02	2582.96
22.28	3.99	12575.42	2783.45
22.75	3.91	8651.16	2341.73
24.13	3.69	5109.83	1395.18
24.57	3.62	930.19	210.07
24.88	3.58	3420.54	811.66
25.42	3.50	1458.25	964.96
26.55	3.35	9457.08	2103.26
28.49	3.13	1137.23	182.53
29.17	3.06	982.32	358.95
29.88	2.99	1812.40	495.30
31.29	2.86	693.51	325.31
32.15	2.78	1179.11	251.18
32.66	2.74	871.43	185.29
33.21	2.70	717.07	238.85
34.02	2.63	736.56	453.03
35.78	2.51	444.20	64.31
36.86	2.44	435.04	57.67
37.43	2.40	497.72	81.14
38.27	2.35	1574.41	354.26
39.64	2.27	568.60	217.43

【1012】

H₂SO₄ 塩の形態2は、図83に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

10

20

30

40

50

【1013】

H₂SO₄ 塩の形態2のX線回折ピークの一覧を以下の表48に示す。

【1014】

【表48】

表48 H₂SO₄塩の形態2のX線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.63	15.68	1997.46	493.57
5.67	15.57	487.80	287.88
15.25	5.80	131.71	29.70
16.08	5.51	58.35	31.09
17.87	4.96	504.85	129.56
18.57	4.77	165.17	65.89
21.83	4.07	55.13	16.10
22.24	3.99	154.81	35.67
22.75	3.91	92.30	47.78
25.90	3.44	69.67	14.82
26.53	3.36	29.58	6.94
27.18	3.28	104.25	20.42
11.30	N/A	N/A	N/A

10

20

【1015】

H₂SO₄ 塩の形態1のTGA/DSCサーモグラム（図35）において、TGAで119.9℃まで加熱したときの0.28%の重量減少は、物質中の微量の水分に起因する。DSCサーモグラムでは86.0℃～88.4℃に小さなT_g様事象が認められたが、本研究で更なる調査は行わなかった。TGAサーモグラムは、119.9℃から連続的な重量減少が始まることを示し、DSCは、220℃前後で著しい融解及び分解が開始することを示した。

30

【1016】

H₂SO₄ 塩の形態1の吸着／脱着を図43に表す。このH₂SO₄ 塩（形態1）は、本質的に吸湿性であることが示された。図44に示されるように、DVS試験後の固体残留物のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンとは異なる。

【1017】

ストレス条件下における化合物1のH₂SO₄ 塩のXRPDパターンを図61に表す。出発物質のXRPDパターンと比較すると、80℃下で2週間保存したH₂SO₄ 塩のXRPDパターンは変わらないが、80℃／75%の相対湿度下で保存したH₂SO₄ 塩のXRPDパターンは異なる。これらの結果により、このH₂SO₄ 塩は、80℃の乾燥条件下で物理的に安定であるが、湿潤条件下では安定でないことが示される。化学的安定性により、H₂SO₄ 塩がストレス条件下で安定であることが示されたので、80℃／75%の相対湿度条件下で2週間保存してH₂SO₄ 塩の新しい形態（形態3）を得た。

40

【1018】

H₂SO₄ 塩の形態3は、図84に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1019】

H₂SO₄ 塩の形態3のX線回折ピークの一覧を以下の表49に示す。

【1020】

50

【表 4 9】

表 4 9 H_2SO_4 塩の形態 3 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.60	15.76	84043.67	19286.01
17.67	5.01	16887.29	3444.96
11.22	7.88	7847.26	1712.69
22.38	3.97	3043.71	979.78
15.11	5.86	3007.89	721.89
18.10	4.90	2286.45	650.14
22.61	3.93	2056.14	616.97
22.10	4.02	3141.47	606.73
27.24	3.27	2752.01	581.93
10.68	8.28	2639.54	568.81
18.48	4.80	2269.44	418.76
15.96	5.55	1726.73	404.85
21.53	4.12	1594.47	390.21
25.85	3.44	1080.69	359.32
25.22	3.53	1119.71	331.14
24.56	3.62	1385.37	299.12
23.65	3.76	1005.15	268.82
19.15	4.63	901.20	225.40
12.41	7.13	1028.08	166.69
26.27	3.39	588.43	121.97
18.78	4.72	422.19	99.28
13.81	6.41	429.52	84.84
34.20	2.62	382.23	81.71
16.86	5.26	185.84	79.25
33.38	2.68	305.57	71.79
37.96	2.37	174.37	40.85

10

20

30

【1021】

6. 10. 5. 3. 化合物 1 の H_3PO_4 塩

化合物 1 の H_3PO_4 塩は、ACN、EtOH、EtOAc またはアセトン中に化合物 1 及び H_3PO_4 を含む溶液の蒸発により調製した。

40

【1022】

化合物 1 の H_3PO_4 塩の XRPD パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 10 及び図 11 に示す。

【1023】

H_3PO_4 塩は、図 85 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1024】

H_3PO_4 塩の X 線回折ピークの一覧を以下の表 50 に示す。

【1025】

【表 50】

表 50 H_3PO_4 塩の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.58	15.82	113896.47	43662.53
5.73	15.42	83115.98	17172.19
11.30	7.83	22604.94	8264.42
15.27	5.80	12217.79	4303.97
16.07	5.51	1220.72	227.74
16.37	5.41	2410.31	1008.88
16.95	5.23	9098.15	3097.79
17.46	5.08	1398.63	350.32
17.72	5.00	5630.55	1749.92
18.37	4.82	5749.42	1742.60
20.64	4.30	1222.06	517.32
20.98	4.23	4045.16	1304.81
21.73	4.09	2784.49	975.76
22.34	3.98	2069.88	521.03
22.66	3.92	5785.47	1825.70
23.31	3.81	3257.99	950.98
23.65	3.76	9545.98	2616.01
24.14	3.68	1799.94	1196.49
25.88	3.44	7708.99	3286.84
26.42	3.37	3658.44	972.03
28.10	3.17	444.85	279.86
28.39	3.14	11434.58	3320.53
29.89	2.99	1225.03	328.89
30.38	2.94	615.58	136.38
30.88	2.89	1948.99	689.16
31.35	2.85	2657.30	881.21
33.13	2.70	586.48	275.45
34.32	2.61	1351.06	388.17
35.08	2.56	685.02	252.22
35.91	2.50	804.38	245.10
37.43	2.40	449.17	119.67
38.89	2.31	1307.87	709.00

【1026】

H_3PO_4 塩の TGA/DSC サーマグラム (図 36) において、TGA で 119.9 °C まで加熱したときの 0.25% の重量減少は、物質中の微量の水分に起因する。TGA の結果は、連続的な重量減少が 169.9 °C 前後から開始することを示し、DSC は、238.3 °C の開始温度を有する融解及び分解を示した。

【1027】

10

20

30

40

50

H₃PO₄ 塩の吸着／脱着を図 4 5 に表す。H₃PO₄ 塩が吸湿性でないことが示されている。図 4 6 に示されるように、DVS 試験後の固体残留物の XRPD パターンは、出発物質の XRPD パターンと変わらなかった。

【1028】

ストレス条件下における化合物 1 の H₃PO₄ 塩の XRPD パターンを図 6 2 に表す。出発物質の XRPD パターンと比較すると、H₃PO₄ 塩の XRPD パターンは、出発物質の XRPD パターンと同じであり、これは、80℃の条件下及び 80℃／75%の相対湿度の条件下で 2 週間にわたって物理的に安定であったことを示す。

【1029】

6. 10. 5. 4. 化合物 1 の L-酒石酸塩

10

化合物 1 の L-酒石酸塩は、ACN、EtOH、EtOAc またはアセトン中に化合物 1 及び L-酒石酸を含む溶液の蒸発により調製した。

【1030】

化合物 1 の L-酒石酸塩の XRPD パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 1 2 及び図 1 3 に示す。

【1031】

L-酒石酸塩の形態 1 は、図 8 8 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1032】

L-酒石酸塩の形態 1 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 5 1 に示す。

【1033】

20

【表 5 1】

表 5 1 L-酒石酸塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
6.04	14.62	35641.02	13962.89
9.47	9.33	498.71	113.50
12.14	7.28	8910.13	2777.20
13.73	6.44	1380.04	819.25
14.57	6.07	5574.18	1460.05
15.19	5.83	5555.62	1613.38
16.19	5.47	27183.97	7267.10
16.68	5.31	14358.85	4281.40
17.30	5.12	13416.42	3458.95
18.27	4.85	4471.36	1050.50
19.98	4.44	23979.41	9001.06
20.31	4.37	11804.09	3991.55
21.14	4.20	1301.63	239.97
22.08	4.02	1347.34	442.01
22.75	3.90	5360.97	2162.43
23.21	3.83	3574.02	3882.23
23.84	3.73	11453.82	2990.70
24.33	3.66	18815.15	6865.32
25.92	3.43	1449.30	312.77
26.51	3.36	1104.03	183.82
27.09	3.29	1496.66	230.40
27.75	3.21	2573.67	1246.17
28.44	3.14	2470.19	678.86
29.52	3.02	4293.56	1403.94
31.15	2.87	1948.85	631.58
31.83	2.81	2876.44	853.94
32.73	2.73	1501.50	473.39
33.31	2.69	1944.21	550.61
34.99	2.56	3591.42	1161.34
35.55	2.52	1870.73	746.99
36.80	2.44	822.22	280.25
37.25	2.41	692.53	113.17
37.77	2.38	2489.26	741.25
38.41	2.34	449.34	44.89

【1034】

L-酒石酸塩の形態 2 は、図 8 9 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1035】

L-酒石酸塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 5 2 に示す。

【1036】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 5 2 L-酒石酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.02	17.58	735.02	463.76
6.29	14.04	22630.03	8352.94
6.46	13.67	2622.26	2491.62
9.71	9.10	1759.68	647.27
12.47	7.09	224.77	399.99
12.63	7.00	4859.90	1705.70
15.21	5.82	1978.51	1241.29
16.51	5.36	15847.76	6108.09
16.56	5.35	907.28	949.99
17.23	5.14	9095.92	2351.90
18.82	4.71	2721.51	994.01
20.72	4.28	6070.37	5681.20
22.49	3.95	1617.44	558.47
22.71	3.91	567.93	116.48
24.04	3.70	5177.14	3429.03
24.86	3.58	1422.20	220.06
24.95	3.57	4293.73	1743.64
27.08	3.29	1155.04	620.23
28.25	3.16	1480.68	843.50
29.30	3.05	1607.84	780.71
30.78	2.90	319.68	186.67
31.16	2.87	516.22	54.50
31.30	2.86	224.24	42.92
33.13	2.70	558.74	250.00
33.96	2.64	300.89	31.99
34.36	2.61	338.44	70.34
34.87	2.57	234.44	41.74
35.03	2.56	472.06	23.44
35.14	2.55	480.05	28.62
35.29	2.54	274.42	37.01
36.36	2.47	572.04	197.04
36.58	2.45	536.59	139.95

【1037】

L-酒石酸塩は、図 14 の ^1H NMR 及び図 15 の TGA/DSC から示されるように、ヘミ酒石酸二水和物であった。 ^1H NMR は、化合物 1 の遊離塩基と L-酒石酸の化学量論比が約 2 : 1 であることを示した。TGA/DSC は、L-酒石酸塩の再結晶化に異なる溶媒を使用した場合、類似の重量減少及び融解事象を示し、水和物であることが示された。

10

20

30

40

50

【1038】

L-酒石酸塩のTGA／DSCサーモグラム（図37）において、TGAで119.9℃まで加熱した時の3.97%の重量減少は、物質中の水分に起因し、89.5℃の開始温度を有するDSC中の脱水事象に一致している。これにより、この試料は、含水量の理論値が4.34%である二水和物である可能性が示された。TGA及びDSCの両方から裏付けられるように、脱水生成物は、201.5℃前後で融解及び分解が開始した。

【1039】

L-酒石酸塩の吸着／脱着を図47に表す。L-酒石酸塩は水和物であるが、塩調製時に真空オーブンで乾燥すると、水分が部分的に失われる。吸着試験で水分に曝されると、吸収された水がまず消費され、水和物の形成を満たすことから、L-酒石酸塩の水和物は、わずかに吸湿性である。図49に示されるように、DVS試験後の固体残留物のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンと変わらなかった。L-酒石酸塩を50℃で3時間予熱し、直ちに2サイクル吸着／脱着プロセス（すなわち、0-95-0-95-0%の相対湿度）を開始することにより、更なるDVS試験を実施した。5.53%の重量減少は、出発物質に関するTGAで観察された3.97%よりも大きかったことから、L-酒石酸塩が、真空オーブンから取り出した後すぐに水分を再摂取したことがわかる。予熱後の吸着／脱着等温線を図48に表した。20%の相対湿度のRHであっても、水和物が速やかに形成されることが明示された。試験は、2時間以内に20%の相対湿度に達する。サイクル1の20%の相対湿度での吸着は4.32%であり、これは、ヘミ酒石酸二水和物塩中の含水量の理論値（4.34%）によく合致する。80%の相対湿度での水和物の水吸収は、0.81%と推定される（すなわち、サイクル1の吸着における20%の相対湿度と80%の相対湿度との差）。吸着／脱着は、25℃でのサイクル2の吸着／脱着を通して再現できる。DVS試験終了後、固体残留物は、出発物質及び予熱ステップなしの先のDVS試験から得た固体のXRPDパターンと同じXRPDパターンであった。

【1040】

図63に表されるように、ストレス条件下の化合物1のL-酒石酸塩のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンと同じであり、これは、80℃の条件下及び80℃／75%の相対湿度の条件下で2週間にわたって物理的に安定であったことを示している。

【1041】

試料を5℃／分で加熱し、XRDを12°／分の2θでスキャンすることにより、L-酒石酸塩に関するXRD-DSC組み合わせ実験を実施した。データを図64に図示した。XRPDパターン（左側）が96.5℃～131.5℃で変化しており、DSC（右側）で観察された吸熱ピークと一致している。これにより、この温度範囲で脱水が生じ、無水物になることが示された。

【1042】

L-酒石酸塩の無水物を単離するために、DSCでL-酒石酸塩の一部を130℃まで10℃／分で加熱した。XRPDを使用して固体残留物を即座に分析した。図65に示されるように、XRPDパターンは、加熱前と加熱後の材料で同一であり、無水物が迅速に水分を摂取して水和物を形成することが示唆される。したがって、水和物は、無水物よりも安定である。

【1043】

6.10.5.5. 化合物1のL-乳酸塩

L-乳酸塩の形態1は、ヘキサン中に化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製した。L-乳酸塩の形態2は、EtOAc中に化合物1及びL-乳酸を含む溶液の蒸発により調製した。

【1044】

化合物1のL-乳酸塩のXRPDパターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図16及び図17に示す。

【1045】

L-乳酸塩の形態 1 は、図 8 6 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。
【 1 0 4 6 】

L-乳酸塩の形態 1 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 5 3 に示す。
【 1 0 4 7 】

【表 5 3】

表 5 3 L-乳酸塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.77	15.31	8567.29	2702.27
7.93	11.14	3707.79	805.07
9.57	9.23	6536.45	1744.37
9.81	9.01	5422.84	1229.97
10.01	8.83	1286.33	278.79
11.69	7.57	636.44	442.22
12.09	7.31	659.47	257.86
12.81	6.91	438.13	130.72
13.72	6.45	2239.74	429.16
14.39	6.15	387.11	62.28
14.66	6.04	646.85	76.15
16.10	5.50	9044.71	1801.13
16.89	5.25	1892.98	391.34
17.19	5.15	4152.74	900.30
17.70	5.01	3726.05	856.48
18.89	4.69	4918.54	956.25
19.20	4.62	2551.89	508.03
19.54	4.54	3811.47	1914.07
19.72	4.50	3625.59	480.85
20.16	4.40	24622.32	4477.86
20.43	4.34	2054.14	585.82
20.96	4.23	1108.89	182.73
21.55	4.12	2279.40	428.08
21.84	4.07	3342.05	708.16
23.12	3.84	334.58	125.71
24.22	3.67	7143.74	1642.85
24.67	3.61	699.39	99.43
24.92	3.57	1595.28	535.99
25.21	3.53	979.84	134.85
26.19	3.40	900.19	141.78
27.06	3.29	1508.32	552.00
28.55	3.12	1353.80	327.88
29.20	3.06	591.65	138.22
30.43	2.93	2605.13	525.52
32.82	2.73	602.22	261.32
34.36	2.61	665.89	425.00
36.29	2.47	520.56	416.78

【1048】

L-乳酸塩の形態 2 は、図 8 7 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 1 0 4 9 】

L-乳酸塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 5 4 に示す。

【 1 0 5 0 】

【表 5 4】

表 5 4 L-乳酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
9.69	9.12	14394.35	3150.69
10.23	8.64	19279.06	4326.72
12.14	7.28	4313.13	1293.87
12.74	6.94	2068.86	442.28
13.29	6.66	9625.97	2982.37
13.51	6.55	2764.22	395.72
15.62	5.67	1891.97	318.80
16.05	5.52	2662.84	703.09
16.29	5.44	6298.25	1046.32
16.87	5.25	6862.45	973.00
17.02	5.20	27914.56	5175.78
17.55	5.05	9048.65	2680.58
18.00	4.92	1471.27	529.76
18.51	4.79	21485.38	3960.06
18.97	4.67	53356.51	10660.90
19.47	4.55	36315.48	8047.20
20.41	4.35	22065.68	4792.69
20.98	4.23	2383.55	855.63
21.45	4.14	5586.68	748.31
22.39	3.97	4949.80	489.75
22.64	3.93	4626.59	1873.26
23.08	3.85	5876.13	934.80
23.50	3.78	936.23	177.40
23.84	3.73	14622.61	1862.43
24.03	3.70	11506.27	1924.85
24.46	3.64	2237.05	807.56
24.88	3.58	2294.50	303.94
25.21	3.53	1877.24	193.86
26.42	3.37	1045.35	469.22
26.86	3.32	4712.78	900.78
27.24	3.27	1985.74	467.48
27.77	3.21	5853.58	947.72
28.23	3.16	5844.76	983.05
28.53	3.13	2717.46	528.27
30.47	2.93	3981.65	827.52
31.04	2.88	1908.37	610.28
31.58	2.83	1072.02	246.27
32.44	2.76	1114.10	614.50
33.93	2.64	1246.80	704.44
35.53	2.52	1078.89	391.53
36.58	2.45	2105.60	666.00
37.11	2.42	2175.79	352.14
38.68	2.33	1282.85	404.00

