(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7288519号
(P7288519)

(45)発行日　令和5年6月7日(2023.6.7)

(24)登録日　令和5年5月30日(2023.5.30)

(51)国際特許分類

		FI		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	117Z
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/519	
A61P 31/20 (2006.01)		A61P	31/20	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	

請求項の数　16　（全136頁）

(21)出願番号　特願2021-560855(P2021-560855)
(86)(22)出願日　令和2年4月15日(2020.4.15)
(65)公表番号　特表2022-529425(P2022-529425A)
(43)公表日　令和4年6月22日(2022.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/028257
(87)国際公開番号　WO2020/214663
(87)国際公開日　令和2年10月22日(2020.10.22)
審査請求日　令和3年11月30日(2021.11.30)
(31)優先権主張番号　62/835,335
(32)優先日　平成31年4月17日(2019.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　500029420
ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４，フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　アスラン， シルヴィ エム．
アメリカ合衆国 コロラド ８００２３，ブルームフィールド， プロスペクト レーン １６５７３
(72)発明者　バダロフ， パーベル アール．

最終頁に続く

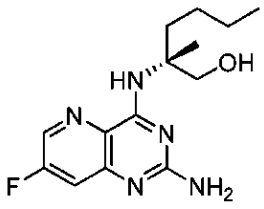
(54)【発明の名称】　ｔｏｌｌ様受容体モジュレーターの固体形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンによって特徴付けられる、形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）

【化２１】



の結晶。

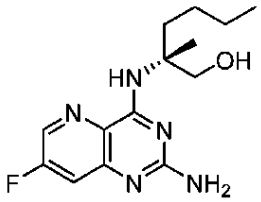
【請求項２】

１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項１に記載の結晶。

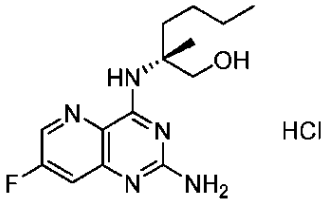
【請求項３】
１５．５°、２１．４°、および２１．９°（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項１から２のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項４】
前記ＸＲＰＤパターンが、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、請求項３に記載の結晶。
【請求項５】
前記ＸＲＰＤパターンが、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、請求項３から４のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項６】
１０．９°、１３．２°、および１４．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項１から２のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項７】
前記ＸＲＰＤパターンが、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、請求項６に記載の結晶。
【請求項８】
前記ＸＲＰＤパターンが、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、請求項６から７のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項９】
１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項１から８のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項１０】
以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞によって特徴付けられる、請求項１から９のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項１１】
１６４℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、請求項１から１０のいずれか一項に記載の結晶。
【請求項１２】
請求項１から１１のいずれか一項に記載の結晶、および１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１３】
Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症の処置または予防を必要としている被験体における前記Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置または予防するための、請求項１から１１のいずれか一項に記載の結晶を含む組成物または請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
１種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１３に記載の組成物または医薬組成物。
【請求項１５】
ＨＢＶ感染症を処置または予防するための医薬の製造における、請求項１から１１のいずれか一項に記載の結晶または請求項１２に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１６】
前記方法が、治療有効量の１種または複数種の追加の治療剤を投与するステップを含む、請求項１５に記載の使用。

【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、２０１９年４月１７日出願の米国仮出願第６２／８３５，３３５号の利益を主張するものであり、その内容全体が、本明細書中に参照によって組み込まれる。
【０００２】
分野
本出願は、一般に、ピリド［３，２　Ｄ］ピリミジン化合物を含むＴｏｌｌ様受容体調節剤化合物、およびとりわけＴｏｌｌ様受容体（例えば、ＴＬＲ－８）を調節する医薬組成物、ならびにそれらを作製し使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）ファミリーは、病原体の認識および先天性免疫の活性化において基本的な役割を演ずる。Ｔｏｌｌ様受容体８（ＴＬＲ－８）は、主に骨髄性免疫細胞によって発現し、この受容体の活性化は、広範な免疫学的応答を刺激する。ＴＬＲ－８のアゴニストは、骨髄性樹状細胞、単球、単球由来樹状細胞、およびクッパー細胞を活性化して、炎症促進性サイトカインおよびケモカイン、例えばインターロイキン－１８（ＩＬ－１８）、インターロイキン－１２（ＩＬ－１２）、腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦ－α）、およびインターフェロン－ガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成をもたらす。そのようなアゴニストは、共刺激分子、例えばＣＤ８$^{+}$細胞、主要組織適合複合体分子（ＭＡＩＴ、ＮＫ細胞）、およびケモカイン受容体の、発現の増加も促進する。
【０００４】
まとめると、これらの先天性および適応性免疫応答の活性化は、免疫応答を誘導し、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主疾患（ＧｖＨＤ）、感染、がん、および免疫不全を含む様々な状態で治療上の利益を提供する。例えば、Ｂ型肝炎に関しては、プロフェッショナル抗原提示細胞（ｐＡＰＣ）および他の肝内免疫細胞上でのＴＬＲ８の活性化は、ＩＬ－１２および炎症促進性サイトカインの誘導と関連し、そのことがＨＢＶ特異的Ｔ細胞応答を増大させ、肝内ＮＫ細胞を活性化し、抗ウイルス免疫の再構成を駆動することが予測される。例えば、Ｗｉｌｌｅ－Ｒｅｅｃｅ，　Ｕ．ら、Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　２０３巻、１２４９～１２５８頁（２００６年）；Ｐｅｎｇ，　Ｇ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０９巻、１３８０～１３８４頁（２００５年）；Ｊｏ，　Ｊ．ら、ＰＬｏＳ　Ｐａｔｈｏｇｅｎｓ　１０巻、ｅ１００４２１０頁（２０１４年）、およびＷａｔａｓｈｉ，　Ｋ．ら、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８８巻、３１７１５～３１７２７頁（２０１３年）を参照されたい。
多種多様な疾患を処置する可能性を踏まえ潜在性を考慮すると、Ｔｏｌｌ様受容体、例えばＴＬＲ－８の新規な調節剤が依然として求められている。オフターゲット傾向についての潜在性を低減した、強力で選択的なＴＬＲ－８の調節剤が特に望ましい。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】
【文献】Ｗｉｌｌｅ－Ｒｅｅｃｅ，　Ｕ．ら、Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　２０３巻、１２４９～１２５８頁（２００６年）
Ｐｅｎｇ，　Ｇ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０９巻、１３８０～１３８４頁（２００５年）
Ｊｏ，　Ｊ．ら、ＰＬｏＳ　Ｐａｔｈｏｇｅｎｓ　１０巻、ｅ１００４２１０頁（２０１４年）
Ｗａｔａｓｈｉ，　Ｋ．ら、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８８巻、３１７１５～３１７２７頁（２０１３年）
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】

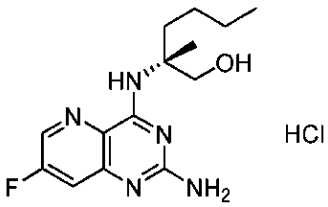
【０００６】
一実施形態では、本開示は、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンによって特徴付けられる、形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）の結晶形を提供する。
【化１】



【０００７】
別の実施形態では、本開示は、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩の結晶形を提供する。
【化２】



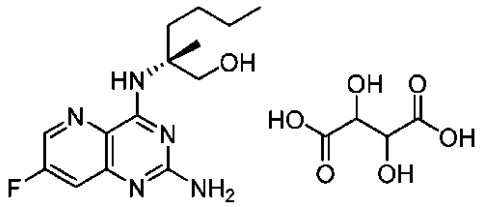
【０００８】
別の実施形態では、本開示は、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態ＩＩである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩の結晶形を提供する。
【化３】



【０００９】
別の実施形態では、本開示は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉ酒石酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２

－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール酒石酸の結晶形を提供する。

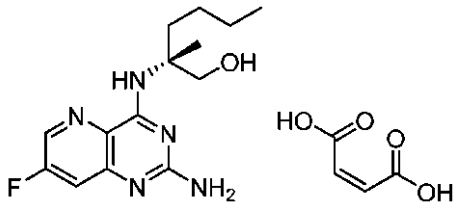
【化４】



【００１０】

別の実施形態では、本開示は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉマレイン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールマレイン酸の結晶形を提供する。

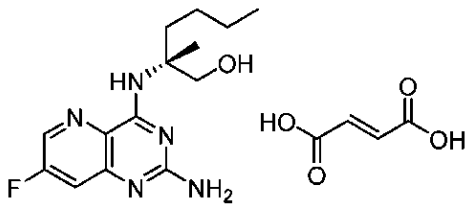
【化５】



【００１１】

別の実施形態では、本開示は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉフマル酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールフマル酸の結晶形を提供する。

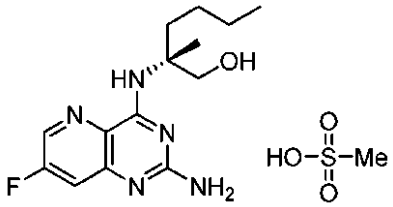
【化６】



【００１２】

別の実施形態では、本開示は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉメタンスルホン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールメタンスルホン酸の結晶形を提供する。

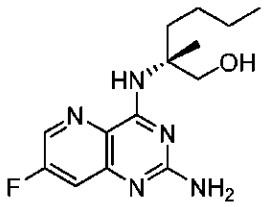
【化７】



【００１３】

別の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの非晶質固体形態を提供する。

【化８】

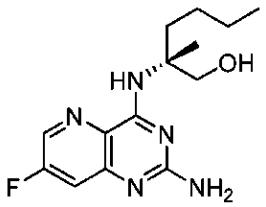


本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンによって特徴付けられる、形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）

【化２１】



の結晶形。

（項目２）

１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１に記載の結晶形。

（項目３）

１５．５°、２１．４°、および２１．９°（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１から２のいずれか一項に記載の結晶形。

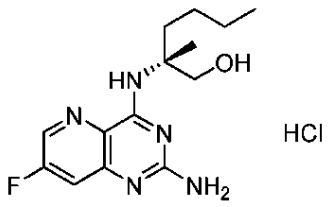
（項目４）

前記ＸＲＰＤパターンが、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目３に記載の結晶形。

（項目５）

前記ＸＲＰＤパターンが、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加

のピークをさらに含む、項目３から４のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６）
１０．９°、１３．２°、および１４．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１から２のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目７）
前記ＸＲＰＤパターンが、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目６に記載の結晶形。
（項目８）
前記ＸＲＰＤパターンが、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目６から７のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目９）
１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１から８のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目１０）
単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞によって特徴付けられる、項目１から９のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目１１）
図１に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１から１０のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目１２）
約１６４℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目１から１１のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目１３）
図２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目１から１２のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目１４）
６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩
【化２２】



の結晶形。
（項目１５）
６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１４に記載の結晶形。
（項目１６）

６．１°、１５．０°、および１７．８°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１４から１５のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目１７）

前記ＸＲＰＤパターンが、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目１６に記載の結晶形。

（項目１８）

前記ＸＲＰＤパターンが、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目１６から１７のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目１９）

１２．２°、１８．９°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１４から１５のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目２０）

前記ＸＲＰＤパターンが、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°および２３．２°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目１９に記載の結晶形。

（項目２１）

前記ＸＲＰＤパターンが、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°および２３．２°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目１９から２０のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目２２）

６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１４から２１のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目２３）

図５に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目１４から２２のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目２４）

約１３５℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目１４から２３のいずれか一項に記載の結晶形。

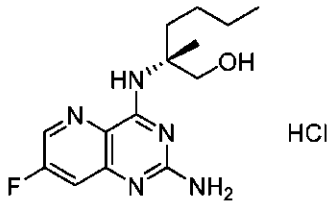
（項目２５）

図６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目１４から２４のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目２６）

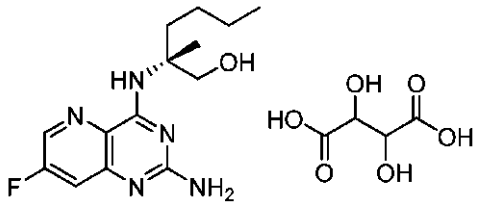
７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態ＩＩである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩

【化２３】



の結晶形。
（項目２７）
７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目２６に記載の結晶形。
（項目２８）
７．１°、１５．３°、および２４．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目２６から２７のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目２９）
前記ＸＲＰＤパターンが、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目２８に記載の結晶形。
（項目３０）
前記ＸＲＰＤパターンが、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目２８から２９のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３１）
１４．３°、１６．１°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目２６から２７のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３２）
前記ＸＲＰＤパターンが、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目３１に記載の結晶形。
（項目３３）
前記ＸＲＰＤパターンが、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目３１から３２のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３４）
７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目２６から３３のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３５）
図９に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目２６から３４のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３６）
約５８℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目２６から３５のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３７）
図１０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目２６から３６のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目３８）
６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉ酒石酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール酒石酸

【化２４】



の結晶形。

（項目３９）

６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目３８に記載の結晶形。

（項目４０）

６．３°、１８．３°、および２３．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目３８から３９のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４１）

前記ＸＲＰＤパターンが、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目４０に記載の結晶形。

（項目４２）

前記ＸＲＰＤパターンが、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目４０から４１のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４３）

９．９°、１２．５°、および１７．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目３８から３９のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４４）

前記ＸＲＰＤパターンが、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目４３に記載の結晶形。

（項目４５）

前記ＸＲＰＤパターンが、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目４３から４４のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４６）

６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、および２８．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目３８から４５のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４７）

図１３に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目３８から４６のいずれか一項に記載の結晶形。

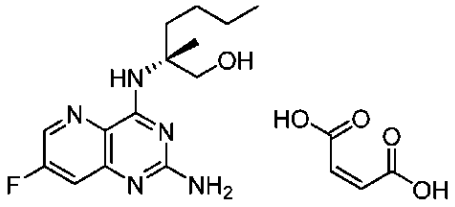
（項目４８）

約１５７℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目３８から４７のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目４９）

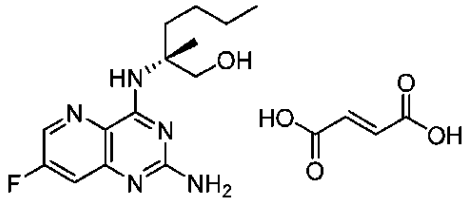
図１４に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目３８から４８のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目５０）
７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉマレイン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールマレイン酸
【化２５】



の結晶形。
（項目５１）
７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目５０に記載の結晶形。
（項目５２）
７．３°、１７．７°、および２４．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目５０から５１のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目５３）
前記ＸＲＰＤパターンが、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目５２に記載の結晶形。
（項目５４）
前記ＸＲＰＤパターンが、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目５２から５３のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目５５）
１３．９°、１５．６°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目５０から５１のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目５６）
前記ＸＲＰＤパターンが、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目５５に記載の結晶形。
（項目５７）
前記ＸＲＰＤパターンが、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目５５から５６のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目５８）
７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目５０から５７のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目５９）
図１７に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目５０から５８のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目６０）
約１４３℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目５０から５９のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６１）
図１８に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目５０から６０のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６２）
６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉフマル酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールフマル酸
【化２６】



の結晶形。
（項目６３）
６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目６２に記載の結晶形。
（項目６４）
６．７°、８．３°、および２５．２°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目６２から６３のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６５）
前記ＸＲＰＤパターンが、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目６４に記載の結晶形。
（項目６６）
前記ＸＲＰＤパターンが、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目６４から６５のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６７）
１８．５°、２０．６°、および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目６２から６３のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目６８）
前記ＸＲＰＤパターンが、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目６７に記載の結晶形。
（項目６９）
前記ＸＲＰＤパターンが、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目６７から６８のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目７０）

６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目６２から６９のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目７１）

図２１に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目６２から７０のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目７２）

約７０℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目６２から７１のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目７３）

前記ＤＳＣサーモグラムが、約１６７℃の開始温度の第２の吸熱を有する、項目７２に記載の結晶形。

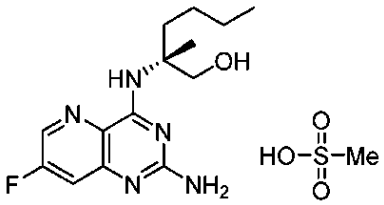
（項目７４）

図２２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目６２から７３のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目７５）

５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉメタンスルホン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールメタンスルホン酸

【化２７】



の結晶形。

（項目７６）

５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目７５に記載の結晶形。

（項目７７）

５．４°、１８．１°、および２０．５°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目７５から７６のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目７８）

前記ＸＲＰＤパターンが、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目７７に記載の結晶形。

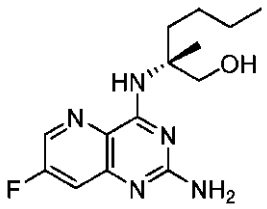
（項目７９）

前記ＸＲＰＤパターンが、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目７７から７８のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目８０）

１５．８°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目７５から７６のいずれか一項に記載の結晶形。

（項目８１）
前記ＸＲＰＤパターンが、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む、項目８０に記載の結晶形。
（項目８２）
前記ＸＲＰＤパターンが、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む、項目８０から８１のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目８３）
５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目７５から８２のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目８４）
図２５に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目７５から８３のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目８５）
約３０℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる、項目７５から８４のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目８６）
前記ＤＳＣサーモグラムが、約１４７℃の開始温度の第２の吸熱を有する、項目８５に記載の結晶形。
（項目８７）
図２６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目７５から８６のいずれか一項に記載の結晶形。
（項目８８）
（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール
【化２８】



の非晶質固体形態。
（項目８９）
図２９に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、項目８８に記載の非晶質固体形態。
（項目９０）
図３０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる、項目８８に記載の非晶質固体形態。
（項目９１）
項目１から８７のいずれか一項に記載の結晶形または項目８８から９０のいずれか一項に記載の非晶質形態、および１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
（項目９２）
前記結晶形が、形態Ｉである、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９３）
前記結晶形が、前記塩酸塩形態Ｉである、項目９１に記載の医薬組成物。

（項目９４）
前記結晶形が、前記塩酸塩形態ＩＩである、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９５）
前記結晶形が、前記酒石酸塩である、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９６）
前記結晶形が、前記マレイン酸塩である、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９７）
前記結晶形が、前記フマル酸塩である、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９８）
前記結晶形が、前記メシル酸塩である、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目９９）
前記固体形態が、前記非晶質形態である、項目９１に記載の医薬組成物。
（項目１００）
それを必要としている被験体におけるＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置または予防する方法であって、前記被験体に、治療有効量の項目１から８７のいずれか一項に記載の結晶形、項目８８から９０のいずれか一項に記載の非晶質形態、または項目９１から９９のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。
（項目１０１）
治療有効量の１種または複数種の追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、項目１００に記載の方法。
（項目１０２）
前記１種または複数種の追加の治療剤が、前記結晶形または前記医薬組成物と同時に投与される、項目１００から１０１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０３）
前記１種または複数種の追加の治療剤が、ＨＢＶ組合せ薬物、ＨＢＶワクチン、ＨＢＶＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、イムノモジュレーター、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）阻害剤、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、ＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ウイルスｍＲＮＡを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）およびｄｄＲＮＡｉエンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ＨＢＶＥ抗原阻害剤、共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）阻害剤、ファルネソイドＸ受容体アゴニスト、ＨＢＶ抗体、ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト、サイモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター、レチノイン酸誘導性遺伝子１刺激剤、ＮＯＤ２刺激剤、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）経路阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、組換えサイモシンアルファ－１アゴニスト、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、ＫＤＭ阻害剤、ＨＢＶ複製阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ならびに他のＨＢＶ薬物からなる群から選択される、項目１００から１０２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０４）
前記１種または複数種の追加の治療剤が、アデホビル（Ｈｅｐｓｅｒａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン（Ｔｒｕｖａｄａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））、エンテカビル（Ｂａｒａｃｌｕｄｅ（登録商標））、ラミブジン（Ｅｐｉｖｉｒ－ＨＢＶ（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Ｔｙｚｅｋａ（登録商標））、Ｃｌｅｖｕｄｉｎｅ（登録商標）、エムトリシタビン（Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（ＰＥＧ－Ｉｎｔｒｏｎ（登録商標））、Ｍｕｌｔｉｆｅｒｏｎ（登録商標）、インターフェロンアルファ１ｂ（Ｈａｐｇｅｎ（登録商標））、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ

（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ（Ｐｅｇａｓｙｓ（登録商標））、インターフェロンアルファ－ｎ１（Ｈｕｍｏｆｅｒｏｎ（登録商標））、リバビリン、インターフェロンベータ－１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））、Ｂｉｏｆｅｒｏｎ、Ｉｎｇａｒｏｎ、Ｉｎｍｕｔａｇ（Ｉｎｆｅｒｏｎ）、Ａｌｇｅｒｏｎ、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｏｌｉｇｏｔｉｄｅ、Ｚｕｔｅｃｔｒａ、Ｓｈａｆｅｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｘｘｏ）、Ａｌｆａｆｅｒｏｎｅ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ｆｅｒｏｎ、インターフェロン－アルファ２（ＣＪ）、Ｂｅｖａｃ、Ｌａｆｅｒｏｎｕｍ、Ｖｉｐｅｇ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ｂ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｉｎｔｅｒｍａｘ Ａｌｐｈａ、Ｒｅａｌｄｉｒｏｎ、Ｌａｎｓｔｉｏｎ、Ｐｅｇａｆｅｒｏｎ、ＰＤｆｅｒｏｎ－Ｂ、アルファインターフェロンａ ２ｂ、Ｋａｌｆｅｒｏｎ、Ｐｅｇｎａｎｏ、Ｆｅｒｏｎｓｕｒｅ、ＰｅｇｉＨｅｐ、Ｏｐｔｉｐｅｇ Ａ、Ｒｅａｌｆａ ２Ｂ、Ｒｅｌｉｆｅｒｏｎ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、Ｒｅａｆｅｒｏｎ－ＥＣ、Ｐｒｏｑｕｉｆｅｒｏｎ、Ｕｎｉｆｅｒｏｎ、Ｕｒｉｆｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ａｎｔｅｒｆｅｒｏｎ、Ｓｈａｎｆｅｒｏｎ、ＭＯＲ－２２、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、組換えヒトインターロイキン－２（Ｓｈｅｎｚｈｅｎ Ｎｅｐｔｕｎｕｓ）、Ｌａｙｆｆｅｒｏｎ、Ｋａ Ｓｈｕ Ｎｉｎｇ、Ｓｈａｎｇ Ｓｈｅｎｇ Ｌｅｉ Ｔａｉ、Ｉｎｔｅｆｅｎ、Ｓｉｎｏｇｅｎ、Ｆｕｋａｎｇｔａｉ、Ａｌｌｏｆｅｒｏｎおよびセルモロイキンからなる群から選択される、項目１００から１０３のいずれか一項に記載の方法。

（項目１０５）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、エンテカビル、アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジンおよびラミブジンからなる群から選択される、項目１００から１０４のいずれか一項に記載の方法。

（項目１０６）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される、項目１００から１０５のいずれか一項に記載の方法。

（項目１０７）

ＨＢＶ感染症を処置または予防する方法において使用するための、項目１から８７のいずれか一項に記載の結晶形、項目８８から９０のいずれか一項に記載の非晶質形態、または項目９１から９９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目１０８）

前記方法が、治療有効量の１種または複数種の追加の治療剤を投与するステップを含む、項目１０７に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１０９）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、前記結晶形または前記医薬組成物と同時に投与される、項目１０７から１０８のいずれか一項に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１１０）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、ＨＢＶ組合せ薬物、ＨＢＶワクチン、ＨＢＶ ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、イムノモジュレーター、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）阻害剤、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、ＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ウイルスｍＲＮＡを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）およびｄｄＲＮＡｉエンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ＨＢＶ Ｅ抗原阻害剤、共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）阻害剤、ファルネソイドＸ受容体アゴニスト、ＨＢＶ抗体、ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト、サイモシンアゴニスト

、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター、レチノイン酸誘導性遺伝子１刺激剤、ＮＯＤ２刺激剤、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）経路阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、組換えサイモシンアルファ－１アゴニスト、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、ＫＤＭ阻害剤、ＨＢＶ複製阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ならびに他のＨＢＶ薬物からなる群から選択される、項目１０７から１０９のいずれか一項に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１１１）

１種または複数種の追加の治療剤が、アデホビル（Ｈｅｐｓｅｒａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン（Ｔｒｕｖａｄａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））、エンテカビル（Ｂａｒａｃｌｕｄｅ（登録商標））、ラミブジン（Ｅｐｉｖｉｒ－ＨＢＶ（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Ｔｙｚｅｋａ（登録商標））、Ｃｌｅｖｕｄｉｎｅ（登録商標）、エムトリシタビン（Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（ＰＥＧ－Ｉｎｔｒｏｎ（登録商標））、Ｍｕｌｔｉｆｅｒｏｎ（登録商標）、インターフェロンアルファ１ｂ（Ｈａｐｇｅｎ（登録商標））、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｉｎｔｒｏｎ Ａ（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ（Ｐｅｇａｓｙｓ（登録商標））、インターフェロンアルファ－ｎ１（Ｈｕｍｏｆｅｒｏｎ（登録商標））、リバビリン、インターフェロンベーター１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））、Ｂｉｏｆｅｒｏｎ、Ｉｎｇａｒｏｎ、Ｉｎｍｕｔａｇ（Ｉｎｆｅｒｏｎ）、Ａｌｇｅｒｏｎ、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｏｌｉｇｏｔｉｄｅ、Ｚｕｔｅｃｔｒａ、Ｓｈａｆｅｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｘｘｏ）、Ａｌｆａｆｅｒｏｎｅ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ｆｅｒｏｎ、インターフェロン－アルファ２（ＣＪ）、Ｂｅｖａｃ、Ｌａｆｅｒｏｎｕｍ、Ｖｉｐｅｇ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ｂ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｉｎｔｅｒｍａｘ Ａｌｐｈａ、Ｒｅａｌｄｉｒｏｎ、Ｌａｎｓｔｉｏｎ、Ｐｅｇａｆｅｒｏｎ、ＰＤｆｅｒｏｎ－Ｂ、アルファインターフェロンａ ２ｂ、Ｋａｌｆｅｒｏｎ、Ｐｅｇｎａｎｏ、Ｆｅｒｏｎｓｕｒｅ、ＰｅｇｉＨｅｐ、Ｏｐｔｉｐｅｇ Ａ、Ｒｅａｌｆａ ２Ｂ、Ｒｅｌｉｆｅｒｏｎ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、Ｒｅａｆｅｒｏｎ－ＥＣ、Ｐｒｏｑｕｉｆｅｒｏｎ、Ｕｎｉｆｅｒｏｎ、Ｕｒｉｆｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ａｎｔｅｒｆｅｒｏｎ、Ｓｈａｎｆｅｒｏｎ、ＭＯＲ－２２、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、組換えヒトインターロイキン－２（Ｓｈｅｎｚｈｅｎ Ｎｅｐｔｕｎｕｓ）、Ｌａｙｆｆｅｒｏｎ、Ｋａ Ｓｈｕ Ｎｉｎｇ、Ｓｈａｎｇ Ｓｈｅｎｇ Ｌｅｉ Ｔａｉ、Ｉｎｔｅｆｅｎ、Ｓｉｎｏｇｅｎ、Ｆｕｋａｎｇｔａｉ、Ａｌｌｏｆｅｒｏｎおよびセルモロイキンからなる群から選択される、項目１０７から１１０のいずれか一項に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１１２）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、エンテカビル、アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジンおよびラミブジンからなる群から選択される、項目１０７から１１１のいずれか一項に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１１３）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される、項目１０７から１１２のいずれか一項に記載の使用のための結晶形または医薬組成物。

（項目１１４）

ＨＢＶ感染症を処置または予防するための医薬の製造における、項目１から８７のいず

れか一項に記載の結晶形、項目８８から９０のいずれか一項に記載の非晶質形態、または項目９１から９９のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
（項目１１５）
前記方法が、治療有効量の１種または複数種の追加の治療剤を投与するステップを含む、項目１１４に記載の使用。
（項目１１６）
前記１種または複数種の追加の治療剤が、前記結晶形または前記医薬組成物と同時に投与される、項目１１４から１１５のいずれか一項に記載の使用。
（項目１１７）
前記１種または複数種の追加の治療剤が、ＨＢＶ組合せ薬物、ＨＢＶワクチン、ＨＢＶＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、イムノモジュレーター、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）阻害剤、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、ＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ウイルスｍＲＮＡを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）およびｄｄＲＮＡｉエンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ＨＢＶＥ抗原阻害剤、共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）阻害剤、ファルネソイドＸ受容体アゴニスト、ＨＢＶ抗体、ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト、サイモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター、レチノイン酸誘導性遺伝子１刺激剤、ＮＯＤ２刺激剤、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）経路阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、組換えサイモシンアルファ－１アゴニスト、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、ＫＤＭ阻害剤、ＨＢＶ複製阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ならびに他のＨＢＶ薬物からなる群から選択される、項目１１４から１１６のいずれか一項に記載の使用。
（項目１１８）
１種または複数種の追加の治療剤が、アデホビル（Ｈｅｐｓｅｒａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン（Ｔｒｕｖａｄａ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））、エンテカビル（Ｂａｒａｃｌｕｄｅ（登録商標））、ラミブジン（Ｅｐｉｖｉｒ－ＨＢＶ（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Ｔｙｚｅｋａ（登録商標））、Ｃｌｅｖｕｄｉｎｅ（登録商標）、エムトリシタビン（Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（ＰＥＧ－Ｉｎｔｒｏｎ（登録商標））、Ｍｕｌｔｉｆｅｒｏｎ（登録商標）、インターフェロンアルファ１ｂ（Ｈａｐｇｅｎ（登録商標））、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ（Ｐｅｇａｓｙｓ（登録商標））、インターフェロンアルファ－ｎ１（Ｈｕｍｏｆｅｒｏｎ（登録商標））、リバビリン、インターフェロンベータ－１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））、Ｂｉｏｆｅｒｏｎ、Ｉｎｇａｒｏｎ、Ｉｎｍｕｔａｇ（Ｉｎｆｅｒｏｎ）、Ａｌｇｅｒｏｎ、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｏｌｉｇｏｔｉｄｅ、Ｚｕｔｅｃｔｒａ、Ｓｈａｆｅｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｘｘｏ）、Ａｌｆａｆｅｒｏｎｅ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ｆｅｒｏｎ、インターフェロン－アルファ２（ＣＪ）、Ｂｅｖａｃ、Ｌａｆｅｒｏｎｕｍ、Ｖｉｐｅｇ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ｂ、Ｂｌａｕｆｅｒｏｎ－Ａ、Ｉｎｔｅｒｍａｘ　Ａｌｐｈａ、Ｒｅａｌｄｉｒｏｎ、Ｌａｎｓｔｉｏｎ、Ｐｅｇａｆｅｒｏｎ、ＰＤｆｅｒｏｎ－Ｂ、アルファインターフェロンａ　２ｂ、Ｋａｌｆｅｒｏｎ、Ｐｅｇｎａｎｏ、Ｆｅｒｏｎｓｕｒｅ、ＰｅｇｉＨｅｐ、Ｏｐｔｉｐｅｇ　Ａ、Ｒｅａｌｆａ　２Ｂ、Ｒｅｌｉｆｅｒｏｎ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、Ｒｅａｆｅｒｏｎ－ＥＣ、Ｐｒｏｑｕｉｆｅｒｏｎ、Ｕｎｉｆｅｒｏｎ、Ｕｒｉｆｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ、Ａｎｔｅｒｆｅｒｏｎ、Ｓｈａｎｆｅｒｏｎ、ＭＯＲ－２２、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、組換えヒトインターロイキン－２（Ｓｈｅｎｚｈｅｎ　Ｎｅｐｔｕｎｕｓ）、Ｌａ

ｙｆｆｅｒｏｎ、Ｋａ Ｓｈｕ Ｎｉｎｇ、Ｓｈａｎｇ Ｓｈｅｎｇ Ｌｅｉ Ｔａｉ、Ｉｎｔｅｆｅｎ、Ｓｉｎｏｇｅｎ、Ｆｕｋａｎｇｔａｉ、Ａｌｌｏｆｅｒｏｎおよびセルモロイキンからなる群から選択される、項目１１４から１１７のいずれか一項に記載の使用。

（項目１１９）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、エンテカビル、アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジンおよびラミブジンからなる群から選択される、項目１１４から１１８のいずれか一項に記載の使用。

（項目１２０）

前記１種または複数種の追加の治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される、項目１１４から１１９のいずれか一項に記載の使用。

（項目１２１）

薬物治療において使用するための、項目１から８７のいずれか一項に記載の結晶形、項目８８から９０のいずれか一項に記載の非晶質形態、または項目９１から９９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】図１は、化合物Ｉ形態ＩについてのＸＲＰＤパターンを示す。

【００１５】

【図２】図２は、化合物Ｉ形態ＩについてのＤＳＣサーモグラフを示す。

【００１６】

【図３】図３は、化合物Ｉ形態ＩについてのＴＧＡ曲線を示す。

【００１７】

【図４】図４は、化合物Ｉ形態ＩについてのＤＶＳ曲線を示す。

【００１８】

【図５】図５は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩについてのＸＲＰＤパターンを示す。

【００１９】

【図６】図６は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩについてのＤＳＣサーモグラフを示す。

【００２０】

【図７】図７は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩについてのＴＧＡ曲線を示す。

【００２１】

【図８】図８は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩについてのＤＶＳ曲線を示す。

【００２２】

【図９】図９は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩについてのＸＲＰＤパターンを示す。

【００２３】

【図１０】図１０は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩについてのＤＳＣサーモグラフを示す。

【００２４】

【図１１】図１１は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩについてのＴＧＡ曲線を示す。

【００２５】

【図１２】図１２は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩについてのＤＶＳ曲線を示す。

【００２６】

【図１３】図１３は、化合物Ｉ酒石酸についてのＸＲＰＤパターンを示す。

【００２７】

【図１４】図１４は、化合物Ｉ酒石酸についてのＤＳＣサーモグラフを示す。

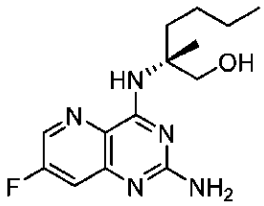
【００２８】

【図１５】図１５は、化合物Ｉ酒石酸についてのＴＧＡ曲線を示す。

【００２９】

【図１６】図１６は、化合物Ｉ酒石酸についてのＤＶＳ曲線を示す。

【００３０】
【図１７】図１７は、化合物Ｉマレイン酸についてのＸＲＰＤパターンを示す。
【００３１】
【図１８】図１８は、化合物Ｉマレイン酸についてのＤＳＣサーモグラフを示す。
【００３２】
【図１９】図１９は、化合物Ｉマレイン酸についてのＴＧＡ曲線を示す。
【００３３】
【図２０】図２０は、化合物Ｉマレイン酸についてのＤＶＳ曲線を示す。
【００３４】
【図２１】図２１は、化合物Ｉフマル酸についてのＸＲＰＤパターンを示す。
【００３５】
【図２２】図２２は、化合物Ｉフマル酸についてのＤＳＣサーモグラフを示す。
【００３６】
【図２３】図２３は、化合物Ｉフマル酸についてのＴＧＡ曲線を示す。
【００３７】
【図２４】図２４は、化合物Ｉフマル酸についてのＤＶＳ曲線を示す。
【００３８】
【図２５】図２５は、化合物Ｉメタンスルホン酸についてのＸＲＰＤパターンを示す。
【００３９】
【図２６】図２６は、化合物Ｉメタンスルホン酸についてのＤＳＣサーモグラフを示す。
【００４０】
【図２７】図２７は、化合物Ｉメタンスルホン酸についてのＴＧＡ曲線を示す。
【００４１】
【図２８】図２８は、化合物Ｉメタンスルホン酸についてのＤＶＳ曲線を示す。
【００４２】
【図２９】図２９は、非晶質（ａｍｏｒｈｐｏｕｓ）化合物ＩについてのＸＲＰＤパターンを示す。
【００４３】
【図３０】図３０は、非晶質化合物ＩについてのＤＳＣ曲線を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４４】
Ｉ．概要
本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）の固体形態
【化９】



およびその塩、溶媒和物または共結晶の驚くべき発見から生じる。化合物Ｉは、それに限定されるものではないが、結晶性化合物Ｉ形態Ｉ、結晶性化合物Ｉ　ＨＣｌ形態Ｉ、結晶性化合物Ｉ　ＨＣｌ形態ＩＩ、結晶性化合物Ｉ酒石酸、結晶性化合物Ｉマレイン酸、結晶性化合物Ｉフマル酸、結晶性化合物Ｉメタンスルホン酸、および非晶質化合物Ｉを含む様々な結晶形をとることができる。化合物Ｉは、２つもしくはそれよりも多い結晶形の混合物を形成することができ、または他の結晶形を実質的に含まない単一の結晶形を形成することができる。
【００４５】
本明細書で提供された、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－

ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）の固体形態のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用して収集した。

ＩＩ．定義

【００４６】

本明細書において使用される場合、以下の用語および句は、一般に、それらが使用される文脈によりそれ以外が示される場合を除き、下記の通りの意味を有することが企図される。

【００４７】

「水和物」は、化合物Ｉおよび水を合わせることによって形成された複合体を指す。この用語は、化学量論的および非化学量論的水和物を含む。

【００４８】

「溶媒和物」は、化合物Ｉおよび溶媒を合わせることによって形成された複合体を指す。

【００４９】

「脱溶媒和された」は、本明細書に記載される通りの溶媒和物であり、それから溶媒分子が部分的または完全に除去された化合物Ｉの形態を指す。脱溶媒和された形態を生成するための脱溶媒和技術には、それに限定されるものではないが、化合物Ｉの形態（溶媒和物）を真空に曝露すること、溶媒和物を高温に晒すこと、溶媒和物をガス、例えば空気もしくは窒素のストリームに曝露すること、またはそれらの任意の組合せが含まれる。したがって、脱溶媒和された化合物Ｉの形態は、無水物であってもよく、すなわち溶媒分子を全く有していなくてもよく、または部分的に溶媒和されていてもよく、ここで溶媒分子は、化学量論量または非化学量論量で存在する。

【００５０】

「アルコール」は、ヒドロキシ基を有する溶媒を指す。代表的なアルコールは、任意の適切な数の炭素原子、例えばC_1～C_6、および任意の適切な数のヒドロキシ基、例えば１～３個を有することができる。例示的なアルコールとして、それに限定されるものではないが、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、ｉ－プロパノール等が挙げられる。

【００５１】

「治療有効量」は、処置を必要とする哺乳動物に投与される場合、以下に定義される通りこのような処置をもたらすのに十分な量を指す。治療有効量は、処置されている被験体、被験体の重量および年齢、疾患状態の重症度、投与の様式等に応じて変わり、当業者によって容易に決定され得る。

【００５２】

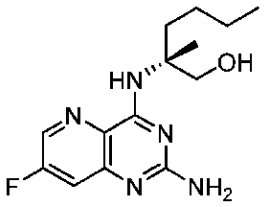
「化合物Ｉの他の結晶形を実質的に含まない」は、１０％未満の化合物Ｉの他の結晶形を含有する、化合物Ｉの結晶形を指す。例えば、実質的に含まないとは、９％未満、８％未満、７％未満、６％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、または１％未満の化合物Ｉの他の結晶形を含有する、化合物Ｉの結晶形を指すことができる。好ましくは、実質的に含まないとは、５％未満の化合物Ｉの他の結晶形を含有する、化合物Ｉの結晶形を指す。好ましくは、実質的に含まないとは、１％未満の化合物Ｉの他の結晶形を含有する、化合物Ｉの結晶形を指す。

ＩＩＩ．化合物Ｉの固体形態

【００５３】

本開示は、結晶形および非晶質形態、ならびに塩、溶媒和物および水和物形態を含む、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ、米国特許第９，６７０，２０５号を参照されたい）の固体形態を提供する。一部の実施形態では、本開示は、構造

【化１０】



を有する化合物Ｉの結晶形、およびその塩、溶媒和物または水和物を提供する。

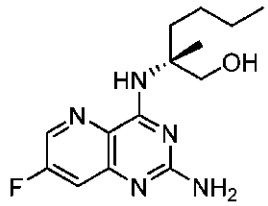
【００５４】

化合物Ｉは、それに限定されるものではないが、形態Ｉ、ＨＣｌ塩、ＨＣｌ塩形態Ｉ、ＨＣｌ塩形態ＩＩ、化合物Ｉ酒石酸、化合物Ｉマレイン酸、化合物Ｉフマル酸、および化合物Ｉメタンスルホン酸を含む様々な結晶形をとることができる。化合物Ｉは、２つもしくはそれよりも多い結晶形の混合物を形成することができ、または他の結晶形を実質的に含まない単一の結晶形を形成することができる。化合物１は、固体非晶質形態をとることもできる。

【００５５】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）の結晶形

【化１１】



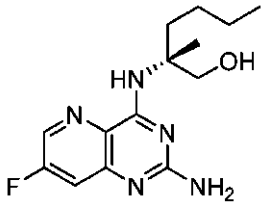
またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を提供する。化合物Ｉの結晶形は、無水、塩、溶媒和物または共結晶であってもよい。一部の実施形態では、化合物Ｉの結晶形は、塩または共結晶であってもよい。一部の実施形態では、化合物Ｉの結晶形は、無水であってもよく、または溶媒和されていてもよい。一部の実施形態では、化合物Ｉの結晶形は、水和されていてもよい。

【００５６】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの形態Ｉ、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールのＨＣｌ塩形態Ｉ、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールのＨＣｌ塩形態ＩＩ、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール酒石酸、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールマレイン酸、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールフマル酸、および（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールメタンスルホン酸からなる群から選択される化合物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールを提供する。

形態Ｉ

【００５７】
一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、形態Ｉである。一部の実施形態では、本開示は、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンによって特徴付けられる、形態Ｉである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール（化合物Ｉ）の結晶形を提供する。
【化１２】



【００５８】
一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個、５個、６個、７個、８個または９個のピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。
【００５９】
一部の実施形態では、形態Ｉは、１５．５°、２１．４°、および２１．９°（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個、２個、３個、４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態で

は、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００６０】

一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１３．２°、および１４．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個、２個、３個、４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、または２４．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１１．５°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００６１】

一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、または２１．９°（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、または２１．９°（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、または２１．９°（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、および２１．９°（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００６２】

一部の実施形態では、形態Ｉは、１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞によって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、図１に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００６３】

一部の実施形態では、形態Ｉは、約１６４℃の開始温度（ｏｎｓｅｔ）の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、図２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、図３の熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、図４の動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【００６４】
一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、ならびに（ｃ）約１６４℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムのうちの１つまたは複数によって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）１０．９°、１１．５°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、ならびに（ｃ）約１６４℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムのうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）１０．９°、１３．２°、１４．７°、１５．５°、２１．４°、２１．９°、２３．２°、および２４．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、ならびに（ｃ）約１６４℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。

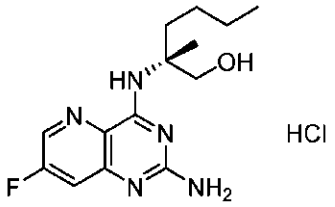
【００６５】
一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）図１に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、（ｃ）図２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｄ）図３に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、ならびに（ｅ）図４に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの１つまたは複数によって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）図１に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、（ｃ）図２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｄ）図３に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、ならびに（ｅ）図４に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。一部の実施形態では、形態Ｉは、以下の、（ａ）図１に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）単結晶Ｘ線結晶構造解析によって決定される場合に、以下の寸法：ａ＝８．０３４４（２）Å、ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å、α＝９０°、β＝９０°、およびγ＝９０°の単位胞、（ｃ）図２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｄ）図３に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、ならびに（ｅ）図４に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

ＨＣｌ塩，形態Ｉ

【００６６】
一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、ＨＣｌ塩形態Ｉである。一部の実施形態では、本開示は、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである、（Ｒ

）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩の結晶形を提供する。

【化１３】



【００６７】

一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において４個、５個、６個、７個、８個または９個のピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態Ｉである。

【００６８】

一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、および１７．８°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１７．３°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００６９】
一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、１２．２°、１８．９°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°または２３．２°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°または２３．２°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°または２３．２°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°または２３．２°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、２０．３°または２３．２°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

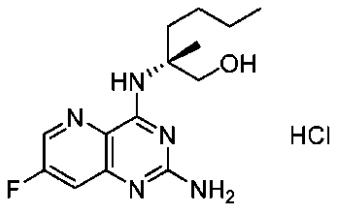
【００７０】
一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．８°、１８．９°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．８°、１８．９°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．８°、１８．９°、または２４．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．８°、１８．９°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００７１】
一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、図５に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００７２】
一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、約１３５℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、図６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、図７に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、図８に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【００７３】
一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、（ａ）６．１°、１２．２°、１５．０°、１７．３°、１７．８°、１８．９°、２０．３°、２３．２°、および２４．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約１３５℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態Ｉは、以下の、（ａ）図５に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図７に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、ならびに（ｄ）図８に実質的に示される動的蒸気

吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。
ＨＣｌ塩，形態ＩＩ
【００７４】
一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、ＨＣｌ塩形態ＩＩである。一部の実施形態では、本開示は、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、塩酸塩形態ＩＩである、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール塩酸塩の結晶形を提供する。
【化１４】



【００７５】
一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）における４個、５個、６個、７個、８個または９個のピークによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。
【００７６】
一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、１５．３°、および２４．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．７°、１４．３°、１６

．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．７°、１４．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。

【００７７】

一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、１４．３°、１６．１°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．１°、９．７°、１５．３°、１９．１°、２２．５°、または２４．０°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。

【００７８】

一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、２４．０°、または２６．０°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、２４．０°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

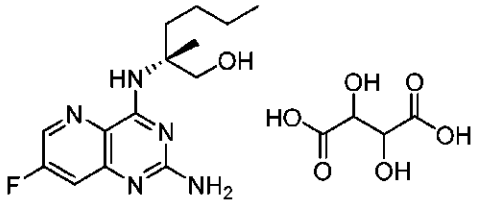
【００７９】

一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、図９に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、約５８℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、図１０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、図１１に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、図１２に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【００８０】

一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、（ａ）７．１°、９．７°、１４．３°、１５．３°、１６．１°、１９．１°、２２．５°、２４．０°、および２６．０°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約５８℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、塩酸塩形態ＩＩは、以下の、（ａ）図９に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図１０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図１１に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、ならびに（ｄ）図１２に実質的に示される動

的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。
酒石酸
【００８１】
一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール酒石酸塩の結晶形を提供し、ここで結晶形は、酒石酸塩である。一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、化合物Ｉ酒石酸の共結晶である。一部の実施形態では、本開示は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉ酒石酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オール酒石酸の結晶形を提供する。
【化１５】



【００８２】
一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。
【００８３】
一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、１８．３°、および２３．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７

．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、９．９°、１２．５°、１７．７°、１９．２°、２５．７°、および２８．１°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００８４】

一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、９．９°、１２．５°、および１７．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、または２８．１°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．３°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、および２８．１°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００８５】

一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、または２３．４°２θ（±０．２°２θ）における３個またはそれよりも多いＸＲＰＤピークによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、または２３．４°２θ（±０．２°２θ）における４個またはそれよりも多いＸＲＰＤピークによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、または２３．４°２θ（±０．２°２θ）における５個またはそれよりも多いＸＲＰＤピークによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、および２３．４°２θ（±０．２°２θ）におけるＸＲＰＤピークによって特徴付けられる。

【００８６】

一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、および２８．１°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、図１３に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、約１５７℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、図１４に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、図１５に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、図１６に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【００８７】

一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、（ａ）６．３°、９．９°、１２．５°、１７．７°、１８．３°、１９．２°、２３．４°、２５．７°、および２８．１°２θ（

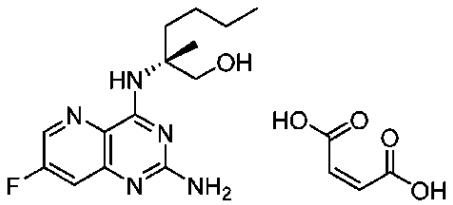
±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約１５７℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉ酒石酸は、（ａ）図１３に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図１４に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図１５に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、または（ｄ）図１６に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。

マレイン酸

【００８８】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、マレイン酸塩である。一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、化合物Ｉマレイン酸の共結晶である。一部の実施形態では、本開示は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉマレイン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールマレイン酸の結晶形を提供する。

【化１６】



【００８９】

一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００９０】

一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、１７．７°、および２４．７°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８

．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、２０．７°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００９１】

一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、１３．９°、１５．６°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）における１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、または２４．７°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、７．３°、８．４°、８．８°、１７．７°、２０．７°、および２４．７°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００９２】

一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２４．７°または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２４．７°または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２４．７°または２７．４°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２４．７°および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００９３】

一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、図１７に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、約１４３℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、図１８に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、図１９に実質的

に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、図２０に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【００９４】

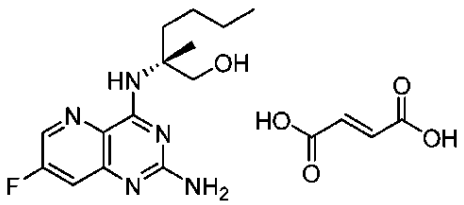
一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、（ａ）７．３°、８．４°、８．８°、１３．９°、１５．６°、１７．７°、２０．７°、２４．７°、および２７．４°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約１４３℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉマレイン酸は、（ａ）図１７に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図１８に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図１９に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、または（ｄ）図２０に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。

