

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-517683

(P2025-517683A)

(43)公表日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全119頁)

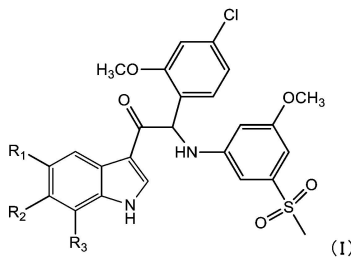
(21)出願番号	特願2024-566556(P2024-566556)	(71)出願人	514010601
(86)(22)出願日	令和5年5月1日(2023.5.1)		ヤンセン ファーマシューティカルズ、
(85)翻訳文提出日	令和6年12月16日(2024.12.16)		インコーポレーテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/054527		アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州
(87)国際公開番号	WO2023/218285		0 8 5 6 0 , タイタスビル, トレントン
(87)国際公開日	令和5年11月16日(2023.11.16)		ーハーバートン ロード 1 1 2 5
(31)優先権主張番号	63/341,074	(74)代理人	100092783
(32)優先日	令和4年5月12日(2022.5.12)		弁理士 小林 浩
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100095360
			弁理士 片山 英二
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100093676
	最終頁に続く		弁理士 小林 純子
		(74)代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100227008
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 デングウイルス感染症の治療及び／又は予防

(57)【要約】

本発明は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用の式 (I) の化合物であって、式 (I) の化合物が、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式 (I) の化合物が、以下の式で表されるか、あるいは

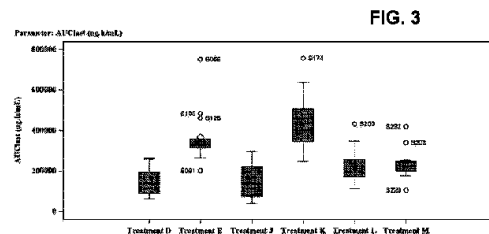
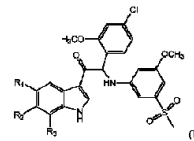
【化1】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物が、以下：

R₁がHであり、R₂がFであり、R₃がH又はCH₃である化合物、

R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

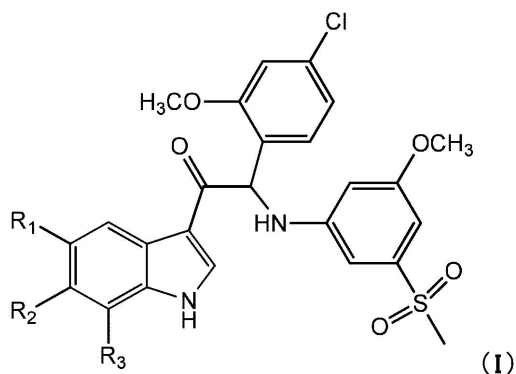


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式 (I) の化合物であって、前記式 (I) の化合物が、摂食状態又は絶食状態にあるヒトに経口剤形で投与され、式 (I) の化合物が以下の式で表されるか、あるいは

【化 1】



10

その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、前記化合物が、以下：

R₁ が H であり、R₂ が F であり、R₃ が H 又は CH₃ である化合物、

20

R₁ が H、CH₃、又は F であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、

R₁ が H であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が CH₃ である化合物、

R₁ が CH₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H である化合物、

R₁ が CF₃ 又は OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が H である化合物、

R₁ が OCF₃ であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、

R₁ が OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が CH₃ である化合物、

の群から選択される、化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、摂食状態にあるヒトに経口剤形で投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

30

【請求項 3】

前記ヒトが、前記経口剤形の投与前又は投与と同時に摂食状態にある、請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4】

前記ヒトが、前記経口剤形の投与時点の最大で 3 時間前に摂食している、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 5】

前記経口剤形が、前記ヒトに少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日 2 回、少なくとも 1 日 3 回、又は少なくとも 1 日 4 回投与される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

40

【請求項 6】

前記経口剤形が固体剤形である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 7】

前記経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日の期間にわたって投与される、少なくとも 1 つの負荷投与期と、

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも 1 つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (B) が、少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日の期間にわたって投与される、少なくとも 1 つ

50

の維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、
用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高い、

投与レジメンに従って投与される、

請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項８】

前記経口剤形が、 25°C 、 2 重量％の H_2O 溶液中で $3\sim 5000\text{mPa}\cdot\text{s}$ の範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、 HPMC E5 、 HPMC E6 、 HPMC E15 、 HPMC E50 、 HPMC K4M HPMC-AS 及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である、請求項１～７のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10

【請求項９】

前記経口剤形が、 $0.5\text{mg}\sim 1500\text{mg}$ の式（Ⅰ）の化合物を含む医薬製剤に製剤化されており、好ましくは、前記製剤が $1\text{mg}\sim 1000\text{mg}$ の式（Ⅰ）の化合物を含み、好ましくは、前記製剤が $2\text{mg}\sim 900\text{mg}$ の式（Ⅰ）の化合物を含む、

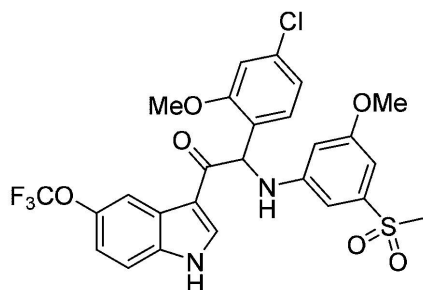
請求項１～８のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１０】

前記式（Ⅰ）の化合物が、

【化２】

20



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは多形体である、請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬製剤。

30

【請求項１１】

デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための医薬製剤であって、前記製剤が、

a) 式（Ⅰ）の化合物と、

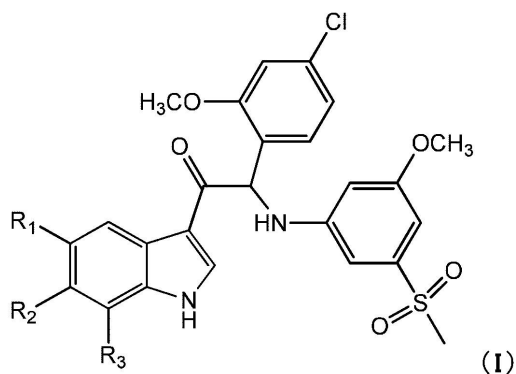
b 1) メタクリル酸コポリマー、又は

b 2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ HPMC ）と、

を含み、前記製剤が、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式（Ⅰ）が、以下の式で表されるか、あるいは

【化３】

40



(Ⅰ)

50

その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、前記化合物が、以下：

R_1 が H であり、 R_2 が F であり、 R_3 が H 又は CH_3 である化合物、
 R_1 が H、 CH_3 、又は F であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が H である化合物、
 R_1 が H であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が CH_3 である化合物、
 R_1 が CH_3 であり、 R_2 が F であり、 R_3 が H である化合物、
 R_1 が CF_3 又は OCF_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H である化合物、
 R_1 が OCF_3 であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が H である化合物、
 R_1 が OCF_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が CH_3 である化合物、
の群から選択される、医薬製剤。

10

【請求項 12】

前記医薬製剤が、摂食状態にあるヒトに経口剤形で投与される、請求項 11 に記載の使用のための医薬製剤。

【請求項 13】

前記ヒトが、前記経口剤形の投与前又は投与中に摂食状態にある、請求項 11 又は 12 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

【請求項 14】

前記ヒトが、摂食状態にあり、前記経口剤形の投与時点の最大で 3 時間前に摂食している、請求項 11 ～ 13 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

【請求項 15】

20

前記経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日の期間にわたって投与される、少なくとも 1 つの負荷投与期と、

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも 1 つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (B) が、少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日の期間にわたって投与される、少なくとも 1 つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量 (A) の方が用量 (B) より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量 (A) の方が用量 (B) より高い、

30

投与レジメンに従って投与される、

請求項 11 ～ 14 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2022 年 5 月 12 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 341, 074 号の優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

40

本発明は、デングウイルス感染症の治療及び／又は予防のための医薬製剤の製造への置換インドール誘導体の使用、並びに摂食状態又は絶食状態のいずれかにある必要とする対象への医薬製剤の投与に関する。本発明は更に、デングウイルス感染症の治療及び／又は予防のための方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

デングは、フラビウイルス科 (Flaviviridae) のフラビウイルス (Flavivirus) 属に属する、抗原的に異なる 4 種の DENV 血清型 (DENV-1、DENV-2、DENV-3 及び DENV-4) のいずれかによって引き起こされる。DENV は、感染したヤブカ (Aedes) 属の雌蚊の咬傷を介して伝染するヒト病原体である。デングは 125 を

50

超える国で流行性であり、プエルトリコ、米国サモア、及びバージン諸島の米国（U S : United States）領でも再び流行性となっている。現時点で世界人口の約半数が D E N V に感染するリスクがある。世界保健機関（W H O : World Health Organization）によれば、デングは、2019年の世界的な健康に対する脅威の上位10に入っている。

【0004】

デングは熱帯地方全域に広がっており、降雨、温度、及び急速な都市化によって影響を受けるリスクに地域的変動がみられる。デング症例数の指数関数的増加は、媒介蚊の世界的な広がりやを反映しており、これは、気候変動によって、更に重要なものとして、人口増加、都市化、及びグローバル化によって引き起こされる。

【0005】

デング症例の実際数は過小報告されており、多くの症例がマラリアなどの他の熱性疾患として誤分類されている。世界では毎年3億9,000万例のDENV感染症がみられると推定され、そのうちの9,600万例（疾患のあらゆる重症度を含む）が臨床的に発現する。平均して、毎年約500,000のデング症例が、重度かつ生命を脅かす疾患により入院を必要とし、最大25,000人の患者が、デングにより死亡する。このため、デングの予防及び治療のための抗DENV分子の開発が必要とされている。

【0006】

現在、利用可能なデング特異的治療はないため、臨床治療は、本質的に主として支持的である。

【0007】

近年、予防的使用のために開発された薬物が、デングを予防するのに有望な代替法として徐々に注目を集めつつある。予防は、デング流行地域への旅行者（例えば、救援者、観光旅行者、ビジネス及び軍事旅行者）、並びに流行地域で生活している影響を受けやすい集団にとって有益であり得る。ウイルス血症を予防することによって、及び／又はウイルス負荷を低下させることによって、デング関連の罹患率及び死亡率を著明に低下させるか、更には罹患及び死亡を予防することが可能である。加えて、有効かつ安全なデング抗ウイルス化合物は更に、治療薬としてのその用途もあり得る。

【0008】

国際公開第2016/180696号には、デングウイルス感染症の予防及び治療のための化合物が開示されている。しかしながら、動物における、より具体的にはヒトにおけるデング病（デングとも呼ばれる）の治療又は予防を可能にする薬剤に対して、満たされていない高い医学的必要性がある。

【0009】

予防では、投与レジメンを可能な限り効率的で、かつ可能な限り安全ものにして、最大限の治療遵守を確保するべきである。例えば、1日1回投与（QD）には、ピーク対トラフ比が小さくなること、食物摂取による影響が決定的なものでなくなることで、及び患者への服薬負担（pill burden）が低くなり得ることなど、いくつかの利点があるが、QDが治療遵守に制約をもたらすこともある。1週間に1回投与（Q7D）は、有利な治療遵守につながる可能性のある実行可能な選択肢であり得るが、何らかの制約、例えば、ピーク対トラフ比が高くなること、患者に対する服薬負担（pill burden）が高くなる可能性があること、及び食物摂取における役割が大きくなることなどが伴い得る。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式（I）の化合物に関するものであり、式（I）の化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒト対象に経口剤形で投与され、式（I）の化合物は、以下の式で表されるか、あるいは

【0011】

10

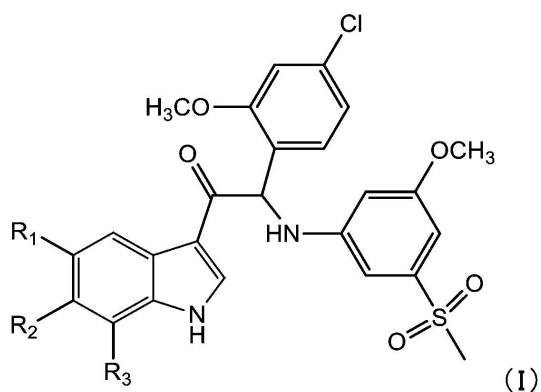
20

30

40

50

【化 1】



10

その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物は、以下：

- R₁ が H であり、R₂ が F であり、R₃ が H 又は CH₃ である化合物、
 - R₁ が H、CH₃、又は F であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、
 - R₁ が H であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が CH₃ である化合物、
 - R₁ が CH₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H である化合物、
 - R₁ が CF₃ 又は OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が H である化合物、
 - R₁ が OCF₃ であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、
 - R₁ が OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が CH₃ である化合物、
- の群から選択される。

20

【0012】

本発明の実施形態は、摂食状態にあるヒトに経口剤形として投与される化合物を含み、好ましくは、ヒトは、経口剤形の投与前又は投与と同時に摂食状態にある。

【0013】

本発明の更なる実施形態は、医薬製剤を含む固体剤形として投与される化合物を含み、製剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体若しくはメタクリル酸コポリマー、又はそれらの組み合わせを含む。

30

【0014】

本発明はまた、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための医薬製剤を提供し、この製剤は、

- a) 上記の式 (I) の化合物と、
- b 1) メタクリル酸コポリマー、又は
- b 2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体と、を含み、

この医薬製剤は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与される。ヒトは、デングウイルスに感染するリスクがあるか、又はデングウイルスに感染している。

40

【0015】

本発明はまた、デングウイルス感染症の治療及び／又は予防における使用のためのそのような医薬製剤及び／又は固体剤形に関する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

以下の詳細な説明は、例として記載されるものであるが、本発明を記載される特定の実施形態のみに限定することを意図するものではなく、添付の図面と併せることで最もよく理解され得る。

【図 1】絶食条件下での治療、即ち、経口服液剤（治療 A）又は SF 1 b（治療 B）の関数としての、本発明による化合物 (a) の単回 400 mg 用量の AUC_{last} (ng h

50

／mL) の箱ひげ図を表す図である。

【図2】絶食条件下での治療、即ち、経口液剤（治療A）又はSF2b（治療C）の関数としての、本発明による化合物（a）の単回400mg用量のAUC_{last}（ng・h／mL）の箱ひげ図を表す図である。

【図3】絶食条件下又は摂食条件下での治療、即ち、絶食条件（治療D及び治療J）、標準朝食（治療E）、高脂肪高カロリー朝食（治療K）、低脂肪低カロリー朝食（治療L）、低脂肪高カロリー朝食（治療M）の関数としての、本発明による化合物（a）（SF2a／b）の単回800mg用量のAUC_{last}（ng・h／mL）の箱ひげ図を表す図である。

【図4】絶食条件下又は摂食条件下での治療、即ち、絶食条件（治療F）、標準朝食（治療G）、低脂肪低カロリー朝食（治療N）、低脂肪高カロリー朝食（治療O）の関数としての、本発明による化合物（a）（SF2a／b）の単回200mg用量のAUC_{last}（ng・h／mL）の箱ひげ図を表す図である。

【図5】治療1日目の12時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿中濃度（ng／mL）をプロットしたグラフを表す図である。パネルIは、1日目及び2日目に負荷用量（LD：loading dose）450mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いで維持用量（MD：maintenance dose）900mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。パネルIIIは、1日目及び2日目に負荷用量150mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いで維持用量300mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。

【図6】治療2日目の12時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿中濃度（ng／mL）をプロットしたグラフを表す図である。パネルIは、1日目及び2日目にLD450mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD900mgを1週間に1回で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。パネルIIIは、1日目及び2日目にLD150mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD300mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。

【図7】治療3日目の12時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿中濃度（ng／mL）をプロットしたグラフを表す図である。パネルIは、1日目及び2日目にLD450mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD900mgを1週間に1回で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。パネルIIIは、1日目及び2日目にLD150mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD300mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。

【図8】治療3日目～6日目の72時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿中濃度（ng／mL）をプロットしたグラフを表す図である。パネルIは、1日目及び2日目にLD450mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD900mgを1週間に1回で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。パネルIIIは、1日目及び2日目にLD150mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD300mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。

【図9】治療24日目の12時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿中濃度（ng／mL）をプロットしたグラフを表す図である。パネルIは、1日目及び2日目にLD450mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD900mgを1週間に1回で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。パネルIIIは、1日目及び2日目にLD150mgの化合物（a）を1日2回（BID）投与し、次いでMD300mgを1週間に1回（Q7D）で3日目、10日目、17日目、及び24日目に投与したものに对应する。

【図10】治療24日目～59日目の840時間までの化合物（a）の平均（SD）血漿

10

20

30

40

50

中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル I は、1 日目及び 2 日目に LD 450mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 900mg を 1 週間に 1 回 (Q7D) で 3 日目、10 日目、17 日目、及び 24 日目に投与したものに
10

対応する。パネル III は、1 日目及び 2 日目に LD 150mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 300mg を 1 週間に 1 回 (Q7D) で 3 日目、10 日目、17 日目、及び 24 日目に投与したものに
10

対応する。
【図 1 2】治療 2 日目の 12 時間までの化合物 (a) の平均 (SD) 血漿中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル II は、1 日目及び 2 日目に LD 450mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
20

対応する。パネル IV は、1 日目及び 2 日目に LD 150mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
20

対応する。
【図 1 3】治療 3 日目の 12 時間までの化合物 (a) の平均 (SD) 血漿中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル II は、1 日目及び 2 日目に LD 450mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
30

対応する。パネル IV は、1 日目及び 2 日目に LD 150mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
30

対応する。
【図 1 4】治療 3 日目～6 日目の 72 時間までの化合物 (a) の平均 (SD) 血漿中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル II は、1 日目及び 2 日目に LD 450mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
40

対応する。パネル IV は、1 日目及び 2 日目に LD 150mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
40

対応する。
【図 1 5】治療 27 日目の 12 時間までの化合物 (a) の平均 (SD) 血漿中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル II は、1 日目及び 2 日目に LD 450mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
50

対応する。パネル IV は、1 日目及び 2 日目に LD 150mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに
50

る。

【図 16】治療 27 日目～62 日目の 840 時間までの化合物 (a) の平均 (SD) 血漿中濃度 (ng/mL) をプロットしたグラフを表す図である。パネル II は、1 日目及び 2 日目に LD 450 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450 mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに对应する。パネル IV は、1 日目及び 2 日目に LD 150 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150 mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに对应する。

10

【図 17】化合物 (a) の平均血漿中濃度 (ng/mL) を時間 (日) に対してプロットしたグラフを表す図である。

【0017】

第 1 のグラフ (「450/900 BID 2d/Q7D」と題される) は、パネル I、即ち、1 日目及び 2 日目に LD 450 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 900 mg を 1 週間に 1 回 (Q7D) で 3 日目、10 日目、17 日目、及び 24 日目に投与したものに对应する。

【0018】

第 2 のグラフ (「450/450 BID 2d/Q3D-Q4D」と題される) は、パネル II、即ち、1 日目及び 2 日目に LD 450 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 450 mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに对应する。

20

【0019】

第 3 のグラフ (「150/300 BID 2d/Q7D」と題される) は、パネル III、即ち、1 日目及び 2 日目に LD 150 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 300 mg を 1 週間に 1 回 (Q7D) で 3 日目、10 日目、17 日目、及び 24 日目に投与したものに对应する。

【0020】

第 4 のグラフ (「150/150 BID 2d/Q3D-Q4D」と題される) は、パネル IV、即ち、1 日目及び 2 日目に LD 150 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (BID) 投与し、次いで MD 150 mg を 3 日に 1 回 (Q3D) 又は 4 日に 1 回 (Q4D) で 3 日目、6 日目、10 日目、13 日目、17 日目、20 日目、24 日目、及び 27 日目に投与したものに对应する。

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

本開示は、以下の用語集及び結論付ける実施例を含む、以下の説明を参照することによって、より完全に理解され得る。また、明確さのために本明細書では別々の態様の文脈で説明される、本開示の医薬製剤及び方法のある特定の特徴は、単一の態様において組み合わせて提供され得ることも理解される。逆に、簡潔さのために単一の態様の文脈で説明される、本開示の医薬製剤及び方法の種々の特徴が、別々に又は任意の部分的組み合わせで提供される場合もある。

40

【0022】

本明細書に記載される量的表現の一部は、用語「約」で修飾されていない。用語「約」が明確に用いられているかどうかに関係なく、本明細書に記載される量はいずれも、その実際値を指すことが意図され、またこのような値の実験及び/又は測定条件による近似値を含めた、当該技術分野の通常の技量に基づいて合理的に推測されるこのような値の近似値を指すことも意図されることが理解される。本明細書で使用される「約」又は「およそ」という用語は、数値又は範囲を指す場合、その値又は範囲におけるある程度の変動性、例えば、記載される値又は記載される範囲の限界値の 10% 以内 (即ち、±10%)、5

50

%以内（即ち、±5%）、又は2.5%以内（即ち、±2.5%）を許容する。

【0023】

本明細書の説明及び特許請求の範囲を通して、「含む（comprise）」及び「含有する（contain）」という単語並びにその単語の変形、例えば「含む（comprising）」及び「含む（comprises）」は、「含むがこれに限定されない（including but not limited to）」を意味し、他の構成要素を排除することを意図しない（及び排除しない）。

【0024】

端点による数値範囲の記載は、全ての整数、及び適切な場合、その範囲内に包含される有理数を含む（例：1～5は、例えば元素の数を指す場合、1、2、3、4を含むことができ、例えば測定値を指す場合、1.5、2、2.75、及び3.80も含むことができる）。端点の列挙はまた、端点値自体を含む（例えば、1.0～5.0は、1.0及び5.0の両方を含む）。本明細書に列挙される任意の数値範囲は、その中に包含される全ての部分範囲を含むことが意図される。

【0025】

本願明細書に記載の全ての参考文献は、参照によりその全文が組み込まれる。特に、本明細書中で具体的に言及される全ての参考文献の教示は、参照により組み込まれる。

【0026】

本明細書全体を通して「一実施形態」又は「ある実施形態」への言及は、実施形態に関連して説明された特定の特徴、構造又は特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体の様々な箇所での「一実施形態において」又は「ある実施形態において」という句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すとは限らないが、同じ実施形態を指すこともあり得る。更に、その特定の特徴、構造又は特性は、1つ又は2つ以上の実施形態において、本開示から当業者には明らかであるように、任意の適切な方法で組み合わせることができる。更に、本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、他の実施形態に含まれる一部の特徴を含むが他の特徴は含まず、当業者によって理解されるように、異なる実施形態の特徴の組み合わせは、本発明の範囲内にあることが意図され、異なる実施形態を形成する。

【0027】

本明細書で使用する時、任意の疾患、病状、症候群、又は障害を「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、又は「治療（treatment）」という用語は、一実施形態では、当該疾患、病状、症候群、又は障害を改善すること（即ち、当該疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を減速又は阻止又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、患者によって認識可能でない場合がある身体的パラメータを含む、少なくとも1つの身体的パラメータを緩和又は改善することを指す。更なる実施形態において、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、身体的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメータの安定化）、又はこれらの両方のいずれかにおいて、疾患、状態、症候群、又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、疾患、状態、症候群、又は障害の発現又は発症又は進行を予防する又は遅延させることを指す。

【0028】

本明細書で使用される場合、「予防する（prevent）」、「予防（prevention）」、「予防すること（preventing）」という用語は、病気ではないが、疾患、状態、症候群若しくは障害を有する者の近傍にいたか、又はそのような者に接近する可能性がある対象において、所与の疾患、状態、症候群若しくは障害に罹患する、若しくはそれらを発症するリスクを低下させること、又は再発、若しくはそのような疾患、状態、症候群若しくは障害を軽減若しくは抑制することを指す。

【0029】

本明細書で使用される場合、「デングウイルス」という用語は、フラビウイルス科（Flaviviridae）の一本鎖プラス鎖RNAウイルスを指す。フラビウイルスデングは、異な

10

20

30

40

50

るが密接に関連する4つの血清型、いわゆるDENV-1、-2、-3、及び-4が知られている。蚊又はダニによって伝染されるフラビウイルスは、脳炎及び出血熱などの、ヒトにおいて生命を脅かす感染症を引き起こす。

【0030】

本明細書で使用される場合、「デングウイルス感染症」という用語は、デングウイルスによって引き起こされる少なくとも1つの状態、症候群、症状、障害、及び／又は疾患を指す。

【0031】

「絶食状態」又は「絶食条件」という用語は、本明細書では、式(I)の化合物を投与する時点などの目的の時点の前に少なくとも4時間摂食していない対象、好ましくはヒト対象を指すために使用される。一実施形態において、絶食状態にある対象、好ましくはヒト対象は、式(I)の化合物の投与前に、少なくとも0.25時間(h:hour)、好ましくは少なくとも0.5h、好ましくは少なくとも1h、好ましくは少なくとも2h、好ましくは少なくとも3h、好ましくは少なくとも5h、好ましくは少なくとも6h、好ましくは少なくとも7h、好ましくは少なくとも8h、好ましくは少なくとも9h、好ましくは少なくとも10h、好ましくは少なくとも11h、好ましくは少なくとも12h、好ましくは少なくとも8h～最大で12h、より好ましくは少なくとも10h、又はその中の任意の部分範囲にわたって、摂食していない。一実施形態において、絶食状態にある対象、好ましくはヒト対象は、式(I)の化合物の投与前に、少なくとも0.25時間(h:hour)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h若しくは12h、好ましくは少なくとも8h～12h、より好ましくは少なくとも10h、又はその中の任意の部分範囲にわたって、摂食していない。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、式(I)の化合物の投与前に、少なくとも0.25時間(h:hour)、好ましくは少なくとも0.5h、好ましくは少なくとも1h、好ましくは少なくとも2h、好ましくは少なくとも3h、好ましくは少なくとも5h、好ましくは少なくとも6h、好ましくは少なくとも7h、好ましくは少なくとも8h、好ましくは少なくとも9h、好ましくは少なくとも10h、好ましくは少なくとも11h、好ましくは少なくとも12h、好ましくは少なくとも8h～最大で12h、より好ましくは少なくとも10hにわたって、10キロカロリーを超えて、好ましくは20キロカロリーを超えて、好ましくは30キロカロリーを超えて、好ましくは40キロカロリーを超えて、好ましくは50キロカロリー(kcal、Calories、Cal)を超えて、若しくはその中の任意の部分範囲で、又は10kcalを超えて、好ましくは20kcalを超えて、好ましくは30kcalを超えて、好ましくは40kcalを超えて、好ましくは50kcalを超えて、摂取していないことを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、式(I)の化合物の投与前に、少なくとも0.25時間(h:hour)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h若しくは12h、好ましくは少なくとも8h～12h、より好ましくは少なくとも10hにわたって、10キロカロリー、20キロカロリー、30キロカロリー、40キロカロリー若しくは50キロカロリー(kcal、Calories、Cal)、又はその中の任意の部分範囲を、又は10kcalを超えて、20kcalを超えて、30kcalを超えて、40kcalを超えて、若しくは50kcalを超えて、摂取していないことを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h)前、好ましくは少なくとも0.5h前、好ましくは少なくとも1h前、好ましくは少なくとも2h前、好ましくは少なくとも3h前、好ましくは少なくとも5h前、好ましくは少なくとも6h前、好ましくは少なくとも7h前、好ましくは少なくとも8h前、好ましくは少なくとも9h前、好ましくは少なくとも10h前、好ましくは少なくとも11h前、好ましくは少なくとも12h前、好ましくは少なくとも8h～最大で12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に、最大で10kcal、好ましくは最大で20kcal、好ましくは最大で30kcal、好ましくは

10

20

30

40

50

最大で40kcal、好ましくは最大で50kcal、好ましくは最大で100kcal、好ましくは最大で150kcal、好ましくは最大で200kcal、好ましくは最大で250kcal、好ましくは最大で300kcal、又はその中の任意の部分範囲を摂取したことを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h:hour)前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h前、又は12h前、好ましくは少なくとも8h~12h前、より好ましくは少なくとも10h前に、最大で10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、又はその中の任意の部分範囲を摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で10kcal、好ましくは最大で20kcal、好ましくは最大で30kcal、好ましくは最大で40kcal、好ましくは最大で50kcal、好ましくは最大で100kcal、好ましくは最大で150kcal、好ましくは最大で200kcal、好ましくは最大で250kcal、好ましくは最大で300kcal、若しくはその中の任意の部分範囲を、及び最大で0.1gの脂肪、好ましくは最大で0.2g、好ましくは最大で0.3g、好ましくは最大で0.4g、好ましくは最大で0.5g、好ましくは最大で0.6g、好ましくは最大で0.7g、好ましくは最大で0.8g、好ましくは最大で0.9gの脂肪、若しくは最大で1gの脂肪、好ましくは最大で2g、好ましくは最大で3g、好ましくは最大で4g、好ましくは最大で5gの脂肪、若しくは最大で6gの脂肪、好ましくは最大で7g、好ましくは最大で8g、好ましくは最大で9g、好ましくは最大で10gの脂肪、若しくは最大で11gの脂肪、例えば最大で12g、例えば最大で13g、例えば最大で14g、例えば最大で15gの脂肪、若しくは最大で16gの脂肪、例えば最大で17g、例えば最大で18g、例えば最大で19g、例えば最大で20gの脂肪、若しくは最大で21gの脂肪、例えば最大で22g、例えば最大で23g、例えば最大で24g、例えば最大で25gの脂肪、若しくは最大で26gの脂肪、例えば最大で27g、例えば最大で28g、例えば最大で29g、例えば最大で30gの脂肪、若しくは最大で31gの脂肪、例えば最大で32g、例えば最大で33g、例えば最大で34g、例えば最大で35gの脂肪、若しくは最大で36gの脂肪、例えば最大で37g、例えば最大で38g、例えば最大で39g、例えば最大で40gの脂肪、若しくは最大で41gの脂肪、例えば最大で42g、例えば最大で43g、例えば最大で44g、例えば最大で45gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h:hour)前、好ましくは少なくとも0.5h前、好ましくは少なくとも1h前、好ましくは少なくとも2h前、好ましくは少なくとも3h前、好ましくは少なくとも5h前、好ましくは少なくとも6h前、好ましくは少なくとも7h前、好ましくは少なくとも8h前、好ましくは少なくとも9h前、好ましくは少なくとも10h前、好ましくは少なくとも11h前、好ましくは少なくとも12h前、好ましくは少なくとも8h~最大で12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal又はその中の任意の部分範囲を、及び最大で0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g若しくは0.9gの脂肪、又は最大で1g、2g、3g、4g若しくは5gの脂肪、又は最大で6g、7g、8g、9g若しくは10gの脂肪、又は最大で11g、12g、13g、14g若しくは15gの脂肪、又は最大で16g、17g、18g、18g、19g若しくは20gの脂肪、又は最大で21g、22g、23g、24g若しくは25gの脂肪、又は最大で26g、27g、28g、29g若しくは30gの脂肪、又は最大で31g、32g、33g、34g、若しくは35gの脂肪、又は最大で36g、37g、38g、39g、若しくは40gの脂肪、又は最大で41g、42g、43g、44g、若しくは45gの脂肪、又は

10

20

30

40

50

これらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式（I）の化合物の投与の少なくとも0.25時間（h：hour）前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h若しくは12h前、好ましくは少なくとも8h～12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で10kcal、好ましくは最大で20kcal、好ましくは最大で30kcal、好ましくは最大で40kcal、好ましくは最大で50kcal、好ましくは最大で100kcal、好ましくは最大で150kcal、好ましくは最大で200kcal、好ましくは最大で250kcal、好ましくは最大で300kcal、又はその中の任意の部分範囲を、及び最大で0.1gの脂肪、好ましくは最大で0.2g、好ましくは最大で0.3g、好ましくは最大で0.4g、好ましくは最大で0.5g、好ましくは最大で0.6g、好ましくは最大で0.7g、好ましくは最大で0.8g、好ましくは最大で0.9gの脂肪、若しくは最大で1gの脂肪、好ましくは最大で2g、好ましくは最大で3g、好ましくは最大で4g、好ましくは最大で5gの脂肪、若しくは最大6gの脂肪、好ましくは最大で7g、好ましくは最大で8g、好ましくは最大で9g、好ましくは最大で10gの脂肪、若しくは最大11gの脂肪、好ましくは最大で12g、好ましくは最大で13g、好ましくは最大で14g、好ましくは最大で15gの脂肪、若しくは最大で16gの脂肪、好ましくは最大で17g、好ましくは最大で18g、好ましくは最大で19g、好ましくは最大で20gの脂肪、若しくは最大で21gの脂肪、好ましくは最大で22g、好ましくは最大で23g、好ましくは最大で24g、好ましくは最大で25gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式（I）の化合物の投与の少なくとも0.25時間（h：hour）前、好ましくは少なくとも0.5h前、好ましくは少なくとも1h前、好ましくは少なくとも2h前、好ましくは少なくとも3h前、好ましくは少なくとも5h前、好ましくは少なくとも6h前、好ましくは少なくとも7h前、好ましくは少なくとも8h前、好ましくは少なくとも9h前、好ましくは少なくとも10h前、好ましくは少なくとも11h前、好ましくは少なくとも12h前、好ましくは少なくとも8h～最大で12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal又はその中の任意の部分範囲を、及び最大で0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g若しくは0.9gの脂肪、又は最大で1g、2g、3g、4g若しくは5gの脂肪、又は最大で6g、7g、8g、9g若しくは10gの脂肪、又は最大で11g、12g、13g、14g若しくは15gの脂肪、又は最大で16g、17g、18g、18g、19g若しくは20gの脂肪、又は最大で21g、22g、23g、24g若しくは25gの脂肪、

又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式（I）の化合物の投与の少なくとも0.25時間（h：hour）前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h若しくは12h前、好ましくは少なくとも8h～12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で0.1gの脂肪、好ましくは最大で0.2g、好ましくは最大で0.3g、好ましくは最大で0.4g、好ましくは最大で0.5g、好ましくは最大で0.6g、好ましくは最大で0.7g、好ましくは最大で0.8g、好ましくは最大で0.9gの脂肪、若しくは最大で1gの脂肪、好ましくは最大で2g、好ましくは最大で3g、好ましくは最大で4g、好ましくは最大で5gの脂肪、若しくは最大で6gの脂肪、好ましくは最大で7g、好ましくは最大で8g、好ましくは最大で9g、好ましくは最大で10gの脂肪、若しくは最大で11gの脂肪、好ましくは最大で12g、好ましくは最大で13g、好ましくは最大で14g、好ましくは最大で15gの脂肪、若しく

10

20

30

40

50

は最大で16gの脂肪、好ましくは最大で17g、好ましくは最大で18g、好ましくは最大で19g、好ましくは最大で20gの脂肪、若しくは最大で21gの脂肪、好ましくは最大で22g、好ましくは最大で23g、好ましくは最大で24g、好ましくは最大で25gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h:hour)前、好ましくは少なくとも0.5h前、好ましくは少なくとも1h前、好ましくは少なくとも2h前、好ましくは少なくとも3h前、好ましくは少なくとも5h前、好ましくは少なくとも6h前、好ましくは少なくとも7h前、好ましくは少なくとも8h前、好ましくは少なくとも9h前、好ましくは少なくとも10h前、好ましくは少なくとも11h前、好ましくは少なくとも12h前、好ましくは少なくとも8h~最大で12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g若しくは0.9gの脂肪、又は最大で1g、2g、3g、4g若しくは5gの脂肪、又は最大で6g、7g、8g、9g若しくは10gの脂肪、又は最大で11g、12g、13g、14g若しくは15gの脂肪、又は最大で16g、17g、18g、18g、19g若しくは20gの脂肪、又は最大で21g、22g、23g、24g若しくは25gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h:hour)前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h若しくは12h前、好ましくは少なくとも8h~12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で0.1gの脂肪、好ましくは最大で0.2g、好ましくは最大で0.3g、好ましくは最大で0.4g、好ましくは最大で0.5g、好ましくは最大で0.6g、好ましくは最大で0.7g、好ましくは最大で0.8g、好ましくは最大で0.9gの脂肪、若しくは最大で1gの脂肪、好ましくは最大で2g、好ましくは最大で3g、好ましくは最大で4g、好ましくは最大で5gの脂肪、若しくは最大で6gの脂肪、好ましくは最大で7g、好ましくは最大で8g、好ましくは最大で9g、好ましくは最大で10gの脂肪、若しくは最大で11gの脂肪、好ましくは最大で12g、好ましくは最大で13g、好ましくは最大で14g、好ましくは最大で15gの脂肪、若しくは最大で16gの脂肪、好ましくは最大で17g、好ましくは最大で18g、好ましくは最大で19g、好ましくは最大で20gの脂肪、若しくは最大で21gの脂肪、好ましくは最大で22g、好ましくは最大で23g、好ましくは最大で24g、好ましくは最大で25gの脂肪、若しくは最大で26gの脂肪、好ましくは最大で27g、好ましくは最大で28g、好ましくは最大で29g、好ましくは最大で30gの脂肪、若しくは最大で31gの脂肪、好ましくは最大で32g、好ましくは最大で33g、好ましくは最大で34g、好ましくは最大で35gの脂肪、若しくは最大で36gの脂肪、好ましくは最大で37g、好ましくは最大で38g、好ましくは最大で39g、好ましくは最大で40gの脂肪、若しくは最大で41gの脂肪、好ましくは最大で42g、好ましくは最大で43g、好ましくは最大で44g、好ましくは最大で45gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の少なくとも0.25時間(h:hour)前、好ましくは少なくとも0.5h前、好ましくは少なくとも1h前、好ましくは少なくとも2h前、好ましくは少なくとも3h前、好ましくは少なくとも5h前、好ましくは少なくとも6h前、好ましくは少なくとも7h前、好ましくは少なくとも8h前、好ましくは少なくとも9h前、好ましくは少なくとも10h前、好ましくは少なくとも11h前、好ましくは少なくとも12h前、好ましくは少なくとも8h~最大で12h前、より好ましくは少なくとも10h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。いくつかの実施形態において、「絶食状態」は、対象、好ましくはヒト対象が、最大で0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g若しくは0.9gの脂肪、又は最大で1g、2g、3g、4g若しくは5gの脂肪、又は最大で6g、7g、8g、

10

20

30

40

50

9 g 若しくは10 gの脂肪、又は最大で11 g、12 g、13 g、14 g 若しくは15 gの脂肪、又は最大で16 g、17 g、18 g、18 g、19 g 若しくは20 gの脂肪、又は最大で21 g、22 g、23 g、24 g 若しくは25 gの脂肪、又は最大で26 g、27 g、28 g、29 g 若しくは30 gの脂肪、又は最大で31 g、32 g、33 g、34 g、若しくは35 gの脂肪、又は最大で36 g、37 g、38 g、39 g、若しくは40 gの脂肪、又は最大で41 g、42 g、43 g、44 g、若しくは45 gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式（I）の化合物の投与の少なくとも0.25時間（h：hour）前、0.5 h前、1 h前、2 h前、3 h前、5 h前、6 h前、7 h前、8 h前、9 h前、10 h前、11 h 若しくは12 h前、好ましくは少なくとも8 h～12 h前、より好ましくは少なくとも10 h前、又はその中の任意の部分範囲の前に摂取していることを意味する。