L-乳酸塩の形態2のTGA/DSCサーモグラム（図39）において、加熱時の連続的な重量減少が認められ、TGAの結果では76.5℃前後から開始する。119.9℃まで加熱した時の1.74%の総重量減少は、試料中の水分に起因した。DSC曲線で145.3℃の開始温度を有する吸熱ピークは、TGA曲線の同じ温度範囲における著しい重量減少と関連し、塩の分解を示すが、これは更なる実験で確認された。

【1052】

L-乳酸塩の形態2の吸着／脱着を図52に表す。L-乳酸塩が中程度に吸湿性であることが示されている。図53に示されるように、DVS試験後の固体残留物のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンと同じである。

【1053】

図67に表されるように、ストレス条件下の化合物1のL-乳酸塩の形態2のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンと異なった。これは、L-乳酸塩の形態2が80℃の条件下及び80℃／75%の相対湿度の条件下で2週間にわたって物理的に安定でなかったことを示唆している。

【1054】

6. 10. 5. 6. 化合物1のL-リンゴ酸塩

L-リンゴ酸塩の形態1は、ACN中に化合物1及びL-リンゴ酸を含む溶液の蒸発により調製した。L-リンゴ酸塩の形態2は、MeNO₂中に化合物1及びL-リンゴ酸を含む溶液の蒸発により調製した。L-リンゴ酸塩の形態3は、EtOAc中に化合物1及びL-リンゴ酸を含む溶液の蒸発により調製した。L-リンゴ酸塩の形態4は、IPA中に化合物1及びL-リンゴ酸を含む溶液の蒸発により調製した。L-リンゴ酸塩の¹H NMRは、化合物1の遊離塩基とL-リンゴ酸の化学量が約1：1であることを示した。

【1055】

化合物1のL-リンゴ酸塩のXRPDパターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図18及び図19に示す。

【1056】

L-リンゴ酸塩の形態1は、図90に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1057】

L-リンゴ酸塩の形態1のX線回折ピークの一覧を以下の表55に示す。

【1058】

【表55】

表55 L-リンゴ酸塩の形態1のX線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.52	16.00	4650.06	1374.78
15.86	5.58	299.26	130.32
17.18	5.16	317.48	150.50
11.12	N/A	N/A	N/A

【1059】

L-リンゴ酸塩の形態2は、図91に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1060】

L-リンゴ酸塩の形態2のX線回折ピークの一覧を以下の表56に示す。

【1061】

10

20

30

40

【表 5 6】

表 5 6 L-リンゴ酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.48	16.13	14241.11	3831.12
6.15	14.37	14244.61	3895.02
7.56	11.68	10677.31	2313.60
8.50	10.40	1379.75	235.51
8.99	9.83	1009.51	155.58
9.50	9.30	2937.00	553.28
11.08	7.98	1857.08	413.05
12.21	7.24	1578.33	648.91
12.97	6.82	7502.51	2057.41
15.23	5.81	9224.98	2018.74
16.09	5.50	3458.62	904.54
17.16	5.16	7349.85	1813.80
17.50	5.06	5177.60	943.59
18.01	4.92	2362.53	418.22
18.48	4.80	8401.92	2975.75
19.21	4.62	774.16	76.11
19.69	4.51	3989.92	797.59
20.38	4.35	1302.47	133.59
21.09	4.21	19457.71	4307.14
21.75	4.08	1674.61	558.12
22.47	3.95	3942.16	786.38
22.72	3.91	2402.73	634.11
23.70	3.75	878.23	191.72
24.44	3.64	5993.43	1304.05
24.96	3.56	2237.93	303.32
25.23	3.53	1430.80	183.14
25.80	3.45	1115.60	224.93
26.20	3.40	1083.00	130.42
26.51	3.36	602.65	101.81
27.78	3.21	1833.76	663.95
28.41	3.14	828.83	162.67
30.01	2.98	588.93	107.33
30.41	2.94	5575.15	1101.91
32.95	2.72	713.94	167.61
34.90	2.57	1206.98	144.36
35.28	2.54	381.13	132.40
35.91	2.50	1060.42	208.28
36.41	2.47	506.65	110.71
37.63	2.39	666.57	168.88

L-リンド酸塩の形態3は、図92に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1063】

L-リンド酸塩の形態3のX線回折ピークの一覧を以下の表57に示す。

【1064】

【表57】

表57 L-リンド酸塩の形態3のX線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
4.89	18.05	733.52	196.88
5.49	16.08	476.34	148.29
7.25	12.19	388.59	110.60
11.74	7.53	161.95	23.13
12.39	7.14	77.69	25.95
15.76	5.62	302.26	59.64
16.34	5.42	92.28	11.80
16.73	5.29	82.14	17.20
19.79	4.48	93.50	14.98
20.54	4.32	139.31	31.59
21.23	4.18	36.88	13.01

10

20

【1065】

L-リンド酸塩の形態4は、図93に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1066】

L-リンド酸塩の形態4のX線回折ピークの一覧を以下の表58に示す。

【1067】

30

【表 58】

表 58 L-リンド酸塩の形態 4 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.91	14.94	31637.83	7073.58
8.34	10.59	450.62	50.16
10.45	8.46	446.51	49.28
10.91	8.10	7690.41	1510.86
12.67	6.98	1733.49	464.77
13.10	6.75	632.99	112.97
13.48	6.56	1569.65	343.67
15.34	5.77	915.97	115.48
16.71	5.30	1049.18	138.54
17.49	5.07	1003.54	201.55
17.89	4.95	1244.11	301.16
18.22	4.86	3801.22	515.07
18.72	4.74	8609.34	1276.65
18.95	4.68	1225.87	395.20
19.41	4.57	584.23	104.52
19.84	4.47	888.59	99.41
20.21	4.39	778.79	107.30
20.77	4.27	7772.45	1151.69
21.22	4.18	6019.34	958.38
21.62	4.11	1469.36	225.07
21.91	4.05	3933.61	810.69
22.60	3.93	1554.17	343.06
23.99	3.71	1702.59	388.26
24.56	3.62	1954.61	312.65
25.03	3.55	1382.95	222.57
26.20	3.40	3053.38	513.08
27.19	3.28	378.84	50.65
27.52	3.24	1327.44	297.07
28.45	3.13	1262.11	258.60
29.19	3.06	1040.34	204.72
29.60	3.02	375.40	39.46
29.96	2.98	263.41	37.89
30.24	2.95	514.98	44.48
30.99	2.88	644.29	151.37
31.61	2.83	1501.73	260.48
34.44	2.60	891.98	204.00
35.66	2.52	268.17	104.49
36.10	2.49	187.33	47.19
36.86	2.44	390.94	58.41
37.19	2.42	190.16	78.86
37.83	2.38	689.68	97.30
38.58	2.33	469.32	68.49
39.05	2.30	250.12	29.00

Lーリング酸塩の形態2のTGA／DSCサーモグラム（図38）において、TGAで94.8℃まで加熱した時の1.21%の重量減少は、物質中の水分に起因する。多数の吸熱事象がDSCの結果で観察された。100.8℃の開始温度を有する最初の事象は、固体ー固体転移事象であると思われた。2番目の事象に続いて3番目のブロードな事象があり、これは、TGA上の連続的かつ著しい重量減少を有する温度範囲と一致することから、融解及び分解が生じたことを示唆している。

【1069】

Lーリング酸塩の形態2の吸着／脱着を図50に表す。Lーリング酸塩が吸湿性物質であることが示されている。図51に示されるように、DVS試験後の固体残留物のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンとは異なる。

10

【1070】

図66に表されるように、ストレス条件下の化合物1のLーリング酸塩のXRPDパターンは、出発物質のXRPDパターンと異なった。これは、Lーリング酸塩が80℃の条件下及び80℃／75%の相対湿度の条件下で2週間にわたって物理的に安定でなかったことを示している。

【1071】

6.10.5.7. 化合物1のクエン酸塩

化合物1のクエン酸塩は、MTBE、MeNO₂、ヘキサンまたはMeOAc中に化合物1及びクエン酸を含む溶液の蒸発により調製した。クエン酸塩に関する図20のXRPDパターン及び図21のラマンスペクトルは、クエン酸塩が非晶質であることを示した。クエン酸塩の¹H NMRは、化合物1の遊離塩基とクエン酸の化学量が約1：1であることを示した。

20

【1072】

6.10.5.8. 化合物1のコハク酸塩

コハク酸塩の形態1は、ACNまたはEtOH中に化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製した。コハク酸塩の形態2は、EtOAc中に化合物1及びコハク酸を含む溶液の蒸発により調製した。アセトンを使用してコハク酸塩を結晶化すると、コハク酸塩（形態1）及び遊離塩基（形態B）の混合物が得られた。

【1073】

コハク酸塩の形態1～2のXRPDパターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図22及び図23に示す。

30

【1074】

コハク酸塩の形態1は、図94に示すように、結晶性XRPDパターンを有した。

【1075】

コハク酸塩の形態1のX線回折ピークの一覧を以下の表59に示す。

【1076】

【表 59】

表 59 コハク酸塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.86	15.06	741560.16	134011.71
8.43	10.48	3428.24	566.75
11.07	7.98	8866.34	1152.28
11.79	7.50	19251.74	3571.33
12.67	6.98	1055.18	744.64
13.55	6.53	2868.66	662.80
13.69	6.46	5459.82	1133.49
14.47	6.12	481.50	186.09
16.84	5.26	4915.24	643.73
17.38	5.10	598.40	112.44
17.74	4.99	8286.93	1474.54
18.77	4.72	10169.14	1725.47
18.97	4.67	1406.15	163.65
19.22	4.61	3386.12	762.14
20.59	4.31	729.25	113.97
21.11	4.21	2468.42	599.98
21.33	4.16	7483.04	1362.99
21.43	4.14	4898.23	317.40
21.83	4.07	4564.87	614.73
21.90	4.06	12063.81	1567.35
22.23	4.00	1810.53	450.35
22.78	3.90	1062.85	212.49
23.74	3.75	37058.08	6170.46
23.97	3.71	4975.30	962.00
24.84	3.58	2097.14	474.48
25.12	3.54	4306.68	1112.62
26.29	3.39	12976.02	2215.84
27.42	3.25	901.22	159.21
28.10	3.17	1659.85	238.74
28.20	3.16	2429.80	274.68
28.39	3.14	2613.39	471.94
28.88	3.09	530.93	114.42
29.35	3.04	2131.21	381.64
29.57	3.02	4295.83	753.04
29.82	2.99	1459.99	215.81
30.88	2.89	390.60	55.20
31.61	2.83	10632.06	1942.82
33.87	2.64	768.10	98.22
34.33	2.61	2622.97	624.69
35.36	2.54	649.18	395.76
39.11	2.30	155.05	61.13
39.85	2.26	1061.88	215.57

コハク酸塩の形態 2 は、図 9 5 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 1 0 7 8 】

コハク酸塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 0 に示す。

【 1 0 7 9 】

【表 6 0 】

表 6 0 コハク酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (c p s)	積分強度 (c p s · 度)
5.69	15.53	3116.38	1013.59
5.90	14.96	2015.61	643.95
6.18	14.28	715.27	222.85
11.02	8.02	207.22	62.21
16.48	5.38	55.16	39.67
17.31	5.12	68.01	20.03
18.49	4.80	176.59	105.39
20.99	4.23	221.29	157.64
22.30	3.98	72.49	20.83
23.16	3.84	52.32	12.42
29.01	3.08	69.12	23.39
30.85	2.90	53.51	26.22

10

20

【 1 0 8 0 】

6. 1 0. 5. 9. 化合物 1 のトシル酸塩

トシル酸塩の形態 1 は、A C N 中に化合物 1 及び p - トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。トシル酸塩の形態 2 は、M e N O₂ またはアセトン中に化合物 1 及び p - トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。トシル酸塩の形態 3 は、E t O A c 中に化合物 1 及び p - トルエンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。

30

【 1 0 8 1 】

トシル酸塩の形態 1 ~ 3 の X R P D パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 2 4 及び図 2 5 に示す。

【 1 0 8 2 】

トシル酸塩の形態 1 は、図 9 6 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 1 0 8 3 】

トシル酸塩の形態 1 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 1 に示す。

【 1 0 8 4 】

40

【表 6 1】

表 6 1 トシル酸塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
4.50	19.63	1119.48	481.74
6.22	14.19	24089.25	8683.84
8.88	9.95	7912.38	2783.78
9.55	9.26	2286.05	1003.10
9.67	9.14	1996.14	635.37
12.19	7.25	5448.92	1717.40
13.25	6.68	3136.11	1011.98
13.89	6.37	7529.57	3315.12
14.86	5.96	1281.58	310.08
15.71	5.64	3137.73	1037.40
17.14	5.17	5481.82	1566.01
17.73	5.00	3531.02	981.24
18.29	4.85	1046.09	317.43
18.63	4.76	3683.67	904.17
19.45	4.56	3896.87	2042.03
19.90	4.46	3285.04	1187.11
21.06	4.22	2293.12	665.02
21.71	4.09	10614.44	4550.98
22.64	3.92	3981.34	1553.01
23.12	3.84	2237.02	752.41
23.88	3.72	875.58	528.34
24.27	3.66	1288.84	419.54
25.43	3.50	2133.47	487.47
25.84	3.45	2652.92	1354.57
26.06	3.42	780.65	259.53
26.37	3.38	1293.11	194.96
27.71	3.22	1001.90	400.92
28.45	3.13	241.26	52.80
28.82	3.10	650.54	207.73
29.20	3.06	983.94	309.44
30.62	2.92	745.67	355.19
31.45	2.84	837.77	432.24
33.81	2.65	163.76	156.52
34.89	2.57	833.87	343.43
35.38	2.54	547.37	179.19

【1085】

トシル酸塩の形態 2 は、図 9 7 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1086】

10

20

30

40

50

トシル酸塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 2 に示す。
【 1 0 8 7 】

【表 6 2】

表 6 2 トシル酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.78	15.28	3129.35	882.17
6.24	14.15	6413.58	1705.19
6.48	13.64	6310.57	1602.31
7.01	12.60	1270.40	460.48
8.13	10.87	12819.37	3032.70
9.79	9.02	1209.06	355.63
11.67	7.57	12054.78	2902.12
12.04	7.35	749.22	232.59
12.60	7.02	4656.33	1144.98
14.25	6.21	5771.80	1204.84
15.04	5.88	8508.73	1766.00
15.57	5.69	1201.06	370.24
16.42	5.39	4471.53	1074.22
17.53	5.05	1492.46	287.52
18.13	4.89	976.97	133.25
18.31	4.84	4582.65	1701.91
18.89	4.69	5274.72	1700.42
19.55	4.54	1069.93	261.06
19.90	4.46	1094.61	247.10
21.36	4.16	4435.48	761.82
21.61	4.11	3758.93	882.67
21.94	4.05	853.73	88.40
22.49	3.95	3570.30	888.13
22.74	3.91	1446.33	273.00
23.05	3.85	1650.81	342.85
23.35	3.81	3441.60	887.49
23.59	3.77	7432.65	1530.88
24.36	3.65	2344.93	768.09
24.55	3.62	1568.96	315.09
25.53	3.49	1864.52	430.70
25.78	3.45	1116.10	249.08
26.54	3.36	2153.07	378.46
27.40	3.25	1360.83	449.11
28.07	3.18	408.48	52.86
28.49	3.13	415.91	113.26
29.32	3.04	386.23	223.04
30.44	2.93	478.73	207.01
32.58	2.75	266.35	98.77
33.16	2.70	222.84	50.13
33.62	2.66	556.86	70.67
35.52	2.53	601.40	341.07
36.88	2.44	534.83	121.80

トシル酸塩の形態 3 は、図 9 8 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【 1 0 8 9 】

トシル酸塩の形態 3 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 3 に示す。

【 1 0 9 0 】

【表 6 3】

表 6 3 トシル酸塩の形態 3 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.59	15.79	587.67	198.25
7.44	11.88	122.67	29.86
8.91	9.92	100.60	21.68
11.22	7.88	908.65	230.37
13.13	6.74	292.80	68.40
13.78	6.42	103.28	18.68
14.05	6.30	72.35	12.99
14.89	5.95	79.41	16.05
15.62	5.67	121.73	36.04
17.78	4.98	171.13	57.59
18.15	4.88	374.03	77.57
19.24	4.61	99.69	17.63
19.70	4.50	63.03	11.84
20.77	4.27	326.32	112.46
21.72	4.09	94.50	25.96
21.96	4.04	194.16	45.94
22.40	3.97	445.42	103.56
23.49	3.78	147.54	26.77
24.97	3.56	24.38	28.69
25.97	3.43	126.49	21.65
26.66	3.34	74.56	26.28
28.92	3.08	51.12	17.05
31.46	2.84	36.16	13.37

【 1 0 9 1 】

6. 10. 5. 10. 化合物 1 のメシル酸塩

メシル酸塩の形態 1 は、A C N / I P A、E t O H / I P A またはアセトン中に化合物 1 及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。メシル酸塩の形態 2 は、E t O A c 中に化合物 1 及びメタンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。

【 1 0 9 2 】

メシル酸塩の形態 1 ～ 2 の X R P D パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 2 6 及び図 2 7 に示す。

【 1 0 9 3 】

メシル酸塩の形態 1 は、図 9 9 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。メシル酸塩の形態 1 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 4 に示す。

【 1 0 9 4 】

【表 6 4】

表 6 4 メシル酸塩の形態 1 の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.78	15.27	49300.59	12429.36
7.87	11.22	2955.99	658.99
10.30	8.58	2325.51	514.54
10.71	8.25	5639.75	1233.98
11.61	7.62	4822.73	1387.64
11.86	7.46	2031.41	388.49
12.39	7.14	280.99	157.12
13.50	6.55	445.26	64.79
13.83	6.40	598.23	211.63
14.17	6.24	465.14	78.92
15.05	5.88	1537.55	238.83
15.56	5.69	825.59	180.11
15.80	5.60	786.43	131.94
16.29	5.44	1183.68	265.49
17.06	5.19	785.26	127.66
17.49	5.07	5376.19	1043.67
17.74	5.00	3356.48	525.78
18.10	4.90	6521.33	3902.46
18.30	4.84	8803.15	1056.35
18.54	4.78	4331.78	791.47
19.25	4.61	2827.22	485.65
19.89	4.46	827.43	147.02
20.18	4.40	2395.10	581.27
20.58	4.31	1565.50	448.98
20.98	4.23	1329.32	121.57
21.56	4.12	1098.02	435.12
21.95	4.05	1906.89	639.52
23.41	3.80	5886.15	1445.90
24.22	3.67	1175.84	298.88
24.82	3.58	1168.28	343.54
25.53	3.49	999.98	330.62
26.08	3.41	1605.90	277.36
26.77	3.33	543.62	69.86
27.27	3.27	620.56	264.06
28.17	3.16	1296.21	233.73
28.38	3.14	713.11	401.95
29.03	3.07	659.20	119.89
29.31	3.04	983.25	231.03
29.87	2.99	568.74	211.56
30.81	2.90	272.77	78.25
32.02	2.79	557.29	117.37
32.99	2.71	273.87	49.72
34.03	2.63	287.44	60.05
35.01	2.56	561.92	118.83
35.45	2.53	369.17	165.89
35.72	2.51	436.77	75.30
36.33	2.47	223.38	39.78
37.65	2.39	433.85	164.84