フマル酸

【００９５】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、フマル酸塩である。一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、化合物Ｉフマル酸の共結晶である。一部の実施形態では、本開示は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉフマル酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールフマル酸の結晶形を提供する。

【化１７】



【００９６】

一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００９７】
一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、および２５．２°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、および２７．６°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００９８】
一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、１８．５°、２０．６°、および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、または２５．２°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【００９９】
一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１８．５°、２０．６°、２５．２°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１８．５°、２０．６°、２５．２°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１８．５°、２０．６°、２５．２°、または２７．６°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１８．５°、２０．６°、２５．２°、および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０１００】
一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、６．７°、８．３°、１０．１°、１２．

６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、図２１に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、約７０℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＤＳＣサーモグラムは、約１６７℃の開始温度の第２の吸熱を有する。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、図２２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、図２３に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、図２４に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【０１０１】

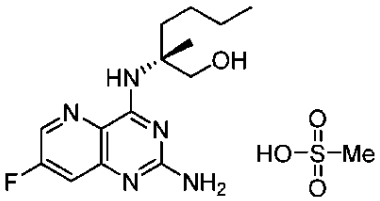
一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、（ａ）６．７°、８．３°、１０．１°、１２．６°、１６．１°、１８．５°、２０．６°、２５．２°および２７．６°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約７０℃の第１の開始温度および約１６７℃の第２の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉフマル酸は、（ａ）図２１に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図２２に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図２３に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、または（ｄ）図２４に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。

メタンスルホン酸

【０１０２】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、メシル酸塩である。一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの結晶形を提供し、ここで結晶形は、化合物Ｉメタンスルホン酸の共結晶である。一部の実施形態では、本開示は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、化合物Ｉメタンスルホン酸である、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールメタンスルホン酸の結晶形を提供する。

【化１８】



【０１０３】

一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８

．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において６個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において７個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において８個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０１０４】

一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１８．１°、および２０．５°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【０１０５】

一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、１５．８°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において１個または複数の追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において２個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、または２０．５°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多い追加のピークをさらに含む。一部の実施形態では、ＸＲＰＤパターンは、５．４°、１０．４°、１０．８°、１７．３°、１８．１°、および２０．５°２θ（±０．２°２θ）において追加のピークをさらに含む。

【０１０６】

一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１８．１°、１５．８°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において３個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１８．１°、１５．８°、２０．５

°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において４個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１８．１°、１５．８°、２０．５°、２０．８°、または２３．９°２θ（±０．２°２θ）において５個またはそれよりも多いピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１８．１°、１５．８°、２０．５°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０１０７】

一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、図２５に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、約３０℃の開始温度の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、ＤＳＣサーモグラムは、約１４７℃の開始温度の第２の吸熱を有する。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、図２６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、図２７に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、図２８に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線によって特徴付けられる。

【０１０８】

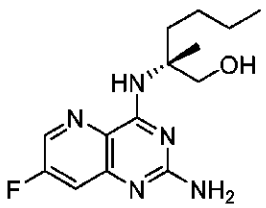
一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、（ａ）５．４°、１０．４°、１０．８°、１５．８°、１７．３°、１８．１°、２０．５°、２０．８°、および２３．９°２θ（±０．２°２θ）においてピークを含むＸＲＰＤパターン、ならびに（ｂ）約３０℃の開始温度の第１の吸熱および約１４７℃の開始温度の第２の吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Ｉメタンスルホン酸は、（ａ）図２５に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、（ｂ）図２６に実質的に示されるＤＳＣサーモグラム、（ｃ）図２７に実質的に示される熱重量分析（ＴＧＡ）曲線、または（ｄ）図２８に実質的に示される動的蒸気吸着（ＤＶＳ）曲線のうちの２つまたはそれよりも多くによって特徴付けられる。

非晶質化合物Ｉ

【０１０９】

一部の実施形態では、本開示は、（Ｒ）－２－（（２－アミノ－７－フルオロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルヘキサン－１－オールの非晶質固体形態を提供する。

【化１９】



【０１１０】

一部の実施形態では、非晶質化合物Ｉは、図２９に実質的に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、非晶質化合物Ｉは、図３０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、非晶質化合物Ｉは、（ａ）図２９に実質的に示されるＸＲＰＤパターン、または（ｂ）図３０に実質的に示されるＤＳＣサーモグラムのうちの１つまたは複数によって特徴付けられる。

ＩＶ．化合物Ｉの固体形態を調製する方法

【０１１１】

化合物Ｉの固体形態は、様々な方法によって調製することができる。例えば、化合物Ｉを、単一溶媒系に溶解させ、結晶化することができる。あるいは化合物Ｉを、２種溶媒系から、化合物Ｉを溶媒（良溶媒）に溶解させ、次にアンチソルベント（貧溶媒（ｂａｄ　ｓｏｌｖｅｎｔ））を混合物に添加して化合物Ｉを結晶化することによって、結晶化することができる。

【０１１２】

溶媒は、溶液を形成するのに適したいかなる溶媒であってもよい。典型的に溶媒は、極性溶媒であってもよく、これは一部の実施形態では、プロトン性溶媒である。他の適切な溶媒には、非極性溶媒が含まれる。適切な溶媒には、それに限定されるものではないが、水、アルカン、例えばヘプタン、ヘキサン、およびシクロヘキサン、石油エーテル、C_1～C_3アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、エチレングリコールおよびポリエチレングリコール、例えばＰＥＧ４００、アルカノエート、例えば酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、および酢酸ブチル、アセトニトリル、アルカノン、例えばアセトン、ブタノン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、メチルプロピルケトン（ＭＰＫ）およびメチルイソ－ブチルケトン（ＭＩＢＫ）、エーテル、例えばジエチルエーテル、メチル－ｔ－ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル－テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタンおよび１，４－ジオキサン、芳香族、例えばベンゼンおよびトルエン、ハロゲン化溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ならびにジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）が含まれる。また、適切な溶媒には、それに限定されるものではないが、ハロゲン化C_1～C_3アルコール（トリフルオロメタノール、トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）、ヘキサフルオロイソプロパノール（ＨＦＩＰＡ））が含まれる。例えば、溶媒は、極性非プロトン性溶媒、中でも例えばジクロロメタン、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトニトリル（ＡｃＣＮ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）であってもよい。溶媒はまた、極性プロトン性溶媒、中でも例えばｔ－ブタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、エタノール、メタノール、酢酸、水であってもよい。溶媒はまた、非極性溶媒、例えばヘキサン、ペンタン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、メチル－ｔ－ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル－テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタンおよび１，４－ジオキサン、クロロホルム、ならびに四塩化炭素であってもよい。

【０１１３】

２種またはそれよりも多い溶媒は、任意の適切な比の溶媒混合物で使用することができる。例えば、第１の溶媒および第２の溶媒の比は、１０：１～約１：１０（体積／体積または重量／重量）、または約１０：１～１：５、または約１０：１～１：１、または約１０：１～５：１、または約５：１～１：５、または約５：１～１：１、または約４：１～１：１、または約３：１～１：１、または約２：１～１：１であってもよい。他の溶媒比には、約１０：１、約９：１、約８：１、約７：１、約６：１、約５：１、約４：１、約３：１、約２：１、約１：１、約１：２、約１：３、約１：４、約１：５、約１：６、約１：７、約１：８、約１：９または約１：１０（体積／体積または重量／重量）が含まれる。

【０１１４】

化合物Ｉの固体形態を調製する方法は、任意の適切な反応条件下で実施することができる。例えば、化合物Ｉの結晶形を調製する方法は、例えばそれに限定されるものではないが、室温未満で、室温で、または室温を超える任意の適切な温度で実施することができる。一部の実施形態では、温度は、約－７８℃～約１００℃、または約０℃～約５０℃、または約１０℃～約３０℃であってもよい。例えば、反応混合物は、約２０℃、または約２５℃、約３０℃、約３５℃、約４０℃、約４５℃、約５０℃、約５５℃、約６０℃、約６

５℃、約７０℃、約７５℃、約８０℃、約８５℃、約９０℃、約９５℃または約１００℃の温度であってもよい。反応混合物はまた、約２０℃、約１５℃、約１０℃、約５℃、約０℃、約－５℃、約－１０℃、約－２０℃、約－３０℃、約－４０℃、約－５０℃、約－６０℃、約－７０℃または約－７８℃の温度であってもよい。一部の実施形態では、温度は、方法において使用される特定の溶媒の還流温度であってもよい。他の実施形態では、化合物Ｉの結晶形は、化合物Ｉの１つの結晶形が、化合物Ｉの第２の結晶形を形成するように、約１００℃を超えて加熱することができる。

【０１１５】

化合物Ｉの固体形態を調製する方法は、様々な他のステップを含むことができる。例えば、溶媒を蒸発させることができ、種結晶を混合物に添加することができ、混合物を単回でまたは反復して等で加熱して冷却することができる、などである。例えば、方法は、反応混合物を、約２０℃、または約２５℃、約３０℃、約３５℃、約４０℃、約４５℃、約５０℃、約５５℃、約６０℃、約６５℃、約７０℃、約７５℃、約８０℃、約８５℃、約９０℃、約９５℃または約１００℃の温度に加熱するステップを含むことができる。方法は、反応混合物を、約２０℃、約１５℃、約１０℃、約５℃、約０℃、約－５℃、約－１０℃、約－２０℃、約－３０℃、約－４０℃、約－５０℃、約－６０℃、約－７０℃または約－７８℃の温度に冷却するステップを含むこともできる。反応混合物の温度は、任意の適切な速度で変化させることができる。例えば、温度変化速度は、約０．１℃／分～約１０℃／分であってもよい。

【０１１６】

化合物Ｉの結晶形を調製する方法は、任意の適切な時間にわたって実施することができる。例えば、時間は、数分、数時間または数日であってもよい。一部の実施形態では、時間は、数時間、例えば一晩であってもよい。化合物Ｉの結晶形を調製する方法はまた、任意の適切な圧力で実施することができる。例えば、圧力は、大気圧未満、およそ大気圧、または大気圧超であってもよい。

【０１１７】

結晶化は、当技術分野で公知の方法によって、例えば機械的手段によって、例えば反応容器の接触表面を、例えばガラス棒を用いて擦過または摩擦することによって誘導することができる。必要に応じて、飽和または過飽和溶液に、種結晶を接種することができる。化合物Ｉの固体形態を調製する方法は、結晶性化合物Ｉの種結晶を含むこともできる。

【０１１８】

所望の結晶形の単離は、結晶から溶媒を除去し、溶媒を沈殿させることによって達成することができる。一般にこれは、公知の方法、例えば濾過、吸引濾過、デカンテーションまたは遠心分離によって行われる。さらなる単離は、例えば真空の適用などの当業者に公知の方法によっておよび／または加熱によって、結晶形から任意の過剰の溶媒（単数または複数）を除去することによって達成することができる。

形態Ｉ

【０１１９】

結晶性化合物Ｉ形態Ｉは、様々な溶媒および溶媒の組合せを使用して、様々な方法によって調製することができる。例えば、化合物Ｉ形態Ｉは、ヘキサン、ｎ－ヘプタン、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、水、テトラヒドロフラン、２－メチル－テトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、トルエン、およびそれらの組合せを使用して調製することができる。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉは、ｎ－ヘプタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、テトラヒドロフラン、２－メチル－テトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、トルエン、およびそれらの組合せを使用して調製することができる。化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法において有用な溶媒の組合せには、それに限定されるものではないが、イソプロパノールおよび水、エタノールおよびｎ－ヘプタン、テトラヒドロフランおよびｎ－ヘプタン、アセトンおよび水、メタノールおよび水、エタノールおよび水、２

－メチルテトラヒドロフランおよびｎ－ヘプタン等が含まれる。一部の実施形態では、溶媒の組合せには、エタノールおよび水、ならびに２－メチルテトラヒドロフランおよびｎ－ヘプタンが含まれ得る。２種またはそれよりも多い溶媒が組み合わされて使用される場合、それらは、前述の通り任意の適切な比で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、イソプロパノール：水（９：１）、エタノール：ｎ－ヘプタン（１：２）、テトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン、アセトン：水（９：１）、メタノール：水（９：１）、エタノール：水（２：１）、エタノール：水（１：１）、エタノール　水（１：２）、エタノール：水（１：３）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（２：１）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：１）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：２）、または２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：３）であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、エタノール：水（２：１）、エタノール：水（１：１）、エタノール　水（１：２）、エタノール：水（１：３）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（２：１）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：１）、２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：２）、または２－メチルテトラヒドロフラン：ｎ－ヘプタン（１：３）であってもよい。

【０１２０】

一部の実施形態では、本開示は、本開示の結晶性化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法であって、形態Ｉを調製するのに適した条件下で、本開示の化合物Ｉおよび溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルであってもよい。

【０１２１】

化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約８５℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、方法は、反応混合物を約２０℃の温度に冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法はまた、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、混合物を冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、化合物Ｉおよび酢酸エチルの混合物を形成し、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、混合物を冷却し、これによって化合物Ｉ形態Ｉを形成するステップを含む。

【０１２２】

一部の実施形態では、本開示は、本開示の結晶性化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法であって、形態Ｉを調製するのに適した条件下で、本開示の化合物Ｉおよび溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、エタノールであってもよい。

【０１２３】

化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約７５℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、方法はまた、反応混合物を約０℃の温度に冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法はまた、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、混合物を冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、化合物Ｉおよびエタノールの混合物を形成し、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、混合物を約０℃の温度に冷却し、これによって化合物Ｉ形態Ｉを形成するステップを含む。

【０１２４】

一部の実施形態では、本開示は、本開示の結晶性化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法であって、形態Ｉを調製するのに適した条件下で、本開示の化合物Ｉおよび第１の溶媒の混合物を形成し、第２の溶媒を混合物に添加するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉを、良溶媒である第１の溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、第１の溶媒は、極性プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、第１の溶媒は、エタノールであってもよい。一部の実施形態では、第２の溶媒は、アンチソルベントである

。一部の実施形態では、第２の溶媒は、水であってもよい。
【０１２５】
混合物は、任意の適切な比の第１の溶媒および第２の溶媒を含むことができる。例えば、第１の溶媒および第２の溶媒の比は、１０：１～約１：１０（体積／体積または重量／重量）、または約１０：１～１：５、または約１０：１～１：１、または約１０：１～５：１、または約５：１～１：５、または約５：１～１：１、または約４：１～１：１、または約３：１～１：１、または約２：１～１：１であってもよい。他の溶媒比には、約１０：１、約９：１、約８：１、約７：１、約６：１、約５：１、約４：１、約３：１、約２：１、約１：１、約１：２、約１：３、約１：４、約１：５、約１：６、約１：７、約１：８、約１：９または約１：１０（体積／体積または重量／重量）が含まれる。一部の実施形態では、第１の溶媒および第２の溶媒の比は、約２：１（重量／重量）であってもよい。一部の実施形態では、第１の溶媒および第２の溶媒の比は、約１：１（重量／重量）であってもよい。一部の実施形態では、エタノールおよび水の比は、約２：１（重量／重量）である。一部の実施形態では、エタノールおよび水の比は、約１：１（重量／重量）である。
【０１２６】
化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約７５℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、方法はまた、反応混合物を、約２２℃の温度に冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法はまた、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、混合物を冷却するステップを含む。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを調製する方法は、化合物ＩおよびエタノールのＩ混合物を形成し、混合物を加熱して化合物Ｉを溶解させ、水を混合物に添加し、混合物を室温に冷却し、これによって化合物Ｉ形態Ｉを形成するステップを含む。
ＨＣｌ塩形態Ｉ
【０１２７】
化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉは、化合物Ｉ形態Ｉから、溶媒中で塩酸と混合して、化合物ＩＨＣｌ塩形態Ｉを形成することによって調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉを形成する方法であって、化合物Ｉ形態Ｉ、塩酸、および溶媒の反応混合物を形成し、それによって化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉを調製するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンであってもよい。
【０１２８】
方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約５０℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、周囲温度に冷却することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約１０℃の温度に冷却することができる。一部の実施形態では、方法は、複数の加熱および冷却ステップを含むことができる。
ＨＣｌ塩形態ＩＩ
【０１２９】
化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩは、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉを、相対湿度が変化させられる環境に曝露することによって、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉから調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態Ｉを、低い相対湿度雰囲気に曝露し、相対湿度を増大して、高い相対湿度雰囲気を形成し、それによって化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩを調製することによって、化合物Ｉ　ＨＣｌ塩形態ＩＩを調製する方法を提供する。低い相対湿度雰囲気は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％および約４５％相対湿度を含む、５０％未満の相対湿度であり得る。高い相対湿度雰囲気は、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％または約９５％相対湿度を含む、５０％超の相対湿度であり得る。一部の実施形態では、低い相対湿度雰囲気は、約５％の相対湿度を有する。一部

の実施形態では、高い相対湿度雰囲気は、約９５％の相対湿度を有する。
酒石酸
【０１３０】
結晶性化合物Ｉ酒石酸は、化合物Ｉ形態Ｉを、酒石酸と共に溶媒に溶解させることによって、化合物Ｉ形態Ｉから調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、結晶性化合物Ｉ酒石酸を調製する方法であって、化合物Ｉ酒石酸を調製するのに適した条件下で、化合物Ｉ形態Ｉ、酒石酸および溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルであってもよい。
【０１３１】
方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約５０℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、周囲温度に冷却することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約１０℃の温度に冷却することができる。一部の実施形態では、方法は、複数の加熱および冷却ステップを含むことができる。
【０１３２】
方法の他のステップは、第２の溶媒を反応混合物に添加することを含むことができる。一部の実施形態では、非極性溶媒が、反応混合物に添加される。一部の実施形態では、ヘプタンが、反応混合物に添加される。
マレイン酸
【０１３３】
結晶性化合物Ｉマレイン酸は、化合物Ｉ形態Ｉを、マレイン酸と共に溶媒に溶解させることによって、化合物Ｉ形態Ｉから調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、結晶性化合物Ｉマレイン酸を調製する方法であって、化合物Ｉマレイン酸を調製するのに適した条件下で、化合物Ｉ形態Ｉ、マレイン酸および溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルであってもよい。
【０１３４】
方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約５０℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、周囲温度に冷却することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約１０℃の温度に冷却することができる。一部の実施形態では、方法は、複数の加熱および冷却ステップを含むことができる。
フマル酸
【０１３５】
結晶性化合物Ｉフマル酸は、化合物Ｉ形態Ｉを、フマル酸と共に溶媒に溶解させることによって、化合物Ｉ形態Ｉから調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、結晶性化合物Ｉフマル酸を調製する方法であって、化合物Ｉフマル酸を調製するのに適した条件下で、化合物Ｉ形態Ｉ、フマル酸および溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、アセトンであってもよい。
【０１３６】
方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約５０℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、周囲温度に冷却することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約１０℃の温度に冷却することができる。一部の実施形態では、方法は、複数の加熱および冷却ステップを含むことができる。

メタンスルホン酸

【０１３７】

結晶性化合物Ｉメタンスルホン酸は、化合物Ｉ形態Ｉを、メタンスルホン酸と共に溶媒に溶解させることによって、化合物Ｉ形態Ｉから調製することができる。一部の実施形態では、本開示は、結晶性化合物Ｉメタンスルホン酸を調製する方法であって、化合物Ｉメタンスルホン酸を調製するのに適した条件下で、化合物Ｉ形態Ｉ、メタンスルホン酸および溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉ形態Ｉを、溶媒に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルであってもよい。

【０１３８】

方法は、様々な他のステップを含むことができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約５０℃の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、周囲温度に冷却することができる。一部の実施形態では、反応混合物は、約１０℃の温度に冷却することができる。一部の実施形態では、方法は、複数の加熱および冷却ステップを含むことができる。

非晶質化合物Ｉ

【０１３９】

非晶質化合物Ｉも、本開示の方法によって調製することができる。例えば、化合物Ｉ形態Ｉを、溶媒に溶解させ、フリーズドライさせて、非晶質化合物Ｉを形成することができる。一部の実施形態では、本開示は、非晶質化合物Ｉを調製する方法であって、形態Ｉを調製するのに適した条件下で、化合物Ｉおよび溶媒の混合物を形成するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、化合物Ｉを、溶媒に溶解させる。

【０１４０】

一部の実施形態では、溶媒は、極性プロトン性溶媒であってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、ｔ－ブタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、エタノール、またはメタノールであってもよい。一部の実施形態では、溶媒は、ｔ－ブタノールであってもよい。

【０１４１】

方法は、任意の適切な反応条件下で実施することができる。例えば、反応混合物は、約０℃、約－４０℃または約－７８℃の温度であってもよい。一部の実施形態では、反応混合物は、約－７８℃の温度であってもよい。

Ｖ．医薬組成物

【０１４２】

本明細書で提供される化合物Ｉの固体形態は、医薬組成物の形態で投与することができる。本開示は、活性成分として記載される化合物Ｉの固体形態、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルのうちの１つまたは複数、ならびに１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤、不活性な固体希釈剤および充填剤を含む担体、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤、ならびにアジュバントを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は、単独で、または他の治療剤（以下の併用療法セクションで示される）と組み合わせて投与することができる。このような組成物は、調剤分野で周知の様式で調製される（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ １７ｔｈ Ｅｄ．（１９８５）およびＭｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．３ｒｄ Ｅｄ．（Ｇ．Ｓ．Ｂａｎｋｅｒ ＆ Ｃ．Ｔ．Ｒｈｏｄｅｓ，Ｅｄｓ．）を参照されたい）。

【０１４３】

医薬組成物は、例えば参照によって組み込まれる特許文書および特許出願文書に記載される、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮経路、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下 経口、局所、吸入剤として、または含浸もしくはコーティングされたデバイス、例えばステントなど、または動脈に挿入された円筒ポリマーを介する

ものを含む、類似の有用性を有する薬剤の承認されている投与方法のいずれかによって、単回または多回用量のいずれかで投与することができる。

【０１４４】

１つの投与様式は、特に注射による、非経口的である。本開示の新規の組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態には、水性もしくは油性懸濁液またはエマルションであり、ゴマ油、コーン油、綿実油もしくは落花生油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロースを伴うもの、または滅菌水溶液および同様の医薬ビヒクルが含まれる。従来、注射のために生理食塩水の水溶液も使用されるが、本開示の文脈においてはあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（および適切なそれらの混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油を用いることもできる。適切な流動性は、例えば、コーティング、例えばレシチンを使用することによって、分散剤の場合には必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサール等によってもたらすことができる。

【０１４５】

注射可能な滅菌溶液剤は、本開示による化合物を必要な量で、必要な場合には先に列挙した他の様々な成分と共に適切な溶媒に組み込み、続いて滅菌濾過することによって調製される。一般に、分散剤は、様々な滅菌活性成分を、基本的な分散媒および先に列挙したものから必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。注射可能な滅菌溶液剤を調製するための滅菌粉末の場合、一般的な調製方法は、真空乾燥およびフリーズドライ技術であり、それによって、活性成分と任意の追加の所望の成分の粉末が、予め滅菌濾過したその溶液から得られる。

【０１４６】

経口投与は本開示に従う化合物の別の投与経路である。投与は、カプセル剤または腸溶錠などを介し得る。少なくとも１つの本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物の作製では、活性成分が、通常、賦形剤によって希釈される、および／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、これは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料（上記）の形態であり得る。よって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアゾール（固体としてもしくは液体媒体中で）、例えば、最大１０重量％の活性化合物を含有する軟膏剤、ソフトおよびハードゼラチンカプセル、滅菌注射液および滅菌包装散剤の形態であり得る。

【０１４７】

適切な賦形剤の一部の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤；ならびに香味剤をさらに含むことができる。

【０１４８】

本開示の組成物を、当技術分野で公知の手順を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムには、浸透圧ポンプシステム、およびポリマーコーティングリザーバーまたは薬物－ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解システムが含まれる。制御放出システムの例は、米国特許第３，８４５，７７０号；同第４，３２６，５２５号；同第４，９０２，５１４号；および同第５，６１６，３４５号に示されている。本開示の方法における使用のための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パ

ッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、制御された量での本開示の化合物の連続または不連続注入を提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構築および使用は当技術分野で周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、同第４，９９２，４４５号および同第５，００１，１３９号を参照されたい。このようなパッチは、医薬品の連続送達、拍動性送達またはオンデマンド送達のために構築され得る。

【０１４９】

一部の実施形態では、組成物は、単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という用語は、ヒト被験体および他の哺乳動物のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を含有する。化合物は、一般に薬学的に有効な量で投与される。一部の実施形態では、各投薬量単位は、本明細書に記載される化合物１ｍｇ～２ｇを含有し、非経口投与については、一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物０．１～７００ｍｇを含有する。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、処置されるべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、重量および応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることを理解されよう。

【０１５０】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本開示の化合物の均質な混合物を含有する固体製剤化前組成物を形成する。これらの製剤化前組成物を均質と呼ぶ場合、組成物を錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分することができるように、活性成分が組成物全体にわたって均一に分散されることが意味する。

【０１５１】

本開示の錠剤または丸剤は、持続性作用の利点を与える剤形を提供する、または胃の酸性条件から保護するように、コーティングされていてもよいし、他の方法で配合されていてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、外部投与成分は内部投与成分を覆うエンベロープの形態である。２つの成分は、胃内での崩壊に耐えるのに役立ち、内部成分が十二指腸へとインタクトで通過する、または放出が遅延されるのを可能にする腸溶層によって分離され得る。種々の材料をこのような腸溶層またはコーティングに使用することができ、このような材料にはいくつかのポリマー酸ならびにポリマー酸と、シェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【０１５２】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される、水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体組成物は、上記の適切な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。一部の実施形態では、組成物が、局所または全身効果のために、経口または鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物が不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は噴霧デバイスから直接吸入され得、または噴霧デバイスはフェイスマスクテントもしくは間欠性陽圧呼吸機に取り付けられ得る。溶液、懸濁液または粉末組成物は、一部の実施形態では、経口または経鼻で、製剤を適切に送達するデバイスから投与され得る。

【０１５３】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される賦形剤または担体、および治療有効量の先に記載される化合物Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、立体異性体もしくは水和物を含む、医薬組成物に関する。

ＶＩ．使用方法

【０１５４】

本明細書に記載される化合物Ｉの固体形態は、当業者に公知の、先に詳説される承認されている投与方法のいずれかによって、単回または多回用量のいずれかで、ウイルス感染

症、例えばそれに限定されるものではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、およびヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に罹患している被験体に投与することができる。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「アゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を刺激する物質である。刺激は、特定のアッセイの文脈で定義されるか、または当業者に理解されるものと実質的に類似の状況下で特定の結合パートナーの「アゴニスト」もしくは「アンタゴニスト」として受け入れられる因子もしくは物質との比較を行う本明細書の考察からの文献で明らかになってもよい。刺激は、アゴニストまたは部分アゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘導され、アロステリック効果を含むことができる、特定の効果または機能の増大に関して定義されてもよい。

【０１５６】

本明細書で使用される場合、「アンタゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を阻害する物質である。阻害は、特定のアッセイの文脈で定義されるか、または当業者に理解されるものと実質的に類似の状況下で特定の結合パートナーの「アゴニスト」もしくは「アンタゴニスト」として受け入れられる因子もしくは物質との比較を行う本明細書の考察からの文献で明らかになってもよい。阻害は、アンタゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘導され、アロステリック効果を含むことができる、特定の効果または機能の低下に関して定義されてもよい。

【０１５７】

本明細書で使用される場合、「部分アゴニスト」または「部分アンタゴニスト」は、それぞれ十分にまたは完全にはアゴニスト的またはアンタゴニスト的でないその結合パートナーに、それぞれ刺激または阻害のレベルを提供する物質である。刺激、したがって阻害は、アゴニスト、アンタゴニスト、または部分アゴニストとして定義される任意の物質または物質のカテゴリーに関して本質的に定義されることが理解されよう。

【０１５８】

本明細書で使用される場合、「固有活性（ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ　ａｃｔｉｖｉｔｙ）」または「効力」は、結合パートナー複合体の生物学的有効性の一部の尺度に関する。受容体の薬理学に関し、固有活性または効力が定義されるべき文脈は、結合パートナー（例えば、受容体／リガンド）複合体の文脈と、特定の生物学的結果に関係する活性の考察とに依存する。例えば、一部の状況では、固有活性は、関与する特定の第２のメッセンジャー系に応じて様々になり得る。そのような文脈的に特異的な評価がどこに関係し、それらが本開示の文脈にどのように関係し得るかは、当業者には明らかである。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、受容体の調節には、受容体のアゴニズム、部分アゴニズム、アンタゴニズム、部分アンタゴニズム、または逆アゴニズムが含まれる。

【０１６０】

当業者によって理解される通り、ウイルス感染症、例えばＨＣＶ、ＨＢＶ、またはＨＩＶを処置する場合、このような処置は、様々な方法で特徴付けることができ、様々なエンドポイントによって測定することができる。本開示の範囲は、すべてのこのような特徴付けを包含することが企図される。

【０１６１】

一実施形態では、本方法は、ヒトにおけるウイルス感染の複数のエピトープに対して免疫応答を誘導するのに使用することができる。ウイルス感染に対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうかを決定するための、当業者に公知の任意の技法を使用して評価することができる。本開示に関して免疫応答を検出する適切な方法には、とりわけ、被験体の血清中のウイルス負荷または抗原の低下を検出すること、ＩＦＮ－ガンマ分泌ペプチド特異的Ｔ細胞の検出、ならびにアラニントランスフェラーゼ（ＡＬＴ）およびアスパラギン酸トランスフェラーゼ（ＡＳＴ）など、１種または複数種の高レベルの肝酵素の検出が含まれる。一実施形態では、ＩＦＮ－ガンマ分泌ペプチド特異的Ｔ細胞の検出は、ＥＬ

ＩＳＰＯＴアッセイを使用して実現される。別の実施形態は、ＰＣＲ試験により測定した場合の低減を含む、ＨＢＶ感染に関連したウイルス負荷を低減させることを含む。

【０１６２】

一部の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症を処置する方法であって、それを必要とするヒトに、治療有効量の本開示の化合物Ｉの結晶形または医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物Ｉの結晶形または医薬組成物を投与することを含むウイルス感染症の処置において使用するための、化合物Ｉの結晶形を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症の処置のための化合物Ｉの結晶形の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、化合物Ｉの結晶形の使用を提供する。

【０１６３】

別の態様では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症またはＣ型肝炎ウイルス感染症を処置するための方法を提供し、方法のそれぞれは、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に、治療有効量の化合物Ｉの結晶形を投与するステップを含む。典型的に、ヒト被験体は、慢性Ｂ型肝炎感染症または慢性Ｃ型肝炎感染症に罹患しているが、本開示の範囲には、ＨＢＶまたはＨＣＶに急性的に感染しているヒトを処置することも含まれる。

【０１６４】

一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症またはＣ型肝炎ウイルス感染症の処置において使用するための化合物Ｉの結晶形を提供する。一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症またはＣ型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、化合物Ｉの結晶形の使用を提供する。

【０１６５】

一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症の処置において使用するための化合物Ｉの結晶形を提供する。一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、化合物Ｉの結晶形の使用を提供する。

【０１６６】

本開示による処置は、典型的には、それぞれＨＢＶまたはＨＣＶに感染したヒトにおけるＨＢＶまたはＨＣＶに対して免疫応答の刺激をもたらし、その結果、感染した個人におけるＨＢＶまたはＨＣＶのウイルス負荷が低減する。免疫応答の例には、抗体（例えば、ＩｇＧ抗体）の生成および／またはインターフェロンなどのサイトカインの生成であって免疫系の活性を調節するものが含まれる。上記免疫系応答は、新たに誘導された応答であり得、または既存の免疫応答の上昇であり得る。特に、上記免疫系応答は、１種または複数種のＨＢＶまたはＨＣＶ抗原に対するセロコン
バージョンであり得る。

【０１６７】

ウイルス負荷は、血中に存在するＨＢＶ　ＤＮＡまたはＨＣＶ　ＤＮＡの量を測定することによって決定することができる。例えば、血清ＨＢＶ　ＤＮＡを、Ｒｏｃｈｅ　ＣＯＢＡＳ　Ａｍｐｌｉｃｏｒ　Ｍｏｎｉｔｏｒ　ＰＣＲアッセイ（バージョン２．０；定量下限、３００コピー／ｍＬ［５７ＩＵ／ｍＬ］）およびＱｕａｎｔｉｐｌｅｘ　ｂＤＮＡアッセイ（定量下限、０．７ＭＥｑ／ｍＬ；Ｂａｙｅｒ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、以前はＣｈｉｒｏｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｅｍｅｒｙｖｉｌｌｅ、ＣＡ）を使用して定量することができる。特異的ＨＢＶまたはＨＣＶ抗原に対する抗体（例えば、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡＧ））の量は、酵素結合免疫アッセイおよび酵素結合免疫吸着（ｉｍｍｕｎｏａｂｓｏｒｂｅｎｔ）アッセイなどの当該技術分野において認識されている技術を使用して測定することができる。例えば、特異的ＨＢＶまたはＨＣＶ抗原に対する抗体の量は、Ａｂｂｏｔｔ　ＡｘＳＹＭ微粒子酵素免疫アッセイ系（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｎｏｒｔｈ　Ｃｈｉｃａｇｏ、ＩＬ）を使用して測定することができる。

【０１６８】

化合物Ｉは、任意の有用な経路および手段によって、例えば経口または非経口（例えば、静脈内）投与によって投与することができる。化合物Ｉの治療有効量は、約０．００００１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１０ｍｇ／ｋｇ体重／日、例えば約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１０ｍｇ／ｋｇ体重／日、または例えば約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日、または例えば約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日、または例えば約０．０５ｍｇ／ｋｇ体重／日～約０．５ｍｇ／ｋｇ体重／日、または例えば、約０．３μｇ～約３０ｍｇ／日、または例えば約３０μｇ～約３００μｇ／日である。

【０１６９】

化合物１の治療有効量は、また、用量当たり約０．０１ｍｇから用量当たり約１０００ｍｇ、例えば用量当たり約０．０１ｍｇから用量当たり約１００ｍｇ、または例えば用量当たり約０．１ｍｇから用量当たり約１００ｍｇ、または例えば用量当たり約１ｍｇから用量当たり約１００ｍｇ、または例えば用量当たり約１ｍｇから用量当たり約１０ｍｇである。化合物１の他の治療有効量は、用量当たり約１ｍｇ、用量当たり約１．５ｍｇ、用量当たり約２ｍｇ、用量当たり約２．５ｍｇ、用量当たり約３ｍｇ、もしくは用量当たり約３．５ｍｇ、または用量当たり約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、もしくは約１００ｍｇである。化合物１の他の治療有効量は、用量当たり約１００ｍｇ、または用量当たり約１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３５０、４００、４５０、もしくは約５００ｍｇである。単一用量を毎時、毎日または毎週投与することができる。例えば、単一用量を１時間、２時間、３時間、４時間、６時間、８時間、１２時間、１６時間に１回、または２４時間に１回投与することができる。単一用量を１日、２日、３日、４日、５日、６日に１回、または７日に１回投与することもできる。単一用量を１週間、２週間、３週間に１回、または４週間に１回投与することもできる。単一用量を１カ月に１回投与することもできる。

【０１７０】

化合物Ｉの投与頻度は、個々の患者の必要性によって決定され、例えば、１日１回または１日２回またはそれよりも多くであり得る。化合物Ｉの投与は、ＨＢＶまたはＨＣＶ感染症を処置するのが必要な限り続く。例えば、化合物Ｉを、ＨＢＶまたはＨＣＶに感染しているヒトに、２０日～１８０日の期間、または例えば２０日～９０日の期間、または例えば３０日～６０日の期間投与することができる。

【０１７１】

投与は、患者が１日量の化合物Ｉを受ける数日またはそれよりも多い期間、引き続いて患者が１日量の化合物Ｉを受けない数日またはそれよりも多い期間により、間欠的であり得る。例えば、患者は、ある用量の化合物Ｉを隔日でまたは１週間に３回受けることができる。また例として、患者はある用量の化合物Ｉを１～１４日の期間毎日受け、これに患者がある用量の化合物Ｉを受けない７～２１日の期間が続き、これに患者が再び１日量の化合物Ｉを受けるその後の期間（例えば、１～１４日）が続くことができる。交互の化合物Ｉの投与期間とこれに続く化合物Ｉの非投与期間を、患者を処置するために臨床的に必要とされるように繰り返すことができる。

【０１７２】

本明細書でより完全に記載される通り、化合物Ｉの結晶形は、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒトに、１種または複数種の追加の治療剤と共に投与することができる。追加の治療剤（単数または複数）は、感染したヒトに、化合物Ｉの結晶形と同時に、または化合物Ｉの結晶形の投与の前もしくは後に投与することができる。一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症を処置または予防する方法において使用するための化合物Ｉの結晶形を提供し、化合物Ｉの結晶形は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症を処置するための１種または複数種の追加の治療剤と同時に、別個に、または逐次的に投与される。一部の実施形態では、本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬を製造するための化合物Ｉの結晶形の使用を提供し、化合物Ｉの結晶形は、Ｂ型肝炎ウイ

ルス感染症を処置するための１種または複数種の追加の治療剤と同時に、別個に、または逐次的に投与される。

【０１７３】

別の局面では、本開示は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するための方法であって、該方法は、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に、治療有効量の、化合物Ｉの結晶形を投与することを含み、該治療有効量は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するのに十分なものである、方法を提供する。そのような症状には、血液中のＨＢＶウイルス粒子（またはＨＣＶウイルス粒子）の存在、肝炎、黄疸、筋肉痛、虚弱、および疲労が含まれる。

【０１７４】

一部の実施形態では、本開示は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するのに使用するための化合物Ｉの結晶形であって、方法は、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に、治療有効量の、化合物Ｉの結晶形を投与することを含み、該治療有効量は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するのに十分なものである、化合物Ｉの結晶形を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するための医薬の製造のための化合物Ｉの結晶形の使用であって、方法は、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に、治療有効量の、化合物Ｉの結晶形を投与することを含み、該治療有効量は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連した症状を改善するのに十分なものである、使用を提供する。

【０１７５】

さらなる局面では、本開示は、人間のＢ型肝炎ウイルス感染またはＣ型肝炎ウイルス感染の進行速度を低減させるための方法であって、該方法は、治療有効量の化合物Ｉを、Ｂ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に投与することを含み、該治療有効量は、Ｂ型肝炎ウイルス感染またはＣ型肝炎ウイルス感染の進行速度を低減させるのに十分なものである、方法を提供する。上記感染の進行速度は、血液中のＨＢＶウイルス粒子またはＨＣＶウイルス粒子の量を測定することによって追跡することができる。

【０１７６】

別の局面では、本開示は、ＨＢＶ感染またはＨＣＶ感染に関連したウイルス負荷を低減させるための方法であって、該方法は、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、ＨＢＶまたはＨＣＶに感染した人間に投与することを含み、該治療有効量は、該人間におけるＨＢＶウイルス負荷またはＨＣＶウイルス負荷を低減させるのに十分なものである、方法を提供する。

【０１７７】

さらなる局面では、本開示は、人間におけるＢ型肝炎ウイルスまたはＣ型肝炎ウイルスに対する免疫応答を誘導するまたは上昇させる方法であって、該方法は、治療有効量の、化合物Ｉを該人間に投与することを含み、Ｂ型肝炎ウイルスもしくはＣ型肝炎ウイルスに対する新しい免疫応答が該人間において誘導され、またはＢ型肝炎ウイルスもしくはＣ型肝炎ウイルスに対する既存の免疫応答が該人間において上昇する、方法を提供する。ＨＢＶまたはＨＣＶに対するセロコンバージョンを、上記人間において誘導することができる。免疫応答の例には、ＩｇＧ抗体分子などの抗体の生成、および／またはヒト免疫系の１つまたは複数の成分の活性を調節するサイトカイン分子の生成が含まれる。

【０１７８】

ＨＣＶまたはＨＢＶウイルスのいずれかに慢性的に感染した患者における、これらのウイルスに対するセロコンバージョンの誘導は、化合物Ｉの予期しなかった特性である。診療において、ＨＢＶ患者またはＨＣＶ患者は、ＨＢＶまたはＨＣＶに対する免疫応答が誘導または増強され、ＨＢＶまたはＨＣＶのウイルス負荷が低減するまで、化合物Ｉ単独で、または１種もしくは複数種の他の治療剤と組み合わせて処置される。その後、ＨＢＶまたはＨＣＶウイルスは患者の体内で潜在形態を持続し得るが、化合物Ｉを用いる処置は停止することができ、患者自身の免疫系は、さらなるウイルス複製を抑制することができる

。本開示に従って処置され、ＨＢＶウイルスまたはＨＣＶウイルスの複製を抑制する抗ウイルス剤を用いる処置を既に受けている患者において、抗ウイルス剤（単数または複数）を用いる処置中、患者の体内では検出可能なウイルス粒子がほとんどまたは全く存在することができない。これらの患者において、セロコンバージョンは、抗ウイルス剤（単数または複数）がそれ以上患者に投与されず、ＨＢＶまたはＨＣＶのウイルス負荷が増大しない場合に明らかになる。

【０１７９】

本開示の実施において、免疫応答は、ＨＢＶまたはＨＣＶの１種または複数種の抗原に対して誘導することができる。例えば、免疫応答は、ＨＢＶ表面抗原（ＨＢｓＡｇ）に対して、またはＨＢＶ表面抗原の小さい形（スモールＳ抗原）に対して、またはＨＢＶ表面抗原の中程度の形（ミディアムＳ抗原）に対して、またはこれらの組合せに対して誘導することができる。この場合も例として、免疫応答はＨＢＶ表面抗原（ＨＢｓＡｇ）に対して、同様に他のＨＢＶ由来抗原、例えばコアポリメラーゼまたはｘタンパク質に対して誘導することができる。

【０１８０】

ＨＣＶまたはＨＢＶに対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうかを決定するための、当業者に公知の任意の技法を使用して評価することができる。本開示に関する免疫応答を検出する適切な方法には、とりわけ、例えば、ＰＣＲアッセイを使用して被験体の血液中のＨＢＶ　ＤＮＡもしくはＨＣＶ　ＤＮＡの量を測定することにより、かつ／またはＥＬＩＳＡなどの方法を使用して被験体の血液中の抗ＨＢＶ抗体もしくは抗ＨＣＶ抗体の量を測定することにより、被験体の血清中のウイルス負荷の低下を検出することが含まれる。

【０１８１】

さらに、本開示の化合物は、がんまたは腫瘍（子宮異形成などの異形成を含む）の処置に有用であり得る。これらには、血液系悪性腫瘍、口腔癌（例えば、唇、舌、または咽頭の）、消化器官（例えば、食道、胃、小腸、結腸、大腸、または直腸）、肝臓および胆道（ｂｉｌｉａｒｙ　ｐａｓｓａｇｅ）、膵臓、喉頭または肺（小細胞および非小細胞）などの呼吸器系、骨、結合組織、皮膚（例えば、メラノーマ）、胸部、生殖器官（子宮、頸部、睾丸、卵巣、または前立腺）、尿路（例えば、膀胱または腎臓）、脳、および甲状腺などの内分泌腺が含まれる。まとめると、本開示の化合物は、血液系悪性腫瘍だけではなく全ての種類の固形腫瘍も含む、任意の新生物を処置するのに用いられる。

【０１８２】

血液系悪性腫瘍は、血液細胞および／またはその前駆体の増殖性障害であって、これらの細胞が非制御的に増殖する障害として広く定義される。解剖学的に、血液系悪性腫瘍は、２つの主なグループ：リンパ腫－排他的ではないが主としてリンパ節におけるリンパ系細胞の悪性腫瘤と、白血病－リンパ系細胞または骨髄性細胞から典型的に生じ、主として骨髄および末梢血に影響を及ぼす新生物とに分けられる。リンパ腫は、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）に細分することができる。後者のグループは、臨床的に（例えば、アグレッシブリンパ腫、インドレント　リンパ腫）、組織学的に（例えば、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫）、または悪性細胞の起源に基づいて（例えば、Ｂリンパ球、Ｔリンパ球）区別することができる、いくつかの全く異なる実体を含む。白血病および関連する悪性腫瘍には、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、および慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）が含まれる。他の血液系悪性腫瘍には、多発性骨髄腫を含む形質細胞異形成（ｐｌａｓｍａ　ｃｅｌｌ　ｄｙｓｃｒａｓｉａ）、および骨髄異形成症候群が含まれる。

ＶＩＩ．併用療法

【０１８３】

ある特定の実施形態では、疾患を有するヒトまたは疾患を有するリスクがあるヒトにおける感染性疾患、ウイルス感染症、Ｂ型肝炎感染症、ＨＩＶ感染症、がん、または過剰増殖性疾患を処置または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物

、またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、４種、１種もしくは２種、１～３種、または１～４種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、疾患を有するヒトまたは疾患を有するリスクがあるヒトにおける感染性疾患、ウイルス感染症、Ｂ型肝炎感染症、ＨＩＶ感染症、がん、または過剰増殖性疾患を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、４種、１種もしくは２種、１～３種、または１～４種）の追加の治療剤と組み合わせてヒトに投与するステップを含む方法が提供される。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症を処置するための方法であって、それを必要としている被験体に、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、ウイルス感染症を処置するのに適した治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、４種、１種もしくは２種、１～３種、または１～４種）の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、ウイルス感染症は、Ｂ型肝炎感染症である。一部の実施形態では、ウイルス感染症は、ＨＩＶ感染症である。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、１、２、３、４種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、２種の追加の治療剤と組み合わせる。他の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、３種の追加の治療剤と組み合わせる。さらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、４種の追加の治療剤と組み合わせる。１、２、３、４種、またはそれよりも多くの追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤とすることができ、ならびに／または治療剤は、異なるクラスの治療剤から選択することができる。

併用療法の投与

【０１８６】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、１種または複数種の追加の治療剤と共に投与される。本明細書に開示される化合物と１種または複数種の追加の治療剤の共投与は、一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物および１種または複数種の追加の治療剤が共に被験体の体内に存在するように、本明細書に開示される化合物および１種または複数種の追加の治療剤の同時または逐次投与を指す。逐次的に投与される場合、組合せ物は、２回またはそれよりも多い投与で投与することができる。

【０１８７】

１種または複数種の追加の治療剤との、本明細書に開示される化合物の共投与は、一般に、治療有効量の各薬剤が上記患者の体内に存在するように、本明細書に開示される化合物と１種または複数種の追加の治療剤との同時または逐次投与を指す。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、化合物の任意の投薬量（例えば、１０ｍｇから１０００ｍｇの化合物）で、１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、４種、１種もしくは２種、１～３種、または１～４種）の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【０１８９】

共投与は、１種または複数種の追加の治療剤の単位投薬量を投与する前または後の、本明細書に開示される化合物の単位投薬量の投与を含む。本明細書に開示される化合物は、１種または複数種の追加の治療剤の投与から数秒、数分、または数時間以内に投与されてもよい。例えば、一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に、１種または複数種の追加の治療剤の単位用量を

投与する。あるいは、他の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に本明細書に開示される化合物の単位用量を投与する。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の期間の後（例えば、１～１２時間）、１種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。他の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の後（例えば、１～１２時間）、本明細書に開示される化合物の単位用量を投与する。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物を、被験体への同時投与のための単一剤形で、例えば経口投与のための固体剤形として、１種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、処置されている疾患を処置するのに有用な１種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有していてもよい錠剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、錠剤は、ウイルス疾患、例えば、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＩＶを処置するための別の活性成分を含有することができる。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、このような錠剤は、１日１回の投薬に適している。

【０１９３】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を１種または複数種（例えば、１、２、３種、１もしくは２種、または１から３種）の追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と組み合わせて提供する。

【０１９４】

一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を１種または複数種（例えば、１、２、３、４種、１もしくは２種、または１から３種、または１から４種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

ウイルス併用療法

【０１９５】

本明細書に記載される化合物は、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドホビル、コンビビル、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ホミビルセン（ｆｏｍｖｉｒｓｅｎ）、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イムノビル（ｉｍｍｕｎｏｖｉｒ）、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロンＩＩＩ型、インターフェロンＩＩ型、インターフェロンＩ型を含むインターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド（ｌｏｖｉｒｉｄｅ）、ＭＫ－０５１８、マラビロク、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル（ｎｅｘａｖｉｒ）、ヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、およびそれらの組合せを含む抗ウイルス剤のうちの１種または複数種と共に使用することができ、または組み合わせることができる。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、５～３０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、５～１０

ｍｇ、５～１５ｍｇ、５～２０ｍｇ、５～２５ｍｇ、２５～３０ｍｇ、２０～３０ｍｇ、１５～３０ｍｇまたは１０～３０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、１０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、２５ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わされる。本明細書で開示される化合物は、投薬量の各組合せが、具体的かつ個々に列挙された場合と同じく、化合物の任意の投薬量（例えば、５０ｍｇから５００ｍｇの化合物）で、本明細書で提供される薬剤と組み合わせることができる。