10

【0032】

本明細書で使用される場合、「摂食状態」又は「摂食条件」という用語は、本明細書では、式（I）の化合物を投与する時点などの目的の時点の4時間未満前又は最大で4時間前に摂食している対象、好ましくはヒト対象を指すために使用される。一実施形態において、摂食状態にある対象は、式（I）の化合物の投与の最大で5分（min：minute）前、好ましくは最大で10 min前、好ましくは最大で0.25時間（h：hour）前、好ましくは最大で0.5 h前、好ましくは最大で1 h前、好ましくは最大で2 h前、好ましくは最大で3 h前、好ましくは最大で4 h前、好ましくは最大で5 h前、好ましくは最大で6 h前、好ましくは最大で7 h前、好ましくは最大で8 h前、好ましくは最大で9 h前、好ましくは最大で10 h前、好ましくは最大で11 h前、好ましくは最大で12 h前、好ましくは少なくとも0 min～最大で2 h前、好ましくは少なくとも5 min～最大で2 h前、より好ましくは少なくとも0.25 h～最大で1 h前に摂食している。一実施形態において、摂食状態の対象は、式（I）の化合物の投与の最大で5分（min：minute）前、10 min前、0.25時間（h：hour）前、0.5 h前、1 h前、2 h前、3 h前、4 h前、5 h前、6 h前、7 h前、8 h前、9 h前、10 h前、11 h又は12 h前、好ましくは0 min～2 h前又は5 min～2 h前、より好ましくは0.25 h～1 h前に摂食している。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、式（I）の化合物の投与の、例えば、最大5分（min：minute）前、好ましくは最大で10 min前、好ましくは最大で0.25時間（h：hour）前、好ましくは最大で0.5 h前、好ましくは最大で1 h前、好ましくは最大で2 h前、好ましくは最大で3 h前、好ましくは最大で4 h前、好ましくは最大で5 h前、好ましくは最大で6 h前、好ましくは最大で7 h前、好ましくは最大で8 h前、好ましくは最大で9 h前、好ましくは最大で10 h前、好ましくは最大で11 h前、好ましくは最大で12 h前、好ましくは少なくとも0 min～最大で2 h前、好ましくは少なくとも5 min～最大で2 h前、より好ましくは少なくとも0.25 h～最大で1 h前に、少なくとも10 kcal、好ましくは少なくとも20 kcal、好ましくは少なくとも30 kcal、好ましくは少なくとも40 kcal、好ましくは少なくとも50 kcal、好ましくは少なくとも100 kcal、好ましくは少なくとも150 kcal、好ましくは少なくとも200 kcal、好ましくは少なくとも250 kcal、好ましくは少なくとも300 kcal、好ましくは少なくとも350 kcal、好ましくは少なくとも400 kcal、好ましくは少なくとも450 kcal、好ましくは少なくとも500 kcal以上、又はその中の任意の部分範囲を摂取しているヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、式（I）の化合物の投与の、例えば、最大で5分（min：minute）前、10 min前、0.25時間（h：hour）前、0.5 h前、1 h前、2 h前、3 h前、4 h前、5 h前、6 h前、7 h前、8 h前、9 h前、10 h前、11 h又は12 h前、好ましくは0 min～2 h前又は5 min～2 h前、より好ましくは0.25 h～1 h前に、少なくとも10 kcal、20 kcal、30 kcal、40 kcal、50 kcal、100 kcal、150 kcal、200 kcal、250 kcal、300 kcal、350 kcal、400 kcal、450 kcal、若しくは500 kcal以上、又はその中

20

30

40

50

の任意の部分範囲を摂取しているヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも0.1gの脂肪、好ましくは少なくとも0.2g、好ましくは少なくとも0.3g、好ましくは少なくとも0.4g、好ましくは少なくとも0.5g、好ましくは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1gの脂肪、好ましくは少なくとも2g、好ましくは少なくとも3g、好ましくは少なくとも4g、好ましくは少なくとも5g、好ましくは少なくとも6g、好ましくは少なくとも7g、好ましくは少なくとも8g、好ましくは少なくとも9g、好ましくは少なくとも10g、好ましくは少なくとも11g、好ましくは少なくとも12g、好ましくは少なくとも13g、好ましくは少なくとも14g、好ましくは少なくとも15gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪、好ましくは少なくとも17g、好ましくは少なくとも18g、好ましくは少なくとも19g、好ましくは少なくとも20gの脂肪、好ましくは少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪、好ましくは少なくとも26gの脂肪、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31gの脂肪、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36gの脂肪、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41gの脂肪、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46gの脂肪、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51gの脂肪、52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56gの脂肪、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、好ましくは最大で10min前、好ましくは最大で0.25時間(h:hour)前、好ましくは最大で0.5h前、好ましくは最大で1h前、好ましくは最大で2h前、好ましくは最大で3h前、好ましくは最大で4h前、好ましくは最大で5h前、好ましくは最大で6h前、好ましくは最大で7h前、好ましくは最大で8h前、好ましくは最大で9h前、好ましくは最大で10h前、好ましくは最大で11h前、好ましくは最大で12h前、好ましくは少なくとも0min~最大で2h前、好ましくは少なくとも5min~最大で2h前、より好ましくは少なくとも0.25h~最大で1h前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g又は0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1g、2g、3g、4g又は5gの脂肪、好ましくは少なくとも6g、7g、8g、9g又は10gの脂肪、好ましくは少なくとも11g、12g、13g、14g又は15gの脂肪、好ましくは、少なくとも16g、17g、18g、18g、19g、若しくは20gの脂肪、好ましくは、少なくとも21g、22g、23g、24g、若しくは25gの脂肪、好ましくは、少なくとも26g、27g、28g、29g、若しくは30gの脂肪、好ましくは、少なくとも31g、32g、33g、34g、若しくは35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、37g、38g、39g、若しくは40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、42g、43g、44g、若しくは45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、47g、48g、49g、若しくは50gの脂肪、好ましくは、少なくとも51g、52g、53g、54g、若しくは55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、57g、58g、59g、若しくは60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、10m

10

20

30

40

50

i n 前、0.25 時間 (h : hour) 前、0.5 h 前、1 h 前、2 h 前、3 h 前、4 h 前、5 h 前、6 h 前、7 h 前、8 h 前、9 h 前、10 h 前、11 h 又は 12 h 前、好ましくは 0 分～2 h 又は 5 分～2 h 前、より好ましくは 0.25 h～1 h 前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも 21 g の脂肪、好ましくは少なくとも 22 g、好ましくは少なくとも 23 g、好ましくは少なくとも 24 g、好ましくは少なくとも 25 g の脂肪、好ましくは少なくとも 26 g の脂肪、好ましくは少なくとも 27 g、好ましくは少なくとも 28 g、好ましくは少なくとも 29 g、好ましくは少なくとも 30 g の脂肪、好ましくは少なくとも 31 g の脂肪、好ましくは少なくとも 32 g、好ましくは少なくとも 33 g、好ましくは少なくとも 34 g、好ましくは少なくとも 35 g の脂肪、好ましくは少なくとも 36 g の脂肪、好ましくは少なくとも 37 g、好ましくは少なくとも 38 g、好ましくは少なくとも 39 g、好ましくは少なくとも 40 g の脂肪、好ましくは少なくとも 41 g の脂肪、好ましくは少なくとも 42 g、好ましくは少なくとも 43 g、好ましくは少なくとも 44 g、好ましくは少なくとも 45 g の脂肪、好ましくは少なくとも 46 g の脂肪、好ましくは少なくとも 47 g、好ましくは少なくとも 48 g、好ましくは少なくとも 49 g、好ましくは少なくとも 50 g の脂肪、好ましくは少なくとも 51 g の脂肪、好ましくは少なくとも 52 g、好ましくは少なくとも 53 g、好ましくは少なくとも 54 g、好ましくは少なくとも 55 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 56 g の脂肪、好ましくは少なくとも 57 g、好ましくは少なくとも 58 g、好ましくは少なくとも 59 g、好ましくは少なくとも 60 g の脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式 (I) の化合物の投与の、例えば、最大で 5 分 (min : minute) 前、好ましくは最大で 10 min 前、好ましくは最大で 0.25 時間 (h : hour) 前、好ましくは最大で 0.5 h 前、好ましくは最大で 1 h 前、好ましくは最大で 2 h 前、好ましくは最大で 3 h 前、好ましくは最大で 4 h 前、好ましくは最大で 5 h 前、好ましくは最大で 6 h 前、好ましくは最大で 7 h 前、好ましくは最大で 8 h 前、好ましくは最大で 9 h 前、好ましくは最大で 10 h 前、好ましくは最大で 11 h 前、好ましくは最大で 12 h 前、好ましくは少なくとも 0 min～最大で 2 h 前、好ましくは少なくとも 5 min～最大で 2 h 前、より好ましくは少なくとも 0.25 h～最大で 1 h 前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも 21 g、22 g、23 g、24 g 又は 25 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 26 g、27 g、28 g、29 g、若しくは 30 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 31 g、32 g、33 g、34 g、若しくは 35 g の脂肪、好ましくは少なくとも 36 g、37 g、38 g、39 g、若しくは 40 g の脂肪、好ましくは少なくとも 41 g、42 g、43 g、44 g、若しくは 45 g の脂肪、好ましくは少なくとも 46 g、47 g、48 g、49 g、若しくは 50 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 51 g、52 g、53 g、54 g、若しくは 55 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 56 g、57 g、58 g、59 g、若しくは 60 g の脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式 (I) の化合物の投与の、例えば、最大で 5 分 (min : minute) 前、10 min 前、0.25 時間 (h : hour) 前、0.5 h 前、1 h 前、2 h 前、3 h 前、4 h 前、5 h 前、6 h 前、7 h 前、8 h 前、9 h 前、10 h 前、11 h 又は 12 h 前、好ましくは 0 分～2 h 又は 5 分～2 h 前、より好ましくは 0.25 h～1 h 前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも 10 kcal、好ましくは少なくとも 20 kcal、好ましくは少なくとも 30 kcal、好ましくは少なくとも 40 kcal、好ましくは少なくとも 50 kcal、好ましくは少なくとも 100 kcal、好ましくは少なくとも 150 kcal、好ましくは少なくとも 200 kcal、好ましくは少なくとも 250 kcal、好ましくは少なくとも 300 kcal、好ましくは少なくとも 350 kcal、好ましくは少なくとも 400 kcal、好ましくは少なくとも 450 kcal、好ましくは少なくとも 500 kcal 以上、又はその中の任意の部分範囲を、及び少なくとも 0.1 g の脂肪、好ましくは少なくとも 0.2 g、好ましくは少なくとも 0.3 g、好ましくは少なくとも 0.4 g、好ましくは少なくとも 0.5 g、好まし

10

20

30

40

50

くは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9g、好ましくは少なくとも1g、好ましくは少なくとも2g、好ましくは少なくとも3g、好ましくは少なくとも4g、好ましくは少なくとも5g、好ましくは少なくとも6g、好ましくは少なくとも7g、好ましくは少なくとも8g、好ましくは少なくとも9g、好ましくは少なくとも10g、好ましくは少なくとも11g、好ましくは少なくとも12g、好ましくは少なくとも13g、好ましくは少なくとも14g、好ましくは少なくとも15gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪、好ましくは少なくとも17g、好ましくは少なくとも18g、好ましくは少なくとも19g、好ましくは少なくとも20gの脂肪、好ましくは少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪、好ましくは少なくとも26gの脂肪、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31gの脂肪、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51g、好ましくは少なくとも52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、好ましくは最大で10min前、好ましくは最大で0.25時間(h:hour)前、好ましくは最大で0.5h前、好ましくは最大で1h前、好ましくは最大で2h前、好ましくは最大で3h前、好ましくは最大で4h前、好ましくは最大で5h前、好ましくは最大で6h前、好ましくは最大で7h前、好ましくは最大で8h前、好ましくは最大で9h前、好ましくは最大で10h前、好ましくは最大で11h前、好ましくは最大で12h前、好ましくは少なくとも0min~最大で2h前、好ましくは少なくとも5min~最大で2h前、より好ましくは少なくとも0.25h~最大で1h前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。一部の実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、350kcal、400kcal、450kcal若しくは500kcal以上、又はその中の任意の部分範囲を、及び少なくとも0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g又は0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1g、2g、3g、4g又は5gの脂肪、好ましくは少なくとも6g、7g、8g、9g又は10gの脂肪、好ましくは少なくとも11g、12g、13g、14g又は15gの脂肪、好ましくは、少なくとも16g、17g、18g、18g、19g、若しくは20gの脂肪、好ましくは、少なくとも21g、22g、23g、24g、若しくは25gの脂肪、好ましくは、少なくとも26g、27g、28g、29g、若しくは30gの脂肪、好ましくは、少なくとも31g、32g、33g、34g、若しくは35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、37g、38g、39g、若しくは40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、42g、43g、44g、若しくは45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、47g、48g、49g、若しくは50gの脂肪、好ましくは、少なくとも51g、52g、53g、54g、若しくは55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、57g、58g、59g、若しくは60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、10min前、0.2

10

20

30

40

50

5時間(h:hour)前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、4h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h又は12h前、好ましくは0分~2h又は5分~2h前、より好ましくは0.25h~1h前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも10kcal、好ましくは少なくとも20kcal、好ましくは少なくとも30kcal、好ましくは少なくとも40kcal、好ましくは少なくとも50kcal、好ましくは少なくとも100kcal、好ましくは少なくとも150kcal、好ましくは少なくとも200kcal、好ましくは少なくとも250kcal、好ましくは少なくとも300kcal、好ましくは少なくとも350kcal、好ましくは少なくとも400kcal、好ましくは少なくとも450kcal、好ましくは少なくとも500kcal以上、又はその中の任意の部分範囲を、及び少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪を、好ましくは少なくとも26g、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31g、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51g、好ましくは少なくとも52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、好ましくは最大で10min前、好ましくは最大で0.25時間(h:hour)前、好ましくは最大で0.5h前、好ましくは最大で1h前、好ましくは最大で2h前、好ましくは最大で3h前、好ましくは最大で4h前、好ましくは最大で5h前、好ましくは最大で6h前、好ましくは最大で7h前、好ましくは最大で8h前、好ましくは最大で9h前、好ましくは最大で10h前、好ましくは最大で11h前、好ましくは最大で12h前、好ましくは少なくとも0min~最大で2h前、好ましくは少なくとも5min~最大で2h前、より好ましくは少なくとも0.25h~最大で1h前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意味する。いくつかの実施形態において、「摂食状態」という用語は、少なくとも10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、350kcal、400kcal、450kcal若しくは500kcal以上、又はその中の任意の部分範囲を、及び少なくとも21g、22g、23g、24g、又は25gの脂肪、好ましくは、少なくとも26g、27g、28g、29g、若しくは30gの脂肪、好ましくは、少なくとも31g、32g、33g、34g、若しくは35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、37g、38g、39g、若しくは40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、42g、43g、44g、若しくは45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、47g、48g、49g、若しくは50gの脂肪、好ましくは、少なくとも51g、52g、53g、54g、若しくは55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、57g、58g、59g、若しくは60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を、式(I)の化合物の投与の、例えば、最大で5分(min:minute)前、10min前、0.25時間(h:hour)前、0.5h前、1h前、2h前、3h前、4h前、5h前、6h前、7h前、8h前、9h前、10h前、11h又は12h前、好ましくは0分~2h又は5分~2h前、より好ましくは0.25h~1h前に摂取している対象、好ましくはヒト対象を意

味する。

【0033】

本明細書で使用される場合、「標準食」（標準朝食又は標準夕食）は、約21gの脂肪、67gの炭水化物、19gのタンパク質を含むものであり、約533kcalとなる。好ましくは、標準食は、少なくとも15gの脂肪～最大で40gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪～最大で38gの脂肪、好ましくは少なくとも17gの脂肪～最大で35gの脂肪、好ましくは少なくとも17gの脂肪～最大で33gの脂肪、好ましくは少なくとも18gの脂肪～最大で31gの脂肪、好ましくは少なくとも18gの脂肪～最大で30gの脂肪、好ましくは少なくとも19gの脂肪～最大で27gの脂肪を含む。

【0034】

「高脂肪高カロリー食」（高脂肪高カロリー朝食又は高脂肪高カロリー夕食）はおよそ、500～600kcalの脂肪（56～67gの脂肪）、250kcalの炭水化物、150kcalのタンパク質、総カロリー900～1000kcalを含む。好ましくは、高脂肪高カロリー食は、少なくとも35gの脂肪～最大で80gの脂肪、好ましくは少なくとも40gの脂肪～最大で75gの脂肪、好ましくは少なくとも45gの脂肪～最大で70gの脂肪、好ましくは少なくとも50～最大で75gの脂肪、好ましくは少なくとも50gの脂肪～最大で70gの脂肪、好ましくは50g～最大で60gの脂肪を含む。

【0035】

「低脂肪低カロリー食」（低脂肪低カロリー朝食又は低脂肪低カロリー夕食）は、約2.5gの脂肪、247kcal、又は約9gの脂肪、330kcalを含む。好ましくは、低脂肪低カロリー食は、少なくとも0.1gの脂肪～最大で15gの脂肪、好ましくは少なくとも0.3gの脂肪～最大で13gの脂肪、好ましくは少なくとも0.5gの脂肪～最大で10gの脂肪、好ましくは少なくとも0.8gの脂肪～最大で9gの脂肪、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪～最大で8gの脂肪、好ましくは少なくとも1.0gの脂肪～最大で8gの脂肪、好ましくは少なくとも1.2gの脂肪～最大で7gの脂肪を含む。

【0036】

「低脂肪高カロリー食」（低脂肪高カロリー朝食又は低脂肪高カロリー夕食）は、約4.2gの脂肪、911kcal、又は約0.95gの脂肪、406kcalを含む。好ましくは、低脂肪高カロリー食は、少なくとも0.1gの脂肪～最大で15gの脂肪、好ましくは少なくとも0.3gの脂肪～最大で13gの脂肪、好ましくは少なくとも0.5gの脂肪～最大で10gの脂肪、好ましくは少なくとも0.8gの脂肪～最大で9gの脂肪、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪～最大で8gの脂肪、好ましくは少なくとも1.0gの脂肪～最大で8gの脂肪、好ましくは少なくとも1.2gの脂肪～最大で7gの脂肪を含む。

【0037】

「標準通常脂肪食」（標準通常脂肪朝食又は標準通常脂肪夕食）は、およそ21gの脂肪、67gの炭水化物、19gのタンパク質を含み、約533kcalとなる。標準通常脂肪食の例として、4枚のパンと、2枚のハム又はチーズと、バターと、ゼリーと、ミルク及び／又は砂糖を加えた1杯又は2杯（最大355mL）のカフェイン抜きのコーヒー又は紅茶が考えられる。好ましくは、標準通常脂肪食は、少なくとも15gの脂肪～最大で40gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪～最大で38gの脂肪、好ましくは少なくとも17gの脂肪～最大で35gの脂肪、好ましくは少なくとも17gの脂肪～最大で33gの脂肪、好ましくは少なくとも18gの脂肪～最大で31gの脂肪、好ましくは少なくとも18gの脂肪～最大で30gの脂肪、好ましくは少なくとも19gの脂肪～最大で27gの脂肪を含む。本明細書で使用される場合、「経口剤形」という用語は、活性成分である特定量（用量）の式（I）の化合物、特に化合物（a）、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物及び／若しくは多形体と、不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）とを含有し、錠剤、カプセル、又は液体経口製剤などの経口投与及び経口薬物送達に適した特定の形態に製剤化された、医薬製剤を指す。一実施形態

10

20

30

40

50

において、組成物は、割線を入れることができる錠剤の形態である。

【0038】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、式（Ⅰ）の化合物などの薬剤又は活性成分を対象、好ましくはヒト対象に導入することを指す。これに関連する用語「投与すること」及び「の投与」（及び文法上の同等物）は、医療専門家による対象への投与若しくは対象による自己投与であり得る直接投与、及び／又は薬物を処方する行為であり得る間接投与の両方を指す。例えば、患者に薬物を自己投与するように指示し、かつ／又は患者に薬物の処方箋を提供する、医師。

【0039】

医薬における使用に関して、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物、特に化合物（a）の共結晶又は塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。「薬学的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制当局、又は米国以外の国での対応する機関によって承認されたか若しくは承認可能であることを意味するか、あるいは、動物、より具体的には、ヒトにおいて用いるために米国薬局方若しくは他の一般的に認識される薬局方に記載されていることを意味し得る。

【0040】

ただし、式（Ⅰ）、特に化合物（a）又はその薬学的に許容される塩形態の調製に他の塩が有用であることもある。式（Ⅰ）の化合物、特に化合物（a）の好適な薬学的に許容される塩としては、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、又はリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る、酸付加塩が挙げられる。更に、式（Ⅰ）の化合物、特に化合物（a）が酸性部分を有する場合、その好適な薬学的に許容される塩としては、ナトリウム塩又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、及び四級アンモニウム塩などの好適な有機リガンドと形成される塩を挙げてもよい。したがって、代表的な薬学的に許容される塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエトヨージド、吉草酸塩、及びこれらのうちの1つ又は2つ以上のものの組み合わせが挙げられる。

【0041】

薬学的に許容される塩の調製に使用され得る代表的な酸及び塩基としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-樟脳酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カブリン酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-

2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、ゼバイン酸 (sebaic acid)、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸を含めた酸、並びに、アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、水酸化亜鉛及びこれらのうちの1つ又は2つ以上のものの組み合わせを含めた塩基が挙げられる。

10

【0042】

式(I)の化合物、特に化合物(a)が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、結果としてそれらはエナンチオマーとして存在し得る。化合物が2つ以上のキラル中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして追加的に存在し得る。かかる異性体及びそれらの混合物は全て、本発明の範囲内に包含されることを理解されたい。更に、化合物のうちのいくつかは多形として存在し得、したがって、本発明に含まれることが意図される。加えて、化合物の中には、水との溶媒和物(即ち、水和物)又は有機溶媒との溶媒和物を形成できるものもあり、そのような溶媒和物もまた、本発明の範囲に包含されることが意図される。当業者には、本明細書で使用される化合物という用語が、溶媒和された式(I)の化合物(特に化合物(a)の溶媒和物)、水和された式(I)の化合物(特に化合物(a)の水和物)、並びに水和及び溶媒和された式(I)の化合物(例えば、水と有機溶媒の溶媒和物形態の式(I)の化合物、特に、水と有機溶媒の溶媒和物形態の化合物(a))を含むことを意図するものであることが理解されよう。

20

【0043】

式(I)の化合物、特に化合物(a)を調製するためのプロセスにより立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体を分取クロマトグラフィーなどの従来技術によって分離し得る。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成若しくは分解のいずれかにより調製することもできる。化合物は、例えば、(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸などの光学活性酸と塩を形成させた後に、分別結晶化を行い、遊離塩基を再生させることによりジアステレオマー対を形成させるなどの標準的技術により、それら化合物の成分であるエナンチオマーに分割することができる。これらの化合物は、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、続いて、クロマトグラフィー分離及びキラル補助基の除去によって分解することもできる。あるいは、化合物はキラル固定相又はイソキラルカラムを用いて分割することもできる。

30

【0044】

本発明の医薬製剤の一実施形態において、式(I)の化合物は、(+)-エナンチオマーを含む、それからなる、及び/又は本質的にそれからなる化合物であり、この化合物は、(-)-異性体を実質的に含まない。本文脈において、実質的に含まないとは、下式

40

【0045】

【数1】

$$\% (+)\text{-エナンチオマー} = \frac{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー})}{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー}) + (\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})} \times 100$$

で算出される(-)-異性体が、約25%未満、好ましくは約10%未満、より好ましくは約5%未満、更により好ましくは約2%未満、及び更により好ましくは約1%未満であることを意味する。

【0046】

50

本発明の医薬製剤の別の実施形態において、式（I）の化合物は、（－）－エナンチオマーを含む、からなる、及びから本質的になる化合物であり、この化合物は、（＋）－異性体を実質的に含まない。本文脈において、実質的に含まないとは、下式

【0047】

【数2】

$$\%(-)\text{-エナンチオマー} = \frac{(\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})}{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー}) + (\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})} \times 100$$

で算出される（＋）－異性体が、約25%未満、好ましくは約10%未満、より好ましくは約5%未満、更により好ましくは約2%未満、更により好ましくは約1%未満であることを意味する。

【0048】

本発明の様々な実施形態の化合物を調製するための任意のプロセスにおいて、関連する分子のいずれかにおける感受性基又は反応性基を保護することが必要及び／又は望ましい場合がある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991、及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999に記載のものなどの従来の保護基の手段によって達成することができる。保護基は、その後の好都合な段階において、当該技術分野で周知の方法を用いて除去することができる。

【0049】

式（I）の化合物、特に化合物（a）は、溶媒和されていない形態及び溶媒和された形態、例えば、水和物、有機溶媒和物、又は有機溶媒和物と水和物との組み合わせなどで存在し得る。

【0050】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの1つ又は2つ以上の溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物には、一定のモル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捕捉し、それにより溶媒和物を形成する傾向がある。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールであるとき、形成される溶媒和物はアルコールートである。特定の実施形態において、形成される溶媒和物は、有機溶媒和物と水和物との組み合わせであり得る。水和物は、1つ又は2つ以上の水分子と、水がその分子状態をH₂Oとして保持する物質の1つとの組み合わせによって形成され、そのような組み合わせは、1つ又は2つ以上の水和物を形成することができる。水和物では、水分子が分子間力、特に水素架橋によって、副原子価を介して結合している。固体水和物は、水をいわゆる結晶水として化学量論比で含有し、この場合、水分子はそれらの結合状態に関して等価である必要はない。水和物の例には、セスキ水和物、一水和物、二水和物、又は三水和物がある。同様に適切なものとして、本明細書で使用される化合物の塩の水和物がある。

【0051】

化合物が溶液又はスラリーから結晶化するとき、様々な空間的な格子配置で結晶化して（この特性は「多形」と呼ばれる）、様々な結晶形態を有する結晶を形成することがあり、その各々は「多形体」として知られている。「多形体」は、本明細書で使用される場合、式（I）の化合物の結晶形態を指し、この場合、分子は三次元格子点に局在している。式（I）の化合物の様々な多形体は、溶解度及び溶解速度、真比重、結晶形、蓄積様式、流動性、並びに／又は固体状態の安定性などの1つ又は2つ以上の物理的特性が互いに異

10

20

30

40

50

なり得る。など。

【0052】

式(I)の化合物は、結晶性又は非晶質の生成物として投与され得る。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、又は蒸発乾燥などの方法によって、例えば固体プラグ、粉末、又は薄膜として得ることができる。それらは、単独で、又は本明細書に記載の1つ若しくは2つ以上の他の化合物と組み合わせて、又は1つ若しくは2つ以上の他の薬物と組み合わせて投与され得る。一般に、それらは、1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤と併せて、製剤として投与される。薬学的に許容される賦形剤の選択は、具体的な投与様式、溶解性及び安定性に対する賦形剤の効果、並びに剤形の性質などの因子に大きく左右される。

10

【0053】

特に明記しない限り、「wt %」及び「重量パーセント」という用語は、医薬製剤の重量に対しての成分（例えば、薬学的に許容される賦形剤又は医薬品有効成分）の濃度を指すために互換的に使用される。

【0054】

平均分子量は、例えば、数平均分子量又は重量平均分子量を指し得る。平均分子量は、例えば、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いて測定され得る。

【0055】

「対象」という用語は、治療、観察又は試験の対象となっている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。一実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、デングウイルスによって引き起こされる病状、又は障害若しくは疾患、又はデングウイルス感染症と診断されたヒトである。一実施形態において、対象は、デングウイルスによって引き起こされる病状、又は症候群、又は障害若しくは疾患と診断されたヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、デングウイルスによって引き起こされる病状、又は障害若しくは疾患ともデングウイルス感染症とも診断されておらず、予防的に治療を受けるヒトである。一実施形態において、対象は、デングウイルスによって引き起こされる病状、又は症候群、又は障害若しくは疾患と診断されておらず、予防的に治療を受けるヒトである。

20

【0056】

「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、又はその他の臨床医が求めている酵素若しくはタンパク質の活性の低下若しくは阻害、又は症状の改善、病状の緩和、疾患進行の緩徐化若しくは遅延、又は疾患の予防を含めた生物学的又は医学的応答を対象、生体試料、組織系、動物、又はヒトにおいて誘発する、活性化合物又は医薬品の量を指す。

30

【0057】

好ましくは、「治療有効量」という用語は、対象のデングウイルス又はデングウイルス感染症の治療又は予防に有効なレベルをもたらすと思われる、活性化合物又は医薬品の特定の血漿中濃度レベル又は曝露量を達成するために、対象、好ましくはヒト対象に投与レジメンを実施することを指し得る。

【0058】

好ましくは、「治療有効量」という用語は、対象、好ましくはヒト対象に投与されたとき、デングウイルスによって引き起こされる病状、又は障害、又は症状、又は疾患を少なくとも部分的に緩和、抑制、予防、治療、及び／又は改善するのに有効である、化合物、製剤、又は経口剤形の量を指し得る。

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「デングウイルス複製阻害剤」という用語は、デングウイルスによって引き起こされる病状、症状、症候群、障害、及び／又は疾患のうちの少なくとも1つを抑制又は軽減する薬剤を指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、特に注記しない限り、「影響を及ぼす」又は「影響を受け

50

る」という用語は（デングウイルス複製の阻害によって影響を受ける疾患、症候群、病状、又は障害に関するものであるとき）、上記の疾患、症候群、病状、若しくは障害のうちの1つ若しくは2つ以上の症状若しくは徴候の頻度及び／若しくは重症度を減じることを含み、かつ／又は上記の疾患、症候群、病状、若しくは障害のうちの1つ若しくは2つ以上の症状若しくは徴候の発現を予防することを含む。

【0061】

本明細書で使用される場合、「 C_{max} 」という用語は、ある用量の特定の化合物を対象に投与した後、その対象に観察される上記化合物の最大（ピーク）血漿中濃度を指す。

【0062】

本明細書で使用される場合、「AUC」という用語は濃度－時間曲線下面積を指し、これは、目的化合物への曝露の尺度であり、単回投与後又は定常状態での濃度－時間曲線の積分である。AUCは、 $\mu g \cdot hr / L$ ($\mu g \times hr / L$) という単位で表される。

【0063】

本明細書で使用される場合、「有害事象」（AE: adverse event）という用語は、本発明による医薬製剤を投与した対象、好ましくはヒト対象における任意の有害な医学的事象を指す。AEは、本発明による医薬製剤の投与と必ずしも因果関係があるわけではない。したがって、AEは、医薬製剤の使用と一時的に関連がある任意の好ましくない、及び意図されていない、徴候（異常所見を含む）、症状、又は疾患であり得、その医薬製剤と直接関係があるものである。これには、新たな発症又はベースライン状態からの重症度若しくは頻度における悪化である任意の発症、あるいは検査室試験の異常を含む診断手順の異常な結果が含まれる。

【0064】

本明細書で使用される場合、「治療下で発現した有害事象」という用語は、本発明による医薬製剤の投与と因果関係がある任意の有害事象を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬製剤中の不活性成分である。賦形剤の例としては、希釈剤、湿潤剤（例えば、界面活性剤）、結合剤、滑剤、潤滑剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤などが挙げられる。

【0066】

本明細書で使用される場合、「崩壊剤（disintegrant agent又はdisintegrant）」は、医薬製剤を水和し、錠剤の分散を助ける賦形剤である。崩壊剤の例としては、クロスカルメロース5ナトリウム、クロスポビドン（即ち、架橋ポリビニルN-ピロリドン）、デンプングリコール酸ナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0067】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」又は「充填剤」は、医薬製剤にかさ高さを加える賦形剤である。希釈剤の例としては、ラクトース、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖（例えば、マンニトール、スクロースなど）又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0068】

本明細書で使用される場合、「湿潤剤」又は「界面活性剤」は、増強された溶解性及び／又は湿潤性を医薬製剤に付与する賦形剤である。湿潤剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、フマル酸ステアリルナトリウム（SSF）、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレート（即ち、ポリソルベート20）（例えば、Tween（商標）又はTween 20）、Soluplus（登録商標）、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0069】

本明細書で使用される場合、「結合剤」は、増強された凝集力又は引っ張り強度（例えば、硬度）を医薬製剤に付与する賦形剤である。結合剤の例としては、第二リン酸カルシウム、スクロース、コーン（トウモロコシ）デンプン、微結晶セルロース、及び修飾セルロース（例えば、ヒドロキシメチルセルロース）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0070】

本明細書で使用される場合、「滑剤」は、増強された流動特性を医薬製剤に付与する賦形剤である。滑剤の例としては、コロイド状シリカ及び／又はタルクが挙げられる。

【0071】

本明細書で使用される場合、「着色剤」は、医薬製剤に所望の色を付与する賦形剤である。着色剤の例としては、市販の顔料、例えば、FD & C Blue # 1 アルミニウムレーキ、FD & C Blue # 2、他のFD & C Blue カラー、二酸化チタン、酸化鉄、及び／又はこれらの組み合わせが挙げられる。他の着色剤としては、FD & C Green # 3などの市販の顔料が挙げられる。

【0072】

本明細書で使用される場合、「潤滑剤」は、錠剤に圧縮される医薬製剤に添加される賦形剤である。潤滑剤は、顆粒の錠剤への圧縮と、ダイプレスからの医薬製剤の錠剤の排出を助ける。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸（ステアリン）、水素化油、フマル酸ステアリルナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0073】

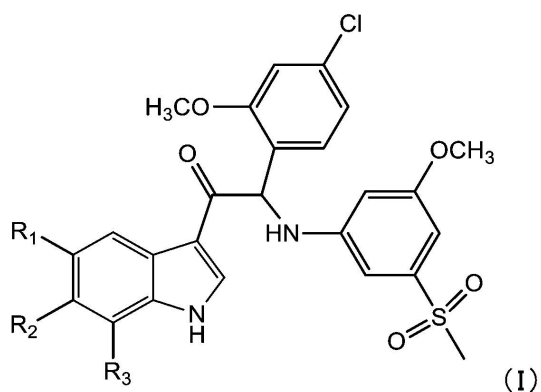
本発明の医薬製剤、使用及び工程の好ましい記述（特徴）及び実施形態を以下に記載する。そのように定義された本発明の各記述及び実施形態は、そうでないことが明確に示されない限り、任意の他の記述及び／又は実施形態と組み合わせることができる。特に、好ましい又は有利であると示す任意の特徴を、好ましい又は有利であると示す任意の他の特徴（単数若しくは複数）又は記述と組み合わせよう。これに関して、本発明は、特に、以下の番号付けされた態様及び実施形態のうちの任意の1つ、あるいは、以下の番号付けされた態様及び実施形態のうちの1つ又は2つ以上と、任意の他の記述及び／又は実施形態との、任意の組み合わせによって捕捉される。

【0074】

1. デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式（I）の化合物であって、式（I）の化合物が、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒト対象に経口剤形で投与され、式（I）の化合物が、以下の式で表されるか、あるいは

【0075】

【化2】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物が、以下：

- R₁ が H であり、R₂ が F であり、R₃ が H 又は CH₃ ある化合物、
- R₁ が H、CH₃、又は F であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H ある化合物、
- R₁ が H であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が CH₃ ある化合物、
- R₁ が CH₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H ある化合物、
- R₁ が CF₃ 又は OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が H ある化合物、
- R₁ が OCF₃ であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H ある化合物、
- R₁ が OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が CH₃ である化合物、

の群から選択される、化合物。

2. 化合物が、摂食状態のヒト対象に経口剤形で投与され、好ましくは、摂食状態にあるヒト対象が、標準通常脂肪食、高脂肪高カロリー食、低脂肪低カロリー食、又は低脂肪高カロリー食を摂食している、記述1に記載の使用のための化合物。

3. ヒト対象が、デングウイルスに感染しているか、又はデングウイルスに感染するリスクがある、記述1又は記述2のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

4. ヒト対象が、経口剤形の投与前又は投与と同時に摂食状態にある、記述1～3のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

5. ヒトが摂食状態にあり、経口剤形を投与する時点の4時間未満前、好ましくは3時間未満前、好ましくは2時間未満前、好ましくは1時間未満前、好ましくは30分未満前、好ましくは15分未満前、好ましくは10分未満前に摂食しており、好ましくは、経口剤形が最大で摂食の30分以内に、好ましくは最大で摂食の25分以内に、好ましくは最大で摂食の20分以内に、好ましくは最大で摂食の15分以内に、好ましくは最大で摂食の10分以内に、好ましくは最大で摂食の5分以内に、好ましくは摂食と同時に投与される、記述1～4のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

6. 経口剤形が午前に投与される、記述1～4のいずれか一項に記載の使用のための化合物。経口剤形は、1日の最初の食事、2回目の食事若しくは3回目の食事と同時に、又はその後に投与され得る。

7. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも0.1gの脂肪、好ましくは少なくとも0.2g、好ましくは少なくとも0.3g、好ましくは少なくとも0.4g、好ましくは少なくとも0.5g、好ましくは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1gの脂肪、好ましくは少なくとも2g、好ましくは少なくとも3g、好ましくは少なくとも4g、好ましくは少なくとも5gの脂肪、好ましくは少なくとも6gの脂肪、好ましくは少なくとも7g、好ましくは少なくとも8g、好ましくは少なくとも9g、好ましくは少なくとも10gの脂肪、好ましくは少なくとも11gの脂肪、好ましくは少なくとも12g、好ましくは少なくとも13g、好ましくは少なくとも14g、好ましくは少なくとも15gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪、好ましくは少なくとも17g、好ましくは少なくとも18g、好ましくは少なくとも19g、好ましくは少なくとも20gの脂肪、好ましくは少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪、好ましくは少なくとも26gの脂肪、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31gの脂肪、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36gの脂肪、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41gの脂肪、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46gの脂肪、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51gの脂肪、52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56gの脂肪、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む、食物を摂食している、記述1～5のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

8. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも0.1gの脂肪、好ましくは少なくとも0.2g、好ましくは少なくとも0.3g、好ましくは少なくとも0.4g、好ましくは少なくとも0.5g、好ましくは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも

10

20

30

40

50

1 g の脂肪、好ましくは少なくとも 2 g、好ましくは少なくとも 3 g、好ましくは少なくとも 4 g、好ましくは少なくとも 5 g の脂肪、好ましくは少なくとも 6 g の脂肪、好ましくは少なくとも 7 g、好ましくは少なくとも 8 g、好ましくは少なくとも 9 g、好ましくは少なくとも 10 g の脂肪、好ましくは少なくとも 11 g の脂肪、好ましくは少なくとも 12 g、好ましくは少なくとも 13 g、好ましくは少なくとも 14 g、好ましくは少なくとも 15 g の脂肪、好ましくは少なくとも 16 g の脂肪、好ましくは少なくとも 17 g、好ましくは少なくとも 18 g、好ましくは少なくとも 19 g、好ましくは少なくとも 20 g の脂肪、好ましくは少なくとも 21 g の脂肪、好ましくは少なくとも 22 g、好ましくは少なくとも 23 g、好ましくは少なくとも 24 g、好ましくは少なくとも 25 g の脂肪、好ましくは少なくとも 26 g の脂肪、好ましくは少なくとも 27 g、好ましくは少なくとも 28 g、好ましくは少なくとも 29 g、好ましくは少なくとも 30 g の脂肪、好ましくは少なくとも 31 g の脂肪、好ましくは少なくとも 32 g、好ましくは少なくとも 33 g、好ましくは少なくとも 34 g、好ましくは少なくとも 35 g の脂肪、好ましくは少なくとも 36 g の脂肪、好ましくは少なくとも 37 g、好ましくは少なくとも 38 g、好ましくは少なくとも 39 g、好ましくは少なくとも 40 g の脂肪、好ましくは少なくとも 41 g の脂肪、好ましくは少なくとも 42 g、好ましくは少なくとも 43 g、好ましくは少なくとも 44 g、好ましくは少なくとも 45 g の脂肪、好ましくは少なくとも 46 g の脂肪、好ましくは少なくとも 47 g、好ましくは少なくとも 48 g、好ましくは少なくとも 49 g、好ましくは少なくとも 50 g の脂肪、好ましくは少なくとも 51 g の脂肪、52 g、好ましくは少なくとも 53 g、好ましくは少なくとも 54 g、好ましくは少なくとも 55 g の脂肪、好ましくは少なくとも 56 g の脂肪、好ましくは少なくとも 57 g、好ましくは少なくとも 58 g、好ましくは少なくとも 59 g、好ましくは少なくとも 60 g の脂肪、又はそれに含まれる任意の特定量若しくは範囲を含む、食物を摂食しており、

ヒトが、式 I の化合物の投与から 4 時間未満に、好ましくは、経口剤形を投与する時点の 3 時間未満前、好ましくは 2 時間未満前、好ましくは 1 時間未満前、好ましくは 30 分未満前、好ましくは 15 分未満前、好ましくは 10 分未満前に摂食しており、好ましくは、経口剤形が、化合物 (a) などの式 I の化合物の投与から最大で摂食の 30 分以内に、好ましくは最大で摂食の 25 分以内に、好ましくは最大で摂食の 20 分以内に、好ましくは最大で摂食の 15 分以内に、好ましくは最大で摂食の 10 分以内に、好ましくは、最大で摂食の 5 分以内に投与され、好ましくは、化合物 (a) などの式 I の化合物が、摂食と同時に投与される、記述 1～7 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

9. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも 0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g 若しくは 0.9 g の脂肪、好ましくは少なくとも 1 g、2 g、3 g、4 g 又は 5 g の脂肪、好ましくは少なくとも 6 g、7 g、8 g、9 g 又は 10 g の脂肪、好ましくは少なくとも 11 g、12 g、13 g、14 g 又は 15 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、若しくは 20 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 21 g、22 g、23 g、24 g、若しくは 25 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 26 g、27 g、28 g、29 g、若しくは 30 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 31 g、32 g、33 g、34 g、若しくは 35 g の脂肪、好ましくは少なくとも 36 g、37 g、38 g、39 g、若しくは 40 g の脂肪、好ましくは少なくとも 41 g、42 g、43 g、44 g、若しくは 45 g の脂肪、好ましくは少なくとも 46 g、47 g、48 g、49 g、若しくは 50 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 51 g、52 g、53 g、54 g、若しくは 55 g の脂肪、好ましくは、少なくとも 56 g、57 g、58 g、59 g、若しくは 60 g の脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定量若しくは範囲を含む、食物を摂食している、記述 1～8 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも 10 kcal、好ましくは少なくとも 20 kcal、好ましくは少なくとも 30 kcal、好ましくは少なくとも 40 kcal、好ましくは少なくとも 50 kcal、好ましくは少なくとも 60 kcal、好ましくは少なくとも 70 kcal、好ましくは少なくとも 80 kcal、好ましくは少なくとも 90 kcal

a l、好ましくは少なくとも100kcal、好ましくは少なくとも110kcal、好ましくは少なくとも120kcal、好ましくは少なくとも130kcal、好ましくは少なくとも140kcal、好ましくは少なくとも150kcal、好ましくは少なくとも160kcal、好ましくは少なくとも170kcal、好ましくは少なくとも180kcal、好ましくは少なくとも190kcal、好ましくは少なくとも200kcal、好ましくは少なくとも210kcal、好ましくは少なくとも220kcal、好ましくは少なくとも230kcal、好ましくは少なくとも240kcal、好ましくは少なくとも250kcal、好ましくは少なくとも260kcal、好ましくは少なくとも270kcal、好ましくは少なくとも280kcal、好ましくは少なくとも290kcal、好ましくは少なくとも300kcal、好ましくは少なくとも310kcal、好ましくは少なくとも320kcal、好ましくは少なくとも330kcal、好ましくは少なくとも340kcal、好ましくは少なくとも350kcal、好ましくは少なくとも360kcal、好ましくは少なくとも370kcal、好ましくは少なくとも380kcal、好ましくは少なくとも390kcal、好ましくは少なくとも400kcal、好ましくは少なくとも410kcal、好ましくは少なくとも420kcal、好ましくは少なくとも430kcal、好ましくは少なくとも440kcal、好ましくは少なくとも450kcal、好ましくは少なくとも460kcal、好ましくは少なくとも470kcal、好ましくは少なくとも480kcal、好ましくは少なくとも490kcal、好ましくは少なくとも500kcalの特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している、記述1～9のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10

20

11. 摂食状態にあるヒトが、最大で1500kcal、好ましくは最大で1400kcal、好ましくは最大で1300kcal、好ましくは最大で1200kcal、好ましくは最大で1110kcal、好ましくは最大で1000kcal、好ましくは最大で980kcal、好ましくは最大で960kcal、好ましくは最大で940kcal、好ましくは最大で920kcal、好ましくは最大で810kcal、好ましくは最大で820kcal、好ましくは最大で830kcal、好ましくは最大で840kcal、好ましくは最大で850kcal、好ましくは最大で860kcal、好ましくは最大で870kcal、好ましくは最大で880kcal、好ましくは最大で890kcal、好ましくは最大で900kcal、好ましくは最大で710kcal、好ましくは最大で720kcal、好ましくは最大で730kcal、好ましくは最大で740kcal、好ましくは最大で750kcal、好ましくは最大で760kcal、好ましくは最大で770kcal、好ましくは最大で780kcal、好ましくは最大で790kcal、好ましくは最大で800kcal、好ましくは最大で610kcal、好ましくは最大で620kcal、好ましくは最大で630kcal、好ましくは最大で640kcal、好ましくは最大で650kcal、好ましくは最大で660kcal、好ましくは最大で670kcal、好ましくは最大で680kcal、好ましくは最大で690kcal、好ましくは最大で700kcal、好ましくは最大で510kcal、好ましくは最大で520kcal、好ましくは最大で530kcal、好ましくは最大で540kcal、好ましくは最大で550kcal、好ましくは最大で560kcal、好ましくは最大で570kcal、好ましくは最大で580kcal、好ましくは最大で590kcal、好ましくは最大で600kcal、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している、記述1～10のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

40

12. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも10kcal、20kcal、30kcal、40kcal若しくは50kcal、好ましくは少なくとも60kcal、70kcal、80kcal、90kcal若しくは100kcal、好ましくは少なくとも110kcal、120kcal、130kcal、140kcal若しくは150kcal、好ましくは少なくとも160kcal、170kcal、180kcal、190kcal若しくは200kcal、好ましくは少なくとも210kcal、220kcal、230kcal、240kcal、250kcal、260kcal、270kcal、2

50

80 kcal、290 kcal若しくは300 kcal、好ましくは少なくとも310 kcal、320 kcal、330 kcal、340 kcal、350 kcal、360 kcal、370 kcal、380 kcal、390 kcal若しくは400 kcal、好ましくは少なくとも410 kcal、420 kcal、430 kcal、440 kcal、450 kcal、460 kcal、470 kcal、480 kcal、490 kcal若しくは500 kcal、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している、記述1～11のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、摂食状態にあるヒトは、最大で1500 kcal、1400 kcal、1300 kcal、1200 kcal又は1110 kcal、好ましくは最大で1000 kcal、980 kcal、960 kcal、940 kcal又は920 kcal、好ましくは最大で810 kcal、820 kcal、830 kcal、840 kcal又は850 kcal、好ましくは最大で860 kcal、870 kcal、880 kcal、890 kcal又は900 kcal、好ましくは最大で710 kcal、720 kcal、730 kcal、740 kcal、750 kcal、760 kcal、770 kcal、780 kcal、790 kcal又は800 kcal、好ましくは最大で610 kcal、620 kcal、630 kcal、640 kcal、650 kcal、660 kcal、670 kcal、680 kcal、690 kcal又は700 kcal、好ましくは最大で510 kcal、520 kcal、530 kcal、540 kcal、550 kcal、560 kcal、570 kcal、580 kcal、590 kcal又は600 kcal、又はそれらの含まれる任意の特定の量又は範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している。

10

20

13. 経口剤形が、医薬製剤に製剤化された固体剤形である、記述1～12のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

14. 経口剤形が、固体剤形であり、かつヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体若しくはメタクリル酸コポリマー、又はそれらの組み合わせを含む、記述1～13のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

15. 経口剤形が、セルロース誘導体を含む固体剤形であり、好ましくは、式（I）の化合物とセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）が、4：1 w/w～1：5 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは3.5：1 w/w～1：4.5 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは3：1 w/w～1：4 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2.5：1 w/w～1：3.5 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2：1 w/w～1：3 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2.5：1 w/w～1：2.5 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2：1 w/w～1：2 w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは1.5：1 w/w～1：1.5 w/wの比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で、経口剤形中に存在する、記述1～14のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

16. 経口剤形が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）であるセルロース誘導体を含む、固体剤形であり、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000 mPa・s、好ましくは25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～500 mPa・s、好ましくは25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～50 mPa・sの範囲内の粘度を有する、記述1～15のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、当該セルロース誘導体は、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及びそれらの混合物から選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

40

17. 経口剤形が、メタクリル酸コポリマーを含む固体剤形であり、好ましくは、式（I）の化合物とメタクリル酸コポリマーが、4：1 w/w～1：9 w/w、好ましくは3.9：1 w/w～1：8 w/w、好ましくは3.8：1 w/w～1：7 w/w、3.7：

50

1 w / w ~ 1 : 6 w / w、好ましくは 3 : 6 : 1 w / w ~ 1 : 5 w / w、好ましくは 3 : 5 : 1 w / w ~ 1 : 4 . 5 w / w、好ましくは 3 : 1 w / w ~ 1 : 4 w / w、好ましくは 2 . 5 : 1 w / w ~ 1 : 3 . 5 w / w、好ましくは 2 : 1 w / w ~ 1 : 3 w / w、好ましくは 2 . 5 : 1 w / w ~ 1 : 2 . 5 w / w、好ましくは 2 : 1 w / w ~ 1 : 2 w / w、好ましくは 1 . 5 : 1 w / w ~ 1 : 1 . 5 w / w の比で、又は本明細書で言及される任意の 2 つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の 2 つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で、固体剤形中に存在する、記述 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

18. 経口剤形が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、及びそれらの混合物を含む群から選択されるコポリマーを含む、固体剤形である、記述 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10

19. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、製剤の総重量に対して、最大で 50 重量%、好ましくは最大で 40 重量%、好ましくは最大で 30 重量%、好ましくは最大で 25 重量%、好ましくは最大で 20 重量%、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式 (I) の化合物を含む、記述 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

20. 固体剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、製剤の総重量に対して 0 . 1 重量% ~ 50 重量% の式 (I) の化合物、製剤の総重量に対して、好ましくは 1 重量% ~ 40 重量%、より好ましくは 2 . 5 重量% ~ 30 重量%、最も好ましくは 5 重量% ~ 25 重量%、又はそこに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式 (I) の化合物を含む、記述 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

20

21. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、湿潤剤、滑剤、浸透圧剤、着色剤、可塑剤、コーティング剤、充填剤、界面活性剤、及びそれらの混合物を含む群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を更に含む、記述 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

22. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、製剤が、製剤の総重量に対して最大で 95 重量%、最大で 90 重量%、最大で 80 重量%、好ましくは最大で 70 重量%、好ましくは最大で 60 重量% の 1 つ又は 2 つ以上の賦形剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも 10 重量%、好ましくは少なくとも 20 重量%、好ましくは少なくとも 30 重量% の 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、記述 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

23. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される希釈剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で 95 重量%、好ましくは最大で 80 重量%、好ましくは最大で 75 重量% の希釈剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも 5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、好ましくは少なくとも 15 重量% の希釈剤を含む、記述 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

24. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される崩壊剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で 30 重量%、好ましくは最大で 20 重量%、好ましくは最大で 15 重量%、好ましくは最大で 10 重量% の崩壊剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも 1 重量%、好ましくは少なくとも 2 . 5 重量%、好ましくは少なくとも 5 重量%、好ましくは少なくとも 8 重量% の崩壊剤を含む、記述 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

40

25. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される結合剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で 50 重量%、好ましくは最大で 45 重量%、好ましくは最大で 40 重量%、より好ましくは最大で 35 重量% の結合剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも 5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、好ましくは少なくとも 15 重量%、より好ましくは

50

少なくとも20重量%、最も好ましくは25重量%の結合剤を含む、記述1～24のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

26. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が1つ又は2つ以上の薬学的に許容される潤滑剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で5.5重量%、好ましくは最大で3.5重量%、好ましくは最大で2重量%の潤滑剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも1.5重量%の潤滑剤を含む、記述1～25のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

27. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が1つ又は2つ以上の薬学的に許容される湿潤剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で5.5重量%、好ましくは最大で3.5重量%、好ましくは最大で2重量%の湿潤剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも1.5重量%の湿潤剤を含む、記述1～26のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

28. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が1つ又は2つ以上の薬学的に許容される滑剤を含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で10重量%、好ましくは最大で8重量%、好ましくは最大で5重量%の滑剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.1重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2重量%の滑剤を含む、記述1～27のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

29. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、製剤の顆粒内相を形成する複数の顆粒と、製剤の顆粒外相を形成する1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、記述1～28のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して少なくとも15.0重量%の顆粒内相、好ましくは少なくとも20.0重量%、好ましくは少なくとも28.0重量%、好ましくは少なくとも34.0重量%の顆粒内相を含む、記述1～29のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

31. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して最大で99.0重量%の顆粒内相、医薬製剤の重量に対して、好ましくは最大で93.0重量%、好ましくは最大で85.0重量%、好ましくは最大で80.0重量%、好ましくは最大で74.0重量%、好ましくは最大で73.0重量%、好ましくは最大で67.0重量%、好ましくは最大で63.0重量%、好ましくは最大で60.0重量%、好ましくは最大で53.0重量%の顆粒内相を含む、記述1～30のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

32. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して1.0重量%～70.0重量%の式(I)の化合物、医薬製剤の重量に対して、好ましくは2.0重量%～60.0重量%、好ましくは3.0重量%～55.0重量%、好ましくは4.0重量%～50.0重量%、好ましくは5.0重量%～45.0重量%、好ましくは5.0重量%～40.0重量%、好ましくは10.0重量%～35.0重量%、好ましくは15.0重量%～30.0重量%の式(I)の化合物を含む顆粒内相を含む。記述1から31のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

33. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、(a)医薬品有効成分(API)と、(b)メタクリル酸コポリマー、若しくはセルロース誘導体(例えば、メチルセルロース(MC: methyl cellulose)、エチルセルロース(EC: ethyl cellulose)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC: hydroxyethyl cellulose)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC: hydroxypropyl cellulose)、カルボキシメチルセルロース(CMC: carboxymethyl cellulose)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(NaCMC: sodium carboxymethyl cellulose)若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC: hydroxypropyl methylcellulose)など)、又はそれらの組み合わせと、を含む、記述1～32のいずれか一項に記載の使用のための化合物

。好ましくは、セルロース誘導体は H P M C であり、

A P I は式 (I) の化合物、好ましくは化合物 (a) である。

34. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 5 重量%~60 重量%、好ましくは 8 重量%~50 重量%、好ましくは 15 重量%~45 重量%のメタクリル酸コポリマー、セルロース誘導体、又はそれらの混合物を含む顆粒内相を含む、記述 1~33 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、セルロース誘導体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

35. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 5 重量%~60 重量%、好ましくは 10 重量%~60 重量%、好ましくは 10 重量%~50 重量%、好ましくは 15 重量%~50 重量%の充填剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~34 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10

36. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 1 重量%~10 重量%、好ましくは 1 重量%~9 重量%、好ましくは 1.7 重量%~8 重量%の崩壊剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~35 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

37. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 0.1 重量%~5 重量%、好ましくは 0.2 重量%~4.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%~4.5 重量%の滑剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~36 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

38. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 0.1 重量%~5 重量%、好ましくは 0.2 重量%~4.7 重量%、好ましくは 0.5~4.5 重量%の界面活性剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~37 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

20

39. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の総重量に対して 0.1 重量%~3 重量%、好ましくは 0.2 重量%~2.7 重量%、好ましくは 0.5~2.5 重量%の潤滑剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~28 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

40. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、

(i) 医薬製剤の重量に対して 5 重量%~45 重量%、好ましくは 5 重量%~40 重量%、好ましくは 10 重量%~35 重量%、好ましくは 15 重量%~30 重量%の式 (I) の化合物と、

30

(i i) 医薬製剤の重量に対して 5 重量%~60 重量%、好ましくは 8 重量%~50 重量%、好ましくは 15 重量%~45 重量%のメタクリル酸コポリマー又はヒドロキシプロピルメチルセルロースと、

(i i i) 医薬製剤の重量に対して 5 重量%~60 重量%、好ましくは 10 重量%~60 重量%、好ましくは 10 重量%~50 重量%、好ましくは 15 重量%~50 重量%の充填剤と、

任意に (i v) 医薬製剤の重量に対して 1 重量%~10 重量%、好ましくは 1 重量%~9 重量%、好ましくは 1.7 重量%~8 重量%の崩壊剤と、

任意に (v) 医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%~50 重量%、好ましくは 0.2 重量%~4.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%~4.5 重量%の滑剤と、

40

任意に (v i) 医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%~5 重量%、好ましくは 0.2 重量%~4.7 重量%、好ましくは 0.5~4.5 重量%の界面活性剤と、

任意に (v i i) 医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%~3 重量%、好ましくは 0.2 重量%~2.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%~2.5 重量%の潤滑剤を含む顆粒内相を含む、記述 1~39 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

41. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して少なくとも 5 重量%の顆粒外相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは少なくとも 7 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、好ましくは少なくとも 15 重量%、好ましくは少なくとも 20 重量%、好ましくは少なくとも 28 重量%、好ましくは少なくとも 34 重量%の

50

顆粒外相を含む、記述 1～40 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

42. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して最大で 74 重量%の顆粒外相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは最大で 73 重量%、好ましくは最大で 67 重量%、好ましくは最大で 63 重量%、好ましくは最大で 53 重量%、好ましくは最大で 40 重量%の顆粒外相を含む、記述 1～41 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

43. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%～5 重量%の崩壊剤、好ましくは 0.2 重量%～4.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%～3.5 重量%の崩壊剤を含む顆粒外相を含む、記述 1～42 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

44. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%～3 重量%の潤滑剤、医薬製剤の総重量に対して、好ましくは 0.2 重量%～2.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%～2.5 重量%の潤滑剤を含む顆粒外相を含む、記述 1～43 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

45. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%～55 重量%の充填剤、医薬製剤の総重量に対して好ましくは 0.2 重量%～50 重量%、好ましくは 0.3 重量%～45 重量%、好ましくは 0.4 重量%～40 重量%、好ましくは 0.5 重量%～35 重量%、好ましくは 0.6 重量%～30 重量%、好ましくは 0.7 重量%～25 重量%、好ましくは 0.8 重量%～20 重量%、好ましくは 1 重量%～15 重量%、好ましくは 1.3 重量%～12 重量%、好ましくは 2 重量%～10 重量%、好ましくは 2.5 重量%～9 重量%、好ましくは 3 重量%～8 重量%、好ましくは 4 重量%～7 重量%、好ましくは 5 重量%～6 重量%の充填剤を含む顆粒外相を含む、記述 1～44 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

46. 経口剤形が医薬製剤に製剤化されており、製剤が、

(a) 医薬製剤の重量に対して 0.1 重量%～5 重量%、医薬製剤の総重量に対して、好ましくは 0.2 重量%～4.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%～3.5 重量%、より好ましくは 1 重量%～3 重量%の崩壊剤と、

(b) 医薬製剤の重量に対して好ましくは 0.1 重量%～3.0 重量%の潤滑剤、好ましくは 0.2 重量%～2.7 重量%、好ましくは 0.5 重量%～2.5 重量%の潤滑剤と、

医薬製剤の重量に対して 1 重量%～15 重量%の充填剤、好ましくは 1.3 重量%～12 重量%、好ましくは 2.5 重量%～8 重量%、より好ましくは 3～5 重量%の充填剤と、を含む顆粒外相を含む、記述 1～45 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

47. 経口剤形が錠剤である、記述 1～46 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

48. 経口剤形が、少なくとも 0.1 mg の式 (I) の化合物、好ましくは少なくとも 0.5 mg、好ましくは少なくとも 1 mg、好ましくは少なくとも 2 mg、好ましくは少なくとも 3 mg、好ましくは少なくとも 4 mg、好ましくは少なくとも 5 mg、好ましくは少なくとも 6 mg、好ましくは少なくとも 7 mg、好ましくは少なくとも 8 mg、好ましくは少なくとも 9 mg、好ましくは少なくとも 10 mg、好ましくは少なくとも 15 mg、好ましくは少なくとも 20 mg、好ましくは少なくとも 25 mg、好ましくは少なくとも 30 mg、好ましくは少なくとも 35 mg の式 (I) の化合物を含む固体剤形、好ましくは錠剤である、記述 1～47 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

49. 経口剤形が固体剤形、好ましくは錠剤であり、錠剤が、好ましくは 0.5～1500 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 1～1400 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 2～1300 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 3～1200 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 4～1250 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 5～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 6～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 7～1300 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 8～1200 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 9～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10～950 mg の式 (I) の

10

20

30

40

50

化合物、好ましくは15～900mgの式(I)の化合物、好ましくは20～800mgの式(I)の化合物、好ましくは25～700mgの式(I)の化合物、好ましくは30～600mgの式(I)の化合物、好ましくは35～500mgの式(I)の化合物、好ましくは37～400mgの式(I)の化合物、好ましくは38～300mgの式(I)の化合物、好ましくは40～250mgの式(I)の化合物、好ましくは10～200mgの式(I)の化合物、好ましくは10～100mgの式(I)の化合物、好ましくは10～50mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式(I)の化合物を含む、記述1～48のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

50. 経口剤形の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式(I)の化合物の最大濃度(C_{max})が、少なくとも $10\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $20\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $30\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $40\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $50\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $100\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $150\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $25\mu\text{g/L} \sim 10,000\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $50\mu\text{g/L} \sim 5000\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $60\mu\text{g/L} \sim 4800\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $70\mu\text{g/L} \sim 4700\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $80\mu\text{g/L} \sim 4600\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $90\mu\text{g/L} \sim 4300\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $100\mu\text{g/L} \sim 4000\mu\text{g/L}$ 、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲となる、記述1～49のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

51. 摂食状態にあるヒトへの経口剤形の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式(I)の化合物の最大濃度(C_{max})の濃度が、少なくとも $50\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $100\mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $150\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $25\mu\text{g/L} \sim 10,000\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $50\mu\text{g/L} \sim 5000\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $70\mu\text{g/L} \sim 4800\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $80\mu\text{g/L} \sim 4700\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $90\mu\text{g/L} \sim 4600\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $100\mu\text{g/L} \sim 4300\mu\text{g/L}$ 、好ましくは $130\mu\text{g/L} \sim 4000\mu\text{g/L}$ となる、記述1～50のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

52. 経口剤形が、ヒト対象に少なくとも1日1回、例えば少なくとも1日2回、少なくとも1日3回、例えば少なくとも1日4回投与される、記述1～51のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

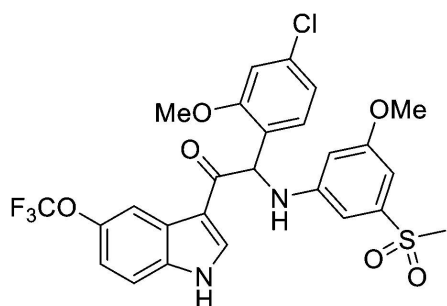
53. 経口剤形が、ヒト対象に1日1回又は1日2回投与される、記述1～52のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

54. 1日又は24時間で投与される化合物の量(日用量)が、単一の経口剤形で対象、好ましくはヒト対象に投与されるか、又は2つ、3つ若しくは4つの経口剤形で投与される、記述1～53のいずれか一項に記載の使用のための化合物。例えば、経口剤形が錠剤である場合、日用量が1つの錠剤で、又は2つ、3つ若しくは4つの錠剤で、対象に投与され得る。

55. 式(I)の化合物が、

【0076】

【化3】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは多形体である、記述1～54のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

56. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

10

投与レジメンに従って投与される、記述1～55のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い。

57. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、最大で20日、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

20

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回、少なくとも1日～最大で12か月、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はそれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

30

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述1～56のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い。

58. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、最大で20日、19日、18日、17日、16日、15日、14日、13日、12日、11日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日若しくは1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

40

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に1回、少なくとも1週間に2回若しくは少なくとも1日1回、少なくとも1日～最大で12か月、9か月、6か月、3か月、1.5か月、40日、39日、38日、37日、36日、35日、30日、28日、21日、14日、7日、5日の期間にわたって、又はそれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

50

投与レジメンに従って投与される、記述 1～57 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量 (A) の方が用量 (B) より高い。

59. 経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、好ましくは少なくとも 1 日 3 回、又は好ましくは少なくとも 1 日 4 回、少なくとも 1 日～最大で 20 日、好ましくは少なくとも 2 日～最大で 19 日、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 18 日、好ましくは少なくとも 4 日～最大で 17 日、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 16 日、好ましくは少なくとも 6 日～最大で 15 日、好ましくは少なくとも 7 日～最大で 14 日、好ましくは少なくとも 8 日～最大で 13 日、好ましくは少なくとも 9 日～最大で 12 日、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 11 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも 1 つの負荷投与期と、

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも 1 つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (B) が、少なくとも 2 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 3 回、好ましくは少なくとも 1 日に 4 回、少なくとも 1 日～最大で 12 か月、少なくとも 2 日～最大で 6 か月、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 3 か月、好ましくは少なくとも 1 日～最大で 30 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 28 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 26 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも 1 つの維持期と

を含む投与レジメンであって、

用量 (A) の方が用量 (B) より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述 1～58 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量 (A) の方が用量 (B) より高い。

60. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、50 mg～1200 mg、好ましくは 100 mg～1100 mg、好ましくは 150 mg～900 mg、好ましくは 50 mg～800 mg、好ましくは 60 mg～700 mg、好ましくは 70 mg～650 mg、好ましくは 80 mg～600 mg、好ましくは 90 mg～550 mg、好ましくは 100 mg～500 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 56～59 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

61. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、5 mg～1500 mg、好ましくは 10 mg～1400 mg、好ましくは 20 mg～1300 mg、好ましくは 25 mg～1200 mg、好ましくは 30 mg～1100 mg、好ましくは 35 mg～1000 mg、好ましくは 15 mg～1450 mg、好ましくは 15 mg～1100 mg、好ましくは 25 mg～1000 mg、好ましくは 10 mg～900 mg、好ましくは 15 mg～900 mg、好ましくは 20 mg～900 mg、好ましくは 30 mg～900 mg、好ましくは 35 mg～800 mg、好ましくは 50 mg～800 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 56～60 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

62. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、投与される、記述 56～61 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

63. 式 (I) の化合物の用量 (B) が、5 mg～1500 mg、好ましくは 25 mg～1200 mg、好ましくは 50 mg～1100 mg、好ましくは 100 mg～1000 mg、好ましくは 150 mg～900 mg、好ましくは 5 mg～500 mg、好ましくは 5 mg～450 mg、好ましくは 5 mg～400 mg、好ましくは 5 mg～350 mg、好ましくは 10 mg～300 mg、好ましくは 15 mg～250 mg、好ましくは 20 mg～230 mg、好ましくは 30 mg～250 mg、好ましくは 35 mg～200 mg、好ましくは 50 mg～450 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の

範囲内にある、記述 56～62 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

64. 式 (I) の化合物の用量 (B) が、少なくとも 2 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、投与される、記述 56～63 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量 (B) は 1 日 1 回投与される。

65. 式 (I) の化合物の用量 (B) が、少なくとも 2 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 2 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 3 回、好ましくは少なくとも 1 日に 4 回、少なくとも 1 日～最大で 12 か月、少なくとも 2 日～最大で 6 か月、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 3 か月、好ましくは少なくとも 1 日～最大で 30 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 28 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 26 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述 56～64 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

66. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、好ましくは少なくとも 1 日 3 回、又は好ましくは少なくとも 1 日 4 回、少なくとも 1 日～最大で 20 日、好ましくは少なくとも 2 日～最大で 19 日、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 18 日、好ましくは少なくとも 4 日～最大で 17 日、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 16 日、好ましくは少なくとも 6 日～最大で 15 日、好ましくは少なくとも 7 日～最大で 14 日、好ましくは少なくとも 8 日～最大で 13 日、好ましくは少なくとも 9 日～最大で 12 日、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 11 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述 56～65 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

67. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、好ましくは少なくとも 1 日 3 回、又は好ましくは少なくとも 1 日 4 回、少なくとも 1 日～最大で 20 日、好ましくは少なくとも 2 日～最大で 19 日、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 18 日、好ましくは少なくとも 4 日～最大で 17 日、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 16 日、好ましくは少なくとも 6 日～最大で 15 日、好ましくは少なくとも 7 日～最大で 14 日、好ましくは少なくとも 8 日～最大で 13 日、好ましくは少なくとも 9 日～最大で 12 日、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 11 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

式 (I) の化合物の用量 (A) が、50 mg～1200 mg、好ましくは 100 mg～1100 mg、好ましくは 150 mg～900 mg、好ましくは 50 mg～800 mg、好ましくは 60 mg～700 mg、好ましくは 70 mg～650 mg、好ましくは 80 mg～600 mg、好ましくは 90 mg～550 mg、好ましくは 100 mg～500 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 56～66 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

68. 式 (I) の化合物の用量 (A) が、少なくとも 1 日 1 回、好ましくは少なくとも 1 日 2 回、好ましくは少なくとも 1 日 3 回、又は好ましくは少なくとも 1 日 4 回、少なくとも 1 日～最大で 20 日、好ましくは少なくとも 2 日～最大で 19 日、好ましくは少なくとも 3 日～最大で 18 日、好ましくは少なくとも 4 日～最大で 17 日、好ましくは少なくとも 5 日～最大で 16 日、好ましくは少なくとも 6 日～最大で 15 日、好ましくは少なくとも 7 日～最大で 14 日、好ましくは少なくとも 8 日～最大で 13 日、好ましくは少なくとも 9 日～最大で 12 日、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 11 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

式 (I) の化合物の用量 (A) が、5 mg～1500 mg、好ましくは 10 mg～1400 mg、好ましくは 20 mg～1300 mg、好ましくは 25 mg～1200 mg、好ましくは 30 mg～1100 mg、好ましくは 35 mg～1000 mg、好ましくは 15 mg～1450 mg、好ましくは 15 mg～1100 mg、好ましくは 25 mg～1000 mg、好ましくは 10 mg～900 mg、好ましくは 15 mg～900 mg、好ましく

は 20 mg ~ 900 mg、好ましくは 30 mg ~ 900 mg、好ましくは 35 mg ~ 800 mg、好ましくは 50 mg ~ 800 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 56 ~ 67 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

69. 式 (I) の化合物の用量 (B) が、少なくとも 2 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 1 回、好ましくは少なくとも 1 週間に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 2 回、好ましくは少なくとも 1 日に 3 回、好ましくは少なくとも 1 日に 4 回、少なくとも 1 日 ~ 最大で 12 か月、少なくとも 2 日 ~ 最大で 6 か月、好ましくは少なくとも 3 日 ~ 最大で 3 か月、好ましくは少なくとも 1 日 ~ 最大で 30 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 5 日 ~ 最大で 28 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 10 日 ~ 最大で 26 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

式 (I) の化合物の用量 (B) が、5 mg ~ 1500 mg、好ましくは 25 mg ~ 1200 mg、好ましくは 50 mg ~ 1100 mg、好ましくは 100 mg ~ 1000 mg、好ましくは 150 mg ~ 900 mg、好ましくは 5 mg ~ 500 mg、好ましくは 5 mg ~ 450 mg、好ましくは 5 mg ~ 400 mg、好ましくは 5 mg ~ 350 mg、好ましくは 10 mg ~ 300 mg、好ましくは 15 mg ~ 250 mg、好ましくは 20 mg ~ 230 mg、好ましくは 30 mg ~ 250 mg、好ましくは 35 mg ~ 200 mg、好ましくは 50 mg ~ 450 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 56 ~ 68 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

70. デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための医薬製剤であって、製剤が、

a) 式 (I) の化合物と、

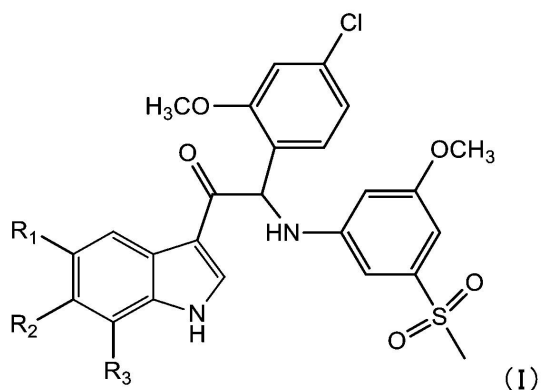
b 1) メタクリル酸コポリマー、又は

b 2) セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース (MC)、エチルセルロース (EC)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (NaCMC) 若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、又はそれらの組み合わせと、を含む、医薬製剤。好ましくは、セルロース誘導体は HPMC であり、医薬製剤は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒト対象に投与され、

式 (I) は、以下の式で表されるか、あるいは

【0077】

【化 4】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物は、

R_1 が H であり、 R_2 が F であり、 R_3 が H 又は CH_3 である化合物、

R_1 が H、 CH_3 、又は F であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が H である化合物、

R_1 が H であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が CH_3 である化合物、

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が F であり、 R_3 が H である化合物、

R_1 が CF_3 又は OCF_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H である化合物、

R_1 が OCF_3 であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が H である化合物、

R_1 がOCF₃であり、 R_2 がHであり、 R_3 がCH₃である化合物、
の群から選択される。

71. 医薬製剤が、摂食状態にあるヒト対象に経口剤形で投与され、好ましくは、摂食状態にあるヒト対象が、標準通常脂肪食、高脂肪高カロリー食、低脂肪低カロリー食、又は低脂肪高カロリー食を摂食している、記述70に記載の使用のための医薬製剤。

72. ヒト対象が、デングウイルスに感染しているか、又はデングウイルスに感染するリスクがある、記述70～71のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

73. ヒト対象が、経口剤形の投与前又は経口剤形の投与と同時に摂食状態にある、記述70又は72のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

74. 医薬製剤が、摂食状態のヒト対象に投与され、摂食状態のヒトが、医薬製剤を投与する時点の4時間未満前、好ましくは3時間未満前、好ましくは2時間未満前、好ましくは1時間未満前、好ましくは30分未満前、好ましくは15分未満前、好ましくは10分未満前に摂食しており、好ましくは医薬製剤が、最大で摂食の30分以内、好ましくは最大で摂食の25分以内に、好ましくは最大で摂食の20分以内に、好ましくは最大で摂食の15分以内に、好ましくは最大で摂食の10分以内に、好ましくは最大で摂食の5分以内に、好ましくは摂食と同時に投与される、記述70～73のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

75. 医薬製剤が経口投与される、記述70～74のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

76. 医薬製剤が午前に投与される、記述70～75のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。経口剤形は、1日の最初の食事、2回目の食事若しくは3回目の食事と同時に、又はその後に投与され得る。

77. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも0.1gの脂肪、好ましくは少なくとも0.2g、好ましくは少なくとも0.3g、好ましくは少なくとも0.4g、好ましくは少なくとも0.5g、好ましくは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1gの脂肪、好ましくは少なくとも2g、好ましくは少なくとも3g、好ましくは少なくとも4g、好ましくは少なくとも5gの脂肪、好ましくは少なくとも6gの脂肪、好ましくは少なくとも7g、好ましくは少なくとも8g、好ましくは少なくとも9g、好ましくは少なくとも10gの脂肪、好ましくは少なくとも11gの脂肪、好ましくは少なくとも12g、好ましくは少なくとも13g、好ましくは少なくとも14g、好ましくは少なくとも15gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪、好ましくは少なくとも17g、好ましくは少なくとも18g、好ましくは少なくとも19g、好ましくは少なくとも20gの脂肪、好ましくは少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪、好ましくは少なくとも26gの脂肪、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31gの脂肪、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36gの脂肪、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41gの脂肪、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46gの脂肪、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51gの脂肪、52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56gの脂肪、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む、食物を摂食している、記述70～76のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

10

20

30

40

50

78. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも0.1gの脂肪、好ましくは少なくとも0.2g、好ましくは少なくとも0.3g、好ましくは少なくとも0.4g、好ましくは少なくとも0.5g、好ましくは少なくとも0.6g、好ましくは少なくとも0.7g、好ましくは少なくとも0.8g、好ましくは少なくとも0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1gの脂肪、好ましくは少なくとも2g、好ましくは少なくとも3g、好ましくは少なくとも4g、好ましくは少なくとも5gの脂肪、好ましくは少なくとも6gの脂肪、好ましくは少なくとも7g、好ましくは少なくとも8g、好ましくは少なくとも9g、好ましくは少なくとも10gの脂肪、好ましくは少なくとも11gの脂肪、好ましくは少なくとも12g、好ましくは少なくとも13g、好ましくは少なくとも14g、好ましくは少なくとも15gの脂肪、好ましくは少なくとも16gの脂肪、好ましくは少なくとも17g、好ましくは少なくとも18g、好ましくは少なくとも19g、好ましくは少なくとも20gの脂肪、好ましくは少なくとも21gの脂肪、好ましくは少なくとも22g、好ましくは少なくとも23g、好ましくは少なくとも24g、好ましくは少なくとも25gの脂肪、好ましくは少なくとも26gの脂肪、好ましくは少なくとも27g、好ましくは少なくとも28g、好ましくは少なくとも29g、好ましくは少なくとも30gの脂肪、好ましくは少なくとも31gの脂肪、好ましくは少なくとも32g、好ましくは少なくとも33g、好ましくは少なくとも34g、好ましくは少なくとも35gの脂肪、好ましくは少なくとも36gの脂肪、好ましくは少なくとも37g、好ましくは少なくとも38g、好ましくは少なくとも39g、好ましくは少なくとも40gの脂肪、好ましくは少なくとも41gの脂肪、好ましくは少なくとも42g、好ましくは少なくとも43g、好ましくは少なくとも44g、好ましくは少なくとも45gの脂肪、好ましくは少なくとも46gの脂肪、好ましくは少なくとも47g、好ましくは少なくとも48g、好ましくは少なくとも49g、好ましくは少なくとも50gの脂肪、好ましくは少なくとも51gの脂肪、52g、好ましくは少なくとも53g、好ましくは少なくとも54g、好ましくは少なくとも55gの脂肪、好ましくは少なくとも56gの脂肪、好ましくは少なくとも57g、好ましくは少なくとも58g、好ましくは少なくとも59g、好ましくは少なくとも60gの脂肪、又はそれに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む、食物を摂食しており、

ヒトが、式Iの化合物の投与から4時間未満に、好ましくは、経口剤形を投与する時点の3時間未満前、好ましくは2時間未満前、好ましくは1時間未満前、好ましくは30分未満前、好ましくは15分未満前、好ましくは10分未満前に摂食しており、好ましくは、経口剤形が、化合物(a)などの式Iの化合物の投与から最大で摂食の30分以内に、好ましくは最大で摂食の25分以内に、好ましくは最大で摂食の20分以内に、好ましくは最大で摂食の15分以内に、好ましくは最大で摂食の10分以内に、好ましくは、最大で摂食の5分以内に投与され、好ましくは化合物(a)などの式Iの化合物、好ましくは式Iの化合物が、摂食と同時に投与される、記述70～77のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

79. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g若しくは0.9gの脂肪、好ましくは少なくとも1g、2g、3g、4g又は5gの脂肪、好ましくは少なくとも6g、7g、8g、9g又は10gの脂肪、好ましくは少なくとも11g、12g、13g、14g又は15gの脂肪、好ましくは、少なくとも16g、17g、18g、18g、19g、若しくは20gの脂肪、好ましくは、少なくとも21g、22g、23g、24g、若しくは25gの脂肪、好ましくは、少なくとも26g、27g、28g、29g、若しくは30gの脂肪、好ましくは、少なくとも31g、32g、33g、34g、若しくは35gの脂肪、好ましくは少なくとも36g、37g、38g、39g、若しくは40gの脂肪、好ましくは少なくとも41g、42g、43g、44g、若しくは45gの脂肪、好ましくは少なくとも46g、47g、48g、49g、若しくは50gの脂肪、好ましくは、少なくとも51g、52g、53g、54g、若しくは55gの脂肪、好ましくは、少なくとも56g、57g、58g、59g、若しくは60gの脂肪、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む、食物を摂食している、記述70～78のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の使用のための医薬製剤。

80. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも10kcal、好ましくは少なくとも20kcal、好ましくは少なくとも30kcal、好ましくは少なくとも40kcal、好ましくは少なくとも50kcal、好ましくは少なくとも60kcal、好ましくは少なくとも70kcal、好ましくは少なくとも80kcal、好ましくは少なくとも90kcal、好ましくは少なくとも100kcal、好ましくは少なくとも110kcal、好ましくは少なくとも120kcal、好ましくは少なくとも130kcal、好ましくは少なくとも140kcal、好ましくは少なくとも150kcal、好ましくは少なくとも160kcal、好ましくは少なくとも170kcal、好ましくは少なくとも180kcal、好ましくは少なくとも190kcal、好ましくは少なくとも200kcal、好ましくは少なくとも210kcal、好ましくは少なくとも220kcal、好ましくは少なくとも230kcal、好ましくは少なくとも240kcal、好ましくは少なくとも250kcal、好ましくは少なくとも260kcal、好ましくは少なくとも270kcal、好ましくは少なくとも280kcal、好ましくは少なくとも290kcal、好ましくは少なくとも300kcal、好ましくは少なくとも310kcal、好ましくは少なくとも320kcal、好ましくは少なくとも330kcal、好ましくは少なくとも340kcal、好ましくは少なくとも350kcal、好ましくは少なくとも360kcal、好ましくは少なくとも370kcal、好ましくは少なくとも380kcal、好ましくは少なくとも390kcal、好ましくは少なくとも400kcal、好ましくは少なくとも410kcal、好ましくは少なくとも420kcal、好ましくは少なくとも430kcal、好ましくは少なくとも440kcal、好ましくは少なくとも450kcal、好ましくは少なくとも460kcal、好ましくは少なくとも470kcal、好ましくは少なくとも480kcal、好ましくは少なくとも490kcal、好ましくは少なくとも500kcalの特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している、記述70～79のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、摂食状態にあるヒトは、最大で1500kcal、好ましくは最大で1400kcal、好ましくは最大で1300kcal、好ましくは最大で1200kcal、好ましくは最大で1110kcal、好ましくは最大で1000kcal、好ましくは最大で980kcal、好ましくは最大で960kcal、好ましくは最大で940kcal、好ましくは最大で920kcal、好ましくは最大で810kcal、好ましくは最大で820kcal、好ましくは最大で830kcal、好ましくは最大で840kcal、好ましくは最大で850kcal、好ましくは最大で860kcal、好ましくは最大で870kcal、好ましくは最大で880kcal、好ましくは最大で890kcal、好ましくは最大で900kcal、好ましくは最大で710kcal、好ましくは最大で720kcal、好ましくは最大で730kcal、好ましくは最大で740kcal、好ましくは最大で750kcal、好ましくは最大で760kcal、好ましくは最大で770kcal、好ましくは最大で780kcal、好ましくは最大で790kcal、好ましくは最大で800kcal、好ましくは最大で610kcal、好ましくは最大で620kcal、好ましくは最大で630kcal、好ましくは最大で640kcal、好ましくは最大で650kcal、好ましくは最大で660kcal、好ましくは最大で670kcal、好ましくは最大で680kcal、好ましくは最大で690kcal、好ましくは最大で700kcal、好ましくは最大で510kcal、好ましくは最大で520kcal、好ましくは最大で530kcal、好ましくは最大で540kcal、好ましくは最大で550kcal、好ましくは最大で560kcal、好ましくは最大で570kcal、好ましくは最大で580kcal、好ましくは最大で590kcal、好ましくは最大で600kcal、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している。