メシル酸塩の形態 2 は、図 100 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1096】

メシル酸塩の形態 2 の X 線回折ピークの一覧を以下の表 65 に示す。

【1097】

【表 65】

表 65 メシル酸塩の形態 2 の X 線回折ピーク

2θ角 (°)	d-間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.14	17.18	1551.90	358.84
5.26	16.79	2300.19	281.94
10.45	8.46	736.68	139.37
16.37	5.41	85.61	14.32
18.36	4.83	379.10	102.32
20.41	4.35	215.89	34.85
20.95	4.24	741.91	110.48
21.59	4.11	428.99	62.04
21.86	4.06	169.85	23.59
22.14	4.01	60.71	4.84
22.63	3.93	75.07	9.44
23.33	3.81	152.57	17.25
24.24	3.67	77.04	21.74
25.76	3.46	62.57	6.96
26.16	3.40	162.16	28.53
28.41	3.14	88.28	19.20
31.70	2.82	102.91	24.75

10

20

30

【1098】

6. 10. 5. 11. 化合物 1 のベシル酸塩及びフマル酸塩

各酸について、それぞれ試料を 1 つのみ調製した。両方の塩が結晶性であった。化合物 1 のフマル酸塩は、ACN 中に化合物 1 及びフマル酸を含む溶液の蒸発により調製した。ベシル酸塩は、MeNO₂ 中に化合物 1 及びベンゼンスルホン酸を含む溶液の蒸発により調製した。フマル酸塩の ¹H NMR スペクトルは、フマル酸塩がヘミフマル酸塩である可能性を示した（すなわち、遊離塩基とフマル酸の化学量が 2 : 1 であった）。

【1099】

化合物 1 のベシル酸塩及びフマル酸塩の XRPD パターン及びラマンスペクトルをそれぞれ図 28 及び図 29 に表す。

40

【1100】

ベシル酸塩は、図 101 に示すように、結晶性 XRPD パターンを有した。

【1101】

ベシル酸塩の X 線回折ピークの一覧を以下の表 66 に示す。

【1102】

【表 6 6】

表 6 6 ベシル酸塩の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
6.29	14.04	10079.20	3370.84
7.84	11.27	792.75	108.46
9.64	9.17	1715.74	623.01
11.32	7.81	3068.41	767.79
12.63	7.00	714.46	137.04
14.38	6.15	4085.73	987.11
15.89	5.57	598.93	455.05
16.81	5.27	2062.26	484.07
17.44	5.08	985.62	403.57
19.09	4.64	1730.10	327.29
19.39	4.57	2021.88	847.60
19.82	4.48	413.42	87.69
20.31	4.37	753.15	141.36
20.79	4.27	2156.74	598.02
21.63	4.10	624.78	148.57
22.35	3.97	913.49	366.36
22.82	3.89	1781.71	366.74
23.87	3.72	1699.23	656.68
25.30	3.52	1057.85	298.77
26.12	3.41	637.04	289.25
27.64	3.22	1214.57	597.64
28.94	3.08	613.67	331.12
34.90	2.57	274.40	63.34

10

20

30

【1 1 0 3】

フマル酸塩は、図 1 0 2 に示すように、結晶性 X R P D パターンを有した。

【1 1 0 4】

フマル酸塩の X 線回折ピークの一覧を以下の表 6 7 に示す。

【1 1 0 5】

40

【表 6 7】

表 6 7 フマル酸塩の X 線回折ピーク

2 θ 角 (°)	d - 間隔 (Å)	高さ (cps)	積分強度 (cps・度)
5.97	14.80	252492.33	70173.05
8.31	10.64	2370.62	521.48
11.09	7.97	6488.86	2230.80
11.92	7.42	633.10	177.24
12.38	7.15	1824.49	447.50
12.97	6.82	3300.75	845.78
13.53	6.54	2169.17	551.07
14.72	6.01	749.76	283.35
15.81	5.60	1083.00	318.56
16.66	5.32	1114.36	220.75
18.51	4.79	1692.29	391.66
18.92	4.69	5992.99	1732.71
20.94	4.24	2922.64	569.38
21.36	4.16	13242.36	2930.78
21.76	4.08	4393.51	1792.16
22.34	3.98	1433.13	337.27
23.33	3.81	578.80	247.32
24.08	3.69	3172.91	1022.18
24.65	3.61	2885.09	647.85
25.58	3.48	599.14	238.98
26.31	3.38	11075.59	2579.03
28.74	3.10	2691.70	1069.09
29.20	3.06	2323.12	711.80
29.83	2.99	1118.39	279.20
30.96	2.89	118.24	128.75
31.72	2.82	6110.27	1748.30
34.86	2.57	774.22	423.28
36.34	2.47	414.89	293.99

10

20

30

40

【1106】

6. 10. 6. 塩スケールアップの結果

スクリーニング研究から観察された結晶性塩の形態、すなわち、HCl（形態2）、H₂SO₄（形態1）、H₃PO₄（形態1）、L-酒石酸塩（形態1、ヘミ酒石酸水和物）、L-リンゴ酸塩（形態2）及びL-乳酸塩（形態2）は、首尾良くスケールアップされ、遊離塩基とともに特性評価を行った。

【1107】

酸の濃度は、塩スクリーニング実験で使したものとは異なった。塩スケールアップに使用した化合物1の量及び酸を表68にまとめた。

【1108】

50

【表 6 8】

表 6 8 化合物 1 の塩のスケールアップ

試料	化合物 1 (mg)	化合物 1 (mmole)	MeOH/ DCM (mL)	酸濃度 (mol/L)	使用した酸 (μ L)	化合物 1 / 酸のモル比
HCl	361.4	1.124	20.0	12.0	94.0	1
H ₂ SO ₄	311.9	0.970	20.0	18.4	53.0	1
H ₃ PO ₄	299.5	0.932	20.0	15.2	62.0	1
L-乳酸塩	357.7	1.113	20.0	0.649	1715.0	1
L-酒石酸塩	262.5	0.817	20.0	0.525	779.0	2
L- リンゴ 酸塩	277.0	0.862	20.0	0.479	1801.0	1

10

【1109】

化合物 1 の遊離塩基を秤量し、MeOH/DCM 中に溶解し、次いで、40 mL の透明ガラスバイアル中で、指定のモル比に基づいて酸性対イオン溶液と混合した。次いで、バイアルにキャップをし、2000 RPM、周囲温度で 2 時間振盪させた。その後、キャップを取り外し、窒素パージ下で乾燥させるためにバイアルをドラフトチャンバー中に保存した。次いで、再結晶化溶媒を試料に加え、懸濁液試料を生成した。全ての塩を同じ手順で調製した。6 mL の最終再結晶化溶媒を次のとおり試料に加えた。

20

【1110】

HCl 塩の試料に IPA、

【1111】

H₂SO₄ 塩の試料に IPA、

【1112】

H₃PO₄ 塩の試料に EtOAc、

【1113】

L-酒石酸塩の試料にアセトン、

30

【1114】

L-リンゴ酸塩の試料にニトロメタン及びアセトン 1 mL、ならびに

【1115】

L-乳酸塩の試料に n-ヘキサン。

【1116】

更に、L-リンゴ酸塩と L-乳酸塩の両方の試料に、それぞれ対応する対イオンを使用した塩スクリーニング中に得られた結晶性試料で播種した。

【1117】

再結晶化溶媒中の全ての試料を、攪拌子を使用して周囲温度で約 3 日攪拌した。0.2 μ m のナイロン膜遠心分離管フィルターを使用して、14000 RPM で 5 分間、試料をそれぞれ濾過した。固体を覆い、真空オーブンの中、周囲温度で 2 日間、乾燥させた。HCl 塩と L-リンゴ酸塩の両方については、¹H NMR 試験で少量の再結晶化溶媒を含有することが示されたので、真空オーブンの中、60 °C で 1 日、更に乾燥させた。H₂SO₄ 塩は、n-ヘキサン中で再度スラリー化し、濾過して、真空オーブンの中、60 °C で一晩乾燥することにより回収した。

40

【1118】

最後に、種々の固体状態特性評価技術を使用して分析するまで、塩と遊離塩基の両方を密封バイアル中にて周囲温度で保存した。使用した化合物は、遊離塩基（形態 A）、HCl 塩（形態 2）、H₂SO₄ 塩（形態 1）、H₃PO₄ 塩（形態 1）、L-酒石酸塩（形

50

態 1)、L-リンゴ酸塩（形態 2）及び L-乳酸塩（形態 2）であった。

【1119】

6. 10. 7. 固体状態の安定性

物理的安定性：試料の一部を 4 mL の透明ガラスバイアルに充填した。4 つの試料を各塩について調製した。バイアル（開いた状態）を 4 つの異なるストレス条件下でそれぞれ保存した。ストレス条件は、40℃、40℃／75%の相対湿度、80℃及び80℃／75%の相対湿度であった。温度はオープンを使用して制御し、75%の相対湿度は飽和塩化ナトリウム水溶液を使用して制御した。2 週間の時点で、XRPD を使用する分析のために、80℃及び80℃／75%の相対湿度で保存した試料を取り出した。

【1120】

化学的安定性：約 1 mg の化合物 1 を 4 mL の透明ガラスバイアルに正確に量り取った。6 つのバイアルを各塩について調製した。2 つの試料を冷蔵庫に保存した。開いたバイアル中の他の 4 つの試料を 4 つのストレス条件下でそれぞれ保存した。2 週間の時点で、80℃及び80℃／75%の相対湿度で保存した試料を取り出し、溶媒中に溶解し、適切に希釈した後、UV 検出を備える HPLC を使用して分析した。冷蔵庫に保存した試料 1 セットを使用して、ストック液及び標準液を調製した。HPLC 法を表 69 に表した。

【1121】

【表 69】

表 69 HPLC 法

HPLC システム	2998 フォトダイオードアレイ検出器を備える alliance e2695 セパレーションモジュール		
ソフトウェア	Empower2		
移動相 A	0.1% (v/v) ギ酸／水		
移動相 B	0.1% (v/v) ギ酸／MeOH		
カラム	Phenomenex Gemini-NX, 5µ C18, 110Å, 250×4.6 mm, Cat# 00G-4454-E0, SN# 614022-11		
カラム温度	周囲温度		
流量	1.0 mL／分		
注入量	10 µL		
検出	PDA 範囲 210～400 nm 及び UV 254 nm		
実行時間	25 分		
勾配プロファイル	時間 (分)	%A	%B
	0.0	85	15
	0.25	85	15
	20.0	0	100
	23.0	0	100
	24.0	85	15
	25.0	85	15

【1122】

表 70 に表されるように、遊離塩基及び塩の残存率 (%) は、L-リンゴ酸塩を除き、100±2% 以内であった。これは、これらの遊離塩基及び塩が、L-リンゴ酸塩を除き、80℃の条件下及び80℃／75%の相対湿度の条件下で2週間にわたって化学的に安定であったことを示している。クロマトグラムをそれぞれ図 68、図 69、図 70、図 71、図 72、図 73 及び図 74 に表す。遊離塩基及び L-リンゴ酸塩を除く塩については余分なピークが観察されたが、ピーク面積百分率は 0.1% 未満であった。L-リンゴ酸塩に関しては、著しい劣化が生じたため、ストレス条件下で化学的に安定ではなかった。

【1123】

【表 70】

表 70 ストレス条件下での化合物 1 の遊離塩基及び塩の残存率 (%)

化合物	遊離塩基	HCl	H ₂ SO ₄	H ₃ PO ₄	L-酒石酸塩	L-リンゴ酸塩	L-乳酸塩
80℃での残存率 (%)	101.8	101.2	100.0	101.1	98.7	87.7	100.4
RH 80℃/75% 相対湿度での残存率 (%)	100.8	100.4	100.1	99.9	98.3	92.9	100.5

【1124】

10

6. 10. 8. 結論

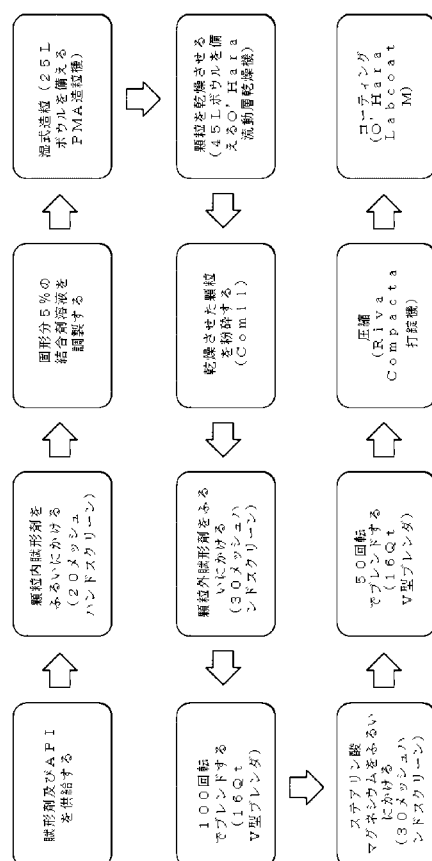
本研究で使用した 13 の酸性対イオンのうち 11 から結晶性塩が得られた。全ての塩が水中の遊離塩基よりも高い溶解度を示した。L-リンゴ酸塩を除き、全ての塩及び遊離塩基が 80℃及び 80℃/75% の相対湿度下で 2 週間にわたって化学的に安定であった。化合物 1 (遊離塩基)、H₃PO₄ 塩及び L-酒石酸塩は、ストレス条件下で物理的に安定であった。HCl 塩及び H₂SO₄ 塩は、80℃条件下で安定であったが、80℃/75% の相対湿度下では安定ではなかった。L-乳酸塩は、ストレス条件下で物理的に安定ではなかった。L-リンゴ酸塩は、ストレス条件下で、物理的にも化学的にも安定ではなかった。化合物 1 (遊離塩基)、H₃PO₄ 塩及び L-酒石酸塩 (水和物) は、吸湿性でなかった。L-乳酸塩は中程度の吸湿性であり、他の塩は吸湿性であった。