【０１９７】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、１００～４００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、１００～１５０；１００～２００、１００～２５０；１００～３００；１００～３５０；１５０～２００；１５０～２５０；１５０～３００；１５０～３５０；１５０～４００；２００～２５０；２００～３００；２００～３５０；２００～４００；２５０～３５０；２５０～４００；３５０～４００、または３００～４００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、３００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、２５０ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、１５０ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わされる。開示される化合物は、投薬量の各組み合わせが具体的かつ個別に列挙されている場合と同じ、化合物の任意の投薬量（例えば、化合物５０ｍｇから５００ｍｇ）で本明細書に提供される薬剤と組み合わせることができる。

ＨＩＶ併用療法

【０１９８】

ある特定の実施形態では、ＨＩＶ感染症を有するまたは有するリスクがあるヒトまたは動物においてＨＩＶ感染症を処置または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、１もしくは２種、または１～３種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトまたは動物に投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、ＨＩＶ感染症を有するまたは有するリスクがあるヒトまたは動物においてＨＩＶ感染症を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、１もしくは２種、または１～３種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトまたは動物に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＨＩＶ感染症を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量のＨＩＶ感染症を処置するのに適した１種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

【０２００】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、必要に応じてＨＩＶを処置するのに有用な１種または複数種の他の化合物を含有し得る錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、錠剤は、ＨＩＶを処置するための別の活性成分、例えばＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＩＶ非ヌクレオシド系もしくは非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶヌクレオシド系もしくはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ非触媒部位（もしくはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態エンハンサーおよびそれらの組合せを含有することができる。
【０２０１】
ある特定の実施形態では、このような錠剤は１日１回投与に適している。
【０２０２】
上記の実施形態では、追加の治療剤は抗ＨＩＶ剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＨＩＶ組合せ薬物、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＩＶ非ヌクレオシド系もしくは非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶヌクレオシド系もしくはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ非触媒部位（もしくはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ侵入阻害剤、ＨＩＶ成熟阻害剤、イムノモジュレーター、免疫療法剤、抗体－薬物コンジュゲート、遺伝子改変剤、遺伝子編集剤（ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ホーミングヌクレアーゼ、合成ヌクレアーゼ、ＴＡＬＥＮなど）、細胞療法（キメラ抗原受容体Ｔ細胞、ＣＡＲ－Ｔおよび改変Ｔ細胞受容体、ＴＣＲ－Ｔ）、潜伏感染再活性化剤、ＨＩＶカプシドを標的とする化合物（カプシド阻害剤を含む）、免疫ベース療法、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、アルファ４／ベータ７アンタゴニスト、ＨＩＶ抗体、二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質、ＨＩＶ　ｐ１７マトリクスタンパク質阻害剤、ＩＬ－１３アンタゴニスト、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＡモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体Ｃ５ａ受容体アンタゴニスト、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ＨＩＶ　ｖｉｆ遺伝子モジュレーター、Ｖｉｆ二量体化アンタゴニスト、ＨＩＶ－１ウイルス感染性因子阻害剤、ＴＡＴタンパク質阻害剤、ＨＩＶ－１　Ｎｅｆモジュレーター、Ｈｃｋチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ－３（ＭＬＫ－３）阻害剤、ＨＩＶ－１スプライシング阻害剤、Ｒｅｖタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、ＣＯＭＭドメイン含有タンパク質１モジュレーター、ＨＩＶリボヌクレアーゼＨ阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、ＣＤＫ－９阻害剤、樹状細胞ＩＣＡＭ－３結合非インテグリン１阻害剤、ＨＩＶ　ＧＡＧタンパク質阻害剤、ＨＩＶ　ＰＯＬタンパク質阻害剤、補体因子Ｈモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素ＰＣ９刺激剤、ＡＴＰ依存性ＲＮＡヘリカーゼＤＤＸ３Ｘ阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、Ｇ６ＰＤおよびＮＡＤＨ－オキシダーゼ阻害剤、薬物動態エンハンサー、ＨＩＶ遺伝子療法、ＨＩＶワクチンおよび他のＨＩＶ治療剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される。
【０２０３】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＨＩＶのための組合せ薬物、ＨＩＶを処置するための他の薬物、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＩＶ逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ非触媒部位（もしくはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ侵入（融合）阻害剤、ＨＩＶ成熟阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド阻害剤、免疫ベース療法、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＨＩＶ抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、およびそれらの組合せからなる群から選択される。
ＨＩＶ組合せ薬物
【０２０４】
組合せ薬物の例としては、ＡＴＲＩＰＬＡ（登録商標）（エファビレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＣＯＭＰＬＥＲＡ（登録商標）（

ＥＶＩＰＬＥＲＡ（登録商標）；リルピビリン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＳＴＲＩＢＩＬＤ（登録商標）（エルビテグラビル、コビシスタット、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＴＲＵＶＡＤＡ（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン；ＴＤＦ＋ＦＴＣ）；ＤＥＳＣＯＶＹ（登録商標）（テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン）；ＯＤＥＦＳＥＹ（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビンおよびリルピビリン）；ＧＥＮＶＯＹＡ（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビシスタットおよびエルビテグラビル）；ＢＩＫＴＡＲＶＹ（登録商標）（ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミド）；ダルナビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビンおよびコビシスタット；エファビレンツ、ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；テノホビルおよびラミブジン；テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩およびエムトリシタビン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビンおよびリルピビリン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、コビシスタットおよびエルビテグラビル；ＣＯＭＢＩＶＩＲ（登録商標）（ジドブジンおよびラミブジン；ＡＺＴ＋３ＴＣ）；ＥＰＺＩＣＯＭ（登録商標）（ＬＩＶＥＸＡ（登録商標）；アバカビル硫酸塩およびラミブジン；ＡＢＣ＋３ＴＣ）；ＫＡＬＥＴＲＡ（登録商標）（ＡＬＵＶＩＡ（登録商標）；ロピナビルおよびリトナビル）；ＴＲＩＵＭＥＱ（登録商標）（ドルテグラビル、アバカビルおよびラミブジン）；ＴＲＩＺＩＶＩＲ（登録商標）（アバカビル硫酸塩、ジドブジンおよびラミブジン；ＡＢＣ＋ＡＺＴ＋３ＴＣ）；アタザナビルおよびコビシスタット；アタザナビル硫酸塩およびコビシスタット；アタザナビル硫酸塩およびリトナビル；ダルナビルおよびコビシスタット；ドルテグラビルおよびリルピビリン；ドルテグラビルおよびリルピビリン塩酸塩；ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩およびラミブジン；ラミブジン、ネビラピンおよびジドブジン；ラルテグラビルおよびラミブジン；ドラビリン、ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；ドラビリン、ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシル；ドルテグラビル＋ラミブジン、ラミブジン＋アバカビル＋ジドブジン、ラミブジン＋アバカビル、ラミブジン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン＋ジドブジン＋ネビラピン、ロピナビル＋リトナビル；ロピナビル＋リトナビル＋アバカビル＋ラミブジン、ロピナビル＋リトナビル＋ジドブジン＋ラミブジン、テノホビル＋ラミブジン、ならびにテノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン＋リルピビリン塩酸塩、ロピナビル、リトナビル、ジドブジンおよびラミブジン；Ｖａｃｃ－４ｘおよびロミデプシン；ならびにＡＰＨ－０８１２が挙げられる。

ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤

【０２０５】

ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤の例としては、アンプレナビル、アタザナビル、ブレカナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ホスアンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チプラナビル、ＤＧ－１７、ＴＭＢ－６５７（ＰＰＬ－１００）、Ｔ－１６９、ＢＬ－００８およびＴＭＣ－３１０９１１が挙げられる。

ＨＩＶ逆転写酵素阻害剤

【０２０６】

ＨＩＶ非ヌクレオシド系または非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤の例としては、ダピビリン、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ドラビリン、エファビレンツ、エトラビリン、レンチナン、ネビラピン、リルピビリン、ＡＣＣ－００７、ＡＩＣ－２９２、ＫＭ－０２３、ＰＣ－１００５およびＶＭ－１５００が挙げられる。

【０２０７】

ＨＩＶヌクレオシド系またはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤の例としては、アデホビ

ル、アデホビルジピボキシル、アズブジン、エムトリシタビン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、ＶＩＤＥＸ（登録商標）およびＶＩＤＥＸ　ＥＣ（登録商標）（ジダノシン、ｄｄｌ）、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アロブジン、アプリシタビン、センサブジン、ジダノシン、エルブシタビン、フェスチナビル、フォサルブジンチドキシル、ＣＭＸ－１５７、ダピビリン、ドラビリン、エトラビリン、ＯＣＲ－５７５３、テノホビルジソプロキシルオロト酸塩、フォジブジンチドキシル、ラミブジン、ホスファジド、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン、ＧＳ－９１３１、ＧＳ－９１４８、ＭＫ－８５０４およびＫＰ－１４６１が挙げられる。

ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤

【０２０８】

ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤の例としては、エルビテグラビル、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、３，５－ジカフェオイルキナ酸、３，５－ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、コーヒー酸フェネチルエステル、コーヒー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、ドルテグラビル、ＪＴＫ－３５１、ビクテグラビル、ＡＶＸ－１５５６７、カボテグラビル（持続性注射）、ジケトキノリン－４－１誘導体、インテグラーゼ－ＬＥＤＧＦ阻害剤、レドギン、Ｍ－５２２、Ｍ－５３２、ＮＳＣ－３１０２１７、ＮＳＣ－３７１０５６、ＮＳＣ－４８２４０、ＮＳＣ－６４２７１０、ＮＳＣ－６９９１７１、ＮＳＣ－６９９１７２、ＮＳＣ－６９９１７３、ＮＳＣ－６９９１７４、スチルベンジスルホン酸、Ｔ－１６９およびカボテグラビルが挙げられる。

【０２０９】

ＨＩＶ非触媒部位またはアロステリック、インテグラーゼ阻害剤（ＮＣＩＮＩ）の例としては、ＣＸ－０５０４５、ＣＸ－０５１６８およびＣＸ－１４４４２が挙げられる。

ＨＩＶ侵入阻害剤

【０２１０】

ＨＩＶ侵入（融合）阻害剤の例としては、セニクリビロック、ＣＣＲ５阻害剤、ｇｐ４１阻害剤、ＣＤ４接着阻害剤、ｇｐ１２０阻害剤およびＣＸＣＲ４阻害剤が挙げられる。

【０２１１】

ＣＣＲ５阻害剤の例としては、アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、セニクリビロック、ＰＲＯ－１４０、アダプタビル（ＲＡＰ－１０１）、ニフェビロック（ＴＤ－０２３２）、抗ＧＰ１２０／ＣＤ４またはＣＣＲ５二重特異性抗体、Ｂ－０７、ＭＢ－６６、ポリペプチドＣ２５Ｐ、ＴＤ－０６８０およびｖＭＩＰ（Ｈａｉｍｉｐｕ）が挙げられる。

【０２１２】

ｇｐ４１阻害剤の例としては、アルブビルチド、エンフビルチド、ＢＭＳ－９８６１９７、エンフビルチドバイオベター、エンフビルチドバイオシミラー、ＨＩＶ－１融合阻害剤（Ｐ２６－Ｂａｐｃ）、ＩＴＶ－１、ＩＴＶ－２、ＩＴＶ－３、ＩＴＶ－４、ＰＩＥ－１２三量体およびシフビルチドが挙げられる。

【０２１３】

ＣＤ４接着阻害剤の例としては、イバリズマブおよびＣＡＤＡアナログが挙げられる。

【０２１４】

ｇｐ１２０阻害剤の例としては、Ｒａｄｈａ－１０８（ｒｅｃｅｐｔｏｌ）３Ｂ３－ＰＥ３８、ＢａｎＬｅｃ、ベントナイト系ナノメディシン、ホステムサビルトロメタミン、ＩＱＰ－０８３１およびＢＭＳ－６６３０６８が挙げられる。

【０２１５】

ＣＸＣＲ４阻害剤の例としては、プレリキサホル、ＡＬＴ－１１８８、Ｎ１５ペプチドおよびｖＭＩＰ（Ｈａｉｍｉｐｕ）が挙げられる。

ＨＩＶ成熟阻害剤
【０２１６】
ＨＩＶ成熟阻害剤の例としては、ＢＭＳ－９５５１７６およびＧＳＫ－２８３８２３２が挙げられる。
潜伏感染再活性化剤
【０２１７】
潜伏感染再活性化剤の例としては、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、例えばベルケイド、タンパク質キナーゼＣ（ＰＫＣ）活性化因子、Ｓｍｙｄ２阻害剤、ＢＥＴ－ブロモドメイン４（ＢＲＤ４）阻害剤、イオノマイシン、ＰＭＡ、ＳＡＨＡ（スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ｓｕｂｅｒａｎｉｌｏｈｙｄｒｏｘａｍｉｃ　ａｃｉｄ）またはスベロイル、アニリドおよびヒドロキサム酸）、ＡＭ－００１５、ＡＬＴ－８０３、ＮＩＺ－９８５、ＮＫＴＲ－２５５、ＩＬ－１５モジュレート抗体、ＪＱ１、ジスルフィラム、アムホテリシンＢおよびユビキチン阻害剤、例えばラルガゾールアナログ、およびＧＳＫ－３４３が挙げられる。
【０２１８】
ＨＤＡＣ阻害剤の例としては、ロミデプシン、ボリノスタットおよびパノビノスタットが挙げられる。
【０２１９】
ＰＫＣ活性化因子の例としては、インドラクタム、プロストラチン、インゲノールＢおよびＤＡＧ－ラクトンが挙げられる。
カプシド阻害剤
【０２２０】
カプシド阻害剤の例としては、カプシド重合阻害剤またはカプシド破壊化合物、ＨＩＶヌクレオカプシドｐ７（ＮＣｐ７）阻害剤、例えばアゾジカルボンアミド、ＨＩＶｐ２４カプシドタンパク質阻害剤、ＡＶＩ－６２１、ＡＶＩ－１０１、ＡＶＩ－２０１、ＡＶＩ－３０１およびＡＶＩ－ＣＡＮ１－１５系列が挙げられる。
免疫ベース療法
【０２２１】
免疫ベース療法の例としては、ｔｏｌｌ様受容体モジュレーター、例えばＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２およびＴＬＲ１３；プログラム細胞死タンパク質１（Ｐｄ－１）モジュレーター；プログラム死リガンド１（Ｐｄ－Ｌ１）モジュレーター；ＩＬ－１５モジュレーター；ＤｅｒｍａＶｉｒ；インターロイキン－７；プラケニル（ヒドロキシクロロキン）；プロロイキン（アルデスロイキン、ＩＬ－２）；インターフェロンアルファ；インターフェロンアルファ－２ｂ；インターフェロンアルファ－ｎ３；ペグ化インターフェロンアルファ；インターフェロンガンマ；ヒドロキシウレア；ミコフェノール酸モフェチル（ＭＰＡ）およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）；リバビリン；リンタトリモド、ポリマーポリエチレンイミン（ＰＥＩ）；ゲポン；リンタトリモド；ＩＬ－１２；ＷＦ－１０；ＶＧＶ－１；ＭＯＲ－２２；ＢＭＳ－９３６５５９；ＣＹＴ－１０７；インターロイキン－１５／Ｆｃ融合タンパク質；ノルムフェロン；ペグインターフェロンアルファ－２ａ；ペグインターフェロンアルファ－２ｂ；組換えインターロイキン－１５；ＲＰＩ－ＭＮ；ＧＳ－９６２０；ＳＴＩＮＧモジュレーター；ＲＩＧ－Ｉモジュレーター；ＮＯＤ２モジュレーター；ならびにＩＲ－１０３が挙げられる。
【０２２２】
ＴＬＲ８モジュレーターの例としては、モトリモド、レシキモド、３Ｍ－０５１、３Ｍ－０５２、ＭＣＴ－４６５、ＩＭＯ－４２００、ＶＴＸ－７６３、ＶＴＸ－１４６３、ならびに米国特許出願公開第２０１４００４５８４９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４００７３６４２号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０５６９５３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０７６２２１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国

際公開第２０１４／１２８１８９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４０３５００３１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０２３８１３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２００８０２３４２５１号（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２００８０３０６０５０号（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１０００２９５８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１００９２４８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１０１１８２３５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２００８２６５８号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２０２１９６１５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４００６６４３２号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４００８８０８５号（ＶｅｎｔｉｒｘＰｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５１６７号（Ｎｏｖｉｒａ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１３０２５１６７３号（Ｎｏｖｉｒａ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許第９６７０２０５号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）、米国特許出願公開第２０１６０２８９２２９号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）、米国特許出願第１５／６９２１６１号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）および米国特許出願第１５／６９２０９３号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）に開示されるものが挙げられる。

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤

【０２２３】

ＰＩ３Ｋ阻害剤の例としては、イデラリシブ、アルペリシブ、ブパルリシブ、ＣＡＩオロト酸塩、コパンリシブ、デュベリシブ、ゲダトリシブ、ネラチニブ、パヌリシブ、ペリホシン、ピクチリシブ、ピララリシブ、プキチニブメシル酸塩、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、ソノリシブ、タセリシブ、ＡＭＧ－３１９、ＡＺＤ－８１８６、ＢＡＹ－１０８２４３９、ＣＬＲ－１４０１、ＣＬＲ－４５７、ＣＵＤＣ－９０７、ＤＳ－７４２３、ＥＮ－３３４２、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＧＳＫ－２２６９５７７、ＧＳＫ－２６３６７７１、ＩＮＣＢ－０４００９３、ＬＹ－３０２３４１４、ＭＬＮ－１１１７、ＰＱＲ－３０９、ＲＧ－７６６６、ＲＰ－６５３０、ＲＶ－１７２９、ＳＡＲ－２４５４０９、ＳＡＲ－２６０３０１、ＳＦ－１１２６、ＴＧＲ－１２０２、ＵＣＢ－５８５７、ＶＳ－５５８４、ＸＬ－７６５およびＺＳＴＫ－４７４が挙げられる。

アルファ４／ベータ７アンタゴニスト

【０２２４】

インテグリンアルファ４／ベータ７アンタゴニストの例としては、ＰＴＧ－１００、ＴＲＫ－１７０、アブリルマブ、エトロリズマブ、カロテグラストメチルおよびベドリズマブが挙げられる。

ＨＩＶ抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質

【０２２５】

ＨＩＶ抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質の例としては、ＤＡＲＴ（登録商標）、ＤＵＯＢＯＤＩＥＳ（登録商標）、ＢＩＴＥＳ（登録商標）、ＸｍＡｂ（登録商標）、ＴａｎｄＡｂ（登録商標）、Ｆａｂ誘導体、ｂｎＡＢ（広域中和ＨＩＶ－１抗体）、ＢＭＳ－９３６５５９、ＴＭＢ－３６０、およびＨＩＶ　ｇｐ１２０またはｇｐ４１を標的とするもの、ＨＩＶを標的とする抗体動員分子、抗ＣＤ６３モノクローナル抗体、抗ＧＢウイルスＣ抗体、抗ＧＰ１２０／ＣＤ４、ＣＣＲ５二重特異性抗体、抗ｎｅｆ単一ドメイン抗体、抗Ｒｅｖ抗体、ラクダ由来抗ＣＤ１８抗体、ラクダ由来抗ＩＣＡＭ－１抗体、ＤＣＶａｘ－００１、ｇｐ１４０標的化抗体、ｇｐ４１ベースのＨＩＶ治療用抗体、ヒト組換えｍＡｂ（ＰＧＴ－１２１）、イバリズマブ、ＩｍｍｕｇｌｏおよびＭＢ－６６が挙げられる。

【０２２６】

そのような方法でＨＩＶを標的化するものの例としては、バビツキシマブ、ＵＢ－４２１、Ｃ２Ｆ５、２Ｇ１２、Ｃ４Ｅ１０、Ｃ２Ｆ５＋Ｃ２Ｇ１２＋Ｃ４Ｅ１０、８ＡＮＣ１

９５、３ＢＮＣ１１７、３ＢＮＣ６０、１０－１０７４、ＰＧＴ１４５、ＰＧＴ１２１、ＰＧＴ－１５１、ＰＧＴ－１３３、ＭＤＸ０１０（イピリムマブ）、ＤＨ５１１、Ｎ６、ＶＲＣ０１、ＰＧＤＭ１４００、Ａ３２、７Ｂ２、１０Ｅ８、１０Ｅ８ｖ４、ＣＡＰ２５６－ＶＲＣ２６．２５、ＤＲＶＩＡ７、ＶＲＣ－０７－５２３、ＶＲＣ－ＨＩＶＭＡＢ０８０－００－ＡＢ、ＶＲＣ－ＨＩＶＭＡＢ０６０－００－ＡＢ、ＭＧＤ－０１４およびＶＲＣ０７が挙げられる。ＨＩＶ二重特異性抗体の例としては、ＭＧＤ０１４が挙げられる。

薬物動態エンハンサー

【０２２７】

薬物動態エンハンサーの例としては、コビシスタットおよびリトナビルが挙げられる。

ＨＩＶワクチン

【０２２８】

ＨＩＶワクチンの例としては、ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、ＤＮＡワクチン、ＣＤ４由来ペプチドワクチン、ワクチン組合せ、ｒｇｐ１２０（ＡＩＤＳＶＡＸ）、ＡＬＶＡＣ ＨＩＶ（ｖＣＰ１５２１）／ＡＩＤＳＶＡＸ Ｂ／Ｅ（ｇｐ１２０）（ＲＶ１４４）、単量体ｇｐ１２０ ＨＩＶ－１亜型Ｃワクチン、Ｒｅｍｕｎｅ、ＩＴＶ－１、Ｃｏｎｔｒｅ Ｖｉｒ、Ａｄ５－ＥＮＶＡ－４８、ＤＣＶａｘ－００１（ＣＤＸ－２４０１）、Ｖａｃｃ－４ｘ、Ｖａｃｃ－Ｃ５、ＶＡＣ－３Ｓ、マルチクレードＤＮＡ組換えアデノウイルス－５（ｒＡｄ５）、Ｐｅｎｎｖａｘ－Ｇ、Ｐｅｎｎｖａｘ－ＧＰ、ＨＩＶ－ＴｒｉＭｉｘ－ｍＲＮＡワクチン、ＨＩＶ－ＬＡＭＰ－ｖａｘ、Ａｄ３５、Ａｄ３５－ＧＲＩＮ、ＮＡｃＧＭ３／ＶＳＳＰ ＩＳＡ－５１、ポリＩＣＬＣアジュバント付加ワクチン、ＴａｔＩｍｍｕｎｅ、ＧＴＵ－マルチＨＩＶ（ＦＩＴ－０６）、ｇｐ１４０［デルタ］Ｖ２．ＴＶ１＋ＭＦ－５９、ｒＶＳＶＩＮ ＨＩＶ－１ ｇａｇワクチン、ＳｅＶ－Ｇａｇワクチン、ＡＴ－２０、ＤＮＫ－４、ａｄ３５－Ｇｒｉｎ／ＥＮＶ、ＴＢＣ－Ｍ４、ＨＩＶＡＸ、ＨＩＶＡＸ－２、ＮＹＶＡＣ－ＨＩＶ－ＰＴ１、ＮＹＶＡＣ－ＨＩＶ－ＰＴ４、ＤＮＡ－ＨＩＶ－ＰＴ１２３、ｒＡＡＶ１－ＰＧ９ＤＰ、ＧＯＶＸ－Ｂ１１、ＧＯＶＸ－Ｂ２１、ＴＶＩ－ＨＩＶ－１、Ａｄ－４（Ａｄ４－ｅｎｖクレード Ｃ＋Ａｄ４－ｍＧａｇ）、ＥＮ４１－ＵＧＲ７Ｃ、ＥＮ４１－ＦＰＡ２、ＰｒｅＶａｘＴａｔ、ＡＥ－Ｈ、ＭＹＭ－Ｖ１０１、ＣｏｍｂｉＨＩＶｖａｃ、ＡＤＶＡＸ、ＭＹＭ－Ｖ２０１、ＭＶＡ－ＣＭＤＲ、ＤＮＡ－Ａｄ５ ｇａｇ／ｐｏｌ／ｎｅｆ／ｎｅｖ（ＨＶＴＮ５０５）、ＭＶＡＴＧ－１７４０１、ＥＴＶ－０１、ＣＤＸ－１４０１、ｒｃＡＤ２６．ＭＯＳ１．ＨＩＶ－Ｅｎｖ、Ａｄ２６．Ｍｏｄ．ＨＩＶワクチン、ＡＧＳ－００４、ＡＶＸ－１０１、ＡＶＸ－２０１、ＰＥＰ－６４０９、ＳＡＶ－００１、ＴｈＶ－０１、ＴＬ－０１、ＴＵＴＩ－１６、ＶＧＸ－３３００、ＩＨＶ－００１、およびウイルス様粒子ワクチン、例えば偽ビリオン（ｐｓｅｕｄｏｖｉｒｉｏｎ）ワクチン、ＣｏｍｂｉＶＩＣＨｖａｃ、ＬＦｎ－ｐ２４ Ｂ／Ｃ融合ワクチン、ＧＴＵベースのＤＮＡワクチン、ＨＩＶ ｇａｇ／ｐｏｌ／ｎｅｆ／ｅｎｖ ＤＮＡワクチン、抗ＴＡＴ ＨＩＶワクチン、コンジュゲートポリペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、ｇａｇベースのＤＮＡワクチン、ＧＩ－２０１０、ｇｐ４１ ＨＩＶ－１ワクチン、ＨＩＶワクチン（ＰＩＫＡアジュバント）、Ｉｉ－ｋｅｙ／ＭＨＣクラスＩＩエピトープハイブリッドペプチドワクチン、ＩＴＶ－２、ＩＴＶ－３、ＩＴＶ－４、ＬＩＰＯ－５、マルチクレードＥｎｖワクチン、ＭＶＡワクチン、Ｐｅｎｎｖａｘ－ＧＰ、ｐｐ７１欠損ＨＣＭＶベクターＨＩＶ ｇａｇワクチン、組換えペプチドワクチン（ＨＩＶ感染症）、ＮＣＩ、ｒｇｐ１６０ ＨＩＶワクチン、ＲＮＡｃｔｉｖｅ ＨＩＶワクチン、ＳＣＢ－７０３、ＴａｔＯｙｉワクチン、ＴＢＣ－Ｍ４、治療用ＨＩＶワクチン、ＵＢＩ ＨＩＶ ｇｐ１２０、Ｖａｃｃ－４ｘ＋ロミデプシン、変異体ｇｐ１２０ポリペプチドワクチン、ｒＡｄ５ ｇａｇ－ｐｏｌ ｅｎｖ Ａ／Ｂ／Ｃワクチン、ＤＮＡ．ＨＴＩおよびＭＶＡ．ＨＴＩが挙げられる。

追加のＨＩＶ治療剤

【０２２９】

追加のＨＩＶ治療剤の例としては、国際公開第２００４／０９６２８６号（Ｇｉｌｅａ

ｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２００６／０１５２６１号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２００６／１１０１５７号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１２／００３４９７号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１２／００３４９８号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１２／１４５７２８号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１３／００６７３８号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１３／１５９０６４号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１４／１００３２３号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１３／０１６５４８９号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）、米国特許出願公開第２０１４／０２２１３７８号（Ｊａｐａｎ　Ｔｏｂａｃｃｏ）、米国特許出願公開第２０１４／０２２１３８０号（Ｊａｐａｎ　Ｔｏｂａｃｃｏ）、国際公開第２００９／０６２２８５号（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、国際公開第２０１０／１３００３４号（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、国際公開第２０１３／００６７９２号（ＰｈａｒｍａＲｅｓｏｕｒｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１４０２２１３５６号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１００１４３３０１号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）および国際公開第２０１３／０９１０９６号（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）に開示される化合物が挙げられる。

【０２３０】

ＨＩＶを処置するための他の薬物の例としては、アセマンナン、アリスポリビル、ＢａｎＬｅｃ、デフェリプロン、Ｇａｍｉｍｕｎｅ、メテンケファリン、ナルトレキソン、Ｐｒｏｌａｓｔｉｎ、ＲＥＰ　９、ＲＰＩ－ＭＮ、ＶＳＳＰ、Ｈ１ｖｉｒａｌ、ＳＢ－７２８－Ｔ、１，５－ジカフェオイルキナ酸、ｒＨＩＶ７－ｓｈｌ－ＴＡＲ－ＣＣＲ５ＲＺ、ＡＡＶ－ｅＣＤ４－Ｉｇ遺伝子療法、ＭａｚＦ遺伝子療法、ＢｌｏｃｋＡｉｄｅ、ＡＢＸ－４６４、ＡＧ－１１０５、ＡＰＨ－０８１２、ＢＩＴ－２２５、ＣＹＴ－１０７、ＨＧＴＶ－４３、ＨＰＨ－１１６、ＨＳ－１０２３４、ＩＭＯ－３１００、ＩＮＤ－０２、ＭＫ－１３７６、ＭＫ－８５０７、ＭＫ－８５９１、ＮＯＶ－２０５、ＰＡ－１０５００４０（ＰＡ－０４０）、ＰＧＮ－００７、ＳＣＹ－６３５、ＳＢ－９２００、ＳＣＢ－７１９、ＴＲ－４５２、ＴＥＶ－９０１１０、ＴＥＶ－９０１１２、ＴＥＶ－９０１１１、ＴＥＶ－９０１１３、ＲＮ－１８、ＩｍｍｕｇｌｏおよびＶＩＲ－５７６が挙げられる。

遺伝子療法および細胞療法

【０２３１】

遺伝子療法および細胞療法には、遺伝子をサイレンシングするための遺伝子改変；感染細胞を直接殺傷する遺伝子アプローチ；被験体自身の免疫系のほとんどに取って代わって、感染細胞に対する免疫応答を増強する、または被験体自身の免疫系を活性化して、感染細胞を殺傷する、または感染細胞を発見し、殺傷するよう設計された免疫細胞の注入；細胞活性を改変して感染症に対する内因性の免疫応答性をさらに変化させる遺伝子アプローチが含まれる。

【０２３２】

樹状細胞療法の例としては、ＡＧＳ－００４が挙げられる。

遺伝子編集剤

【０２３３】

遺伝子編集系の例としては、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系、ホーミングエンドヌクレアーゼ系およびメガヌクレアーゼ系が挙げられる。

【０２３４】

ＨＩＶ標的化ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系の例としては、ＥＢＴ１０１が挙げられる。

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法

【０２３５】

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団を含み、ＣＡＲはＨＩＶ抗原結合ドメインを含む。ＨＩＶ抗原と

して、ＨＩＶエンベロープタンパク質またはその一部、ｇｐ１２０またはその一部、ｇｐ１２０上のＣＤ４結合部位、ｇｐ１２０上のＣＤ４誘導性結合部位、ｇｐ１２０上のＮグリカン、ｇｐ１２０のＶ２、ｇｐ４１上の膜近位領域が挙げられる。免疫エフェクター細胞がＴ細胞またはＮＫ細胞である。一部の実施形態では、Ｔ細胞がＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞またはそれらの組合せである。

【０２３６】

ＨＩＶ　ＣＡＲ－Ｔの例としては、ＶＣ－ＣＡＲ－Ｔが挙げられる。

ＴＣＲ－Ｔ細胞療法

【０２３７】

ＴＣＲ－Ｔ細胞療法は、ウイルス感染細胞の表面上に存在するＨＩＶ由来ペプチドを標的とするように操作されたＴ細胞を含む。

【０２３８】

上に列挙される追加の治療剤は、１つよりも多くの上に列挙されるクラスに含まれ得ることが当業者によって認識されよう。特定のクラスは、これらのクラスに列挙される化合物の機能性を限定することを意図していない。

【０２３９】

具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、ＨＩＶヌクレオシド系またはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤およびＨＩＶ非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と組み合わせる。別の具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、ＨＩＶヌクレオシド系またはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤およびＨＩＶプロテアーゼ阻害化合物と組み合わせる。追加の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、ＨＩＶヌクレオシド系またはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、ＨＩＶ非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、および薬物動態エンハンサーと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも１種のＨＩＶヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態エンハンサーと組み合わせる。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、２種のＨＩＶヌクレオシド系またはヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤と組み合わせる。

【０２４０】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ＡＴＲＩＰＬＡ（登録商標）（エファビレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＣＯＭＰＬＥＲＡ（登録商標）（ＥＶＩＰＬＥＲＡ（登録商標）；リルピビリン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＳＴＲＩＢＩＬＤ（登録商標）（エルビテグラビル、コビシスタット、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＴＲＵＶＡＤＡ（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン；ＴＤＦ＋ＦＴＣ）；ＤＥＳＣＯＶＹ（登録商標）（テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン）；ＯＤＥＦＳＥＹ（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビンおよびリルピビリン）；ＧＥＮＶＯＹＡ（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビシスタットおよびエルビテグラビル）；ＢＩＫＴＡＲＶＹ（登録商標）（ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミド）；アデホビル；アデホビルジピボキシル；コビシスタット；エムトリシタビン；テノホビル；テノホビルジソプロキシル；テノホビルジソプロキシルフマル酸塩；テノホビルアラフェナミド；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩；ＴＲＩＵＭＥＱ（登録商標）（ドルテグラビル、アバカビルおよびラミブジン）；ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩およびラミブジン；ラルテグラビル；ラルテグラビルおよびラミブジン；マラビロック；エンフビルチド；ＡＬＵＶＩＡ（登録商標）（ＫＡＬＥＴＲＡ（登録商標）；ロピナビルおよびリトナビル）；ＣＯＭＢＩＶＩＲ（登録商標）（ジドブジンおよびラミブジン；ＡＺＴ＋３ＴＣ）；ＥＰＺＩＣＯＭ（登録商標）（ＬＩＶＥＸＡ（登録商標）；アバカビル硫酸塩およびラミブジン；ＡＢＣ＋３ＴＣ）；

ＴＲＩＺＩＶＩＲ（登録商標）（アバカビル硫酸塩、ジドブジンおよびラミブジン；ＡＢＣ＋ＡＺＴ＋３ＴＣ）；リルピビリン；リルピビリン塩酸塩；アタザナビル硫酸塩およびコビシスタット；アタザナビルおよびコビシスタット；ダルナビルおよびコビシスタット；アタザナビル；アタザナビル硫酸塩；ドルテグラビル；エルビテグラビル；リトナビル；アタザナビル硫酸塩およびリトナビル；ダルナビル；ラミブジン；プロラスチン；ホスアンプレナビル；ホスアンプレナビルカルシウムエファビレンツ；エトラビリン；ネルフィナビル；ネルフィナビルメシル酸塩；インターフェロン；ジダノシン；スタブジン；インジナビル；インジナビル硫酸塩；テノホビルおよびラミブジン；ジドブジン；ネビラピン；サキナビル；サキナビルメシル酸塩；アルデスロイキン；ザルシタビン；チプラナビル；アンプレナビル；デラビルジン；デラビルジンメシル酸塩；Ｒａｄｈａ－１０８（ｒｅｃｅｐｔｏｌ）；ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；エファビレンツ、ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；ホスファジド；ラミブジン、ネビラピンおよびジドブジン；アバカビル；およびアバカビル硫酸塩から選択される１種、２種、３種、４種またはそれよりも多い追加の治療剤と組み合わせる。

【０２４１】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはビクテグラビルと組み合わせる。

【０２４２】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはビクテグラビルと組み合わせる。

【０２４３】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩およびビクテグラビルからなる群から選択される第１の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群から選択される第２の追加の治療剤と組み合わせる。

【０２４４】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩およびビクテグラビルからなる群から選択される第１の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンである第２の追加の治療剤と組み合わせる。

【０２４５】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、５～３０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、２５～３０、２０～３０、１５～３０または１０～３０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、１０ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、２５ｍｇのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド

、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。本明細書に開示される化合物は、あたかも投与量の各組合せが具体的かつ個別的に列挙されているかのように、任意の投与量の化合物（例えば、１ｍｇ～５００ｍｇの化合物）で、本明細書で提供される薬剤と組み合わせることができる。

【０２４６】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、２００～４００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、２００～２５０、２００～３００、２００～３５０、２５０～３５０、２５０～４００、３５０～４００、３００～４００または２５０～４００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、３００ｍｇのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および２００ｍｇのエムトリシタビンと組み合わせる。本明細書に開示される化合物は、あたかも投与量の各組合せが具体的かつ個別的に列挙されているかのように、任意の投与量の化合物（例えば、１ｍｇ～５００ｍｇの化合物）で、本明細書で提供される薬剤と組み合わせることができる。

ＨＢＶ併用療法

【０２４７】

ある特定の実施形態では、ＨＢＶ感染しているまたはＨＢＶ感染のリスクがあるヒトのＨＢＶ感染を処置または予防するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１、２、３、４種、１もしくは２種、１から３種、または１から４種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、ＨＢＶ感染しているまたはＨＢＶ感染のリスクがあるヒトのＨＢＶ感染を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１、２、３、４種、１もしくは２種、１から３種、または１から４種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。

【０２４８】

ある特定の実施形態では、本開示は、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量のＨＢＶ感染の処置に適した１種または複数種（例えば、１、２、３、４種、１もしくは２種、１から３種、または１から４種）の追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む、ＨＢＶ感染を処置するための方法を提供する。

【０２４９】

本明細書に記載されている化合物は、化学療法剤、イムノモジュレーター、免疫療法剤、治療用抗体、治療用ワクチン、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（ＤＡＲＴ（登録商標）、Ｄｕｏｂｏｄｉｅｓ（登録商標）、Ｂｉｔｅｓ（登録商標）、ＸｍＡｂ（登録商標）、ＴａｎｄＡｂ（登録商標）、Ｆａｂ誘導体など）、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、遺伝子改変剤もしくは遺伝子編集剤（ＣＲＩＳＰＲ　Ｃａｓ９、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ホーミングエンドヌクレアーゼ、合成ヌクレアーゼ、ＴＡＬＥＮなど）、ＣＡＲ－Ｔ（キメラ抗原受容体Ｔ細胞）およびＴＣＲ－Ｔ（改変Ｔ細胞受容体）剤などの細胞療法剤、またはそれらの任意の組合せの１つまたは複数と使用するまたは組み合わせることができる。

【０２５０】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、必要に応じてＨＢＶを処置するのに有用な１種または複数種の他の化合物を含有し得る錠剤として製剤化される

。ある特定の実施形態では、錠剤は、ＨＢＶを処置するための別の活性成分、例えば３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害剤、アポリポタンパク質Ａ１モジュレーター、アルギナーゼ阻害剤、Ｂ－およびＴ－リンパ球アテニュエーター阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト、ＣＤ１３７阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、ＣＤ３０５阻害剤、ＣＤ４アゴニストおよびモジュレーター、ＨＢｃＡｇを標的とする化合物、Ｂ型肝炎コア抗原（ＨＢｃＡｇ）を標的とする化合物、コアタンパク質アロステリックモジュレーター、共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、エピジェネティック改変剤、ファルネソイドＸ受容体アゴニスト、ＨＢｓＡｇ阻害剤、ＨＢｓＡｇ分泌または会合阻害剤、ＨＢＶ　ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＨＢＶ複製阻害剤、ＨＢＶ　ＲＮＡｓｅ阻害剤、ＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ＨＢｘ阻害剤、Ｂ型肝炎ラージエンベロープタンパク質モジュレーター、Ｂ型肝炎ラージエンベロープタンパク質刺激剤、Ｂ型肝炎構造タンパク質モジュレーター、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）阻害剤、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）分泌または会合阻害剤、Ｂ型肝炎ウイルスＥ抗原阻害剤、Ｂ型肝炎ウイルス複製阻害剤、肝炎ウイルス構造タンパク質阻害剤、ＨＩＶ－１逆転写酵素阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、ＩＡＰ阻害剤、ＩＬ－２アゴニスト、ＩＬ－７アゴニスト、イムノモジュレーター、インドールアミン－２阻害剤、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、インターロイキン－２リガンド、ｉｐｉ４阻害剤、リシンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、ＫＤＭ１阻害剤、ＫＤＭ５阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＧメンバー１阻害剤、リンパ球活性化遺伝子３阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化因子、Ａｘｌのモジュレーター、Ｂ７－Ｈ３のモジュレーター、Ｂ７－Ｈ４のモジュレーター、ＣＤ１６０のモジュレーター、ＣＤ１６１のモジュレーター、ＣＤ２７のモジュレーター、ＣＤ４７のモジュレーター、ＣＤ７０のモジュレーター、ＧＩＴＲのモジュレーター、ＨＥＶＥＭのモジュレーター、ＩＣＯＳのモジュレーター、Ｍｅｒのモジュレーター、ＮＫＧ２Ａのモジュレーター、ＮＫＧ２Ｄのモジュレーター、ＯＸ４０のモジュレーター、ＳＩＲＰアルファのモジュレーター、ＴＩＧＩＴのモジュレーター、Ｔｉｍ－４のモジュレーター、Ｔｙｒｏのモジュレーター、タウロコール酸Ｎａ＋共輸送ポリペプチド（ＮＴＣＰ）阻害剤、ナチュラルキラー細胞受容体２Ｂ４阻害剤、ＮＯＤ２遺伝子刺激剤、核タンパク質阻害剤、核タンパク質モジュレーター、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール－３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子１刺激剤、逆転写酵素阻害剤、リボヌクレアーゼ阻害剤、ＲＮＡ　ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＳＬＣ１０Ａ１遺伝子阻害剤、ＳＭＡＣ模倣物、Ｓｒｃチロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）アゴニスト、ＮＯＤ１の刺激剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ２８阻害剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８モジュレーター、サイモシンアゴニスト、サイモシンアルファ１リガンド、Ｔｉｍ－３阻害剤、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ９遺伝子刺激剤、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）モジュレーター、ウイルスリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ならびにそれらの組合せを含有することができる。

ＨＢＶ組合せ薬物

【０２５１】

ＨＢＶを処置するための組合せ薬物の例としては、ＴＲＵＶＡＤＡ（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン）；ＡＢＸ－２０３、ラミブジンおよびＰＥＧ－ＩＦＮ－アルファ；ＡＢＸ－２０３アデホビルおよびＰＥＧ－ＩＦＮアルファ；ならびにＩＮＯ－１８００（ＩＮＯ－９１１２およびＲＧ７９４４）が挙げられる。

他のＨＢＶ薬物

【０２５２】

ＨＢＶを処置するための他の薬物の例としては、アルファ－ヒドロキシトロポロン、ア

ムドキソビル、ベーターヒドロキシシトシンヌクレオシド、ＡＬ－０３４、ＣＣＣ－０９７５、エルブシタビン、エゼチミブ、シクロスポリンＡ、ゲンチオピクリン（ゲンチオピクロシド）、ＪＮＪ－５６１３６３７９、ニタゾキサニド、ビリナパント、ＮＪＫ１４０４７、ＮＯＶ－２０５（モリキサン、ＢＡＭ－２０５）、オリゴチド、ミボチレート、フェロン、ＧＳＴ－ＨＧ－１３１、レバミソール、Ｋａ Ｓｈｕ Ｎｉｎｇ、アロフェロン、ＷＳ－００７、Ｙ－１０１（Ｔｉ Ｆｅｎ Ｔａｉ）、ｒＳＩＦＮ－ｃｏ、ＰＥＧ－ＩＩＦＮｍ、ＫＷ－３、ＢＰ－Ｉｎｔｅｒ－０１４、オレアノール酸、ＨｅｐＢ－ｎＲＮＡ、ｃＴＰ－５（ｒＴＰ－５）、ＨＳＫ－ＩＩ－２、ＨＥＩＳＣＯ－１０６－１、ＨＥＩＳＣＯ－１０６、Ｈｅｐｂａｒｎａ、ＩＢＰＢ－００６ＩＡ、Ｈｅｐｕｙｉｎｆｅｎ、ＤａｓＫｌｏｓｔｅｒ ００１４－０１、ＩＳＡ－２０４、Ｊｉａｎｇａｎｔａｉ（Ｇａｎｘｉｋａｎｇ）、ＭＩＶ－２１０、ＯＢ－ＡＩ－００４、ＰＦ－０６、ピクロシド、ＤａｓＫｌｏｓｔｅｒ－００３９、ヘプランタイ、ＩＭＢ－２６１３、ＴＣＭ－８００Ｂ、還元型グルタチオン、ＲＯ－６８６４０１８、ＲＧ－７８３４、ＵＢ－５５１およびＺＨ－２Ｎ、ならびに米国特許出願公開第２０１５０２１０６８２号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１６／０１２２３４４号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１５１７３１６４号、国際公開第２０１６０２３８７７号、米国特許出願公開第２０１５２５２０５７号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６１２８３３５号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６１２０１８６号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１６２３７０９０号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６１０７８３３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６１０７８３２号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１６１７６８９９号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６１０２４３８号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第１６０１２４７０号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１６２２０５８６号（Ｒｏｃｈｅ）および米国特許出願公開第２０１５０３１６８７号（Ｒｏｃｈｅ）に開示される化合物が挙げられる。

ＨＢＶワクチン

【０２５３】

ＨＢＶワクチンとして、予防用ワクチンと治療用ワクチンの両方が挙げられる。ＨＢＶ予防用ワクチンの例としては、Ｖａｘｅｌｉｓ、Ｈｅｘａｘｉｍ、Ｈｅｐｌｉｓａｖ、Ｍｏｓｑｕｉｒｉｘ、ＤＴｗＰ－ＨＢＶワクチン、Ｂｉｏ－Ｈｅｐ－Ｂ、Ｄ／Ｔ／Ｐ／ＨＢＶ／Ｍ（ＬＢＶＰ－０１０１；ＬＢＶＷ－０１０１）、ＤＴｗＰ－Ｈｅｐｂ－Ｈｉｂ－ＩＰＶワクチン、Ｈｅｂｅｒｐｅｎｔａ Ｌ、ＤＴｗＰ－ＨｅｐＢ－Ｈｉｂ、Ｖ－４１９、ＣＶＩ－ＨＢＶ－００１、Ｔｅｔｒａｂｈａｙ、Ｂ型肝炎予防用ワクチン（Ａｄｖａｘ Ｓｕｐｅｒ Ｄ）、Ｈｅｐａｔｒｏｌ－０７、ＧＳＫ－２２３１９２Ａ、ＥＮＧＥＲＩＸ Ｂ（登録商標）、組換えＢ型肝炎ワクチン（筋肉内、Ｋａｎｇｔａｉ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）、組換えＢ型肝炎ワクチン（Ｈａｎｓｅｎｕａｌ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ酵母、筋肉内、Ｈｕａｌａｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ）、組換えＢ型肝炎表面抗原ワクチン、Ｂｉｍｍｕｇｅｎ、Ｅｕｆｏｒａｖａｃ、Ｅｕｔｒａｖａｃ、ａｎｒｉｘ－ＤＴａＰ－ＩＰＶ－Ｈｅｐ Ｂ、ＨＢＡＩ－２０、Ｉｎｆａｎｒｉｘ－ＤＴａＰ－ＩＰＶ－Ｈｅｐ Ｂ－Ｈｉｂ、Ｐｅｎｔａｂｉｏ Ｖａｋｓｉｎ ＤＴＰ－ＨＢ－Ｈｉｂ、Ｃｏｍｖａｃ ４、Ｔｗｉｎｒｉｘ、Ｅｕｖａｘ－Ｂ、Ｔｒｉｔａｎｒｉｘ ＨＢ、Ｉｎｆａｎｒｉｘ Ｈｅｐ Ｂ、Ｃｏｍｖａｘ、ＤＴＰ－Ｈｉｂ－ＨＢＶワクチン、ＤＴＰ－ＨＢＶワクチン、Ｙｉ Ｔａｉ、Ｈｅｂｅｒｂｉｏｖａｃ ＨＢ、Ｔｒｉｖａｃ ＨＢ、ＧｅｒＶａｘ、ＤＴｗＰ－Ｈｅｐ Ｂ－Ｈｉｂワクチン、Ｂｉｌｉｖｅ、Ｈｅｐａｖａｘ－Ｇｅｎｅ、ＳＵＰＥＲＶＡＸ、Ｃｏｍｖａｃ５、Ｓｈａｎｖａｃ－Ｂ、Ｈｅｂｓｕｌｉｎ、Ｒｅｃｏｍｂｉｖａｘ ＨＢ、Ｒｅｖａｃ Ｂ ｍｃｆ、Ｒｅｖａｃ Ｂ＋、Ｆｅｎｄｒｉｘ、ＤＴｗＰ－ＨｅｐＢ－Ｈｉｂ、ＤＮＡ－００１、Ｓｈａｎ５、Ｓｈａｎ６、ｒｈＨＢｓＡＧワクチン、ＨＢＩ五価ワクチン、ＬＢＶＤ、Ｉｎｆａｎｒｉｘ ＨｅＸａおよびＤＴａＰ－ｒＨＢ－Ｈｉｂワクチンが挙げられる。