81. 摂食状態にあるヒトが、少なくとも10kcal、20kcal、30kcal、40kcal若しくは50kcal、好ましくは少なくとも60kcal、70kcal、80kcal、90kcal若しくは100kcal、好ましくは少なくとも110

10

20

30

40

50

kcal、120kcal、130kcal、140kcal若しくは150kcal、好ましくは少なくとも160kcal、170kcal、180kcal、190kcal若しくは200kcal、好ましくは少なくとも210kcal、220kcal、230kcal、240kcal、250kcal、260kcal、270kcal、280kcal、290kcal若しくは300kcal、好ましくは少なくとも310kcal、320kcal、330kcal、340kcal、350kcal、360kcal、370kcal、380kcal、390kcal若しくは400kcal、好ましくは少なくとも410kcal、420kcal、430kcal、440kcal、450kcal、460kcal、470kcal、480kcal、490kcal若しくは500kcal、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している、記述70～80のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、摂食状態にあるヒトは、最大で1500kcal、1400kcal、1300kcal、1200kcal又は1110kcal、好ましくは最大で1000kcal、980kcal、960kcal、940kcal又は920kcal、好ましくは最大で810kcal、820kcal、830kcal、840kcal又は850kcal、好ましくは最大で860kcal、870kcal、880kcal、890kcal又は900kcal、好ましくは最大で710kcal、720kcal、730kcal、740kcal、750kcal、760kcal、770kcal、780kcal、790kcal又は800kcal、好ましくは最大で610kcal、620kcal、630kcal、640kcal、650kcal、660kcal、670kcal、680kcal、690kcal又は700kcal、好ましくは最大で510kcal、520kcal、530kcal、540kcal、550kcal、560kcal、570kcal、580kcal、590kcal又は600kcal、又はそれらの含まれる任意の特定の量又は範囲の総エネルギー数を有する食物を摂食している。

82. 医薬製剤が、セルロース誘導体（HPMCなど）を含み、好ましくは、式（I）の化合物とヒドロキシプロピルメチルセルロースが、4：1w/w～1：5w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは3.5：1w/w～1：4.5w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは3：1w/w～1：4w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2.5：1w/w～1：3.5w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2：1w/w～1：3w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2.5：1w/w～1：2.5w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは2：1w/w～1：2w/wの式（I）の化合物：セルロース誘導体、好ましくは1.5：1w/w～1：1.5w/wの比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で、経口剤形中に存在する、記述70～81のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

83. 医薬製剤がセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・s、好ましくは、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～500mPa・s、好ましくは、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～50mPa・sの範囲内の粘度を有する、記述70～82のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、当該セルロース誘導体は、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及びそれらの混合物から選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

84. 医薬製剤がメタクリル酸コポリマーを含み、好ましくは、式（I）の化合物とメタクリル酸コポリマーが、4：1w/w～1：9w/w、好ましくは3.9：1w/w～1：8w/w、好ましくは3.8：1w/w～1：7w/w、3.7：1w/w～1：6w/w、好ましくは3：6：1w/w～1：5w/w、好ましくは3.5：1w/w～1：4.5w/w、好ましくは3：1w/w～1：4w/w、好ましくは2.5：1w/w～1：3.5w/w、好ましくは2：1w/w～1：3w/w、好ましくは2.5：1w/w

／w～1：2.5w／w、好ましくは2：1w／w～1：2w／w、好ましくは1.5：1w／w～1：1.5w／wの比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で、固体剤形中に存在する、記述70～83のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

85. 医薬製剤が、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、及びそれらの混合物を含む群から選択される、記述70～84のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

86. 医薬製剤が、製剤の総重量に対して、最大で50重量%、好ましくは最大で40重量%、好ましくは最大で30重量%、好ましくは最大で25重量%、好ましくは最大で20重量%、又はそこに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式(I)の化合物を含む、記述70～85のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

10

87. 医薬製剤が、製剤の総重量に対して0.1重量%～50重量%の式(I)の化合物、製剤の総重量に対して、好ましくは1重量%～40重量%、より好ましくは2.5重量%～30重量%、最も好ましくは5重量%～25重量%、又はそこに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式(I)の化合物を含む、記述70～86のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

88. 医薬製剤が、好ましくは崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、湿潤剤、流動促進剤、浸透圧剤、着色剤、可塑剤、コーティング、充填剤、界面活性剤、及びそれらの混合物を含む群から選択される1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を更に含む、記述70～87のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

20

89. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して、最大で95重量%、最大で90重量%、最大で80重量%の1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤、製剤の総重量に対して、好ましくは最大で70重量%、好ましくは最大で60重量%の1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、記述70～88のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

90. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の希釈剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で95重量%、好ましくは最大で80重量%、好ましくは最大で75重量%の希釈剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも15重量%の希釈剤を含む、記述70～89のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

30

91. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の崩壊剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して、最大で30重量%、好ましくは最大で20重量%、好ましくは最大で15重量%、好ましくは最大で10重量%の崩壊剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して、少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2.5重量%、好ましくは少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも8重量%の崩壊剤を含む、記述70～90のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

92. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の結合剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で50重量%、好ましくは最大で45重量%、好ましくは最大で40重量%、より好ましくは最大で35重量%の結合剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも15重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、最も好ましくは25重量%の結合剤を含む、記述70～91のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

40

93. 製剤が、1つ又は2つ以上の潤滑剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で5.5重量%、好ましくは最大で3.5重量%、好ましくは最大で2重量%の潤滑剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも1.5重量%の潤滑剤を含む、記述70～92のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

94. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の湿潤剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で5.5重量%、好ましくは最大で3.5重量%、好ましくは最大

50

で2重量%の湿潤剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも1.5重量%の湿潤剤を含む、記述70～93のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

95. 医薬製剤が、1つ又は2つ以上の滑剤を更に含み、好ましくは、製剤が、製剤の総重量に対して最大で10重量%、好ましくは最大で8重量%、好ましくは最大で5重量%の滑剤を含み、かつ／又は、製剤が、製剤の総重量に対して少なくとも0.1重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2重量%の滑剤を含む、記述70～94のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

96. 医薬製剤が、製剤の顆粒内相を形成する複数の顆粒と、製剤の顆粒外相を形成する1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、記述70～95のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

10

97. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して、少なくとも15重量%の顆粒内相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは少なくとも20重量%、好ましくは少なくとも28重量%、好ましくは少なくとも34重量%の顆粒内相を含む、記述70～96のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

98. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して、最大で99重量%の顆粒内相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは最大で93重量%、好ましくは最大で85重量%、好ましくは最大で80重量%、好ましくは最大で74重量%、好ましくは最大で73重量%、好ましくは最大で67重量%、好ましくは最大で63重量%、好ましくは最大で60重量%、好ましくは最大で53重量%の顆粒内相を含む、記述70～97のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

20

99. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して、1重量%～70重量%の式(I)の化合物、医薬製剤の総重量に対して好ましくは2重量%～60重量%、好ましくは3重量%～55重量%、好ましくは4重量%～50重量%、好ましくは5重量%～45重量%、好ましくは5重量%～40重量%、好ましくは10重量%～35重量%、好ましくは15重量%～30重量%の式(I)の化合物を含む顆粒内相を含む、記述70～98のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

100. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは8重量%～50重量%、好ましくは15重量%～45重量%のメタクリル酸コポリマー、セルロース誘導体、又はそれらの混合物を含む顆粒内相を含む、記述70～99のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、セルロース誘導体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

30

101. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは10重量%～60重量%、好ましくは10重量%～50重量%、好ましくは15重量%～50重量%の充填剤を含む顆粒内相を含む、記述70～100のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

102. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して1重量%～10重量%、好ましくは1重量%～9重量%、好ましくは1.7重量%～8重量%の崩壊剤を含む顆粒内相を含む、記述70～101のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

103. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～4.5重量%の滑剤を含む顆粒内相を含む、記述70～102のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

40

104. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5～4.5重量%の界面活性剤を含む顆粒内相を含む、記述70～103のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

105. 医薬製剤が、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～3重量%、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5～2.5重量%の潤滑剤を含む顆粒内相を含む、記述70～104のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

106. 医薬製剤が、

(i) 医薬製剤の重量に対して5重量%～45重量%、好ましくは5重量%～40重

50

量%、好ましくは10重量%～35重量%、好ましくは15重量%～30重量%の式(I)の化合物と、

(ii) 医薬製剤の重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは8重量%～50重量%、好ましくは15重量%～45重量%のメタクリル酸コポリマー又はヒドロキシプロピルメチルセルロースと、

(iii) 医薬製剤の重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは10重量%～60重量%、好ましくは10重量%～50重量%、好ましくは15重量%～50重量%の充填剤と、

任意に(iv) 医薬製剤の重量に対して1重量%～10重量%、好ましくは1重量%～9重量%、好ましくは1.7重量%～8重量%の崩壊剤と、

任意に(v) 医薬製剤の重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5～4.5重量%の滑剤と、

任意に(vi) 医薬製剤の重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5～4.5重量%の界面活性剤と、

任意に(vii) 医薬製剤の重量に対して0.1重量%～30重量%、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5重量%～2.5重量%の潤滑剤と、を含む顆粒内相を含む、記述70～105のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

107. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して少なくとも5重量%の顆粒外相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも15重量%、好ましくは少なくとも20重量%、好ましくは少なくとも28重量%、好ましくは少なくとも34重量%の顆粒外相を含む、記述70～106のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

108. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して最大で74重量%の顆粒外相、医薬製剤の総重量に対して好ましくは最大で73重量%、好ましくは最大で67重量%、好ましくは最大で63重量%、好ましくは最大で53重量%、好ましくは最大で40重量%の顆粒外相を含む、記述70～107のいずれか一項に記載の医薬製剤。

109. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して0.1重量%～5重量%の崩壊剤、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～3.5重量%の崩壊剤を含む顆粒外相を含む、記述70～108のいずれか一項に記載の医薬製剤。

110. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して0.1重量%～3重量%の潤滑剤、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5重量%～2.5重量%の潤滑剤を含む顆粒外相を含む、記述70～109のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

111. 医薬製剤が、医薬製剤の重量に対して0.1重量%～55重量%の充填剤、医薬製剤の総重量に対して好ましくは0.2重量%～50重量%、好ましくは0.3重量%～45重量%、好ましくは0.4重量%～40重量%、好ましくは0.5重量%～35重量%、好ましくは0.6重量%～30重量%、好ましくは0.7重量%～25重量%、好ましくは0.8重量%～20重量%、好ましくは1重量%～15重量%、好ましくは1.3重量%～12重量%、好ましくは2重量%～10重量%、好ましくは2.5重量%～9重量%、好ましくは3重量%～8重量%、好ましくは4重量%～7重量%、好ましくは5重量%～6重量%の充填剤を含む顆粒外相を含む、記述70～110のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

112. 医薬製剤が、

(a) 医薬製剤の重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～3.5重量%、より好ましくは1重量%～3重量%の崩壊剤と、

(b) 医薬製剤の重量に対して好ましくは0.1重量%～3.0重量%の潤滑剤、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5重量%～2.5重量%の潤滑剤と、

(c) 医薬製剤の重量に対して1重量%～15重量%の充填剤、好ましくは1.3重量%～12重量%、好ましくは2.5重量%～8重量%、より好ましくは3～5重量%の

10

20

30

40

50

充填剤と、を含む顆粒外相を含む、記述 70～111 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

113. 医薬製剤が錠剤である、記述 70～112 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

114. 医薬製剤、好ましくは錠剤が、少なくとも 0.1 mg の式 (I) の化合物、好ましくは少なくとも 0.5 mg、好ましくは少なくとも 1 mg、好ましくは少なくとも 2 mg、好ましくは少なくとも 3 mg、好ましくは少なくとも 4 mg、好ましくは少なくとも 5 mg、好ましくは少なくとも 6 mg、好ましくは少なくとも 7 mg、好ましくは少なくとも 8 mg、好ましくは少なくとも 9 mg、好ましくは少なくとも 10 mg、好ましくは少なくとも 15 mg、好ましくは少なくとも 20 mg、好ましくは少なくとも 25 mg、好ましくは少なくとも 30 mg、好ましくは少なくとも 35 mg の式 (I) の化合物を含む、記述 70～113 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

115. 医薬製剤、好ましくは錠剤が、0.5～1500 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 1～1400 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 2～1300 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 3～1200 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 40～1250 mg の式 (I) の化合物；好ましくは 5～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 6～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 7～1300 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 8～1200 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 9～1000 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10～950 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 15～900 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 20～800 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 25～700 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 30～600 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 35～500 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 37～400 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 38～300 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 40～250 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10～200 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10～100 mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10～50 mg の式 (I) の化合物、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の式 (I) の化合物を含む、記述 70～114 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

116. 医薬製剤の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式 (I) の化合物の最大濃度 (C_{max}) が、少なくとも $10 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $20 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $30 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $40 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $50 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $100 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $150 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $50 \mu\text{g/L} \sim 5000 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $60 \mu\text{g/L} \sim 4800 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $70 \mu\text{g/L} \sim 4700 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $80 \mu\text{g/L} \sim 4600 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $90 \mu\text{g/L} \sim 4300 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $100 \mu\text{g/L} \sim 4000 \mu\text{g/L}$ 、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲となる、記述 70～115 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

117. 摂食状態にあるヒトへの医薬製剤の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式 (I) の化合物の最大濃度 (C_{max}) が、少なくとも $50 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $100 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは少なくとも $150 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $50 \mu\text{g/L} \sim 5000 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $70 \mu\text{g/L} \sim 4800 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $80 \mu\text{g/L} \sim 4700 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $90 \mu\text{g/L} \sim 4600 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $100 \mu\text{g/L} \sim 4300 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは、 $130 \mu\text{g/L} \sim 4000 \mu\text{g/L}$ 、又はその中に含まれる任意の特定の量若しくは範囲となる。記述 70～116 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

118. 医薬製剤が、ヒトに少なくとも 1 日 1 回、例えば少なくとも 1 日 2 回、少なくとも 1 日 3 回、例えば少なくとも 1 日 4 回、経口投与される、記述 70～117 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

119. 医薬製剤が、ヒト対象に 1 日 1 回又は 1 日 2 回、経口投与される、記述 70～118 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

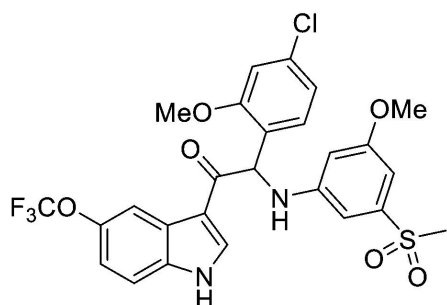
120. 製剤中に含まれ 1 日又は 24 時間で投与される化合物の量 (日用量) が、単一

の経口剤形で対象、好ましくはヒト対象に投与されるか、又は2つ、3つ若しくは4つの経口剤形で投与される、記述70～119のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。例えば、経口剤形が錠剤である場合、日用量が1つの錠剤で、又は2つ、3つ若しくは4つの錠剤で、対象に投与され得る。

121. 式(I)の化合物が、

【0078】

【化5】



10

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは多形体である、記述70～120のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

122. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

20

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述70～121のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い。

30

123. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、大部分の20日、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回、少なくとも1日～最大で12か月、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はそれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

40

を含む投与レジメンであって、

50

用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述 70～122 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高い。

124．経口剤形が、

1) 式（I）の化合物の少なくとも１つの用量（Ａ）が、少なくとも１日１回、大部分の 20 日、19 日、18 日、17 日、16 日、15 日、14 日、13 日、12 日、11 日、10 日、9 日、8 日、7 日、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日、若しくは１日の期間にわたって、又はその中に含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも１つの負荷期と、

2) 用量（Ａ）の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも１つの維持期であって、その期間中に式（I）の化合物の少なくとも１つの用量（Ｂ）が、少なくとも２週間に１回、少なくとも１週間に１回、少なくとも１週間に２回若しくは少なくとも１日１回、少なくとも１日～最大で 12 か月、9 か月、6 か月、3 か月、1.5 か月、40 日、39 日、38 日、37 日、36 日、35 日、30 日、28 日、21 日、14 日、7 日、5 日の期間にわたって、又はそれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも１つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述 70～123 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高い。

125．経口剤形が、

1) 式（I）の化合物の少なくとも１つの用量（Ａ）が、少なくとも１日１回、好ましくは１日２回、好ましくは少なくとも１日３回、又は好ましくは少なくとも１日４回、少なくとも１日～最大で 20 日、好ましくは少なくとも２日～最大で 19 日、好ましくは少なくとも３日～最大で 18 日、好ましくは少なくとも４日～最大で 17 日、好ましくは少なくとも５日～最大で 16 日、好ましくは少なくとも６日～最大で 15 日、好ましくは少なくとも７日～最大で 14 日、好ましくは少なくとも８日～最大で 13 日、好ましくは少なくとも９日～最大で 12 日、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 11 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも１つの負荷投与期と、

2) 用量（Ａ）の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも１つの維持期であって、その期間中に式（I）の化合物の少なくとも１つの用量（Ｂ）が、少なくとも２週間に１回、好ましくは少なくとも１週間に１回、好ましくは少なくとも１週間に２回、好ましくは少なくとも１日に２回、好ましくは少なくとも１日に２回、好ましくは少なくとも１日に３回、好ましくは少なくとも１日に４回、少なくとも１日～最大で 12 か月、好ましくは少なくとも２日～最大で 6 か月、好ましくは少なくとも３日～最大で 3 か月、好ましくは少なくとも１日～最大で 30 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも５日～最大で 28 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 10 日～最大で 26 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも１つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述 70～124 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量（Ａ）の方が用量（Ｂ）より高い。

126．式（I）の化合物の用量（Ａ）が、50 mg～1200 mg、好ましくは 100 mg～1100 mg、好ましくは 150 mg～900 mg、好ましくは 50 mg～800 mg、好ましくは 60 mg～700 mg、好ましくは 70 mg～650 mg、好ましくは 80 mg～600 mg、好ましくは 90 mg～550 mg、好ましくは 100 mg～500 mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述 70～125 のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

127. 式(I)の化合物の用量(A)が、5mg～1500mg、好ましくは10mg～1400mg、好ましくは20mg～1300mg、好ましくは25mg～1200mg、好ましくは30mg～1100mg、好ましくは35mg～1000mg、好ましくは15mg～1450mg、好ましくは15mg～1100mg、好ましくは25mg～1000mg、好ましくは10mg～900mg、好ましくは15mg～900mg、好ましくは20mg～900mg、好ましくは30mg～900mg、好ましくは35mg～800mg、好ましくは50mg～800mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述70～126のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

128. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、投与される、記述70～127のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

129. 式(I)の化合物の用量(B)が、5mg～1500mg、好ましくは25mg～1200mg、好ましくは50mg～1100mg、好ましくは100mg～1000mg、好ましくは150mg～900mg、好ましくは5mg～500mg、好ましくは5mg～450mg、好ましくは5mg～400mg、好ましくは5mg～350mg、好ましくは10mg～300mg、好ましくは15mg～250mg、好ましくは20mg～230mg、好ましくは30mg～250mg、好ましくは35mg～200mg、好ましくは50mg～450mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述70～128のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

130. 式(I)の化合物の用量(B)が、少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、投与される、記述70～129のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量(B)は1日1回投与される。

131. 式(I)の化合物の用量(B)が、少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日に2回、好ましくは少なくとも1日に3回、好ましくは少なくとも1日に4回、少なくとも1日～最大で12か月、少なくとも2日～最大で6か月、好ましくは少なくとも3日～最大で3か月、好ましくは少なくとも1日～最大で30日の期間にわたって、好ましくは少なくとも5日～最大で28日の期間にわたって、好ましくは少なくとも10日～最大で26日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述70～130のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

132. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、又は好ましくは少なくとも1日4回、少なくとも1日～最大で20日、好ましくは少なくとも2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述70～131のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

133. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、又は好ましくは少なくとも1日4回、少なくとも1日～最大で20日、好ましくは少なくとも2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

10

20

30

40

50

式（Ⅰ）の化合物の用量（Ａ）が、５０ｍｇ～１２００ｍｇ、好ましくは１００ｍｇ～１１００ｍｇ、好ましくは１５０ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは５０ｍｇ～８００ｍｇ、好ましくは６０ｍｇ～７００ｍｇ、好ましくは７０ｍｇ～６５０ｍｇ、好ましくは８０ｍｇ～６００ｍｇ、好ましくは９０ｍｇ～５５０ｍｇ、好ましくは１００ｍｇ～５００ｍｇ、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述７０～１３２のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

１３４．式（Ⅰ）の化合物の用量（Ａ）が、少なくとも１日１回、好ましくは少なくとも１日２回、好ましくは少なくとも１日３回、又は好ましくは少なくとも１日４回、少なくとも１日～最大で２０日、好ましくは少なくとも２日～最大で１９日、好ましくは少なくとも３日～最大で１８日、好ましくは少なくとも４日～最大で１７日、好ましくは少なくとも５日～最大で１６日、好ましくは少なくとも６日～最大で１５日、好ましくは少なくとも７日～最大で１４日、好ましくは少なくとも８日～最大で１３日、好ましくは少なくとも９日～最大で１２日、好ましくは少なくとも１０日～最大で１１日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

式（Ⅰ）の化合物の用量（Ａ）が、５ｍｇ～１５００ｍｇ、好ましくは１０ｍｇ～１４００ｍｇ、好ましくは２０ｍｇ～１３００ｍｇ、好ましくは２５ｍｇ～１２００ｍｇ、好ましくは３０ｍｇ～１１００ｍｇ、好ましくは３５ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１５ｍｇ～１４５０ｍｇ、好ましくは１５ｍｇ～１１００ｍｇ、好ましくは２５ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１０ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは１５ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは２０ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは３０ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは３５ｍｇ～８００ｍｇ、好ましくは５０ｍｇ～８００ｍｇ、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述７０～１３３のいずれか１つに記載の使用のための医薬製剤。

１３５．式（Ⅰ）の化合物の用量（Ｂ）が、少なくとも２週間に１回、好ましくは少なくとも１週間に１回、好ましくは少なくとも１週間に２回、好ましくは少なくとも１週間に２回、好ましくは少なくとも１日に２回、好ましくは少なくとも１日に３回、好ましくは少なくとも１日に４回、少なくとも１日～最大で１２か月、少なくとも２日～最大で６か月、好ましくは少なくとも３日～最大で３か月、好ましくは少なくとも１日～最大で３０日の期間にわたって、好ましくは少なくとも５日～最大で２８日の期間にわたって、好ましくは少なくとも１０日～最大で２６日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与され、

式（Ⅰ）の化合物の用量（Ｂ）が、５ｍｇ～１５００ｍｇ、好ましくは２５ｍｇ～１２００ｍｇ、好ましくは５０ｍｇ～１１００ｍｇ、好ましくは１００ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１５０ｍｇ～９００ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～４５０ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～４００ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～３５０ｍｇ、好ましくは１０ｍｇ～３００ｍｇ、好ましくは１５ｍｇ～２５０ｍｇ、好ましくは２０ｍｇ～２３０ｍｇ、好ましくは３０ｍｇ～２５０ｍｇ、好ましくは３５ｍｇ～２００ｍｇ、好ましくは５０ｍｇ～４５０ｍｇ、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の範囲内にある、記述７０～１３４のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

１３６． Dengueウイルス感染症を治療又は予防する方法であって、必要とする（Dengueウイルスに感染するリスクがあるか、又はDengueウイルスに感染している）ヒト対象に、治療有効量の記述１～６９のいずれか一項に記載の使用のための式（Ⅰ）の化合物、又は治療有効量の記述７０～１３５のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤を投与することを含み、式（Ⅰ）の化合物又は医薬製剤が、摂食状態又は絶食状態のいずれにあるヒト対象に投与され、式（Ⅰ）が、以下の式で表されるか、あるいは

【００７９】

10

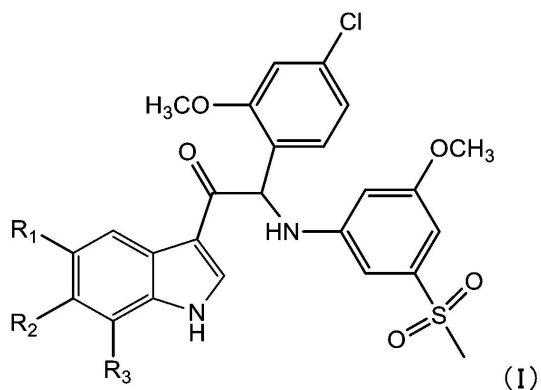
20

30

40

50

【化 6】



10

その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物が、以下：

- R₁ が H であり、R₂ が F であり、R₃ が H 又は CH₃ である化合物、
- R₁ が H、CH₃、又は F であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、
- R₁ が H であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が CH₃ である化合物、
- R₁ が CH₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H である化合物、
- R₁ が CF₃ 又は OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が H である化合物、
- R₁ が OCF₃ であり、R₂ が OCH₃ であり、R₃ が H である化合物、
- R₁ が OCF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が CH₃ である化合物、

20

の群から選択される、方法。

137. 経口剤形の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式 (I) の化合物の最大濃度 (C_{max}) が、最大で 15,000 μg/L、好ましくは最大で 12,000 μg/L、好ましくは最大で 11,000 μg/L、好ましくは最大で 10,000 μg/L、好ましくは最大で 9500 μg/L、好ましくは最大で 9000 μg/L、好ましくは最大で 8500 μg/L、好ましくは 25 μg/L ~ 15,000 μg/L、好ましくは 50 μg/L ~ 12,000 μg/L、好ましくは 60 μg/L ~ 10,000 μg/L、好ましくは 70 μg/L ~ 9500 μg/L、好ましくは 80 μg/L ~ 8500 μg/L、好ましくは 90 μg/L ~ 8000 μg/L、好ましくは 100 μg/L ~ 8000 μg/L、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲となる、記述 1 ~ 69 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

138. 経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (A) が、少なくとも 1 回、好ましくは 1 日 2 回、好ましくは 1 日 3 回、好ましくは 1 日 4 回、最大で 20 日の期間にわたって、好ましくは最大で 19 日、好ましくは最大で 18 日、好ましくは最大で 17 日、好ましくは最大で 16 日、好ましくは最大で 15 日、好ましくは最大で 14 日、好ましくは最大で 13 日、好ましくは最大で 12 日、好ましくは最大で 11 日、好ましくは最大で 10 日、好ましくは最大で 9 日、好ましくは最大で 8 日、好ましくは最大で 7 日、好ましくは最大で 6 日、好ましくは最大で 5 日、好ましくは最大で 4 日、好ましくは最大で 3 日、好ましくは最大で 2 日、好ましくは、最大で 1 日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも 1 つの負荷投与期と、

40

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも 1 つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの用量 (B) が、少なくとも 2 週間に 1 回、少なくとも 1 週間に 2 回、少なくとも 1 週間に 2 回、又は少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日の期間にわたって、好ましくは少なくとも 1 日 ~ 最大で 12 か月の期間にわたって、好ましくは最大で 9 か月、好ましくは最大で 6 か月、好ましくは最大で 3 か月、好ましくは最大で 1.5 か月、好ましくは最大で 40 日、好ましくは最大で 39 日、好ましくは最大で 38 日、好ましくは最大で 37 日、好ましくは最大で 36 日、好ましくは最大で 35 日、好ましくは最大で 30 日、好ましくは最大で 28

50

日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い、

投与レジメンに従って投与される、記述1～69又は記述137のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

139. 式(I)の化合物の用量(A)が、55mg～1200mg、好ましくは50mg～1100mg、好ましくは50mg～1000mg、好ましくは55mg～1100mg、好ましくは55mg～1000mg、好ましくは55mg～900mg、好ましくは60mg～1200mg、好ましくは60mg～1100mg、好ましくは60mg～1000mg、好ましくは60mg～800mg、好ましくは60mg～750mg、好ましくは70mg～700mg、好ましくは75mg～600mg、好ましくは85mg～550mg、好ましくは50mg～500mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲内にある、記述1～69又は記述137～138のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

140. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、好ましくは少なくとも1日4回投与される、記述1～69又は記述137～139のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

141. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、好ましくは少なくとも1日4回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で20日の期間にわたって、好ましくは少なくとも2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述1～69又は記述137～140のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

142. 式(I)の化合物の用量(B)が、5mg～1450mg、好ましくは50mg～1500mg、好ましくは10mg～1300mg、好ましくは10mg～1200mg；好ましくは20mg～1100mg、好ましくは25mg～1000mg、好ましくは25mg～900mg、好ましくは15mg～500mg、好ましくは15mg～450mg、好ましくは15mg～400mg、好ましくは15mg～350mg、好ましくは5mg～300mg、好ましくは10mg～250mg、好ましくは10mg～230mg、好ましくは25mg～250mg、好ましくは5mg～200mg、好ましくは10mg～450mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲内にある、記述1～69又は記述137～141のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

143. 式(I)の化合物の用量(B)が、少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、投与され、好ましくは、用量(B)が、1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは、最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述1～69又は記述137～142のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

1 4 4 . 経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも1つの用量 (A) が、少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも1つの用量 (B) が少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量 (A) の方が用量 (B) より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量 (A) の方が用量 (B) より高い、

投与レジメンに従って投与され、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である、記述1～69又は記述137～143のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

1 4 5 . 経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも1つの用量 (A) が、少なくとも1回、好ましくは1日2回、好ましくは1日3回、好ましくは1日4回、最大で20日の期間にわたって、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは、最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量 (A) の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式 (I) の化合物の少なくとも1つの用量 (B) が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量 (A) の方が用量 (B) より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述1～69又は記述137～144のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量 (A) の方が用量 (B) より高く、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である、記述1～69又は記述137～143のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

1 4 6 . 経口剤形が、

1) 式 (I) の化合物の少なくとも1つの用量 (A) が、少なくとも1日1回、1日2回、1日3回、又は1日4回、少なくとも1日～最大で20日、好ましくは少なくとも2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも

4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1日1回、少なくとも1日2回、少なくとも1日に3回若しくは1日4回、少なくとも1日～最大で12か月、少なくとも2日～最大で6か月、少なくとも3日～最大で3か月、少なくとも1日～最大で30日の期間にわたって、好ましくは少なくとも5日～最大で28日の期間にわたって、好ましくは少なくとも10日～最大で26日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述1～69又は記述137～145のいずれか一項に記載の使用のための化合物。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高く、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である、使用のための化合物。

147. 経口剤形の経口投与により、対象、好ましくはヒト対象の血漿中の式(I)の化合物の最大濃度(C_{max})が、最大で15,000μg/L、好ましくは最大で12,000μg/L、好ましくは最大で11,000μg/L、好ましくは最大で10,000μg/L、好ましくは最大で9500μg/L、好ましくは最大で9000μg/L、好ましくは最大で8500μg/L、好ましくは25μg/L～15,000μg/L、好ましくは50μg/L～12,000μg/L、好ましくは60μg/L～10,000μg/L、好ましくは70μg/L～9500μg/L、好ましくは80μg/L～8500μg/L、好ましくは90μg/L～8000μg/L、好ましくは100μg/L～8000μg/L、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲となる、記述70～135のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

148. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1回、好ましくは1日2回、好ましくは1日3回、好ましくは1日4回、最大で20日の期間にわたって、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは、最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最

大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述70～135又は記述147のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い。

149. 式(I)の化合物の用量(A)が、55mg～1200mg、好ましくは50mg～1100mg、好ましくは50mg～1000mg、好ましくは55mg～1100mg、好ましくは55mg～1000mg、好ましくは55mg～900mg、好ましくは60mg～1200mg、好ましくは60mg～1100mg、好ましくは60mg～1000mg、好ましくは60mg～800mg、好ましくは60mg～750mg、好ましくは70mg～700mg、好ましくは75mg～600mg、好ましくは85mg～550mg、好ましくは50mg～500mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲内にある、記述70～135又は記述147～148のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

150. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、好ましくは少なくとも1日4回投与される、記述70～135又は記述147～150のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

151. 式(I)の化合物の用量(A)が、少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、好ましくは少なくとも1日3回、好ましくは少なくとも1日4回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で20日の期間にわたって、好ましくは少なくとも2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述70～135又は記述147～150のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

152. 式(I)の化合物の用量(B)が、5mg～1450mg、好ましくは50mg～1500mg、好ましくは10mg～1300mg、好ましくは10mg～1200mg；好ましくは20mg～1100mg、好ましくは25mg～1000mg、好ましくは25mg～900mg、好ましくは15mg～500mg、好ましくは15mg～450mg、好ましくは15mg～400mg、好ましくは15mg～350mg、好ましくは5mg～300mg、好ましくは10mg～250mg、好ましくは10mg～230mg、好ましくは25mg～250mg、好ましくは5mg～200mg、好ましくは10mg～450mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲内にある、記述70～135又は記述147～151のいずれか1つに記載の使用のための医薬製剤。

153. 式(I)の化合物の用量(B)が、少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回、好ましくは少なくとも1日2回、投与され、好ましくは、用量(B)が、1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは、最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、記述70

～135又は記述147～152のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

154. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い、

投与レジメンに従って投与され、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である、記述70～135又は記述147～153のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。

155. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1回、好ましくは1日2回、好ましくは1日3回、好ましくは1日4回、最大で20日の期間にわたって、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは、最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述70～135又は記述147～154のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高く、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である。

156. 経口剤形が、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日1回、1日2回、1日3回、又は1日4回、少なくとも1日～最大で20日、好ましくは少なくとも

2日～最大で19日、好ましくは少なくとも3日～最大で18日、好ましくは少なくとも4日～最大で17日、好ましくは少なくとも5日～最大で16日、好ましくは少なくとも6日～最大で15日、好ましくは少なくとも7日～最大で14日、好ましくは少なくとも8日～最大で13日、好ましくは少なくとも9日～最大で12日、好ましくは少なくとも10日～最大で11日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1日1回、少なくとも1日2回、少なくとも1日に3回若しくは1日4回、少なくとも1日～最大で12か月、少なくとも2日～最大で6か月、少なくとも3日～最大で3か月、少なくとも1日～最大で30日の期間にわたって、好ましくは少なくとも5日～最大で28日の期間にわたって、好ましくは少なくとも10日～最大で26日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかである、

投与レジメンに従って投与される、記述70～135又は記述147～155のいずれか一項に記載の使用のための医薬製剤。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高く、

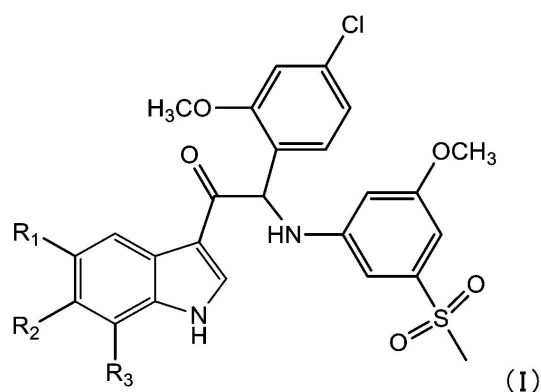
経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である。

【0080】

本発明は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式(I)の化合物を提供し、この化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式(I)が、以下の式で表されるか、あるいは

【0081】

【化7】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物は、以下：

R₁がHであり、R₂がFであり、R₃がH又はCH₃である化合物、

R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がHであり、R₂がOCH₃であり、R₃がCH₃である化合物、

R₁がCH₃であり、R₂がFであり、R₃がHである化合物、

R₁がCF₃又はOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がCH₃である化合物、

10

20

30

40

50

の群から選択される。

【0082】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体若しくはメタクリル酸コポリマー、又はそれらの組み合わせを含む医薬製剤に製剤化された固体剤形である。

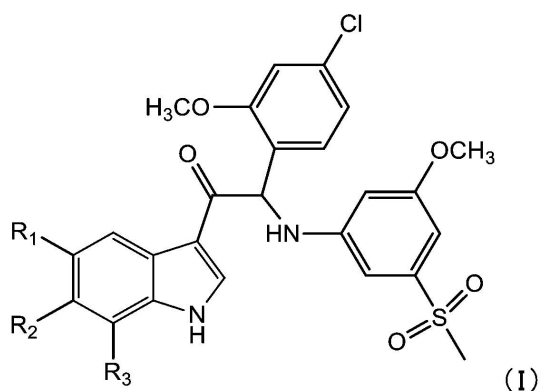
【0083】

本発明はまた、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式（I）の化合物を提供し、この化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式（I）が、以下の式で表されるか、あるいは

10

【0084】

【化8】



20

その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、化合物が、以下：

R₁がHであり、R₂がFであり、R₃がH又はCH₃である化合物、

R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がHであり、R₂がOCH₃であり、R₃がCH₃である化合物、

R₁がCH₃であり、R₂がFであり、R₃がHである化合物、

R₁がCF₃又はOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がHである化合物、

30

R₁がOCF₃であり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がCH₃である化合物、

群から選択され、

経口剤形は、

1) 式（I）の化合物の少なくとも1つの用量（A）が、少なくとも1回、好ましくは1日2回、好ましくは1日3回、好ましくは1日4回、最大で20日の期間にわたって、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは、最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

40

2) 用量（A）の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式（I）の化合物の少なくとも1つの用量（B）が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大

50

で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い、

投与レジメンに従って投与される、記述1～69又は記述137のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【0085】

10

いくつかの実施形態において、摂食状態にあるヒト対象は、標準通常脂肪食、高脂肪高カロリー食、低脂肪低カロリー食、又は低脂肪高カロリー食を摂食している。

【0086】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、デングウイルスに感染するリスクがある個体に投与される。この個体は、デング流行地域で生活しているか、又はそこに旅行している者であり得る。式(I)の化合物はまた、デングウイルスに既に感染している個体にも投与され得る。いくつかの実施形態において、ヒト対象は、デングウイルスに感染しているか、又はデングウイルスに感染するリスクがある。

【0087】

いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、絶食状態又は摂食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは対象の最大で14%、好ましくは最大で13%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められる。

20

【0088】

いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下であり、絶食状態又は摂食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは最大で14%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下である。

30

【0089】

いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、摂食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは対象の最大で14%、好ましくは最大で13%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められる。

40

【0090】

いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下であり、摂食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは最大で14%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)

50

）の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下である。いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、絶食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは対象の最大で14%、好ましくは最大で13%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められる。

【0091】

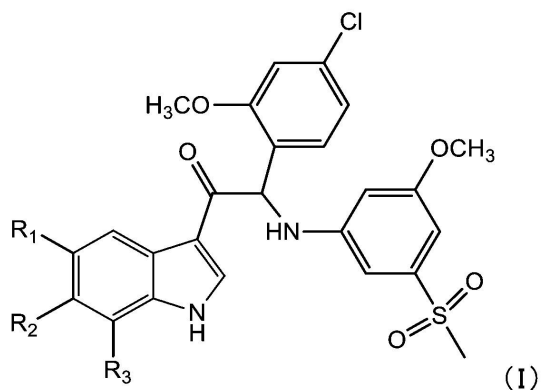
いくつかの実施形態において、絶食状態又は摂食状態にある対象、特にヒト対象の最大で30%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下であり、絶食状態にある対象の、好ましくは最大で25%、好ましくは最大で20%、好ましくは対象の最大で19%、好ましくは対象の最大で18%、好ましくは対象の最大で17%、好ましくは対象の最大で15%、好ましくは最大で14%に、式(I)の化合物、特に化合物(a)の投与に関連する治療下で発現した有害事象が認められ、この治療下で発現した有害事象は、グレード2以下である。

【0092】

本発明はまた、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式(I)の化合物を提供し、この化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式(I)が、以下の式で表されるか、あるいは

【0093】

【化9】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、当該化合物が、以下：

- R₁がHであり、R₂がFであり、R₃がH又はCH₃である化合物、
- R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、
- R₁がHであり、R₂がOCH₃であり、R₃がCH₃である化合物、
- R₁がCH₃であり、R₂がFであり、R₃がHである化合物、
- R₁がCF₃又はOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がHである化合物、
- R₁がOCF₃であり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、
- R₁がOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がCH₃である化合物、

群から選択され、

経口剤形は、

1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1回、好ましくは1日2回、好ましくは1日3回、好ましくは1日4回、最大で20日の期間にわたって、好ましくは最大で19日、好ましくは最大で18日、好ましくは最大で17日、好ましくは最大で16日、好ましくは最大で15日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で13日、好ましくは最大で12日、好ましくは最大で11日、好ましくは最大で10日、