20

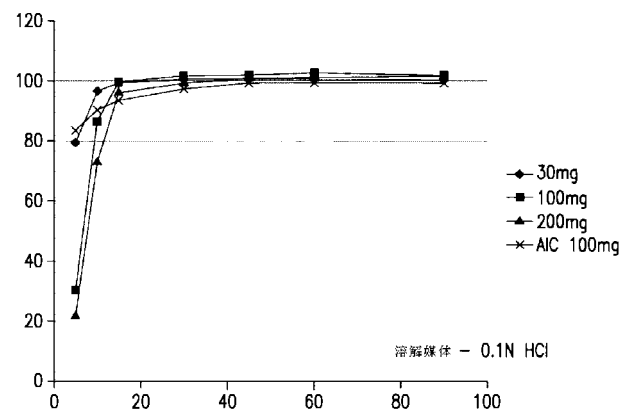
【1125】

いくつかの参考文献を引用したが、その開示全体が、参照により本明細書に援用される。

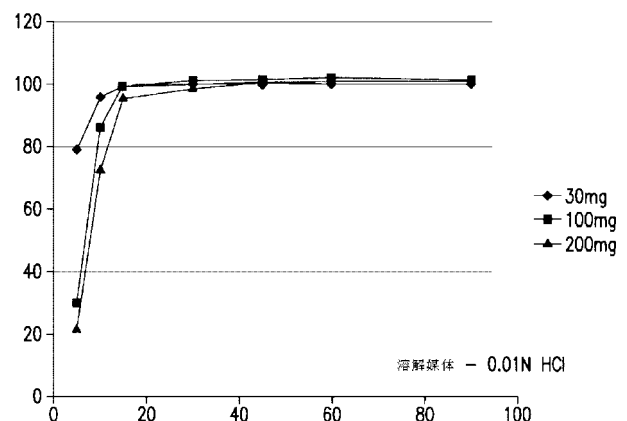
【図 1】



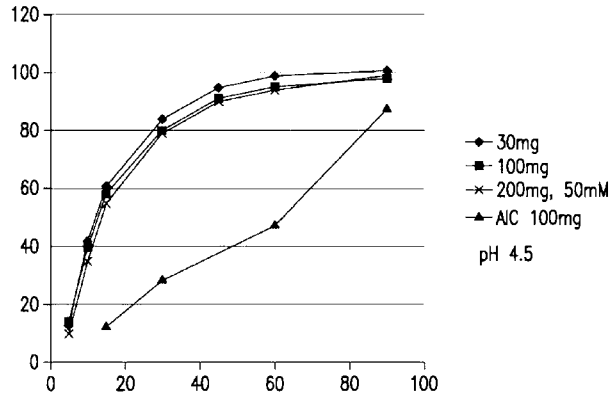
【図 2】



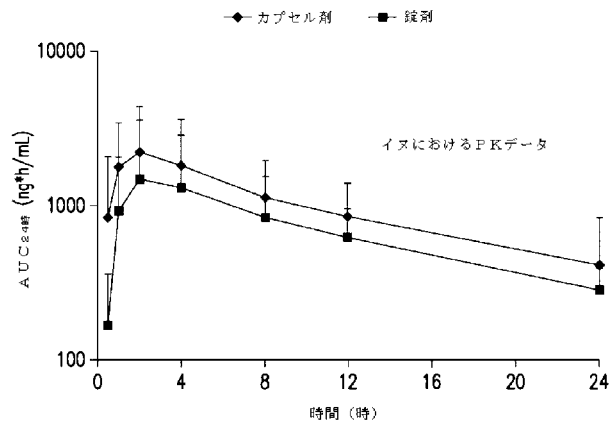
【図 3】



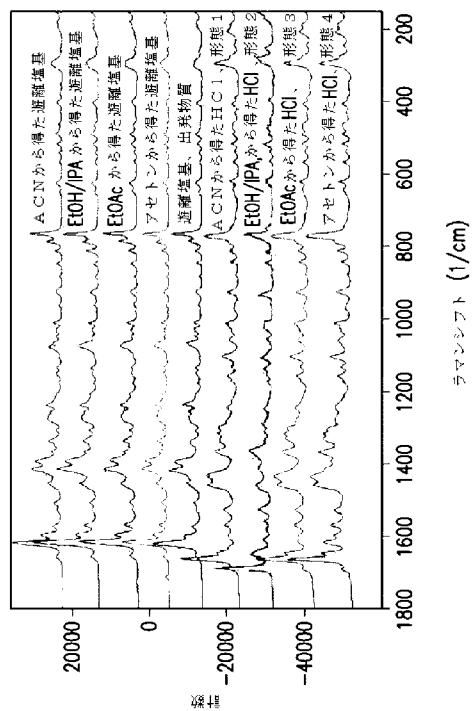
【図 4】



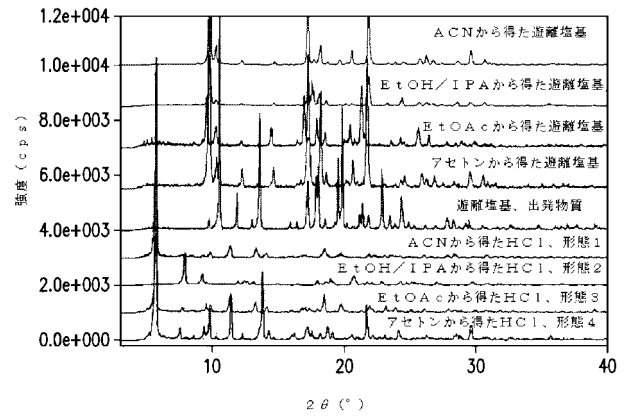
【図 5】



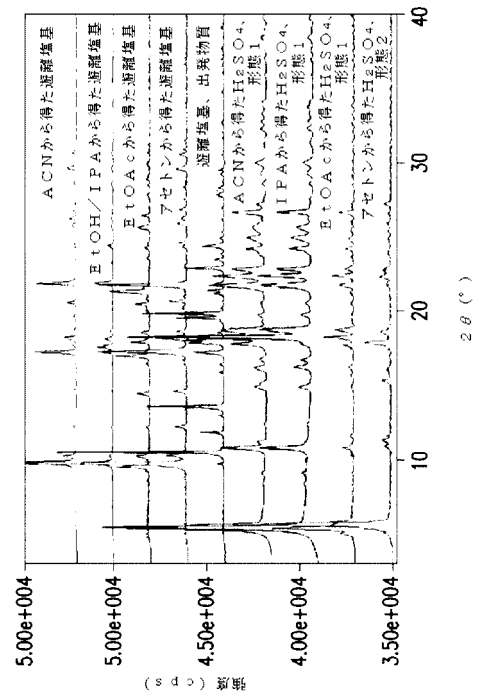
【図 7】



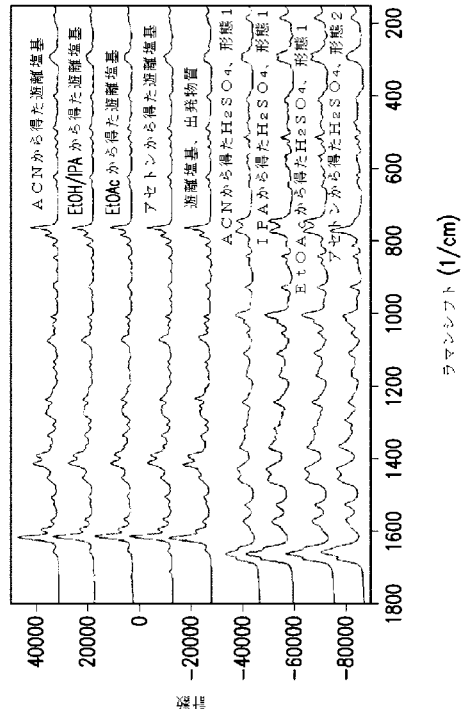
【図 6】



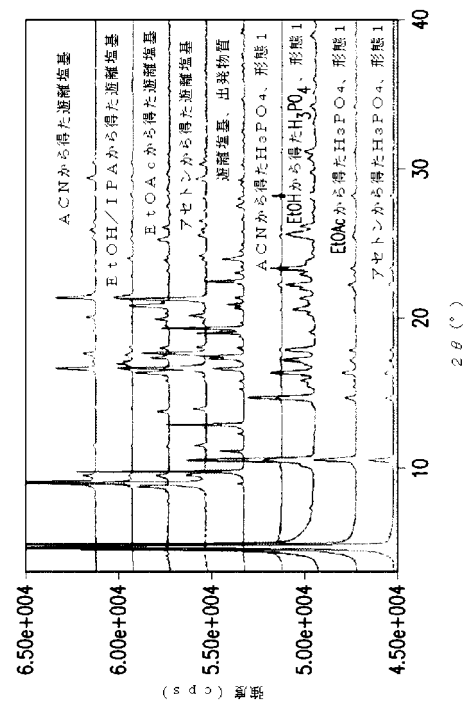
【図 8】



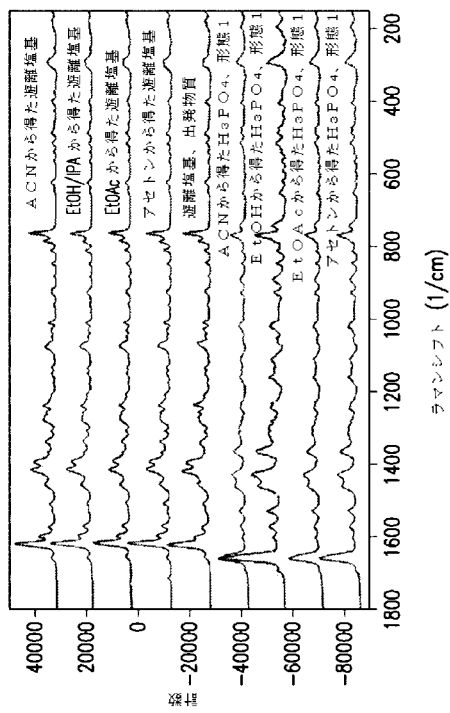
【図 9】



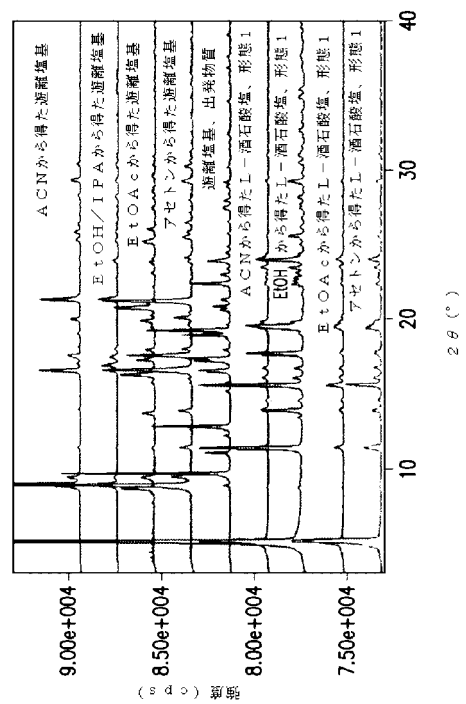
【図 10】



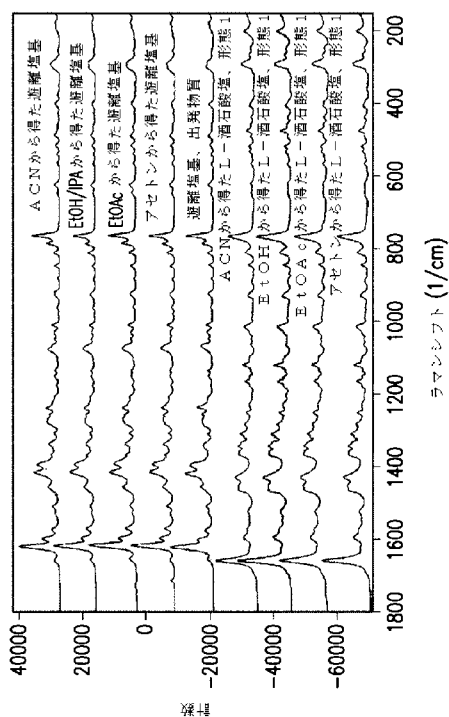
【図 11】



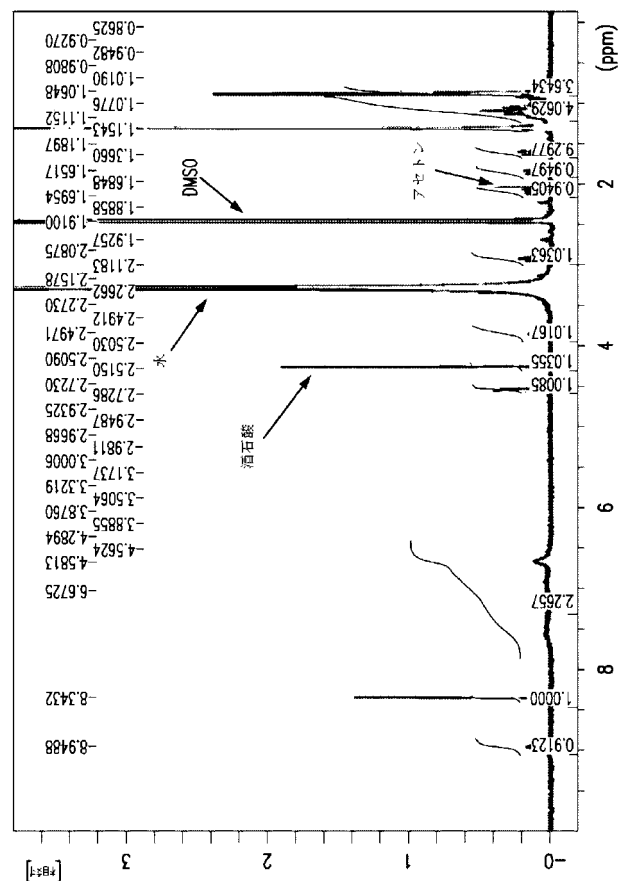
【図 12】



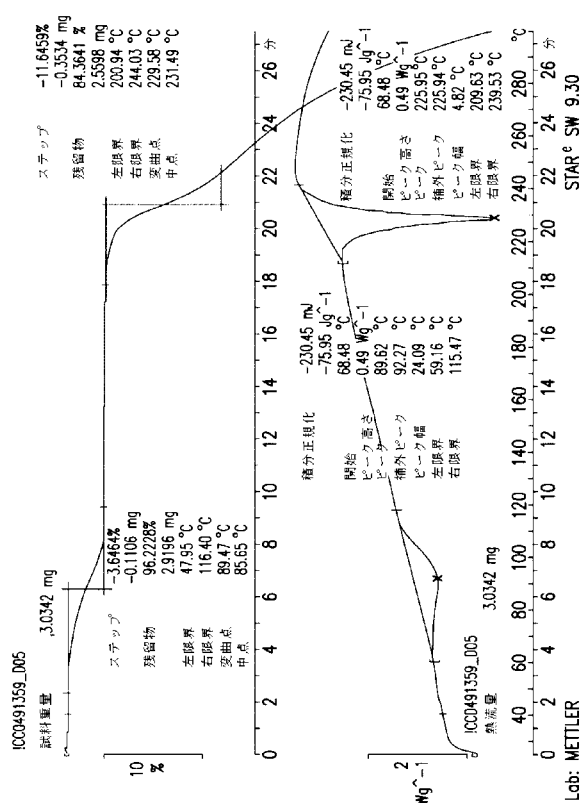
【图 1 3】



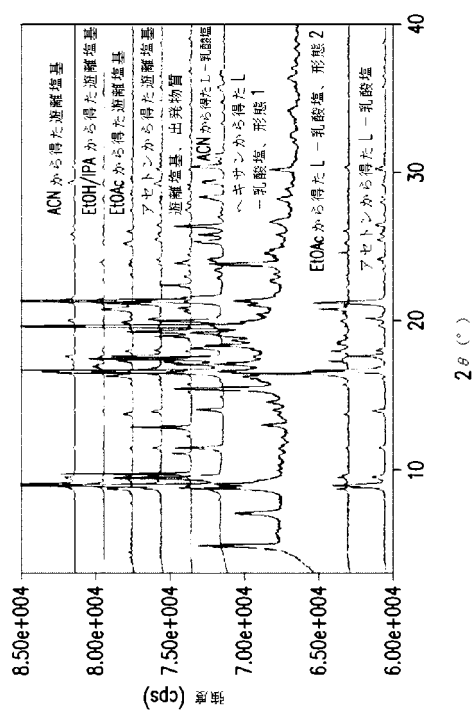
【图 14】



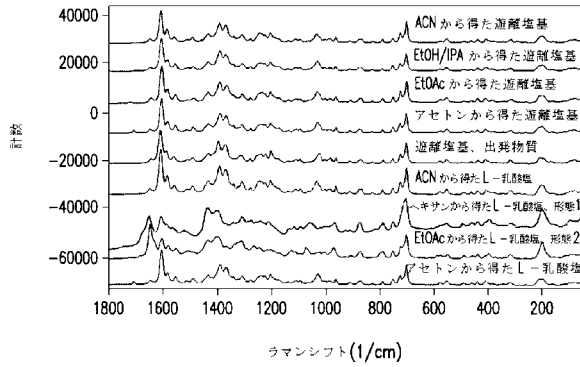
【图 15】



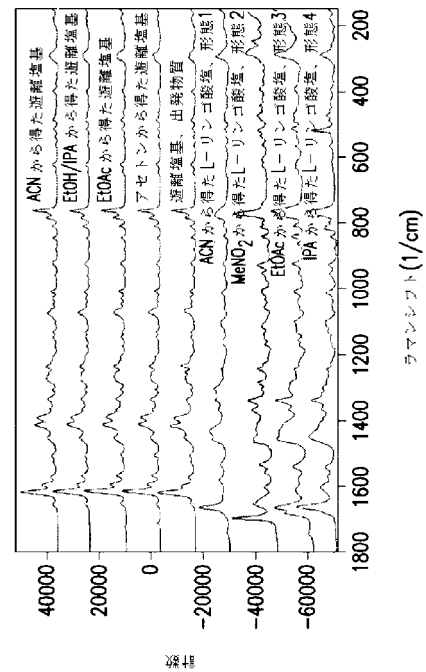
【図 16】



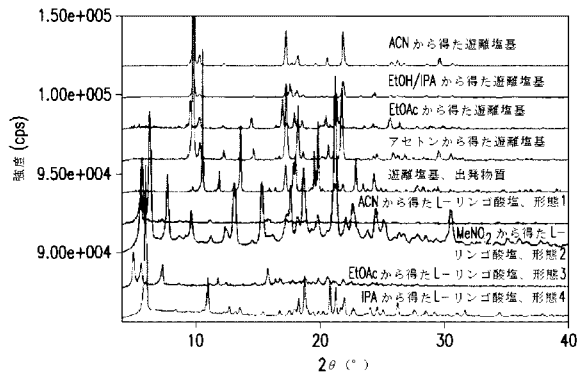
【図 17】



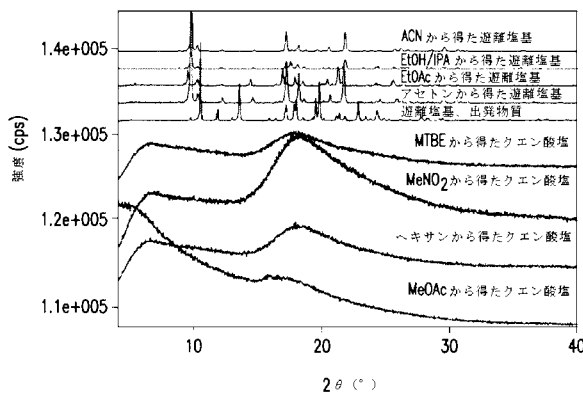
【図 19】



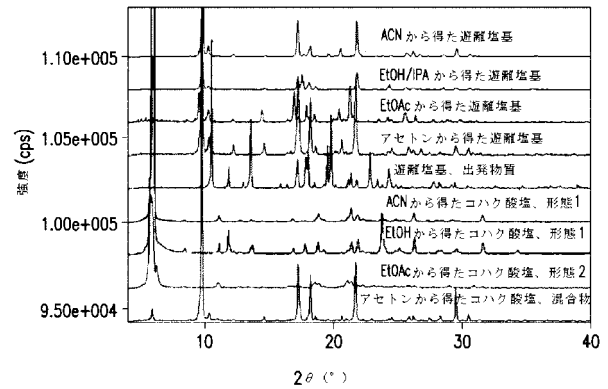
【図 18】



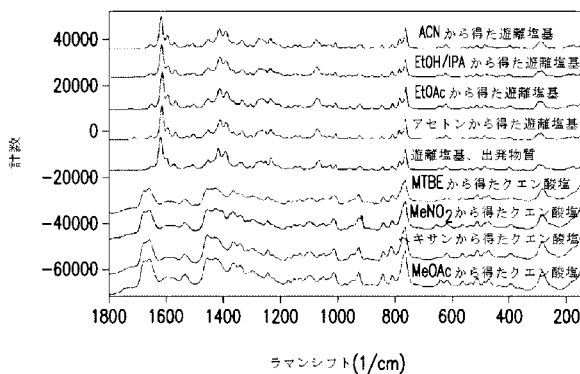
【図 20】



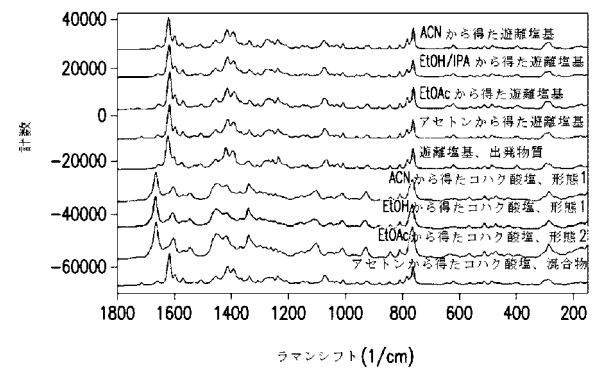