【０２５４】

ＨＢＶ治療用ワクチンの例としては、ＨＢｓＡＧ－ＨＢＩＧ複合体、ＡＲＢ－１５９８、Ｂｉｏ－Ｈｅｐ－Ｂ、ＮＡＳＶＡＣ、ａｂｉ－ＨＢ（静脈内）、ＡＢＸ－２０３、Ｔｅ

ｔｒａｂｈａｙ、ＧＸ－１１０Ｅ、ＧＳ－４７７４、ペプチドワクチン（イプシロンＰＡ－４４）、Ｈｅｐａｔｒｏｌ－０７、ＮＡＳＶＡＣ（ＮＡＳＴＥＲＡＰ）、ＩＭＰ－３２１、ＢＥＶＡＣ、Ｒｅｖａｃ Ｂ ｍｃｆ、Ｒｅｖａｃ Ｂ＋、ＭＧＮ－１３３３、ＫＷ－２、ＣＶＩ－ＨＢＶ－００２、ＡｌｔｒａＨｅｐＢ、ＶＧＸ－６２００、ＦＰ－０２、ＦＰ－０２．２、ＴＧ－１０５０、ＮＵ－５００、ＨＢＶａｘ、ｉｍ／ＴｒｉＧｒｉｄ／抗原ワクチン、Ｍｅｇａ－ＣＤ４０Ｌ－アジュバント付加ワクチン（ａｄｊｕｖａｎｔｅｄ ｖａｃｃｉｎｅ）、ＨｅｐＢ－ｖ、ＲＧ７９４４（ＩＮＯ－１８００）、組換えＶＬＰベースの治療用ワクチン（ＨＢＶ感染症、ＶＬＰ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、ＡｄＴＧ－１７９０９、ＡｄＴＧ－１７９１０、ＡｄＴＧ－１８２０２、ＣｈｒｏｎＶａｃ－Ｂ、ＴＧ－１０５０およびＬｍ ＨＢＶが挙げられる。

ＨＢＶ ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤

【０２５５】

ＨＢＶ ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤の例としては、アデホビル（ＨＥＰＳＥＲＡ（登録商標））、エムトリシタビン（ＥＭＴＲＩＶＡ（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＶＩＲＥＡＤ（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、ＣＭＸ－１５７、ベシホビル、エンテカビル（ＢＡＲＡＣＬＵＤＥ（登録商標））、エンテカビルマレイン酸塩、テルビブジン（ＴＹＺＥＫＡ（登録商標））、フィロシロビル、プラデホビル、クレブジン、リバビリン、ラミブジン（ＥＰＩＶＩＲ－ＨＢＶ（登録商標））、ホスファジド、ファムシクロビル、フソリン、メタカビル、ＳＮＣ－０１９７５４、ＦＭＣＡ、ＡＧＸ－１００９、ＡＲ－ＩＩ－０４－２６、ＨＩＰ－１３０２、テノホビルジソプロキシルアスパラギン酸塩、テノホビルジソプロキシルオロト酸塩およびＨＳ－１０２３４が挙げられる。イムノモジュレーター

【０２５６】

イムノモジュレーターの例としては、リンタトリモド、イミドール塩酸塩、インガロン、ｄｅｒｍａＶｉｒ、プラケニル（ヒドロキシクロロキン）、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル（ＭＰＡ）およびそのエステル誘導体のミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）、ＪＮＪ－４４０、ＷＦ－１０、ＡＢ－４５２、リバビリン、ＩＬ－１２、ＩＮＯ－９１１２、ポリマーポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、Ｇｅｐｏｎ、ＶＧＶ－１、ＭＯＲ－２２、ＣＲＶ－４３１、ＪＮＪ－０５３５、ＴＧ－１０５０、ＡＢＩ－Ｈ２１５８、ＢＭＳ－９３６５５９、ＲＯ－７０１１７８５、ＲＧ－７８５４、ＡＢ－５０６、ＲＯ－６８７１７６５、ＡＩＣ－６４９およびＩＲ－１０３が挙げられる。ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）モジュレーター

【０２５７】

ＴＬＲモジュレーターとして、ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２およびＴＬＲ１３のモジュレーターが挙げられる。ＴＬＲ３モジュレーターの例としては、リンタトリモド、ポリ－ＩＣＬＣ、ＲＩＢＯＸＸＯＮ（登録商標）、Ａｐｏｘｘｉｍ、ＲＩＢＯＸＸＩＭ（登録商標）、ＩＰＨ－３３、ＭＣＴ－４６５、ＭＣＴ－４７５およびＮＤ－１．１が挙げられる。

【０２５８】

ＴＬＲ７モジュレーターの例としては、ＧＳ－９６２０、ＧＳＫ－２２４５０３５、イミキモド、レシキモド、ＤＳＲ－６４３４、ＤＳＰ－３０２５、ＩＭＯ－４２００、ＭＣＴ－４６５、ＭＥＤＩ－９１９７、３Ｍ－０５１、ＳＢ－９９２２、３Ｍ－０５２、Ｌｉｍｔｏｐ、Ｄ、テルラトリモド、ＳＰ－０５０９、ＴＭＸ－３０Ｘ、ＴＭＸ－２０２、ＲＧ－７８６３、ＲＧ－７７９５、ＬＨＣ－１６５、ＲＧ－７８５４、ならびに米国特許出願公開第２０１００１４３３０１号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１１００９８２４８号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）および米国特許出

願公開第２００９００４７２４９号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に開示される化合物が挙げられる。

【０２５９】

ＴＬＲ８モジュレーターの例としては、モトリモド、レシキモド、３Ｍ－０５１、３Ｍ－０５２、ＭＣＴ－４６５、ＩＭＯ－４２００、ＶＴＸ－７６３、ＶＴＸ－１４６３、ならびに米国特許出願公開第２０１４００４５８４９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４００７３６４２号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０５６９５３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０７６２２１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／１２８１８９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４０３５００３１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０２３８１３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２００８０２３４２５１号（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２００８０３０６０５０号（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１０００２９５８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１００９２４８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１０１１８２３５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２００８２６５８号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２０２１９６１５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４００６６４３２号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４００８８０８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ　Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５１６７号（Ｎｏｖｉｒａ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１３０２５１６７３号（Ｎｏｖｉｒａ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許第９６７０２０５号、米国特許出願公開第２０１６０２８９２２９号、米国特許出願第１５／６９２１６１号および米国特許出願第１５／６９２０９３号に開示される化合物が挙げられる。

【０２６０】

ＴＬＲ９モジュレーターの例としては、ＢＢ－００１、ＢＢ－００６、ＣＹＴ－００３、ＩＭＯ－２０５５、ＩＭＯ－２１２５、ＩＭＯ－３１００、ＩＭＯ－８４００、ＩＲ－１０３、ＩＭＯ－９２００、アガトリモド、ＤＩＭＳ－９０５４、ＤＶ－１０７９、ＤＶ－１１７９、ＡＺＤ－１４１９、レフトリモド（ＭＧＮ－１７０３）、リテニモドおよびＣＹＴ－００３－ＱｂＧ１０が挙げられる。

【０２６１】

ＴＬＲ７、ＴＬＲ８およびＴＬＲ９モジュレーターの例としては、国際公開第２０１７０４７７６９号（Ｔｅｉｋａ　Ｓｅｉｙａｋｕ）、国際公開第２０１５０１４８１５号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１８０４５１５０号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）、国際公開第２０１８０４５１４４号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．）、国際公開第２０１５１６２０７５号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７０３４９８６号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｋａｎｓａｓ）、国際公開第２０１８０９５４２６号（Ｊｉａｎｇｓｕ　Ｈｅｎｇｒｕｉ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　Ｃｏ　Ｌｔｄ）、国際公開第２０１６０９１６９８号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１６０７５６６１号（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）、国際公開第２０１６１８０７４３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０８９６９５号（Ｄｙｎａｖａｘ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、国際公開第２０１６０５５５５３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１５１６８２７９号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１６１０７５３６号（Ｍｅｄｓｈｉｎｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）、国際公開第２０１８０８６５９３号（Ｌｉｖｏ（Ｓｈａｎｇｈａｉ）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１７１０６６０７号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１７０６１５３２号（Ｓｕｍｉｔｏｍｏ　Ｄａｉｎｉｐｐｏｎ　Ｐｈａｒｍａ）、国際公開第２０１６０２３５１１号（Ｃｈｉａ　Ｔａｉ　Ｔｉａｎｑｉｎｇ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１７０７６３４６号（Ｃｈｉａ　Ｔａｉ　Ｔｉａｎｑｉｎｇ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１７０４６１１２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０７８１４９号（Ｒｏｃｈｅ）、国

際公開第２０１７０４０２３３号（３Ｍ Ｃｏ）、国際公開第２０１６１４１０９２号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１８０４９０８９号（Ｂｒｉｓｔｏｌ Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、国際公開第２０１５０５７６５５号（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１７００１３０７号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８００５５８６号（Ｂｒｉｓｔｏｌ Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、国際公開第２０１７０４０２３号（３Ｍ Ｃｏ）、国際公開第２０１７１６３２６４号（Ｃｏｕｎｃｉｌ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ａｎｄ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（インド））、国際公開第２０１８０４６４６０号（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）、国際公開第２０１８０４７０８１号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１６１４２２５０号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１５１６８２６９号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１８０４１６３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０３８８７７号（３Ｍ Ｃｏ）、国際公開第２０１５０５７６５９号（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１７２０２７０４号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０２６６２０号（Ｂｒｉｓｔｏｌ Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、国際公開第２０１６０２９０７７号（Ｊａｎｕｓ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、国際公開第２０１８０３１４３号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１６０９６７７８号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７１９０６６９号（Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｄｅ Ｎｏｖｏ Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ）、米国特許第０９８８４８６６号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｎｎｅｓｏｔａ）、国際公開第２０１７２１９９３１号（Ｓｉｃｈｕａｎ ＫｅｌｕｎＢｉｏｔｅｃｈ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１８００２３１９号（Ｊａｎｓｓｅｎ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１７２１６０５４号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７２０２７０３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７１８４７３５号（ＩＦＭ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、国際公開第２０１７１８４７４６号（ＩＦＭ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、国際公開第２０１５０８８０４５号（Ｔａｋｅｄａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１７０３８９０９号（Ｔａｋｅｄａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１５０９５７８０号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｋａｎｓａｓ）、国際公開第２０１５０２３９５８号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｋａｎｓａｓ）に開示される化合物が挙げられる。

インターフェロンアルファ受容体リガンド

【０２６２】

インターフェロンアルファ受容体リガンドの例としては、インターフェロンアルファ－２ｂ（ＩＮＴＲＯＮ Ａ（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ（ＰＥＧＡＳＹＳ（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ－１ｂ、インターフェロンアルファ１ｂ（ＨＡＰＧＥＮ（登録商標））、Ｖｅｌｄｏｎａ、Ｉｎｆｒａｄｕｒｅ、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ、ＹＰＥＧ－インターフェロンアルファ－２ａ（ＹＰＥＧ－ｒｈＩＦＮアルファ－２ａ）、Ｐ－１１０１、Ａｌｇｅｒｏｎ、Ａｌｆａｒｏｎａ、Ｉｎｇａｒｏｎ（インターフェロンガンマ）、ｒＳＩＦＮ－ｃｏ（組換え高率複合インターフェロン（ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｓｕｐｅｒ ｃｏｍｐｏｕｎｄ ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ））、Ｙペグインターフェロンアルファ－２ｂ（ＹＰＥＧ－ｒｈＩＦＮアルファ－２ｂ）、ＭＯＲ－２２、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（ＰＥＧ－ＩＮＴＲＯＮ（登録商標））、Ｂｉｏｆｅｒｏｎ、Ｎｏｖａｆｅｒｏｎ、Ｉｎｍｕｔａｇ（Ｉｎｆｅｒｏｎ）、ＭＵＬＴＩＦＥＲＯＮ（登録商標）、インターフェロンアルファ－ｎ１（ＨＵＭＯＦＥＲＯＮ（登録商標））、インターフェロンベータ－１ａ（ＡＶＯＮＥＸ（登録商標））、Ｓｈａｆｅｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｘｘｏ）、Ａｌｆａｆｅｒｏｎｅ、インターフェロンアルファ－２ｂ（ＢｉｏＧｅｎｅｒｉｃ Ｐｈａｒｍａ）、インターフェロンアルファ２（ＣＪ）、Ｌａｆｅｒｏｎｕｍ、ＶＩＰＥＧ、ＢＬＡＵＦＥＲＯＮ－Ａ、ＢＬＡＵＦＥＲＯＮ－Ｂ、Ｉｎｔｅｒｍａｘ Ａｌｐｈａ、Ｒｅａｌｄｉｒｏｎ、Ｌａｎｓｔｉｏｎ、Ｐｅｇａｆｅｒｏｎ、ＰＤｆｅｒｏｎ－Ｂ、インターフェロンアルファ－２ｂ（ＩＦＮ、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｏｓ Ｂｉｏｐｒｏｆａｒｍａ）、アルファインターフェロンａ ２ｂ、Ｋａｌｆｅｒｏｎ、Ｐｅｇｎａｎｏ、Ｆｅｒｏｎｓｕｒｅ、ＰｅｇｉＨｅｐ

、インターフェロンアルファ２ｂ（Ｚｙｄｕｓ－Ｃａｄｉｌａ）、インターフェロンアルファ２ａ、Ｏｐｔｉｐｅｇ Ａ、Ｒｅａｌｆａ ２Ｂ、Ｒｅｌｉｆｅｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｍｅｇａ）、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｖｉｒｃｈｏｗ）、ロペグインターフェロンアルファ－２ｂ、ｒＨＳＡ－ＩＦＮアルファ－２ａ（組換えヒト血清アルブミンインターフェロンアルファ２ａ融合タンパク質）、ｒＨＳＡ－ＩＦＮアルファ２ｂ、組換えヒトインターフェロンアルファ－（１ｂ、２ａ、２ｂ）、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（Ａｍｅｇａ）、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、Ｒｅａｆｅｒｏｎ－ＥＣ、Ｐｒｏｑｕｉｆｅｒｏｎ、Ｕｎｉｆｅｒｏｎ、Ｕｒｉｆｒｏｎ、インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｃｈａｎｇｃｈｕｎ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）、Ａｎｔｅｒｆｅｒｏｎ、Ｓｈａｎｆｅｒｏｎ、Ｌａｙｆｆｅｒｏｎ、Ｓｈａｎｇ Ｓｈｅｎｇ Ｌｅｉ Ｔａｉ、ＩＮＴＥＦＥＮ、ＳＩＮＯＧＥＮ、Ｆｕｋａｎｇｔａｉ、Ｐｅｇｓｔａｔ、ｒＨＳＡ－ＩＦＮアルファ－２ｂ、ＳＦＲ－９２１６およびＩｎｔｅｒａｐｏ（Ｉｎｔｅｒａｐａ）が挙げられる。

ヒアルロニダーゼ阻害剤

【０２６３】

ヒアルロニダーゼ阻害剤の例としては、アストドリマーが挙げられる。

Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）阻害剤

【０２６４】

ＨＢｓＡｇ阻害剤の例としては、ＨＢＦ－０２５９、ＰＢＨＢＶ－００１、ＰＢＨＢＶ－２－１５、ＰＢＨＢＶ－２－１、ＲＥＰ－９ＡＣ、ＲＥＰ－９Ｃ、ＲＥＰ－９、ＲＥＰ－２１３９、ＲＥＰ－２１３９－Ｃａ、ＲＥＰ－２１６５、ＲＥＰ－２０５５、ＲＥＰ－２１６３、ＲＥＰ－２１６５、ＲＥＰ－２０５３、ＲＥＰ－２０３１およびＲＥＰ－００６、およびＲＥＰ－９ＡＣ’が挙げられる。

【０２６５】

ＨＢｓＡｇ分泌阻害剤の例としては、ＢＭ６０１が挙げられる。

細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤

【０２６６】

細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｉｐｉ４）阻害剤の例としては、ＡＧＥＮ－２０４１、ＡＧＥＮ－１８８４、イピリムマブ（ｉｐｉｌｕｍｉｍａｂ）、ベラタセプト、ＰＳＩ－００１、ＰＲＳ－０１０、Ｐｒｏｂｏｄｙ ｍＡｂｓ、トレメリムマブおよびＪＨＬ－１１５５が挙げられる。

シクロフィリン阻害剤

【０２６７】

シクロフィリン阻害剤の例としては、ＣＰＩ－４３１－３２、ＥＤＰ－４９４、ＯＣＢ－０３０、ＳＣＹ－６３５、ＮＶＰ－０１５、ＮＶＰ－０１８、ＮＶＰ－０１９、ＳＴＧ－１７５、ならびに米国特許第８５１３１８４号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１４００３０２２１号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１３０３４４０３０号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）および米国特許出願公開第２０１３０３４４０２９号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に開示される化合物が挙げられる。

ＨＢＶウイルス侵入阻害剤

【０２６８】

ＨＢＶウイルス侵入阻害剤の例としては、Ｍｙｒｃｌｕｄｅｘ Ｂが挙げられる。

ウイルスｍＲＮＡを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド

【０２６９】

ウイルスｍＲＮＡを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの例としては、ＩＳＩＳ－ＨＢＶＲｘ、ＩＯＮＩＳ－ＨＢＶＲｘ、ＩＯＮＩＳ－ＧＳＫ６－ＬＲｘ、ＧＳＫ－３３８９４０４、ＲＧ－６００４が挙げられる。

短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）およびｄｄＲＮＡｉ

【０２７０】

ｓｉＲＮＡの例としては、ＴＫＭ－ＨＢＶ（ＴＫＭ－ＨｅｐＢ）、ＡＬＮ－ＨＢＶ、ＳＲ－００８、ＨｅｐＢ－ｎＲＮＡ、およびＡＲＣ－５２０、ＡＲＣ－５２１、ＡＲＢ－１７４０、ＡＲＢ－１４６７が挙げられる。

【０２７１】

ＤＮＡ指向性ＲＮＡ干渉（ｄｄＲＮＡｉ）の例としては、ＢＢ－ＨＢ－３３１が挙げられる。

エンドヌクレアーゼモジュレーター

【０２７２】

エンドヌクレアーゼモジュレーターの例としては、ＰＧＮ－５１４が挙げられる。

リボヌクレオチド（ｒｉｂｏｎｕｃｅｌｏｔｉｄｅ）レダクターゼ阻害剤

【０２７３】

リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤の例としては、Ｔｒｉｍｉｄｏｘが挙げられる。

ＨＢＶ　Ｅ抗原阻害剤

【０２７４】

ＨＢＶ　Ｅ抗原阻害剤の例としては、オウゴニンが挙げられる。

共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）阻害剤

【０２７５】

ｃｃｃＤＮＡ阻害剤の例としては、ＢＳＢＩ－２５およびＣＨＲ－１０１が挙げられる。

ファルネソイドＸ受容体アゴニスト

【０２７６】

ファルネソイドｘ受容体アゴニストの例は、ＥＹＰ－００１、ＧＳ－９６７４、ＥＤＰ－３０５、ＭＥＴ－４０９、Ｔｒｏｐｉｆｅｘｏｒ、ＡＫＮ－０８３、ＲＤＸ－０２３、ＢＷＤ－１００、ＬＭＢ－７６３、ＩＮＶ－３、ＮＴＸ－０２３－１、ＥＰ－０２４２９７およびＧＳ－８６７０などである。

ＨＢＶ抗体

【０２７７】

Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするＨＢＶ抗体の例としては、ＧＣ－１１０２、ＸＴＬ－１７、ＸＴＬ－１９、ＫＮ－００３、ＩＶ　Ｈｅｐａｂｕｌｉｎ　ＳＮおよび完全ヒトモノクローナル抗体療法（Ｂ型肝炎ウイルス感染症、Ｈｕｍａｂｓ　ＢｉｏＭｅｄ）が挙げられる。

【０２７８】

モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むＨＢＶ抗体の例としては、Ｚｕｔｅｃｔｒａ、Ｓｈａｎｇ　Ｓｈｅｎｇ　Ｇａｎ　Ｄｉ、Ｕｍａｎ　Ｂｉｇ（Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ　Ｂ　Ｈｙｐｅｒｉｍｍｕｎｅ）、Ｏｍｒｉ－Ｈｅｐ－Ｂ、Ｎａｂｉ－ＨＢ、Ｈｅｐａｔｅｃｔ　ＣＰ、ＨｅｐａＧａｍ　Ｂ、イガンチベ、Ｎｉｕｌｉｖａ、ＣＴ－Ｐ２４、Ｂ型肝炎免疫グロブリン（静脈内、ｐＨ４、ＨＢＶ感染症、Ｓｈａｎｇｈａｉ　ＲＡＡＳ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）およびＦｏｖｅｐｔａ（ＢＴ－０８８）が挙げられる。

【０２７９】

完全ヒトモノクローナル抗体として、ＨＢＣ－３４が挙げられる。

ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト

【０２８０】

ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニストの例としては、プロパゲルマニウムが挙げられる。

サイモシンアゴニスト

【０２８１】

サイモシンアゴニストの例としては、サイマルファシン、組換えサイモシンアルファ１（ＧｅｎｅＳｃｉｅｎｃｅ）が挙げられる。

サイトカイン

【０２８２】

サイトカインの例としては、組換えＩＬ－７、ＣＹＴ－１０７、インターロイキン－２（ＩＬ－２、Ｉｍｍｕｎｅｘ）、組換えヒトインターロイキン－２（Ｓｈｅｎｚｈｅｎ

Ｎｅｐｔｕｎｕｓ）、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、ＩＬ－２４およびセルモロイキンが挙げられる。

核タンパク質モジュレーター

【０２８３】

核タンパク質モジュレーターはＨＢＶコアまたはカプシドタンパク質阻害剤のいずれかであり得る。核タンパク質モジュレーターの例としては、ＧＳ－４８８２、ＡＢ－４２３、ＡＴ－１３０、ＧＬＳ４、ＮＶＲ－１２２１、ＮＶＲ－３７７８、ＡＬ－３７７８、ＢＡＹ４１－４１０９、モルホチアジンメシル酸塩、ＡＲＢ－１６８７８６、ＡＲＢ－８８０、ＪＮＪ－３７９、ＲＧ－７９０７、ＨＥＣ－７２７０２、ＡＢ－５０６、ＡＢＩ－Ｈ０７３１、ＪＮＪ－４４０、ＡＢＩ－Ｈ２１５８およびＤＶＲ－２３が挙げられる。

【０２８４】

カプシド阻害剤の例としては、米国特許出願公開第２０１４０２７５１６７号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１３０２５１６７３号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１４０３４３０３２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１４０３７４８０号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１３０２６７５１７号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１４１３１８４７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１７６号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１７０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１６７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５／０５９２１２号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５１１８０５７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５０１１２８１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１８４３６５号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１８４３５０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１６１８８８号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１３０９６７４４号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２２５３５５号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１４０１７８３３７号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０３１５１５９号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０１９７５３３号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２７４６５２号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２５９３２４号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０１３２２５８号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許第９１８１２８８号（Ｎｏｖｉｒａ）、国際公開第２０１４１８４３５０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１３１４４１２９号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７１９８７４４号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１７０３３４８８２号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１７０３３４８９８号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７２０２７９８号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７２１４３９５号（Ｅｎａｎｔａ）、国際公開第２０１８００１９４４号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８００１９５２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８００５８８１号（Ｎｏｖｉｒａ）、国際公開第２０１８００５８８３号（Ｎｏｖｉｒａ）、国際公開第２０１８０１１１００号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０１１１６０号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０１１１６２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０１１１６３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０３６９４１号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１８０４３７４７号（Ｋｙｏｔｏ Ｕｎｉｖ）、米国特許出願公開第２０１８００６５９２９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１６１６８６１９号（Ｉｎｄｉａｎａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、国際公開第２０１６１９５９８２号（Ｔｈｅ Ｐｅｎｎ Ｓｔａｔｅ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ）、国際公開第２０１７００１６５５号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１７０４８９５０号（Ａｓｓｅｍｂｌｙ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１７０４８９５４号（Ａｓｓｅｍｂｌｙ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、国際公開第２０１７０４８９６２号（Ａｓｓｅｍｂｌｙ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１７０１２１３２８号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１７０１２１３２９号（Ｎｏｖｉｒａ）に開示される化合物が挙げられる。

【０２８５】

転写阻害剤（ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ）の例としては、国際公開

第２０１７０１３０４６号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７０１６９６０号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７０１７０４２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７０１７０４３号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７０６１４６６号（Ｔｏｙｏｍａ ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、国際公開第２０１６１７７６５５号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１６１６１２６８号（Ｅｎａｎｔａ）、国際公開第２０１７００１８５３号（Ｒｅｄｅｘ Ｐｈａｒｍａ）、国際公開第２０１７２１１７９１号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１７２１６６８５号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１７２１６６８６号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１８０１９２９７号（Ｇｉｎｋｇｏ Ｐｈａｒｍａ）、国際公開第２０１８０２２２８２号（Ｎｅｗａｖｅ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１８００３００５３号（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、国際公開第２０１８０４５９１１号（Ｚｈｅｊｉａｎｇ Ｐｈａｒｍａ）に開示される化合物が挙げられる。

レチノイン酸誘導性遺伝子１刺激剤

【０２８６】

レチノイン酸誘導性遺伝子１の刺激剤の例としては、ＳＢ－９２００、ＳＢ－４０、ＳＢ－４４、ＯＲＩ－７２４６、ＯＲＩ－９３５０、ＯＲＩ－７５３７、ＯＲＩ－９０２０、ＯＲＩ－９１９８、およびＯＲＩ－７１７０、ＲＧＴ－１００が挙げられる。

ＮＯＤ２刺激剤

【０２８７】

ＮＯＤ２の刺激剤の例としては、ＳＢ－９２００が挙げられる。ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤

【０２８８】

ＰＩ３Ｋ阻害剤の例としては、イデラリシブ、ＡＣＰ－３１９、ＡＺＤ－８１８６、ＡＺＤ－８８３５、ブパルリシブ、ＣＤＺ－１７３、ＣＬＲ－４５７、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、ＥＮ－３３４２、ＴＧＲ－１２０２、アルペリシブ、デュベリシブ、ＩＰＩ－５４９、ＵＣＢ－５８５７、タセリシブ、ＸＬ－７６５、ゲダトリシブ、ＭＥ－４０１、ＶＳ－５５８４、コパンリシブ、オロト酸ＣＡＩ、ペリホシン、ＲＧ－７６６６、ＧＳＫ－２６３６７７１、ＤＳ－７４２３、パヌリシブ、ＧＳＫ－２２６９５５７、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＣＵＤＣ－９０７、ＰＱＲ－３０９、ＩＮＣＢ－４００９３、ピララリシブ、ＢＡＹ－１０８２４３９、プキチニブメシル酸塩、ＳＡＲ－２４５４０９、ＡＭＧ－３１９、ＲＰ－６５３０、ＺＳＴＫ－４７４、ＭＬＮ－１１１７、ＳＦ－１１２６、ＲＶ－１７２９、ソノリシブ、ＬＹ－３０２３４１４、ＳＡＲ－２６０３０１、ＴＡＫ－１１７、ＨＭＰＬ－６８９、テナリシブ、ボクスタリシブおよびＣＬＲ－１４０１が挙げられる。

インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）経路阻害剤

【０２８９】

ＩＤＯ阻害剤の例としては、エパカドスタット（ＩＮＣＢ２４３６０）、レスミノスタット（４ＳＣ－２０１）、インドキシモド、Ｆ－００１２８７、ＳＮ－３５８３７、ＮＬＧ－９１９、ＧＤＣ－０９１９、ＧＢＶ－１０２８、ＧＢＶ－１０１２、ＮＫＴＲ－２１８、ならびに米国特許出願公開第２０１０００１５１７８号（Ｉｎｃｙｔｅ）、米国特許出願公開第２０１６１３７６５２号（Ｆｌｅｘｕｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）、国際公開第２０１４０７３７３８号（Ｆｌｅｘｕｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）および国際公開第２０１５１８８０８５号（Ｆｌｅｘｕｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）に開示される化合物が挙げられる。

ＰＤ－１阻害剤

【０２９０】

ＰＤ－１阻害剤の例としては、セミプリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、ＢＧＢ－１０８、ＳＴＩ－Ａ１０１４、ＳＨＲ－１２１０、ＰＤＲ－００１、ＰＦ－０６８０１５９１、ＩＢＩ－３０８、ＧＢ－２２６、ＳＴＩ－１１１０、ＪＮＪ－６３７２３２８３、ＣＡ－１７０、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、およびｍＤＸ－４００、ＪＳ－００１、カムレリズマブ、シンチリマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、

ＢＣＤ－１００、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＪＮＪ－６３７２３２８３、ＧＬＳ－０１０（ＷＢＰ－３０５５）、ＣＸ－０７２、ＡＧＥＮ－２０３４、ＧＮＳ－１４８０（上皮成長因子受容体アンタゴニスト；プログラム細胞死リガンド１阻害剤）、ＣＳ－１００１、Ｍ－７８２４（ＰＤ－Ｌ１／ＴＧＦ－β二機能性融合タンパク質）、ゲノリムズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９が挙げられる。

ＰＤ－Ｌ１阻害剤

【０２９１】

ＰＤ－Ｌ１阻害剤の例としては、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＡＭＰ－２２４、ＭＥＤＩ－０６８０、ＲＧ－７４４６、ＧＸ－Ｐ２、デュルバルマブ、ＫＹ－１００３、ＫＤ－０３３、ＭＳＢ－００１０７１８Ｃ、ＴＳＲ－０４２、ＡＬＮ－ＰＤＬ、ＳＴＩ－Ａ１０１４、ＧＳ－４２２４、ＣＸ－０７２およびＢＭＳ－９３６５５９が挙げられる。

【０２９２】

ＰＤ－１阻害剤の例としては、国際公開第２０１７１１２７３０号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７０８７７７７号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７０１７６２４号、国際公開第２０１４１５１６３４号（Ｂｒｉｓｔｏｌ Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１３１７３２２号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１８１１９２８６号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８１１９２６６号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８１１９２６３号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８１１９２３６号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８１１９２２１号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８１１８８４８号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６１２６６４６０号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１７０８７６７８号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６１４９３５１号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１５０３３２９９号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５１７９６１５号（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ；Ｅｉｓａｉ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、国際公開第２０１７０６６２２７号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６１４２８８６号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１６１４２８５２号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１６１４２８３５号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ；個人）、国際公開第２０１６１４２８３３号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１８０８５７５０号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１５０３３３０３号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１７２０５４６４号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１６０１９２３２号（３Ｍ Ｃｏ；個人；Ｔｅｘａｓ Ａ＆Ｍ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｙｓｔｅｍ）、国際公開第２０１５１６０６４１号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１７０７９６６９号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１５０３３３０１号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５０３４８２０号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１８０７３７５４号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１６０７７５１８号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６０５７６２４号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１８０４４７８３号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１６１００６０８号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６１００２８５号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１６０３９７４９号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１５０１９２８４号（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｅｎｔｅｒｐｒｉｓｅ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１６１４２８９

４号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５１３４６０５号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１８０５１２５５号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１８０５１２５４号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１７２２２９７６号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７０７００８９号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１８０４４９６３号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１３１４４７０４号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１８０１３７８９号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７１７６６０８号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１８００９５０５号（ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、国際公開第２０１１１６１６９９号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５１１９９４４号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ；Ｍｅｒｃｋ Ｓｈａｒｐ ＆ Ｄｏｈｍｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７１９２９６１号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１７１０６６３４号（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、国際公開第２０１３１３２３１７号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１２１６８９４４号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５０３６９２７号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１５０４４９００号（Ａｕｒｉｇｅｎｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｌｔｄ）、国際公開第２０１８０２６９７１号（Ａｒｉｓｉｎｇ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）に開示される化合物が挙げられる。

組換えサイモシンアルファ－１

【０２９３】

組換えサイモシンアルファ－１の例としては、ＮＬ－００４およびペグ化サイモシンアルファ－１が挙げられる。

ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤

【０２９４】

ＢＴＫ阻害剤の例としては、ＡＢＢＶ－１０５、アカラブルチニブ（ＡＣＰ－１９６）、ＡＲＱ－５３１、ＢＭＳ－９８６１４２、ダサチニブ、イブルチニブ、ＧＤＣ－０８５３、ＰＲＮ－１００８、ＳＮＳ－０６２、ＯＮＯ－４０５９、ＢＧＢ－３１１１、ＭＬ－３１９、ＭＳＣ－２３６４４４７、ＲＤＸ－０２２、Ｘ－０２２、ＡＣ－０５８、ＲＧ－７８４５、スペブルチニブ、ＴＡＳ－５３１５、ＴＰ－０１５８、ＴＰ－４２０７、ＨＭ－７１２２４、ＫＢＰ－７５３６、Ｍ－２９５１、ＴＡＫ－０２０、ＡＣ－００２５、ならびに米国特許出願公開第２０１４０３３００１５号（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、米国特許出願公開第２０１３００７９３２７号（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）および米国特許出願公開第２０１３０２１７８８０号（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）に開示される化合物が挙げられる。

ＫＤＭ阻害剤

【０２９５】

ＫＤＭ５阻害剤の例としては、国際公開第２０１６０５７９２４号（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｃｏｎｓｔｅｌｌａｔｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５０９２号（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｃｏｎｓｔｅｌｌａｔｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、米国特許出願公開第２０１４０３７１１９５号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）および米国特許出願公開第２０１４０３７１２１４号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１６０１０２０９６号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１４０１９４４６９号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１４０１７１４３２号、米国特許出願公開第２０１４０２１３５９１号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１６００３９８０８号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５０８４号（Ｑｕ

ａｎｔｉｃｅｌ）、国際公開第２０１４１６４７０８号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）に開示される化合物が挙げられる。

【０２９６】

ＫＤＭ１阻害剤の例としては、米国特許第９１８６３３７号（Ｏｒｙｚｏｎ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）に開示される化合物、ＧＳＫ－２８７９５５２およびＲＧ－６０１６が挙げられる。

ＳＴＩＮＧアゴニスト

【０２９７】

ＳＴＩＮＧアゴニストの例としては、ＳＢ－１１２８５、ＡｄＶＣＡ０８４８、ＳＴＩＮＧＶＡＸ、および国際公開第２０１８０６５３６０号（Ｂｉｏｌｏｇ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｆｏｒｓｃｈｕｎｇｓｌａｂｏｒ ｕｎｄ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａ－Ｖｅｒｔｒｉｅｂ ＧｍｂＨ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、国際公開第２０１８００９４６６号（Ａｄｕｒｏ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、国際公開第２０１７１８６７１１号（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）、国際公開第２０１７１６１３４９号（Ｉｍｍｕｎｅ Ｓｅｎｓｏｒ）、国際公開第２０１７１０６７４０号（Ａｄｕｒｏ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、米国特許出願公開第２０１７０１５８７２４号（Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ）、国際公開第２０１７０７５４７７号（Ａｄｕｒｏ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、米国特許出願公開第２０１７００４４２０６号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１４１７９７６０号（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）、国際公開第２０１８０９８２０３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１８１１８６６５号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１８１１８６６４号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１８１００５５８号（Ｔａｋｅｄａ）、国際公開第２０１８０６７４２３号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１８０６０３２３号（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ）に開示される化合物が挙げられる。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ＮＮＲＴＩ）

【０２９８】

ＮＮＲＴＩの例としては、国際公開第２０１８１１８８２６号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１８０８０９０３号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１８１１９０１３号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１７１００１０８号（Ｉｄｅｎｉｘ）、国際公開第２０１７０２７４３４号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２０１７００７７０１号（Ｍｅｒｃｋ）、国際公開第２００８００５５５５号（Ｇｉｌｅａｄ）に開示される化合物が挙げられる。

ＨＢＶ複製阻害剤

【０２９９】

Ｂ型肝炎ウイルス複製阻害剤の例としては、イソチアフルジン、ＩＱＰ－ＨＢＶ、ＲＭ－５０３８およびＸｉｎｇａｎｔｉｅが挙げられる。

アルギナーゼ阻害剤

【０３００】

アルギナーゼ阻害剤の例としては、ＣＢ－１１５８、Ｃ－２０１およびレスミノスタットが挙げられる。

遺伝子療法および細胞療法

【０３０１】

遺伝子療法および細胞療法には、遺伝子をサイレンシングするための遺伝子改変；感染細胞を直接殺傷する遺伝子アプローチ；患者自身の免疫系のほとんどに取って代わって、感染細胞に対する免疫応答を増強する、または患者自身の免疫系を活性化して、感染細胞を殺傷する、または感染細胞を発見し、殺傷するよう設計された免疫細胞の注入；および細胞活性を修飾して感染症に対する内因性の免疫応答性をさらに変化させる遺伝子アプローチが含まれる。

遺伝子編集剤

【０３０２】

ゲノム編集系の例としては、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系、ホーミングエンドヌクレアーゼ系およびメガヌクレアーゼ系；例え

ば標的化切断を介したｃｃｃＤＮＡ排除、およびＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ウイルス遺伝子の１つまたは複数の改変が挙げられる。ＰｒｅＣ、Ｃ、Ｘ、ＰｒｅＳＩ、ＰｒｅＳ２、Ｓ、ＰまたはＳＰ遺伝子の改変（例えば、ノックアウトおよび／またはノックダウン）は、（１）ＰｒｅＣ、Ｃ、Ｘ、ＰｒｅＳＩ、ＰｒｅＳ２、Ｓ、ＰまたはＳＰ遺伝子発現を減少させるまたは排除すること、（２）プレコア、コア、Ｘタンパク質、ロング表面タンパク質、ミドル表面タンパク質、Ｓタンパク質（ＨＢｓ抗原およびＨＢｓＡｇとしても知られる）、ポリメラーゼタンパク質および／またはＢ型肝炎スプライシングタンパク質機能（ＨＢｅ、ＨＢｃ、ＨＢｘ、ＰｒｅＳ１、ＰｒｅＳ２、Ｓ、Ｐｏｌおよび／またはＨＢＳＰ）を妨害すること、あるいは（３）ＨＢｅ、ＨＢｃ、ＨＢｘ、ＬＨＢｓ、ＭＨＢｓ、ＳＨＢｓ、Ｐｏｌおよび／またはＨＢＳＰタンパク質の細胞内、血清および／または実質内レベルを低下させるまたは排除することを指す。ＰｒｅＣ、Ｃ、Ｘ、ＰｒｅＳＩ、ＰｒｅＳ２、Ｓ、Ｐおよび／またはＳＰ遺伝子の１つまたは複数のノックダウンは、ＨＢＶ　ｃｃｃＤＮＡおよび／または組み込まれたＨＢＶ　ＤＮＡ内の遺伝子を標的化することによって実施される。

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法

【０３０３】

ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団を含み、ＣＡＲはＨＢＶ抗原結合ドメインを含む。免疫エフェクター細胞はＴ細胞またはＮＫ細胞である。一部の実施形態では、Ｔ細胞がＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞またはそれらの組合せである。細胞は自家または同種であり得る。

ＴＣＲ－Ｔ細胞療法

【０３０４】

ＴＣＲ　Ｔ細胞療法は、ＨＢＶ特異的Ｔ細胞受容体を発現するＴ細胞を含む。ＴＣＲ－Ｔ細胞は、ウイルス感染細胞の表面上に提示されるＨＢＶ由来ペプチドを標的とするように操作される。一部の実施形態では、Ｔ細胞がＨＢＶ表面抗原（ＨＢｓＡｇ）特異的ＴＣＲを発現する。ＨＢＶの処置に向けたＴＣＲ－Ｔ療法の例としては、ＬＴＣＲ－Ｈ２－１が挙げられる。

【０３０５】

別の具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ＨＢＶ　ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、イムノモジュレーター、ＴＬＲモジュレーター、ＨＢｓＡｇ阻害剤、ＨＢｓＡｇ分泌または会合阻害剤、ＨＢＶ治療用ワクチン、Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするＨＢＶ抗体を含むＨＢＶ抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（ＤＡＲＴ（登録商標）、ＤＵＯＢＯＤＩＥＳ（登録商標）、ＢＩＴＥＳ（登録商標）、ＸｍＡｂ（登録商標）、ＴａｎｄＡｂ（登録商標）、Ｆａｂ誘導体またはＴＣＲ様抗体など）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子１の刺激剤、ＲＩＧ－Ｉ様受容体の刺激剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＩＤＯ阻害剤およびＮＯＤ２の刺激剤からなる群から選択される１種または２種の追加の治療剤、ならびにＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ＮＴＣＰ阻害剤、ＨＢｘ阻害剤、ｃｃｃＤＮＡ阻害剤、Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするＨＢＶ抗体、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ遺伝子療法剤、ｓｓｈＲＮＡ、ＫＤＭ５阻害剤および核タンパク質モジュレーター（ＨＢＶコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター）からなる群から選択される１種または２種の追加の治療剤と組み合わせる。

【０３０６】

別の具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ＨＢＶ　ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ならびにイムノモジュレーター、ＴＬＲモジュレーター、ＨＢｓＡｇ阻害剤、ＨＢＶ治療用ワクチン、Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするＨＢＶ抗体を含むＨＢＶ抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（ＤＡＲＴ（登録商標）、ＤＵＯＢＯＤＩＥＳ（登録商標）、ＢＩＴＥＳ（登録商標）、ＸｍＡｂ（登録商標）、ＴａｎｄＡｂ（登録商標）、Ｆａｂ誘導体またはＴＣＲ様抗体など）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子１の刺激剤、ＲＩＧ

－Ｉ様受容体の刺激剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＩＤＯ阻害剤およびＮＯＤ２の刺激剤からなる群から選択される少なくとも第２の追加の治療剤と組み合わせる。

【０３０７】

別の具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ＨＢＶ ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ならびにＨＢＶウイルス侵入阻害剤、ＮＴＣＰ阻害剤、ＨＢｘ阻害剤、ｃｃｃＤＮＡ阻害剤、Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするＨＢＶ抗体、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ遺伝子療法剤、ｓｓｈＲＮＡ、ＫＤＭ５阻害剤および核タンパク質モジュレーター（ＨＢＶコアまたはカプシドタンパク質阻害剤）からなる群から選択される少なくとも第２の追加の治療剤と組み合わせる。

【０３０８】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、米国特許出願公開第２０１０／０１４３３０１号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１１／００９８２４８号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２００９／００４７２４９号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許第８７２２０５４号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１４／００４５８４９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４／００７３６４２号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０５６９５３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０７６２２１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／１２８１８９号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２０１４／０３５００３１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４／０２３８１３号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、米国特許出願公開第２００８／０２３４２５１号（Ａｒｒａｙ Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２００８／０３０６０５０号（Ａｒｒａｙ Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１０／００２９５８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１／００９２４８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１１／０１１８２３５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２／００８２６５８号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１２／０２１９６１５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４／００６６４３２号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４／００８８０８５号（Ｖｅｎｔｉｒｘ Ｐｈａｒｍａ）、米国特許出願公開第２０１４／０２７５１６７号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１３／０２５１６７３号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許第８５１３１８４号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１４／００３０２２１号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１３／０３４４０３０号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１３／０３４４０２９号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５１６７号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１３０２５１６７３号（Ｎｏｖｉｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１４／０３４３０３２号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１４０３７４８０号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１３／０２６７５１７号（Ｒｏｃｈｅ）、国際公開第２０１４１３１８４７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１７６号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１７０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４０３３１６７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５／０５９２１２号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５１１８０５７号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１５０１１２８１号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１８４３６５号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１８４３５０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１４１６１８８８号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１３０９６７４４号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２２５３５５号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１４０１７８３３７号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０３１５１５９号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０１９７５３３号（Ｎｏｖｉ

ｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２７４６５２号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０２５９３２４号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許出願公開第２０１５０１３２２５８号（Ｎｏｖｉｒａ）、米国特許第９１８１２８８号（Ｎｏｖｉｒａ）、国際公開第２０１４１８４３５０号（Ｊａｎｓｓｅｎ）、国際公開第２０１３１４４１２９号（Ｒｏｃｈｅ）、米国特許出願公開第２０１０００１５１７８号（Ｉｎｃｙｔｅ）、米国特許出願公開第２０１６１３７６５２号（Ｆｌｅｘｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）、国際公開第２０１４０７３７３８号（Ｆｌｅｘｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）、国際公開第２０１５１８８０８５号（Ｆｌｅｘｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）、米国特許出願公開第２０１４／０３３００１５号（Ｏｎｏ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、米国特許出願公開第２０１３／００７９３２７号（Ｏｎｏ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、米国特許出願公開第２０１３／０２１７８８０号（Ｏｎｏ　ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、国際公開第２０１６０５７９２４号（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｃｏｎｓｔｅｌｌａｔｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５０９２号（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｃｏｎｓｔｅｌｌａｔｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、米国特許出願公開第２０１４０３７１１９５号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）および米国特許出願公開第２０１４０３７１２１４号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１６０１０２０９６号（Ｅｐｉｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、米国特許出願公開第２０１４０１９４４６９号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１４０１７１４３２号、米国特許出願公開第２０１４０２１３５９１号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１６００３９８０８号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許出願公開第２０１４０２７５０８４号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、国際公開第２０１４１６４７０８号（Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ）、米国特許第９１８６３３７号（Ｏｒｙｚｏｎ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）に開示される化合物、およびＨＢＶを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せなどの化合物と組み合わせる。

がん併用療法

【０３０９】

一実施形態では、本開示の化合物は、がん処置の他の治療方法と共に使用され得る。好ましくは、化学療法、ホルモン、抗体、外科手術および／または放射線処置との併用療法が企図される。

【０３１０】

一部の実施形態では、さらなる抗がん治療は外科手術および／または放射線療法である。

【０３１１】

一部の実施形態では、さらなる抗がん治療は少なくとも１種の追加のがん医薬である。

【０３１２】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１種のさらなるがん医薬を含む組合せが提供される。

【０３１３】

一部の実施形態では、治療における使用のための、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１種のさらなるがん医薬を含む組合せが提供される。

【０３１４】

一部の実施形態では、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１種のがん医薬を含む組合せの使用が提供される。

【０３１５】

さらなるがん医薬の例としては、アントラサイクリン、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシンおよびダウノルビシンなどのインターカレート物質；イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ラメラリンＤ、エトポシド、テニポシド、ミトキサントロン、アムサクリン、エリプチシンおよびアウリントリカルボン酸などのトポイソメラーゼ阻害剤；カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）およびストレプトゾシンなどの

ニトロソウレア化合物；シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、ベンダムスチン、メルファラン、クロラムブシル、マホスファミド、トロホスファミドおよびイホスファミドなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンおよびトレオスルファンなどのアルキルスルホネート；プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミドおよびチオテパなどのアルキル化剤；シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチンおよび四硝酸トリプラチンなどの白金アナログ；ビンブラスチン、コルセミドおよびノコダゾールなどの微小管破壊薬；メトトレキサート、アミノプテリン、ジクロロメトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセドおよびプララトレキサートなどの葉酸代謝拮抗薬；アザチオプリン、メルカプトプリン、チオグアニン、フルダラビン、リン酸フルダラビン、ペントスタチンおよびクラドリビンなどのプリンアナログ；５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、６－アザウラシル、ゲムシタビンなどのピリミジンアナログ；ゲスターゲン（ｇｅｓｔａｇｅｎｅ）、アンドロゲン、グルココルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾロンおよびプレドニゾンなどのステロイド；モノクローナル抗体、例えばアレムツズマブ、アポリズマブ、セツキシマブ、エプラツズマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、イピリムマブ、ラベツズマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ニモツズマブ、マパツムマブ、マツズマブ、ｒｈＭａｂＩＣＲ６２およびペルツズマブ、放射性標識抗体および抗体－薬物コンジュゲートなどの抗がん抗体；放射性標識ペプチドおよびペプチド－薬物コンジュゲートなどの抗がんペプチド；ならびにパクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサンおよびタキサンアナログが挙げられる。

【０３１６】

ある特定の実施形態では、過剰増殖性疾患またはがんを有するまたは有するリスクがあるヒトまたは動物において過剰増殖性疾患またはがんを処置または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、１もしくは２種、または１～３種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトまたは動物に投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、過剰増殖性疾患またはがんを有するまたは有するリスクがあるヒトまたは動物において過剰増殖性疾患またはがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、１もしくは２種、または１～３種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトまたは動物に投与するステップを含む方法が提供される。

【０３１７】

ある特定の実施形態では、本開示は、過剰増殖性疾患またはがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種の過剰増殖性疾患またはがんを処置するのに適した追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

【０３１８】

本明細書に記載されている化合物は、化学療法剤、抗がん剤、抗血管新生剤、抗線維化剤、免疫療法剤、治療用抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（ＤＡＲＴ（登録商標）、Ｄｕｏｂｏｄｙ（登録商標）、Ｂｉｔｅ（登録商標）、ＸｍＡｂ（登録商標）、ＴａｎｄＡｂ（登録商標）、Ｆａｂ誘導体など）、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、放射線治療剤、抗悪性腫瘍剤、抗増殖剤、腫瘍溶解性ウイルス、遺伝子改変剤もしくは編集剤（ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ、ＴＡＬＥＮなど）、ＣＡＲ（キメラ抗原受容体）Ｔ細胞免疫療法剤、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ－Ｔ）またはそれらの任意の組合せの１つまたは複数と使用するまたは組み合わせることができる。これらの治療剤は、化合物、抗体、ポリペプチド、またはポリヌクレオチドの形態であり得る。一実施形態では、治療において同時に、別個に、または逐次的に使用するための、組み合わせ調製物としての、本明細書に記載されている化合物および追加の治療剤を含む製品が本明細書で提供される。

