

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【公表番号】特表2018-500560(P2018-500560A)

【公表日】平成30年1月11日(2018.1.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-001

【出願番号】特願2017-532050(P2017-532050)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 Y

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月30日(2018.11.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 3】

いくつかの参照文献を引用したが、その開示全体を参照により本明細書に援用する。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に感受性のある患者の特定方法であって、前記患者の皮膚の第 1 部分を UVB 照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第 1 部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第 1 部分におけるリン酸化 c - Jun の量を測定すること、前記患者に有

効量の 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与すること、前記患者の皮膚の第2部分をUVB照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第2部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに前記患者の皮膚の前記第1部分におけるリン酸化c-Junのレベルと前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junのレベルとを比較することを含み、前記患者の皮膚の前記第1部分と比較した前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junのレベルの減少は、前記患者が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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に感受性があることを示す、前記方法。

(構成2)

患者におけるJNKの阻害の評価方法であって、前記患者の皮膚の第1部分をUVB照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第1部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第1部分におけるリン酸化c-Junの量を測定すること、前記患者に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-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与すること、前記患者の皮膚の第2部分をUVB照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第2部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに前記患者の皮膚の前記第1部分におけるリン酸化c-Junのレベルと前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junのレベルとを比較することによって、患者におけるJNKの阻害を測定することを含み、前記患者の皮膚の前記第1部分と比較した前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junのレベルの減少が、JNKの阻害を示す、前記方法。

(構成3)

患者における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-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与の用量反応関係の決定方法であって、前記患者に様々な用量の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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与すること、前記患者の皮膚の第1部分をUVB照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第1部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第1部分におけるリン酸化c-Junの量を測定すること、前記患者にある用量の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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与すること、前記患者の皮膚の前記第2部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに前記患者の皮膚の前記第1部分におけるリン酸化c-Junのレベルと前記患者の皮膚の前記第2部分におけるリン酸化c-Junのレベルを比較することを含む、各用量の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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に起因する前記患者におけるJNK阻害の量を決定すること、を含み、前記患者の皮膚の前記第1部分と比較した前

記患者の皮膚の前記第 2 部分におけるリン酸化 c-J u n のレベルの減少は、J N K の阻害に比例する、前記方法。

(構成 4)

患者における J N K に関連する疾患または病態の治療または管理のための、2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の有効量の決定方法であって、前記患者に様々な用量の 2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与することと、前記患者の皮膚の第 1 部分を U V B 照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第 1 部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第 1 部分におけるリン酸化 c-J u n の量を測定すること、前記患者にある用量の 2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与すること、前記患者の皮膚の第 2 部分を U V B 照射に曝露すること、前記患者の皮膚の前記第 2 部分のサンプルを得ること、前記患者の皮膚の前記第 2 部分におけるリン酸化 c-J u n の量を測定すること、ならびに前記患者の皮膚の前記第 1 部分におけるリン酸化 c-J u n のレベルと前記患者の皮膚の前記第 2 部分におけるリン酸化 c-J u n のレベルとを比較することを含む、各用量の 2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に起因する前記患者における J N K 阻害の量を決定することと、を含み、前記患者の皮膚の前記第 1 部分と比較した前記患者の皮膚の前記第 2 部分におけるリン酸化 c-J u n のレベルの 50 % の減少が、有効量の 2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与を示す、前記方法。

(構成 5)

2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物による治療に対する患者のコンプライアンスの監視方法であって、前記患者の皮膚のサンプル中で発現したリン酸化 c-J u n または c-J u n のレベルを測定すること、及び対照非治療サンプルでの発現レベルと比較して、前記患者の皮膚の前記サンプルにおいて発現レベルが増加または減少しているかどうかを判定することを含み、発現の減少が、2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物による治療に対する患者のコンプライアンスを示す、前記方法。

(構成 6)

J N K に関連する疾患もしくは病態またはその症状の治療のための、有効量の 2- (t e r t-ブチルアミノ)-4- ((1 R, 3 R, 4 R)-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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与をさらに含む、構成 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

(構成 7)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を1日約10mg～約1200mgの量で投与する、構成6に記載の方法。

(構成8)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を約60mg/日、約160mg/日または約400mg/日の量で投与する、構成7に記載の方法。

(構成9)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を経口投与する、構成8に記載の方法。

(構成10)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物をカプセルまたは錠剤の形態で投与する、構成9に記載の方法。

(構成11)

前記皮膚を最小紅斑量 (MED) の2倍のUVB照射に曝露する、構成1に記載の方法。

(構成12)

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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与の約2時間後に、UVB照射への皮膚の第2部分の曝露を行う、構成11に記載の方法。

(構成13)

UVB照射に曝露する皮膚の部分が患者の臀部にある、構成12に記載の方法。

(構成14)

UVB照射への皮膚の第2部分の曝露の約8時間後に、前記第2の照射した皮膚のサンプルを得る、構成13に記載の方法。

(構成15)

前記皮膚におけるリン酸化c-Junの量の測定が免疫組織化学分析を含み、一次抗体が前記リン酸化c-Junに対するものであって抗体/リン酸化c-Jun複合体を形成し、発色酵素と結合した二次抗体とのインキュベーションにより着色して前記皮膚における前記一次抗体/リン酸化c-Jun複合体の場所を標示する、構成14に記載の方法。