【図 22】



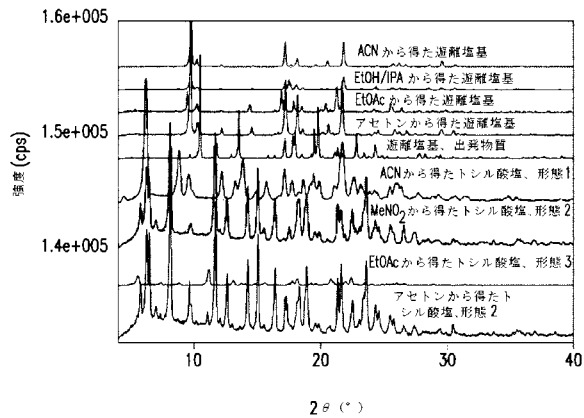
【図 21】



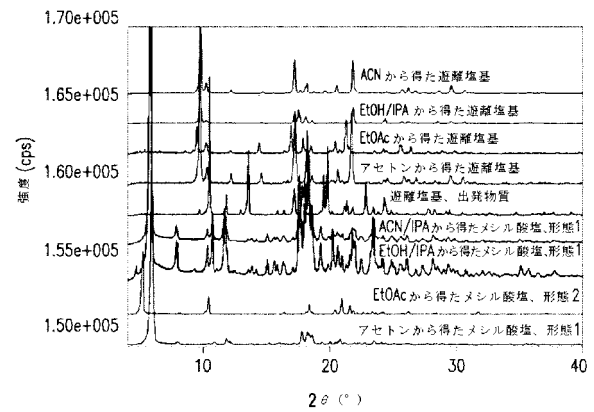
【図 23】



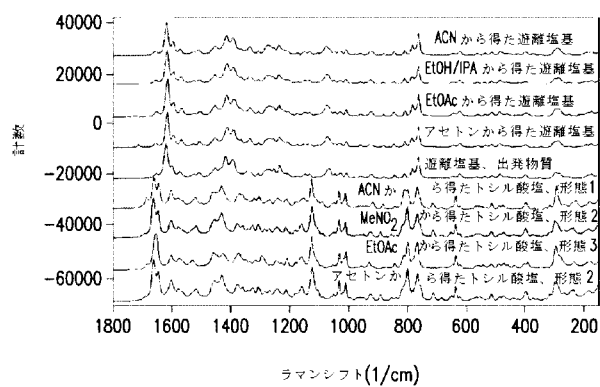
【図 2 4】



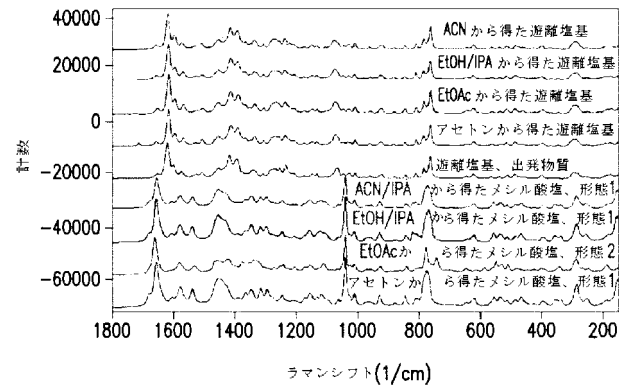
【図 2 6】



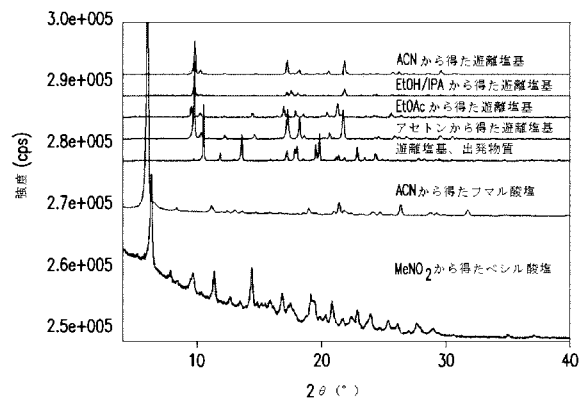
【図 2 5】



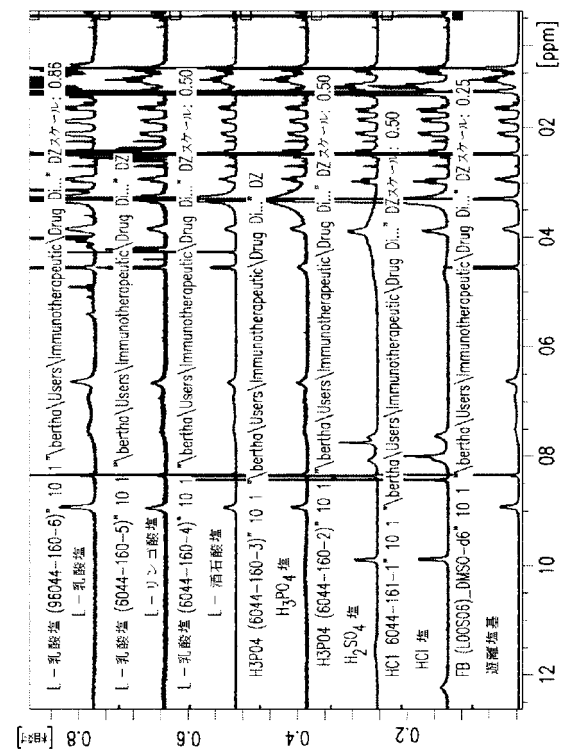
【図 2 7】



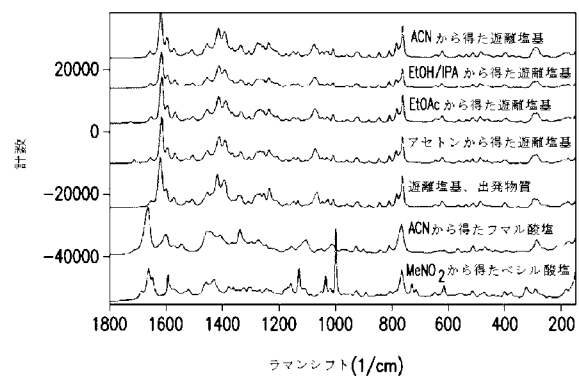
【図 2 8】



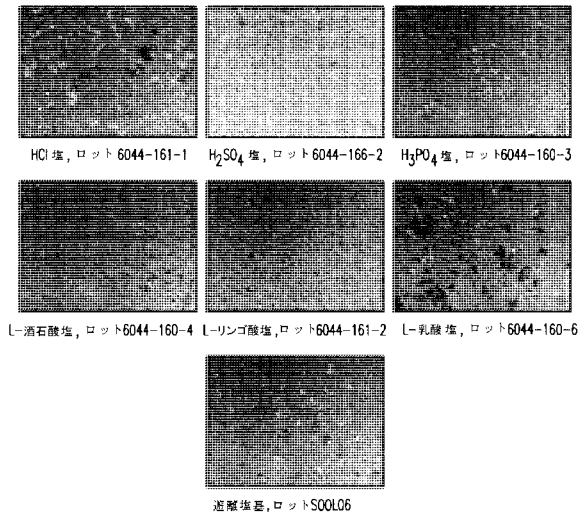
【図 3 0】



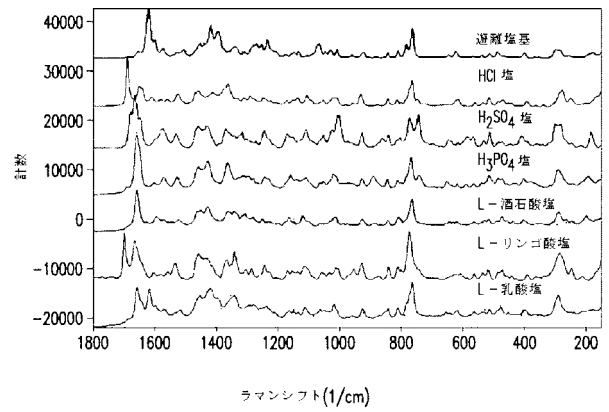
【図 2 9】



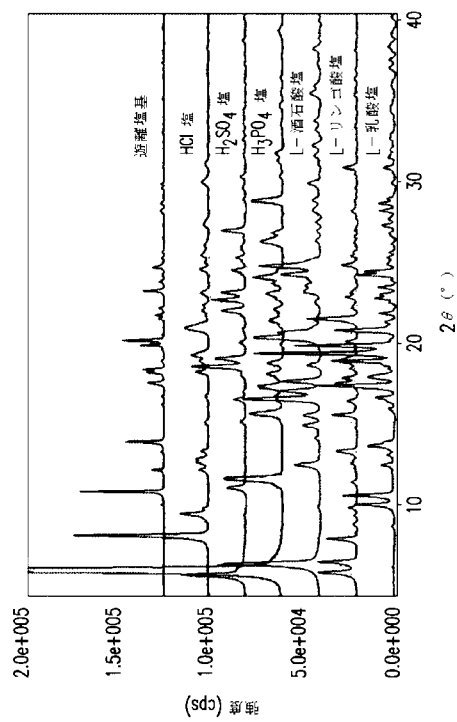
【図 3 1】



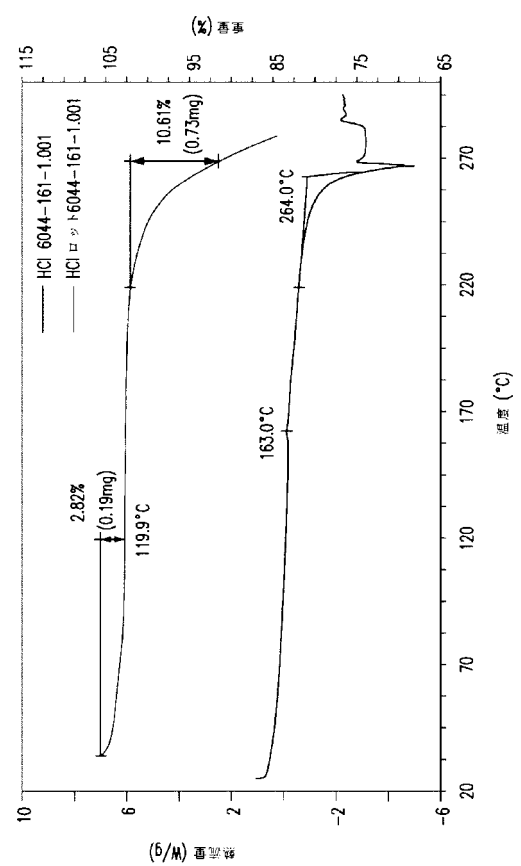
【図 3 2】



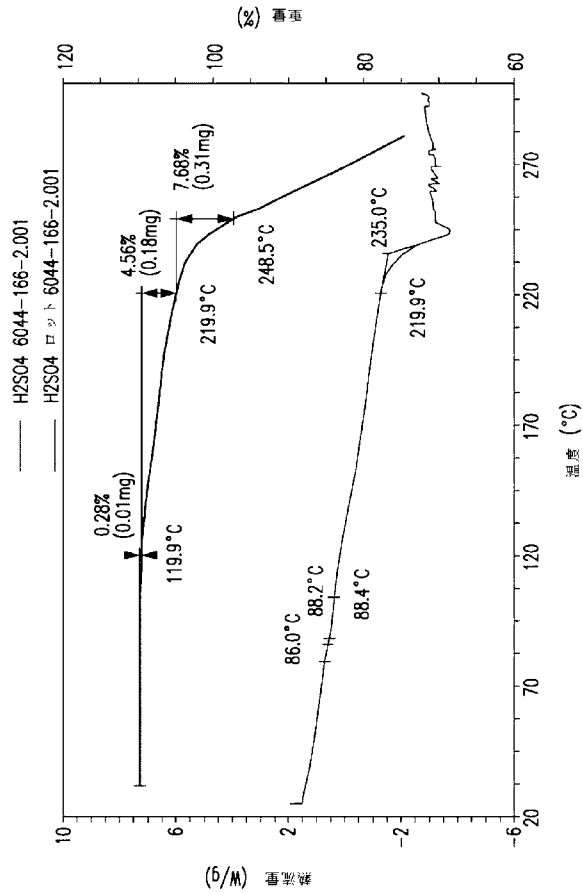
【図 3 3】



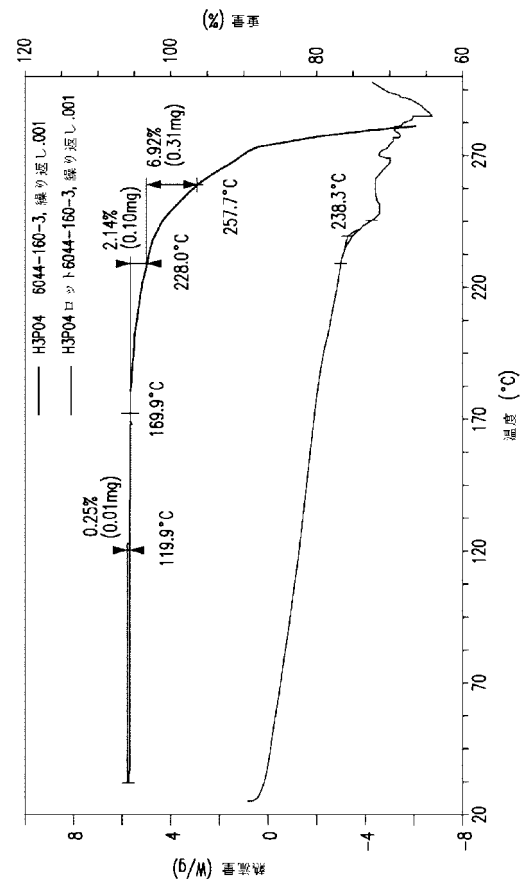
【図 3 4】



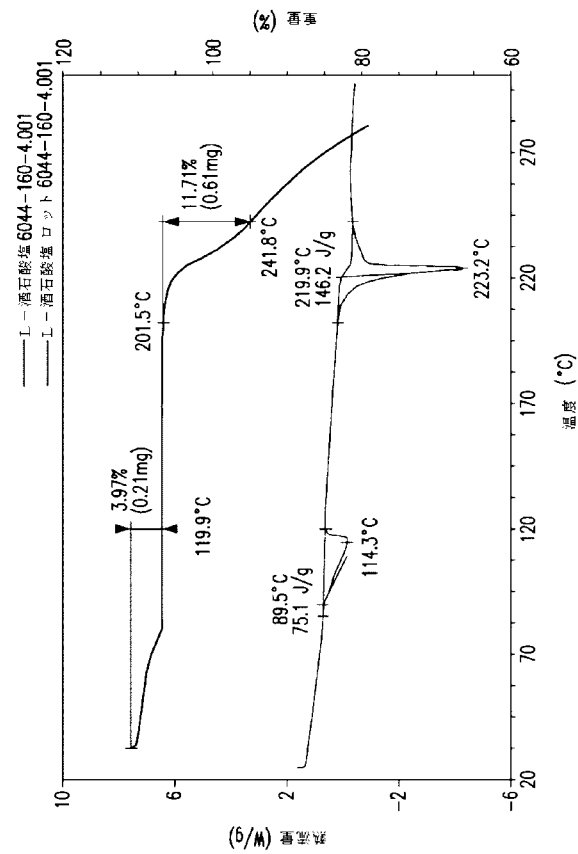
【図 3 5】



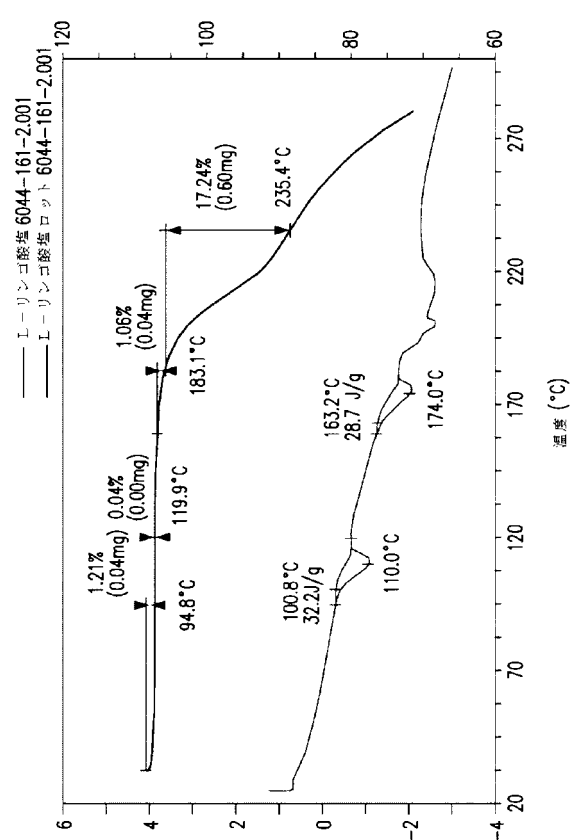
【図 3 6】



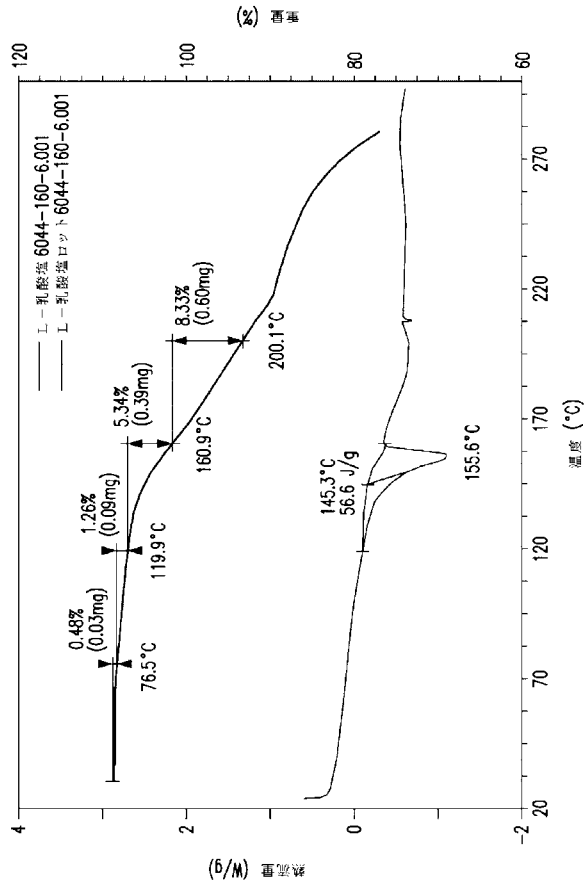
【図 3 7】



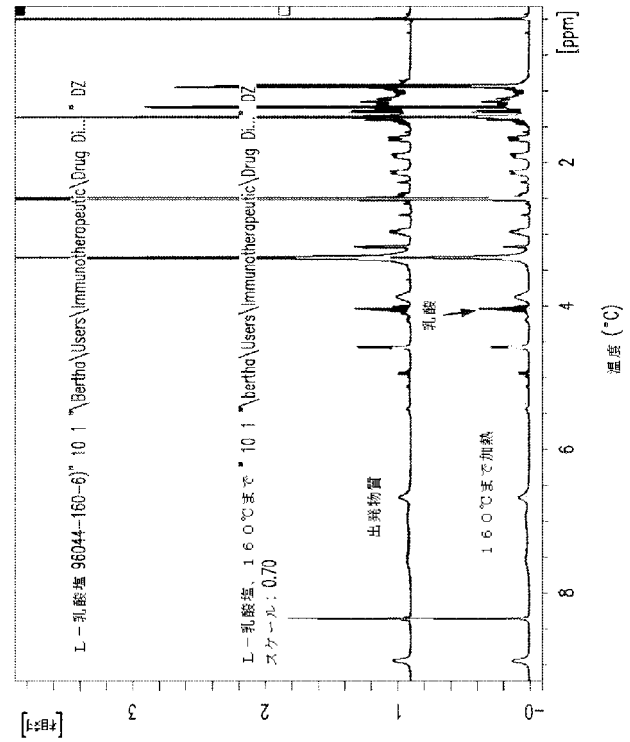
【図 3 8】



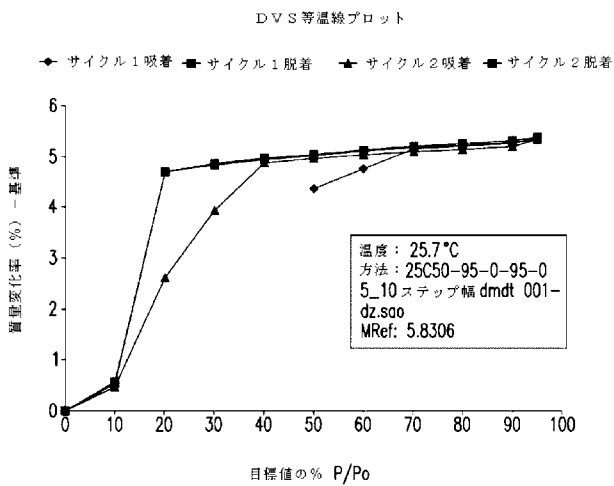
【図 39】



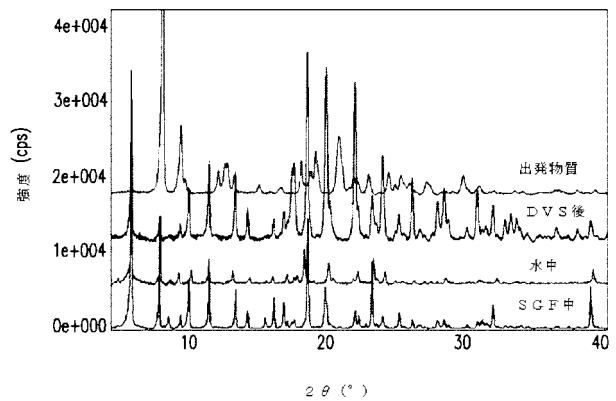
【図 40】



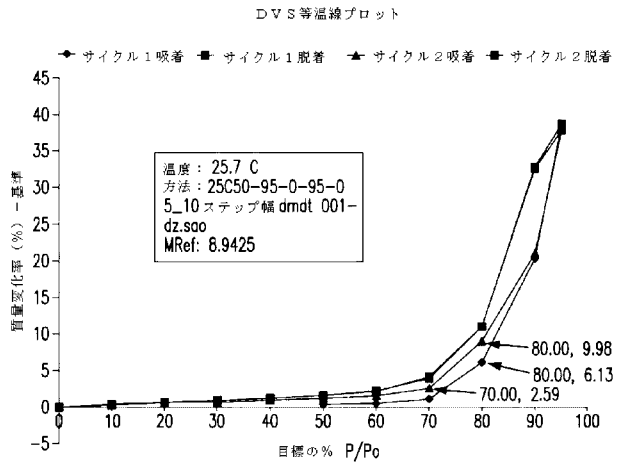
【図 41】



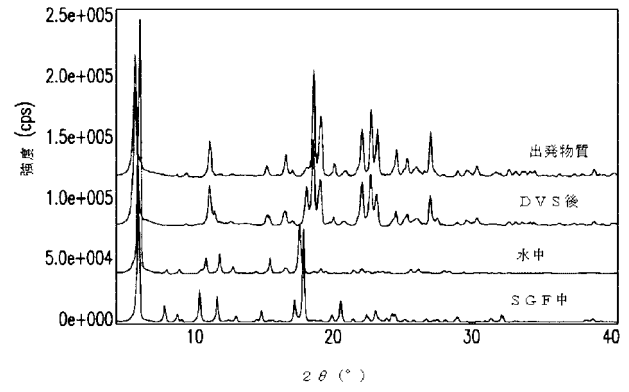
【図 42】



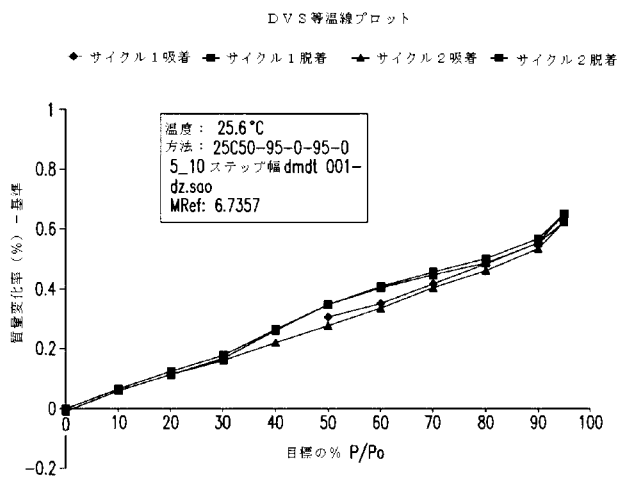