【０３１９】

１種または複数種の治療剤は、阻害剤、アゴニスト、アンタゴニスト、リガンド、モジュレーター、刺激剤、遮断剤、遺伝子の活性化剤もしくは抑制剤、リガンド、受容体、タンパク質、または因子を含むがこれらに限定されない。追加の治療剤の非限定的な例としては以下が挙げられる：
エーベルソンマウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体１遺伝子（ＡＢＬ１などのＡＢＬ）、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ（ＡＣＣ１／２など）、活性化ＣＤＣキナーゼ（ＡＣＫ１などのＡＣＫ）、アデノシンデアミナーゼ、アデノシン受容体（Ａ２Ｂ、Ａ２ａ、Ａ３など）、アデニル酸シクラーゼ、ＡＤＰリボシルシクラーゼ－１、副腎皮質刺激ホルモン受容体（ＡＣＴＨ）、アエロリジン、ＡＫＴ１遺伝子、Ａｌｋ－５タンパク質キナーゼ、アルカリホスファターゼ、アルファ１アドレナリン受容体、アルファ２アドレナリン受容体、アルファ－ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ（ＫＧＤＨ）、アミノペプチダーゼＮ、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ１などのＡＬＫ）、アンドロゲン受容体、アンジオポエチン（リガンド－１、リガンド－２など）、アンジオテンシノーゲン（ＡＧＴ）遺伝子、マウス胸腺腫ウイルスがん遺伝子相同体１（ＡＫＴ）タンパク質キナーゼ（ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３など）、アポリポタンパク質Ａ－Ｉ（ＡＰＯＡ１）遺伝子、アポトーシス誘導因子、アポトーシスタンパク質（１、２など）、アポトーシスシグナル制御キナーゼ（ＡＳＫ１などのＡＳＫ）、アルギナーゼ（Ｉ）、アルギニンデイミナーゼ、アロマターゼ、アステロイド（Ａｓｔｅｒｏｉｄ）相同体１（ＡＳＴＥ１）遺伝子、毛細血管拡張性運動失調およびＲａｄ３関連（ＡＴＲ）セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ、オーロラタンパク質キナーゼ（１、２など）、Ａｘｌチロシンキナーゼ受容体、バキュロウイルスＩＡＰリピート含有５（ＢＩＲＣ５）遺伝子、ベイシジン、Ｂ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ２）遺伝子、Ｂｃｌ２結合成分３、Ｂｃｌ２タンパク質、ＢＣＬ２Ｌ１１遺伝子、ＢＣＲ（切断点クラスター領域）タンパク質および遺伝子、ベータアドレナリン受容体、ベーター－カテニン、Ｂリンパ球抗原ＣＤ１９、Ｂリンパ球抗原ＣＤ２０、Ｂリンパ球細胞接着分子、Ｂリンパ球刺激因子リガンド、骨形成タンパク質－１０リガンド、骨形成タンパク質－９リガンドモジュレーター、ブラキウリタンパク質、ブラジキニン受容体、Ｂ－Ｒａｆがん原遺伝子（ＢＲＡＦ）、Ｂｒｃ－Ａｂｌチロシンキナーゼ、ブロモドメインおよび外部ドメイン（ＢＥＴ）ブロモドメイン含有タンパク質（ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４など）、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）、カルモジュリン、カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ（ＣＡＭＫＩＩなどのＣａＭＫ）、がん精巣抗原２、がん精巣抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１、がん／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１）遺伝子、カンナビノイド受容体（ＣＢ１、ＣＢ２など）、炭酸脱水酵素、カゼインキナーゼ（ＣＫＩ、ＣＫＩＩなどのＣＫ）、カスパーゼ（カスパーゼ－３、カスパーゼ－７、カスパーゼ－９など）、カスパーゼ８アポトーシス関連システインペプチダーゼＣＡＳＰ８－ＦＡＤＤ様レギュレーター、カスパーゼ動員ドメインタンパク質－１５、カテプシンＧ、ＣＣＲ５遺伝子、ＣＤＫ活性化キナーゼ（ＣＡＫ）、チェックポイントキナーゼ（ＣＨＫ１、ＣＨＫ２など）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体（ＣＣＲ２、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５など）、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）受容体（ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ１およびＣＸＣＲ２など）、ケモカインＣＣ２１リガンド、コレシストキニンＣＣＫ２受容体、絨毛性ゴナドトロピン、ｃ－Ｋｉｔ（チロシンタンパク質キナーゼＫｉｔまたはＣＤ１１７）、クローディン（６、１８など）、分化抗原群（ＣＤ）、例えばＣＤ４、ＣＤ２７、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ４０、ＣＤ４０リガンド受容体、ＣＤ４０リガンド、ＣＤ４０ＬＧ遺伝子、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４７、ＣＤ４９ｂ、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５５、ＣＤ５８、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０遺伝子、ＣＤ７４、ＣＤ７９、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７９Ｂ遺伝子、ＣＤ８０、ＣＤ９５、ＣＤ９９、ＣＤ１１７、ＣＤ１２２、ＣＤｗ１２３、ＣＤ１３４、ＣＤｗ１３７、ＣＤ１５８ａ、ＣＤ１５８ｂ１、ＣＤ１５８ｂ２、ＣＤ２２３、ＣＤ２７６抗原；クラステリン（ＣＬＵ）遺伝子、クラステリン、ｃ－Ｍｅｔ（肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ））、補体Ｃ３、結合組織成長因子、ＣＯＰ９シグナロソームサブユニット５、ＣＳＦ－１（コロニー刺激因子１受容体）、ＣＳＦ２遺伝子、ＣＴＬＡ－４（細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質４）受容体、サイ

クリンＤ１、サイクリンＧ１、サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ１、ＣＤＫ１Ｂ、ＣＤＫ２－９などのＣＤＫ）、シクロオキシゲナーゼ（１、２など）、ＣＹＰ２Ｂ１遺伝子、システインパルミトイルトランスフェラーゼヤマアラシ（ｐｏｒｃｕｐｉｎｅ）、シトクロムＰ４５０　１１Ｂ２、シトクロムＰ４５０　１７、シトクロムＰ４５０　１７Ａ１、シトクロムＰ４５０　２Ｄ６、シトクロムＰ４５０　３Ａ４、シトクロムＰ４５０レダクターゼ、サイトカインシグナル伝達－１、サイトカインシグナル伝達－３、細胞質イソシトレートデヒドロゲナーゼ、シトシンデアミナーゼ、シトシンＤＮＡメチルトランスフェラーゼ、細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質－４、ＤＤＲ２遺伝子、デルタ様タンパク質リガンド（３、４など）、デオキシリボヌクレアーゼ、Ｄｉｃｋｋｏｐｆ－１リガンド、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ、ジスコイジンドメイン受容体（ＤＤＲ１などのＤＤＲ）、ＤＮＡ結合タンパク質（ＨＵ－ベータなど）、ＤＮＡ依存性タンパク質キナーゼ、ＤＮＡジャイレース、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ、ＤＮＡポリメラーゼ（アルファなど）、ＤＮＡプライマーゼ、ｄＵＴＰピロホスファターゼ、Ｌ－ドーパクロムトートメラーゼ、棘皮動物微小管様タンパク質４、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ受容体、エラスターゼ、伸長因子１アルファ２、伸長因子２、エンドグリン、エンドヌクレアーゼ、エンドプラスミン、エンドシアリン、エンドスタチン、エンドセリン（ＥＴ－Ａ、ＥＴ－Ｂなど）、ｚｅｓｔｅ相同体２のエンハンサー（ＥＺＨ２）、エフリン（ＥＰＨ）チロシンキナーゼ（Ｅｐｈａ３、Ｅｐｈｂ４など）、エフリンＢ２リガンド、上皮成長因子、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子、エピジェン、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ）、Ｅｒｂ－ｂ２（ｖ－ｅｒｂ－ｂ２トリ赤芽球性白血病ウイルスがん遺伝子相同体２）チロシンキナーゼ受容体、Ｅｒｂ－ｂ３チロシンキナーゼ受容体、Ｅｒｂ－ｂ４チロシンキナーゼ受容体、Ｅ－セレクチン、エストラジオール１７ベータデヒドロゲナーゼ、エストロゲン受容体（アルファ、ベータなど）、エストロゲン関連受容体、真核生物翻訳開始因子５Ａ（ＥＩＦ５Ａ）遺伝子、エクスポーチン１、細胞外シグナル関連キナーゼ（１、２など）、細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）、因子（第Ｘａ因子、第ＶＩＩａ因子など）、ファルネソイドｘ受容体（ＦＸＲ）、Ｆａｓリガンド、脂肪酸合成酵素（ＦＡＳＮ）、フェリチン、ＦＧＦ－２リガンド、ＦＧＦ－５リガンド、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ１、ＦＧＦ２、ＦＧＦ４などのＦＧＦ）、フィブロネクチン、Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３（Ｆｌｔ３）、接着斑キナーゼ（ＦＡＫ２などのＦＡＫ）、葉酸ヒドロラーゼ前立腺特異的膜抗原１（ＦＯＬＨ１）、葉酸受容体（アルファなど）、葉酸、葉酸トランスポーター１、ＦＹＮチロシンキナーゼ、塩基性アミノ酸対切断酵素（フューリン）、ベータ－グルクロニダーゼ、ガラクトシルトランスフェラーゼ、ガレクチン－３、ガングリオシドＧＤ２、グルココルチコイド、グルココルチコイド誘導ＴＮＦＲ関連タンパク質ＧＩＴＲ受容体、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩ、グルタミナーゼ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼＰ、グリコーゲン合成酵素キナーゼ（３－ベータなどのＧＳＫ）、グリピカン３（ＧＰＣ３）、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧＮＲＨ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）受容体、顆粒球コロニー刺激因子（ＧＣＳＦ）リガンド、成長因子受容体結合タンパク質２（ＧＲＢ２）、Ｇｒｐ７８（７８ｋＤａグルコース制御タンパク質）カルシウム結合タンパク質、分子シャペロンｇｒｏＥＬ２遺伝子、熱ショックタンパク質（２７、７０、９０アルファ、ベータなど）、熱ショックタンパク質遺伝子、熱安定性エンテロトキシン受容体、ヘッジホッグタンパク質、ヘパラナーゼ、肝細胞成長因子、ＨＥＲＶ－Ｈ　ＬＴＲ関連タンパク質２、ヘキソースキナーゼ、ヒスタミンＨ２受容体、ヒストンメチルトランスフェラーゼ（ＤＯＴ１Ｌ）、ヒストンデアセチラーゼ（１、２、３、６、１０、１１などのＨＤＡＣ）、ヒストンＨ１、ヒストンＨ３、ＨＬＡクラスＩ抗原（Ａ－２アルファ）、ＨＬＡクラスＩＩ抗原、ホメオボックスタンパク質ＮＡＮＯＧ、ＨＳＰＢ１遺伝子、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）、ヒトパピローマウイルス（Ｅ６、Ｅ７など）タンパク質、ヒアルロン酸、ヒアルロニダーゼ、低酸素誘導因子－１アルファ（ＨＩＦ１α）、インプリント母方発現転写産物（Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｍａｔｅｒｎａｌｌｙ　Ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ　Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔ）（Ｈ１９）遺伝

子、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ１（ＭＡＰ４Ｋ１）、チロシン－タンパク質キナーゼＨＣＫ、Ｉ－カッパ－Ｂキナーゼ（ＩＫＫｂｅなどのＩＫＫ）、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２遺伝子、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－２遺伝子、ＩＬ－２受容体アルファサブユニット、ＩＬ－２、ＩＬ－３受容体、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、免疫グロブリン（Ｇ、Ｇ１、Ｇ２、Ｋ、Ｍなど）、免疫グロブリンＦｃ受容体、免疫グロブリンガンマＦｃ受容体（Ｉ、ＩＩＩ、ＩＩＩＡなど）、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１などのＩＤＯ）、インドールアミンピロール２，３－ジオキシゲナーゼ１阻害剤、インスリン受容体、インスリン様成長因子（１、２など）、インテグリンアルファ－４／ベータ－１、インテグリンアルファ－４／ベータ－７、インテグリンアルファ－５／ベータ－１、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－３、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－５、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－６、細胞間接着分子１（ＩＣＡＭ－１）、インターフェロン（アルファ、アルファ２、ベータ、ガンマなど）、黒色腫には存在しないインターフェロン誘導タンパク質２（ＡＩＭ２）、インターフェロンＩ型受容体、インターロイキン１リガンド、インターロイキン１３受容体アルファ２、インターロイキン２リガンド、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ４（ＩＲＡＫ４）、インターロイキン－２、インターロイキン－２９リガンド、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨ１、ＩＤＨ２など）、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ１、ＪＡＫ２などのＪＡＫ）、Ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ、カリクレイン関連ペプチダーゼ３（ＫＬＫ３）遺伝子、キラー細胞Ｉｇ様受容体、キナーゼ挿入ドメイン受容体（ＫＤＲ）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１１、カーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子相同体（ＫＲＡＳ）遺伝子、キスペプチン（ＫｉＳＳ－１）受容体、ＫＩＴ遺伝子、ｖ－ｋｉｔハーディ－ズッカーマン４ネコ肉腫ウイルスがん遺伝子相同体（ＫＩＴ）チロシンキナーゼ、ラクトフェリン、ラノステロール－１４デメチラーゼ、ＬＤＬ受容体関連タンパク質－１、ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ、リステリオリシン、Ｌ－セレクチン、黄体形成ホルモン受容体、リアーゼ、リンパ球活性化遺伝子３タンパク質（ＬＡＧ－３）、リンパ球抗原７５、リンパ球機能抗原－３受容体、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）、リンホタクチン、Ｌｙｎ（Ｌｃｋ／Ｙｅｓ新規）チロシンキナーゼ、リシンデメチラーゼ（ＫＤＭ１、ＫＤＭ２、ＫＤＭ４、ＫＤＭ５、ＫＤＭ６、Ａ／Ｂ／Ｃ／Ｄなど）、リゾホスファチジン酸－１受容体、リソソーム関連膜タンパク質ファミリー（ＬＡＭＰ）遺伝子、リシルオキシダーゼ相同体２、リシルオキシダーゼタンパク質（ＬＯＸ）、リシルオキシダーゼ様タンパク質（ＬＯＸＬ２などのＬＯＸＬ）、造血前駆細胞キナーゼ１（ＨＰＫ１）、肝細胞成長因子受容体（ＭＥＴ）遺伝子、マクロファージコロ

ニー刺激因子（ＭＣＳＦ）リガンド、マクロファージ遊走阻害因子、ＭＡＧＥＣ１遺伝子、ＭＡＧＥＣ２遺伝子、主要ヴォールトタンパク質、ＭＡＰＫ活性化タンパク質キナーゼ（ＭＫ２など）、Ｍａｓ関連Ｇタンパク質共役受容体、マトリクスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ２、ＭＭＰ９などのＭＭＰ）、Ｍｃｌ－１分化タンパク質、Ｍｄｍ２　ｐ５３－結合タンパク質、Ｍｄｍ４タンパク質、メラン－Ａ（ＭＡＲＴ－１）黒色腫抗原、メラニン細胞タンパク質Ｐｍｅｌ　１７、メラニン細胞刺激ホルモンリガンド、黒色腫抗原ファミリーＡ３（ＭＡＧＥＡ３）遺伝子、黒色腫関連抗原（１、２、３、６など）、膜銅アミンオキシダーゼ、メソテリン、ＭＥＴチロシンキナーゼ、代謝型グルタミン酸受容体１、メタロレダクターゼＳＴＥＡＰ１（前立腺の６回膜貫通上皮抗原１）、メタスチン、メチオニンアミノペプチダーゼ－２、メチルトランスフェラーゼ、ミトコンドリア３ケトアシルＣｏＡチオラーゼ、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＥＫ１、ＭＥＫ２などのＭＥＫ）、ｍＴＯＲ（ラパマイシンの機構的標的（セリン／トレオニンキナーゼ）、ｍＴＯＲ複合体（１、２など）、ムチン（１、５Ａ、１６など）、ｍｕｔ　Ｔ相同体（ＭＴＨ１などのＭＴＨ）、Ｍｙｃがん原遺伝子タンパク質、骨髄細胞白血病１（ＭＣＬ１）遺伝子、ミリストイル化アラニンリッチタンパク質キナーゼＣ基質（ＭＡＲＣＫＳ）タンパク質、ＮＡＤ　ＡＤＰリボシルトランスフェラーゼ、ナトリウム利尿ペプチド受容体Ｃ、神経細胞接着分子１、ニューロキニ

ン１（ＮＫ１）受容体、ニューロキニン受容体、ニューロピリン２、ＮＦカッパＢ活性化タンパク質、ＮＩＭＡ関連キナーゼ９（ＮＥＫ９）、一酸化窒素合成酵素、ＮＫ細胞受容体、ＮＫ３受容体、ＮＫＧ２　Ａ　Ｂ活性化ＮＫ受容体、ノルアドレナリントランスポーター、Ｎｏｔｃｈ（Ｎｏｔｃｈ－２受容体、Ｎｏｔｃｈ－３受容体、Ｎｏｔｃｈ－４受容体など）、核赤血球２関連因子２、核因子（ＮＦ）カッパＢ、ヌクレオリン、ヌクレオフォスミン、ヌクレオフォスミン－未分化リンパ腫キナーゼ（ＮＰＭ－ＡＬＫ）、２オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ、２，５－オリゴアデニル酸シンテターゼ、Ｏ－メチルグアニンＤＮＡメチルトランスフェラーゼ、オピオイド受容体（デルタなど）、オルニチンデカルボキシラーゼ、オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ、オーファン核内ホルモン受容体ＮＲ４Ａ１、オステオカルシン、破骨細胞分化因子、オステオポンチン、ＯＸ－４０（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー４　ＴＮＦＲＳＦ４、またはＣＤ１３４）受容体、Ｐ３タンパク質、ｐ３８キナーゼ、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ、ｐ５３腫瘍抑制因子タンパク質、副甲状腺ホルモンリガンド、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（アルファ、デルタ、ガンマなどのＰＰＡＲ）、Ｐ糖タンパク質（１など）、ホスファターゼおよびテンシン相同体（ＰＴＥＮ）、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、ホスホイノシチド－３キナーゼ（アルファ、デルタ、ガンマなどのＰＩ３Ｋ）、ホスホリラーゼキナーゼ（ＰＫ）、ＰＫＮ３遺伝子、胎盤成長因子、血小板由来成長因子（アルファ、ベータなどのＰＤＧＦ）、血小板由来成長因子（アルファ、ベータなどのＰＤＧＦ）、多剤耐性トランスポーター、プレキシンＢ１、ＰＬＫ１遺伝子、ポロ様キナーゼ（ＰＬＫ）、ポロ様キナーゼ１、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ１、２および３などのＰＡＲＰ）、黒色腫において優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）遺伝子、プレニル－結合タンパク質（ＰｒＰＢ）、推定転写因子ＰＭＬ、プロゲステロン受容体、プログラム細胞死１（ＰＤ－１）、プログラム細胞死リガンド１阻害剤（ＰＤ－Ｌ１）、プロサポシン（ＰＳＡＰ）遺伝子、プロスタノイド受容体（ＥＰ４）、前立腺特異的抗原、前立腺酸性ホスファターゼ、プロテアソーム、タンパク質Ｅ７、タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ、タンパク質キナーゼ（Ａ、Ｂ、ＣなどのＰＫ）、タンパク質チロシンキナーゼ、タンパク質チロシンホスファターゼベータ、がん原遺伝子セリン／トレオニン－タンパク質キナーゼ（ＰＩＭ－１、ＰＩＭ－２、ＰＩＭ－３などのＰＩＭ）、Ｐ－セレクチン、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、プリン作動性受容体Ｐ２Ｘリガンド開口型イオンチャネル７（Ｐ２Ｘ７）、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ（ＰＤＨ）、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、ピルビン酸キナーゼ（ＰＹＫ）、５－アルファ－レダクターゼ、Ｒａｆタンパク質キナーゼ（１、Ｂなど）、ＲＡＦ１遺伝子、Ｒａｓ遺伝子、Ｒａｓ　ＧＴＰアーゼ、ＲＥＴ遺伝子、Ｒｅｔチロシンキナーゼ受容体、網膜芽細胞腫関連タンパク質、レチノイン酸受容体（ガンマなど）、レチノイドＸ受容体、Ｒｈｅｂ（脳に豊富なＲａｓ相同体）ＧＴＰアーゼ、Ｒｈｏ（Ｒａｓ相同体）関連タンパク質キナーゼ２、リボヌクレアーゼ、リボヌクレオチドレダクターゼ（Ｍ２サブユニットなど）、リボソームタンパク質Ｓ６キナーゼ、ＲＮＡポリメラーゼ（Ｉ、ＩＩなど）、Ｒｏｎ（Ｒｅｃｅｐｔｅｕｒ　ｄ’Ｏｒｉｇｉｎｅ　Ｎａｎｔａｉｓ）チロシンキナーゼ、ＲＯＳ１（ＲＯＳがん原遺伝子１、受容体チロシンキナーゼ）遺伝子、Ｒｏｓ１チロシンキナーゼ、Ｒｕｎｔ関連転写因子３、ガンマ－セクレターゼ、Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ９、筋小胞体カルシウムＡＴＰアーゼ、第２のミトコンドリア由来カスパーゼ活性化因子（ＳＭＡＣ）タンパク質、分泌型ｆｒｉｚｚｌｅｄ関連タンパク質－２、セマフォリン－４Ｄ、セリンプロテアーゼ、セリン／トレオニンキナーゼ（ＳＴＫ）、セリン／トレオニン－タンパク質キナーゼ（ＴＢＫ１などのＴＢＫ）、シグナル伝達および転写（ＳＴＡＴ－１、ＳＴＡＴ－３、ＳＴＡＴ－５などのＳＴＡＴ）、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭ）ファミリーメンバー７、前立腺の６回膜貫通上皮抗原（ＳＴＥＡＰ）遺伝子、ＳＬサイトカインリガンド、スムーズンド（ＳＭＯ）受容体、ナトリウムヨウ素共輸送体、ナトリウムリン酸共輸送体２Ｂ、ソマトスタチン受容体（１、２、３、４、５など）、ソニックヘッジホッグタンパク質、セブンレスの子（ＳＯＳ）、特異的タンパク質１（Ｓｐ１）転写因子、スフィンゴミエリン合成酵素、スフィンゴシンキナーゼ（１、２など）

、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１、脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）、ＳＲＣ遺伝子、Ｓｒｃチロシンキナーゼ、ＳＴＡＴ３遺伝子、ステロイドスルファターゼ、インターフェロン遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）受容体、インターフェロン遺伝子タンパク質刺激因子、間質細胞由来因子１リガンド、ＳＵＭＯ（低分子ユビキチン様修飾因子）、スーパーオキシドジスムターゼ、サバイビンタンパク質、シナプシン３、シンデカン－１、シヌクレインアルファ、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ２８、ｔａｎｋ結合キナーゼ（ＴＢＫ）、ＴＡＴＡボックス結合タンパク質関連因子ＲＮＡポリメラーゼＩサブユニットＢ（ＴＡＦ１Ｂ）遺伝子、Ｔ細胞ＣＤ３糖タンパク質ゼータ鎖、Ｔ細胞分化抗原ＣＤ６、Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有－３（ＴＩＭ－３）、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８、Ｔｅｃタンパク質チロシンキナーゼ、Ｔｅｋチロシンキナーゼ受容体、テロメラーゼ、テロメラーゼ逆転写酵素（ＴＥＲＴ）遺伝子、テネイシン、ＴＧＦベータ２リガンド、トロンボポエチン受容体、チミジンキナーゼ、チミジンホスホリラーゼ、チミジル酸合成酵素、サイモシン（アルファ１など）、甲状腺ホルモン受容体、甲状腺刺激ホルモン受容体、組織因子、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド、ＴＮＦＲ１関連デスドメインタンパク質、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）受容体、ＴＮＦＳＦ１１遺伝子、ＴＮＦＳＦ９遺伝子、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ１～１３などのＴＬＲ）、トポイソメラーゼ（Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩなど）、転写因子、トランスフェラーゼ、トランスフェリン、トランスフォーミング成長因子（ベータなどのＴＧＦ）キナーゼ、トランスフォーミング成長因子ＴＧＦ－β受容体キナーゼ、トランスグルタミナーゼ、トランスロケーション関連タンパク質、膜貫通糖タンパク質ＮＭＢ、Ｔｒｏｐ－２カルシウムシグナルトランスデューサー、栄養膜糖タンパク質（ＴＰＢＧ）遺伝子、栄養膜糖タンパク質、トロポミオシン受容体キナーゼ（Ｔｒｋ）受容体（ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、ＴｒｋＣなど）、トリプトファン５－ヒドロキシラーゼ、チューブリン、腫瘍壊死因子（アルファ、ベータなどのＴＮＦ）、腫瘍壊死因子１３Ｃ受容体、腫瘍進行遺伝子座２（ＴＰＬ２）、腫瘍タンパク質５３（ＴＰ５３）遺伝子、腫瘍抑制因子候補２（ＴＵＳＣ２）遺伝子、チロシナーゼ、チロシンヒドロキシラーゼ、チロシンキナーゼ（ＴＫ）、チロシンキナーゼ受容体、免疫グロブリン様およびＥＧＦ様ドメインを有するチロシンキナーゼ（ＴＩＥ）受容体、チロシンタンパク質キナーゼＡＢＬ１阻害剤、ユビキチン、ユビキチンカルボキシルヒドロラーゼアイソザイムＬ５、ユビキチンチオエステラーゼ－１４、ユビキチンコンジュゲート酵素Ｅ２Ｉ（ＵＢＥ２Ｉ、ＵＢＣ９）、ウレアーゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子、ウテログロビン、バニロイドＶＲ１、血管細胞接着タンパク質１、血管内皮成長因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、Ｔ細胞活性化のＶドメインＩｇ抑制因子（ＶＩＳＴＡ）、ＶＥＧＦ－１受容体、ＶＥＧＦ－２受容体、ＶＥＧＦ－３受容体、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ｂ、ビメンチン、ビタミンＤ３受容体、がん原遺伝子チロシン－タンパク質キナーゼＹｅｓ、Ｗｅｅ－１タンパク質キナーゼ、ウィルムス腫瘍抗原１、ウィルムス腫瘍タンパク質、Ｘ連鎖アポトーシス抑制タンパク質、ジンクフィンガータンパク質転写因子またはそれらの任意の組合せ。

【０３２０】

薬剤は、それらの作用機序によって、例えば、以下の群に分類され得る：

－ 代謝拮抗剤／抗がん剤、例えばピリミジン類似体フロクスウリジン、カペシタビン、シタラビン、ＣＰＸ－３５１（リポソームシタラビン、ダウノルビシン）、およびＴＡＳ－１１８；

－ プリン類似体、葉酸アンタゴニスト（プララトレキセートなど）および関連阻害剤；－天然産物、例えばビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン）および微小管破壊剤、例えばタキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン、ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））およびエピポドフィロトキシン（エトポシド、テニポシド）を含む抗増殖剤／抗有糸分裂剤；

－ ＤＮＡ損傷剤、例えばアクチノマイシン、アムサクリン、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イホスファ

ミド（ｉｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、メルファラン、メルクロレタミン（ｍｅｒｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テニポシド、エトポシドおよびトリエチレンチオホスホルアミド；
－　ＤＮＡ低メチル化剤、例えばグアデシタビン（ｇｕａｄｅｃｉｔａｂｉｎｅ）（ＳＧＩ－１１０）、ＡＳＴＸ７２７；
－　抗生物質、例えばダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）；
－　Ｌ－アスパラギンを全身的に代謝しそれらの自身のアスパラギンを合成する能力をもたない細胞を取り除く酵素、例えばＬ－アスパラギナーゼ；
－　抗血小板剤；
－　Ｂｃｌ－２を標的とするＤＮＡｉオリゴヌクレオチド、例えばＰＮＴ２２５８；
－　潜在性ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を活性化または再活性化させる薬剤、例えばパノビノスタットおよびロミデプシン；
－　アスパラギナーゼ刺激剤、例えばクリサンタスパーゼ（Ｅｒｗｉｎａｓｅ（登録商標））およびＧＲＡＳＰＡ（ＥＲＹ－００１、ＥＲＹ－ＡＳＰ）、カラスパルガーゼペゴル；
－　汎－Ｔｒｋ、ＲＯＳ１およびＡＬＫ阻害剤、例えばエントレクチニブ（ｅｎｔｒｅｃｔｉｎｉｂ）、ＴＰＸ－０００５；
－　未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）阻害剤、例えばアレクチニブ、セリチニブ；
－　抗増殖剤／抗有糸分裂アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタードシクロホスファミドおよび類似体（メルファラン、クロラムブシル、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルニトロソウレア（カルムスチン）および類似体、ストレプトゾシンおよびトリアゼン（ダカルバジン）；
－　抗増殖剤／抗有糸分裂代謝拮抗剤、例えば葉酸類似体（メトトレキセート）；
－　白金配位錯体（シスプラチン、オキシロプラチン（ｏｘｉｌｏｐｌａｔｉｎｉｍ）およびカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタンおよびアミノグルテチミド；
－　ホルモン、ホルモン類似体（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ビカルタミドおよびニルタミド）およびアロマターゼ阻害剤（レトロゾールおよびアナストロゾール）；
－　抗凝固剤、例えばヘパリン、合成ヘパリン塩、およびトロンビンの他の阻害剤；
－　血栓溶解剤、例えば組織プラスミノーゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジンおよびクロピドグレル；
－　抗遊走剤（ａｎｔｉｍｉｇｒａｔｏｒｙ　ａｇｅｎｔ）；
－　抗分泌剤（ブレフェルジン（ｂｒｅｖｅｌｄｉｎ））；
－　免疫抑制剤、例えば、タクロリムス、シロリムス、アザチオプリンおよびミコフェノール酸塩；
－　成長因子阻害剤および血管内皮成長因子阻害剤；
－　線維芽細胞成長因子阻害剤、例えばＦＰＡ１４；
－　抗ＶＥＧＦＲ抗体、例えばＩＭＣ－３Ｃ５、ＧＮＲ－０１１、タニビルマブ；
－　抗ＶＥＧＦ／ＤＤＬ４抗体、例えばＡＢＴ－１６５；
－　抗カドヘリン抗体、例えばＨＫＴ－２８８；
－　抗ＣＤ７０抗体、例えばＡＭＧ－１７２；抗ロイシンリッチリピート含有１５（ＬＲＲＣ１５）抗体、例えばＡＢＢＶ－０８５、ＡＲＧＸ－１１０；
－　アンジオテンシン受容体遮断剤、一酸化窒素供与体；
－　アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えばＡＥＧ３５１５６、ＩＯＮＩＳ－ＫＲＡＳ－２．５Ｒｘ、ＥＺＮ－３０４２、ＲＸ－０２０１、ＩＯＮＩＳ－ＡＲ－２．５Ｒｘ、ＢＰ－１００（プレキシジェベルセン）、ＩＯＮＩＳ－ＳＴＡＴ３－２．５Ｒｘ；
－　ＤＮＡ干渉オリゴヌクレオチド、例えばＰＮＴ２２５８、ＡＺＤ－９１５０；

－ 抗ＡＮＧ－２抗体、例えばＭＥＤＩ３６１７およびＬＹ３１２７８０４；
－ 抗ＡＮＧ－１／ＡＮＧ－２抗体、例えばＡＭＧ－７８０；
－ 抗ＭＥＴ／ＥＧＦＲ抗体、例えばＬＹ３１６４５３０；
－ 抗ＥＧＦＲ抗体、例えばＡＢＴ－４１４、ＡＭＧ－５９５、ネシツムマブ、ＡＢＢＶ－２２１、デパツキシズマブマホドチン（ＡＢＴ－４１４）、トムゾツキシマブ、ＡＢＴ－８０６、ベクティビックス、モドツキシマブ、ＲＭ－１９２９；
－ 抗ＣＳＦ１Ｒ抗体、例えばエマクツズマブ、ＬＹ３０２２８５５、ＡＭＧ－８２０、ＦＰＡ－００８（カビラリズマブ）；
－ 抗ＣＤ４０抗体、例えばＲＧ７８７６、ＳＥＡ－ＣＤ４０、ＡＰＸ－００５Ｍ、ＡＢＢＶ－４２８；
－ 抗エンドグリン抗体、例えばＴＲＣ１０５（カロツキシマブ）；
－ 抗ＣＤ４５抗体、例えば１３１Ｉ－ＢＣ８（ｌｏｍａｂ－Ｂ）；
－ 抗ＨＥＲ３抗体、例えばＬＪＭ７１６、ＧＳＫ２８４９３３０；
－ 抗ＨＥＲ２抗体、例えばマルゲツキシマブ、ＭＥＤＩ４２７６、ＢＡＴ－８００１；
－ 抗ＨＬＡ－ＤＲ抗体、例えばＩＭＭＵ－１１４；
－ 抗ＩＬ－３抗体、例えばＪＮＪ－５６０２２４７３；
－ 抗ＯＸ４０抗体、例えばＭＥＤＩ６４６９、ＭＥＤＩ６３８３、ＭＥＤＩ０５６２（タボリキシズマブ）、ＭＯＸＲ０９１６、ＰＦ－０４５１８６００、ＲＧ－７８８８、ＧＳＫ－３１７４９９８、ＩＮＣＡＧＮ１９４９、ＢＭＳ－９８６１７８、ＧＢＲ－８３８３、ＡＢＢＶ－３６８；
－ 抗ＥｐｈＡ３抗体、例えばＫＢ－００４；
－ 抗ＣＤ２０抗体、例えばオビヌツズマブ、ＩＧＮ－００２；
－ 抗ＣＤ２０／ＣＤ３抗体、例えばＲＧ７８２８；
－ 抗ＣＤ３７抗体、例えばＡＧＳ６７Ｅ、オトレルツズマブ（ＴＲＵ－０１６）；
－ 抗ＥＮＰＰ３抗体、例えばＡＧＳ－１６Ｃ３Ｆ；
－ 抗ＦＧＦＲ－３抗体、例えばＬＹ３０７６２２６、Ｂ－７０１；
－ 抗ＦＧＦＲ－２抗体、例えばＧＡＬ－Ｆ２；
－ 抗Ｃ５抗体、例えばＡＬＸＮ－１２１０；
－ 抗ＣＤ２７抗体、例えばバルリルマブ（ＣＤＸ－１１２７）；
－ 抗ＴＲＯＰ－２抗体、例えばＩＭＭＵ－１３２；
－ 抗ＮＫＧ２ａ抗体、例えばモナリズマブ；
－ 抗ＶＩＳＴＡ抗体、例えばＨＭＢＤ－００２；
－ 抗ＰＶＲＩＧ抗体、例えばＣＯＭ－７０１；
－ 抗ＥｐＣＡＭ抗体、例えばＶＢ４－８４５；
－ 抗ＢＣＭＡ抗体、例えばＧＳＫ－２８５７９１６；
－ 抗ＣＥＡ抗体、例えばＲＧ－７８１３；
－ 抗分化抗原群３（ＣＤ３）抗体、例えばＭＧＤ０１５；
－ 抗葉酸受容体アルファ抗体、例えばＩＭＧＮ８５３；
－ ＭＣＬ－１阻害剤、例えばＡＭＧ－１７６、Ｓ－６４３１５、およびＡＺＤ－５９９１、４８３－ＬＭ、Ａ－１２１０４７７、ＵＭＩ－７７、ＪＫＹ－５－０３７；
－ ｅｐｈａ２阻害剤、例えばＭＭ－３１０；
－ 抗ＬＡＧ－３抗体、例えばレラトリマブ（ＯＮＯ－４４８２）、ＬＡＧ－５２５、ＭＫ－４２８０、ＲＥＧＮ－３７６７；
－ Ｒａｆキナーゼ／ＶＥＧＦＲ阻害剤、例えばＲＡＦ－２６５；
－ ポリコームタンパク質（ＥＥＤ）阻害剤、例えばＭＡＫ６８３；
－ 抗線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）／ＩＬ－２Ｒ抗体、例えばＲＧ７４６１；
－ 抗線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）／ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体、例えばＲＧ７３８６；
－ 抗フコシル－ＧＭ１抗体、例えばＢＭＳ－９８６０１２；
－ ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤、例えばラリメチニブ；

－ ＰＲＭＴ１阻害剤、例えばＭＳ２０３；
－ スフィンゴシンキナーゼ２（ＳＫ２）阻害剤、例えばオパガニブ；
－ ＦＬＴ３－ＩＴＤ阻害剤、例えばＢＣＩ－３３２；
－ 核赤血球２関連因子２刺激剤、例えばオマベロキソロン（ＲＴＡ－４０８）；
－ トロポミオシン受容体キナーゼ（ＴＲＫ）阻害剤、例えばＬＯＸＯ－１９５、ＯＮＯ－７５７９；
－ 抗ＩＣＯＳ抗体、例えばＪＴＸ－２０１１、ＧＳＫ３３５９６０９；
－ 抗ＤＲ５（ＴＲＡＩＬ２）抗体、例えばＤＳ－８２７３；
－ 抗ＧＤ２抗体、例えばＡＰＮ－３０１；
－ 抗インターロイキン－１７（ＩＬ－１７）抗体、例えばＣＪＭ－１１２；
－ 抗炭酸脱水酵素ＩＸ抗体、例えばＴＸ－２５０；
－ 抗ＣＤ３８－ａｔｔｅｎｕｋｉｎｅ、例えばＴＡＫ５７３；
－ 抗ムチン１抗体、例えばガチポツズマブ；
－ ムチン１阻害剤、例えばＧＯ－２０３－２Ｃ；
－ ＭＡＲＣＫＳタンパク質阻害剤、例えばＢＩＯ－１１００６；
－ 葉酸アンタゴニスト、例えばアルフォリチキソリン；
－ ガレクチン－３阻害剤、例えばＧＲ－ＭＤ－０２；
－ リン酸化Ｐ６８阻害剤、例えばＲＸ－５９０２；
－ ＣＤ９５／ＴＮＦモジュレーター、例えばオフラネルゲンオバデノベク；
－ ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ阻害剤、例えばＡＢＴＬ－０８１２；
－ 汎ＰＩＭキナーゼ阻害剤、例えばＩＮＣＢ－０５３９１４；
－ ＩＬ－１２遺伝子刺激剤、例えばＥＧＥＮ－００１、タボキノゲンテルセプラスミド；
－ 熱ショックタンパク質ＨＳＰ９０阻害剤、例えばＴＡＳ－１１６、ＰＥＮ－８６６；
－ ＶＥＧＦ／ＨＧＦアンタゴニスト、例えばＭＰ－０２５０；
－ ＳＹＫチロシンキナーゼ／ＦＬＴ３チロシンキナーゼ阻害剤、例えばＴＡＫ－６５９；
－ ＳＹＫチロシンキナーゼ／ＪＡＫチロシンキナーゼ阻害剤、例えばＡＳＮ－００２；
－ ＦＬＴ３チロシンキナーゼ阻害剤、例えばＦＦ－１０１０１；
－ ＦＬＴ３チロシンキナーゼアゴニスト、例えばＣＤＸ－３０１；
－ ＦＬＴ３／ＭＥＫ１阻害剤、例えばＥ－６２０１；
－ ＩＬ－２４アンタゴニスト、例えばＡＤ－ＩＬ２４；
－ ＲＩＧ－Ｉアゴニスト、例えばＲＧＴ－１００；
－ アエロリジン刺激剤、例えばトプサリシン；
－ Ｐ－糖タンパク質１阻害剤、例えばＨＭ－３０１８１Ａ；
－ ＣＳＦ－１アンタゴニスト、例えばＡＲＲＹ－３８２、ＢＬＺ－９４５；
－ 抗メソテリン抗体、例えばＳＥＬ－４０３；
－ チミジンキナーゼ刺激剤、例えばアグラチマゲンベサデノベク；
－ ポロ様キナーゼ１阻害剤、例えばＰＣＭ－０７５；
－ ＴＬＲ－７アゴニスト、例えばＴＭＸ－１０１（イミキモド）；
－ ＮＥＤＤ８阻害剤、例えばペボネジスタット（ＭＬＮ－４９２４）、ＴＡＳ－４４６４；
－ 多面発現（ｐｌｅｉｏｔｒｏｐｉｃ）経路モジュレーター、例えばアバドミド（ＣＣ－１２２）；
－ ＦｏｘＭ１阻害剤、例えばチオストレプトン；
－ 抗ＭＵＣ１抗体、例えばＭａｂ－ＡＲ－２０．５；
－ 抗ＣＤ３８抗体、例えばイサツキシマブ、ＭＯＲ－２０２；
－ ＵＢＡ１阻害剤、例えばＴＡＫ－２４３；
－ Ｓｒｃチロシンキナーゼ阻害剤、例えばＶＡＬ－２０１；
－ ＶＤＡＣ／ＨＫ阻害剤、例えばＶＤＡ－１１０２；
－ ＢＲＡＦ／ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えばＡＳＮ－００３；
－ Ｅｌｆ４ａ阻害剤、例えばロヒニチブ、ｅＦＴ２２６；

－ ＴＰ５３遺伝子刺激剤、例えばａｄ－ｐ５３；
－ ＰＤ－Ｌ１／ＥＧＦＲ阻害剤、例えばＧＮＳ－１４８０；
－ レチノイン酸受容体アルファ（ＲＡＲα）阻害剤、例えばＳＹ－１４２５；
－ ＳＩＲＴ３阻害剤、例えばＹＣ８－０２；
－ 間質細胞由来因子１リガンド阻害剤、例えばオラプテセドペゴル（ｏｌａｐｔｅｓｅｄｐｅｇｏｌ）（ＮＯＸ－Ａ１２）；
－ ＩＬ－４受容体モジュレーター、例えばＭＤＮＡ－５５；
－ アルギナーゼ－Ｉ刺激剤、例えばペグジラルギナーゼ；
－ トポイソメラーゼＩ阻害剤／低酸素誘導因子－１アルファ阻害剤、例えばＰＥＧ－ＳＮ３８（フィルテカンペゴル）；
－ 低酸素誘導因子－１アルファ阻害剤、例えばＰＴ－２９７７、ＰＴ－２３８５；
－ ＣＤ１２２アゴニスト、例えばＮＫＴＲ－２１４；
－ ｐ５３腫瘍抑制因子タンパク質刺激剤、例えばケベトリン；
－ Ｍｄｍ４／Ｍｄｍ２　ｐ５３結合タンパク質阻害剤、例えばＡＬＲＮ－６９２４；
－ キネシンスピンドルタンパク質（ＫＳＰ）阻害剤、例えばフィラネシブ（ＡＲＲＹ－５２０）；
－ ＣＤ８０－ｆｃ融合タンパク質阻害剤、例えばＦＰＴ－１５５；
－ メニンおよび混合系統白血病（ＭＬＬ）阻害剤、例えばＫＯ－５３９；
－ 肝臓ｘ受容体アゴニスト、例えばＲＧＸ－１０４；
－ ＩＬ－１０アゴニスト、例えばＡＭ－００１０；
－ ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ－２阻害剤、例えばバルリチニブ；
－ ＶＥＧＦＲ／ＰＤＧＦＲ阻害剤、例えばボロラニブ；
－ ＩＲＡＫ４阻害剤、例えばＣＡ－４９４８；
－ 抗ＴＬＲ－２抗体、例えばＯＰＮ－３０５；
－ カルモジュリンモジュレーター、例えばＣＢＰ－５０１；
－ グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、例えばレラコリラント（ＣＯＲＴ－１２５１３４）；
－ 第２のミトコンドリア由来カスパーゼ活性化因子（ＳＭＡＣ）タンパク質阻害剤、例えばＢＩ－８９１０６５；
－ ラクトフェリンモジュレーター、例えばＬＴＸ－３１５；
－ Ｋｉｔチロシンキナーゼ／ＰＤＧＦ受容体アルファアンタゴニスト、例えばＤＣＣ－２６１８；
－ ＫＩＴ阻害剤、例えばＰＬＸ－９４８６；
－ エクスポーチン１阻害剤、例えばエルタネクソル；
－ ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ２／Ｅｐｈｂ４阻害剤、例えばテセバチニブ；
－ 抗ＣＤ３３抗体、例えばＩＭＧＮ－７７９；
－ 抗ＫＭＡ抗体、例えばＭＤＸ－１０９７；
－ 抗ＴＩＭ－３抗体、例えばＴＳＲ－０２２、ＬＹ－３３２１３６７、ＭＢＧ－４５３；
－ 抗ＣＤ５５抗体、例えばＰＡＴ－ＳＣ１；
－ 抗ＰＳＭＡ抗体、例えばＡＴＬ－１０１；
－ 抗ＣＤ１００抗体、例えばＶＸ－１５；
－ 抗ＥＰＨＡ３抗体、例えばフィバツズマブ；
－ 抗Ｅｒｂｂ抗体、例えばＣＤＸ－３３７９、ＨＬＸ－０２、セリバンツマブ；
－ 抗ＡＰＲＩＬ抗体、例えばＢＩＯＮ－１３０１；
－ 抗Ｔｉｇｉｔ抗体、例えばＢＭＳ－９８６２０７、ＲＧ－６０５８；
－ ＣＨＳＴ１５遺伝子阻害剤、例えばＳＴＮＭ－０１；
－ ＲＡＳ阻害剤、例えばＮＥＯ－１００；
－ ソマトスタチン受容体アンタゴニスト、例えばＯＰＳ－２０１；
－ ＣＥＢＰＡ遺伝子刺激剤、例えばＭＴＬ－５０１；
－ ＤＫＫ３遺伝子モジュレーター、例えばＭＴＧ－２０１；

－　ｐ７０ｓ６ｋ阻害剤、例えばＭＳＣ２３６３３１８Ａ；
－　メチオニンアミノペプチダーゼ２（ＭｅｔＡＰ２）阻害剤、例えばＭ８８９１、ＡＰＬ－１２０２；
－　アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ５阻害剤、例えばＧＳＫ－３３２６５９５；
－　抗プログラム細胞死タンパク質１（抗ＰＤ－１）抗体、例えばニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標）、ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ－１１０６）、ペンブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）、ＭＫ－３４７７、ＳＣＨ－９００４７５、ランブロリズマブ、ＣＡＳ登録番号１３７４８５３－９１－４）、ピディリズマブ、ＰＦ－０６８０１５９１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＧＬＳ－０１０（ＷＢＰ－３０５５）、ＡＫ－１０３（ＨＸ－００８）、ＭＧＡ－０１２、ＢＩ－７５４０９１、ＲＥＧＮ－２８１０（セミプリマブ）、ＡＧＥＮ－２０３４、ＪＳ－００１、ＪＮＪ－６３７２３２８３、ゲノリムズマブ（ＣＢＴ－５０１）、ＬＺＭ－００９、ＢＣＤ－１００、ＬＹ－３３００５４、ＳＨＲ－１２０１、ＢＡＴ－１３０６および抗プログラム死リガンド１（抗ＰＤ－Ｌ１）抗体、例えばＢＭＳ－９３６５５９、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、デュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）、アベルマブ、ＣＫ－３０１、（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、ＭＥＤＩ０６８０、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＰＤＲ－００１（スパルタリズマブ）、ＴＳＲ－０４２（ドスタルリマブ）、ＪＴＸ－４０１４、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＳＨＲ－１３１６、ＣＳ－１００１（ＷＢＰ－３１５５、ＫＮ－０３５、ＩＢＩ－３０８、ＦＡＺ－０５３およびＭＤＸ１１０５－０１；
－　ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡアンタゴニスト、例えばＣＡ－１７０；
－　抗ＰＤ－Ｌ１／ＴＧＦβ抗体、例えばＭ７８２４；
－　抗トランスフェリン抗体、例えばＣＸ－２０２９；
－　抗ＩＬ－８（インターロイキン－８）抗体、例えばＨｕＭａｘ－Ｉｎｆｌａｍ；
－　ＡＴＭ（毛細血管拡張性運動失調）阻害剤、例えばＡＺＤ０１５６；
－　ＣＨＫ１阻害剤、例えばＧＤＣ－０５７５、ＬＹ２６０６３６８（プレキサセルチブ）、ＳＲＡ７３７、ＲＧ７７４１（ＣＨＫ１／２）；
－　ＣＸＣＲ４アンタゴニスト、例えばＢＬ－８０４０、ＬＹ２５１０９２４、ブリキサホル（ＴＧ－００５４）、Ｘ４Ｐ－００２、Ｘ４Ｐ－００１－ＩＯ；
－　ＥＸＨ２阻害剤、例えばＧＳＫ２８１６１２６；
－　ＨＥＲ２阻害剤、例えばネラチニブ、ツカチニブ（ＯＮＴ－３８０）；
－　ＫＤＭ１阻害剤、例えばＯＲＹ－１００１、ＩＭＧ－７２８９、ＩＮＣＢ－５９８７２、ＧＳＫ－２８７９５５２；
－　ＣＸＣＲ２アンタゴニスト、例えばＡＺＤ－５０６９；
－　ＧＭ－ＣＳＦ抗体、例えばレンジルマブ；
－　ＤＮＡ依存性タンパク質キナーゼ阻害剤、例えばＭＳＣ２４９０４８４Ａ（ネジセルチブ）、ＶＸ－９８４、ＡｓｉＤＮＡ（ＤＴ－０１）；
－　タンパク質キナーゼＣ（ＰＫＣ）阻害剤、例えばＬＸＳ－１９６、ソトラスタウリン；
－　選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（ＳＥＲＤ）、例えばフルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））、ＲＧ６０４６、ＲＧ６０４７、エラセストラント（ＲＡＤ－１９０１）およびＡＺＤ９４９６；
－　選択的エストロゲン受容体共有結合型アンタゴニスト（ＳＥＲＣＡ）、例えばＨ３Ｂ－６５４５；
－　選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ）、例えばＧＴＸ－０２４、ダロルタミド；
－　トランスフォーミング成長因子－ベータ（ＴＧＦ－ベータ）キナーゼアンタゴニスト、例えばガルニセルチブ；
－　抗トランスフォーミング成長因子－ベータ（ＴＧＦ－ベータ）抗体、例えばＬＹ３０２２８５９、ＮＩＳ７９３、ＸＯＭＡ　０８９；
－　二重特異性抗体、例えばＭＭ－１４１（ＩＧＦ－１／ＥｒｂＢ３）、ＭＭ－１１１（Ｅｒｂ２／Ｅｒｂ３）、ＪＮＪ－６４０５２７８１（ＣＤ１９／ＣＤ３）、ＰＲＳ－３４