(構成16)

前記着色標示の主観的スコアリングまたはレーザー走査型サイトメーターを用いた定量分析をさらに含む、構成15に記載の方法。

(構成17)

JNKに関連する前記疾患または病態が、肝臓線維性障害、脂肪症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、またはアルコールの慢性摂取もしくは反復摂取、感染、肝臓移植、もしくは薬物性肝障害に伴う肝繊維症である、構成6に記載の方法。

(構成18)

2- (tert-ブチルアミノ) -4- ((1R, 3R, 4R) -3-ヒドロキシ-4-

ーメチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5ーカルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に感受性のある患者の特定方法であって、

1) UVB照射で照射した患者の皮膚の第1部分から得た第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、

2) 前記患者に2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー4-メチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与した後、UVB照射で照射した患者の皮膚の第2部分から得た第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに

3) 前記第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルと前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルとを比較すること、

を含み、前記第1皮膚サンプルに対する前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルの減少が、前記患者は2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー4-メチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物に感受性があることを示す、前記方法。

(構成19)

患者におけるJNKの阻害の評価方法であって、

1) UVB照射で照射した患者の皮膚の第1部分から得た第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、

2) 前記患者に2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー4-メチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与した後、UVB照射で照射した患者の皮膚の第2部分から得た第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに

3) 前記第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルと前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルとを比較すること、

を含み、前記第1皮膚サンプルに対する前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルの減少が、JNKの阻害を示す、前記方法。

(構成20)

患者における2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー4-メチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与の用量反応関係の決定方法であって、

1) UVB照射で照射した患者の皮膚の第1部分から得た第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、

2) 前記患者にある用量の2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー4-メチルシクロヘキシルアミノ)ーピリミジンー5-カルボキサミドまたは薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与した後、UVB照射で照射した患者の皮膚の第2部分から得た第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに

3) 前記第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルと前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルとを比較すること、

を含み、前記第1皮膚サンプルに対する前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルの減少がJNKの阻害に比例する、前記方法。

(構成21)

患者におけるJNKに関連する疾患または病態の治療または管理のための、2-(tert-ブチルアミノ)ー4-((1R, 3R, 4R)ー3-ヒドロキシー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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の有効量の決定方法であって、

1) UVB照射で照射した患者の皮膚の第1部分から得た第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、

2) 前記患者にある用量の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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与した後、UVB照射で照射した患者の皮膚の第2部分から得た第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量を測定すること、ならびに

3) 前記第1皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルと前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルとを比較すること、

を含み、前記第1皮膚サンプルに対する前記第2皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junのレベルの50%の減少が、有効量の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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与を示す、前記方法。

(構成22)

前記皮膚サンプルの前記皮膚が最小紅斑量(MED)の2倍のUVB照射に曝露されている、構成18～21のいずれかに記載の方法。

(構成23)

前記第2皮膚サンプルの前記皮膚が、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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物の投与の約2時間後にUVB照射で照射されている、構成18～22のいずれかに記載の方法。

(構成24)

前記皮膚サンプルが前記患者の臀部のUVB照射で照射した皮膚の部分から得られた、構成18～23のいずれかに記載の方法。

(構成25)

前記第2皮膚サンプルが前記皮膚のUVB照射への曝露の約8時間後に得られる、構成18～24のいずれかに記載の方法。

(構成26)

皮膚サンプルにおけるリン酸化c-Junの量の測定が免疫組織化学分析を含み、一次抗体が前記リン酸化c-Junに対して向けられ、抗体/リン酸化c-Jun複合体を形成し、発色酵素と結合した二次抗体でのインキュベーションにより着色して前記皮膚サンプルにおける前記一次抗体/リン酸化c-Jun複合体の場所を標示する、構成18～25のいずれかに記載の方法。

(構成27)

前記着色標示の主観的スコアリングまたはレーザー走査型サイトメーターを用いた定量分析をさらに含む、構成26に記載の方法。

(構成28)

構成18～27のいずれか1項に記載の方法を含むJNKに関連する疾患もしくは病態またはその症状の治療方法において用いるための、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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。

(構成29)

前記方法が1日約10mg～約1200mgの量の前記化合物または前記薬学的に許容

可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与することを含む、構成 28 に記載の使用のための 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。

（構成 30）

前記方法が約 60 mg / 日、約 160 mg / 日または約 400 mg / 日の量の前記化合物または前記薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を投与することを含む、構成 29 に記載の使用のための 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。

（構成 31）

前記方法が前記化合物または前記薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物を経口的に投与することを含む、構成 29 または 30 に記載の使用のための 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。

（構成 32）

前記方法が前記化合物または前記薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物をカプセルまたは錠剤の形態で投与することを含む、構成 31 に記載の使用のための 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。

（構成 33）

JNK に関連する前記疾患または病態が、肝臓線維性障害、脂肪症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、またはアルコールの慢性摂取もしくは反復摂取、感染、肝臓移植、もしくは薬物性肝障害に伴う肝繊維症からなる群から選択される、構成 29～32 のいずれかに記載の使用のための 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薬学的に許容可能なその立体異性体、互変異性体、固体形態、多形体、塩、水和物、クラスレート、もしくは溶媒和物。