【図 4 3】



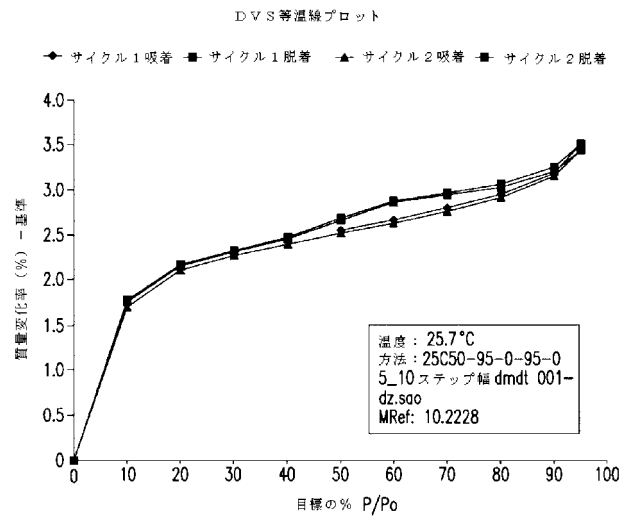
【図 4 4】



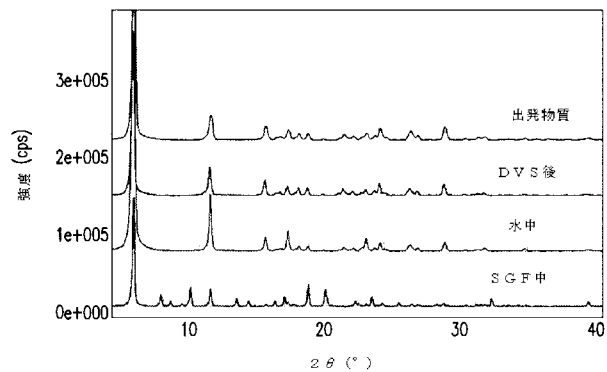
【図 4 5】



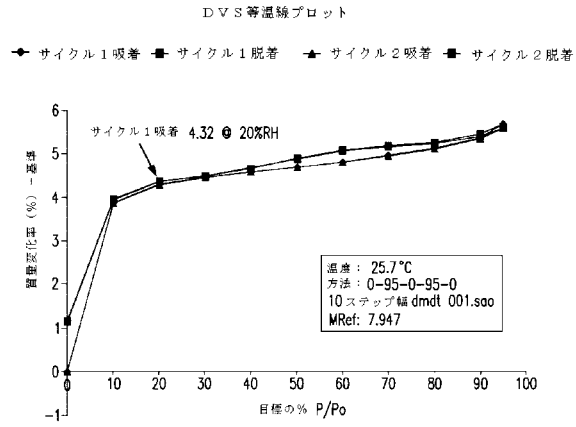
【図 4 7】



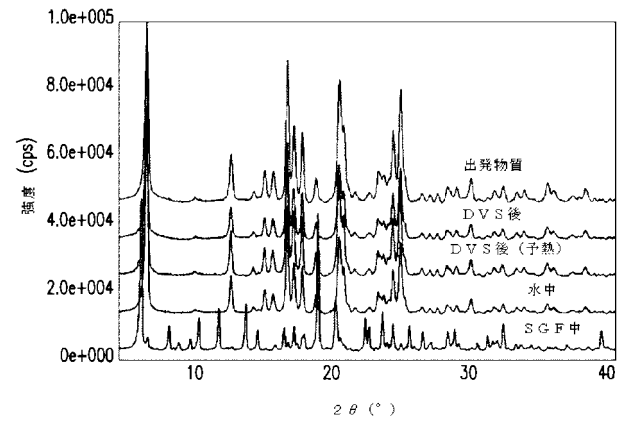
【図 4 6】



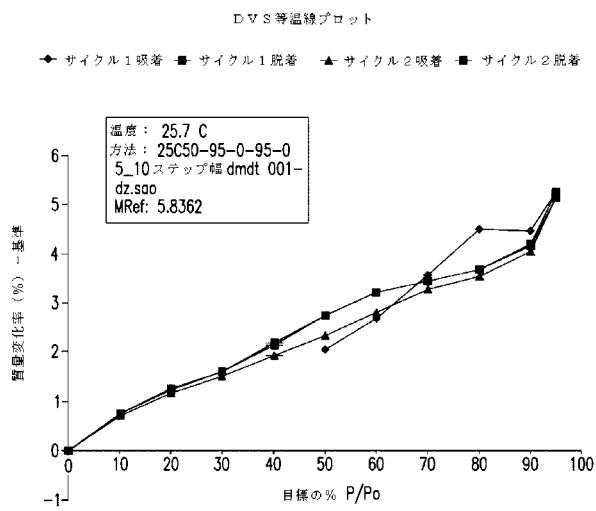
【図 48】



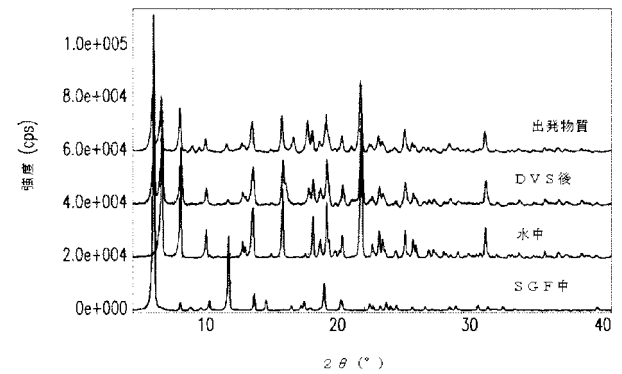
【図 49】



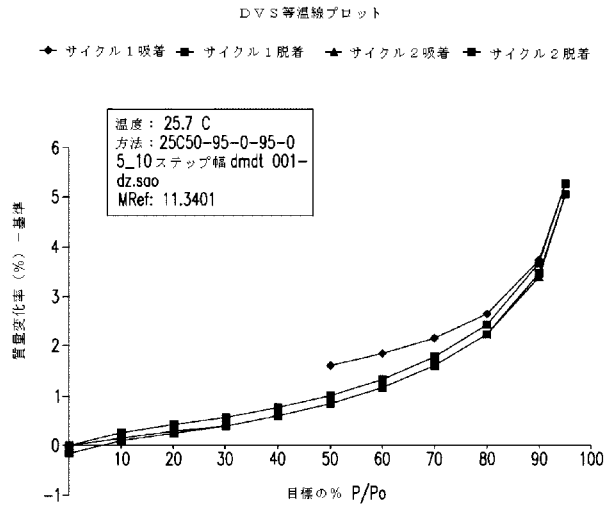
【図 50】



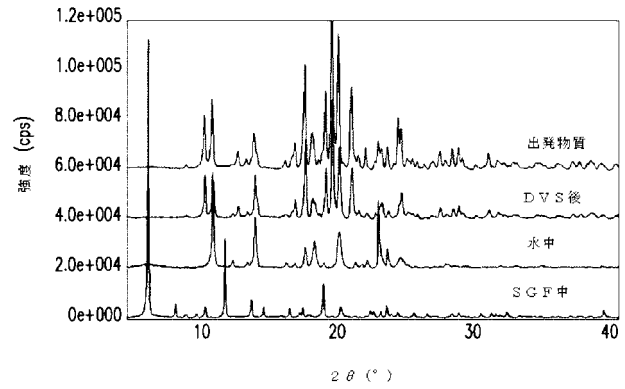
【図 51】



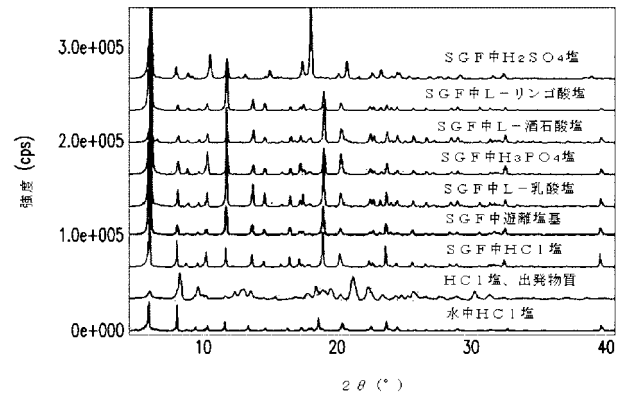
【図 5 2】



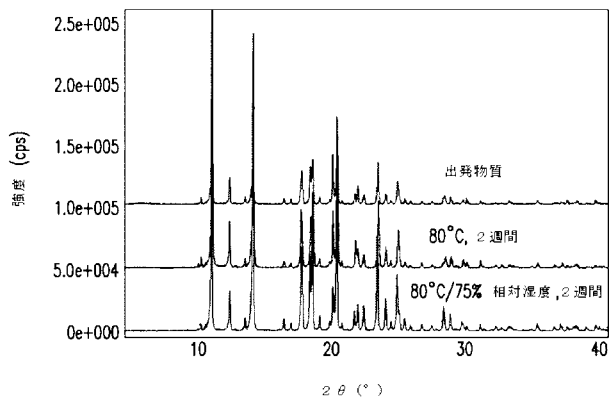
【図 5 3】



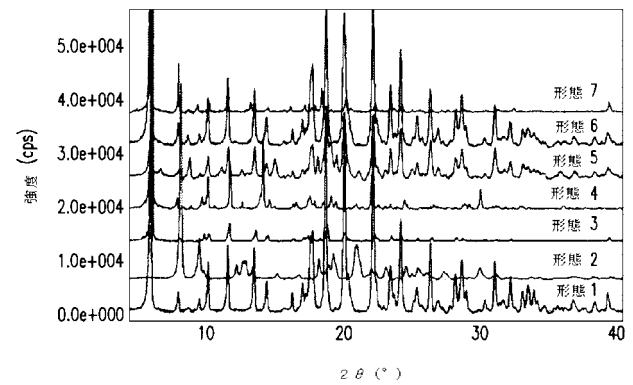
【図 5 4】



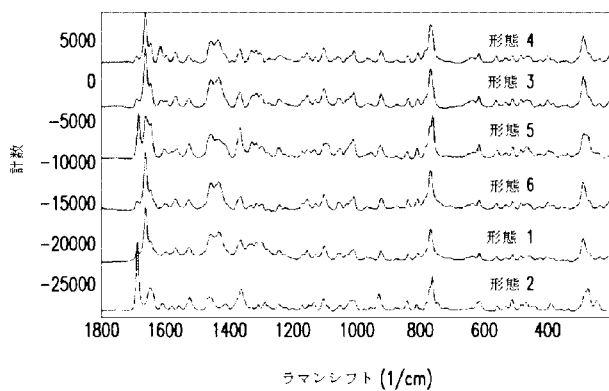
【図 5 5】



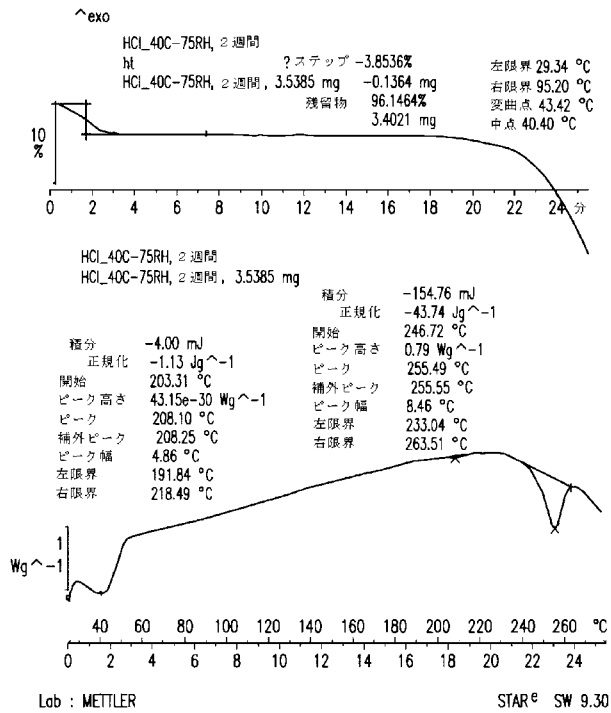
【図 5 7】



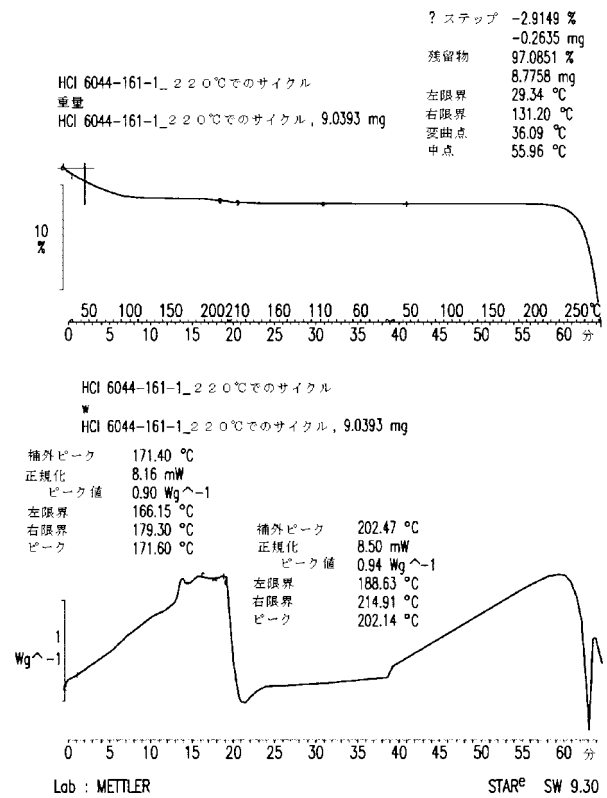
【図 5 6】



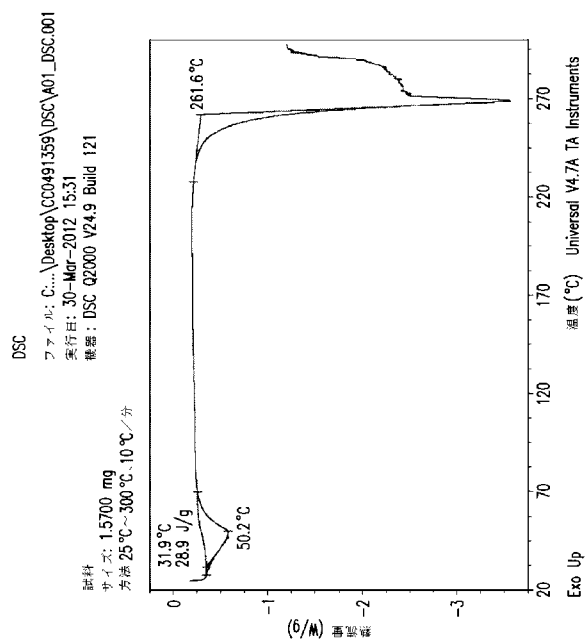
【図 58】



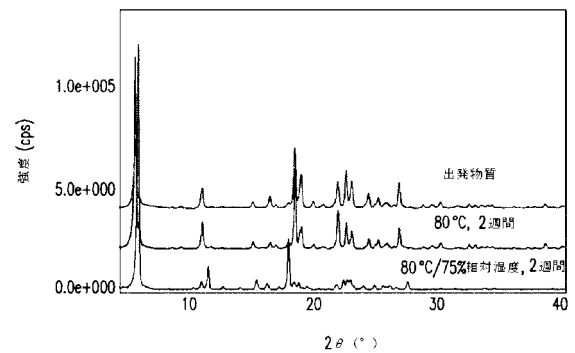
【図 59】



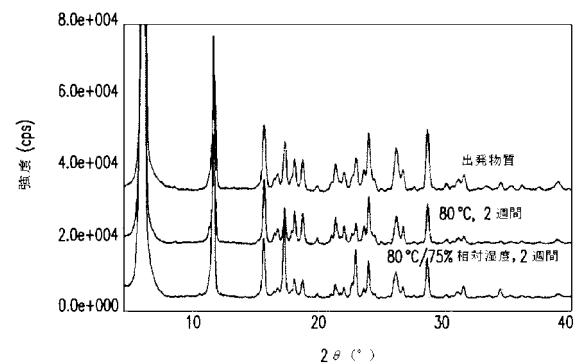
【図 60】



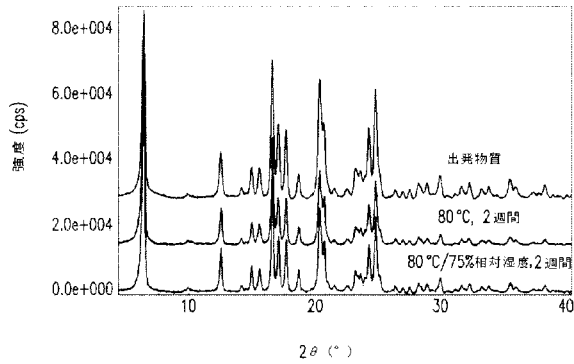
【図 61】



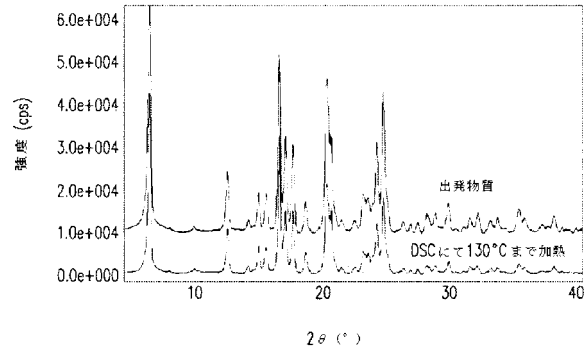
【図 62】



【図 6 3】



【図 6 5】



【図 6 4】

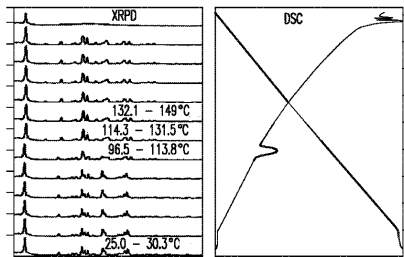
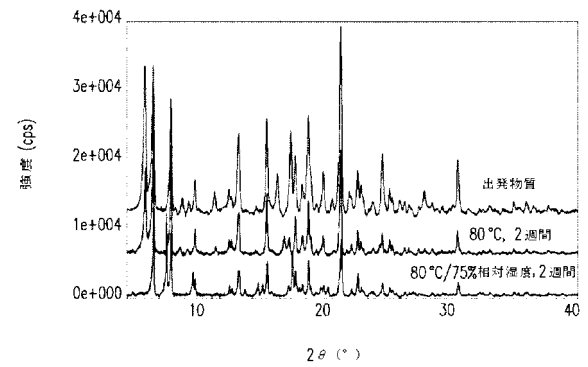
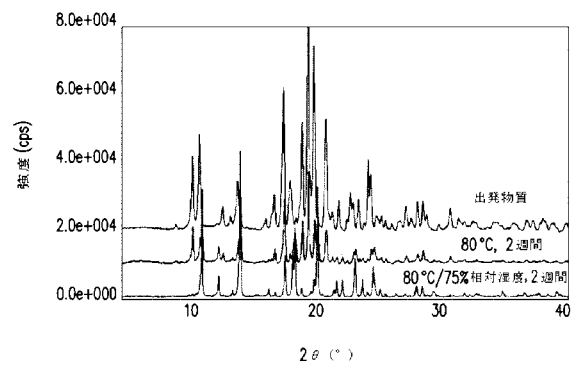