３（ＣＤ－１３７／ＨＥＲ２）、ＡＦＭ２６（ＢＣＭＡ／ＣＤ１６Ａ）、ＪＮＪ－６１１８６３７２（ＥＧＦＲ／ｃＭＥＴ）、ＡＭＧ－２１１（ＣＥＡ／ＣＤ３）、ＲＧ７８０２（ＣＥＡ／ＣＤ３）、ＥＲＹ－９７４（ＣＤ３／ＧＰＣ３）、バンシズマブ（アンジオポエチン／ＶＥＧＦ）、ＰＦ－０６６７１００８（カドヘリン／ＣＤ３）、ＡＦＭ－１３（ＣＤ１６／ＣＤ３０）、ＡＰＶＯ４３６（ＣＤ１２３／ＣＤ３）、フロテツズマブ（ＣＤ１２３／ＣＤ３）、ＲＥＧＮ－１９７９（ＣＤ２０／ＣＤ３）、ＭＣＬＡ－１１７（ＣＤ３／ＣＬＥＣ１２Ａ）、ＭＣＬＡ－１２８（ＨＥＲ２／ＨＥＲ３）、ＪＮＪ－０８１９、ＪＮＪ－７５６４（ＣＤ３／ヘム）、ＡＭＧ－７５７（ＤＬＬ３－ＣＤ３）、ＭＧＤ－０１３（ＰＤ－１／ＬＡＧ－３）、ＡＫ－１０４（ＣＴＬＡ－４／ＰＤ－１）、ＡＭＧ－３３０（ＣＤ３３／ＣＤ３）、ＡＭＧ－４２０（ＢＣＭＡ／ＣＤ３）、ＢＩ－８３６８８０（ＶＥＦＧ／ＡＮＧ２）、ＪＮＪ－６３７０９１７８（ＣＤ１２３／ＣＤ３）、ＭＧＤ－００７（ＣＤ３／ｇｐＡ３３）、ＭＧＤ－００９（ＣＤ３／Ｂ７Ｈ３）；

－　変異選択的ＥＧＦＲ阻害剤、例えばＰＦ－０６７４７７７５、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、ＡＳＰ８２７３、ＡＣＥＡ－００１０、ＢＩ－１４８２６９４；

－　抗ＧＩＴＲ（グルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体関連タンパク質）抗体、例えばＭＥＤＩ１８７３、ＦＰＡ－１５４、ＩＮＣＡＧＮ－１８７６、ＴＲＸ－５１８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＭＫ－１２４８、ＧＷＮ－３２３；

－　抗デルタ様タンパク質リガンド３（ＤＤＬ３）抗体、ロバルピツズマブテシリン；

－　抗クラステリン抗体、例えばＡＢ－１６Ｂ５；

－　抗エフリン－Ａ４（ＥＦＮＡ４）抗体、例えばＰＦ－０６６４７２６３；

－　抗ＲＡＮＫＬ抗体、例えばデノスマブ；

－　抗メソテリン抗体、例えばＢＭＳ－９８６１４８、抗ＭＳＬＮ－ＭＭＡＥ；

－　抗ナトリウムリン酸共輸送体２Ｂ（ＮａＰ２Ｂ）抗体、例えばリファスツズマブ；

－　抗ｃ－Ｍｅｔ抗体、例えばＡＢＢＶ－３９９；

－　アデノシンＡ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えばＣＰＩ－４４４、ＡＺＤ－４６３５、プレラデナント、ＰＢＦ－５０９；

－　アルファ－ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ（ＫＧＤＨ）阻害剤、例えばＣＰＩ－６１３；

－　ＸＰＯ１阻害剤、例えばセリネクソル（ＫＰＴ－３３０）；

－　イソクエン酸デヒドロゲナーゼ２（ＩＤＨ２）阻害剤、例えばエナシデニブ（ＡＧ－２２１）；

－　ＩＤＨ１阻害剤、例えばＡＧ－１２０およびＡＧ－８８１（ＩＤＨ１およびＩＤＨ２）、ＩＤＨ－３０５、ＢＡＹ－１４３６０３２；

－　インターロイキン－３受容体（ＩＬ－３Ｒ）モジュレーター、例えばＳＬ－４０１；

－　アルギニンデイミナーゼ刺激剤、例えばペグアルギミナーゼ（ＡＤＩ－ＰＥＧ－２０）；

－　抗体－薬物コンジュゲート、例えばＭＬＮ０２６４（抗ＧＣＣ、グアニリルシクラーゼＣ）、Ｔ－ＤＭ１（トラスツズマブエムタンシン、Ｋａｄｃｙｃｌａ）、ミラツズマブ－ドキソルビシン（ｈＣＤ７４－ＤＯＸ）、ブレンツキシマブベドチン、ＤＣＤＴ２９８０Ｓ、ポラツズマブベドチン、ＳＧＮ－ＣＤ７０Ａ、ＳＧＮ－ＣＤ１９Ａ、イノツズマブオゾガマイシン、ロルボツズマブメルタンシン、ＳＡＲ３４１９、イサクツズマブゴビテカン（ｉｓａｃｔｕｚｕｍａｂ　ｇｏｖｉｔｅｃａｎ）、エンホルツマブベドチン（ＡＳＧ－２２ＭＥ）、ＡＳＧ－１５ＭＥ、ＤＳ－８２０１（トラスツズマブデルクステカン）、２２５Ａｃ－リンツズマブ、Ｕ３－１４０２、１７７Ｌｕ－テトラキセタン－テツロマ、チソツマブベドチン、アネツマブラブタンシン、ＣＸ－２００９、ＳＡＲ－５６６６５８、Ｗ－０１０１、ポラツズマブベドチン、ＡＢＢＶ－０８５；

－　クローディン－１８阻害剤、例えばクローディキシマブ；

－　β－カテニン阻害剤、例えばＣＷＰ－２９１；

－　抗ＣＤ７３抗体、例えばＭＥＤＩ－９４４７（オレクルマブ）、ＣＰＸ－００６、ＩＰＨ－５３、ＢＭＳ－９８６１７９；

－　ＣＤ７３アンタゴニスト、例えばＡＢ－６８０、ＰＳＢ－１２３７９、ＰＳＢ－１２４４１、ＰＳＢ－１２４２５；
－　ＣＤ３９／ＣＤ７３アンタゴニスト、例えばＰＢＦ－１６６２；
－　ケモカイン受容体２（ＣＣＲ）阻害剤、例えばＰＦ－０４１３６３０９、ＣＣＸ－８７２、ＢＭＳ－８１３１６０（ＣＣＲ２／ＣＣＲ５）；
－　チミジル酸合成酵素阻害剤、例えばＯＮＸ－０８０１；
－　ＡＬＫ／ＲＯＳ１阻害剤、例えばロルラチニブ；
－　タンキラーゼ阻害剤、例えばＧ００７－ＬＫ；
－　Ｍｄｍ２　ｐ５３結合タンパク質阻害剤、例えばＣＭＧ－０９７、ＨＤＭ－２０１；
－　ｃ－ＰＩＭ阻害剤、例えばＰＩＭ４４７；
－　ＢＲＡＦ阻害剤、例えばダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＰＬＸ８３９４；
－　スフィンゴシンキナーゼ－２（ＳＫ２）阻害剤、例えばＹｅｌｉｖａ（登録商標）（ＡＢＣ２９４６４０）；
－　細胞周期阻害剤、例えばセルメチニブ（ＭＥＫ１／２）およびサパシタビン；
－　ＡＫＴ阻害剤、例えばＭＫ－２２０６、イパタセルチブ、アフレセルチブ、ＡＺＤ５３６３、およびＡＲＱ－０９２、カピバセルチブ、トリシリビン；
－　抗ＣＴＬＡ－４（細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質－４）阻害剤、例えばトレメリムマブ、ＡＧＥＮ－１８８４、ＢＭＳ－９８６２１８；
－　ｃ－ＭＥＴ阻害剤、例えばＡＭＧ－３３７、サボリチニブ、チバンチニブ（ＡＲＱ－１９７）、カプマチニブおよびテポチニブ、ＡＢＴ－７００、ＡＧ２１３、ＡＭＧ－２０８、ＪＮＪ－３８８７７６１８（ＯＭＯ－１）、メレスチニブ、ＨＱＰ－８３６１；
－　ｃ－Ｍｅｔ／ＶＥＧＦＲ阻害剤、例えばＢＭＳ－８１７３７８、ＴＡＳ－１１５；
－　ｃ－ＭｅＴ／ＲＯＮ阻害剤、例えばＢＭＳ－７７７６０７；
－　ＢＲＡＦ／ＥＧＦＲ阻害剤、例えばＢＧＢ－２８３；
－　ｂｃｒ／ａｂｌ阻害剤、例えばレバスチニブおよびアシミニブ；
－　ＭＮＫ１／ＭＮＫ２阻害剤、例えばｅＦＴ－５０８；
－　ｍＴＯＲ阻害剤／シトクロムＰ４５０　３Ａ４刺激剤、例えばＴＹＭＥ－８８；
－　リシン特異的デメチラーゼ－１（ＬＳＤ１）阻害剤、例えばＣＣ－９００１１；
－　汎ＲＡＦ阻害剤、例えばＬＹ３００９１２０、ＬＸＨ２５４、ＴＡＫ－５８０；
－　Ｒａｆ／ＭＥＫ阻害剤、例えばＲＧ７３０４；
－　ＣＳＦ１Ｒ／ＫＩＴおよびＦＬＴ３阻害剤、例えばペキシダルチニブ（ＰＬＸ３３９７）；
－　キナーゼ阻害剤、例えばバンデタニブ；
－　Ｅセレクチンアンタゴニスト、例えばＧＭＩ－１２７１；
－　分化誘導剤、例えばトレチノイン；
－　上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、例えばオシメルチニブ（ＡＺＤ－９２９１）；
－　トポイソメラーゼ阻害剤、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニポシド、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、イリノテカン、ミトキサントロン、ピキサントロン、ソブゾキサン、トポテカン、イリノテカン、ＭＭ－３９８（リポソーム型イリノテカン）、ボサロキシンおよびＧＰＸ－１５０、アルドキソルビシン、ＡＲ－６７、マベレルチニブ、ＡＳＴ－２８１８、アビチニブ（ＡＣＥＡ－００１０）、イロフルベン（ＭＧＩ－１１４）；
－　コルチコステロイド、例えばコルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニゾロン；
－　成長因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤；
－　ヌクレオシドアナログ、例えばＤＦＰ－１０９１７；
－　Ａｘｌ阻害剤、例えばＢＧＢ－３２４（ベムセンチニブ）、ＳＬＣ－０２１１；
－　ＢＥＴ阻害剤、例えばＩＮＣＢ－０５４３２９、ＩＮＣＢ０５７６４３、ＴＥＮ－０

１０、ＡＺＤ－５１５３、ＡＢＴ－７６７、ＢＭＳ－９８６１５８、ＣＣ－９００１０、ＧＳＫ５２５７６２（モリブレシブ）、ＮＨＷＤ－８７０、ＯＤＭ－２０７、ＧＳＫ－２８２０１５１、ＧＳＫ－１２１０１５１Ａ、ＺＢＣ２４６、ＺＢＣ２６０、ＺＥＮ３６９４、ＦＴ－１１０１、ＲＧ－６１４６、ＣＣ－９００１０、ミベブレシブ、ＢＩ－８９４９９９、ＰＬＸ－２８５３、ＰＬＸ－５１１０７、ＣＰＩ－０６１０、ＧＳ－５８２９；

－　ＰＡＲＰ阻害剤、例えばオラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、ＡＢＴ－７６７、ＢＧＢ－２９０；

－　プロテアソーム阻害剤、例えばイキサゾミブ、カルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標））、マリゾミブ；

－　グルタミナーゼ阻害剤、例えばＣＢ－８３９；

－　ワクチン、例えばペプチドワクチンＴＧ－０１（ＲＡＳ）、ＧＡＬＥ－３０１、ＧＡＬＥ－３０２、ネリペピムト－ｓ、ＳｕｒＶａｘＭ、ＤＳＰ－７８８８、ＴＰＩＶ－２００、ＰＶＸ－４１０、ＶＸＬ－１００、ＤＰＸ－Ｅ７、ＩＳＡ－１０１、６ＭＨＰ、ＯＳＥ－２１０１、ガリンペピムト－Ｓ、ＳＶＮ５３－６７／Ｍ５７－ＫＬＨ、ＩＭＵ－１３１；細菌ベクターワクチン、例えばＣＲＳ－２０７／ＧＶＡＸ、アキサリモゲンフィロリスバック（ＡＤＸＳ１１－００１）；アデノウイルスベクターワクチン、例えばナドファラゲンフィラデノベック；自家Ｇｐ９６ワクチン；樹状細胞ワクチン、例えばＣＶａｃｔｍ、スタプルデンセル－Ｔ、エルトラプルデンセル－Ｔ、ＳＬ－７０１、ＢＳＫ０１ＴＭ、ロカプルデンセル－Ｔ（ＡＧＳ－００３）、ＤＣＶＡＣ、ＣＶａｃ（商標）、スタプルデンセル－Ｔ、エルトラプルデンセル－Ｔ、ＳＬ－７０１、ＢＳＫ０１（商標）、ＡＤＸＳ３１－１４２；腫瘍溶解性ワクチン、例えばタリモジーンラハーパレプベック、ペキサスチモジーンデバシレプベック、ＧＬ－ＯＮＣ１、ＭＧ１－ＭＡ３、パルボウイルスＨ－１、ＰｒｏｓｔＡｔａｋ、エナデノツシレブ、ＭＧ１ＭＡ３、ＡＳＮ－００２（ＴＧ－１０４２）；治療用ワクチン、例えばＣＶＡＣ－３０１、ＣＭＰ－００１、ＰＦ－０６７５３５１２、ＶＢＩ－１９０１、ＴＧ－４０１０、ＰｒｏｓｃａＶａｘ（商標）；腫瘍細胞ワクチン、例えばＶｉｇｉｌ（登録商標）（ＩＮＤ－１４２０５）、Ｏｎｃｏｑｕｅｓｔ－Ｌワクチン；生弱毒化、組換え、血清型１ポリオウイルスワクチン、例えばＰＶＳ－ＲＩＰＯ；アダグロキサドシモレニン；ＭＥＤＩ－０４５７；ＤＰＶ－００１　腫瘍由来、オートファゴソーム濃縮がんワクチン；ＲＮＡワクチン、例えばＣＶ－９２０９、ＬＶ－３０５；ＤＮＡワクチン、例えばＭＥＤＩ－０４５７、ＭＶＩ－８１６、ＩＮＯ－５４０１；ｐ５３を発現する改変ワクシニアウイルスアンカラワクチン、例えばＭＶＡ－ｐ５３；ＤＰＸ－Ｓｕｒｖｉｖａｃ；ＢｒｉａＶａｘ（商標）；ＧＩ－６３０１；ＧＩ－６２０７；ＧＩ－４０００；

－　抗ＤＬＬ４（デルタ様リガンド４）抗体、例えばデムシズマブ；

－　ＳＴＡＴ－３阻害剤、例えばナパブカシン（ＢＢＩ－６０８）；

－　ＡＴＰアーゼｐ９７阻害剤、例えばＣＢ－５０８３；

－　スムーズンド（ＳＭＯ）受容体阻害剤、例えばＯｄｏｍｚｏ（登録商標）（ソニデギブ、以前はＬＤＥ－２２５）、ＬＥＱ５０６、ビスモデギブ（ＧＤＣ－０４４９）、ＢＭＳ－８３３９２３、グラスデギブ（ＰＦ－０４４４９９１３）、ＬＹ２９４０６８０およびイトラコナゾール；

－　インターフェロンアルファリガンドモジュレーター、例えばインターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－２ａバイオシミラー（Ｂｉｏｇｅｎｏｍｉｃｓ）、ロペグインターフェロン（ｒｏｐｅｇｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ）アルファ－２ｂ（ＡＯＰ－２０１４、Ｐ－１１０１、ＰＥＧ　ＩＦＮアルファ－２ｂ）、Ｍｕｌｔｉｆｅｒｏｎ（Ａｌｆａｎａｔｉｖｅ、Ｖｉｒａｇｅｎ）、インターフェロンアルファ１ｂ、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（Ｃａｎｆｅｒｏｎ、Ｒｏ－２５－３０３６）、インターフェロンアルファ－２ａ後発生物製剤（ｆｏｌｌｏｗ－ｏｎ　ｂｉｏｌｏｇｉｃ）（Ｂｉｏｓｉｄｕｓ）（Ｉｎｍｕｔａｇ、Ｉｎｔｅｒ　２Ａ）、インターフェロンアルファ－２ｂ後発生物製剤（Ｂｉｏｓｉｄｕｓ－Ｂｉｏｆｅｒｏｎ、Ｃｉｔｏｐｈｅｒｏｎ、Ｇａｎａｐａｒ、Ｂｅｉｊｉｎｇ　Ｋａｗｉｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ－Ｋａｆｅｒｏｎ）、Ａｌｆａｆｅｒｏｎｅ、ペ

グ化インターフェロンアルファ－１ｂ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ後発生物製剤（Ａｍｅｇａ）、組換え型ヒトインターフェロンアルファ－１ｂ、組換え型ヒトインターフェロンアルファ－２ａ、組換え型ヒトインターフェロンアルファ－２ｂ、ベルツズマブ－ＩＦＮアルファ２ｂコンジュゲート、Ｄｙｎａｖａｘ（ＳＤ－１０１）およびインターフェロンアルファ－ｎ１（Ｈｕｍｏｆｅｒｏｎ、ＳＭ－１０５００、Ｓｕｍｉｆｅｒｏｎ）；

－ インターフェロンガンマリガンドモジュレーター、例えばインターフェロンガンマ（ＯＨ－６０００、Ｏｇａｍｍａ１００）；

－ ＩＬ－６受容体モジュレーター、例えばトシリズマブ、シルツキシマブ、ＡＳ－１０１（ＣＢ－０６－０２、ＩＶＸ－Ｑ－１０１）；

－ テロメラーゼモジュレーター、例えばテルトモチド（ｔｅｒｔｏｍｏｔｉｄｅ）（ＧＶ－１００１、ＨＲ－２８０２、Ｒｉａｖａｘ）およびイメテルスタット（ＧＲＮ－１６３、ＪＮＪ－６３９３５９３７）；

－ ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばテモゾロミド（ＣＣＲＧ－８１０４５）、デシタビン、グアデシタビン（Ｓ－１１０、ＳＧＩ－１１０）、ＫＲＸ－０４０２、ＲＸ－３１１７、ＲＲｘ－００１およびアザシチジン；

－ ＤＮＡジャイレース阻害剤、例えばピクサントロンおよびソブゾキサン；

－ Ｂｃｌ－２ファミリータンパク質阻害剤、例えばＡＢＴ－２６３、ベネトクラクス（ＡＢＴ－１９９）、ＡＢＴ－７３７およびＡＴ－１０１；

－ ノッチ阻害剤、例えばＬＹ３０３９４７８（クレニガセスタット）、タレクスツマブ（ｔａｒｅｘｔｕｍａｂ）（抗ノッチ２／３）、ＢＭＳ－９０６０２４；

－ 抗ミオスタチン阻害剤、例えばランドグロズマブ（ｌａｎｄｏｇｒｏｚｕｍａｂ）；

－ ヒアルロニダーゼ刺激剤、例えばＰＥＧＰＨ－２０；

－ Ｗｎｔ経路阻害剤、例えばＳＭ－０４７５５、ＰＲＩ－７２４、ＷＮＴ－９７４；

－ ガンマ－セクレターゼ阻害剤、例えばＰＦ－０３０８４０１４、ＭＫ－０７５２、ＲＯ－４９２９０９７；

－ Ｇｒｂ－２（成長因子受容体結合タンパク質－２）阻害剤、例えばＢＰ１００１；

－ ＴＲＡＩＬ経路誘導化合物、例えばＯＮＣ２０１、ＡＢＢＶ－６２１；

－ 接着斑キナーゼ阻害剤、例えばＶＳ－４７１８、デファクチニブ（ｄｅｆａｃｔｉｎｉｂ）、ＧＳＫ２２５６０９８；

－ ヘッジホッグ阻害剤、例えばサリデギブ（ｓａｒｉｄｅｇｉｂ）、ソニデギブ（ＬＤＥ２２５）、グラスデギブおよびビスモデギブ；

－ オーロラキナーゼ阻害剤、例えばアリセルチブ（ＭＬＮ－８２３７）、およびＡＺＤ－２８１１、ＡＭＧ－９００、バラセルチブ、ＥＮＭＤ－２０７６；

－ ＨＳＰＢ１モジュレーター（熱ショックタンパク質２７、ＨＳＰ２７）、例えばブリブジン、アパトルセン；

－ ＡＴＲ阻害剤、例えばＢＡＹ－９３７、ＡＺＤ６７３８、ＡＺＤ６７８３、ＶＸ－８０３、ＶＸ－９７０（ベルゾセルチブ）およびＶＸ－９７０；

－ ｍＴＯＲ阻害剤、例えばサパニセルチブおよびビスツセルチブ（ＡＺＤ２０１４）、ＭＥ－３４４；

－ ｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えばゲダトリシブ、ＧＳＫ２１４１７９５、オミパリシブ、ＲＧ６１１４；

－ Ｈｓｐ９０阻害剤、例えばＡＵＹ９２２、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）、ＳＮＸ－２１１２、ＳＮＸ５４２２；

－ マウス二重微小染色体（ｍｄｍ２）がん遺伝子阻害剤、例えばＤＳ－３０３２ｂ、ＲＧ７７７５、ＡＭＧ－２３２、ＨＤＭ２０１およびイダサヌトリン（ＲＧ７３８８）；

－ ＣＤ１３７アゴニスト、例えばウレルマブ、ウトミルマブ（ＰＦ－０５０８２５６６）；

－ ＳＴＩＮＧアゴニスト、例えばＡＤＵ－Ｓ１００（ＭＩＷ－８１５）、ＳＢ－１１２８５、ＭＫ－１４５４、ＳＲ－８２９１、ＡｄＶＣＡ０８４８、ＧＳＫ－５３２、ＳＹＮ

－ＳＴＩＮＧ、ＭＳＡ－１、ＳＲ－８２９１；
－　ＦＧＦＲ阻害剤、例えばＦＧＦ－４０１、ＩＮＣＢ－０５４８２８、ＢＡＹ－１１６３８７７、ＡＺＤ４５４７、ＪＮＪ－４２７５６４９３、ＬＹ２８７４４５５、Ｄｅｂｉｏ－１３４７；
－　脂肪酸合成酵素（ＦＡＳＮ）阻害剤、例えばＴＶＢ－２６４０；
－　抗ＫＩＲモノクローナル抗体、例えばリリルマブ（ＩＰＨ－２１０２）、ＩＰＨ－４１０２；
－　抗原ＣＤ１９阻害剤、例えばＭＯＲ２０８、ＭＥＤＩ－５５１、ＡＦＭ－１１、イネビリズマブ；
－　ＣＤ４４結合剤、例えばＡ６；
－　タンパク質ホスファターゼ２Ａ（ＰＰ２Ａ）阻害剤、例えばＬＢ－１００；
－　ＣＹＰ１７阻害剤、例えばセビテロネル（ＶＴ－４６４）、ＡＳＮ－００１、ＯＤＭ－２０４、ＣＦＧ９２０、アビラテロン酢酸エステル；
－　ＲＸＲアゴニスト、例えばＩＲＸ４２０４；
－　ヘッジホッグ／スムーズンド（ｈｈ／Ｓｍｏ）アンタゴニスト、例えばタラデギブ、パチデギブ；
－　補体Ｃ３モジュレーター、例えばＩｍｐｒｉｍｅ　ＰＧＧ；
－　ＩＬ－１５アゴニスト、例えばＡＬＴ－８０３、ＮＫＴＲ－２５５およびｈｅｔＩＬ－１５；
－　ＥＺＨ２（ｚｅｓｔｅ相同体２のエンハンサー）阻害剤、例えばタゼメトスタット、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ－２８１６１２６；
－　腫瘍溶解性ウイルス、例えばペラレオレップ、ＣＧ－００７０、ＭＶ－ＮＩＳ療法、ＨＳＶ－１７１６、ＤＳ－１６４７、ＶＣＮ－０１、ＯＮＣＯＳ－１０２、ＴＢＩ－１４０１、タサデノツレブ（ＤＮＸ－２４０１）、ボシマジンアミレトロレプベク、ＲＰ－１、ＣＶＡ２１、Ｃｅｌｙｖｉｒ、ＬＯＡｄ－７０３、ＯＢＰ－３０１；
－　ＤＯＴ１Ｌ（ヒストンメチルトランスフェラーゼ）阻害剤、例えばピノメトスタット（ＥＰＺ－５６７６）；
－　毒素、例えばコレラ毒素、リシン、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｓｉｓアデニル酸シクラーゼ毒素、ジフテリア毒素およびカスパーゼ活性化剤；
－　ＤＮＡプラスミド、例えばＢＣ－８１９；
－　ＰＬＫ１、２および３のＰＬＫ阻害剤、例えばボラセルチブ（ＰＬＫ１）；
－　ＷＥＥ１阻害剤、例えばＡＺＤ１７７５（アダボセルチブ）；
－　Ｒｈｏキナーゼ（ＲＯＣＫ）阻害剤、例えばＡＴ１３１４８、ＫＤ０２５；
－　ＥＲＫ阻害剤、例えばＧＤＣ－０９９４、ＬＹ３２１４９９６、ＭＫ－８３５３；
－　ＩＡＰ阻害剤、例えばＡＳＴＸ６６０、デビオ－１１４３、ビリナパント、ＡＰＧ－１３８７、ＬＣＬ－１６１；
－　ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、例えばルルビネクテジン（ＰＭ－１１８３）、ＣＸ－５４６１；
－　チューブリン阻害剤、例えばＰＭ－１８４、ＢＡＬ－１０１５５３（リサバンブリン）、およびＯＸＩ－４５０３、フルオラパシン（ＡＣ－００００１）、プリナブリン；
－　ｔｏｌｌ様受容体４（ＴＬ４）アゴニスト、例えばＧ１００、ＧＳＫ１７９５０９１およびＰＥＰＡ－１０；
－　伸長因子１アルファ２阻害剤、例えばプリチデプシン；
－　ＣＤ９５阻害剤、例えばＡＰＧ－１０１、ＡＰＯ－０１０、アスネルセプト；
－　ＷＴ１阻害剤、例えばＤＳＰ－７８８８；
－　スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）阻害剤、例えばＨ３Ｂ－８８００；
－　ＰＤＧＦＲアルファ／ＫＩＴ変異特異的阻害剤、例えばＢＬＵ－２８５；
－　ＳＨＰ－２阻害剤、例えばＴＮＯ１５５（ＳＨＰ－０９９）、ＲＭＣ－４５５０；な

らびに－ レチノイドＺ受容体ガンマ（ＲＯＲγ）アゴニスト、例えばＬＹＣ－５５７１６；

【０３２１】

一部の実施形態では、過剰増殖性疾患またはがんを有するまたは有するリスクがあるヒトまたは動物において過剰増殖性疾患またはがんを処置または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の１種または複数種（例えば、１種、２種、３種、１もしくは２種、または１～３種）のアポトーシスシグナル調節キナーゼ（ＡＳＫ）阻害剤；ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤；分化抗原群４７（ＣＤ４７）阻害剤；サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）阻害剤；ジスコイジンドメイン受容体（ＤＤＲ）阻害剤；ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤；インドールアミン－ピロール－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）阻害剤；ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤；リシルオキシダーゼ様タンパク質（ＬＯＸＬ）阻害剤；マトリクスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）阻害剤；マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤；ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤；脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）阻害剤；ｔｏｌｌ様受容体８（ＴＬＲ８）阻害剤；ｔｏｌｌ様受容体９（ＴＬＲ９）阻害剤；チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される追加の治療剤もしくはその薬学的に許容される塩と組み合わせて、ヒトまたは動物に投与するステップを含む方法が本明細書で提供される。非限定的な例としては、以下が挙げられる：

－ アポトーシスシグナル調節キナーゼ（ＡＳＫ）阻害剤：ＡＳＫ阻害剤としてＡＳＫ１阻害剤が挙げられる。ＡＳＫ１阻害剤の例としては、国際公開第２０１１／００８７０９号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）および国際公開第２０１３／１１２７４１号（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない；

－ ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤：ＢＴＫ阻害剤の例としては、（Ｓ）－６－アミノ－９－（１－（ブタ－２－イノイル）ピロリジン－３－イル）－７－（４－フェノキシフェニル）－７Ｈ－プリン－８（９Ｈ）－オン、アカラブルチニブ（ＡＣＰ－１９６）、ＢＧＢ－３１１１、ＣＢ９８８、ＨＭ７１２２４、イブルチニブ、Ｍ－２９５１（エボブルチニブ）、Ｍ７５８３、チラブルチニブ（ＯＮＯ－４０５９）、ＰＲＮ－１００８、スペブルチニブ（ＣＣ－２９２）、ＴＡＫ－０２０、ベカブルチニブ、ＡＲＱ－５３１、ＳＨＲ－１４５９、ＤＴＲＭＷＸＨＳ－１２、ＴＡＳ－５３１５が挙げられるが、これらに限定されない；

－ 分化抗原群４７（ＣＤ４７）阻害剤：ＣＤ４７阻害剤の例としては、抗ＣＤ４７ ｍＡｂ（Ｖｘ－１００４）、抗ヒトＣＤ４７ ｍＡｂ（ＣＮＴＯ－７１０８）、ＣＣ－９００２、ＣＣ－９０００２－ＳＴ－００１、ヒト化抗ＣＤ４７抗体（Ｈｕ５Ｆ９－Ｇ４）、ＮＩ－１７０１、ＮＩ－１８０１、ＲＣＴ－１９３８およびＴＴＩ－６２１が挙げられるが、これらに限定されない；

－ サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）阻害剤：ＣＤＫ阻害剤として、ＣＤＫ１、２、３、４、６、７および９の阻害剤、例えばアベマシクリブ、アルボシジブ（ａｌｖｏｃｉｄｉｂ）（ＨＭＲ－１２７５、フラボピリドール）、ＡＴ－７５１９、ジナシクリブ、イブランス、ＦＬＸ－９２５、ＬＥＥ００１、パルボシクリブ、リボシクリブ、リゴセルチブ、セリネクサー、ＵＣＮ－０１、ＳＹ１３６５、ＣＴ－７００１、ＳＹ－１３６５、Ｇ１Ｔ３８、ミルシクリブ、トリラシクリブおよびＴＧ－０２が挙げられる；

－ ジスコイジンドメイン受容体（ＤＤＲ）阻害剤：ＤＤＲ阻害剤として、ＤＤＲ１および／またはＤＤＲ２の阻害剤が挙げられる。ＤＤＲ阻害剤の例として、ＷＯ２０１４／０４７６２４（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、米国特許出願公開第２００９－０１４２３４５号（武田薬品工業）、米国特許出願公開第２０１１－０２８７０１１号（Ｏｎｃｏｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＷＯ２０１３／０２７８０２（中外製薬）およびＷＯ２０１３／０３４９３３（Ｉｍｐｅｒｉａｌ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎｓ）に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない；－ ヒストンデアセチラー

ゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤：ＨＤＡＣ阻害剤の例として、アベキシノスタット、ＡＣＹ－２４１、ＡＲ－４２、ＢＥＢＴ－９０８、ベリノスタット、ＣＫＤ－５８１、ＣＳ－０５５（ＨＢＩ－８０００）、ＣＵＤＣ－９０７（フィメピノスタット）、エンチノスタット、ギビノスタット、モセチノスタット、パノビノスタット、プラシノスタット、キシノスタット（ＪＮＪ－２６４８１５８５）、レスミノスタット、リコリノスタット、ＳＨＰ－１４１、バルプロ酸（ＶＡＬ－００１）、ボリノスタット、チノスタムスチン、レメチノスタット、エンチノスタットが挙げられるが、これらに限定されない；

－ インドールアミン－ピロール－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）阻害剤：ＩＤＯ１阻害剤の例としては、ＢＬＶ－０８０１、エパカドスタット、Ｆ－００１２８７、ＧＢＶ－１０１２、ＧＢＶ－１０２８、ＧＤＣ－０９１９、インドキシモド、ＮＫＴＲ－２１８、ＮＬＧ－９１９ベースのワクチン、ＰＦ－０６８４０００３、ピラノナフトキノン誘導体（ＳＮ－３５８３７）、レスミノスタット、ＳＢＬＫ－２００８０２、ＢＭＳ－９８６２０５およびｓｈＩＤＯ－ＳＴ、ＥＯＳ－２００２７１、ＫＨＫ－２４５５、ＬＹ－３３８１９１６が挙げられるが、これらに限定されない；

－ ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤：ＪＡＫ阻害剤は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２および／またはＪＡＫ３を阻害する。ＪＡＫ阻害剤の例として、ＡＴ９２８３、ＡＺＤ１４８０、バリシチニブ、ＢＭＳ－９１１５４３、フェドラチニブ（ｆｅｄｒａｔｉｎｉｂ）、フィルゴチニブ（ｆｉｌｇｏｔｉｎｉｂ）（ＧＬＰＧ０６３４）、ガンドチニブ（ｇａｎｄｏｔｉｎｉｂ）（ＬＹ２７８４５４４）、ＩＮＣＢ０３９１１０（イタシチニブ）、レスタウルチニブ、モメロチニブ（ｍｏｍｅｌｏｔｉｎｉｂ）（ＣＹＴ０３８７）、ＮＳ－０１８、パクリチニブ（ｐａｃｒｉｔｉｎｉｂ）（ＳＢ１５１８）、ペフィシチニブ（ｐｅｆｉｃｉｔｉｎｉｂ）（ＡＳＰ０１５Ｋ）、ルキソリチニブ、トファシチニブ（以前はタソシチイブ（ｔａｓｏｃｉｔｉｎｉｂ））、ＩＮＣＢ０５２７９３およびＸＬ０１９が挙げられるが、これらに限定されない；

－ リシルオキシダーゼ様タンパク質（ＬＯＸＬ）阻害剤：ＬＯＸＬ阻害剤として、ＬＯＸＬ１、ＬＯＸＬ２、ＬＯＸＬ３、ＬＯＸＬ４および／またはＬＯＸＬ５の阻害剤が挙げられる。ＬＯＸＬ阻害剤の例として、ＷＯ２００９／０１７８３３（Ａｒｒｅｓｔｏ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）に記載されている抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ＬＯＸＬ２阻害剤の例として、ＷＯ２００９／０１７８３３（Ａｒｒｅｓｔｏ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＷＯ２００９／０３５７９１（Ａｒｒｅｓｔｏ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）およびＷＯ２０１１／０９７５１３（Ｇｉｌｅａｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ）に記載されている抗体が挙げられるが、これらに限定されない；

－ マトリクスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）阻害剤：ＭＭＰ阻害剤としてＭＭＰ１～１０の阻害剤が挙げられる。ＭＭＰ９阻害剤の例として、マリマスタット（ＢＢ－２５１６）、シペマスタット（ｃｉｐｅｍａｓｔａｔ）（Ｒｏ３２－３５５５）、ＧＳ－５７４５（アンデカリキシマブ）およびＷＯ２０１２／０２７７２１（Ｇｉｌｅａｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ）に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない；

－ マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤：ＭＥＫ阻害剤として、アントロキノノール（ａｎｔｒｏｑｕｉｎｏｎｏｌ）、ビニメチニブ（ｂｉｎｉｍｅｔｉｎｉｂ）、コビメチニブ（ＧＤＣ－０９７３、ＸＬ－５１８）、ＭＴ－１４４、セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）、ソラフェニブ、トラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）、ウプロセルチブ（ｕｐｒｏｓｅｒｔｉｂ）＋トラメチニブ、ＰＤ－０３２５９０１、ピマセルチブ、ＬＴＴ４６２、ＡＳ７０３９８８、ＣＣ－９０００３、レファメチニブが挙げられる；

－ ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤：ＰＩ３Ｋ阻害剤として、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋαおよび／または汎－ＰＩ３Ｋの阻害剤が挙げられる。ＰＩ３Ｋ阻害剤の例として、ＡＣＰ－３１９、ＡＥＺＡ－１２９、ＡＭＧ－３１９、ＡＳ２５２４２４、ＡＺＤ８１８６、ＢＡＹ１０８２４３９１、ＢＥＺ２３５、ブパルリシブ（ＢＫＭ１２０）、ＢＹＬ７１９（アルペリシブ）、ＣＨ５１３２７９９、コパンリシブ（ｃｏｐａｎｌｉｓｉｂ）（ＢＡＹ８０－６９４６）、デュベリシブ、ＧＤＣ－００３２、ＧＤＣ－００７７、ＧＤＣ－０９４１、ＧＤＣ－０９８０、ＧＳＫ

２６３６７７１、ＧＳＫ２２６９５５７、イデラリシブ（Ｚｙｄｅｌｉｇ（登録商標））、ＩＮＣＢ５０４６５、ＩＰＩ－１４５、ＩＰＩ－４４３、ＩＰＩ－５４９、ＫＡＲ４１４１、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３０２３４１４、ＭＬＮ１１１７、ＯＸＹ１１１Ａ、ＰＡ７９９、ＰＸ－８６６、ＲＧ７６０４、リゴセルチブ、ＲＰ５０９０、ＲＰ６５３０、ＳＲＸ３１７７、タセリシブ（ｔａｓｅｌｉｓｉｂ）、ＴＧ１００１１５、ＴＧＲ－１２０２（ウムブラリシブ）、ＴＧＸ２２１、ＷＸ－０３７、Ｘ－３３９、Ｘ－４１４、ＸＬ１４７（ＳＡＲ２４５４０８）、ＸＬ４９９、ＸＬ７５６、ワートマニン、ＺＳＴＫ４７４、およびＷＯ２００５／１１３５５６（ＩＣＯＳ）、ＷＯ２０１３／０５２６９９（Ｇｉｌｅａｄ　Ｃａｌｉｓｔｏｇａ）、ＷＯ２０１３／１１６５６２（Ｇｉｌｅａｄ　Ｃａｌｉｓｔｏｇａ）、ＷＯ２０１４／１００７６５（Ｇｉｌｅａｄ　Ｃａｌｉｓｔｏｇａ）、ＷＯ２０１４／１００７６７（Ｇｉｌｅａｄ　Ｃａｌｉｓｔｏｇａ）およびＷＯ２０１４／２０１４０９（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に記載されている化合物が挙げられるが、これらに限定されない；

－　脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）阻害剤：ＳＹＫ阻害剤の例として、６－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－アミン、ＢＡＹ－６１－３６０６、セルデュラチニブ（ｃｅｒｄｕｌａｔｉｎｉｂ）（ＰＲＴ－０６２６０７）、エントスプレチニブ（ｅｎｔｏｓｐｌｅｔｉｎｉｂ）、ホスタマチニブ（ｆｏｓｔａｍａｔｉｎｉｂ）（Ｒ７８８）、ＨＭＰＬ－５２３、ＮＶＰ－ＱＡＢ２０５ＡＡ、Ｒ１１２、Ｒ３４３、タマチニブ（ｔａｍａｔｉｎｉｂ）（Ｒ４０６）および米国特許第８４５０３２１号（Ｇｉｌｅａｄ　Ｃｏｎｎｅｃｔｉｃｕｔ）に記載されているものおよび米国特許出願公開第２０１５／０１７５６１６号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない；

－　ｔｏｌｌ様受容体８（ＴＬＲ８）阻害剤：ＴＬＲ８阻害剤の例としては、Ｅ－６８８７、ＩＭＯ－４２００、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－９２００、ＭＣＴ－４６５、ＭＥＤＩ－９１９７、モトリモド、レシキモド、ＶＴＸ－１４６３およびＶＴＸ－７６３が挙げられるが、これらに限定されない；

－　ｔｏｌｌ様受容体９（ＴＬＲ９）阻害剤：ＴＬＲ９阻害剤の例としては、ＡＳＴ－００８、ＩＭＯ－２０５５、ＩＭＯ－２１２５、レフィトリモド、リテニモド、ＭＧＮ－１６０１およびＰＵＬ－０４２が挙げられるが、これらに限定されない；ならびに

－　チロシン－キナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）：ＴＫＩは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）ならびに線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）および血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）のための受容体を標的とし得る。ＴＫＩの例として、アファチニブ、ＡＲＱ－０８７（デラザンチニブ）、ａｓｐ５８７８、ＡＺＤ３７５９、ＡＺＤ４５４７、ボスチニブ、ブリガチニブ（ｂｒｉｇａｔｉｎｉｂ）、カボザンチニブ、セジラニブ、クレノラニブ（ｃｒｅｎｏｌａｎｉｂ）、ダコミチニブ、ダサチニブ、ドビチニブ、Ｅ－６２０１、エルダフィチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ギルテリチニブ（ＡＳＰ－２２１５）、ＦＰ－１０３９、ＨＭ６１７１３、イコチニブ（ｉｃｏｔｉｎｉｂ）、イマチニブ、ＫＸ２－３９１（Ｓｒｃ）、ラパチニブ、レスタウルチニブ、レンバチニブ、ミドスタウリン、ニンテダニブ、ＯＤＭ－２０３、オシメルチニブ（ＡＺＤ－９２９１）、ポナチニブ、ポジオチニブ（ｐｏｚｉｏｔｉｎｉｂ）、キザルチニブ（ｑｕｉｚａｒｔｉｎｉｂ）、ラドチニブ（ｒａｄｏｔｉｎｉｂ）、ロシレチニブ、スルファチニブ（ＨＭＰＬ－０１２）、スニチニブ、チボアニブ（ｔｉｖｏａｎｉｂ）、およびＴＨ－４００、ＭＥＤＩ－５７５（抗ＰＤＧＦＲ抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２２】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」または「化学療法の」（または化学療法剤による処置の場合、「化学療法」）は、がんの処置に有用な任意の非タンパク質性（すなわち、非ペプチド性）化学化合物を包含することを意図している。化学療法剤の例として、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾデパ、カルボコン、メツレデパおよびウレデパ；アルト

レタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミン（ｔｒｉｍｅｍｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅ）；アセトゲニン、特にブラタシンおよびブラタシノン；合成類似体トポテカンを含むカンプトセシン；ブリオスタチン、カリスタチン；そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビセレシン合成類似体を含むＣＣ－１０６５；クリプトフィシン、特にクリプトフィシン１およびクリプトフィシン８；ドラスタチン；合成類似体ＫＷ－２１８９およびＣＢＩ－ＴＭＩを含むデュオカルマイシン；エリュテロビン；５－アザシチジン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、グルフォスファミド、エボホスファミド、ベンダムスチン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミドおよびウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォレムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン；抗生物質、例えばエンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマＩＩおよびカリケアマイシンｐｈｉＩ１）、ジネマイシンＡを含むジネマイシン、ビスホスホネート、例えばクロドロネート、エスペラミシン、ネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア（ｃｈｒｏｍｏｍｏｐｈｏｒｅ）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン（ｃａｒｒｎｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシンおよびデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチンおよびゾルビシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキセートおよび５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸類似体、例えばデモプテリン、メトトレキセート、プテロプテリンおよびトリメトレキセート；プリン類似体、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリンおよびチオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビンおよびフロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタンおよびテストラクトン；抗副腎剤（ａｎｔｉ－ａｄｒｅｎａｌ）、例えばアミノグルテチミド、ミトタンおよびトリロスタン；葉酸補充剤（ｆｏｌｉｃ ａｃｉｄ ｒｅｐｌｉｎｉｓｈｅｒ）、例えばフォリン酸（ｆｒｏｌｉｎｉｃ ａｃｉｄ）；放射線治療剤、例えばラジウム－２２３；トリコテセン、特にＴ－２トキシン、ベラキュリンＡ、ロリジンＡおよびアングイジン；タキソイド、例えばパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））、アブラキサン、ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））、カバジタキセル、ＢＩＮＤ－０１４、テセタキセル；白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン、ＮＣ－６００４ナノプラチン（ｎａｎｏｐｌａｔｉｎ）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ヘストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジコン；エルホルムチン（ｅｌｆｏｒｍｔｈｉｎｅ）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロイコボリン；ロニダミン；マイタンシノイド、例えばマイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；フルオロピリミジン；フォリン酸；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；多糖－Ｋ（ＰＳＫ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピ

ロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トラベクテジン、トリアジクオン；２，２’，２”－トリクロロトリエミルアミン（ｔｒｉｃＵｏｒｏｔｒｉｅｍｙｌａｍｉｎｅ）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ（ｔｈｉｏｐｅｔａ）；クロラムブシル；ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン（ｍｉｔｒｏｘａｎｔｒｏｎｅ）；バンクリスチン；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ（ｘｅｏｌｏｄａ）；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＦＭＯ）；レチノイド、例えばレチノイン酸；カペシタビン；ＮＵＣ－１０３１；ＦＯＬＦＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリンおよびイリノテカン）；および上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２３】

また、「化学療法剤」の定義に含まれるのは、抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）、酵素アロマターゼの阻害剤、抗アンドロゲン、および腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害する上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体である。

【０３２４】

抗ホルモン剤

抗エストロゲンおよびＳＥＲＭの例として、例えばタモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（商標）を含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（ｔｒｉｏｘｉｆｅｎｅ）、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストンおよびトレミフェン（ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標））が挙げられる。

【０３２５】

酵素アロマターゼの阻害剤は、副腎におけるエストロゲン産生を制御する。例として、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール（ＭＥＧＡＣＥ（登録商標））、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール（ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標））、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標））およびアナストロゾール（ＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標））が挙げられる。

【０３２６】

抗アンドロゲンの例として、アパルタミド、アビラテロン、エンザルタミド、フルタミド、ガレテロン、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、ＯＤＭ－２０１、ＡＰＣ－１００、ＯＤＭ－２０４が挙げられる。

【０３２７】

プロゲステロン受容体アンタゴニストの例として、オナプリストンが挙げられる。

【０３２８】

抗血管新生剤

抗血管新生剤としては、レチノイド酸およびその誘導体、２－メトキシエストラジオール、ＡＮＧＩＯＳＴＡＴＩＮ（登録商標）、ＥＮＤＯＳＴＡＴＩＮ（登録商標）、レゴラフェニブ、ネクパラニブ、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ－１の組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ－２の組織阻害剤、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－１、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤（ｉｎｂｉｂｉｔｏｒ）－２、軟骨由来阻害剤、パクリタキセル（ｎａｂ－パクリタキセル）、血小板因子４、硫酸プロタミン（クルペイン）、硫酸化キチン誘導体（ズワイガニ（ｑｕｅｅｎ　ｃｒａｂ）の殻から調製される）、硫酸化多糖ペプチドグリカン複合体（ｓｐ－ｐｇ）、スタウロスポリン、プロリン類似体を含むマトリックス代謝のモジュレーター、例えばｌ－アゼチジン－２－カルボン酸（ＬＡＣＡ）、ｃｉｓヒドロキシプロリン、ｄ，Ｉ－３，４－デヒドロプロリン、チアプロリン、α，α’－ジピリジル、ベータ－アミノプロピオニトリルフマレート、４－プロピル－

５－（４－ピリジニル）－２（３ｈ）－オキサゾロン、メトトレキセート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、２マクログロブリン血清、メタロプロテイナーゼ－３のニワトリ阻害剤（ｃｈｉｃｋｅｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ－３）（ＣｈＩＭＰ－３）、キモスタチン、ベーターシクロデキストリンテトラデカスルフェート、エポネマイシン、フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ｄ－ペニシラミン、ベーター１－アンチコラゲナーゼ血清、アルファ－２－抗プラスミン、ビサントレン、ロベンザリットニナトリウム、ｎ－２－カルボキシフェニル－４－クロロアントラニル酸二ナトリウム（ｎ－２－ｃａｒｂｏｘｙｐｈｅｎｙｌ－４－ｃｈｌｏｒｏａｎｔｈｒｏｎｉｌｉｃ ａｃｉｄ ｄｉｓｏｄｉｕｍ）、すなわち「ＣＣＡ」、サリドマイド、血管新生抑制ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール、メタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばＢＢ－９４、Ｓ１００Ａ９の阻害剤、例えばタスキニモドが挙げられる。他の抗血管新生剤には、これらの血管新生成長因子に対する抗体、好ましくはモノクローナル抗体：ベーターＦＧＦ、アルファ－ＦＧＦ、ＦＧＦ－５、ＶＥＧＦアイソフォーム、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＨＧＦ／ＳＦおよびＡｎｇ－１／Ａｎｇ－２が挙げられるがこれらに限定されない。