好ましくは最大で9日、好ましくは最大で8日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で6日、好ましくは最大で5日、好ましくは最大で4日、好ましくは最大で3日、好ましくは最大で2日、好ましくは、最大で1日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの負荷投与期と、

2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始される、少なくとも1つの維持期であって、その期間中に式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも2週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも1週間に2回、又は少なくとも1日1回、少なくとも1日の期間にわたって、好ましくは少なくとも1日～最大で12か月の期間にわたって、好ましくは最大で9か月、好ましくは最大で6か月、好ましくは最大で3か月、好ましくは最大で1.5か月、好ましくは最大で40日、好ましくは最大で39日、好ましくは最大で38日、好ましくは最大で37日、好ましくは最大で36日、好ましくは最大で35日、好ましくは最大で30日、好ましくは最大で28日、好ましくは最大で21日、好ましくは最大で14日、好ましくは最大で7日、好ましくは最大で5日の期間にわたって、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲で投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、

用量(A)が用量(B)より高いか、又は低いかのいずれかであり、好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い、

投与レジメンに従って投与され、

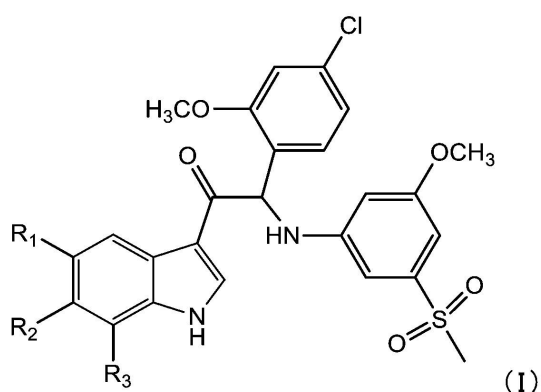
経口剤形は、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である。

【0094】

本発明はまた、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための式(I)の化合物を提供し、この化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与され、式(I)が、以下の式で表されるか、あるいは

【0095】

【化10】



その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は多形体であり、当該化合物が、以下：

R₁がHであり、R₂がFであり、R₃がH又はCH₃である化合物、

R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がHであり、R₂がOCH₃であり、R₃がCH₃である化合物、

R₁がCH₃であり、R₂がFであり、R₃がHである化合物、

R₁がCF₃又はOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がCH₃である化合物、

群から選択され、

経口剤形が、25℃、2重量%のH₂O溶液中で3～5000mPa・sの範囲内の粘度を有するセルロース誘導体であって、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及びそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されるセルロース誘導体を含む固体剤形である。

【0096】

本発明はまた、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための医薬製剤を含み、この製剤は、

11) a) 本明細書に記載される式(I)の化合物と、

b1) メタクリル酸コポリマー、又は

b2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC: hydroxypropyl methylcellulose)などのセルロース誘導体と、を含み、

この医薬製剤は、摂食状態又は絶食状態のいずれかにあるヒトに経口剤形で投与される。ヒトは、デングウイルスに感染するリスクがあるか、又は既にデングウイルスに感染している。

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明による経口剤形及び／又は医薬製剤は、本明細書に記載される式(I)の化合物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明による医薬製剤及び／又は本発明による式(I)の化合物を含む経口剤形は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療のために使用される。いくつかの実施形態において、医薬製剤及び／又は経口剤形は、1) 式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(A)が、少なくとも1日の期間にわたって少なくとも1日1回投与される、少なくとも1つの負荷期と、2) 用量(A)の投与の最終日又は負荷投与期の最終日の翌日に開始され、式(I)の化合物の少なくとも1つの用量(B)が、少なくとも1日の期間にわたって少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1日1回投与される、少なくとも1つの維持期と、

を含む投与レジメンであって、用量(A)の方が用量(B)より高いか、又は低いもののいずれかである、

投与レジメンに従って投与される。好ましくは、用量(A)の方が用量(B)より高い。

【0099】

いくつかの態様において、用量(A)又は用量(B)のいずれかが、負荷投与期又は維持期の日数全体を通して増加及び／又は減少するなど、負荷投与期又は維持期の日数全体を通して変化し得る。例えば、用量(A)又は用量(B)のいずれかが、最初の1日、好ましくは最初の2日、好ましくは最初の3日、好ましくは最初の4日、好ましくは最初の5日、好ましくは最初の6日、好ましくは最初の7日、好ましくは最初の8日、好ましくは最初の9日、好ましくは最初の10日、好ましくは最初の11日、好ましくは最初の12日、好ましくは最初の13日、好ましくは最初の14日、好ましくは最初の15日、好ましくは最初の16日、好ましくは最初の17日、好ましくは最初の18日、好ましくは最初の19日、好ましくは最初の20日、好ましくは最初の21日、好ましくは最初の22日、好ましくは最初の23日、好ましくは最初の24日、好ましくは最初の25日、好ましくは最初の26日、好ましくは最初の27日、好ましくは最初の28日、好ましくは最初の29日、好ましくは最初の30日、好ましくは最初の31日、好ましくは最初の32日、好ましくは最初の33日、好ましくは最初の34日、好ましくは最初の35日、好ましくは最初の36日、好ましくは最初の37日、好ましくは最初の38日、好ましくは最初の39日、好ましくは最初の40日、又はそれ以上にわたって変化せず、その後、同じ期の残りの日数にわたって、用量がそれより低く、及び／又は高く(例えば、隔週の用量、1週間に2回の用量、1週間に2回の用量、日用量に)なり得る。例えば、用量(A)又は用量(B)のいずれかが、最初の1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8

日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、又はそれ以上にわたって変化せず、その後、同じ期の残りの日数にわたって、用量がそれより低く、及び／又はより高く（例えば、隔週の用量、1週間に2回の用量、1週間に2回の用量、日用量に）なり得る。各期の残りの日数は、1日、好ましくは2日、好ましくは3日、好ましくは4日、好ましくは5日、好ましくは6日、好ましくは7日、好ましくは8日、好ましくは9日、好ましくは10日、好ましくは11日、好ましくは12日、好ましくは13日、好ましくは14日、好ましくは15日、好ましくは16日、好ましくは17日、好ましくは18日、好ましくは19日、好ましくは20日、好ましくは21日、好ましくは22日、好ましくは23日、好ましくは24日、好ましくは25日、好ましくは26日、好ましくは27日、好ましくは28日、好ましくは29日、好ましくは30日、好ましくは31日、好ましくは32日、好ましくは33日、好ましくは34日、好ましくは35日、好ましくは36日、好ましくは37日、好ましくは38日、好ましくは39日、好ましくは40日、好ましくは41日、好ましくは42日、好ましくは43日、好ましくは44日、好ましくは45日、好ましくは46日、好ましくは47日、好ましくは48日、好ましくは49日、好ましくは50日、好ましくは51日、好ましくは52日、好ましくは53日、好ましくは54日、好ましくは55日、好ましくは56日、好ましくは57日、好ましくは58日、好ましくは59日、好ましくは60日、又はそれ以上であり得る。各期の残りの日数は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、43日、44日、45日、46日、47日、48日、49日、50日、51日、52日、53日、54日、55日、56日、57日、58日、59日、60日、又はそれ以上であり得る。医薬製剤及び／又は経口剤形はまた、少なくとも1週間に1回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも3週間に1回、好ましくは少なくとも4週間に1回、好ましくは少なくとも1か月に1回、好ましくは少なくとも2か月に1回、好ましくは少なくとも3か月に1回、好ましくは少なくとも4か月に1回、好ましくは少なくとも5か月に1回、好ましくは少なくとも6か月に1回、好ましくは少なくとも1年に1回投与され得る。医薬製剤及び／又は経口剤形はまた、1日、好ましくは2日、好ましくは3日、好ましくは4日、好ましくは5日、好ましくは6日、好ましくは7日、好ましくは8日、好ましくは9日、好ましくは10日、好ましくは11日、好ましくは12日、好ましくは13日、好ましくは14日、好ましくは15日、好ましくは16日、好ましくは17日、好ましくは18日、好ましくは19日、好ましくは20日、好ましくは21日、好ましくは22日、好ましくは23日、好ましくは24日、好ましくは25日、好ましくは26日、好ましくは27日、好ましくは28日、好ましくは29日、好ましくは30日、好ましくは31日、好ましくは32日、好ましくは33日、好ましくは34日、好ましくは35日、好ましくは36日、好ましくは37日、好ましくは38日、好ましくは39日、好ましくは40日、好ましくは41日、好ましくは42日、好ましくは43日、好ましくは44日、好ましくは45日、好ましくは46日、好ましくは47日、好ましくは48日、好ましくは49日、好ましくは50日、好ましくは51日、好ましくは52日、好ましくは53日、好ましくは54日、好ましくは55日、好ましくは56日、好ましくは57日、好ましくは58日、好ましくは59日、好ましくは60日、又はそれ以上にわたって毎日投与され、その後、少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも1週間に2回、好ましくは少なくとも2週間に1回、好ましくは少なくとも3週間に1回、好ましくは少なくとも4週間若しくは1か月に1回、好ましくは少なくとも2か月に1回、好ましくは少なくとも3か月に1回、好ましくは少なくとも4か月に1回、好ましくは少なくとも5か月に1回、好ましくは少なくとも6か月に1回、好ましくは少なくとも1年に1回投与

10

20

30

40

50

され得る。医薬製剤又は経口剤形はまた、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、43日、44日、45日、46日、47日、48日、49日、50日、51日、52日、53日、54日、55日、56日、57日、58日、59日、60日、又はそれ以上にわたって毎日投与され、その後、少なくとも1週間に1回、少なくとも1週間に2回、少なくとも2週間に1回、少なくとも3週間に1回、少なくとも4週間又は1か月に1回、少なくとも2か月に1回、少なくとも3か月に1回、少なくとも4か月に1回、少なくとも5か月に1回、少なくとも6か月に1回、又は少なくとも1年に1回投与され得る。

10

【0100】

いくつかの実施形態において、本発明による医薬製剤は、結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) を含む。「結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor)」という用語は、製剤が対象に投与されたときに、APIの結晶化を抑制する目的で製剤に添加される賦形剤、例えば、ポリマー賦形剤を指す。結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) は、結晶形態が非晶質状態／溶解状態と比較して有意に低い場合に、APIのバイオアベイラビリティを改善するために使用され得る。結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) は、結晶化抑制剤又は安定剤と称されることもある。

20

【0101】

一実施形態において、結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) は、ポリビニルピロリドン (PVP: polyvinylpyrrolidone)、ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (PVPVA: polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer)、ポリ(メタ)アクリレートポリマー(例えば、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー)、シクロデキストリン又はシクロデキストリン誘導体(例えば、(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン (HPBCD: (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin))、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC: hydroxypropyl methylcellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、ポリエチレングリコール-ポリ酢酸ビニル-ポリビニルカプロラクタムグラフトコポリマー、ポリ(ビニルアルコール)、ポロキサマー(例えば、ポロキサマー188、ポロキサマー338、又はポロキサマー407)、及びこれらの組み合わせから選択される。

30

【0102】

一実施形態において、結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC: hydroxypropyl methylcellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、ポリエチレングリコール-ポリ酢酸ビニル-ポリビニルカプロラクタムグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン (PVP: polyvinylpyrrolidone)、及びポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (PVPVA: polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer)、並びにこれらの組み合わせから選択される。更なる実施形態において、結晶化速度抑制剤 (crystallization rate inhibitor) は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC: hydroxypropyl methylcellulose) 及びポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (PVPVA: polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer) から選択される。PVPVAは、6:4の質量比の1-ビニル-2-ピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー (PVPVA64) であり得る。

40

【0103】

ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーの名称及び略語としては、PVPVA、

50

PVP-Vac-コポリマー、及びポリ(1-ビニルピロリドン-co-酢酸ビニル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

質量比6:4の1-ビニル-2-ピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー(PVPVA64)の名称及び略語としては、コポリビドン、コポビダム、及びコポビドンが挙げられるが、これらに限定されない。市販のPVPVA64の例は、Kollidon(登録商標)VA64、Kollidon(登録商標)VA64 Fine、Luviskol VA64(登録商標)、及びPlasdone S-630(登録商標)である。

【0105】

ポリビニルピロリドンの名称及び略語としては、PVP、ポビドン、及びクロスポビドンが挙げられるが、これらに限定されない。クロスポビドンは、ビニルピロリドンの架橋ホモポリマーである。市販のPVPの例は、Plasdone(登録商標)K-12である。

10

【0106】

ヒプロメロース(HPMC)としても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシル基の一部がメチル基で置換されてメチルエーテル部分を形成し、他のものがヒドロキシプロピル基又はメトキシプロピル基で置換されてヒドロキシプロピルエーテル又はメトキシプロピルエーテル部分を形成する、無水グルコースである。

【0107】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマー(HPMC)は、Dow Chemical Co.からMethocel(登録商標)の商品名で、及びShin EtsuからMetolose(登録商標)の商品名でなど、いくつかの供給元から様々な粘度グレードで入手可能である。低粘度ポリマーの非限定的な例には、Methocel E5(登録商標)、Methocel E6(登録商標)、Methocel E-15LV(登録商標)、Methocel E50LV(登録商標)、Methocel K100LV(登録商標)及びMethocel F50LV(登録商標)があり、これらの2%水溶液は、25℃で、それぞれ約5mPas、6mPas、15mPas、50mPas、100mPas、及び50mPasの粘度を有する。中粘度HPMCの非限定的な例には、Methocel E4M(登録商標)及びMethocel K4Mがあり、これらの2%水溶液は、25℃で4,000mPasの粘度を有する。高粘度HPMCの例には、Methocel K15M(登録商標)及びMethocel K100M(登録商標)があり、これらの2%水溶液は25℃で15,000mPas及び100,000mPasの粘度を有する。

20

30

【0108】

いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、3~5000mPa・s(25℃のH₂O中2%)の範囲内の粘度を有し、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC-AS、及びそれらの混合物を含む群から選択され得る。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、3~500mPa・s(25℃のH₂O中2%)の範囲内の粘度を有し、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及びそれらの混合物を含む群から選択され得る。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、3~50mPa・s(25℃のH₂O中2%)の範囲内の粘度を有し、HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及びそれらの混合物を含む群から選択され得る。

40

【0109】

本明細書中で使用される場合、用語「メタクリル酸コポリマー」は、好ましくは、アクリル酸及び／又はメタクリル酸／エステルのコポリマー(例えば、商品名Eudragit(登録商標)で販売されている化合物)をいう。Eudragit(登録商標)は、例えば、Evonik Healthcare & Nutrition GmbH(Essen, Germany)から市販されている。

50

【0110】

様々なタイプのメタクリル酸コポリマーを使用することができ、これには、ポリ（メタクリル酸c o o -メチルメタクリレート）1：1（Eudragit（登録商標）L-100、Eudragit（登録商標）L12.5など）、ポリ（メタクリル酸c o o -メチルメタクリレート）1：2（例えば、Eudragit（登録商標）S-100、Eudragit（登録商標）S12, 5、Eudragit（登録商標）FS30D）、ポリ（メタクリル酸コo -エチルアクリレート）1：1（例えば、Eudragit（登録商標）L30D55、Eudragit（登録商標）L100-55）、ポリ（エチルアクリレート-c o o -メチルメタクリレート-c o トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.1（Eudragit（登録商標）RS30Dなど）、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.2（Eudragit（登録商標）RL30Dなど）、ポリ（アクリル酸エチルコo -メタクリル酸メチル）2：1（Eudragit（登録商標）NM 30D又はEudragit NE 30Dなど）、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、及びメタクリル酸メチルを2：1：1の比でベースとするカチオン性コポリマー（Eudragit（登録商標）E-100）、並びにそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0111】

いくつかの実施形態において、メタクリル酸コポリマーは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

20

【0112】

いくつかの実施形態において、メタクリル酸コポリマーは、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーである。好ましくは、コポリマー中のメタクリル酸対メタクリル酸メチルの比は、0.5：2～2：0.5、好ましくは0.8：1～1.2：1（例えば、1：1）である。

【0113】

いくつかの実施形態において、メタクリル酸コポリマーは、ポリ（メタクリル酸-c o o -メタクリル酸メチル）1：1（EUDRAGIT（登録商標）L100、CAS番号：25086-15-1）である。

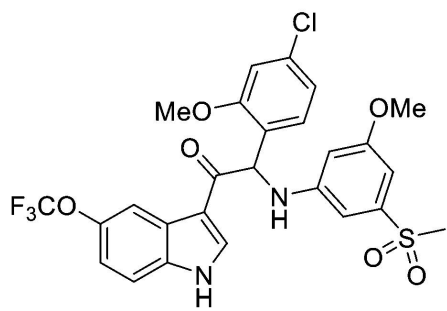
30

【0114】

いくつかの実施形態において、本発明による経口剤形及び／又は医薬製剤は、a）本明細書で上に定義される式（I）の化合物、好ましくは

【0115】

【化11】



40

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは多形体と、

b 1）メタクリル酸コポリマー、又は

b 2）ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体と、を含む。

【0116】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、製剤の総重量に対して、最大で50重量%の

50

式 (I) の化合物、製剤の総重量に対して、好ましくは最大で 40 重量%、好ましくは最大で 35 重量%、好ましくは最大で 30 重量%、好ましくは最大で 25 重量%の式 (I) の化合物を含み得る。医薬製剤は、製剤の総重量に対して、少なくとも 0.1 重量%の式 (I) の化合物、製剤の総重量に対して、好ましくは少なくとも 0.5 重量%、好ましくは少なくとも 1 重量%、好ましくは少なくとも 5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、好ましくは少なくとも 15 重量%、好ましくは少なくとも 17 重量%、好ましくは又は少なくとも 20 重量%の式 (I) の化合物を含み得る。医薬製剤は、製剤の総重量に対して、0.1 重量%~45 重量%の式 (I) の化合物、製剤の総重量に対して、好ましくは 0.5 重量%~40 重量%、好ましくは 1 重量%~40 重量%、好ましくは 5 重量%~35 重量%、好ましくは 10 重量%~35 重量%の式 (I) の化合物を含み得る。

10

【0117】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、0.1mg~3000mgの式 (I) の化合物、好ましくは 1mg~2000mg の式 (I) の化合物、好ましくは 5mg~1500mg の式 (I) の化合物、好ましくは 5~1000mg の式 (I) の化合物、好ましくは 10~1100mg の式 (I) の化合物、好ましくは 15~950mg の式 (I) の化合物、好ましくは 20~900mg の式 (I) の化合物、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含有し得る。

【0118】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、

20mg~6000mgのメタクリル酸コポリマー、好ましくは 30mg~4000mg のメタクリル酸コポリマー、好ましくは 40mg~2000mg のメタクリル酸コポリマー、好ましくは 50mg~1500mg のメタクリル酸コポリマー、好ましくは 60mg~1000mg のメタクリル酸コポリマー、好ましくは 70mg~1000mg のメタクリル酸コポリマー、好ましくは 80mg~600mg のメタクリル酸コポリマー、若しくはこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲、又は

20

20mg~6000mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 30mg~4000mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 40mg~2000mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 50mg~1500mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 60mg~1000mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 70mg~1000mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは 80mg~600mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含有し得る。

30

【0119】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、1つ又は2つ以上の希釈剤を更に含んでもよく、製剤は、20mg~7500mgの希釈剤、好ましくは 30mg~6500mg、好ましくは 40mg~4500mg、好ましくは 50mg~2500mg、好ましくは 60mg~2000mg、好ましくは 80mg~1000mg、好ましくは 90mg~550mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の希釈剤を含む。

【0120】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、1つ又は2つ以上の界面活性剤を更に含んでもよく、製剤は、0.5mg~300mgの界面活性剤、好ましくは 0.6mg~250mg、好ましくは 0.8mg~200mg、好ましくは 1mg~150mg、好ましくは 1.2mg~100mg、好ましくは 1.5mg~80mg、好ましくは 2mg~30mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の界面活性剤を含む。

40

【0121】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、1つ又は2つ以上の崩壊剤を更に含んでもよく、製剤は、3mg~900mgの崩壊剤、好ましくは 4mg~850mg、好ましくは 5mg~600mg、好ましくは 6mg~500mg、好ましくは 7mg~400mg、好ましくは 7.5mg~200mg、好ましくは 8mg~100mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の崩壊剤を含む。

50

【0122】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、1つ又は2つ以上の滑剤を更に含んでもよく、製剤は、1mg～400mgの滑剤、好ましくは2mg～350mg、好ましくは3mg～300mg、好ましくは4mg～200mg、好ましくは5mg～100mg、好ましくは6mg～50mg、好ましくは8.5mg～35mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の滑剤を含む。

【0123】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、1つ又は2つ以上の潤滑剤を更に含んでもよく、製剤は、0.5mg～200mgの潤滑剤、好ましくは1mg～150mg、好ましくは3mg～100mg、好ましくは4mg～90mg、好ましくは7mg～90mg、好ましくは8mg～80mg、好ましくは10mg～50mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の潤滑剤を含む。

10

【0124】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、

製剤の総重量に対して、最大で60重量%、好ましくは大部分の50重量%、好ましくは最大で45重量%、好ましくは最大で40重量%、好ましくは最大で35重量%のメタクリル酸コポリマー、又は

製剤の総重量に対して、最大で60重量%、好ましくは大部分の50重量%、好ましくは最大で45重量%、好ましくは最大で40重量%、好ましくは最大で35重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。

20

【0125】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、

製剤の総重量に対して、少なくとも0.2重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%のメタクリル酸コポリマー、又は

製剤の総重量に対して、少なくとも0.2重量%、好ましくは少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。

【0126】

本発明による経口剤形及び／又は医薬製剤は、

製剤の総重量に対して、0.2重量%～60重量%、好ましくは1重量%～50重量%、好ましくは5重量%～40重量%のメタクリル酸コポリマー、又は

製剤の総重量に対して、0.2重量%～60重量%、好ましくは1重量%～50重量%、好ましくは5重量%～40重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。

30

【0127】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物とメタクリル酸コポリマーは、本発明の経口剤形中及び／又は医薬製剤中に4:1w/wの比、好ましくは3.8:1w/wの比、好ましくは3.5:1w/wの比、好ましくは3.3:1w/wの比、好ましくは3:1w/wの比、好ましくは2.8:1w/wの比、好ましくは2.5:1w/wの比、好ましくは2.3:1w/wの比、好ましくは2:1w/wの比、好ましくは1.8:1w/wの比、好ましくは1.5:1w/wの比、好ましくは1:5w/wの比、好ましくは1:4.8w/wの比、好ましくは1:4.5w/wの比、好ましくは1:4.3w/wの比、好ましくは1:4w/wの比、好ましくは1:3.8w/wの比、好ましくは1:3.5w/wの比、好ましくは1:3.3w/wの比、好ましくは1:3w/wの比、好ましくは1:2.8w/wの比、好ましくは1:2.5w/wの比、好ましくは1:2.3w/wの比、好ましくは1:2w/wの比、好ましくは1:1.5w/wの比、好ましくは1:1.2w/wの比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の2つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で存在する。

40

【0128】

50

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物とヒドロキシプロピルメチルセルロースは、本発明の経口剤形中及び／又は医薬製剤中に、4 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 3 . 8 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 3 . 5 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 3 . 3 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 3 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 2 . 8 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 2 . 5 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 2 . 3 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 2 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 . 8 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 . 5 : 1 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 5 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 4 . 8 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 4 . 5 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 4 . 3 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 4 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 3 . 8 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは、1 : 3 . 5 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 3 . 3 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 3 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは、1 : 2 . 8 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは、1 : 2 . 5 w/w の比の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロース ; 好ましくは 1 : 2 . 3 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 2 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 1 . 5 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、好ましくは 1 : 1 . 2 w/w の式 (I) の化合物 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比、又は本明細書に記載の任意の 2 つの比の間に含まれる比で、又は本明細書で言及される任意の 2 つの比の間にある比の範囲若しくは部分範囲で存在する。

10

20

30

【0129】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤は、本明細書でより詳細に記載される 1 つ又は 2 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を更に含み得る。薬学的に許容される賦形剤としては、崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、浸透圧剤、着色剤、可塑剤、コーティング、充填剤、界面活性剤などが挙げられるが、これらに限定されない。更なる好適な医薬的賦形剤及びそれらの特性は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Edited by R. C. Rowe, P. J. Sheskey & P. J. Weller、第 6 版 (英国王立薬剤師会の部門である Pharmaceutical Press によって発行) に見出すことができる。

40

【0130】

本発明において有用な希釈剤 (又は充填剤) としては、微結晶セルロース (例えば、Avicel (登録商標) PH 102、Avicel (登録商標) PH 101、Ceolus UF、Ceolus KG、又は Ceolus PH)、ケイ化微結晶セルロース、ラクトース、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン (例えば、部分的又は完全にアルファ化されたトウモロコシデンプン)、糖若しくはラクトース (例えば、マンニトール、スクロースなど)、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。微結晶セルロースの非限定的な例としては、100 μ m の粒径を有する微結晶セルロース (例えば、Avicel (登録商標) PH 102) などの市販の Avicel (登録商標) シリーズが挙げられる。微結晶セルロースとしては、UF、KG、又は PH グレードの

50

市販の C e o l u s も挙げられる。希釈剤の他の非限定的な例としては、市販の P r o s o l v（登録商標）シリーズ（例えば、P r o s o l v（登録商標）S M C C 50及びS M C C H D 90）などのケイ化微結晶セルロースが挙げられる。本発明に適したラクトースとしては、ラクトース一水和物が挙げられる。医薬製剤の総重量に対する希釈剤の量は、5重量%～95重量%、好ましくは20重量%～80重量%、好ましくは25重量%～50重量%、好ましくは30重量%～48重量%、好ましくは30重量%～52重量%、好ましくは35重量%～52重量%、好ましくは40重量%～50重量%であり得る。例えば、医薬製剤中の希釈剤は、医薬製剤に対して、5重量%～95重量%、好ましくは20重量%～80重量%、好ましくは25重量%～50重量%、好ましくは30重量%～48重量%、好ましくは30重量%～52重量%、好ましくは35重量%～52重量%、好ましくは30重量%～45重量%、好ましくは32.5重量%～45重量%の組み合わせた（又は合計）濃度を有する微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、及び部分的又は完全にアルファ化されたトウモロコシデンプンを含み得る。

10

【0131】

崩壊剤は、医薬製剤の分散を促進する。本発明において有用である崩壊剤の非限定的な例としては、クロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム）、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。崩壊剤の他の例としては、クロスカルメロースナトリウム（例えば、A c - D i - S o l（登録商標））及びデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。本発明の医薬製剤は、医薬製剤の1重量%～10重量%、好ましくは5重量%～9重量%、好ましくは6重量%～8重量%、好ましくは6.5重量%～7.5重量%、好ましくは6.75重量%～7.25重量%、好ましくは3重量%～7重量%、好ましくは1重量%～7重量%、又は好ましくは1.2重量%～8.2重量%の組み合わせた（又は合計）濃度となる1つ又は2つ以上の崩壊剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して、2重量%～8重量%（例えば、2.5重量%～7.5重量%）、好ましくは3重量%～6重量%、より好ましくは4重量%～5重量%の崩壊剤（例えば、クロスポビドン）を含む。

20

【0132】

結合剤は、結合剤を希釈剤及び医薬品有効成分と混合することによって、医薬品有効成分の顆粒を作製する際に使用される薬剤を含み得る。本発明において有用な結合剤の非限定的な例としては、ポリビニルピロリドン、糖、変性セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、及びヒドロキシエチルセルロース（HEC））、並びにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。結合剤の他の例としては、ポリビニルピロリドン（PVP）が挙げられる。HPCの例としては、低粘度ポリマー、HPC-SLが挙げられる。PVPは、ポリマー組成物の粘度の有用な尺度である「K値」によって特徴付けることができる。PVPは、P o v i d o n e（登録商標）K12、P o v i d o n e（登録商標）K17、P o v i d o n e（登録商標）K25、P o v i d o n e（登録商標）K30、P o v i d o n e（登録商標）K60、及びP o v i d o n e（登録商標）K90の商品名で市販され得る（例えば、東京化成工業株式会社）。PVPの具体例としては、可溶性噴霧乾燥PVPが挙げられる。別の例としては、3,000～4,000の平均分子量を有するPVP、例えば4,000の平均分子量を有するP o v i d o n e（登録商標）K12が挙げられる。PVPは、湿潤状態又は乾燥状態のいずれかで使用することができる。本発明の医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して0.1重量%～50重量%、好ましくは0.5重量%～43重量%、好ましくは2重量%～45重量%、好ましくは5重量%～40重量%、好ましくは10重量%～35重量%、好ましくは15重量%～30重量%、好ましくは20重量%～25重量%の組み合わせた（又は合計）濃度となる、1つ又は2つ以上の結合剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の0.5重量%～2重量%（例えば、1.5重量%～2重量%又は1.75重量%～2.25重量%）の結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含む。

30

40

50

【0133】

潤滑剤は、例えば、ダイプレスからの医薬製剤の圧縮及び排出を改善するように機能する。本発明において有用な潤滑剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸（ステアリン）、水素化油、フマル酸ステアリルナトリウム、コンプリトール（ベヘン酸グリセリル）及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。一例では、潤滑剤は、フマル酸ステアリルナトリウムを含む。別の一例では、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムを含む。本発明の医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して、0.10重量%～10重量%、好ましくは0.5重量%～6重量%、好ましくは0.8重量%～3.5重量%、好ましくは1重量%～3重量%、好ましくは1.50重量%～5.5重量%、好ましくは2重量%～4重量%、又は好ましくは0.25重量%～5.25重量%の組み合わせた（又は合計）濃度となる、1つ又は2つ以上の潤滑剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、0.5重量%～5.5重量%、好ましくは1重量%～2.5重量%の潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含む。

10

【0134】

本発明の経口剤形及び／又は医薬製剤中に、1つ又は2つ以上の湿潤剤を使用することができる。本発明に適した湿潤剤は一般に、医薬製剤の溶解性を高める。湿潤剤としては、非イオン性界面活性剤及びアニオン性界面活性剤などの界面活性剤が挙げられる。本発明において有用な界面活性剤の非限定的な例としては、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸（例えば、ポリソルベート20（例えば、TWEEN 20（商標））、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Span 80（登録商標））、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（SDBS）、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム（ドキュセート）、ジオキシコール酸（dioxycholic acid）ナトリウム（DOSS）、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリスステアレート、N-ラウロイルサルコシンナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、gelucire（登録商標）44/14、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ビタミンE d-アルファトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート（TPGS）、レシチン、15MW677～692、グルタミン酸モノナトリウム一水和物、ラブラソール、PEG8カプリル酸／カプリン酸グリセリド、トランスクトール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、soluto l（登録商標）HS-15、Soluplus（登録商標）、ポリエチレングリコール／ヒドロキシステアレート、タウロコール酸、ポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンとのコポリマー（例えば、pluronic（登録商標）L61、pluronic（登録商標）F68、pluronic（登録商標）F108、及びpluronic（登録商標）F127などのpluronic（登録商標）としても公知であり市販されているポロキサマー）、飽和ポリグリコール化グリセリド（gelucirs（登録商標））、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。他の例としては、アニオン性界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム、及び、非イオン性界面活性剤であるポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンとのコポリマーが挙げられる。ポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンとのコポリマーの例としては、分子量1,800 g/molのポリオキシプロピレン及び80%のポリオキシエチレン含量を有するポロキサマー（例えば、ポロキサマー188）などのポロキサマーが挙げられる。本発明の医薬製剤は、合計濃度（又は総濃度）が医薬製剤の重量に対して、0.25重量%～10重量%、好ましくは0.25重量%～5.75重量%、好ましくは0.50重量%～5重量%、好ましくは1重量%～3重量%、又は好ましくは1.50重量%～2重量%の組み合わせた（又は合計）濃度となる、1つ又は2つ以上の湿潤剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、0.25重量%～5.00重量%（例えば、0.35重量%～4.50重量%）の湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

20

30

40

【0135】

滑剤は、最終薬物製品形態への加工中に製剤の流動特性を増強する。本発明において有用な滑剤の非限定的な例としては、二酸化ケイ素（例えば、コロイド状ヒュームドシリカ

50

、コロイド状無水シリカ）、及び／又はタルクが挙げられる。滑剤の具体例としては、コロイド状ヒュームドシリカ（例えば、Aer os i l（登録商標）200）が挙げられる。本発明の医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して、0.10重量％～10重量％、好ましくは1重量％～8重量％、好ましくは2重量％～7.5重量％、好ましくは3重量％～5重量％となる、1つ又は2つ以上の滑剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して、0.10重量％～5重量％（例えば、0.75重量％～3.25重量％）の量の滑剤を含む。他の実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の重量に対して、0.10重量％～2重量％（例えば、0.75重量％～1.5重量％）の量のヒュームドシリカを含む。

【0136】

いくつかの実施形態において、本発明による経口剤形は、医薬製剤に製剤化された固体剤形であり、好ましくは、固体剤形は錠剤である。本発明の錠剤剤形は、コーティングを更に含み得る。好適なコーティングには、フィルム形成ポリマー、例えば、セルロース誘導体（HPC（ヒドロキシプロピルセルロースなど）、HPMC（ヒドロキシプロポキシメチルセルロース）、MC（メチルセルロース）、HPMCAS（ヒドロキシプロポキシメチルセルロースアセテートスクシネート））、デキストリン、デンプン、天然ゴム（例えばアラビアゴムなど）、キサンタン、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート及びその誘導体（例えばEudragit（登録商標）など）があり、これらは、製薬分野での様々な従来の方法、例えばフィルムコーティングによって、溶液又は懸濁液として錠剤に適用され得る。存在する任意のフィルム形成ポリマーに加えて更に1つ又は2つ以上の補助剤（例えば、親水化剤、可塑剤、界面活性剤、染料、及び白色顔料（例えば、二酸化チタンなど）を含み得るコーティングは、典型的には、溶液／懸濁液として適用される。

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明による経口剤形は、製剤の顆粒内相を形成する複数の顆粒と、製剤の顆粒外相を形成する1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬製剤に製剤化されている。好ましくは、経口剤形は錠剤であり、錠剤は、顆粒内相と顆粒外相とを含む。

【0138】

本明細書で使用される場合、「顆粒内相」という用語は、顆粒とともに存在する、製剤の成分を指す。本明細書で使用される場合、「顆粒外相」という用語は、顆粒の外側にある製剤の成分を指す。

【0139】

いくつかの実施形態において、本発明による医薬製剤の顆粒内相は、医薬品有効成分と、メタクリル酸コポリマー、又はセルロース誘導体（メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）など）のうちの1つ又は組み合わせとを含む。いくつかの実施形態において、本発明による医薬製剤の顆粒内相、医薬品有効成分と、メタクリル酸コポリマー又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：hydroxypropyl methylcellulose）のうちの1つ又はそれらの組み合わせと、崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、湿潤剤、滑剤、浸透圧剤、着色剤、可塑剤、コーティング剤、充填剤及び界面活性剤から選択される1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む。

【0140】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して少なくとも15重量％、少なくとも20重量％、好ましくは少なくとも25重量％、好ましくは少なくとも28重量％、好ましくは少なくとも30重量％、好ましくは少なくとも34重量％、好ましくは少なくとも40重量％、好ましくは少なくとも45重量％、好ましくは少なくとも50重量％、好ましくは少なくとも55重量％、好ましくは少なくとも60重量％、好

10

20

30

40

50

ましくは少なくとも65重量%の顆粒内相を含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して最大で99重量%、好ましくは最大で95重量%、好ましくは最大で93重量%、好ましくは最大で90重量%、好ましくは最大で85重量%、好ましくは最大で80重量%、好ましくは最大で75重量%、好ましくは最大で74重量%、好ましくは最大で73重量%、好ましくは最大で70重量%、好ましくは最大で67重量%、好ましくは最大で63重量%、好ましくは最大で60重量%、好ましくは最大で53重量%の顆粒内相を含む。

【0141】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して、好ましくは1重量%～70重量%、好ましくは2重量%～69重量%、好ましくは3重量%～68重量%、好ましくは4重量%～67重量%、好ましくは5重量%～66重量%、好ましくは6重量%～65重量%、好ましくは10重量%～64重量%、好ましくは15重量%～60重量%、好ましくは20重量%～55重量%、好ましくは25重量%～50重量%、好ましくは30重量%～45重量%、好ましくは35～40重量%のAPIを含む、顆粒内相を含む。

10

【0142】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは7重量%～55重量%、好ましくは8重量%～50重量%、好ましくは17重量%～45重量%、好ましくは15重量%～45重量%のメタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの組み合わせを含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

20

【0143】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは10重量%～60重量%、好ましくは12重量%～60重量%、好ましくは15重量%～50重量%、好ましくは18重量%～45重量%の充填剤を含む、顆粒内相を含む。

【0144】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して1重量%～10重量%、好ましくは1重量%～9重量%、好ましくは1.7重量%～8重量%、好ましくは1.6重量%～7.5重量%、好ましくは2重量%～5重量%の崩壊剤を含む、顆粒内相を含む。

30

【0145】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～4.5重量%、好ましくは0.8重量%～4重量%、好ましくは1重量%～3.5重量%の滑剤を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0146】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～4.5重量%、好ましくは0.6重量%～4.5重量%、好ましくは0.8重量%～4.0重量%、好ましくは1重量%～3.5重量%の界面活性剤を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

40

【0147】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～3重量%、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5重量%～2.5重量%、好ましくは0.7重量%～2重量%の潤滑剤を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0148】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して少なくとも5重量%、好ましくは少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも10重量%、好ましくは少

50

なくとも15重量%、好ましくは少なくとも20重量%、好ましくは少なくとも25重量%、好ましくは少なくとも28重量%、好ましくは少なくとも30重量%、好ましくは少なくとも34重量%、好ましくは少なくとも35重量%の顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して最大で75重量%、好ましくは最大で74重量%、好ましくは最大で73重量%、好ましくは最大で70重量%、好ましくは最大で67重量%、好ましくは最大で63重量%、好ましくは最大で65重量%、好ましくは最大で60重量%、好ましくは最大で55重量%、好ましくは最大で53重量%、好ましくは最大で40重量%の顆粒外相を含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して少なくとも15重量%～最大で75重量%、好ましくは少なくとも25重量%～最大で70重量%、好ましくは少なくとも30重量%～最大で65重量%、好ましくは少なくとも35重量%～最大で60重量%、好ましくは少なくとも35重量%～最大で70重量%の顆粒外相を含む。

10

【0149】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、好ましくは少なくとも25重量%、好ましくは少なくとも28重量%、好ましくは少なくとも30重量%、好ましくは少なくとも34重量%、好ましくは少なくとも35重量%の顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して最大で99重量%、最大で93重量%、好ましくは最大で85重量%、好ましくは最大で80重量%、好ましくは最大で75重量%、好ましくは最大で74重量%、医薬製剤の総重量に対して好ましくは最大で73重量%、好ましくは最大で70重量%、好ましくは最大で67重量%、好ましくは最大で65重量%、好ましくは最大で63重量%、好ましくは最大で60重量%、好ましくは最大で55重量%、好ましくは最大で53重量%の顆粒内相を含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、医薬製剤の総重量に対して少なくとも15重量%～最大で75重量%、好ましくは少なくとも25重量%～最大で70重量%、好ましくは少なくとも30重量%～最大で65重量%、好ましくは少なくとも35重量%～最大で60重量%、好ましくは少なくとも35重量%～最大で70重量%の顆粒内相を含む。

20

【0150】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、

(i) 医薬製剤の総重量に対して、5重量%～45重量%、好ましくは10重量%～40重量%、好ましくは15重量%～35重量%のAPIと、

30

(ii) 医薬製剤の総重量に対して5重量%～60重量%、好ましくは10重量%～50重量%、好ましくは15重量%～55重量%のメタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの組み合わせと、

(iii) 医薬製剤の総重量に対して、5重量%～60重量%、好ましくは10重量%～50重量%、好ましくは15重量%～40重量%の充填剤（例えば、マンニトール、微結晶セルロース）と、

(iv) 医薬製剤の総重量に対して、1重量%～10重量%、好ましくは1.5重量%～9重量%、好ましくは1.5重量%～8重量%の崩壊剤（例えばクロスカルメロースナトリウム）と、

40

(v) 医薬製剤の総重量に対して、0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.5重量%、好ましくは0.5重量%～4重量%の滑剤（例えば、コロイド状ヒュームドシリカ）と、

(vi) 医薬製剤の総重量に対して、0.1重量%～5重量%、好ましくは0.2重量%～4.5重量%、好ましくは0.5重量%～4重量%の界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）と、

(vii) 医薬製剤の総重量に対して、0.1重量%～3重量%、好ましくは0.2重量%～2.5重量%、好ましくは0.5重量%～2重量%の潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）と、