FIG. 64

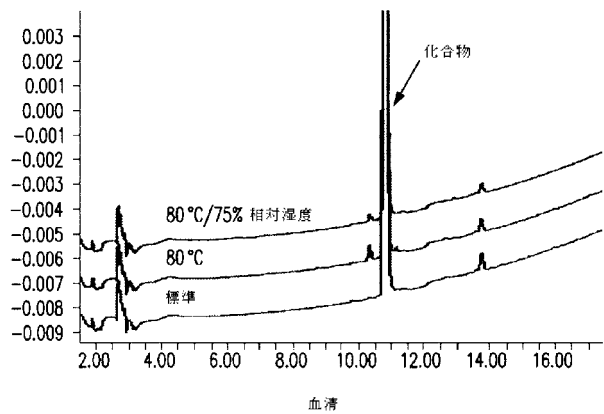
【図 6 6】



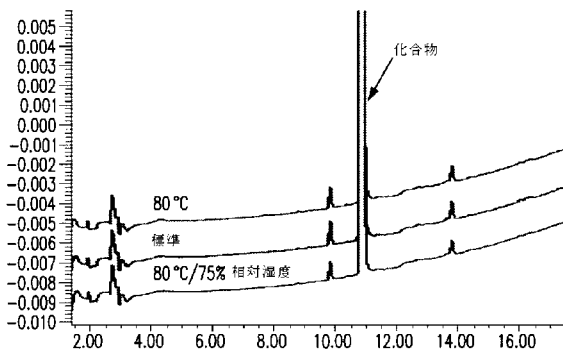
【図 6 7】



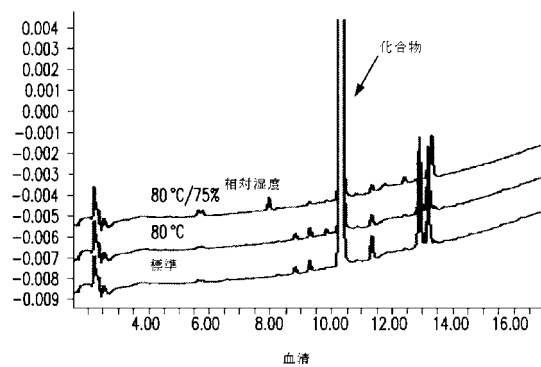
【図 6 9】



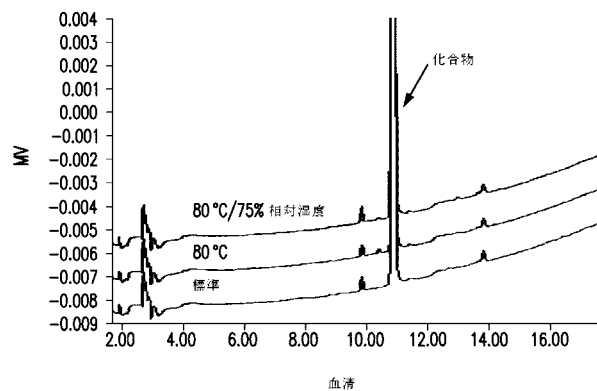
【図 6 8】



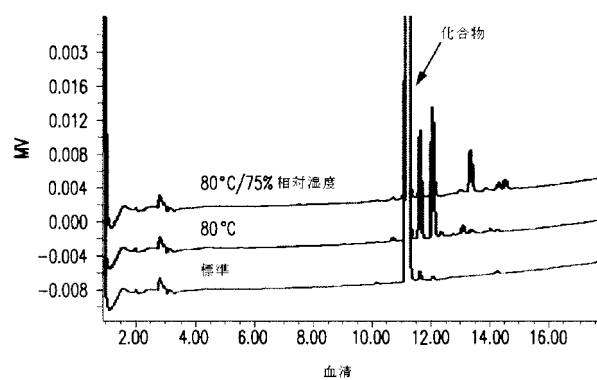
【図 7 0】



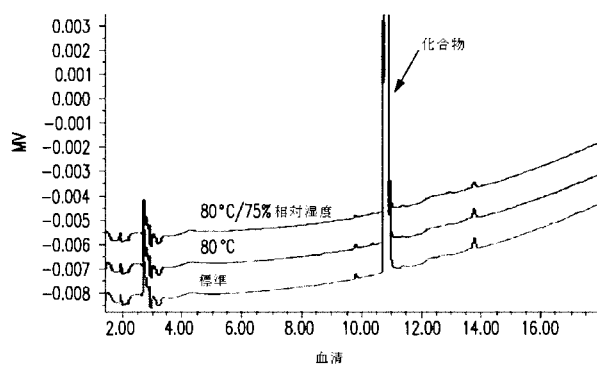
【図 7 1】



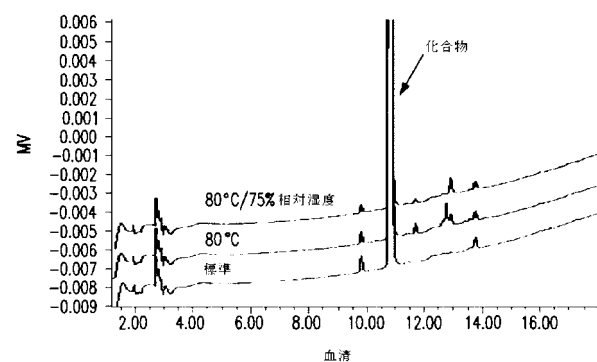
【図 7 3】



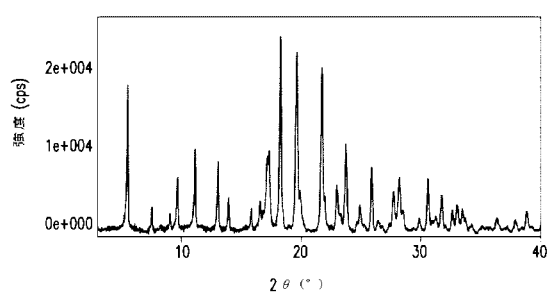
【図 7 2】



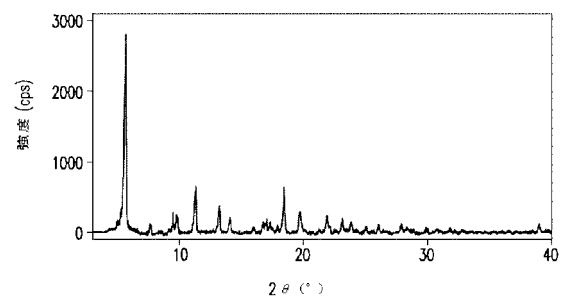
【図 7 4】



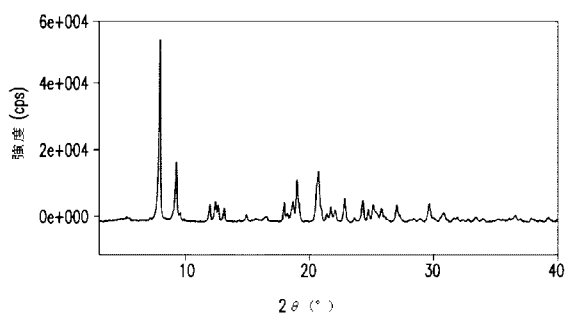
【図 7 5】



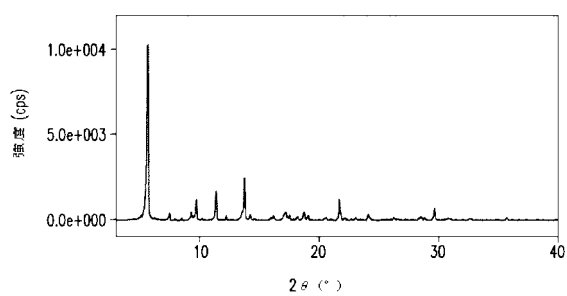
【図 7 7】



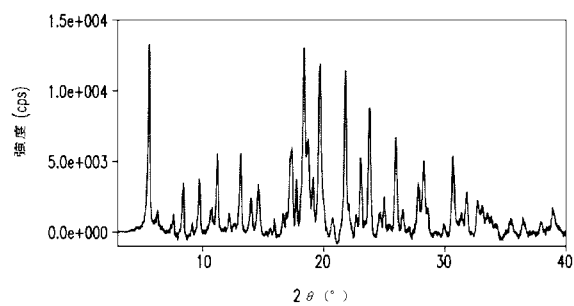
【図 7 6】



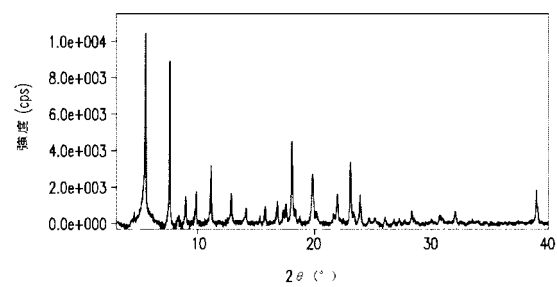
【図 7 8】



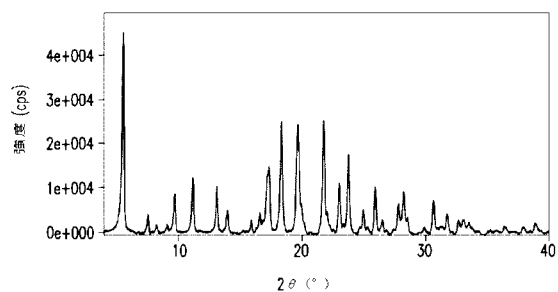
【図 79】



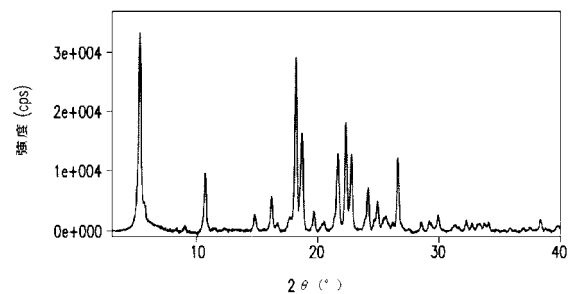
【図 81】



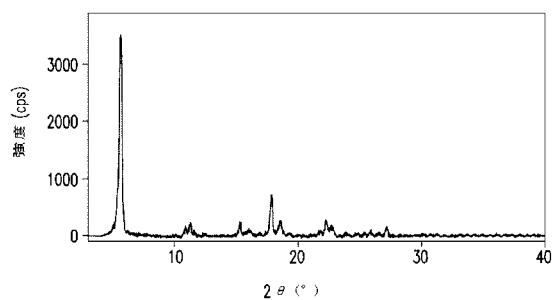
【図 80】



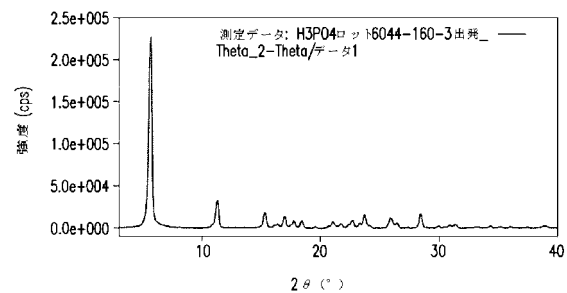
【図 82】



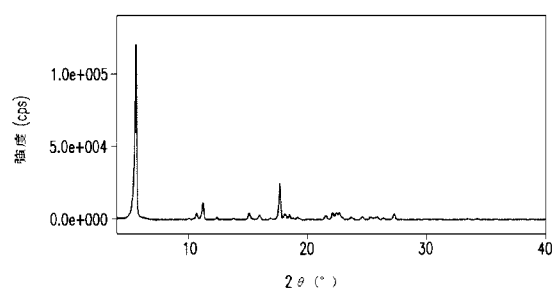
【図 83】



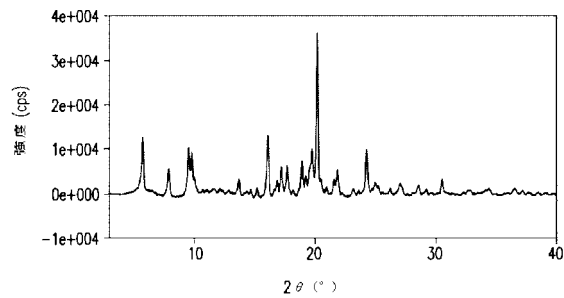
【図 85】



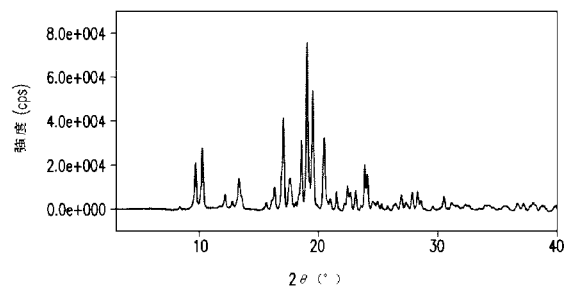
【図 84】



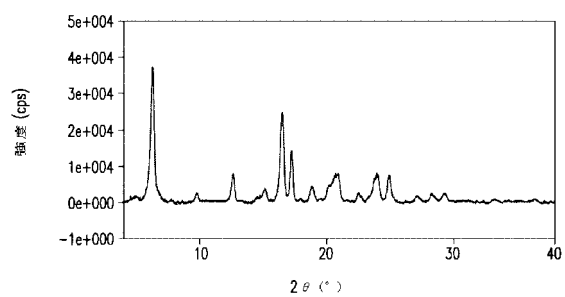
【図 86】



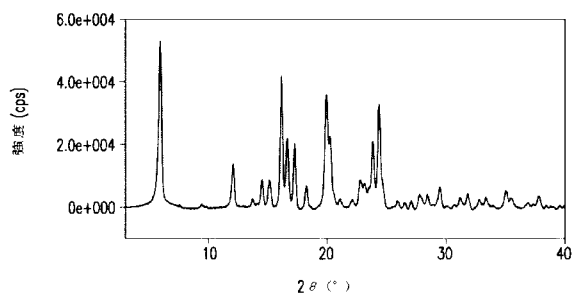
【図 87】



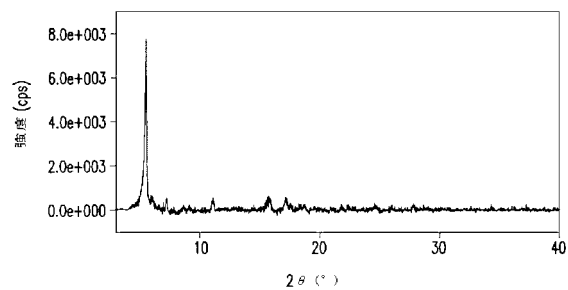
【図 89】



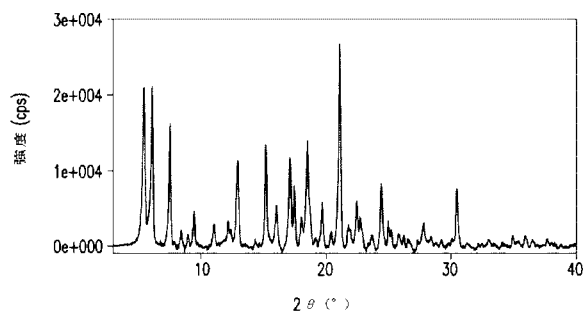
【図 88】



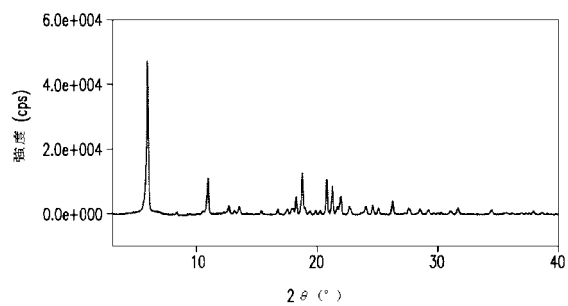
【図 90】



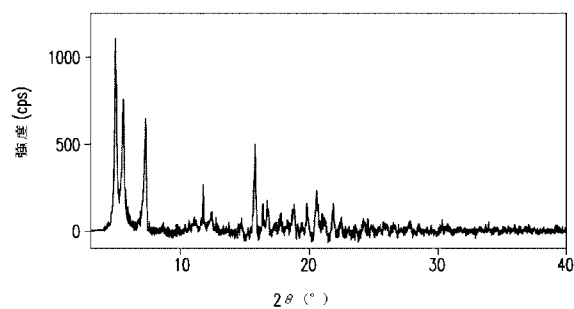
【図 91】



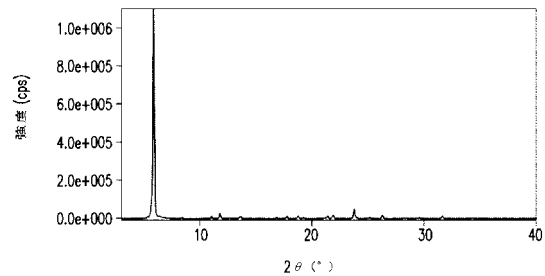
【図 93】



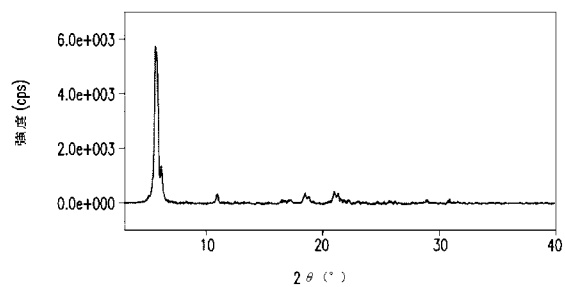
【図 92】



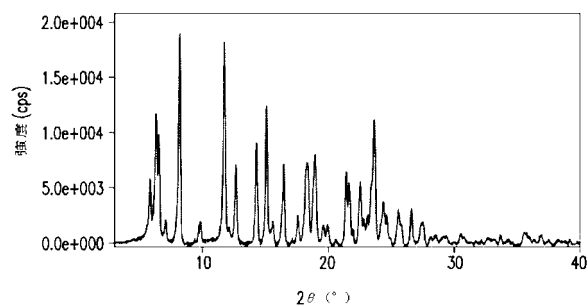
【図 94】



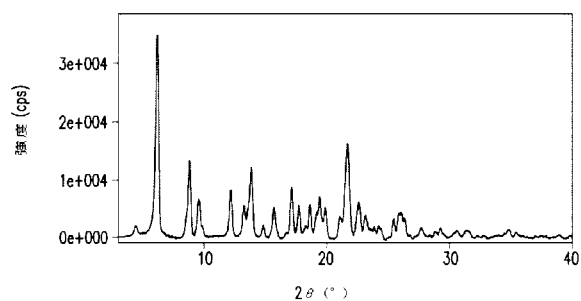
【図 95】



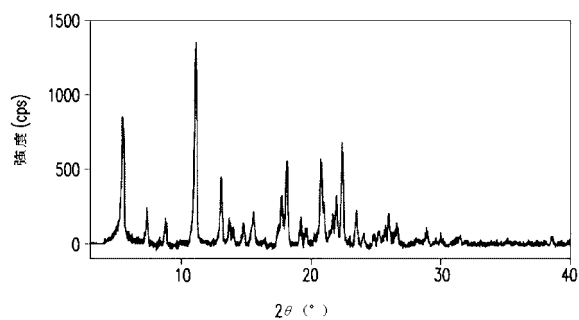
【図 97】



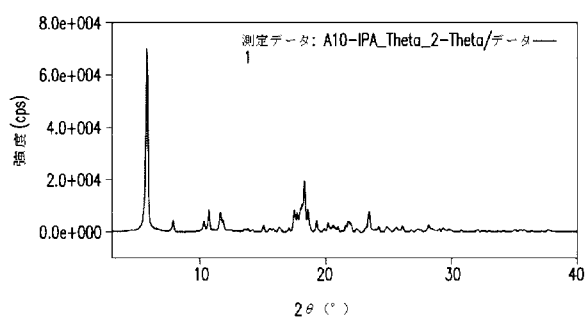
【図 96】



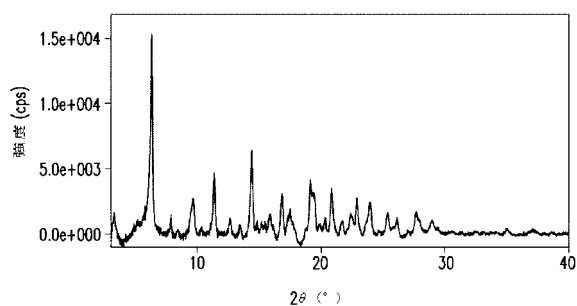
【図 98】



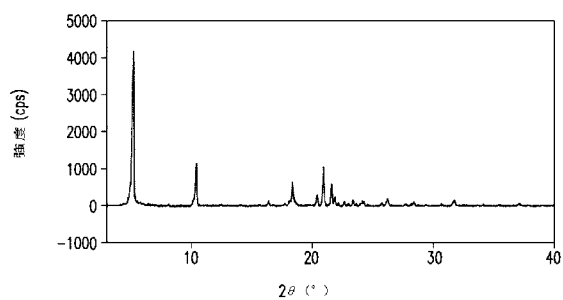
【図 99】



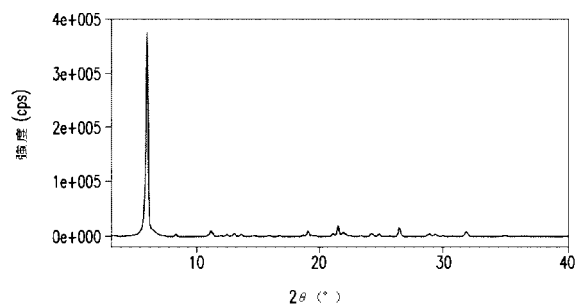
【図 101】



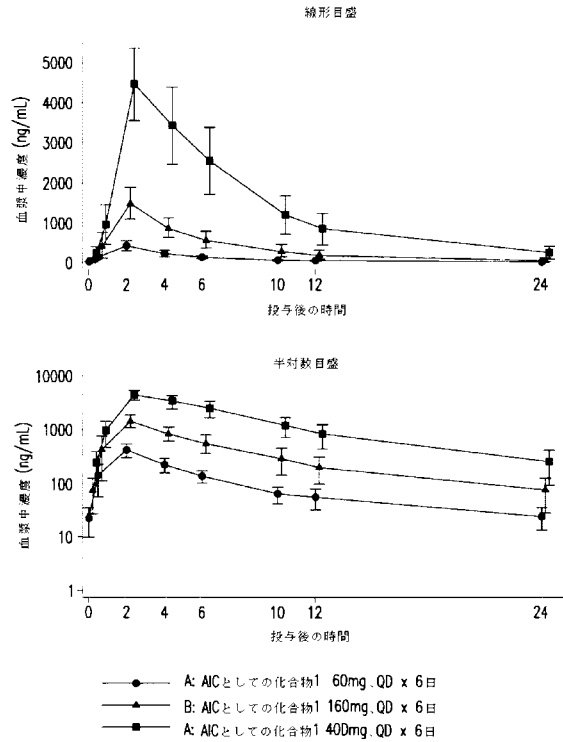
【図 100】



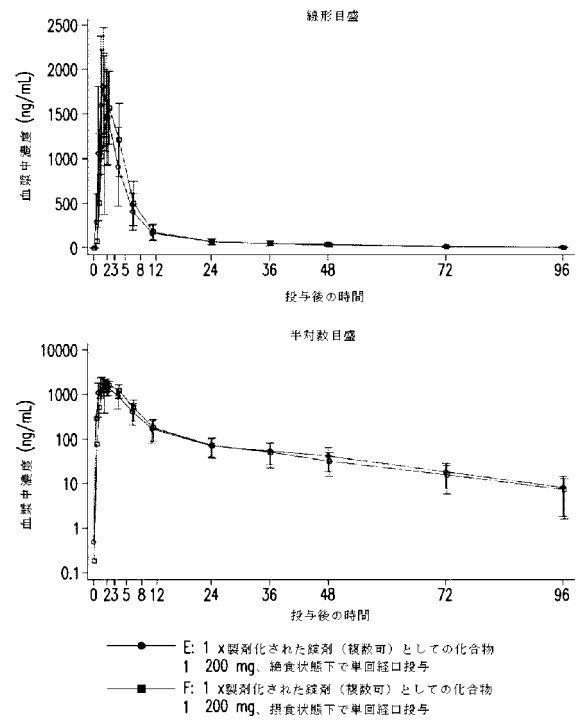
【図 102】



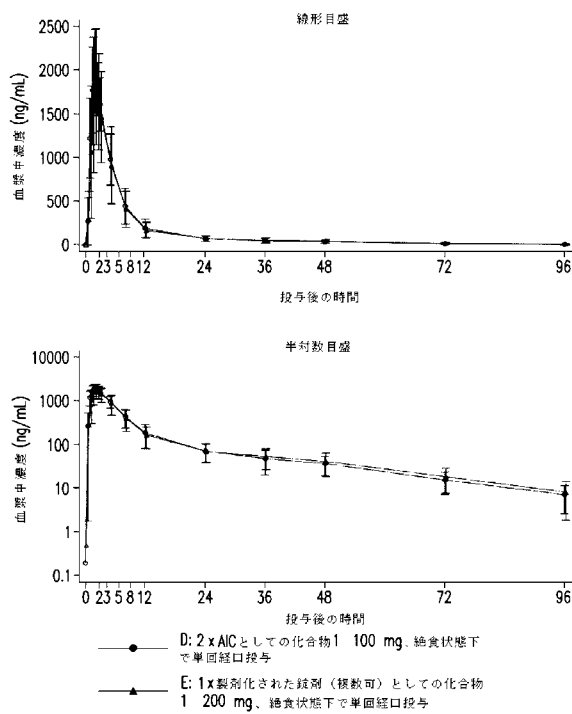
【図 103】



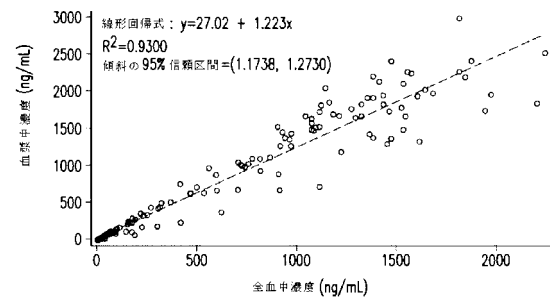
【図 104】



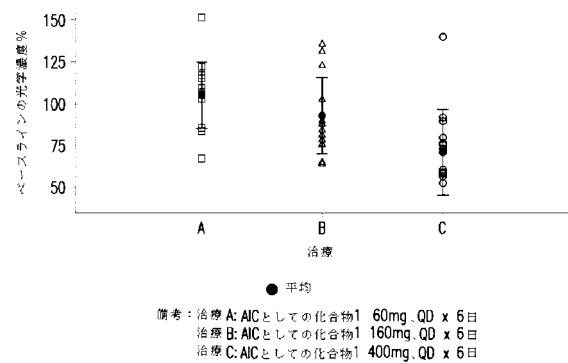
【図 105】



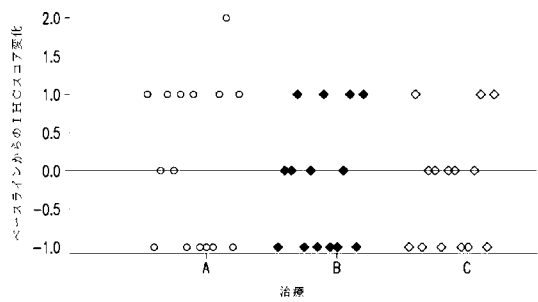
【図 106】



【図 107】



【図 108】



備考：治療 A: AICとしての化合物1 60mg, QD x 6日
治療 B: AICとしての化合物1 160mg, QD x 6日
治療 C: AICとしての化合物1 400mg, QD x 6日

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PC/US2015/085774