【０３２９】

抗線維化剤

抗線維化剤としては、ベーターアミノプロピオニトリル（ｂｅｔａ－ａｍｉｎｏｐｒｏｐｒｉｏｎｉｔｒｉｌｅ）（ＢＡＰＮ）などの化合物、ならびに、リシルオキシダーゼの阻害剤、およびコラーゲンの異常な沈着に随伴する疾患および状態の処置におけるそれらの使用に関連した米国特許第４９６５２８８号、および様々な病理学的線維化状態の処置のためのＬＯＸを阻害する化合物に関連した米国特許第４９９７８５４号（これらを参照により本明細書に組み込む）に開示されている化合物が挙げられるが、これらに限定されない。他の例示的な阻害剤は、２－イソブチル－３－フルオロ－、クロロ－またはブロモ－アリルアミンなどの化合物に関連して米国特許第４９４３５９３号に、２－（１－ナフチルオキシメチル（ｎａｐｈｔｈｙｌｏｘｙｍｅｍｙｌ））－３－フルオロアリルアミンに関連して米国特許第５０２１４５６号、同第５０５９７１４号、同第５１２０７６４号、同第５１８２２９７号および同第５２５２６０８号、および米国特許出願公開第２００４－０２４８８７１号（これらを参照により本明細書に組み込む）に記載されている。

【０３３０】

例示的な抗線維化剤は、リシルオキシダーゼの活性部位のカルボニル基と反応する第一級アミン、より特定すると、カルボニルと結合した後、共鳴によって安定化される生成物、例えば以下の第一級アミン：エチレンジアミン（ｅｍｙｌｅｎｅｍａｍｉｎｅ）、ヒドラジン、フェニルヒドラジンおよびそれらの誘導体；セミカルバジドおよび尿素誘導体；アミノニトリル、例えばＢＡＰＮまたは２－ニトロエチルアミン；不飽和または飽和ハロアミン、例えば２－ブロモ－エチルアミン、２－クロロエチルアミン、２－トリフルオロエチルアミン、３－ブロモプロピルアミンおよびｐ－ハロベンジルアミン；およびセレノホモシステインラクトンを生成するものも含まれる。

【０３３１】

他の抗線維化剤は、細胞に浸透するまたは浸透しない銅キレート剤である。例示的な化合物には、リシルオキシダーゼによる、リシルおよびヒドロキシリシル残基の酸化的脱アミノ反応に由来するアルデヒド誘導体を遮断する間接的阻害剤も含まれる。例として、チオールアミン、特にＤ－ペニシラミンおよびその類似体、例えば２－アミノ－５－メルカプト－５－メチルヘキサン酸、Ｄ－２－アミノ－３－メチル－３－（（２－アセトアミドエチル）ジチオ）ブタン酸、ｐ－２－アミノ－３－メチル－３－（（２－アミノエチル）ジチオ）ブタン酸、ナトリウム－４－（（ｐ－１－ジメチル－２－アミノ－２－カルボキシエチル）ジチオ）ブタンスルフレート（ｓｕｌｐｈｕｒａｔｅ）、２－アセトアミドエチル－２－アセトアミドエタンチオールスルファネートおよびナトリウム－４－メルカプトブタンスルフィネート三水和物が挙げられる。

【０３３２】

免疫療法剤

免疫療法剤の例として、被験体を処置するのに適した治療用抗体が挙げられ、それらには限定されない。治療用抗体の一部の例として、アバゴボマブ（ａｂａｇｏｖｏｍａｂ）、ＡＢＰ－９８０、アデカツムマブ（ａｄｅｃａｔｕｍｕｍａｂ）、アフツズマブ、アレムツズマブ、アルツモマブ（ａｌｔｕｍｏｍａｂ）、アマツキシマブ、アナツモマブ（ａｎａｔｕｍｏｍａｂ）、アルシツモマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ（ｂｅｃｔｕｍｏｍａｂ）、ベバシズマブ、ビバツズマブ（ｂｉｖａｔｕｚｕｍａｂ）、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキソマブ、ＣＣ４９、セツキシマブ、シタツズマブ（ｃｉｔａｔｕｚｕｍａｂ）、シズツムマブ、クリバツズマブ（ｃｌｉｖａｔｕｚｕｍａｂ）、コナツムマブ（ｃｏｎａｔｕｍｕｍａｂ）、ダセツズマブ、ダロツズマブ、ダラツムマブ、デツモマブ、ジヌツキシマブ、ドロジツマブ、ドゥリゴツマブ（ｄｕｌｉｇｏｔｕｍａｂ）、ドゥシギツマブ（ｄｕｓｉｇｉｔｕｍａｂ）、エクロメキシマブ（ｅｃｒｏｍｅｘｉｍａｂ）、エロツズマブ、エミベツズマブ（ｅｍｉｂｅｔｕｚｕｍａｂ）、エンシツキシマブ（ｅｎｓｉｔｕｘｉｍａｂ）、エルツマキソマブ（ｅｒｔｕｍａｘｏｍａｂ）、エタラシズマブ（ｅｔａｒａｃｉｚｕｍａｂ）、ファーレツズマブ、フィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）、フィギツムマブ、フランボツマブ（ｆｌａｎｖｏｔｕｍａｂ）、フツキシマブ（ｆｕｔｕｘｉｍａｂ）、ガニツマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ（ｇｉｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ）、グレムバツムマブ（ｇｌｅｍｂａｔｕｍｕｍａｂ）、イブリツモマブ、イゴボマブ（ｉｇｏｖｏｍａｂ）、イムガツズマブ（ｉｍｇａｔｕｚｕｍａｂ）、インダツキシマブ（ｉｎｄａｔｕｘｉｍａｂ）、イノツズマブ、インテツムマブ（ｉｎｔｅｔｕｍｕｍａｂ）、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標）ＭＤＸ－０１０、ＢＭＳ－７３４０１６およびＭＤＸ－１０１）、イラツムマブ（ｉｒａｔｕｍｕｍａｂ）、ラベツズマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ（ｌｏｒｖｏｔｕｚｕｍａｂ）、ルカツムマブ（ｌｕｃａｔｕｍｕｍａｂ）、マパツズマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ（ｍｉｎｒｅｔｕｍｏｍａｂ）、ミツモマブ（ｍｉｔｕｍｏｍａｂ）、モガムリズマブ、モキセツモマブ（ｍｏｘｅｔｕｍｏｍａｂ）、ナプツモマブ、ナルナツマブ（ｎａｒｎａｔｕｍａｂ）、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ノフェツモマブ（ｎｏｆｅｔｕｍｏｍａｂ）、ＯＢＩ－８３３、オビヌツズマブ、オカラツズマブ（ｏｃａｒａｔｕｚｕｍａｂ）、オファツムマブ、オララツマブ、オナルツズマブ、オポルツズマブ（ｏｐｏｒｔｕｚｕｍａｂ）、オレゴボマブ、パニツムマブ、パルサツズマブ（ｐａｒｓａｔｕｚｕｍａｂ）、パスドトクス（ｐａｓｕｄｏｔｏｘ）、パトリツマブ（ｐａｔｒｉｔｕｍａｂ）、ペムツモマブ（ｐｅｍｔｕｍｏｍａｂ）、ペルツズマブ、ピンツモマブ（ｐｉｎｔｕｍｏｍａｂ）、プリツムマブ（ｐｒｉｔｕｍｕｍａｂ）、ラコツモマブ（ｒａｃｏｔｕｍｏｍａｂ）、ラドレツマブ（ｒａｄｒｅｔｕｍａｂ）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ（ｒｏｂａｔｕｍｕｍａｂ）、サマリズマブ（ｓａｍａｌｉｚｕｍａｂ）、サツモマブ（ｓａｔｕｍｏｍａｂ）、シブロツズマブ（ｓｉｂｒｏｔｕｚｕｍａｂ）、シルツキシマブ、ソリトマブ（ｓｏｌｉｔｏｍａｂ）、シムツズマブ、タカツズマブ（ｔａｃａｔｕｚｕｍａｂ）、タプリツモマブ（ｔａｐｌｉｔｕｍｏｍａｂ）、テナツモマブ（ｔｅｎａｔｕｍｏｍａｂ）、テプロツムマブ、チガツズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ）、ウブリツキシマブ、ベルツズマブ、ボルセツズマブ（ｖｏｒｓｅｔｕｚｕｍａｂ）、ボツムマブ（ｖｏｔｕｍｕｍａｂ）、ザルツムマブ、および３Ｆ８が挙げられる。リツキシマブは、辺縁帯リンパ腫、ＷＭ、ＣＬＬおよび小リンパ球性リンパ腫を含むインドレントＢ細胞がんを処置するために使用することができる。リツキシマブと化学療法剤の組合せは特に有効である。

【０３３３】

例示された治療用抗体は、インジウム－１１１、イットリウム－９０（９０Ｙ－クリバツズマブ）またはヨウ素－１３１などの放射性同位体粒子でさらに標識化するかまたはそれと組み合わされ得る。

【０３３４】

がん遺伝子療法および細胞療法

がん遺伝子療法および細胞療法は、変異したかまたは改変された遺伝子を置き換えるためのがん細胞中への正常遺伝子の挿入；変異した遺伝子を発現停止させるための遺伝子修飾；がん細胞への免疫応答を増進させるために被験体自身の免疫系の大部分を置き換える、またはがん細胞を死滅させるもしくはがん細胞を見つけて死滅させるために被験体自身の免疫系（Ｔ細胞またはナチュラルキラー細胞）を活性化させるように設計された免疫細胞の注入を含む；がん細胞を直接死滅させるための遺伝子的アプローチ；がんに対する内因的免疫応答性をさらに改変するように細胞活性を修飾するための遺伝子的アプローチを含む。

遺伝子編集剤

【０３３５】

ゲノム編集系の例としては、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系、ホーミングエンドヌクレアーゼ系およびメガヌクレアーゼ系が挙げられる。

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法およびＴＣＲ－Ｔ細胞療法

【０３３６】

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団を含み、ＣＡＲは腫瘍抗原結合ドメインを含む。免疫エフェクター細胞はＴ細胞またはＮＫ細胞である。ＴＣＲ－Ｔ細胞療法は、腫瘍細胞の表面上に存在する腫瘍由来ペプチドを標的とするように操作されたＴＣＲ－Ｔ細胞を含む。細胞は自家または同種であり得る。

【０３３７】

一部の実施形態では、ＣＡＲが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【０３３８】

一部の実施形態では、細胞内ドメインが、一次シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメイン、または一次シグナル伝達ドメインと共刺激ドメインの両方を含む。

【０３３９】

一部の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、共通ＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲＩＧ）、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＤＡＰ１０およびＤＡＰ１２からなる群から選択される１種または複数種のタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【０３４０】

一部の実施形態では、共刺激ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－Ｉ）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦＩ）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ １ ｌｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ １ ｌａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１ ｌｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１ ｌｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３

０、ＮＫｐ４６およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択される１種または複数種のタンパク質の機能的ドメインを含む。

【０３４１】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体のアルファ、ベータまたはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１　ｌａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒ　ｕ、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１　ｌｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１　ｌａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１　ｌｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１　ｌｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＮＫＧ２ＤおよびＮＫＧ２Ｃからなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む。

【０３４２】

一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍抗原に結合する。

【０３４３】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子－１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬＩ）；ＣＤ３３；上皮成長因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｌｌｌ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕＳＡｃ（２－８）ａＮｅｕＳＡｃ（２－３）ｂＤＧａｉｐ（１－４）ｂＤＧＩｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａＩＮＡｃｕ－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲＩ）；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン－１３受容体サブユニットアルファ－２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体アルファ（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシン（Ｔｅｓｔｉｓｉｎ）またはＰＲＳＳ２１）；血管内皮成長因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来成長因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－ベータ）；ステージ特異的胎児抗原－４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；デルタ様３（ＤＬＬ３）；葉酸受容体アルファ；受容体チロシン－タンパク質キナーゼ、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；前立腺；前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異型（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ＦＡＰ）；インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－Ｉ受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、ベータ型、９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；切断点クラスター領域（ＢＣＲ）およびエーベルソンマウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体１（Ａｂｌ）からなるがん遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；

シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕＳＡｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体ベータ；腫瘍血管内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍血管内皮マーカー７－関連（ＴＥＭ７Ｒ）；前立腺の６回膜貫通上皮抗原Ｉ（ＳＴＥＡＰ１）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役型受容体クラスＣグループ５、メンバーＤ（ＧＰＲＣＳＤ）；Ｘ染色体オープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体ベータ３（ＡＤＲＢ３）；パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役型受容体２０（ＧＰＲ２０）；リンパ球抗原６複合体、遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）；嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲＳＩＥ２）；ＴＣＲガンマ代替リーティングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；がん／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；がん／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；ＥＴＳトランスロケーションバリアント遺伝子６、染色体１２ｐに位置（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリー、メンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫がん精巣抗原－１（ＭＡＤＣＴ－１）；黒色腫がん精巣抗原－２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３、（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫瘍抗原－１（ＰＣＴＡ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫トランスロケーション切断点；黒色腫アポトーシス阻害因子（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；Ｎ－アセチルグルコサミニル－トランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃトリ骨髄球腫症ウイルスがん遺伝子神経芽細胞腫由来相同体（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓ相同体ファミリーメンバーＣ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；シトクロムＰ４５０　１Ｂ１（ＣＹＰ　ＩＢＩ）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳまたはインプリント部位の調節因子の兄弟）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ　Ｉ）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ－Ｉ）；腎臓ユビキタス１（ＲＵＩ）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒトパピローマウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒトパピローマウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異型（ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲＩ）；ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン－３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）からなる群から選択される。

【０３４４】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、ＣＤ１５０、５Ｔ４、ＡｃｔＲＩＩＡ、Ｂ７、ＢＭＣＡ、ＣＡ－１２５、ＣＣＮＡ１、ＣＤ１２３、ＣＤ１２６、ＣＤ１３８、ＣＤ１４、ＣＤ１４８、ＣＤ１５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２００、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３

、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ２６、ＣＤ２６１、ＣＤ２６２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６２、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４４、ＣＤ４６、ＣＤ５、ＣＤ５２、ＣＤ５３、ＣＤ５４、ＣＤ５６、ＣＤ６６ａ－ｄ、ＣＤ７４、ＣＤ８、ＣＤ８０、ＣＤ９２、ＣＥ７、ＣＳ－１、ＣＳＰＧ４、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＰ－２、ＥＧＰ－４、ＥＰＨａ２、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４、ＦＢＰ、ＧＤ２、ＧＤ３、組合せのＨＥＲ１－ＨＥＲ２、組合せのＨＥＲ２－ＨＥＲ３、ＨＥＲＶ－Ｋ、ＨＩＶ－１エンベロープ糖タンパク質ｇｐ１２０、ＨＩＶ－１エンベロープ糖タンパク質ｇｐ４１、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＭ１．２４、ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｈｅｒ２、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＬ－１１Ｒアルファ、ＩＬ－１３Ｒ－アルファ２、ＩＬ－２、ＩＬ－２２Ｒ－アルファ、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、Ｉａ、Ｉｉ、Ｌ１－ＣＡＭ、Ｌ１－細胞接着分子、ルイスＹ、Ｌｌ－ＣＡＭ、ＭＡＧＥ　Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＲＴ－１、ＭＵＣ１、ＮＫＧ２Ｃリガンド、ＮＫＧ２Ｄリガンド、ＮＹＥＳＯ－１、ＯＥＰＨａ２、ＰＩＧＦ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、Ｔ１０１、ＴＡＣ、ＴＡＧ７２、ＴＩＭ－３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒｌ（ＤＲ４）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２（ＤＲ５）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ２、ＷＴ－Ｉ、Ｇタンパク質共役型受容体、アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）、血管新生因子、外因性同族体結合分子（ＥｘｏＣＢＭ）、がん遺伝子産物、抗葉酸受容体、ｃ－Ｍｅｔ、癌胎児抗原（ＣＥＡ）、サイクリン（Ｄ１）、エフリンＢ２、上皮腫瘍抗原、エストロゲン受容体、胎児型アセチルコリン受容体、葉酸結合タンパク質、ｇｐ１００、Ｂ型肝炎表面抗原、カッパ鎖、カッパ軽鎖、ｋｄｒ、ラムダ鎖、リビン、黒色腫関連抗原、メソテリン、マウス二重微小染色体２相同体（ＭＤＭ２）、ムチン１６（ＭＵＣ１６）、変異型ｐ５３、変異型ｒａｓ、壊死抗原、癌胎児抗原、ＲＯＲ２、プロゲステロン受容体、前立腺特異抗原、ｔＥＧＦＲ、テネイシン、Ｐ２－ミクログロブリン（Ｍｉｃｒｏｇｉｏｂｕｉｉｎ）、Ｆｃ受容体様５（ＦｃＲＬ５）から選択される。

【０３４５】

細胞療法の非限定的な例としては、アルジェンパントセル－Ｌ、シプロイセル－Ｔ、（ＢＰＸ－５０１）リボゲンレクロイセル米国特許第９０８９５２０号、国際公開第２０１６１００２３６号、ＡＵ－１０５、ＡＣＴＲ－０８７、活性化同種ナチュラルキラー細胞ＣＮＤＯ－１０９－ＡＡＮＫ、ＭＧ－４１０１、ＡＵ－１０１、ＢＰＸ－６０１、ＦＡＴＥ－ＮＫ１００、ＬＦＵ－８３５造血幹細胞、イミレクロイセル－Ｔ、バルタロイセル－Ｔ、ＰＮＫ－００７、ＵＣＡＲＴＣＳ１、ＥＴ－１５０４、ＥＴ－１５０１、ＥＴ－１５０２、ＥＴ－１９０、ＣＤ１９－ＡＲＴＥＭＩＳ、ＰｒｏＨｅｍａ、ＦＴ－１０５０処置骨髄幹細胞療法、ＣＤ４ＣＡＲＮＫ－９２細胞、ＣｒｙｏＳｔｉｍ、ＡｌｌｏＳｔｉｍ、レンチウイルス形質導入ｈｕＣＡＲＴ－メソ細胞、ＣＡＲＴ－２２細胞、ＥＧＦＲｔ／１９－２８ｚ／４－１ＢＢＬ　ＣＡＲ　Ｔ細胞、自家４Ｈ１１－２８ｚ／ｆＩＬ－１２／ＥＦＧＲｔ　Ｔ細胞、ＣＣＲ５－ＳＢＣ－７２８－ＨＳＰＣ、ＣＡＲ４－１ＢＢＺ、ＣＨ－２９６、ｄｎＴＧＦｂＲＩＩ－ＮＹ－ＥＳＯｃ２５９Ｔ、Ａｄ－ＲＴＳ－ＩＬ－１２、ＩＭＡ－１０１、ＩＭＡ－２０１、ＣＡＲＭＡ－０５０８、ＴＴ－１８、ＣＭＤ－５０１、ＣＭＤ－５０３、ＣＭＤ－５０４、ＣＭＤ－５０２、ＣＭＤ－６０１、ＣＭＤ－６０２、ＣＳＧ－００５が挙げられる。

【０３４６】

一部の実施形態では、腫瘍標的化抗原は以下を含む：アルファ－フェトプロテイン、例えばＥＴ－１４０２およびＡＦＰ－ＴＣＲ；炭疽毒素受容体１、例えば抗ＴＥＭ８　ＣＡＲＴ細胞療法；Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、例えばｂｂ－２１２１、ＵＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ、ＥＴ－１４０、ＫＩＴＥ－５８５、ＭＣＭ－９９８、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ、ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ、ＳＥＡ－ＢＣＭＡ、ＢＢ２１２、ＵＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ、ＥＴ－１４０、Ｐ－ＢＣＭＡ－１０１、ＡＵＴＯ－２（ＡＰＲＩＬ－ＣＡＲ；抗ＣＬＬ－１抗体、例えばＫＩＴＥ－７９６；Ｂ７相同体６、例えばＣＡＲ－ＮＫｐ３０およびＣＡＲ－Ｂ７Ｈ６；Ｂリンパ球抗原ＣＤ１９、例えばＴＢＩ－１５０１、ＣＴＬ－１１９　ｈｕＣＡＲＴ－１９Ｔ細胞、ＪＣＡＲ－０１５　米国特許第７４４６１９０号、ＪＣＡＲ

－０１７（国際公開第２０１６１９６３８８号、国際公開第２０１６０３３５７０号、国際公開第２０１５１５７３８６号）、アキシカブタゲンシロロイセル（ＫＴＥ－Ｃ１９）、米国特許第７７４１４６５号、米国特許第６３１９４９４号、ＵＣＡＲＴ－１９、ＥＢＶ－ＣＴＬ、Ｔチサゲンレクロイセル－Ｔ（ＣＴＬ０１９）、国際公開第２０１２０７９０００号、国際公開第２０１７０４９１６６号、ＣＤ１９ＣＡＲ－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼータ－ＥＧＦＲｔ発現Ｔ細胞、ＣＤ１９／４－１ＢＢＬ武装化（ａｒｍｏｒｅｄ）ＣＡＲＴ細胞療法、Ｃ－ＣＡＲ－０１１、ＣＩＫ－ＣＡＲ．ＣＤ１９、ＣＤ１９ＣＡＲ－２８ゼータＴ細胞、ＰＣＡＲ－０１９、マッチＣＡＲＴ、ＤＳＣＡＲ－０１、ＩＭ１９　ＣＡＲ－Ｔ；Ｂリンパ球抗原ＣＤ２０、例えばＡＴＴＣＫ－２０；Ｂリンパ球細胞接着、例えばＵＣＡＲＴ－２２、ＪＣＡＲ－０１８（国際公開第２０１６００９０１９０号）；ＮＹ－ＥＳＯ－１、例えばＧＳＫ－３３７７７９４、ＴＢＩ－１３０１；炭酸脱水酵素、例えばＤＣ－Ａｄ－ＧＭＣＡＩＸ；カスパーゼ９自殺遺伝子、例えばＣａｓｐａＣＩＤｅ　ＤＬＩ、ＢＰＸ－５０１；ＣＣＲ５、例えばＳＢ－７２８；ＣＤｗ１２３、例えばＭＢ－１０２、ＵＣＡＲＴ－１２３；ＣＤ２０ｍ、例えばＣＢＭ－Ｃ２０．１；ＣＤ４、例えばＩＣＧ－１２２；ＣＤ３０、例えばＣＡＲＴ３０（ＣＢＭ－Ｃ３０．１）；ＣＤ３３、例えばＣＩＫ－ＣＡＲ．ＣＤ３３；ＣＤ３８、例えばＴ－００７、ＵＣＡＲＴ－３８；ＣＤ４０リガンド、例えばＢＰＸ－２０１；ＣＥＡＣＡＭタンパク質４モジュレーター、例えばＭＧ７－ＣＡＲＴ；クローディン６、例えばＣＳＧ－００２；ＥＢＶ標的化、例えばＣＭＤ－００３；ＥＧＦＲ、例えば自家４Ｈ１１－２８ｚ／ｆＩＬ－１２／ＥＦＧＲｔ　Ｔ細胞；エンドヌクレアーゼ、例えばＰＧＮ－５１４、ＰＧＮ－２０１；エプスタインバーウイルス特異的Ｔリンパ球、例えばＴＴ－１０；Ｅｒｂｂ２、例えばＣＳＴ－１０２、ＣＩＤｅＣＡＲ；ガングリオシド（ＧＤ２）、例えば４ＳＣＡＲ－ＧＤ２；グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩ、例えばＣＩＫ－ＣＡＲ．ＰＳＭＡ、ＣＡＲＴ－ＰＳＭＡ－ＴＧＦβＲＤＮ、Ｐ－ＰＳＭＡ－１０１；グリピカン－３（ＧＰＣ３）、例えばＴＴ－１６、ＧＬＹＣＡＲ；ヘモグロビン、例えばＰＧＮ－２３６；肝細胞成長因子受容体、例えば抗ｃＭｅｔ　ＲＮＡ　ＣＡＲ　Ｔ；ヒトパピローマウイルスＥ７タンパク質、例えばＫＩＴＥ－４３９；免疫グロブリンガンマＦｃ受容体ＩＩＩ、例えばＡＣＴＲ０８７；ＩＬ－１２、例えばＤＣ－ＲＴＳ－ＩＬ－１２；ＩＬ－１２アゴニスト／ムチン１６、例えばＪＣＡＲ－０２０；ＩＬ－１３アルファ２、例えばＭＢ－１０１；ＩＬ－２、例えばＣＳＴ－１０１；Ｋ－Ｒａｓ　ＧＴＰアーゼ、例えば抗ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ　ｍＴＣＲ細胞療法；神経細胞接着分子Ｌ１　Ｌ１ＣＡＭ（ＣＤ１７１）、例えばＪＣＡＲ－０２３；潜伏感染膜タンパク質１／潜伏感染膜タンパク質２、例えばＡｄ５ｆ３５－ＬＭＰｄ１－２形質導入自家樹状細胞；黒色腫関連抗原１０、例えばＭＡＧＥ－Ａ１０Ｃ７９６Ｔ、ＭＡＧＥ－Ａ１０ＴＣＲ；黒色腫関連抗原３／黒色腫関連抗原６（ＭＡＧＥ　Ａ３／Ａ６）、例えばＫＩＴＥ－７１８；メソテリン、例えばＣＳＧ－ＭＥＳＯ、ＴＣ－２１０；ＮＫＧ２Ｄ、例えばＮＫＲ－２；Ｎｔｒｋｒ１チロシンキナーゼ受容体、例えばＪＣＡＲ－０２４；Ｔ細胞受容体、例えばＢＰＸ－７０１、ＩＭＣｇｐ１００；Ｔリンパ球、例えばＴＴ－１２；腫瘍浸潤リンパ球、例えばＬＮ－１４４、ＬＮ－１４５；ならびにウィルムス腫瘍タンパク質、例えばＪＴＣＲ－０１６、ＷＴ１－ＣＴＬ。

リンパ腫または白血病併用療法

【０３４７】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、リンパ腫または白血病を処置するのに適している。これらの薬剤は、アルデスロイキン、アルボシジブ、アミホスチン三水和物、アミノカンプトテシン、アンチネオプラストンＡ１０、アンチネオプラストンＡＳ２－１、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、Ｂｃｌ－２ファミリータンパク質阻害剤ＡＢＴ－２６３、ベータアレチン、ＢＭＳ－３４５５４１、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標））、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、ＰＳ－３４１）、ブリオスタチン１、ブスルファン、キャンパス－１Ｈ、カルボプラチン、カルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標））、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、ＣＣ－５１０３、クロラムブシル、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレド

ニゾン）、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クルクミン、ＣＶＰ（シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾン）、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、デニロイキンディフティトックス、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドラスタチン１０、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ＤＴ－ＰＡＣＥ（デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドおよびエトポシド）、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エトポシド、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ＦＣＭ（フルダラビン、シクロホスファミドおよびミトキサントロン）、ＦＣＲ（フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ）、フェンレチニド、フィルグラスチム、フラボピリドール、フルダラビン、ＦＲ（フルダラビンおよびリツキシマブ）、ゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）、ハイパーＣＶＡＤ（多分割シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサートおよびシタラビン）、ＩＣＥ（イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド）、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩、インターフェロンアルファ－２ｂ、イキサベピロン、レナリドマイド（ＲＥＶＬＩＭＩＤ（登録商標）、ＣＣ－５０１３）、リンホカイン活性化キラー細胞、ＭＣＰ（ミトキサントロン、クロラムブシルおよびプレドニゾロン）、メルファラン、メスナ、メトトレキサート、ミトキサントロン塩酸塩、モテキサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ－３脂肪酸、Ｏｍｒ－ＩｇＧ－ａｍ（ＷＮＩＧ、Ｏｍｒｉｘ）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）、ペグフィルグラスチム、ペグ化リポソームドキソルビシン塩酸塩、ペリホシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、組換えｆｌｔ３リガンド、組換えヒトトロンボポエチン、組換えインターフェロンアルファ、組換えインターロイキン－１１、組換えインターロイキン－１２、リツキシマブ、Ｒ－ＣＨＯＰ（リツキシマブおよびＣＨＯＰ）、Ｒ－ＣＶＰ（リツキシマブおよびＣＶＰ）、Ｒ－ＦＣＭ（リツキシマブおよびＦＣＭ）、Ｒ－ＩＣＥ（リツキシマブおよびＩＣＥ）およびＲ－ＭＣＰ（リツキシマブおよびＭＣＰ）、Ｒ－ロスコビチン（セリシクリブ、ＣＹＣ２０２）、サルグラモスチム、シルデナフィルクエン酸塩、シンバスタチン、シロリムス、スチリルスルホン、タクロリムス、タネスピマイシン、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、サリドマイド、治療用同種リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、ビンクリスチン、ビンクリスチン硫酸塩、ビノレルビン二酒石酸塩、ＳＡＨＡ（スベロイルアニリドヒドロキサム酸またはスベロイル、アニリドおよびヒドロキサム酸）、ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標））、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）を含む。

【０３４８】

改変されたアプローチの１つは、モノクローナル抗体を、インジウム－１１１、イットリウム－９０、およびヨウ素－１３１などの放射性同位体粒子と組み合わせる放射免疫療法である。併用療法の例は、ＣＨＯＰと一緒に、ヨウ素－１３１トシツモマブ（ＢＥＸＸＡＲ（登録商標））、イットリウム－９０イブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標））、およびＢＥＸＸＡＲ（登録商標）を含むがこれらに限定されない。

【０３４９】

上述の療法は、幹細胞移植または処置を補足するまたはそれと組み合わせることができる。治療手法は、末梢血幹細胞移植、自己造血幹細胞移植、自己骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害剤療法、全身照射、幹細胞注入、幹細胞サポートを伴う骨髄除去、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ処置末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技法、低ＬＥＴコバルト－６０ガンマ線療法、ブレオマイシン、通常の外科手術、放射線療法、および骨髄非破壊的同種異系造血幹細胞移植を含む。

【０３５０】

非ホジキンリンパ腫併用療法　一部の実施形態では、追加の治療剤は、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、特にＢ細胞起源のものを処置するために好適であり、モノクローナル抗体、標準的な化学療法アプローチ（例えば、ＣＨＯＰ、ＣＶＰ、ＦＣＭ、ＭＣＰなど）、放射免疫療法、およびそれらの組合せ、特に抗体療法と化学療法の統合が挙げられる。

【０３５１】
ＮＨＬ／Ｂ細胞がんを処置するための非コンジュゲートモノクローナル抗体の例は、リツキシマブ、アレムツズマブ、ヒトまたはヒト化抗ＣＤ２０抗体、ルミリキシマブ、抗ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド（抗ＴＲＡＩＬ）、ベバシズマブ、ガリキシマブ、エプラツズマブ、ＳＧＮ－４０、および抗ＣＤ７４を含む。
【０３５２】
ＮＨＬ／Ｂ細胞がんの処置において使用される実験的抗体剤の例は、オファツムマブ、ｈａ２０、ＰＲＯ１３１９２１、アレムツズマブ、ガリキシマブ、ＳＧＮ－４０、ＣＨＩＲ－１２．１２、エプラツズマブ、ルミリキシマブ、アポリズマブ、ミラツズマブ、およびベバシズマブを含む。
【０３５３】
ＮＨＬ／Ｂ細胞がんのための化学療法の標準レジメンの例は、ＣＨＯＰ、ＦＣＭ、ＣＶＰ、ＭＣＰ、Ｒ－ＣＨＯＰ、Ｒ－ＦＣＭ、Ｒ－ＣＶＰ、およびＲ－ＭＣＰを含む。
【０３５４】
ＮＨＬ／Ｂ細胞がんのための放射免疫療法の例は、イットリウム－９０イブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標））およびヨウ素－１３１トシツモマブ（ＢＥＸＸＡＲ（登録商標））を含む。
【０３５５】
マントル細胞リンパ腫併用療法
一部の実施形態では、追加の治療剤は、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）を処置するために好適であり、併用化学療法、例えば、ＣＨＯＰ、ｈｙｐｅｒＣＶＡＤおよびＦＣＭを含む。これらのレジメンに、モノクローナル抗体リツキシマブを補足して、併用療法Ｒ－ＣＨＯＰ、ｈｙｐｅｒＣＶＡＤ－Ｒ、およびＲ－ＦＣＭを形成することもできる。上述の療法はいずれも、ＭＣＬを処置するために、幹細胞移植またはＩＣＥと組み合わせることができる。
【０３５６】
ＭＣＬを処置するために好適な治療剤の他の例として、以下が挙げられる：
－　免疫療法、例えば（リツキシマブのような）モノクローナル抗体、および個々の被験体の腫瘍の遺伝子構造に基づくがんワクチン、例えば、ＧＴＯＰ－９９
－　モノクローナル抗体を、放射性同位体粒子、例えば、ヨウ素－１３１トシツモマブ（ＢＥＸＸＡＲ（登録商標））、イットリウム－９０イブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標））と組み合わせた、放射免疫療法、およびＣＨＯＰと一緒の逐次処置におけるＢＥＸＸＡＲ（登録商標）；
－　高用量化学療法と併用する自己幹細胞移植であり、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）またはＰＳ－３４１）などのプロテアソーム阻害剤を投与する、または特にリツキシマブと組み合わせてサリドマイドなどの抗血管新生剤を投与する；
－　Ｂｃｌ－２タンパク質の分解をもたらし、化学療法に対するがん細胞の感受性を増加させる薬物、例えば、他の化学療法剤と組み合わせてオブリメルセン；
－　細胞成長の阻害、およびさらには細胞死をもたらし得るｍＴＯＲ阻害剤。非限定的な例は、ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、または他の化学療法剤と組み合わせた、シロリムス、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標）、ＣＣＩ－７７９）、ＣＣ－１１５、ＣＣ－２２３、ＳＦ－１１２６、ＰＱＲ－３０９（ビミラリシブ）、ボクスタリシブ（ｖｏｘｔａｌｉｓｉｂ）、ＧＳＫ－２１２６４５８、およびテムシロリムスである；
－　他の薬剤、例えばフラボピリドール、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）、Ｒ－ロスコビチン（セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｉｌｉｂ）、ＣＹＣ２０２）、スチリルスルホン、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、ＴＲＡＩＬ、抗ＴＲＡＩＬ細胞死受容体ＤＲ４およびＤＲ５抗体、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標）、ＣＣｌ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ＢＭＳ－３４５５４１、クルクミン、ＳＡＨＡ、サリドマイド、レナリドミド（ＲＥＶＬＩＭＩＤ（登録商標）、ＣＣ－５０１３）、な

らびにゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）。
【０３５７】
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症併用療法
一部の実施形態では、追加の治療剤は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（ＷＭ）を処置するのに適しており、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルボシジブ、アミホスチン三水和物、アミノカンプトテシン、アンチネオプラストンＡ１０、アンチネオプラストンＡＳ２－１、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、自家ヒト腫瘍由来ＨＳＰＰＣ－９６、Ｂｃｌ－２ファミリータンパク質阻害剤ＡＢＴ－２６３、ベータアレチン、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標））、ブリオスタチン１、ブスルファン、キャンパス－１Ｈ、カルボプラチン、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、ＣＣ－５１０３、シスプラチン、クロファラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、デニロイキンディフティトックス、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドラスタチン１０、ドキソルビシン塩酸塩、ＤＴ－ＰＡＣＥ、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エプラツズマブ（ｈＬＬ２－抗ＣＤ２２ヒト化抗体）、エトポシド、エベロリムス、フェンレチニド、フィルグラスチム、フルダラビン、イホスファミド、インジウム－１１１モノクローナル抗体ＭＮ－１４、ヨウ素－１３１トシツモマブ、イリノテカン塩酸塩、イキサベピロン、リンホカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メスナ、メトトレキサート、ミトキサントロン塩酸塩、モノクローナル抗体ＣＤ１９（チサゲンレクロイセル－Ｔ、ＣＡＲＴ－１９、ＣＴＬ－０１９など）、モノクローナル抗体ＣＤ２０、モテキサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ－３脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペグフィルグラスチム、ペグ化リポソームドキソルビシン塩酸塩、ペントスタチン、ペリホシン、プレドニゾン、組換えｆｌｔ３リガンド、組換えヒトトロンボポエチン、組換えインターフェロンアルファ、組換えインターロイキン－１１、組換えインターロイキン－１２、リツキシマブ、サルグラモスチム、シルデナフィルクエン酸塩（ＶＩＡＧＲＡ（登録商標））、シンバスタチン、シロリムス、タクロリムス、タネスピマイシン、サリドマイド、治療用同種リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、トシツモマブ、ベルツズマブ、ビンクリスチン硫酸塩、ビノレルビン二酒石酸塩、ボリノスタット、ＷＴ１　１２６－１３４ペプチドワクチン、ＷＴ－１アナログペプチドワクチン、イットリウム－９０イブリツモマブチウキセタン、イットリウム－９０ヒト化エプラツズマブおよびそれらの任意の組合せを含む。
【０３５８】
ＷＭを処置するために使用される治療手法の他の例は、末梢血幹細胞移植、自己造血幹細胞移植、自己骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害剤療法、全身照射、幹細胞注入、幹細胞サポートを伴う骨髄除去、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ処置末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技法、低ＬＥＴコバルト－６０ガンマ線療法、ブレオマイシン、通常の外科手術、放射線療法、および骨髄非破壊的同種異系造血幹細胞移植を含む。
【０３５９】
びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫併用療法
一部の実施形態では、追加の治療剤は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を処置するために好適であり、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、エトポシド、ブレオマイシン、ＷＭに関して列挙した薬剤の多く、ならびにＩＣＥおよびＲ－ＩＣＥなどのそれらの任意の組合せを含む。
【０３６０】
慢性リンパ球性白血病併用療法
一部の実施形態では、追加の治療剤は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を処置するために好適であり、クロラムブシル、シクロホスファミド、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、プレドニゾロン、アレムツズマブ、ＷＭに関して列挙した薬剤の多く、ならびに以下の一般的な併用レジメン：ＣＶＰ、Ｒ－ＣＶＰ、ＩＣＥ、Ｒ－ＩＣＥ、ＦＣＲ、およびＦＲを含む併用化学療法お

よび化学免疫療法を含む。
【０３６１】
骨髄線維症併用療法
一部の実施形態では、追加の治療剤は、骨髄線維症を処置するために好適であり、ヘッジホッグ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、およびチロシンキナーゼ阻害剤を含む。ヘッジホッグ阻害剤の非限定的な例は、サリデギブ（ｓａｒｉｄｅｇｉｂ）およびビスモデギブである。
【０３６２】
ＨＤＡＣ阻害剤の例は、プラシノスタット（ｐｒａｃｉｎｏｓｔａｔ）およびパノビノスタットを含むがこれらに限定されない。
【０３６３】
チロシンキナーゼ阻害剤の非限定的な例は、レスタウルチニブ、ボスチニブ、イマチニブ、ギルテリチニブ、ラドチニブ、およびカボザンチニブである。
過剰増殖性疾患併用療法
【０３６４】
一部の実施形態では、追加の治療剤が、過剰増殖性疾患を処置するのに適しており、ゲムシタビン、ｎａｂ－パクリタキセルおよびゲムシタビン／ｎａｂ－パクリタキセルとＪＡＫ阻害剤および／またはＰＩ３Ｋδ阻害剤を含む。
膀胱がん併用療法
【０３６５】
一部の実施形態では、追加の治療剤が、膀胱がんを処置するのに適しており、アテゾリズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、ドキソルビシン、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ゲムシタビン、イホスファミド（ｉｄｏｓｆａｍｉｄｅ）、インターフェロンアルファ－２ｂ、メトトレキサート、マイトマイシン、ｎａｂ－パクリタキセル、パクリタキセル、ペメトレキセド、チオテパ、ビンブラスチンおよびそれらの任意の組合せを含む。
乳がん併用療法
【０３６６】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、乳がんを処置するのに適しており、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、イキサベピロン、ラパチニブ、レトロゾール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグ化リポソームドキソルビシン、ペルツズマブ、タモキシフェン、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビンおよびそれらの任意の組合せを含む。
トリプルネガティブ乳がん併用療法
【０３６７】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、トリプルネガティブ乳がんを処置するのに適しており、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、フルオロウラシル、パクリタキセルおよびそれらの組合せを含む。
結腸直腸がん併用療法
【０３６８】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、結腸直腸がんを処置するのに適しており、ベバシズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パニツムマブ、ｚｉｖ－アフリベルセプトおよびそれらの任意の組合せを含む。去勢抵抗性前立腺がん併用療法
【０３６９】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、去勢抵抗性前立腺がんを処置するのに適しており、アビラテロン、カバジタキセル、ドセタキセル、エンザルタミド、プレドニゾン、シプロイセル－Ｔおよびそれらの任意の組合せを含む。

食道および食道・胃接合部がん併用療法
【０３７０】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、食道および食道・胃接合部がんを処置するのに適しており、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、エピルビシン、フルオロピリミジン、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ラムシルマブ、トラスツズマブおよびそれらの任意の組合せを含む。
胃がん併用療法
【０３７１】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、胃がんを処置するのに適しており、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、エピルビシン、フルオロピリミジン、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、マイトマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ラムシルマブ、トラスツズマブおよびそれらの任意の組合せを含む。
頭頸部がん併用療法
【０３７２】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、頭頸部がんを処置するのに適しており、アファチニブ、ブレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、セツキシマブ、シスプラチン、ドセタキセル、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、ニボルマブ、パクリタキセル、ペンブロリズマブ、ビノレルビンおよびそれらの任意の組合せを含む。
肝胆道がん併用療法
【０３７３】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、肝胆道がんを処置するのに適しており、カペシタビン、シスプラチン、フルオロピリミジン、５－フルオロウラシル（５－ｆｌｕｏｒｏｕｒｃｉｌ）、ゲムシタビン、オキサリプラチン、ソラフェニブおよびそれらの任意の組合せを含む。
肝細胞癌併用療法
【０３７４】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、肝細胞癌を処置するのに適しており、カペシタビン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、ソラフェニブおよびそれらの任意の組合せを含む。
非小細胞肺がん併用療法
【０３７５】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置するのに適しており、アファチニブ、アルブミン結合パクリタキセル、アレクチニブ、ベバシズマブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ドセタキセル、エルロチニブ、エトポシド、ゲムシタビン、ニボルマブ、パクリタキセル、ペンブロリズマブ、ペメトレキセド、ラムシルマブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビノレルビンおよびそれらの任意の組合せを含む。
小細胞肺がん併用療法
【０３７６】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を処置するのに適しており、ベンダムスチン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、ゲムシタビン、イピリムマブ、イリノテカン、ニボルマブ、パクリタキセル、テモゾロミド、トポテカン、ビンクリスチン、ビノレルビンおよびそれらの任意の組合せを含む。
黒色腫併用療法
【０３７７】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、黒色腫を処置するのに適しており、アルブミン結合パクリタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、コビメチニブ、ダブラフェニブ、

ダクラバジン、ＩＬ－２、イマチニブ、インターフェロンアルファ－２ｂ、イピリムマブ、ニトロソウレア、ニボルマブ、パクリタキセル、ペンブロリズマブ、ピリムマブ、テモゾロミド、トラメチニブ、ベムラフェニブ、ビンブラスチンおよびそれらの任意の組合せを含む。

卵巣がん併用療法

【０３７８】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、卵巣がんを処置するのに適しており、５－フルオロウラシル（ｆｌｏｕｒｏｕｒａｃｉｌ）、アルブミン結合パクリタキセル、アルトレタミン、アナストロゾール、ベバシズマブ、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、エキセメスタン、ゲムシタビン、イホスファミド、イリノテカン、レトロゾール、ロイプロリド酢酸塩、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メルファラン、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パゾパニブ、ペメトレキセド、タモキシフェン、トポテカン、ビノレルビンおよびそれらの任意の組合せを含む。

膵臓がん併用療法

【０３７９】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、膵臓がんを処置するのに適しており、５－フルオロウラシル、アルブミン結合パクリタキセル、カペシタビン、シスプラチン、ドセタキセル、エルロチニブ、フルオロピリミジン、ゲムシタビン、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パクリタキセルおよびそれらの任意の組合せを含む。

腎細胞癌併用療法

【０３８０】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、腎細胞癌を処置するのに適しており、アキシチニブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、レバンチニブ、ニボルマブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムスおよびそれらの任意の組合せを含む。

ＶＩＩＩ．キット

【０３８１】

本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。キットはさらに、ウイルス感染症を処置するのに使用するためなど、使用するための、取扱説明書を含んでいてもよい。上記取扱説明書は一般に、書面にした指示であるが、指示を包含する電子記憶媒体（例えば、磁気ディスケットまたは光ディスク）も許容される。

【０３８２】

本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が入っている１つまたは複数のコンテナを含む、医薬キットも提供する。必要に応じて、そのようなコンテナ（複数可）には、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関により規定された形の通知であって、ヒトへの投与に合わせた製造、使用、または販売に関する政府機関による承認を反映させたものを添付することができる。各構成成分（複数の構成成分が存在する場合）は、別々のコンテナに包装することができ、または交差反応および貯蔵寿命が許容される場合には、いくつかの構成成分を組み合わせて１つのコンテナに入れることができる。キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）、またはサブユニット用量にしてもよい。キットは、化合物の複数の単位用量と、取扱説明書とを含んでいてもよく、薬局（例えば、院内薬局および調剤薬局）での貯蔵および使用に十分な量で包装されてもよい。

【０３８３】

また、単位投薬量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む製品が、本明細書に記載される方法における使用に適したパッケージで提供される。適切なパッケージは、当技術分野で公知であり、それには、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、可撓性パッケージ等が含まれる。製品は、さらに滅菌し、かつ／または封止することができる。

【実施例】

【０３８４】

略語は、本明細書で使用される場合、以下の通りそれぞれの意味を有する。

【表Ａ－１】

Ac	アセテート
ACN	アセトニトリル
BippyPhos	5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール
Bn	ベンジル
br. s	幅広一重線
Bu	ブチル
dba	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
dd	二重線の二重線
ddd	二重線の二重線の二重線
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dr	ジアステレオマー比
DSC	示差走査熱量測定
DVS	動的蒸気吸着
ee	鏡像体過剰率
equiv	当量
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
ft	フィート(長さ)
g	グラム
GC	ガスクロマトグラフィー
h	時間
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HFIPA	ヘキサフルオロイソプロパノール
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
IPA	イソプロピルアルコール
IPAc	酢酸イソプロピル
iPr	イソプロピル
iPrOAc または IPAc	酢酸イソプロピル
kg	キログラム
L	リットル

【表Ａ－２】

m	多重線
M	モル濃度
Me	メチル
MEK	メチルエチルケトン
MeOH	メタノール
Me-THF	2 メチルテトラヒドロフラン
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ
MIBK	メチルイソブチルケトン
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
mol	モル
MTBE	メチル-tert-ブチルエーテル
N	規定
NLT	以上
NMR	核磁気共鳴
Ph	フェニル
RH	相対湿度
s	一重線
t-Bu	tert-ブチル
td	二重線の三重線
Tf	トリフルオロメタンスルホネート
TFE	トリフルオロエタノール
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
vol	体積
wt	重量
XRPD	X 線粉末回折
δ	化学シフト
μL	マイクロリットル

【０３８５】

化合物Ｉの固体形態（多形、溶媒和物および水和物）を、以下の様々な方法によって特徴付けた。

【０３８６】

ＸＲＰＤパターンを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ製のＸ’Ｐｅｒｔ　ＰＲＯ　ＭＰＤ回折計を用いて、長高精度焦点源およびニッケルフィルタを使用して生じさせたＣｕ　Ｋα放射線の入射ビームを使用して収集した。回折計は、対称Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ幾何構造を使用して構成した。分析前に、ケイ素標本（ＮＩＳＴ　ＳＲＭ　６４０ｅ）を分析して、観察されたＳｉ　１１１ピークの位置がＮＩＳＴに認定された位置と一致することを

検証した。試料の標本を、ケイ素ゼロバックグラウンド基板の中心に置いた薄い環状層として調製した。散乱線除去スリット（ＳＳ）を使用して、空気によって生じるバックグラウンドを最小限に抑えた。入射ビームおよび回折ビームにソーラースリットを使用して、軸発散からの広がりを最小限に抑えた。回折パターンは、試料から２４０mmに位置する走査型位置敏感検出器（Ｘ’Ｃｅｌｅｒａｔｏｒ）およびＤａｔａ　Ｃｏｌｌｅｃｔｏｒソフトウェアｖ．２．２ｂを使用して収集した。

【０３８７】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）データを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　２９２０およびＱ２０００示差走査熱量計を使用して収集した。温度較正を、ＮＩＳＴにより追跡可能なインジウム金属を使用して実施した。試料を、Ｔ　ｚｅｒｏアルミニウムＤＳＣパンに入れ、蓋で覆い、クリンプした。次に、重量を正確に記録した。試料パンとして構成した秤量したアルミニウムパンを、セルの参照側に置いた。試料を、－３０℃から２５０℃に１０℃／分で加熱した。

【０３８８】

熱重量分析（ＴＧＡ）データを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ熱重量分析器を使用して収集した。温度較正を、ニッケルおよびＡｌｕｍｅｌ（商標）を使用して実施した。各試料を、アルミニウムパンに入れ、ＴＧ炉に挿入した。炉を、窒素パージ下で加熱した。試料を、周囲温度から３５０℃に１０℃／分で加熱した。