を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

50

【0151】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～5.0重量%、好ましくは0.2重量%～4.7重量%、好ましくは0.5重量%～4.5重量%、好ましくは1重量%～3.5重量%、好ましくは1.5重量%～3重量%の崩壊剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0152】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～3重量%、好ましくは0.2重量%～2.7重量%、好ましくは0.5重量%～2.5重量%、好ましくは0.8重量%～2重量%の潤滑剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

10

【0153】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の総重量に対して0.1重量%～55重量%、好ましくは0.2重量%～50重量%、好ましくは0.3重量%～45重量%、好ましくは0.4重量%～40重量%、好ましくは0.5重量%～35重量%、好ましくは0.6重量%～30重量%、好ましくは0.7重量%～25重量%、好ましくは0.8重量%～20重量%、好ましくは1重量%～15重量%、好ましくは1.3重量%～12重量%、好ましくは2重量%～10重量%、好ましくは2.5重量%～9重量%、好ましくは3重量%～8重量%、好ましくは4重量%～7重量%、好ましくは5重量%～6重量%の充填剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0154】

20

いくつかの実施形態において、経口剤形は、

(a) 医薬製剤の総重量に対して、0.1重量%～5.0重量%、好ましくは0.2重量%～4.5重量%、好ましくは0.5重量%～3重量%の崩壊剤（例えばクロスカルメロースナトリウム）と、

(b) 医薬製剤の総重量に対して、0.1重量%～3重量%、好ましくは0.2重量%～2.5重量%、好ましくは0.5重量%～2重量%の潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）と、

(c) 医薬製剤の総重量に対して、1重量%～15重量%、好ましくは1.5重量%～10重量%、好ましくは2重量%～8重量%の充填剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）と、

30

を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明の経口剤形は、顆粒内相と顆粒外相とを含む医薬製剤に製剤化されており、製剤は、50mg～17000mgの顆粒内相、好ましくは80mg～10000mg、好ましくは100mg～5000mg、好ましくは120mg～3000mg、好ましくは150mg～2500mg、好ましくは200mg～2000mg、好ましくは250mg～1200mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の顆粒内相を含む。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明の経口剤形は、顆粒内相と顆粒外相とを含む医薬製剤に製剤化されており、製剤は、4mg～1500mgの顆粒外相、好ましくは6mg～1000mg、好ましくは8mg～500mg、好ましくは10mg～300mg、好ましくは15mg～250mg、好ましくは20mg～200mg、好ましくは30mg～100mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲の顆粒外相を含む。

40

【0157】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、1mg～2000mg、好ましくは5mg～1500mg、好ましくは5mg～1000mg、好ましくは10mg～500mg、好ましくは15mg～400mg、好ましくは20mg～350mgの式(I)の化合物、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内層を含む、医薬製剤に製剤化されている。

50

【0158】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、20mg～6000mg、好ましくは30mg～4000mg、好ましくは40mg～2000mg、好ましくは70mg～1000mgの、メタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの組み合わせのうちの1つ、又はそれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0159】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、10mg～6500mg、好ましくは12mg～5000mg、好ましくは15mg～4000mg、好ましくは15mg～2000mg、好ましくは18mg～1000mg、好ましくは18mg～500mgの希釈剤／充填剤、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、0.5mg～300mg、好ましくは0.6mg～250mg、好ましくは0.8mg～200mg、好ましくは1mg～150mg、好ましくは1.2mg～100mg、好ましくは1.5mg～80mg、好ましくは2mg～30mgの界面活性剤、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0161】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、2mg～720mg、好ましくは4mg～650mg、好ましくは5mg～400mg、好ましくは6mg～300mg、好ましくは7mg～200mg、好ましくは7.5mg～100mg、好ましくは8mg～60mgの崩壊剤、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

20

【0162】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、1mg～400mg、好ましくは2mg～350mg、好ましくは3mg～300mg、好ましくは4mg～200mg、好ましくは5mg～100mg、好ましくは6mg～50mg、好ましくは8.5mg～35mgの滑剤、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

30

【0163】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、0.3mg～90mg、好ましくは0.5mg～70mg、好ましくは0.6mg～50mg、好ましくは0.7mg～25mg、好ましくは0.8mg～10mgの潤滑剤、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0164】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、

(i) 1mg～2000mg、好ましくは5mg～1500mg、好ましくは5mg～1000mg、好ましくは10mg～500mg、好ましくは15mg～400mg、好ましくは20mg～350mgのAPI、

40

(ii) 20mg～6000mg、好ましくは30mg～4000mg、好ましくは40mg～2000mg、好ましくは70mg～1000mgの、メタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの組み合わせのうちの1つ、

(iii) 10mg～6500mg、好ましくは12mg～5000mg、好ましくは15mg～4000mg、好ましくは15mg～2000mg、好ましくは18mg～1000mg、好ましくは18mg～500mgの希釈剤／充填剤（例えば、マンニトール、微結晶セルロース）、

(iv) 2mg～720mg、好ましくは4mg～650mg、好ましくは5mg～400mg、好ましくは6mg～300mg、好ましくは7mg～200mg、好ましくは7.5mg～100mg、好ましくは8mg～60mgの崩壊剤（例えば、クロスカルメ

50

ローソナトリウム)、

(v) 1mg~400mg、好ましくは2mg~350mg、好ましくは3mg~300mg、好ましくは4mg~200mg、好ましくは5mg~100mg、好ましくは6mg~50mg、好ましくは8.5mg~35mgの滑剤(例えば、コロイド状ヒュームドシリカ)、

(vi) 0.5mg~300mg、好ましくは0.6mg~250mg、好ましくは0.8mg~200mg、好ましくは1mg~150mg、好ましくは1.2mg~100mg、好ましくは1.5mg~80mg、好ましくは2mg~30mgの界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、and

(vii) 0.3mg~90mg、好ましくは0.5mg~70mg、好ましくは0.6mg~50mg、好ましくは0.7mg~25mg、好ましくは0.8mg~10mgの潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)

を含む、とを含む顆粒内相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0165】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、0.6mg~180mg、好ましくは1mg~100mg、好ましくは2mg~80mg、好ましくは3mg~50mg、好ましくは5mg~20mgの崩壊剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0166】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、3.5mg~1100mg、好ましくは5mg~500mg、好ましくは10mg~250mg、好ましくは15mg~100mg、好ましくは25mg~90mgの希釈剤/充填剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0167】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、0.3mg~90mg、好ましくは0.5mg~70mg、好ましくは1mg~50mg、好ましくは1.5mg~20mg、好ましくは2mg~10mgの潤滑剤を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0168】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、

(a) 0.6mg~180mg、好ましくは1mg~100mg、好ましくは2mg~80mg、好ましくは3mg~50mg、好ましくは、5mg~20mgの崩壊剤(例えば、クロスカルメロースナトリウム)、

(b) 0.3mg~90mg、好ましくは0.5mg~70mg、好ましくは1mg~50mg、好ましくは1.5mg~20mg、好ましくは2mg~10mgの潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)、and

(c) 3.5mg~1100mg、好ましくは5mg~500mg、好ましくは10mg~250mg、好ましくは15mg~100mg、好ましくは、25mg~90mgの希釈剤/充填剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)と、

を含む顆粒外相を含む、医薬製剤に製剤化されている。

【0169】

当業者には、適切な薬学的に許容される賦形剤が、他の賦形剤と適合し、かつ医薬品有効成分(例えば、式(I)の化合物)と結合することも、分解を引き起こすこともないよう選択されることが容易に認識されよう。

【0170】

医薬製剤の成分に関する上記の記述のいずれも、本発明の他の態様及び実施形態のいずれにも適用できることが理解されるであろう。

【0171】

本発明は、デングウイルス感染症の予防及び/又は治療における使用のための、本明細書に記載の式(I)の化合物であって、摂食状態又は絶食状態のいずれかで投与される医薬製剤中に含まれる、化合物を提供する。好ましくは、化合物は、デングウイルスに感染するリスクがあるか、又は既にデングウイルスに感染しているヒトに投与される。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 2 】

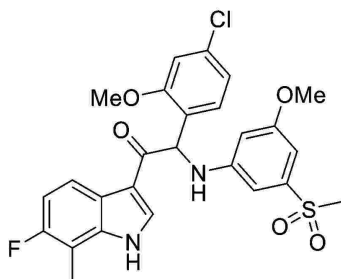
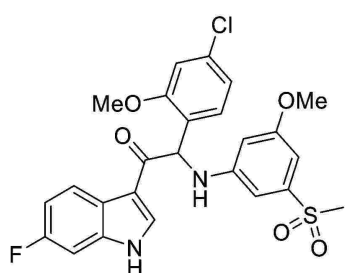
いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、医薬製剤中で非晶質形態又は溶解状態（即ち、分子分散）である。

【 0 1 7 3 】

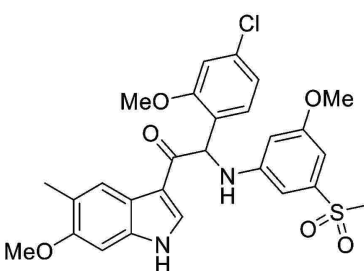
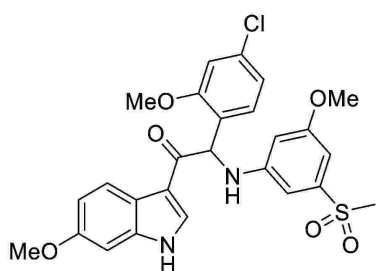
本発明の更なる実施形態において、式（I）の化合物は、

【 0 1 7 4 】

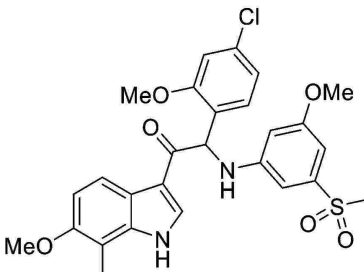
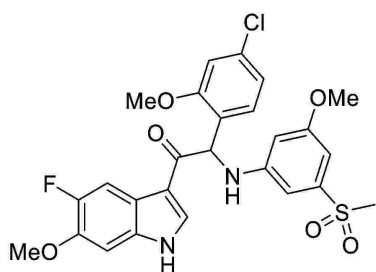
【化 1 2 】



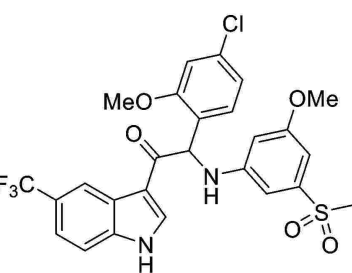
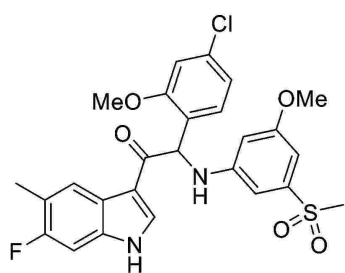
10



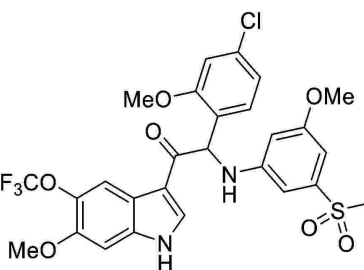
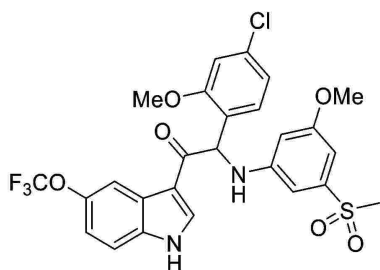
20



30



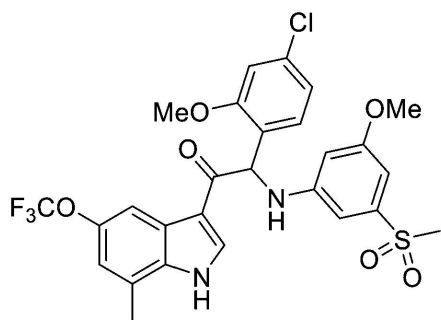
40



【 0 1 7 5 】

50

【化 1 3】



10

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは多形体である、医薬製剤からなる群から選択される。

【0176】

本発明はまた、式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは薬学的に許容される塩形態も含む。

【0177】

本発明はまた、非晶質状態又は溶解状態（即ち、分子分散）の式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは薬学的に許容される塩形態も含む。

【0178】

特に、本明細書に記載の医薬製剤を調製するためのプロセスにおける出発材料は、式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩形態であり、本明細書で定められる最終的な医薬製剤又は固体剤形は、非晶質形態又は溶解状態の式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは薬学的に許容される塩形態である。

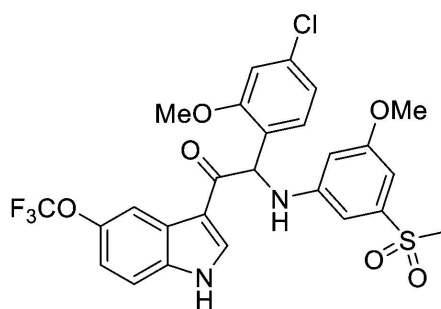
20

【0179】

好ましい実施形態において、式（I）の化合物は、

【0180】

【化 1 4】



化合物(a)

30

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは多形体である。

【0181】

式（I）の化合物は、化合物（a）、又はその溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩形態であり得る。式（I）の化合物は、化合物（a）又はその薬学的に許容される塩形態であり得る。式（I）の化合物は、溶媒和形態、例えば一水和物である、化合物（a）であり得る。式（I）の化合物は、有機溶媒と水で溶媒和された化合物（a）、例えば溶媒和物及び水和水物であり得る。好ましくは、式（I）の化合物は化合物（a）である。好ましくは、式（I）の化合物は、化合物（a）の（+）-エナンチオマーである。好ましくは、式（I）の化合物は、化合物（a）の（S）-エナンチオマーである。好ましくは、式（I）の化合物は、無水形態の化合物（a）である。好ましくは、式（I）の化合物は、非晶質形態の化合物（a）である。好ましくは、式（I）の化合物は、非晶質形態又は溶解状態の化合物（a）又はその薬学的に許容される塩形態である。好ましくは、式（I

40

50

）の化合物は、非晶質形態又は溶解状態の化合物（a）である。好ましくは、式（I）の化合物は、非晶質形態の化合物（a）の（S）-エナンチオマーである。好ましくは、式（I）の化合物は、無水形態の化合物（a）の（S）-エナンチオマーである。

【0182】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、エナンチオマー9Aであり、ここで、

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 3.09（s，3H）3.73（s，3H）3.99（s，3H）6.26（d，J=7.9Hz，1H）6.55-6.62（m，2H）6.91（t，J=1.5Hz，1H）6.98（dd，J=8.4，2.0Hz，1H）7.07（d，J=7.9Hz，1H）7.13（d，J=2.0Hz，1H）7.21（dd，J=8.8，1.8Hz，1H）7.36（d，J=8.4Hz，1H）7.59（d，J=8.8Hz，1H）8.07（d，J=0.9Hz，1H）8.55（s，1H）12.29（br s，1H）。

10

【0183】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、エナンチオマー9Bであり、ここで、

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 3.09（s，3H）3.73（s，3H）3.99（s，3H）6.26（d，J=7.9Hz，1H）6.56-6.62（m，2H）6.92（t，J=2.0Hz，1H）6.98（dd，J=8.1，2.0Hz，1H）7.07（d，J=7.9Hz，1H）7.13（d，J=2.0Hz，1H）7.22（dd，J=8.8，1.8Hz，1H）7.36（d，J=8.4Hz，1H）7.59（d，J=8.8Hz，1H）8.07（d，J=0.9Hz，1H）8.55（s，1H）12.30（br s，1H）。

20

【0184】

式（I）の化合物は、国際公開第2016/180696号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示される手順に従って合成することができる。

【0185】

本発明で使用するための式（I）の化合物は、以下に記載され、以下のスキーム及び実施例に例示される、一般的な合成方法に従って合成することができる。スキームは例示であるため、本発明は、これらのスキーム及び実施例に記載される化学反応及び条件によって限定されるものとして解釈されるべきではない。これらの実施例の標的化合物に類似する化合物は、同様の経路に従って製造され得る。本開示の化合物は、本明細書に記載のように、医薬品として有用である。スキーム及び実施例で用いられる様々な出発物質は、市販されているか、又は十分に当業者の技能の範囲内である方法によって調製することができる。

30

【0186】

一般式（I）の化合物の合成は、スキーム1に概説される通りに実施することができる。2-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）酢酸（II）は、例えば塩化チオニルのような塩素化剤を用いて、対応する2-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）アセチルクロリド（III）に変換することができる。酸塩化物IIIと一般式IVの置換インドールのフリーデル・クラフツ反応を、例えばCH₂Cl₂又は1，2-ジクロロエタンなどの適切な溶媒中で、例えばEt₂AlCl又はTiCl₄などのルイス酸試薬を使用し、典型的には（排他的ではないが）冷却を含む適切な反応条件下で実施して、一般式Vの3-アシル化インドールを得ることができる。一般式Vの化合物のカルボニル部分へのα位のアニリン部分の導入を、例えばTHF（テトラヒドロフラン）などの適切な溶媒中で、例えばフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミドなどの試薬でVを臭素化して一般式VIの化合物を得、次いで、例えばCH₃CNなどの適切な溶媒中で、典型的には、例えばTEA又はDIPEAなどの塩基を使用し、一般式VIの化合物と3-メトキシ-5-（メチルスルホニル）アニリン（VII）とを反応させることを含む、反応シーケンスを遂行して、一般式Iの化合物をラセミ混合物として得ることができる。一般式（I）の化

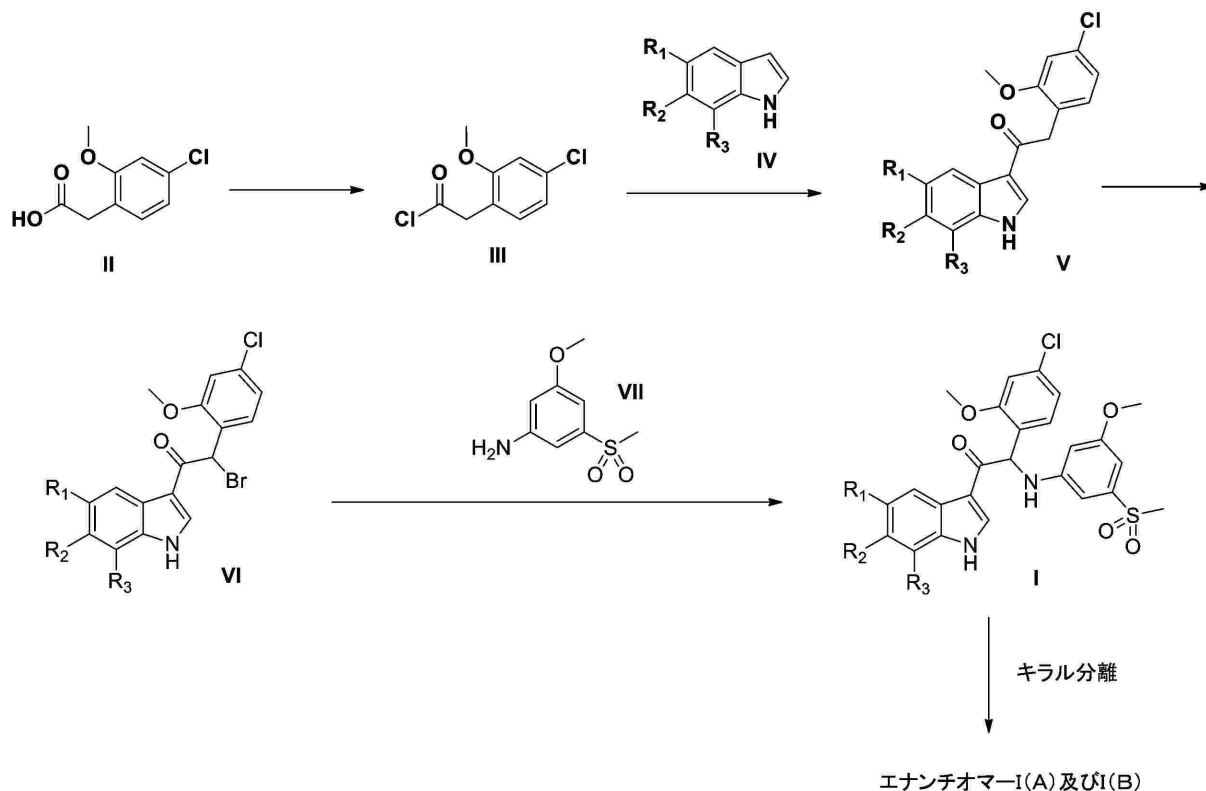
40

50

化合物のキラル分離を、例えば、キラルクロマトグラフィーによって実施して、一般式（I）のエナンチオマーA及びエナンチオマーBを得ることができる。

【0187】

【化15】



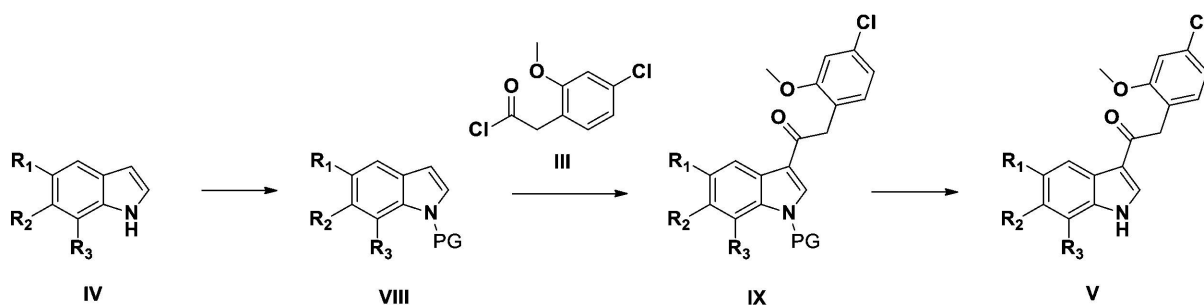
スキーム1

【0188】

いくつかの場合において、フリーデル・クラフツ合成アプローチによる一般式Vの中間体の合成は、スキーム2に概説されるように、フリーデル・クラフツ反応工程中にインドール-Nに保護基（PG）が存在することによって利益が得られる。この目的のために、一般式IVの置換インドールを、まず、例えば塩化トシルのような試薬を用いて、塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下で、例えば一般式VIIのN-トシル化中間体（PG=Ts）のような一般式VIIのN-保護中間体に変換することができる。一般式IVの置換インドールと酸塩化物VIIとのフリーデル・クラフツ反応は、適切な溶媒中（例えばCH₂Cl₂又は1,2-ジクロロエタン）で、ルイス酸試薬（例えばEt₂AlCl又はTiCl₄）を使用して、典型的には（排他的ではないが）冷却を含む適切な反応条件下で実施することができこれにより一般式IXの3-アシル化N-保護インドールが得られる。一般式IXの中間体のインドール-N保護基PGの除去は、溶媒混合物（例えばTHF／水）中、適切な反応温度で、例えばLiOH（PG=Tsの場合）のような試薬を用いて行うことができ、これにより一般式Vの3-アシル化インドールが得られる。

【0189】

【化 1 6】



10

スキーム2

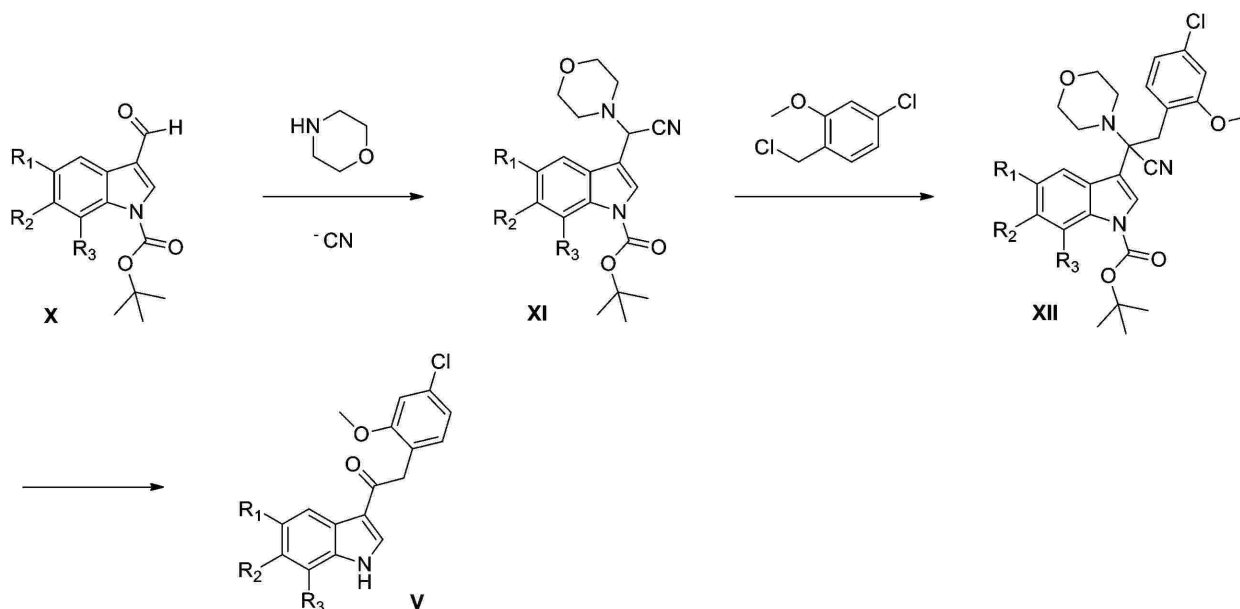
【0190】

別のアプローチとして、一般式 V の中間体をスキーム 3 に概説されるように調製することもできる。つまり、一般式 X の N-Boc 保護置換インドール-3-カルバルデヒドを、例えばシアン化ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムなどの試薬の存在下、例えば水と水混合性有機溶媒（例えばジオキサンなど）との混合物などの適切な溶媒中で、モルホリンと反応させることによって、対応するストレッカー型の一般式 XI の中間体に変換することができる。4-クロロ-2-メトキシベンジルクロリドによる一般式 XI の化合物のアルキル化を、例えばヘキサメチルジシラザンカリウムなどの塩基の存在下、例えば D M F などの適切な溶媒中で遂行して、一般式 XII の化合物を得ることができる。一般式 XII の化合物を、例えば、適切な水性酸性加水分解条件（例えば、高温で塩酸水溶液で処理）に供すると、一般式 V の中間体が得られる。

20

【0191】

【化 1 7】



30

40

スキーム3

【0192】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 (a)、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは多形体である。

【0193】

本発明はまた、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供し、この化合物は、本明細書に記載の固体剤形として投与される医薬製剤に含まれる。

50

【0194】

剤形は、経口剤形（例えば、経口投与のためのカプセル）であり得る。代替的に、経口剤形は、経腸剤形であり得る。代替的に、固体剤形は錠剤であり得る。

【0195】

本明細書に記載される固体剤形（例えば、錠剤）は、0.1mg～3000mgの式（I）の化合物、好ましくは1mg～2000mgの式（I）の化合物、好ましくは5mg～1500mgの式（I）の化合物、好ましくは5mg～1000mgの式（I）の化合物、好ましくは10mg～1100mgの式（I）の化合物、好ましくは15mg～950mgの式（I）の化合物、好ましくは20mg～900mgの式（I）の化合物、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含有し得る。

10

【0196】

本明細書に記載される固体剤形（例えば、錠剤）は、0.5mg～2000mgの式（I）の化合物、又はこれに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含有し得る。

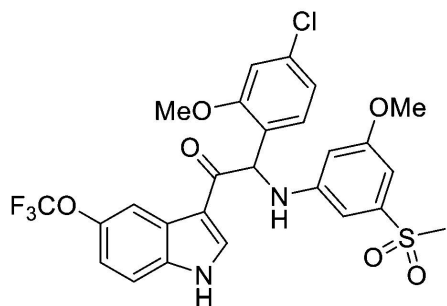
【0197】

いくつかの実施形態において、固体剤形は、0.5mg～1800mg、好ましくは1mg～1600mg、好ましくは2mg～1500mg、好ましくは3mg～1450mg、好ましくは3mg～1300mg、好ましくは4mg～1200mg、好ましくは5mg～1100mg、好ましくは6mg～1000mg、好ましくは6mg～900mg、好ましくは7mg～800mg、好ましくは8mg～700mg、好ましくは9mg～600mg、好ましくは10mg～500mg、好ましくは11mg～400mg、好ましくは12mg～300mg、好ましくは13mg～200mg、好ましくは14mg～100mg、好ましくは15mg～50mg、又はこれらに含まれる任意の特定の量若しくは範囲を含み得るものであり、好ましくは、式（I）の化合物は、以下に示す化合物（a）

20

【0198】

【化18】



化合物(a)

30

である。

【0199】

好ましくは、式（I）の化合物は、化合物（a）の（+）-エナンチオマー、好ましくは化合物（a）の（S）-エナンチオマーである。

【0200】

固体剤形は、少なくとも2mg、好ましくは少なくとも10mg、好ましくは少なくとも15mg、好ましくは少なくとも20mg、好ましくは少なくとも30mg、好ましくは少なくとも40mgの化合物（a）を含み得る。

40

【0201】

特定の一実施形態において、固体剤形は、錠剤であって、

a) 式（I）の化合物と、

b1) メタクリル酸コポリマー、又は

b2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC: hydroxypropyl methylcellulose）などのセルロース誘導体と、を含む、錠剤である。

【0202】

50

特定の一実施形態において、固体剤形は、錠剤であって、

a) 式 (I) の化合物と、

b 1) メタクリル酸コポリマー、又は

b 2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC: hydroxypropyl methylcellulose) などのセルロース誘導体と、を含む、錠剤である。

c) 崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、湿潤剤、滑剤、浸透圧剤、着色剤、可塑剤、コーティング、充填剤、及び界面活性剤から選択される1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤。

【0203】

特定の一実施形態において、固体剤形は、本発明の医薬製剤を含む錠剤である。

10

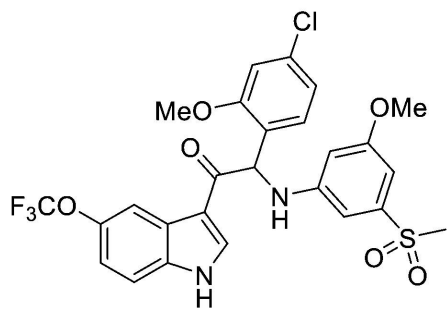
【0204】

一実施形態において、固体剤形は、医薬製剤であって、少なくとも5mgの式 (I) の化合物、好ましくは少なくとも10mg、好ましくは少なくとも15mg、好ましくは少なくとも20mg、好ましくは少なくとも25mg、好ましくは少なくとも30mg、好ましくは少なくとも35mg、好ましくは少なくとも40mgの式 (I) の化合物を含み、好ましくは、式 (I) の化合物が、

【0205】

【化19】

20



又はその薬学的に許容される塩形態である、医薬製剤を含む。

【0206】

経口投与には、固体剤形は特に、少なくとも1mgの式 (I) の化合物、好ましくは少なくとも10mg、好ましくは少なくとも15mg、好ましくは少なくとも20mg、好ましくは少なくとも25mg、好ましくは少なくとも30mg、好ましくは少なくとも40mg、特に15mg~2500mgの式 (I) の化合物を含有する、錠剤の形態で提供される。

30

【0207】

固体剤形に関する上の記載はいずれも、本発明の他の態様及び実施形態のいずれにも適用され得ることが理解されるであろう。

【0208】

有利な点として、式 (I) の化合物は、単一の日用量で投与してもよく、又は1日当たりの総投与量を1日当たり2つ、3つ、4つ、又は5つに分割した用量で投与してもよい。

40

【0209】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、摂食状態又は絶食状態のいずれかで投与される。

【0210】

経口剤形に関する上の記載はいずれも、本発明の他の態様及び実施形態のいずれにも適用され得ることが理解されるであろう。

【0211】

本発明はまた、本明細書に記載の医薬製剤を調製するためのプロセスであって、

a) 式 (I) の化合物を溶媒に溶解させて溶液を形成する工程と、

50

b) メタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの組み合わせを、工程 a) で形成された溶液と混合し、それによって混合物を得る工程と、

c) 混合物を噴霧乾燥して、固体分散体を得る工程と、

d) 任意選択的に、固体分散体を、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とブレンドする工程と、を含み、

を含み、本明細書に記載の医薬製剤を得る、プロセスも提供する。

【0212】

本明細書で使用される場合、「固体分散体」という用語は、固体マトリックス中のAPI（例えば、式(I)の化合物)の分散体であって、マトリックスが小分子若しくはポリマー、又はそれらの組み合わせを含む、分散体を意味する。

10

【0213】

本発明による医薬製剤は、マトリックスがポリマーである固体分散体を含み、このポリマーは、メタクリル酸コポリマー、又はメチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(NaCMC)若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などのセルロース誘導体、又はそれらの組み合わせから選択される。好ましくは、セルロース誘導体はHPMCである。

20

【0214】

本発明はまた、本明細書に記載の固体剤形を調製するためのプロセスであって、

a) 式(I)の化合物を溶媒に溶解させて溶液を形成する工程と、

b) メタクリル酸コポリマー、又はメチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(NaCMC)若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、又はそれらの組み合わせを、工程 a) で形成された溶液と混合し、それによって混合物を得て、任意選択的に更に混合物を攪拌する工程と、

c) 混合物を噴霧乾燥して、固体分散体を得る工程と、

d) 任意選択的に、固体分散体を薬学的に許容される1種又は2種以上の賦形剤とブレンドする工程であって、例えば、薬学的に許容される賦形剤は、充填剤、界面活性剤、崩壊剤、滑剤、潤滑剤及びそれらの混合物を含む群から選択することができる、工程と、

30

e) ブレンドを錠剤に圧縮する工程と、を含み、

を含み、本明細書に記載の固体剤形を提供する。

【0215】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される固体剤形を調製するためのプロセスは、

a) 式(I)の化合物を溶媒に溶解させて溶液を形成する工程と、

b) メタクリル酸コポリマー若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの組み合わせを、工程 a) で形成された溶液と混合し、それによって混合物を得て、任意選択的に更に混合物を攪拌する工程と、

40

c) 混合物を噴霧乾燥して、固体分散体を得る工程と、

d) 固体分散体を、少なくとも1つの充填剤、少なくとも1つの界面活性剤、少なくとも1つの崩壊剤、少なくとも1つの滑剤及び少なくとも1つの潤滑剤とブレンドする工程と、

e) ブレンドを造粒する工程と、

f) 工程 e) で得られた混合物を、少なくとも1つの崩壊剤、充填剤及び少なくとも1つの潤滑剤とブレンドする工程と、

g) ブレンドを錠剤に圧縮する工程と、

を含み、本明細書に記載の固体剤形を提供する。

50

【0216】

いくつかの実施形態において、固体分散体は、ホットメルト押出成形を使用して得ることができる。いくつかの実施形態において、ブレンドを造粒する工程は、ローラー圧縮機を使用して、又はスラッシングによって行われる。

【0217】

本発明の別の態様は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のための包装された医薬製剤を提供し、この医薬製剤は、摂食状態又は絶食状態のいずれか、好ましくは摂食状態にあるヒト対象に経口剤形で投与され、かつこの医薬製剤は、ブリスターフィルムに密封された本明細書に記載の任意の製剤（例えば、錠剤）であり、ブリスターフィルムは、1つ又は2つ以上の医薬製剤（例えば、錠剤）を保持するように構成された製剤保持層と、保持層を覆って医薬製剤を保持層内に密封するように構成された密封層とを含み、封止層は、アルミニウム箔と乾燥剤材料とを含む。本明細書で使用される場合、「乾燥剤材料」という用語は、乾燥剤として有用な任意の吸湿性物質を指す。乾燥剤材料の例としては、シリカ（例えば、シリカゲル）、活性炭、硫酸カルシウム、塩化カルシウム、及びゼオライト材料が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0218】

いくつかの実施形態において、保持層は、1つ又は2つ以上のチャンバを備え、各チャンバは、1つ又は2つ以上の医薬製剤（例えば、本明細書に記載される任意の医薬製剤（例えば、1つ又は2つ以上の錠剤））を保持するように構成され、各チャンバは、密封層によって密封される。いくつかの実施形態において、保持層は、透明又は不透明材料（例えば、透明又は不透明ポリエチレン材料）を含む。いくつかの実施形態において、密封層は、保持層及び保持層に設けられた任意のチャンバに完全に重なる。

20

【0219】

本発明に有用な市販のブリスターフィルムの例としては、Amcor plcから入手可能なDessiflex Plus及びDessiflex Ultraが挙げられる。いくつかの実施形態において、包装された医薬製剤は、ブリスターフィルムに密封された1つ又は2つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1～4、2～10、又は1～10個）の錠剤からなり、ブリスターフィルムは1枚のカードを含む。本発明の医薬製剤の安定性及び貯蔵寿命は、乾燥剤材料を欠く密封層を有するブリスターフィルム（例えば、Aclar 400ブリスターフィルム）中に医薬製剤を包装することと比較して、密封層が乾燥剤材料を含む本発明のブリスターフィルム包装を使用することで改善される。

30

【0220】

本発明の別の態様は、デングウイルス感染症の予防及び／又は治療における使用のためのキットを提供し、このキットは、摂食状態又は絶食状態のいずれか、好ましくは摂食状態にあるヒト対象に経口剤形で投与され、かつ本明細書に記載の任意の包装された医薬製剤などの包装された医薬製剤と、包装された医薬製剤の投与のための説明書と、を含む。

【0221】

固体剤形及びその調製のためのプロセスに関する上記の考察のいずれも、本明細書に記載の予防及び／又は治療の方法の任意の実施形態に適用され得ることが理解されるであろう。

40

【0222】

本発明は更に、最も好ましくはヒト対象において、デングウイルス複製の阻害によって影響を受ける疾患、症候群、病状を治療、改善、及び／又は予防するための方法を包含する。

【0223】

この方法は、本明細書に記載のいずれかの投与レジメンに従って、治療有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物、例えば化合物（a）、又は式（I）の化合物を含む医薬製剤及び／若しくは固体剤形などを対象に投与することを含む。対象は、デングウイルスに感染するリスクがあるか、又はデングウイルスに感染している。

50

【0224】

本発明の一実施形態は、必要とするヒト対象においてデングウイルス感染症を予防する方法であって、本明細書に記載のいずれかの投与レジメンに従って、本明細書に記載の化合物(a)などの式(I)の化合物を含む治療有効量の医薬製剤及び／又は固体剤形を対象に投与することを含み、対象が摂食状態にある、方法に関する。

【0225】

本発明の一実施形態は、必要とするヒト対象においてデングウイルス感染症を治療する方法であって、本明細書に記載のいずれかの投与レジメンに従って、本明細書に記載の化合物(a)などの式(I)の化合物を含む治療有効量の医薬製剤及び／又は固体剤形を対象に投与することを含み、対象が摂食状態にある、方法に関する。

10

【0226】

本発明は更に、好ましくはヒト対象における、デングウイルス感染症の治療又は予防に十分な、本明細書に記載の式(I)の化合物、特に化合物(a)の血漿中レベルをもたらす方法を包含する。この方法は、対象、好ましくはヒト対象に、治療有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物、特に化合物(a)、又は式(I)の化合物、特に化合物(a)を含む医薬製剤及び／若しくは固体剤形を、本明細書に記載のいずれかの投与レジメンに従って投与することを含む。対象は、デングウイルスに感染するリスクがあるか、又はデングウイルスに感染している。

【0227】

好ましくは、本明細書に記載の方法及び使用において対象、好ましくはヒト対象に投与される式(I)の化合物、特に化合物(a)の量は、投与時間間隔中にデングを治療又は予防するのに十分な式(I)の化合物の血漿中レベルを対象にもたらすのに安全又は有効である。

20

【0228】

本発明の別の実施形態において、本明細書に記載される医薬製剤又は経口剤形は、1つ又は2つ以上の他の薬剤と組み合わせて、より具体的には他の抗ウイルス剤と組み合わせて、使用され得る。

【0229】

本発明の前述の実施形態に対する変形は、依然として本発明の範囲内にありながら行うことができることが理解されよう。本明細書に開示された各特徴は、特に明記しない限り、同じ、同等、又は同様の目的を果たす代替的な特徴によって置き換えられてもよい。したがって、特に明記しない限り、開示された各特徴は、一般的な一連の同等又は類似の特徴の一例にすぎない。

30

【0230】

経口投与用の液体剤形としては、これらに限定されるものではないが、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水若しくは他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド）、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口製剤はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤）、並びに懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤を含み得る。

40

【0231】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒、好ましくは錠剤が挙げられる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム並びに／又は(a)希釈剤若しくは増量剤（例えば、デンプン、ラクトー