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - C07D 239/48 (2016.01) CPC - C07D 239/48 (2016.02) 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) IPC(B) - A61K 31/505; C07D 239/42, 239/48, 247/02 (2016.01) CPC - A61K 31/505; C07D 239/42, 239/48, 247/02 (2016.02) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/275; 544/122, 323; IPC(B) - A61K 31/505; C07D 239/42, 239/48, 247/02; CPC - A61K 31/505; C07D 239/42, 239/48, 247/02 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google, PubChem, SureChem Search terms used: tortbutylamino, methylcyclohexylamino, pyrimidine, cellulose, pharmaceutical		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0029987 A1 (BENNETT et al) 31 January 2013 (31.01.2013) entire document	1-11, 14, 15
A	US 2011/0281873 A1 (CHIANG et al) 17 November 2011 (17.11.2011) entire document	1-11, 14, 15
A	US 2005/0026967 A1 (GREEN et al) 03 February 2005 (03.02.2005) entire document	1-11, 14, 15
A	WO 2009/145836 A1 (PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC) 03 December 2009 (03.12.2009) entire document	1-11, 14, 15
P, X	US 2015/0210650 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC) 30 July 2015 (30.07.2015) entire document	1-11, 14, 15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 February 2016		Date of mailing of the international search report 16 FEB 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenhaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/065774

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. 12, 13, 16, 17
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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
C 0 7 D	239/48	(2006.01)	C 0 7 D	239/48
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10

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

(72)発明者 インドラジト ゴーシュ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロウ ハベルフォード シト. 6 9

(72)発明者 リアンフェング ファング
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 2 0 バスキング リッジ ウェリントン ドル.
1

(72)発明者 ダオズホング ゾウ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 6 9 ラリタン ポーンズ レーン 5 9

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC05 CC07 CC16 CC44 CC46 DD38A DD41C
EE31A EE32A FF02 FF04 FF06 FF09
4C086 AA02 AA03 AA10 BC42 GA13 GA14 GA15 GA16 MA03 MA05
MA35 MA37 MA52 NA11 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZB07 ZB11
ZC20 ZC33 ZC35