50

ス、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸)、 (b) 結合剤 (例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシア)、 (c) 保湿剤 (例えば、グリセロール)、 (d) 崩壊剤 (例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム)、 (e) 溶解遅延剤 (例えば、パラフィン)、 (f) 吸収促進剤 (例えば、四級アンモニウム化合物)、 (g) 湿潤剤 (例えば、アセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール)、 (h) 吸収剤 (例えば、カオリン及びベントナイト粘土)、並びに (i) 潤滑剤 (例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム)、並びにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。

10

【0232】

同様のタイプの固体製剤は、薬学的に許容される賦形剤 (例えば、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなど) を使用した軟充填ゼラチンカプセル及び硬充填ゼラチンカプセル内で希釈剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及び薬学的製剤技術分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。これらは、任意選択で、不透明化剤を含有してもよく、また、任意選択で遅延された様式で、消化管のある特定の部分において、活性成分のみを放出するか又はそれを優先的に放出する、製剤であってもよい。使用することができる埋め込み製剤の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様のタイプの固体製剤は、薬学的に許容される賦形剤 (例

20

【0233】

活性化合物はまた、上述のように、1つ又は2つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、マイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及び薬学的製剤の技術分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース又はデンプンと混合することができる。そのような剤形は、慣例のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、打錠潤滑剤及び他の打錠補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースも含み得る。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。これらは、任意選択で、不透明化剤を含有してもよく、また、任意選択で遅延された様式で、消化管のある特定の部分において、活性成分のみを放出するか又はそれを優先的に放出する、製剤であってもよい。使用することができる埋め込み製剤の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

30

【0234】

本明細書に記載の医薬製剤は、カプセル、錠剤、丸剤、水性懸濁液、又は水溶液を含むが、これらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で、経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体としては、ラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与に関して、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。経口使用に水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられる。所望される場合、ある特定の甘味剤、香味剤又は着色剤もまた、添加され得る。

40

【0235】

本発明の方法で使用される化合物は、単位剤形として製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、予防及び／又は治療を実施する対象に対する単位用量として適した物理的に個別の単位を指し、各単位は、任意に適切な医薬担体と合わせて、望ましい治療効果が得られるように計算された所定量の活性物質を含む。単位剤形は、単一の日用量、又は複数の日用量 (例えば1日1~4回、又はそれ以上の回数) のうちの1つに合わせた

50

ものとすることができる。複数の日用量が使用される場合、単位剤形は各用量について同じであっても異なってもよい。

【0236】

上記の実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲内に包含され则认为られる。

【0237】

ここで、本発明を非限定的様式で例示する以下の実施例を参照する。

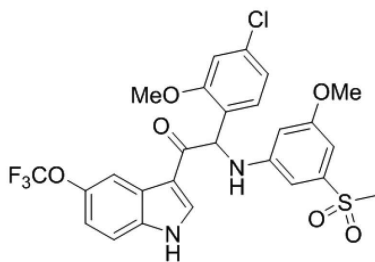
【実施例】

【0238】

以下の実施例では、化合物(a)、好ましくは化合物(a)の(+)-エナンチオマーを医薬品有効成分(API: active pharmaceutical ingredient)として使用した。化合物(a)は、国際公開第2016/180696号の実施例9の記載に従い合成した。これを白色粉末として得た。

【0239】

【化20】



化合物(a)

【0240】

【表1】

試薬

化学名		会社
メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー	Eudragit L100	Evonik
ヒドロキシプロピルメチルセルロースE5	HPMC E5	Dow
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート	HPMC-AS	Shin-Etsu
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート	HPMC AS MG	Shin-Etsu
ポリビニルピロリドン	PVP K30	BASF
クロスカルメロースナトリウム:	Ac-Di-Sol(登録商標)	DuPont Pharma
微結晶セルロース:	Avicel(登録商標)PH102	DuPont Pharma
コロイド状ヒュームドシリカ	Aerosil(登録商標)200	Evonik
ステアリン酸マグネシウム	N/A	Avantor
ラウリル硫酸ナトリウム	Kolliphor(登録商標)SLS Fine	BASF
マンニトール	N/A	Roquette
ポリエチレングリコール400	PEG400	Croda

【0241】

実施例1:

2種の異なる医薬製剤に製剤化された2種の異なる固体経口剤形として投与した化合物(a)を経口液剤と比較した相対的経口バイオアベイラビリティを、健常成人参加者を対象に無作為化単回投与2期間クロスオーバー試験で明らかにした。参加者は絶食状態であった。

【0242】

経口液剤(OS: oral solution)には、化合物(a)を純粉末として、例えば、経口液剤用の瓶1つ当たり4000mgを供した。この粉末を適切な体積の希釈剤、即ちポ

リエチレングリコール 400 [PEG 400] で再構成して、経口液剤 160 mg / mL を得た。

【0243】

固体製剤番号 1 (SF1) は、化合物 (a) を 1錠当たり 50 mg (SF1a) 又は 200 mg (SF1b) 含む錠剤製剤とした。

【0244】

固体製剤番号 2 (SF2) は、化合物 (a) を 1錠当たり 50 mg (SF2a) 又は 200 mg (SF2b) 含む錠剤製剤とした。

【0245】

SF1a / b 及び SF2a / b 錠剤を下記の通りに調製した。

1. API (固体分散体 (SD: solid dispersion) 粉末として添加)、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムと一緒に篩にかけ、次いで、ビンブレンダー中でブレンドした。

2. ブレンドをローラー圧縮機 WP-120 でローラー圧縮し、得られた顆粒 (顆粒内相に対応する) を回収した。

3. クロスカルメロースナトリウム及び微結晶セルロースと一緒に篩にかけ、工程 2 で得られた乾燥顆粒に添加し、混合物をビンブレンダー中でブレンドした。

4. ステアリン酸マグネシウムを添加し、得られた混合物をビンブレンダー中でブレンドした。

5. XL 100 Korsch 錠剤プレスを使用してブレンド物を錠剤に圧縮した。

【0246】

SF1a / b 及び SF2a / b それぞれについて顆粒内相 (Intra RC) 及び顆粒外相 (Extra RC) の組成を表 1 に示す。

【0247】

【表 2】

表 1. SF1a / b 及び SF2a / b の組成

	成分	SF1a 50mgAPI (mg/錠)	SF2a 50mgAPI (mg/錠)	SF1b 200mgAPI (mg/錠)	SF2b 200mgAPI (mg/錠)
Intra RC	SD1a粉末	150	—	—	—
	SD2a粉末	—	150	—	—
	SD1b粉末	—	—	600	—
	SD2b粉末	—	—	—	600
	マンニトール	24	24	96	96
	微結晶セルロース	80	80	320	320
	ラウリル硫酸ナトリウム	4.5	4.5	18	18
	クロスカルメロースナトリウム	12	12	48	48
	コロイド状二酸化ケイ素	6	6	24	24
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	6	6
Extra RC	クロスカルメロースナトリウム	3	3	12	12
	微結晶セルロース	17.5	17.5	70	70
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	6	6
合計				1200	1200

【0248】

SD1a / b / SD2a / b を以下に示す手順に従って調製した。

1. メタノール (SD1 粉末用) 又はメタノールと塩化メチレンの混合物 (1 / 1、v / v、SD2 粉末用) を容器に移し、ミキサーを使用して攪拌した。攪拌しながら、化合物 (a) を溶媒に添加した。化合物 (a) が溶解するまで攪拌を続けた (量については表 2 を参照されたい)。得られた溶液を濾過した。

2. 工程 1 から得た溶液に Eudragit L100 (SD1 粉末用) 又はヒドロキシプロピルメチルセルロース E5 (HPMC E5: hydroxypropyl methylcellulo

se E5) (SD 2 粉末用) を添加した。混合物が均質化するまで攪拌した。

3. 適切な噴霧乾燥機 (PSD-1) を用いて、2つの混合物をそれぞれ噴霧乾燥し、得られた噴霧乾燥産物を、トレイオープン乾燥機を用いて乾燥し、回収した。

【0249】

【表3】

表2：固体分散体SD 1 粉末及びSD 2 粉末の調製のための成分

構成要素	バッチ当たりの量 (SD 1000g 当たりのグラム数)	
	SD 1a/b 粉末	SD 2a/b 粉末
化合物 (a)	333.3	333.3
Eudragit L100	666.7	NA
ヒドロキシプロピルメチルセルロース E5	NA	666.7
メタノール ^a	14384.6	7107.5
塩化メチレン ^a	NA	11890.6
総バッチサイズ	1000	1000

10

^a 加工中に (乾燥により) 除去される。

【0250】

各製剤コンセプト (経口液剤、SF 1、及び SF 2) について単回 400 mg 用量の化合物 (a) を投与して、その相対的経口バイオアベイラビリティを明らかにした。この試験には、健常成人参加者 32 例 (男性及び女性、年齢 18 ~ 55 歳) を登録した。

【0251】

参加志願者を 2つのパネルに分け、各パネルで異なる固体製剤を経口液剤と比較した。2つのパネルを以下の通りに構成した：

【0252】

パネル 1 (n = 16)：

治療 A：単回 400 mg 用量 (160 mg / mL の経口液剤 2.5 mL) の化合物 (a) を絶食条件下で経口液剤として投与。

治療 B：単回 400 mg 用量 (200 mg 錠を 2 錠) の化合物 (a) を絶食条件下で固体製剤番号 1b (SF 1b) として投与。

治療 A 及び治療 B (治療順序群 1 [n = 8]：AB；治療順序群 2 [n = 8]：BA)

。

【0253】

パネル 2 (n = 16)：

治療 A：単回 400 mg 用量 (160 mg / mL の経口液剤 2.5 mL) の化合物 (a) を絶食条件下で経口液剤として投与。

治療 C：単回 400 mg 用量 (200 mg 錠を 2 錠) の化合物 (a) を絶食条件下で固体製剤番号 2b (SF 2b) として投与。

治療 A 及び治療 C (治療順序群 1 [n = 8]：AC；治療順序群 2 [n = 8]：CA)

。

【0254】

錠剤を約 240 mL の非炭酸水とともに絶食条件下で経口投与した。絶食状態では、試験薬摂取前の少なくとも 10 時間にわたって、参加者に食物を摂取させなかった。試験薬摂取の 2 時間前から 2 時間後まで、試験薬摂取に使用した水を除いて、水の摂取を許可しなかった。

【0255】

2つの治療期間中、各参加者には、古典的な 2 順序 2 期間のウィリアムズデザインに従って無作為化した 2 種類の治療を実施した。個々の参加者の次の治療期間における化合物 (a) の摂取を少なくとも 35 日のウォッシュアウト期間によって隔てた。治療期間 1 の試験薬物摂取の日 (1 日目) をウォッシュアウト期間の初日とした。治療期間 1 のウォッシュアウト期間の最終日 (35 日目) は、治療期間 2 の -1 日目と一致した場合もある。

【0256】

40

50

化合物 (a) の血漿中濃度を測定するため、表 3 に示す時点で静脈血試料を採取した。収集した血漿試料は、以下で更に詳細に記載する完全に検証済みの液体クロマトグラフィー質量分析／質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて分析した。

【0257】

血漿試料の分析に用いた LC-MS/MS 法

化合物 (a) の安定同位体標識内部標準 50.0 ng/mL を含有するメタノール 20 µL を添加し、次いでアセトニトリル 200 µL を添加した試料体積 25.0 µL の血漿を用いて、タンパク質沈殿により試料処理を実施した。1200 rpm 及び室温で 1 分間ボルテックス混合した後、試料抽出物を約 3500 × g 及び 20 °C で 5 分間遠心分離した。次いで、liquidator (商標) を用いて、上清 100 µL を 1.2 mL のポリプロピレン製ディーブウェルプレートに移し、水 50 µL を加えた。プレートにシリコンマットで蓋をし、1200 rpm 及び室温で 30 秒間ボルテックス混合した。次いで、試料抽出物を LC-MS/MS 分析器にかけるため、UHPLC オートサンプラー (Agilent 1290 Infinity II) に移した。

10

【0258】

試料抽出物 20 µL を Acquity UPLC BEH C18 カラム (50 × 2.1 mm、1.7 µm、Waters 社) に 50 °C で注入し、移動相 A に 10 mM 重炭酸アンモニウム溶液、移動相 B にメタノール：アセトニトリル (50 : 50、v/v) を用いることにより、代謝産物と、干渉する内因性化合物とを分離させた。以下のプログラムを用いて、勾配溶離を 1.00 mL/分の流速で実施した。即ち、A 35 % 及び B 65 % を最初の 1 分間一定に保持し、次いで 1.01 分で B を 90 % まで増加させ、これを 1.50 分まで一定に保持した。1.51 分で溶離液をその初期条件に戻して、カラムを再平衡化した。

20

【0259】

ターボイオンスプレー源を備えた API 4000 三連四重極質量分析計 (Sciex 社) を、エレクトロスプレーイオン化法を用いる陽イオンモードで分析物検出に使用した。質量分析計を以下の条件下、即ち、ガス 1 (ネブライザーガス) 流量 (N₂)、45 任意単位；ガス 2 (ヒーターガス) 流量 (N₂)、45 任意単位；イオン源電圧 4.5 kV；キャピラリー温度 500 °C；及び最大イオン注入時間 150 ミリ秒で操作した。カーテンガス及び CAD ガス (N₂) をそれぞれ、30 L/分及び 6 L/分とした。質量分析計を化合物 (a) (MRM 遷移 m/z 583.1 > 354.1) 及び安定同位体標識内部標準 (MRM 遷移 m/z 591.2 > 354.1) の定量化に最適化した。

30

【0260】

ブランクヒト EDTA 血漿で 0.500 ~ 500 ng/mL の範囲の化合物 (a) の 9 点検量線を作成した。ブランクヒト EDTA 血漿に添加した別個の分析物ストック溶液から 1.50 ng/mL、25.0 ng/mL、250 ng/mL、及び 400 ng/mL の品質管理 (QC) 試料を調製し、試験試料と同様の条件下で保管した。検量線試料、QC 試料、及び試験試料を同時に処理した。

【0261】

1 / × 2 重み付けによる線形回帰モデルを使用し、分析物のその内部標準に対するピーク面積比を分析物濃度に対してプロットした。試料中の濃度を標準曲線から内挿により計算した。

40

【0262】

同様の試料調製及び LC-MS/MS 分析法を用いて、更に高い分析物濃度の分析のための高濃度アッセイも開発し、検証した。したがって、ブランクヒト EDTA 血漿で 5.00 ~ 5000 ng/mL の範囲の化合物 (a)、並びに 15.0 ng/mL、1500 ng/mL 及び 3750 ng/mL の分析物濃度の QC 試料の 9 点検量線を作成した。

【0263】

50

【表 4】

表 3. 血液試料採取の間隔

試験日	試料採取時間(投与後の時間)
1日目	+1
	+2
	+3
	+4
	+5
	+6
	+7
	+8
	+10
	+12
2日目	+16
	+24
3日目	+36
	+48
4日目	+72
5日目	+96
6日目	+120
9日目	+192
12日目	+264
15日目	+336
22日目	+504
28日目	+648
36日目	+840

10

20

【0264】

いずれの治療についても、該当する指定された各時点での化合物（a）の血漿中濃度、及び導出された薬物動態（PK）パラメータについて、記述統計量を計算した。統計には、標本の大きさ（n）、平均、標準偏差（SD）、%CV（（パーセンテージ）変動係数）、幾何平均、中央値、最小値、及び最大値が含まれる。検証済みのコンピュータプログラムPhoenix（商標）WinNonlin（登録商標）（著作権1998-2017、Certara社、米国）を用いて、非コンパートメントPK分析を実施した。PKの表及び図の作成、PKパラメータの治療比の推定、並びにPKデータの統計学的評価には、主としてSAS（SAS Institute社、ノースカロライナ州ケリー、米国）を用いた。全被験者について、血漿中濃度及び抽出の時点を入力した。Rsqは0.9より大きく、AUCinfを推定するための外挿は、20%未満とするべきである。以下の薬物動態（PK）パラメータを測定した：

30

- ・ C_{max} 観察された最大血漿中分析物濃度の最大値；
- ・ t_{max} 観察された最大血漿中分析物濃度に達する実際の試料採取時間（即ち、最大濃度（ C_{max} ）が観察される時間）；
- ・ AUC_{last} 線形－線形台形和により計算した、時間0から最後の測定可能濃度（定量限界未満（BQL）ではない濃度）の時間までのAUC；

・ $AUC_{\infty} = AUC_{last} + C_{last} / \lambda_z$ （式中、 C_{last} は、最後に観察された測定可能な（非BQL）濃度である）として計算した、時間0から無限大までのAU；総AUCの20.00%超の外挿は近似値として報告する。 $t_{1/2term} = 0.693 / \lambda_z$ として計算される見かけの終末相消失半減期；

40

・ λ_z 対数変換した血漿中分析物濃度対時間曲線の終末対数－線形相（terminal log-linear phase）を用いた線形回帰によって推定した、見かけの終末相消失速度定数；

$t_{1/2term}$ 、 λ_z 、 AUC_{∞} 、及び関連パラメータの許容可能な計算には、以下の必要条件を満たした：

- A) 少なくとも3つのデータポイントを計算に使用し、
- B) 決定係数（ r^2_{adj} ）を少なくとも0.900とした。

【0265】

50

関連するPKパラメータを用量（D）で除することにより用量正規化を実施した。

【0266】

200mgの化合物（a）を含むSF1b経口錠剤に関するPK結果は、経口服液剤と比較してバイオアベイラビリティの増大を示し、相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比（GMR：Geometric mean ratio）及び90%信頼区間（CI：Confidence Interval））は、 C_{max} が137.96%（106.24%～179.16%）、 AUC_{last} が122.77%（103.83%～145.16%）、及び AUC_{∞} が123.70%（104.68%～146.17%）であった。GMRの計算には、固定効果として治療（絶食で経口服液剤、絶食で固体剤形、摂食で固体剤）、順序及び期間を、並びにランダム効果として参加者を制御する、単一の線形混合効果モデルを用いて、各治療について対数変換された一次PKパラメータの最小二乗（LS：least square）平均を推定した。各比較について、試験のLS平均と参照のLS平均との間の差の付近に90%CIを構築した。LS平均と90%CIとの間の差をともに元の尺度に再変換した。絶食条件での化合物（a）の相対的経口バイオアベイラビリティは、SF1bとして投与したとき、経口服液剤と比較して AUC_{last} が23%高く、 C_{max} が43%高かった（図1）。

10

【0267】

200mgの化合物（a）を含むSF2b経口錠剤に関するPKの結果は、経口服液剤と比較して同程度のバイオアベイラビリティを示し、（GMR及び90%CIの）相対的バイオアベイラビリティは、 C_{max} が106.40%（91.03%～124.36%）、 AUC_{last} が97.60%（83.65%～113.89%）、 AUC_{∞} が99.62%（85.96%～115.43%）であった。GMR及びCIは上記の通りに計算した。絶食条件での化合物（a）の相対的経口バイオアベイラビリティは、SF2bとして投与したとき、経口服液剤と比較して同程度のものであった（図2）。

20

【0268】

試験全体を通して、参加者によって報告された有害事象（AE：adverse event）及びそれらのグレードを記録することによって、化合物（a）の安全性及び耐容性を評価した。

【0269】

AEとは、化合物（a）を含む医薬製剤を投与した被験者における任意の有害な医学的事象のことである。AEは、化合物（a）を含む医薬製剤と必ずしも因果関係があるわけではない。したがって、AEは、化合物（a）を含む医薬製剤の投与と関係があるか否かにかかわらず、化合物（a）を含む医薬製剤の使用に一時的に関連する任意の好ましくない、及び意図されていない、徴候（異常所見を含む）、症状、又は疾患であり得る（医薬品規制調和国際会議 [ICH：International Conference on Harmonisation] による定義）。

30

【0270】

これには、新たな発症又はベースライン状態からの重症度若しくは頻度における悪化である任意の発症、あるいは検査室試験の異常を含む診断手順の異常な結果が含まれる。

【0271】

グレードは、以下のガイドラインに従ってAEの重症度を指す：

40

グレード1軽度：一過性又は軽度の不快感（48時間未満）がみられ、医学的介入／治療を必要としない。

グレード2中等度：活動が軽度～中等度に制限され、何らかの支援が必要となることがあり、医学的介入／治療の必要性は皆無であるか、又は最小限のものである。

グレード3重度：活動が著しく制限され、通常何らかの補助が必要であり、医学的介入／治療が必要であり、入院の可能性はある。

グレード4致命的となる可能性がある：活動が極端に制限され、相当な支援が必要であり、相当な医学的介入／治療が必要であり、入院又はホスピスケアの可能性が高い。

【0272】

分析には、治療期間中に発症し報告されたAE、及びベースラインから悪化したAE（

50

即ち、治療下で発現した A E (T E A E : treatment-emergent A E) を全て含めた。

【 0 2 7 3 】

パネル 1 及びパネル 2 で報告された全事象：

- ・治療下で発現したグレード 1 の事象 1 1 件。
- ・治療下で発現したグレード 2 の事象 7 件。
- ・治療下で発現したグレード 3 の事象 1 件。
- ・治療下で発現したグレード 4 の事象なし。

【 0 2 7 4 】

報告された関連有害事象 (A E)

パネル 1 (4 0 0 m g 、絶食：治療 A 及び治療 B) ：

グレード 1 の A E 2 例、即ち、咽喉の炎症と皮膚炎の被験者 1 例、及び咽喉の炎症とダーマトウリア (dermaturia) の別の被験者 1 例。

頭痛と皮膚炎のグレード 2 の A E 1 例。

パネル 2 (4 0 0 m g 、絶食：治療 A 及び治療 C) ：

グレード 1 の A E 2 例、即ち、頭痛及び皮膚炎の被験者がそれぞれ 1 例。

【 0 2 7 5 】

実施例 2 ：

S F 2 a / b は、実施例 1 に基づいて選択した製剤であり、本実施例で評価した。

【 0 2 7 6 】

化合物 (a) の薬物動態 (P K) に対する食物の影響を無作為化単回投与 2 期間クロスオーバー試験で、健常参加者を対象に、実施例 1 に記載の S F 2 a / b を異なる用量レベルで単回経口投与した後に評価した。

【 0 2 7 7 】

化合物 (a) の P K に対する食物の影響を、標準朝食については 3 種の異なる用量レベル (5 0 m g 、 2 0 0 m g 、及び 8 0 0 m g) で、高脂肪高カロリー朝食については 1 種の用量レベル (8 0 0 m g) で、低脂肪低カロリー朝食用及び低脂肪高カロリー朝食については 2 種の用量レベル (2 0 0 m g 及び 8 0 0 m g) で、明らかにした。

【 0 2 7 8 】

この試験には、健常成人参加者 1 2 4 例 (男性及び女性、年齢 1 8 ~ 5 5 歳) を登録した。参加志願者を以下の通りに構成された 6 つのパネルに分けた：

【 0 2 7 9 】

パネル 3 、 n = 1 5 ：

治療 D : 絶食条件下で化合物 (a) S F 2 b の単回 8 0 0 m g 用量 (2 0 0 m g 錠を 4 錠) 。

治療 E : 摂食条件 (標準朝食) 下で化合物 (a) S F 2 b の単回 8 0 0 m g 用量 (2 0 0 m g 錠を 4 錠) 。

治療 D 及び治療 E (治療順序群 1 [n = 8] : D E ; 治療順序群 2 [n = 8] : E D)

。

【 0 2 8 0 】

パネル 4 、 n = 1 4 ：

治療 F : 絶食条件下で化合物 (a) S F 2 b の単回 2 0 0 m g 用量 (2 0 0 m g 錠を 1 錠) 。

治療 G : 摂食条件 (標準朝食) 下で化合物 (a) S F 2 b の単回 2 0 0 m g 用量 (2 0 0 m g 錠を 1 錠) 。

治療 F 及び治療 G (治療順序群 1 [n = 7] : F G ; 治療順序群 2 [n = 7] : G F)

。

【 0 2 8 1 】

パネル 5 、 n = 1 3 ：

治療 H : 絶食条件下で化合物 (a) S F 2 a の単回 5 0 m g 用量 (5 0 m g 錠を 1 錠)

。

10

20

30

40

50

治療 I：摂食条件（標準朝食）下で化合物（a）S F 2 a の単回 5 0 m g 用量（5 0 m g 錠を 1 錠）。

治療 H 及び治療 I（治療順序群 1 [n = 7]：H I；治療順序群 2 [n = 7]：I H）

。

【0 2 8 2】

パネル 6（n = 1 6）：

治療 J：絶食条件下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 8 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 4 錠）。

治療 K：摂食条件（高脂肪高カロリー朝食）下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 8 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 4 錠）。

治療 J 及び治療 K（治療順序群 1 [n = 8]：J K；治療順序群 2 [n = 8]：K J）

。

【0 2 8 3】

パネル 7（n = 3 2）：

治療 L：摂食条件（低脂肪低カロリー朝食）下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 8 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 4 錠）。

治療 M：摂食条件（低脂肪高カロリー朝食）下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 8 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 4 錠）。

治療 L（n = 1 6）又は治療 M（n = 1 6）。

【0 2 8 4】

パネル 8（n = 3 2）：

治療 N：摂食条件（低脂肪低カロリー朝食）下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 2 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 1 錠）。

治療 O：摂食条件（低脂肪高カロリー朝食）下で S F 2 b として投与する化合物（a）の単回 2 0 0 m g 用量（2 0 0 m g 錠を 1 錠）。

治療 N（n = 1 6）又は治療 O（n = 1 6）。

【0 2 8 5】

錠剤を約 2 4 0 m L の非炭酸水とともに絶食条件下又は摂食条件下で経口投与した。絶食状態では、試験薬摂取前の少なくとも 1 0 時間にわたって、参加者に食物を摂取させなかった。

【0 2 8 6】

各パネルの全治療の 1 日目、参加者には試験薬摂取前に一晚、少なくとも 1 0 時間にわたって絶食させた。試験薬摂取の 2 時間前から 2 時間後まで、試験薬摂取及び朝食に使用した水を除いて、水の摂取を許可しなかった。

【0 2 8 7】

摂食条件下で摂取させる場合、標準朝食（治療 E、治療 G、及び治療 I）、又は高脂肪高カロリー朝食（治療 K）、低脂肪低カロリー朝食（治療 L 及び治療 N）、又は低脂肪高カロリー朝食（治療 M 及び治療 O）の終了後 1 0 分以内に試験薬を投与した。

【0 2 8 8】

治療 E、治療 G、及び治療 I には、パン 4 枚と、ハム又はチーズ 2 枚と、バターと、ゼリーと、所望に応じてミルク及び／又は砂糖を加えたカフェイン抜きのコヒー又は紅茶 1 杯又は 2 杯（最大 3 5 5 m L）とからなる、標準朝食（脂肪約 2 1 g、炭水化物約 6 7 g、タンパク質約 1 9 g を含有し、総カロリー 5 3 3 k c a l）を提供した。

【0 2 8 9】

処置 K には、高脂肪高カロリー朝食を提供した。高脂肪高カロリー朝食は、バターで焼いた卵 2 個と、ベーコン 2 切れと、バター付きトースト 2 枚と、（バターで焼いた）ハッシュブラウンポテト 1 0 0 g と、全乳 2 4 0 m L とからなるもの（脂肪約 5 0 0 ～ 6 0 0 k c a l、炭水化物約 2 5 0 k c a l、タンパク質約 1 5 0 k c a l を含有し、総カロリー 9 0 0 ～ 1 0 0 0 k c a l）とした。

【0 2 9 0】

10

20

30

40

50

治療 L 及び治療 N には、ブラウブレッド 2 枚と、ジャム 20 g と、スキムミルク 125 mL と、ミルクも砂糖も加えないカフェイン抜きのコーヒー又は紅茶 1 杯からなる、低脂肪低カロリー朝食（約 247 kcal であり、2.5 g の脂肪を含有する）を提供した。

【0291】

治療 M 及び治療 O には、精白パン 4 枚と、ジャム 20 g と、蜂蜜 20 g と、果汁 330 mL と、中サイズのパナナ 1 本と、低脂肪フルーツヨーグルト 125 g と、脱脂粉乳 250 mL と、ミルクも砂糖も加えないカフェイン抜きのコーヒー又は紅茶 1 杯とからなる、低脂肪高カロリー朝食（約 911 kcal であり、4.2 g の脂肪を含有する）を提供した。

【0292】

朝食終了後 10 分以内、ただし朝食開始後 30 分以内に試験薬を投与した。

【0293】

パネル 3～パネル 6 では、2 つの治療期間中、各参加者には、古典的な 2 順序 2 期間のウィリアムズデザインに従って無作為化した 2 種類の治療を実施した。個々の参加者の次の治療期間における化合物（a）の摂取を少なくとも 35 日のウォッシュアウト期間によって隔てた。治療期間 1 の試験薬物摂取の日（1 日目）をウォッシュアウト期間の初日とした。治療期間 1 のウォッシュアウト期間の最終日（35 日目）は、治療期間 2 の－1 日目と一致した場合もある。パネル 7 及びパネル 8 では、各参加者を無作為に割り付けて、1 つの処置期間中、2 種類の治療のうち 1 種類のみを実施した。

【0294】

化合物（a）の血漿中濃度を測定するため、実施例 1 に示す時点で静脈血試料を採取した。採取した血漿試料を、実施例 1 に記載の LC-MS/MS 法を用いて分析した。

【0295】

実施例 1 に記載したものと同一方法で PK パラメータを計算した。表 4 A に治療 D の血漿 PK パラメータを示し、表 4 B に治療 E の血漿 PK パラメータを示し、表 4 C に治療 F の血漿 PK パラメータを示し、表 4 D に治療 G の血漿 PK パラメータを示し、表 4 E に治療 H の血漿 PK パラメータを示し、表 4 F に治療 I の血漿 PK パラメータを示す。

【0296】

【表 5】

表 4 A. 治療 D の血漿 PK パラメータ

	C _{max}	t _{max}	AUC _{last}	t _{last}	AUC _∞	t _{1/2, term}
	μg/L	h	h* μg/L	h	h* μg/L	h
N	12	12	12	12	12	12
平均	1300	NC	148907	NC	160388	193.5
SD	614	NC	70982	NC	80993	75.9
最小	438	7.00	63449	840.00	64110	98.0
中央値	1450	8.00	137787	840.00	143752	179.0
最大	2350	12.00	260545	840.00	292725	295.6
CV%	47.2	NC	47.7	NC	50.5	39.2
幾何平均	1150	NC	133367	NC	141633	179.7

NC：計算されず。

【0297】

個々のデータ及び記述統計量については、t_{max} 及び t_{last} を小数点以下 2 桁まで表示し、t_{1/2, term} を小数点以下 1 桁まで表示し、AUC を整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字 3 桁まで表示する。CV% を小数点以下 1 桁まで表示する。

【0298】

半減期の推定にはベストフィット法を用いた。

【0299】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 4 B. 治療 E の血漿 P K パラメータ

	C _{max}	t _{max}	AUC _{last}	t _{last}	AUC _∞	t _{1/2, term}
	μg/L	h	h* μg/L	h	h* μg/L	h
N	15	15	15	15	14	14
平均	3500	NC	357150	NC	347619	175.5
SD	848	NC	131310	NC	92295	61.0
最小	2130	5.00	200503	504.00	202255	94.8
中央値	3510	6.00	337042	840.00	344704	150.3
最大	4930	16.00	750680	840.00	549182	253.9
CV%	24.3	NC	36.8	NC	26.6	34.8
幾何平均	3400	NC	339684	NC	336755	165.6

10

NC：計算されず、NE：推定不可能。

【0300】

個々のデータ及び記述統計量については、t_{max}及びt_{last}を小数点以下2桁まで表示し、t_{1/2}、t_{term}を小数点以下1桁まで表示し、AUCを整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字3桁まで表示する。CV%を小数点以下1桁まで表示する。半減期の推定にはベストフィット法を用いた。

【0301】

【表 7】

表 4 C. 治療 F の血漿 P K パラメータ

	C _{max}	t _{max}	AUC _{last}	t _{last}	AUC _∞	t _{1/2, term}
	μg/L	h	h* μg/L	h	h* μg/L	h
N	12	12	12	12	11	12
平均	602	NC	64806	NC	62041	205.1
SD	191	NC	24752	NC	19044	114.1
最小	334	5.00	38612	840.00	39189	118.9
中央値	580	7.50	59008	840.00	58457	174.1
最大	889	12.00	119878	840.00	104195	552.2
CV%	31.7	NC	38.2	NC	30.7	55.6
幾何平均	573	NC	61065	NC	59598	188.0

30

NC：計算されず

【0302】

個々のデータ及び記述統計量については、t_{max}及びt_{last}を小数点以下2桁まで表示し、t_{1/2}、t_{term}を小数点以下1桁まで表示し、AUCを整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字3桁まで表示する。CV%を小数点以下1桁まで表示する。半減期の推定にはベストフィット法を用いた。

【0303】

【表 8】

表 4 D. 治療 G の血漿 P K パラメータ

	C _{max}	t _{max}	AUC _{last}	t _{last}	AUC _∞	t _{1/2, term}
	μg/L	h	h* μg/L	h	h* μg/L	h
N	12	12	12	12	12	12
平均	996	NC	100317	NC	105882	198.5
SD	299	NC	28185	NC	30495	47.6
最小	682	5.00	75752	840.00	79436	141.9
中央値	892	8.00	89500	840.00	95253	208.4
最大	1660	12.00	160157	840.00	165719	293.6
CV%	30.0	NC	28.1	NC	28.8	24.0
幾何平均	961	NC	97220	NC	102425	193.4

40

50

NC：計算されず

【0304】

個々のデータ及び記述統計量については、 t_{max} 及び t_{last} を小数点以下2桁まで表示し、 $t_{1/2}$ 、 t_{erm} を小数点以下1桁まで表示し、AUCを整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字3桁まで表示する。CV%を小数点以下1桁まで表示する。

【0305】

半減期の推定にはベストフィット法を用いた。

【0306】

【表9】

表4 E．治療Hの血漿PKパラメータ

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2, term}$
	$\mu g/L$	h	$h^* \mu g/L$	h	$h^* \mu g/L$	h
N	13	13	13	13	13	13
平均	214	NC	19868	NC	20981	176.0
SD	98.5	NC	9274	NC	10859	60.1
最小	79.4	5.00	6412	504.00	6851	72.4
中央値	208	7.00	18516	840.00	18838	162.4
最大	482	12.00	42729	840.00	49385	322.6
CV%	46.1	NC	46.7	NC	51.8	34.2
幾何平均	195	NC	18033	NC	18806	166.6

NC：計算されず

【0307】

個々のデータ及び記述統計量については、 t_{max} 及び t_{last} を小数点以下2桁まで表示し、 $t_{1/2}$ 、 t_{erm} を小数点以下1桁まで表示し、AUCを整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字3桁まで表示する。CV%を小数点以下1桁まで表示する。

【0308】

半減期の推定にはベストフィット法を用いた。

【0309】

【表10】

表4 F．治療Iの血漿PKパラメータ

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2, term}$
	$\mu g/L$	h	$h^* \mu g/L$	h	$h^* \mu g/L$	h
N	12	12	12	12	12	12
平均	288	NC	22924	NC	24635	185.0
SD	160	NC	11896	NC	15384	74.4
最小	124	4.00	12201	648.00	12517	94.0
中央値	267	6.50	20389	840.00	20763	159.2
最大	727	10.00	57880	840.00	71103	368.1
CV%	55.7	NC	51.9	NC	62.4	40.2
幾何平均	257	NC	21062	NC	22068	173.6

NC：計算されず

【0310】

個々のデータ及び記述統計量については、 t_{max} 及び t_{last} を小数点以下2桁まで表示し、 $t_{1/2}$ 、 t_{erm} を小数点以下1桁まで表示し、AUCを整数に丸めて表示し、他のパラメータを有効数字3桁まで表示する。CV%を小数点以下1桁まで表示する。

【0311】

半減期の推定にはベストフィット法を用いた。各比較について、試験の最小二乗（LS：least square）平均と参照の最小二乗平均との間の差の付近に90%信頼区間（CI：confidence interval）を構築した。LS平均と90%CIとの間の差をともに元の尺度に再変換した。

【0312】

表5 Aに、治療E及び治療D（パネル3に対応する）で得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Bに、治療G及び治療F（パネル4に対応する）で得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Cに、治療I及び治療H（パネル5に対応する）で得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Dに、治療J及び治療K（パネル6に対応する）で得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Eに、治療G及び治療Nで得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Fに、治療E及び治療Lで得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Gに、治療G及び治療Oで得られたPKパラメータの比較を示す。表5 Hに、治療E及び治療Mで得られたPKパラメータの比較を示す。

【0313】

【表11】

表5 A. 治療Eと治療DのPKパラメータの比較

薬物動態パラメータ (単位)	幾何平均			P値			治療E 対 治療D		被験者内変動性	被験者間変動性
	n	治療D	治療E	治療	期間	順序	幾何平均比(%)	90%CI(%)	CV(%)	CV(%)
$C_{max}(\mu\text{g/L})$	(12;15)	1219	3385	<0.0001	0.1305	0.6592	277.77	219.31~351.80	33.1	25.8
$AUC_{last}(h^*\mu\text{g/L})$	(12;15)	139557	336651	<0.0001	0.0063	0.9912	241.23	209.14~278.25	18.9	34.7
$AUC_{\infty}(h^*\mu\text{g/L})$	(12;14)	147703	351698	<0.0001	0.0180	0.9060	238.11	202.90~279.43	20.4	37.5

10

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療Dに関するデータを有する被験者数；治療Eに関するデータを有する被験者数）。

20

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0314】

【表12】

表5 B. 治療Gと治療FのPKパラメータの比較

薬物動態パラメータ (単位)	幾何平均			P値			治療G 対 治療F		被験者内変動性	被験者間変動性
	n	治療F	治療G	治療	期間	順序	幾何平均比(%)	90%CI(%)	CV(%)	CV(%)
$C_{max}(\mu\text{g/L})$	(12;12)	559	984	0.0001	0.0631	0.0087	176.07	153.00~202.60	17.7	14.5
$AUC_{last}(h^*\mu\text{g/L})$	(12;12)	60522	101950	<0.0001	0.3749	0.0620	168.45	149.01~190.43	15.2	24.1
$AUC_{\infty}(h^*\mu\text{g/L})$	(11;12)	60468	104004	<0.0001	0.4519	0.1485	172.00	152.04~194.58	15.3	21.3

30

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療Fに関するデータを有する被験者数；治療Gに関するデータを有する被験者数）。

40

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

40

CV：変動係数。

【0315】

【表13】

表5 C. 治療Iと治療HのPKパラメータの比較

薬物動態パラメータ (単位)	幾何平均			P値			治療I対 治療H		被験者内変動性	被験者間変動性
	n	治療H	治療I	治療	期間	順序	幾何平均比(%)	90%CI(%)	CV(%)	CV(%)
$C_{max}(\mu\text{g/L})$	(13;12)	193	257	0.0352	0.7887	0.2846	132.83	107.46~164.18	29.3	36.7
$AUC_{last}(h^*\mu\text{g/L})$	(13;12)	17940	21595	0.0853	0.8836	0.5367	120.38	100.94~143.55	23.9	39.8
$AUC_{\infty}(h^*\mu\text{g/L})$	(13;12)	18709	22683	0.0767	0.8560	0.5607	121.24	101.58~144.70	24.0	43.8

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

50

n：（治療Hに関するデータを有する被験者数；治療Iに関するデータを有する被験者数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0316】

【表14】

表5D. 治療Jと治療KのPKパラメータの比較

薬物動態パラメータ (単位)	幾何LS平均			治療K対治療J		変動要因 被験者内CV (%)
	n	治療J	治療K	幾何平均比 (%)	90%CI(%)	
C_{max} (ng/mL)	(11;16)	991	4,052	409.01	(289.37~578.11)	46.2
AUC_{last} (ng·h/mL)	(11;16)	107,463	420,740	391.52	(303.13~505.69)	32.3
AUC_{∞} (ng·h/mL)	(11;15)	109,760	421,565	384.08	(299.41~492.69)	31.4

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療Jに関するデータの数；治療Kに関するデータの数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0317】

【表15】

表5E. 治療Gと治療NのPKパラメータの比較

薬物動態パラメータ	幾何LS平均			治療N対治療G		変動要因 参加者間CV (%)
	n	治療G	治療N	幾何平均比 (%)	90%CI(%)	
C_{max} (ng/mL)	(12;14)	961	697	72.54	(58.69~89.65)	32.3
AUC_{last} (ng·h/mL)	(11;13)	98,158	71,930	73.28	(58.73~91.43)	32.3
AUC_{∞} (ng·h/mL)	(11;13)	103,038	75,844	73.61	(58.64~92.40)	33.2

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療Gに関するデータの数；治療Nに関するデータの数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0318】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 5 F. 治療 E と治療 L の P K パラメータの比較

薬物動態 パラメータ	幾何LS平均			治療L対治療E		変動要因 参加者間CV (%)
	n	治療E	治療L	幾何平均比 (%)	90%CI(%)	
C_{max} (ng/mL)	(15;13)	3,400	2,059	60.56	(51.68~70.98)	24.9
AUC_{last} (ng·h/mL)	(13;12)	347,353	209,701	60.37	(47.16~77.28)	37.2
AUC_{∞} (ng·h/mL)	(12;13)	341,395	220,909	64.71	(50.74~82.52)	36.6

10

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療 E に関するデータの数；治療 L に関するデータの数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p 値を小数点以下 4 桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び 90%CI を小数点以下 2 桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0 3 1 9】

【表 1 7】

表 5 G. 治療 G と治療 O の P K パラメータの比較

薬物動態 パラメータ	幾何LS平均			治療O対治療G		変動要因 参加者間CV (%)
	n	治療G	治療O	幾何平均比 (%)	90%CI(%)	
C_{max} (ng/mL)	(12;14)	961	700	72.81	(62.15~85.31)	23.9
AUC_{last} (ng·h/mL)	(11;13)	98,158	65,248	66.47	(55.29~79.92)	26.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	(11;13)	103,038	69,274	67.23	(55.35~81.66)	28.2

30

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療 G に関するデータの数；治療 O に関するデータの数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p 値を小数点以下 4 桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び 90%CI を小数点以下 2 桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0 3 2 0】

【表 1 8】

表 5 H. 治療 E と治療 M の P K パラメータの比較

薬物動態 パラメータ	幾何LS平均			治療M対治療E		変動要因 参加者間CV (%)
	n	治療E	治療M	幾何平均比 (%)	90%CI(%)	
C_{max} (ng/mL)	(15;13)	3,400	2,065	60.73	(49.47~74.57)	32.6
AUC_{last} (ng·h/mL)	(13;13)	347,353	226,709	65.27	(52.57~81.03)	33.1
AUC_{∞} (ng·h/mL)	(12;13)	341,395	236,760	69.35	(56.31~85.41)	31.1

40

薬物動態パラメータを対数変換し、固定効果としての治療、順序、期間、及びランダム

50

効果としての参加者を含む線形混合効果モデルに供した。

n：（治療Eに関するデータの数；治療Mに関するデータの数）。

CI：信頼区間。

幾何平均を小数点以下なしで表示し、p値を小数点以下4桁まで表示し、幾何平均比（GMR：Geometric Mean Ratio）及び90%CIを小数点以下2桁まで表示する。

CV：変動係数。

【0321】

SF2a／bとして製剤化された化合物（a）を標準朝食とともに摂取することにより、絶食条件と比較して化合物（a）のバイオアベイラビリティが増大した（図3及び図4）。食物による影響の増大は、用量の高い方が顕著であり、相対的バイオアベイラビリティは、AUC_{last}が（50mg用量で）124%～（800mg用量で）243%の範囲内にあり、C_{max}が（50mg用量で）133%～（800mg用量で）278%の範囲内にあった。

10

【0322】

化合物（a）への曝露量は、SF2a／bとして製剤化された化合物（a）を800mgで単回投与した後、高脂肪高カロリー朝食が絶食条件と比較して約4倍高かった（図3）。

【0323】

SF2a／bとして製剤化された化合物（a）を低脂肪低カロリーとともに摂取することにより、標準朝食後の摂取と比較して曝露量が有意に減少し、相対的経口バイオアベイラビリティは、C_{max}、AUC_{last}、及びAUC_∞が800mg用量で60%～65%、200mg用量で73%～74%の範囲内にあった（図3）。

20

【0324】

SF2a／bとして製剤化された化合物（a）を低脂肪高カロリー朝食とともに摂取することにより、標準朝食後の摂取と比較して曝露量が有意に減少し、相対的経口バイオアベイラビリティは、C_{max}、AUC_{last}、及びAUC_∞が800mg用量で61%～69%、200mg用量で66%～73%の範囲内にあった（図3及び図4）。試験期間中、味の許容性に関するアンケートを用いて、SF2a／bとして製剤化された化合物（a）に対する味の許容性及び全体的な受容性を評価した。

【0325】

試験介入が長期間にわたって毎日摂取するための薬剤である場合、治療J（800mg、絶食）の実施後、参加者7例（87.5%）によって、及び治療K（800mg、高脂肪高カロリー）の実施後、参加者6例（75.0%）によって、全体的な受容性が「服用しやすい」と評価された。

30

【0326】

化合物（a）の安全性及び耐受性を、実施例1に記載した通りに試験により評価した。

【0327】

試験期間中に報告された全TEAEの発生率は、試験介入群の間でほぼ同じであった。安全性に関するデータから、化合物（a）が安全であり、耐受性に優れていることが示唆される。

40

【0328】

絶食条件下：

絶食条件下では、全体で少なくとも1件のTEAEが以下の通りに報告された：

【0329】

【表19】

	参照	参加者数(%)
パネル3	治療D(800mg、絶食)	9(69.2%)
パネル4	治療F(200mg、絶食)	6(46.2%)
パネル5	治療H(50mg、絶食)	5(38.5%)

50

【0330】

TEAEはいずれも、パネル3（治療D）、パネル4（治療F）、及びパネル5（治療H）の絶食条件下での投与後の試験介入に関連するものであるとは考えられなかった。

【0331】

摂食条件下（標準朝食）：

摂食条件下では、全体で少なくとも1件のTEAEが以下の通りに報告された：

【0332】

【表20】

	試験	参加者数(%)
パネル3	治療E(800mg、摂食)	6(40.0%)
パネル4	治療G(200mg、摂食)	7(58.3%)
パネル5	治療I(50mg、摂食)	8(66.7%)

10

【0333】

治療Eを実施した後の参加者1例（6.7%）（即ち、腹部不快感（グレード1））及び治療Gを実施した後の参加者1例（8.3%）（即ち、下痢（グレード1））を除いて、TEAEはいずれも、治療E、治療G、及び処置Iに関連するものであるとは考えられなかった。

【0334】

実施例3：

化合物（a）を含む医薬製剤を、摂食状態にある成人参加者に経口剤形として投与する。以下の2種類の投薬レジメンを用いる。

低用量：150mgの化合物（a）を1日2回（BID）、2日間（負荷用量）、次いで50mgを1日1回（QD）、26日間（維持用量）；

高用量：400mgの化合物（a）を1日2回（BID）、2日間（負荷用量）、次いで150mgを1日1回（QD）、26日間（維持用量）。

【0335】

実施例4

化合物（a）を含む医薬製剤を、摂食状態又は絶食状態にある成人参加者に経口剤形として投与する。以下の4種類の投与レジメンを用いる。

低用量（1週間に1回）：150mgの化合物（a）を1日2回（BID）で2日間、例えば、1日目（D1）及び2日目（D2）（負荷用量）、次いで300mgを1週間に1回（Q7D）、例えば、3日目（D3）、10日目（D10）、17日目（D17）、及び24日目（D24）（維持用量）；

低用量（隔週）：150mgの化合物（a）を1日2回（BID）で2日間、例えば、1日目（D1）及び2日目（D2）に（負荷用量）、次いで150mgでQ3D、更に150mgでQ4D、例えば、3日目（D3）、6日目（D6）、10日目（D10）、13日目（D13）、17日目（D17）、20日目（D20）、24日目（D24）、及び27日目（D27）に（又は逆に、例えば、Q4Dに続いてQ3D）、毎週計300mgをそれぞれが150mgの2回用量（維持用量）で投与；

高用量（1週間に1回）：450mgの化合物（a）を1日2回（BID）で2日間、例えば、1日目（D1）及び2日目（D2）（負荷用量）、次いで900mgを1週間に1回（Q7D）、例えば、3日目（D3）、10日目（D10）、17日目（D17）、及び24日目（D24）（維持用量）；

高用量（隔週）：900mgの化合物（a）を1日2回（BID）で2日間、例えば、1日目（D1）及び2日目（D2）に（負荷用量）、次いで450mgでQ3D、更に450mgでQ4D、例えば、3日目（D3）、6日目（D6）、10日目（D10）、13日目（D13）、17日目（D17）、20日目（D20）、24日目（D24）、及び27日目（D27）に（又は逆に、例えば、Q4Dに続いてQ3D）、毎週計900mgになるようそれぞれが450mgの2回用量（維持用量）で投与。

20

30

40

50

【0336】

実施例 5

実施例 2 に記載の化合物 (a) を含む医薬製剤 (S F 2 a / b) を、摂食状態にある健康成人参加者に経口剤形として投与した。以下の 4 種類の投与レジメンを用いた。

パネル I (1 週間に 2 回投与) : 450 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (B I D) で 2 日間、即ち、1 日目 (D 1) 及び 2 日目 (D 2) に (負荷用量) ; 次いで、900 mg を 1 週間に 1 回 (Q 7 D)、3 日目 (D 3)、10 日目 (D 10)、17 日目 (D 17)、及び 24 日目 (D 24) に (維持量)。

パネル I I (1 週間に 2 回投与) : 450 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (B I D) で 2 日間、即ち、1 日目 (D 1) 及び 2 日目 (D 2) に ; (負荷用量)、次いで 450 mg を 3 日 (Q 3 D) 又は 4 日 (Q 4 D) に 1 回、即ち、3 日目 (D 3)、6 日目 (D 6)、10 日目 (D 10)、13 日目 (D 13)、17 日目 (D 17)、20 日目 (D 20)、24 日目 (D 24)、及び 27 日目 (D 27) に、毎週計 900 mg になるようそれぞれが 450 mg の 2 回用量 (維持用量) で投与。

パネル I I I (1 週間に 2 回投与) : 150 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (B I D) で 2 日間、即ち、1 日目 (D 1) 及び 2 日目 (D 2) に (負荷用量) ; 次いで、300 mg を 1 週間に 1 回 (Q 7 D)、即ち、3 日目 (D 3)、10 日目 (D 10)、17 日目 (D 17)、及び 24 日目 (D 24) に (維持量)。

パネル I V (隔週投与) : 150 mg の化合物 (a) を 1 日 2 回 (B I D) で 2 日間、即ち、1 日目 (D 1) 及び 2 日目 (D 2) に (負荷用量) ; 次いで 150 mg を Q 3 D 又は Q 4 D で、即ち、3 日目 (D 3)、6 日目 (D 6)、10 日目 (D 10)、13 日目 (D 13)、17 日目 (D 17)、20 日目 (D 20)、24 日目 (D 24)、及び 27 日目 (D 27) に、毎週計 300 mg になるようそれぞれが 150 mg の 2 回用量 (維持用量) で投与。

【0337】

経口剤形を摂食条件下で約 240 mL の非炭酸水とともに投与し、午前中、標準通常脂肪朝食の終了後 10 分以内に、又は夜間投与の場合には、標準通常脂肪夕食の終了後に服用させた。毎日ほぼ同じ時刻に化合物 (a) の摂取を実施した。化合物 (a) の摂取を 0 時間と記録した。

【0338】

試験薬摂取の約 30 分前に標準通常脂肪食を提供した。標準通常脂肪食は、約 21 g の脂肪、67 g の炭水化物、19 g のタンパク質を含有し、約 533 kcal となった (食事の一例が、パン 4 枚と、ハム又はチーズ 2 枚と、バターと、ゼリーと、ミルク及び / 又は砂糖を加えたカフェイン抜きのコーヒー又は紅茶 1 杯又は 2 杯 (最大 355 mL) である)。標準通常脂肪食を 30 分以内に全部摂取させた。食事終了後 10 分以内、ただし食事開始後 30 分以内に試験薬を投与した。化合物 (a) を夜間に摂取する場合、標準夕食のタイミングを薬物摂取の時間に合わせた。

【0339】

試験パネル I を除いて、表 6 に示す時点で、化合物 (a) の血漿中濃度の測定に静脈血試料を採取した。採取した血漿試料を、実施例 1 に記載の L C - M S / M S 法を用いて分析した。

【0340】

試験パネル I では、1 日目、24 日目、25 日目、26 日目、30 日目、38 日目、40 日目、45 日目、51 日目、及び 59 日目に、化合物 (a) の毛細管全血中濃度を測定するために、T A S S O - M 20 装置を用いて毛細管全血試料を採取した。採取した毛細管全血試料を、同じ時点で採取した静脈全血試料と直接比較した。

【0341】

試験パネル 1 のみ、1 日目、24 日目、25 日目、26 日目、38 日目、45 日目、51 日目、及び 59 日目に、静脈穿刺を用いて追加の全血試料を採取した。全血試料は、化合物 (a) の全血中濃度の測定及び化合物 (a) の血漿中濃度の測定に使用した。化合物

(a) の静脈全血中濃度を測定するため、全血試料のアリコートを、TASSO M-20で採取した毛細管全血試料と更によく比較できるようTASSO M-20上にピペットで移した。

【0342】

TASSO-M20装置を用いて採取された毛細管全血試料及び静脈全血試料は、4つの定量採血チップに回収される。試料抽出及びタンパク質沈殿の後、生物分析試料処理を実施し、次いで、十分に検証された方法を用いてLC-MS/MS分析を実施した。このため、乾燥ヒト全血20 μ Lに対応する血液試料チップ1つをMicronic社のチューブに移し、2%のギ酸を含有する酢酸エチル200 μ L、次いで安定同位体標識内部標準(D₆¹³C₂標識化合物(a))100ng/mLを含有するメタノール溶液200 μ Lを添加した。Thermomixerを用いてチューブを1000rpm、20℃で120分間振盪することにより、試料抽出を実施した。その後、試料抽出物50 μ Lを96丸底ディープウェルマイクロプレート(Porvair社)に移し、これにメタノール450 μ Lを添加した。プレートにシリコンマットで蓋をし、ボルテックス混合し、次いで、LC-MS/MS分析器にかけるため、SIL-30 AC MPオートサンプラー(島津社)に注入した。

【0343】

試料抽出物2 μ LをAcquity UPLC BEH C18カラム(50 $\times$ 2.1mm、1.7 μ m、Waters社)に50℃で注入し、移動相Aに10mM重炭酸アンモニウム溶液、及び移動相Bにメタノール：アセトニトリル(50：50、v/v)を用いることにより、代謝産物と、干渉する内因性化合物とを分離させた。以下のプログラムを用いて、勾配溶離を0.600mL/分の流速で実施した。即ち、B35%を3分間でB90%に増加させ、3.01分で更にB98%まで増加させ、4.00分まで一定に保持した。4.01分で、溶離液をその初期条件に戻して、5.0分までカラムを再平衡化した。

【0344】

ターボイオンスプレー源を備えたTriple Quad(商標)6500+質量分析計(Sciex社)を、エレクトロスプレーイオン化法を用いる陽イオンモードで分析物検出に使用した。質量分析計を以下の条件下、即ち、ガス1(ネブライザーガス)流量(N₂)、40任意単位；ガス2(ヒーターガス)流量(N₂)、50任意単位；イオン源電圧4.5kV；キャピラリー温度500℃で操作した。カーテンガス及びCADガス(N₂)をそれぞれ、35L/分及び6L/分とした。質量分析計を化合物(a)(MRM遷移m/z583.1>354)及び安定同位体標識内部標準(MRM遷移m/z591.1>354)の定量化に滞留時間75ミリ秒でそれぞれ最適化した。

【0345】

ブランクヒト血液で5.00~5000ng/mLの化合物(a)の範囲の10点検量線を作成し、ヒト全個々のTASSO-M20装置内に血標準液約150 μ Lを血液が余剰分収容部(overflow compartment)の底部に見えるようになるまでゆっくりとピペティングすることにより、TASSO-M20装置を満たした。ブランクヒト血液に添加した別個の分析物ストック溶液から15.0ng/mL、150ng/mL、2000ng/mL、及び4000ng/mLの品質管理(QC)試料を調製し、同様に個々のTASSO-M20装置内に充填し、これを試験試料と同様の条件下で保管した。TASSO-M20装置の背面の透明フィルムを剥がして、試料チップ通気口を露出させた。試料抽出を実施するまで、乾燥剤袋(1つ又は複数)を収納した保管袋にTASSO-M20装置を入れ、室温で最低2時間、理想的には一晩以上、戸棚内で保管した。

【0346】

検量線試料、QC試料、及び試験試料を同時に処理した。

【0347】

1/ $\times$ ²重み付けによる線形回帰モデルを使用し、分析物のその内部標準に対するピーク面積比を分析物濃度に対してプロットした。試料中の濃度を標準曲線から内挿により計

10

20

30

40

50

算した。

【 0 3 4 8 】

【表 2 1 - 1 】

表 6 . 血液試料採取の間隔

試験日	パネルI及びパネルIII	パネルII及びパネルIV
	試料採取時間(時間数) 化合物(a)の摂取を0時間とした	試料採取時間(時間数) 化合物(a)の摂取を0時間とした
1日目	投与前	投与前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
2日目	投与前	投与前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
3日目	投与前	投与前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
4日目	+12	+12
	+16	+16
	+24	+24
5日目	+36	+36
	+48	+48
6日目	+72	投与前
10日目	投与前	投与前
	+8	+8
13日目	—	投与前
		+8
17日目	投与前	投与前
	+8	+8
20日目	—	投与前
		+8
24日目	投与前	投与前
	+1	
	+3	
	+5	
	+6	+8
	+7	
	+8	
	+10	
25日目	+12	—
	+16	
	+24	
26日目	+36	—
	+48	

10

20

30

40

【 0 3 4 9 】

50

【表 2 1 - 2】

(表 6 の続き)

試験日	パネルI及びパネルIII	パネルII及びパネルIV
	試料採取時間(時間数) 化合物(a)の摂取を0時間とした	試料採取時間(時間数) 化合物(a)の摂取を0時間とした
27日目	+72	投与前
		+1
		+3
		+5
		+6
		+7
		+8
		+10
		+12
28日目	+96	+16
		+24
		+36
29日目	—	+48
30日目	+144	+72
31日目	+168	+96
34日目	—	+168
38日目	+336	—
40日目	+384	—
41日目	—	+336
45日目	+504	—
48日目	—	+504
51日目	+648	—
54日目	—	+648
59日目	+840	—
62日目	—	+840

10

20

30

40

50

【0350】

実施例1に記載したものと同一方法でPKパラメータを計算した。表7Aに、パネルI及びパネルIIIの日／血漿PKパラメータを示し、表7Bに、パネルII及びパネルIVの日／血漿PKパラメータを示す。図5～図10に、パネルI及びパネルIIIの被験者について化合物(a)の血漿中濃度を示す。図11～図16に、パネルII及びパネルIVの被験者について化合物(a)の血漿中濃度を示す。図17に、パネル1、パネル2、パネル3、及びパネル4の被験者について化合物(a)の血漿中濃度を示す。図5～図10及び図11～図16は、予備データの分析に基づいたものであり、図17のグラフは、最終データの分析に基づいたものである。したがって、図17に示されるグラフは、表7A及び表7Bに示されるデータが生成された時点よりも後の時点からのデータを使用して生成されたものである。

【0351】

【表 2 2】

表 7 A. パネル I 及びパネル I I I の日／血漿 P K パラメータ

	パネルI	パネルIII
1日目		
n	2	6
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	2015(658)	741(126)
平均 $C_{\min}$ (ng/mL)(SD)	0.000(0.000)	0.000(0.000)
$t_{\max}$ (h)中央値(最小値－最大値)	7.50(7.00～8.00)	5.00(5.00～6.00)
平均 AUC_{τ} (h*ng/mL)(SD)	17464(5375)	5676(868)
2日目		
n	2	6
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	5075(1322)	1813(323)
平均 $C_{\min}$ (ng/mL)(SD)	2750(1089)	899(151)
$t_{\max}$ (h)中央値(最小値－最大値)	5.50(5.00～6.00)	5.00(5.00～6.00)
平均 AUC_{τ} (h*ng/mL)(SD)	46458(12555)	16758(2744)
平均 C_{trough} (ng/mL)(SD)	2780(1047)	899(151)
3日目		
n	2	6
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	6565(1096)	3098(475)
$t_{\max}$ (h)中央値(最小値－最大値)	5.00(5.00～5.00)	5.00(5.00～6.00)
平均 AUC_{24h} (h*ng/mL)(SD)	128718(15355)	52448(8235)
平均 AUC_{72h} (h*ng/mL)(SD)	317868(40344)	122317(22421)
平均 C_{72h} (ng/mL)(SD)	3435(262)	1209(217)
平均 C_{trough} (ng/mL)(SD)	4370(976)	1582(298)
10日目		
n	2	6
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	4235(1167)	2182(257)
平均 C_{trough} (ng/mL)(SD)	1965(35.4)	775(99.3)
17日目		
n	2	6
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	4280(948)	2052(255)
平均 C_{trough} (ng/mL)(SD)	1500(113)	700(98.1)
24日目		
n	2	5
平均 $C_{\max}$ (ng/mL)(SD)	4265(361)	2134(284)
$t_{\max}$ (h)中央値(最小値－最大値)	6.00(5.00～7.00)	7.00(5.00～12.0)
平均 AUC_{24h} (h*ng/mL)(SD)	79718(5752)	37249(4711)
平均 AUC_{72h} (h*ng/mL)(SD)	195458(6092)	92482(12992)
平均 AUC_{∞} (h*ng/mL)(SD)	675902(93433)	325179(40058) ^a
平均 AUC_{last} (h*ng/mL)(SD)	657393(75085)	299205(38398)

C_{trough} 測定値は、午前及び夜間の投与前のものである。

SD 標準偏差。

【0352】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 7 B. パネル I I 及びパネル I V の日／血漿 P K パラメータ

	パネルII	パネルIV
1日目		
n	6	7
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	1965(307)	753(260)
平均C _{min} (ng/mL)(SD)	0.000(0.000)	0.000(0.000)
t _{max} (h)中央値(最小値-最大値)	5.50(5.00~7.00)	5.00(5.00~6.00)
平均AUC _τ (h*ng/mL)(SD)	15528(2411)	5977(1950)
2日目		
n	6	7
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	4643(592)	1600(521)
平均C _{min} (ng/mL)(SD)	2492(307)	892(257)
t _{max} (h)	5.00(5.00~8.00)	5.00(5.00~12.0)
平均AUC _τ (h*ng/mL)(SD)	44913(5805)	15777(4660)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2503(293)	892(257)
3日目		
n	6	6
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	5952(808)	2118(579)
t _{max} (h)中央値(最小値-最大値)	6.50(5.00~12.0)	5.00(5.00~7.00)
平均AUC _{24h} (h*ng/mL)(SD)	109522(11705)	38629(10833)
平均AUC _{72h} (h*ng/mL)(SD)	262512(26542)	89224(23496)
平均C _{72h} (ng/mL)(SD)	2708(429)	865(236)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	4132(401)	1472(385)
6日目		
n	6	6
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	4382(503)	1455(410)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2708(429)	865(236)
10日目		
n	6	6
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	4083(443)	1232(391)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2340(577)	681(234)
13日目		
n	6	6
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	4068(670)	1185(356)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2343(639)	689(238)
17日目		
n	5	4
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	3942(710)	1209(315) ^a
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2088(693)	570(269)
20日目		
n	5	3
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	4062(729)	1201(285)
平均C _{trough} (ng/mL)	2270(652)	710(236)
24日目		
n	5	3
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	3916(771)	1257(337)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	2016(847)	612(239)
27日目		
n	5	3
平均C _{max} (ng/mL)(SD)	3980(906)	1383(292)
t _{max} (h)中央値(最小値-最大値)	6.00(5.00~6.00)	5.00(5.00~12.0)
平均AUC _{24h} (h*ng/mL)(SD)	74221(19998)	25998(7983)
平均AUC _{72h} (h*ng/mL)(SD)	197209(62345)	65776(23960)
平均AUC _∞ (h*ng/mL)(SD)	808837(470444)	274422(118487)
平均AUC _{last} (h*ng/mL)(SD)	771143(416180)	258090(107553)
平均C _{trough} (ng/mL)(SD)	1928(605)	623(237)

^a n = 3C_{trough}測定値は、午前及び夜間の投与前のものである。

SD 標準偏差。

【0353】

化合物(a)の安全性及び耐容性を、実施例1に記載した通りに試験により評価した。

【0354】

全体で報告された事象：

- ・治療下で発現したグレード2の事象4件。
- ・治療下で発現したグレード3の事象なし。

10

20

30

40

50

【 0 3 5 5 】

報告された関連有害事象（A E）

パネル I -（450mg の負荷用量（LD：loading dose）を 1 日 2 回で 2 日間、次いで 900mg の維持用量（MD：maintenance dose）を 1 週間に 1 回（Q7D））－関連 A E なし。

パネル II -（450mg の LD を 1 日 2 回で 2 日間、次いで 450mg の MD を 3 日に 1 回（Q3D）又は 4 日に 1 回（Q4D））－関連すると考えられる皮膚灼熱感のグレード 1 の A E 1 件。

パネル III -（150mg の LD を 1 日 2 回で 2 日間、次いで 300mg の MD を 1 週間に 1 回（Q7D））－関連 A E なし。

パネル IV（150mg の LD を 1 日 2 回で 2 日間、次いで 150mg の MD を 3 日に 1 回（Q3D）又は 4 日に 1 回（Q4D））－関連すると考えられる掻痒性皮疹のグレード 1 の A E 2 件。

【 0 3 5 6 】

重篤な有害事象（SAE：serious adverse event）又は／及び重篤な予期せぬ有害反応（SUSAR：serious unexpected adverse reaction）は観察されなかった。

【 0 3 5 7 】

以下の結論を導き出し得る。

・ 1 週間に 1 回又は 1 週間に 2 回の投薬で化合物（a）曝露を長期間維持することが実現可能である。

・ 化合物（a）は安全であり、耐受性に優れていた。

・ 化合物（a）の 1 週間に 1 回の投薬に当たっての考慮事項：

－ 毎日投薬と比較してピーク対トラフ比が大きいこと。

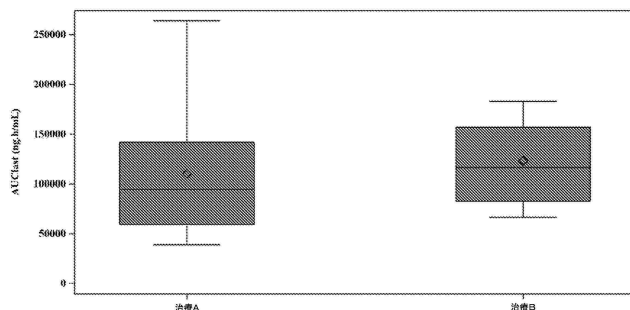
－ 治療／食事の遵守が重要であること。

【 0 3 5 8 】

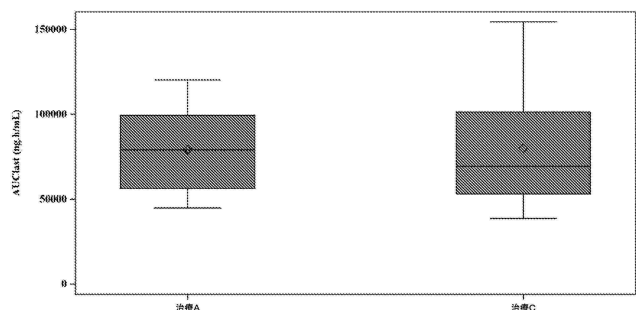
本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、記載しているが、そのような実施形態は単なる例として提示されていることは当業者には明らかであろう。当業者であれば、本発明から逸脱することなく多くの変形、変更、及び代用が想到されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替物が本発明を実施する際に使用されてもよく、これらの特許請求の範囲内の実施形態及びそれらの均等物がそれによって包含されることが理解されるべきである。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

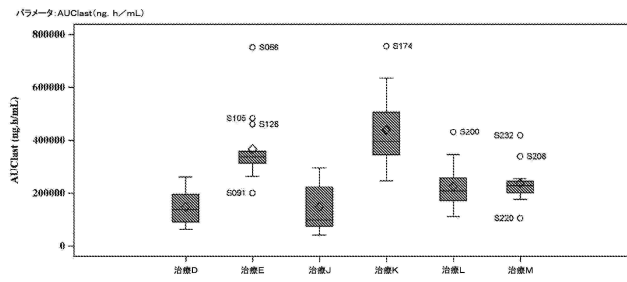
20

30

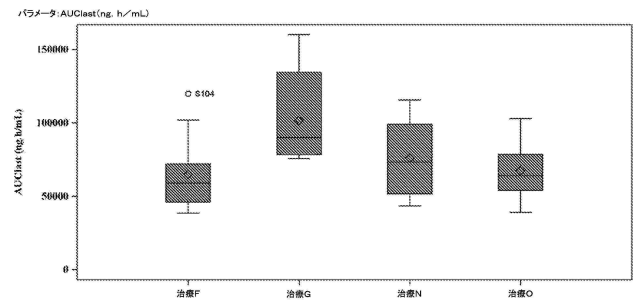
40

50

【図 3】

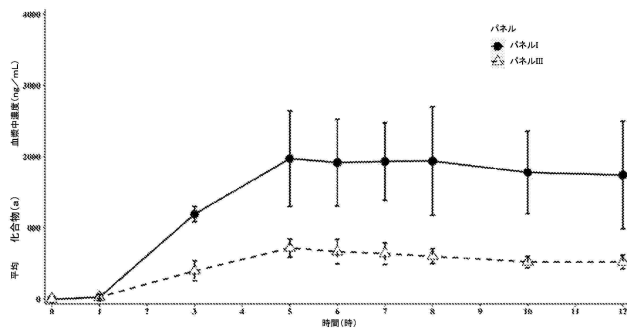


【図 4】

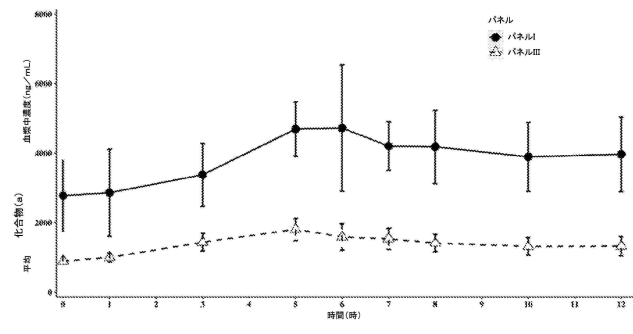


10

【図 5】

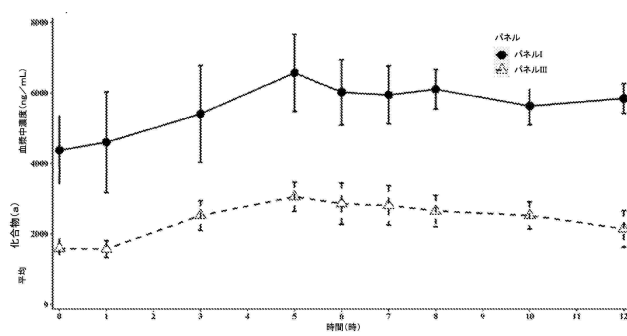


【図 6】

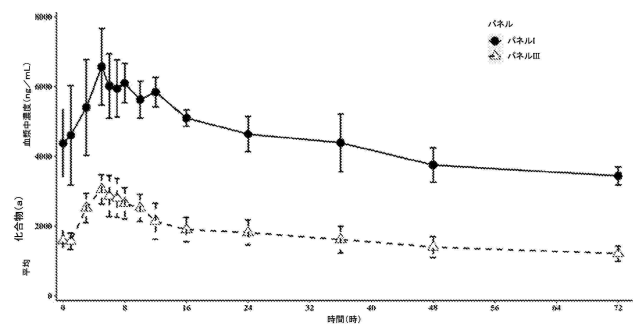


20

【図 7】



【図 8】

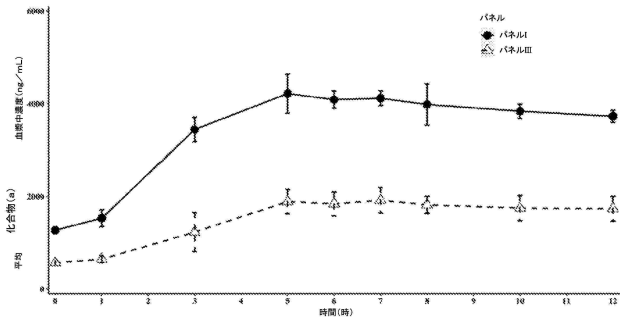


30

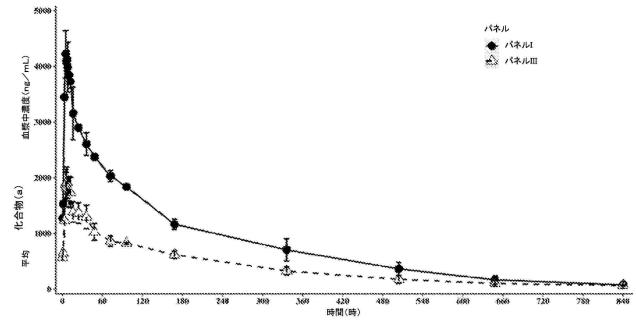
40

50

【図 9】

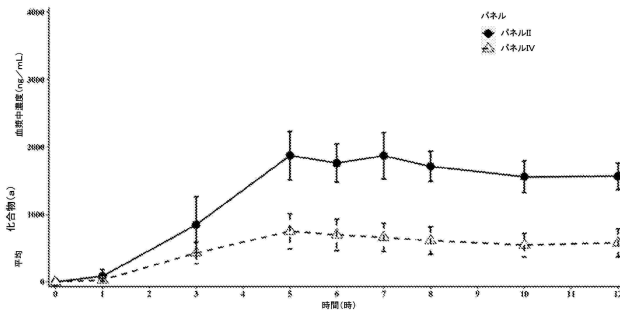


【図 10】

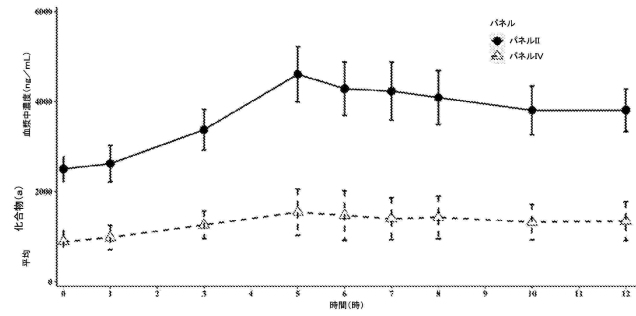


10

【図 11】

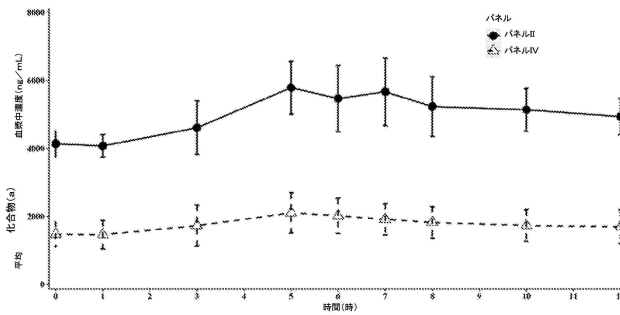


【図 12】

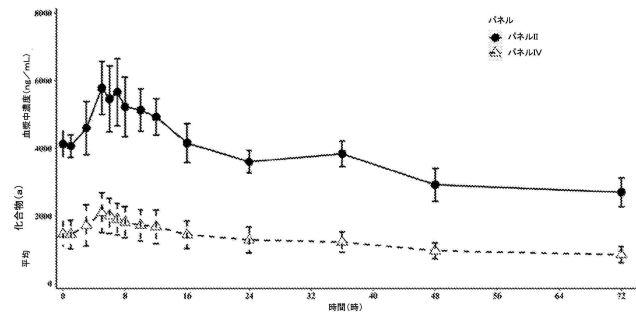


20

【図 13】



【図 14】

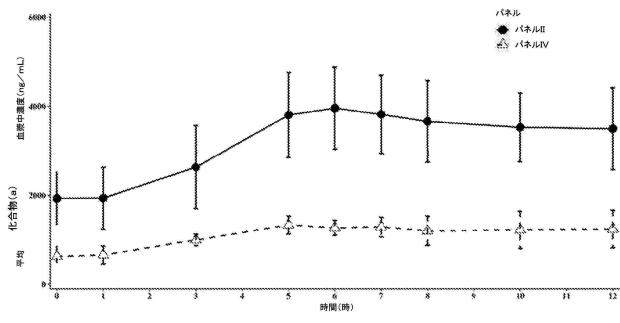


30

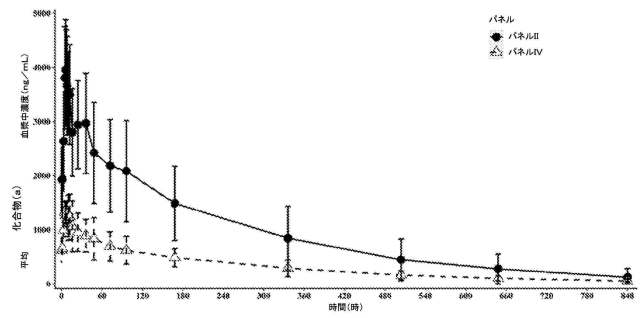
40

50

【図 15】

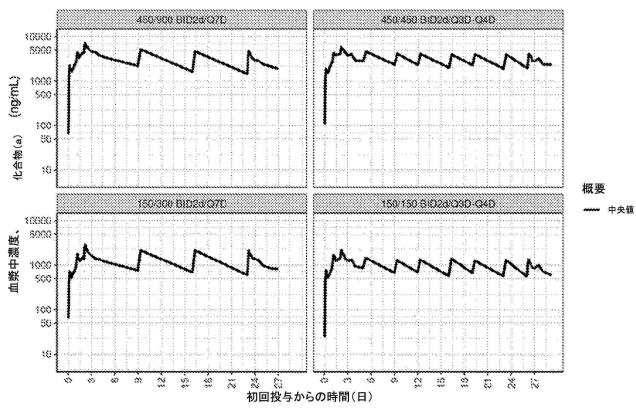


【図 16】



10

【図 17】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/404 A61K9/00 A61K47/00 A61P31/12 ADD.		
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) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/094563 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICALS INC [US]; UNIV LEUVEN KATH [BE])	1-3, 5, 10
Y	20 May 2021 (2021-05-20) claims 1, 5-6, page 12, par.2, page 15, par.4	6-9
A	----- Anonymous: "An evaluation of repeated oral doses of JNJ-64281802 against DENV-3 challenge", , 9 September 2021 (2021-09-09), XP93062724, Retrieved from the Internet: URL:https%3A%2F%2Fclinicaltrials.gov%2Fstudy%2FNCCT05048875%3Fterm%3DNCCT05048875%26rank%3D1%26tab%3Dhistory%26a%3D1 [retrieved on 2023-07-11] Study design section ----- ---/---	1-15
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 July 2023		Date of mailing of the international search report 27/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Healy, Cathal

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "Study Record Beta ClinicalTrials.gov", / 26 May 2021 (2021-05-26), XP093062719, Retrieved from the Internet: URL:https%3A%2F%2Fclinicaltrials.gov%2Fstu dy%2FNCT04906980%3Fterm%3DNCT04906980%26ra nk%3D1%26tab%3Dhistory%26a%3D1 [retrieved on 2023-07-11] Version 1 of trial, study detail section, 26.May.202 -----	6-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/054527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021094563 A1	20-05-2021	AU 2020382911 A1	30-06-2022
		BR 112022009199 A2	26-07-2022
		CA 3161338 A1	20-05-2021
		CN 114980884 A	30-08-2022
		EP 4058019 A1	21-09-2022
		IL 292970 A	01-07-2022
		JP 2023502053 A	20-01-2023
		KR 20220101679 A	19-07-2022
		TW 202132269 A	01-09-2021
		US 2022409583 A1	29-12-2022
		WO 2021094563 A1	20-05-2021

フロントページの続き

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

弁理士 大賀 沙央里

- (72)発明者 アカート, オリバー
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 バゲット, トリスタン
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 バルマン, クレア
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 ゴーイバーツ, ネレ
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 エレーラ—タラセナ, ギリエルモ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 0 4 4, ホーシャム, トーナメント ドライブ 2 0 0
- (72)発明者 ハンジェンス, デインフィー
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 ラスチャート, フレヤ
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 シュロエン, ブラム
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- (72)発明者 サマーズ, イヴァン
ベルギー国 ベー— 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
- F ターム (参考) 4C076 BB01 EE11 EE32
4C086 AA01 AA02 BC14 MA01 MA03 MA04 MA05 MA52 NA14 ZB33

【要約の続き】

rt> 3 がH又はCH₃である化合物、

R₁がH、CH₃、又はFであり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がHであり、R₂がOCH₃であり、R₃がCH₃である化合物、

R₁がCH₃であり、R₂がFであり、R₃がHである化合物、

R₁がCF₃又はOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がOCH₃であり、R₃がHである化合物、

R₁がOCF₃であり、R₂がHであり、R₃がCH₃である化合物、

の群から選択される、化合物に関する。