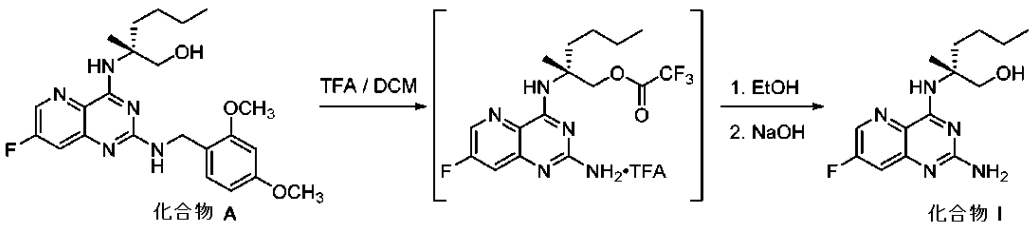
【０３８９】

水分の吸着／脱着データを、ＶＴＩ　ＳＧＡ－１００蒸気吸着分析器で収集した。ＮａＣｌおよびＰＶＰを、較正標準として使用した。試料は、分析前に乾燥させなかった。吸着および脱着データを、５％～９５％の範囲のＲＨにわたって１０％ＲＨ増分で、窒素パージ下で収集した。分析のために使用した平衡基準は、５分で０．０１００％未満の重量変化であり、最大平衡化時間は３時間であった。データセクションで報告された重量百分率は、装置で測定される通り、５％ＲＨで平衡化する前に導入された全試料質量に対するものである。

（実施例１）

化合物Ｉの調製

【化２０】



【０３９０】

窒素でフラッシュした５０Ｌのジャケット付き反応器に、化合物Ａ（２．６９ｋｇ、６．０７モル、１．０当量）を充填した。これに続いて、ジクロロメタン（１０．１３Ｌ、１３．４４ｋｇ）を添加した。かき混ぜを１７５ＲＰＭに設定し、溶液が観察されるまで内容物をかき混ぜた。トリフルオロ酢酸（４．５３Ｌ、６．７５ｋｇ）を、内部温度が３５℃を超えないような速度で充填した（約３０分）。トリフルオロ酢酸を添加した後、ジャケットを４６℃に設定した（穏やかな還流を維持するため）。内容物をこの温度で３時間かき混ぜ、次にジャケットを１５℃に設定した。内部温度が２０℃に達したら、エタノール（ｎ－ヘプタンから変性）（８．５６Ｌ、６．７５ｋｇ）を充填し、内容物を２０℃で１４時間かき混ぜた。この時間が経過した後、不均質な内容物を、ベンチトップ型ポリフィルタを介して濾過して、窒素でフラッシュした１００Ｌのジャケット付き反応器に入れた。

【０３９１】

ジクロロメタン（５．２１Ｌ、６．９１ｋｇ）を、５０Ｌの反応器に充填し、溶液を、

フィルタを介してすすいで１００Ｌの反応器に入れた。次に、１００Ｌの反応器に、水（１５．５Ｌ、１５．５ｋｇ）および酢酸エチル（１９．０Ｌ、１７．０ｋｇ）を充填した。かき混ぜを１７５ＲＰＭに設定し、ジャケットを８７℃に設定した。内容物を３０分間加熱還流させた。この時間が経過した後、ジャケットを２０℃に設定した。水層を廃棄した。反応器に水（１８．４Ｌ、１８．４ｋｇ）を充填し、かき混ぜを２００ＲＰＭに設定した。３０％ｗ／ｗのＮａＯＨ（８．６１ｋｇ）を充填し、内容物を３０℃で３０分間かき混ぜた（ジャケットを４０℃に設定した）。次に、酢酸エチル（４５．０Ｌ、４０．４ｋｇ）を充填し、ジャケットを５５℃に設定した。内部温度が４５℃に達したら、内容物を２００ＲＰＭで３０分間かき混ぜた。この時間が経過した後、かき混ぜを停止し、相を分離させ、水層を廃棄した。４．５％ｗ／ｗの重炭酸ナトリウム水溶液（重炭酸ナトリウム６０５ｇおよび水１２．８ｋｇから調製した）を充填し、内容物を２００ＲＰＭにおいて内部温度４５℃で３０分間かき混ぜた。この時間が経過した後、かき混ぜを停止し、層を分離させた。水層を取り出し、ジャケットを２０℃に設定した。内容物を、この温度において窒素中で１４時間熟成させた。次に、ジャケットを５５℃に設定した。内部温度が４５℃に達したら、４．５％ｗ／ｗの水性重炭酸ナトリウム（重炭酸ナトリウム６０５ｇおよび水１２．８ｋｇから調製した）を充填し、内容物を４５℃で３０分間かき混ぜた（２００ＲＰＭ）。次に、かき混ぜを停止し、相を分離させ、水層を廃棄した。４．５％ｗ／ｗの水性重炭酸ナトリウム（重炭酸ナトリウム６０５ｇおよび水１２．８ｋｇから調製した）。内容物を４５℃で３０分間かき混ぜた（２００ＲＰＭ）。次に、かき混ぜを停止し、相を分離させ、水層を廃棄した。水（１３．６Ｌ、１３．６ｋｇ）を添加し、内容物を４５℃で３０分間かき混ぜた（１５０ＲＰＭ）。この時間が経過した後、かき混ぜを停止し、相を分離させ、水層を廃棄した。

【０３９２】

あるいは、窒素でフラッシュした反応容器に、化合物Ａ（スケール因子、１．０部）を充填した。これに続いて、ジクロロメタン（２．５部）を添加した。均質な溶液が観察されるまで、内容物をかき混ぜた。トリフルオロ酢酸（２．０部）を、内部温度が３５℃を超えないような速度で充填した（約３０分）。トリフルオロ酢酸を添加した後、ジャケットを、約３０℃の内部温度に維持するように設定した。内容物を、この温度でおよそ１０時間かき混ぜ、次にジャケットを２２℃に設定した。内部温度が２２℃に達したら、エタノール（２．０部）を充填し、内容物を２２℃で１４時間かき混ぜた。この時間が経過した後、内容物を濾過した。フィルタをエタノール（２．０部）ですすぎ、内容物をおよそ３Ｌ／ｋｇまで蒸留した。内容物を２２℃に冷却し、エタノール（１部）および水（１部）を内容物に充填した。これに、１２～１４のｐＨが達成されるまで、５０％ｗｔ／ｗｔの水酸化ナトリウム水溶液（約０．７部）を充填した。内容物の内部温度を２２℃に調整し、水（３．０部）を３０分にわたって充填した。内容物を２時間にわたっておよそ０℃に冷却し、この温度で２時間保持した。スラリーを濾過し、ケーキを１：１ｗｔ／ｗｔ比の水およびエタノール（２部）ですすいだ。内容物を、恒量が達成されるまで４５℃で乾燥させた。化合物Ｉ（形態Ｉ）を取り出し、包装した。

（実施例２）

形態Ｉ（酢酸エチル）

【０３９３】

反応器を、真空蒸留のために構成し、ジャケットを７０℃に設定し、かき混ぜを１５０ＲＰＭに設定した。溶媒を真空蒸留により除去して約３０Ｌにした。ジャケットを３５℃に設定し、反応器に窒素を充填し戻した。酢酸エチル（４５Ｌ、４０．４ｋｇ）を充填し、反応器を７０℃に加熱し、かき混ぜを１５０ＲＰＭに設定し、圧力を低減した。溶媒を真空蒸留により除去して約３０Ｌにした。ジャケットを３５℃に設定し、反応器に窒素を充填し戻した。酢酸エチルの蒸留シーケンスを、記載される通り５回反復した。５回の蒸留についての最終体積は、シーケンスごとに酢酸エチル４５Ｌを充填した後、約３０Ｌであった。内容物を、含水量のためにサンプリングした（標的＜０．５％H_2O）。含水量基準に合格した後、ジャケットを７０℃に加熱し、かき混ぜを１５０ＲＰＭに設定し、圧

力を低減し、蒸留を約２２Ｌになるまで継続した。ジャケットを３５℃に設定し、反応器に窒素を充填し戻した。酢酸エチル（１５Ｌ、１３．５ｋｇ）を充填し、内容物を１．０μｍフィルタを介してポリッシュ濾過（ｐｏｌｉｓｈ　ｆｉｌｔｅｒ）し、晶析装置に入れた。晶析装置の上のジャケットを７０℃に設定し、かき混ぜを１５０ＲＰＭに設定した。容器の圧力を低減し、蒸留を約１８Ｌになるまで継続した。この標的体積に達したら、晶析装置に窒素を充填し戻し、ジャケットを８７℃に設定した。酢酸エチル（９．５Ｌ、８．５ｋｇ）を充填し、均質な溶液が観察されるまで内容物をかき混ぜた。すべての固体が溶解した後、８時間にわたる８５℃から２０℃までの冷却勾配を開始した。

【０３９４】

固体を濾過し、湿潤ケーキを酢酸エチル（６．１Ｌ、５．５ｋｇ）で洗浄した。フィルタの上のジャケットを４６℃に設定し、内容物を、窒素流を用いて減圧下で２４時間乾燥させた。化合物Ｉ（形態Ｉ）を良好な純度で単離した（９９．６％アッセイ、９９．７％ＡＮ）。

【０３９５】

必要に応じて、化合物Ｉ（１．２ｋｇ、４．０ｍｏｌ）を、５０Ｌのジャケット付き反応器に充填し、続いて酢酸エチル（２５Ｌ、２２ｋｇ）を充填した。反応器の上のジャケットを８７℃に設定し、かき混ぜを１５０ＲＰＭに設定した。溶液が観察されるまで、内容物をかき混ぜた。すべての固体が溶解した後、８時間にわたる８５℃から２０℃までの冷却勾配を開始した。固体を濾過し、湿潤ケーキを酢酸エチル（６．１Ｌ、５．５ｋｇ）で洗浄した。フィルタの上のジャケットを４６℃に設定し、内容物を、窒素流を用いて減圧下で２４時間乾燥させた。化合物Ｉ形態Ｉを単離した。

【０３９６】

形態Ｉは、非溶媒和相である。そのＸＲＰＤパターンを図１に示す。

【表１】

表 1. 化合物Ｉ形態Ｉの結晶データおよびデータ収集パラメータ

実験式	$C_{14}H_{20}FN_5O$	
式量	293.35	
温度	100(2) K	
波長	1.54178 Å	
結晶系	正方晶系	
空間群	$P4_1$	
単位胞寸法	a = 8.0344(2) Å	α= 90°.
	b = 8.0344(2) Å	β= 90°.
	c = 23.7871(7) Å	γ= 90°.
体積	1535.49(9) $Å^3$	
Z	4	
密度（計算値）	1.269 Mg/m^3	
吸収係数	0.766 mm^{-1}	
F(000)	624	
結晶サイズ	0.450 x 0.320 x 0.290 mm^3	
データ収集のシータ範囲	5.506 ～ 71.991°	
指数範囲	-9<=h<=9, -9<=k<=9, -27<=l<=28	
収集した反射	36463	
独立な反射	2954 [R(int) = 0.0397]	
シータ = 67.679° までの完了	99.4 %	
精密化方法	F^2 での完全行列最小二乗法	
データ / 拘束 / パラメータ	2954 / 1 / 203	
F^2 での適合度	1.219	
最終 R 指数 [I>2シグマ(I)]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0824	
R 指数（全データ）	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0827	
絶対構造パラメータ	Flack パラメータ: 0.12(4)	
	Hooft パラメータ: 0.10(4)	
吸光係数	0.0098(8)	
最大回折ピークおよび正孔	0.146 および -0.147 $e.Å^{-3}$	

【表２－１】

表 2. 形態Ｉのピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
10.9	42.72
11.5	17.57
13.2	47.27
14.7	38.18
15.5	53.84
15.6	39.90
18.4	2.21

【表２－２】

19.0	8.77
21.4	66.66
21.9	100.00
22.3	5.33
23.2	30.44
24.2	4.77
24.6	6.37
24.9	26.03
25.7	8.09
26.5	4.13
27.0	11.23
28.8	2.99
29.7	3.56
30.4	3.53
30.9	1.12
31.8	3.44
33.2	4.08
34.0	4.63
34.7	4.13
35.4	3.16
36.1	4.79
38.2	3.29
39.1	3.36

【０３９７】

ＤＳＣ曲線は、図２に示され、約１６４℃において１つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図３に示され、相が溶媒和されていないことを示している。動的蒸気吸着曲線は、図４に示され、データは、その形態が、２５℃で９５％ＲＨまで約０．８９％の水を吸収することを示している。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。

【０３９８】

単結晶データを形態Ｉで収集し、データを表１にまとめる。形態Ｉをテトラヒドロフランに溶解させることによって、結晶を作製した。溶液を、０．２μｍナイロンフィルタを介して濾過して、エルレンマイヤーフラスコに入れた。水を、４／１（ｖ／ｖ）比のテトラヒドロフラン／水になるように添加した。フラスコに、穿孔アルミニウム箔でキャップし、溶液を、周囲条件下で蒸発乾固させた。正方晶セルパラメータおよび体積計算値は、ａ＝ｂ＝８．０３４４（２）Å、ｃ＝２３．７８７１（７）Å（α＝β＝γ＝９０°）、Ｖ＝１５３５．４９（９）$Å^3$である。化合物Ｉ形態Ｉの結晶構造における非対称単位の分子量は、Ｚ＝４で２９３．３５ｇ ｍｏｌ$^{-1}$であり、その結果、密度計算値は１．２６９ｇ ｃｍ$^{-3}$となる。空間群は、$P4_1$（番号７６）であることが決定された。

（実施例３）

形態Ｉ（エタノール）

【０３９９】

不活性な反応容器に、化合物Ｉ（１部、スケール因子）を充填し、続いて無水エタノール（１２部）を充填した。すべての固体が溶解するまで、内容物を加熱した（約７５℃）。固体のすべてが溶解したら、内部温度をおよそ６５℃に調整し、内容物をポリッシュ濾過した。エタノール（１部）を使用してフィルタをすすいだ。内容物を、およそ８Ｌ／ｋｇになるまで蒸留した。内部温度を７５℃に調整し、あらゆる固体を溶解させた。内容物を８時間にわたって０℃に冷却し、この温度でさらに６時間保持した。この時間が経過した後、内容物を濾過し、ケーキを、冷却した（約０℃）無水エタノール（２部）で洗浄し、ケーキを、恒量が達成されるまで４５℃で乾燥させた。化合物Ｉ（形態Ｉ）を取り出し、包装した。

（実施例４）
形態Ｉ（エタノール／水）
【０４００】
不活性な反応容器に、化合物Ｉ（１部、スケール因子）を充填し、続いて無水エタノール（１２部）を充填した。すべての固体が溶解するまで、内容物を加熱した（約７５℃）。固体のすべてが溶解したら、内部温度をおよそ６５℃に調整し、内容物をポリッシュ濾過した。エタノール（１部）を使用してフィルタをすすいだ。内容物を、およそ７Ｌ／ｋｇになるまで蒸留した。内部温度を７５℃に調整し、あらゆる固体を溶解させた。この溶液に、１時間にわたって水（５部）を充填した。内容物を３時間にわたって２２℃に冷却し、この温度でさらに２時間保持した。この時間が経過した後、スラリーを濾過し、ケーキを１：１ｗｔ／ｗｔ比の水およびエタノール（２部）ですすいだ。内容物を、恒量が達成されるまで４５℃で乾燥させた。化合物Ｉ（形態Ｉ）を取り出し、包装した。
（実施例５）
ＨＣｌ塩，形態Ｉ
【０４０１】
化合物Ｉ形態Ｉ（３５．１８ｍｇ）、およそ１モル当量の塩酸（９６μｌ、ＥｔＯＨ中１．２５Ｍ）、およびメチルエチルケトン（３００μｌ）を、Ａｖａｎｔｉｕｍ Ｃｒｙｓｔａｌ１６（登録商標）の複数反応器系内で約５０℃に加熱した。およそ１５分後、周囲温度に急速冷却するために、反応器系をオフにした。周囲温度に達した後、試料を約５０℃に約４時間再加熱し、次に０．１℃／分で約１０℃に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、分析した。
【０４０２】
別の実験では、化合物Ｉ（４３．８ｍｇ）、およびおよそ１モル当量の塩酸（１２０μｌ、ＥｔＯＨ中１．２５Ｍ）を、メチルエチルケトン（５００μｌ）に周囲温度で溶解した。塩酸を添加すると、溶液はピンク色に変わったが、次に、混合すると黄色に変化した。バイアルに、穿孔アルミニウム箔でキャップし、溶液を蒸発させた。乾燥させるとゲルが生じ、酢酸エチル、次にジエチルエーテルと共に摩砕を試みた。ジエチルエーテルを添加した後、いくらかの沈殿が観察され、混合物に、結晶性ＨＣｌ塩形態Ｉを播種した。周囲温度で１日間撹拌した後、固体を真空濾過によって単離し、分析した。
【０４０３】
化合物Ｉ　ＨＣｌ形態Ｉは、非溶媒和相である。そのＸＲＰＤパターンは、図５に示される。

【表３】

表 3. HCl 塩形態Ⅰのピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
6.1	100.00
9.0	8.83
10.0	8.74
11.7	4.17
12.2	30.63
14.0	13.15
15.0	43.44
16.4	8.97
17.3	17.32
17.8	93.00
18.2	7.53
18.9	35.59
20.3	13.57
21.2	4.22
22.1	2.47
23.2	13.88
23.7	5.56
24.1	36.76
24.5	4.93
26.1	9.41
26.3	8.04
27.4	3.56
28.1	5.96
28.8	11.13
29.6	8.05
30.3	4.74
30.9	11.67
31.2	13.80
32.1	5.19
33.3	3.38
34.1	3.43
35.0	3.52
36.2	2.62
36.8	1.81
38.3	1.64
38.9	2.56

【０４０４】

ＤＳＣ曲線は、図６に示され、約１３５℃において１つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図７に示され、相が非溶媒和であることを示す。動的蒸気吸着曲線は、図８に示され、この材料が吸湿性であることを示す。吸着－脱着曲線は、２つの別個のプラトーを示した。吸着サイクル中、試料は、５％～５５％ＲＨの間で相対的に安定な増加を示し、わずかおよそ０．６％の重量増加を示した。６５％ＲＨの後、水の急速な取込みが観察され、６５％ＲＨ～９５％ＲＨの間でおよそ２８．１％の重量増加が観察された。脱着曲線は、９５％ＲＨから８５％ＲＨまででおよそ１１．２％の重量減少を示し、８５％～６５％ＲＨの間で１．８％の緩慢で着実な重量喪失を示した。５％ＲＨに低下するまで、さらなる重量％喪失は観察されなかった。事後ＤＶＳ　ＸＲＰＤ分析では、試料が、新しい結晶性材料から構成されていたことが示され、これを化合物Ⅰ塩酸塩形態ＩＩと指定した。

（実施例６）

ＨＣｌ塩，形態ＩＩ

【０４０５】

ＨＣｌ塩形態ＩＩは、ＨＣｌ塩形態Ⅰを、窒素パージ下で５％ＲＨから９５％ＲＨの範

囲にわたって１０％ＲＨの増分で、水分バランスで進行させた結果として調製された。

【０４０６】

化合物Ｉ　ＨＣｌ形態ＩＩは、水和／溶媒和相である。そのＸＲＰＤパターンは、図９に示される。

【表４】

表 4. HCl 形態 II のピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
7.1	99.65
9.7	35.87
10.4	9.55
14.3	63.55
15.3	81.42
16.1	58.99
16.4	19.08
16.8	18.88
18.5	10.75
19.1	24.59
20.9	23.31
21.5	18.10
21.8	20.49
22.5	63.88
24.0	100.00
24.8	21.94
25.6	16.17
26.0	37.87
26.5	19.67
27.0	10.18
27.9	9.96
29.8	19.84
31.0	12.57
31.7	13.33
32.1	8.93
32.8	10.76
34.1	3.15
38.0	6.20

【０４０７】

ＤＳＣ曲線は、図１０に示され、約５８℃において１つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図１１に示され、相が水和／溶媒和されている可能性が高いことを示している。動的蒸気吸着曲線は、図１２に示され、データは、吸着サイクル中、この材料が、５％ＲＨから９５％ＲＨまででおよそ１９．８％の重量増加を示したことを示している。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。

（実施例７）

酒石酸

【０４０８】

化合物Ｉ形態Ｉ（３７．５３ｍｇ）、およそ１モル当量のＬ－（＋）－酒石酸（１９．３ｍｇ）、および酢酸エチル（３００μｌ）を、Ａｖａｎｔｉｕｍ　Ｃｒｙｓｔａｌ１６（登録商標）の複数反応器系内で約５０℃に加熱した。およそ１５分後、周囲温度に急速冷却するために、反応器系をオフにした。周囲温度に達した後、試料を約５０℃に約４時間再加熱し、次に０．１℃／分で約１０℃に冷却した。固体およびゲルの混合物が生じた。ヘプタン（６００μｌ）を混合物に添加し、それを周囲温度で約６日間撹拌した。固体を真空濾過によって収集し、アセトン（０．５ｍｌ）に添加し、周囲温度で撹拌した。約５時間後、固体を真空濾過によって収集し、分析した。

【０４０９】

化合物Ｉ酒石酸は、水和／溶媒和されている可能性がある相である。そのＸＲＰＤパターンは、図１３に示される。

【表５－１】

表 5. 酒石酸のピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
6.3	100.00
9.4	4.60
9.9	12.85
11.3	4.73
12.5	12.08
13.4	0.80
14.6	3.75
15.7	4.05
16.2	6.43
17.7	13.40
18.3	14.31
19.2	8.42
19.7	4.39
20.5	1.29
21.1	4.18
21.4	3.39
21.7	2.86
22.3	1.74
23.0	3.25
23.4	16.64
24.0	2.05

【表５－２】

25.2	3.42
25.7	11.00
28.1	7.69
29.4	1.16
30.7	2.57
31.2	2.15
33.4	0.75
34.0	1.00
34.4	1.18
37.1	0.63

【０４１０】

ＤＳＣ曲線は、図１４に示され、約１５７℃において１つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図１５に示され、相が水和／溶媒和されている可能性があることを示す。動的蒸気吸着曲線は、図１６に示され、データは、この形態が、２５℃で９５％ＲＨまでで約１．５％の水を吸収することを示す。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。

（実施例８）

マレイン酸

【０４１１】

化合物Ｉ形態Ｉ（３６．４９ｍｇ）、およそ１モル当量のマレイン酸（１５．７ｍｇ）、および酢酸エチル（３００μｌ）を、Ａｖａｎｔｉｕｍ Ｃｒｙｓｔａｌ１６（登録商標）の複数反応器系内で約５０℃に加熱した。およそ１５分後、周囲温度に急速冷却するために、反応器系をオフにした。周囲温度に達した後、試料を約５０℃に約４時間再加熱し、次に０．１℃／分で約１０℃に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、分析した。

【０４１２】
化合物Ｉマレイン酸は、溶媒和されていない相である。そのＸＲＰＤパターンは、図１７に示される。
【表６－１】

表 6. マレイン酸のピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
7.3	100.00
8.4	20.37
8.8	29.38
12.4	12.06
13.0	19.97
13.9	50.72
15.4	18.06
15.6	37.79
16.4	6.94
17.4	13.69
17.7	66.93
18.5	5.17
20.7	21.80
20.9	8.65

【表６－２】

21.5	3.02
22.0	11.14
22.8	13.30
23.2	7.06
23.7	4.59
24.7	86.71
25.0	11.17
25.7	24.53
25.9	16.83
27.4	39.84
28.3	3.32
29.5	5.56
29.8	8.30
31.5	2.78
33.0	2.97
33.8	3.79
35.6	1.30
37.4	4.70
39.4	3.74

【０４１３】
ＤＳＣ曲線は、図１８に示され、約１４３℃において１つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図１９に示され、相が溶媒和されていないことを示す。動的蒸気吸着曲線は、図２０に示され、データは、この形態が、２５℃で９５％ＲＨまでで約０．１１％の水を吸収することを示す。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。
（実施例９）
フマル酸
【０４１４】
化合物Ｉ形態Ｉ（３２．５３ｍｇ）、およそ１モル当量のフマル酸（１３．２ｍｇ）、およびアセトン（３００μｌ）を、Ａｖａｎｔｉｕｍ Ｃｒｙｓｔａｌ１６（登録商標）の複数反応器系内で約５０℃に加熱した。およそ１５分後、周囲温度に急速冷却するために、反応器系をオフにした。周囲温度に達した後、試料を約５０℃に約４時間再加熱し、

次に０．１℃／分で約１０℃に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、分析した。

【０４１５】

化合物Ｉフマル酸は、溶媒和／水和されている相である。そのＸＲＰＤパターンは、図２１に示される。

【表７－１】

表 7. フマル酸のピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
6.7	78.94
6.8	73.75
8.3	100.00
8.6	35.60
10.1	9.50

【表７－２】

12.6	15.95
16.1	16.94
18.5	21.05
20.6	26.45
22.8	9.63
25.2	78.37
25.7	64.90
26.4	17.11
27.6	19.76

【０４１６】

ＤＳＣ曲線は、図２２に示され、約７０および１６７℃において２つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図２３に示され、相が溶媒和されていることを示す。動的蒸気吸着曲線は、図２４に示され、データは、この形態が、２５℃で９５％ＲＨまでで約２．３％の水を吸収することを示す。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。

（実施例１０）

メタンスルホン酸

【０４１７】

化合物Ｉ形態Ｉ（３４．２１ｍｇ）、およそ１モル当量のメタンスルホン酸（１０μｌ）、および酢酸エチル（３００μｌ）を、Ａｖａｎｔｉｕｍ Ｃｒｙｓｔａｌ１６（登録商標）の複数反応器系内で５０℃に加熱した。およそ１５分後、周囲温度に急速冷却するために、反応器系をオフにした。周囲温度に達した後、試料を約５０℃に約４時間再加熱し、次に０．１℃／分で約１０℃に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、分析した。

【０４１８】

化合物Ｉメタンスルホン酸は、水和／溶媒和されている可能性がある相である。そのＸＲＰＤパターンは、図２５に示される。

【表８－１】

表 8. メタンスルホン酸のピーク表

位置 [°2θ]	相対強度 [%]
5.4	100.00
8.7	10.19
10.4	18.09
10.8	16.50
14.0	5.47
15.8	41.54
16.3	6.12
17.3	26.10
18.1	77.71
18.6	11.25
20.5	56.63
20.8	27.10
21.2	4.57
21.8	7.34
22.2	12.25

【表８－２】

23.2	4.82
23.9	37.55
28.0	10.59
28.6	5.41
29.0	3.27
30.7	9.74
31.2	9.12
32.7	3.21
35.5	3.04
39.1	4.07

【０４１９】

ＤＳＣ曲線は、図２６に示され、約３０および１４７℃において２つの吸熱遷移を呈する。ＴＧＡ曲線は、図２７に示され、相が水和／溶媒和されている可能性があることを示す。動的蒸気吸着曲線は、図２８に示され、データは、この形態が、２５℃で９５％ＲＨまでで約３８％の水を吸収することを示す。この材料は、実験後に形態が変化しなかったことが見出された。

（実施例１１）

非晶質化合物Ｉ

【０４２０】

化合物Ｉ非晶質は、２０８ｍｇの形態Ｉをｔ－ＢｕＯＨ（１３ｍｌ）に５０℃で溶解させると単離された。溶液を、０．２μｍセルロースフィルタを介して濾過して、任意の種を除去した。試料を、ドライアイス／アセトンで凍結させ、３．２５時間フリーズドライさせた。そのＸＲＰＤパターンは、図２９に示され、広いこぶによって特徴付けられる。ＤＳＣ曲線は、図３０に示され、約２４℃のガラス転移を示す。

【０４２１】

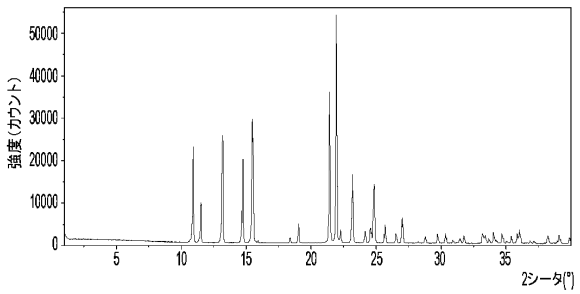
先の開示を、明確な理解を目的として、例示および実施例を用いていくらか詳細に説明してきたが、当業者は、ある特定の変更および修正が、添付の特許請求の範囲の範囲内で実施され得ることを認識されよう。さらに、本明細書で言及される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物のすべてを含む各参考文献は、本明細書と矛盾しない程度まで、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。本出願および本明細書で提供された参考文献の間に矛盾が存在する場合には、

本出願が優先するものとする。

【図面】

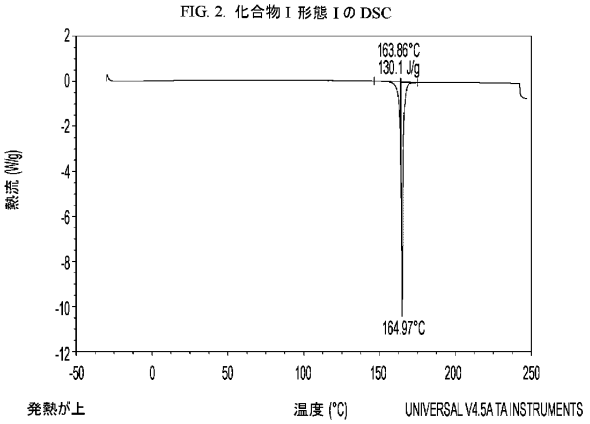
【図１】

FIG. 1. 化合物Ｉ形態ＩのXRPDパターン



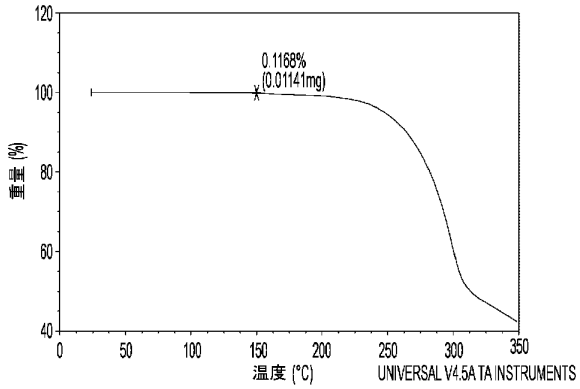
【図２】

FIG. 2. 化合物Ｉ形態ＩのDSC



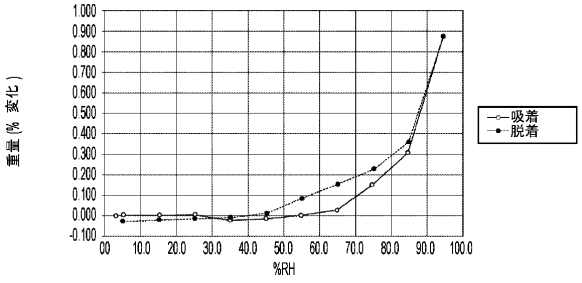
【図３】

FIG. 3. 化合物Ｉ形態ＩのTGA曲線



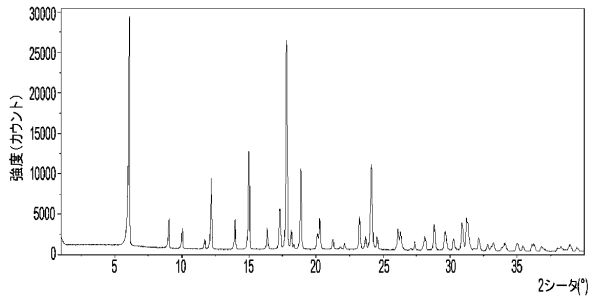
【図４】

FIG. 4. 化合物Ｉ形態ＩのDVS曲線



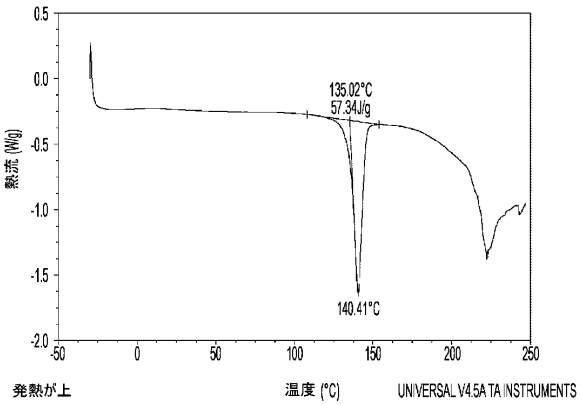
【図５】

FIG. 5. 化合物ＩHCl 形態Ｉの XRPD パターン



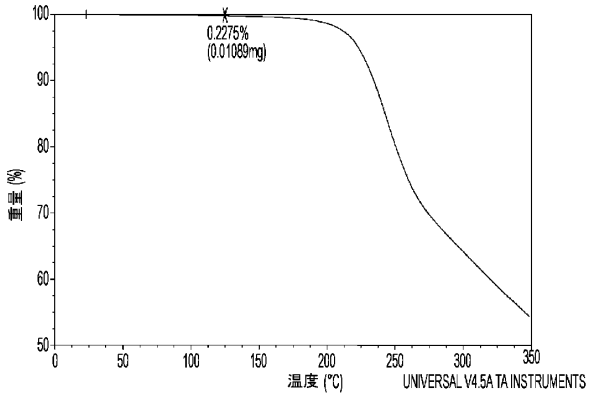
【図６】

FIG. 6. 化合物ＩHCl 形態Ｉの DSC



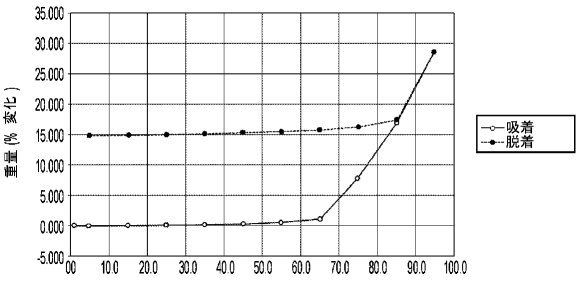
【図７】

FIG. 7. 化合物ＩHCl 形態Ｉの TGA



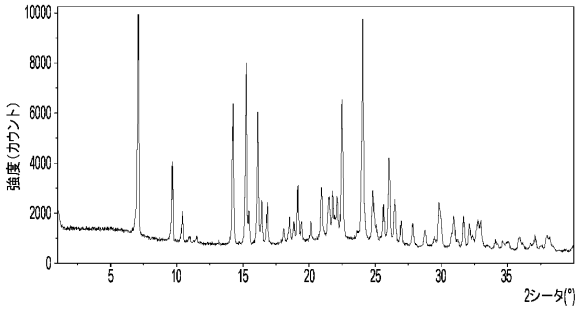
【図８】

FIG. 8. 化合物ＩHCl 形態Ｉの DVS



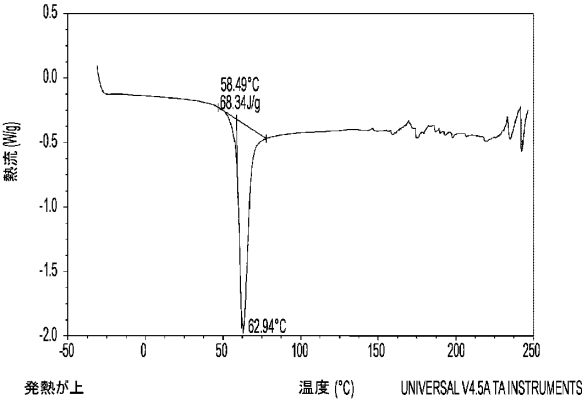
【図９】

FIG. 9. 化合物 I HCl 形態 II の XRPD パターン



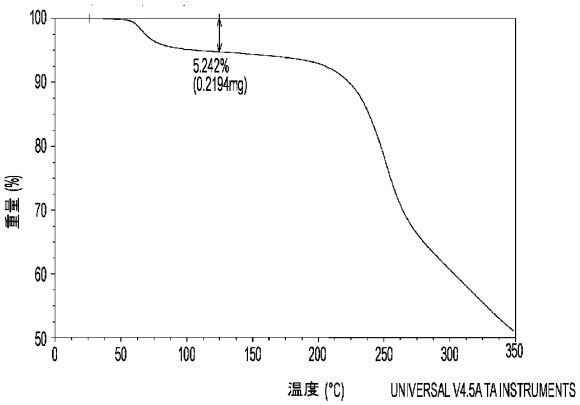
【図１０】

FIG. 10. 化合物 I HCl 形態 II の DSC



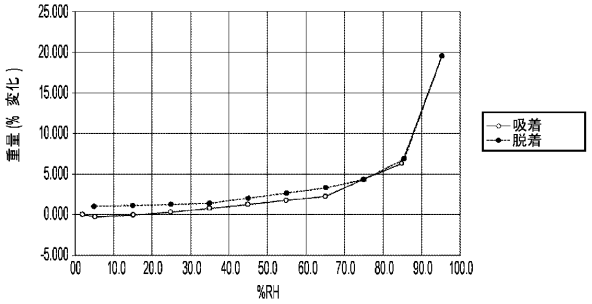
【図１１】

FIG. 11. 化合物 I HCl 形態 II の TGA



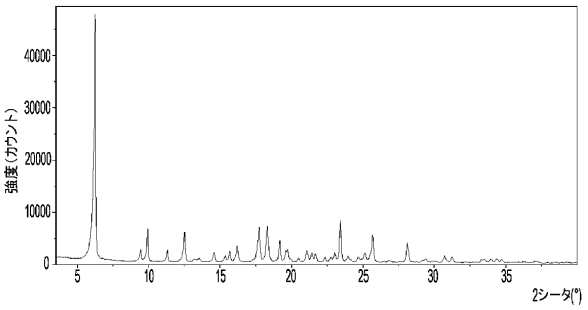
【図１２】

FIG. 12. 化合物 I HCl 形態 II の DVS



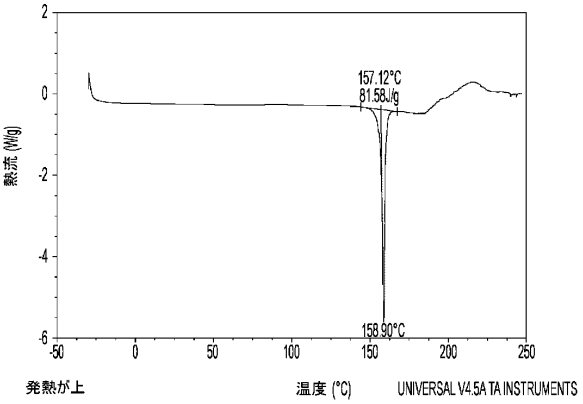
【図１３】

FIG. 13. 化合物Ｉ酒石酸のXRPDパターン



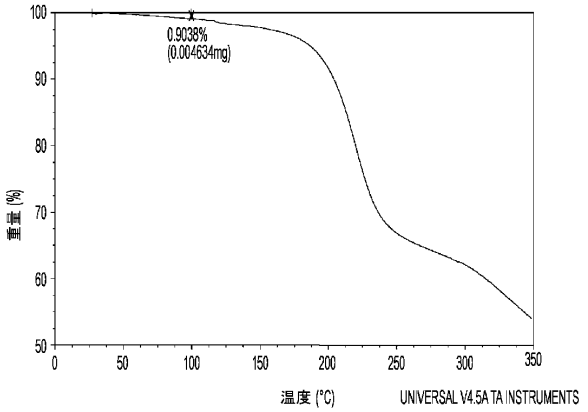
【図１４】

FIG. 14. 化合物Ｉ酒石酸のDSC



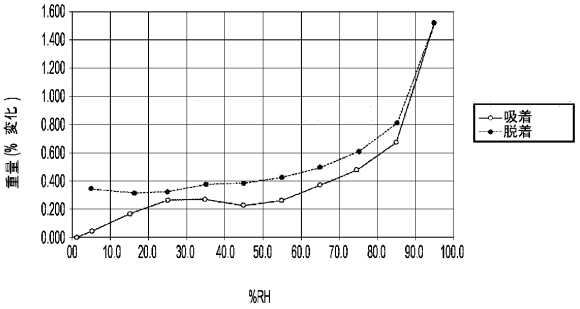
【図１５】

FIG. 15. 化合物Ｉ酒石酸のTGA



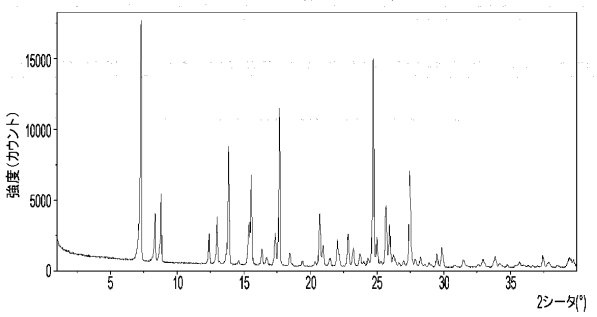
【図１６】

FIG. 16. 化合物Ｉ酒石酸のDVS



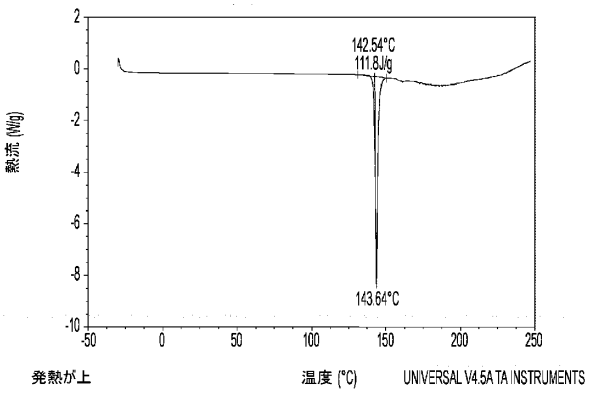
【図１７】

FIG. 17. 化合物Ｉマレイン酸のXRPDパターン



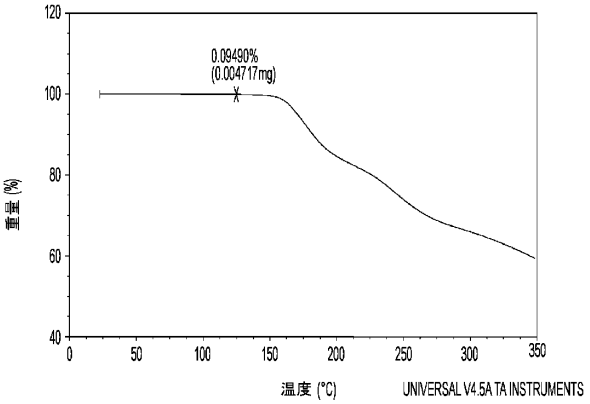
【図１８】

FIG. 18. 化合物Ｉマレイン酸のDSC



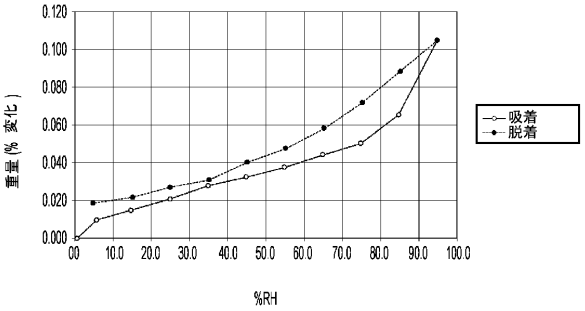
【図１９】

FIG. 19. 化合物Ｉマレイン酸のTGA



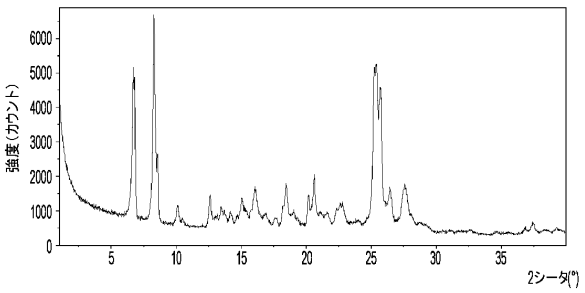
【図２０】

FIG. 20. 化合物Ｉマレイン酸のDVS



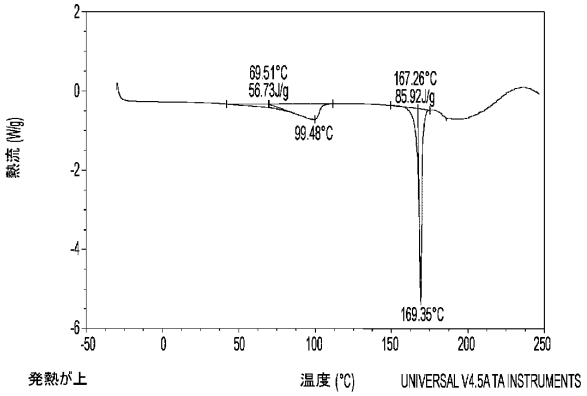
【図２１】

FIG. 21. 化合物Ｉフマル酸のXRPDパターン



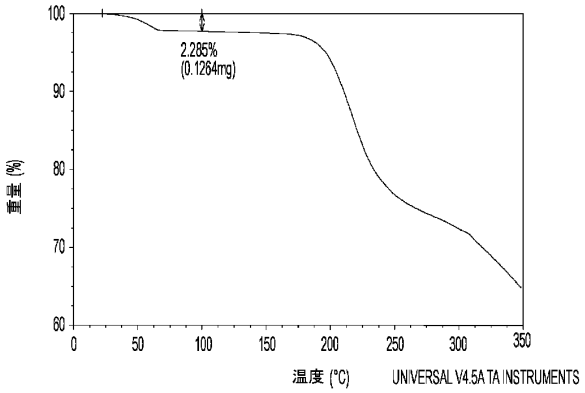
【図２２】

FIG. 22. 化合物Ｉフマル酸のDSC



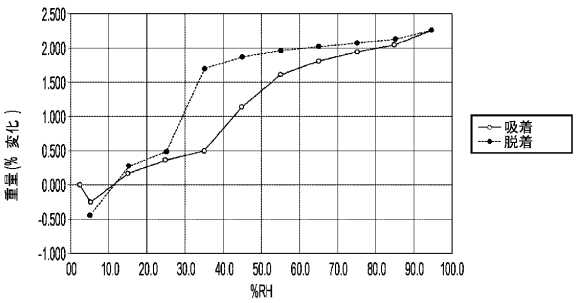
【図２３】

FIG. 23. 化合物Ｉフマル酸のTGA



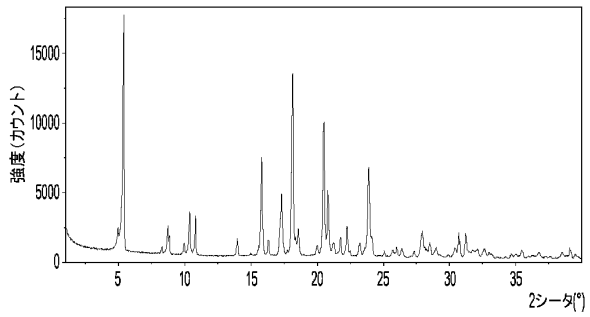
【図２４】

FIG. 24. 化合物Ｉフマル酸のDVS



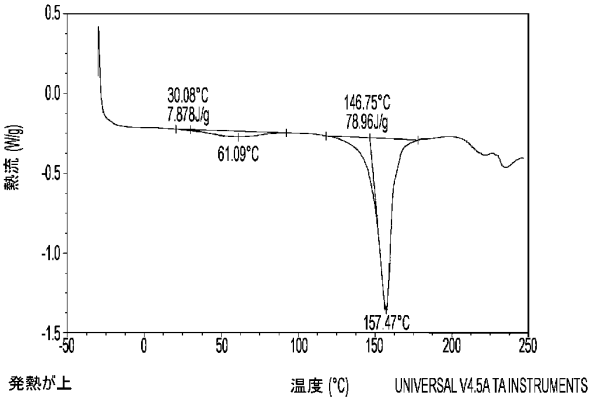
【図２５】

FIG. 25. 化合物Ｉメタンスルホン酸の XRPD パターン



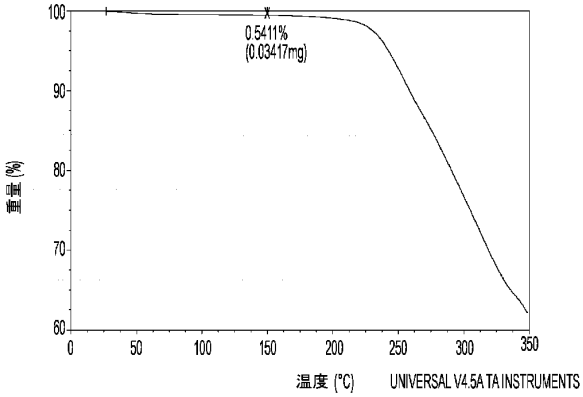
【図２６】

FIG. 26. 化合物Ｉメタンスルホン酸の DSC



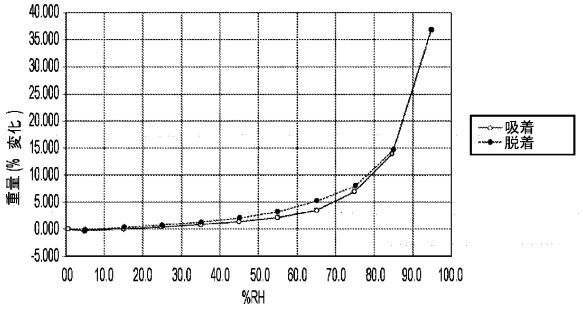
【図２７】

FIG. 27. 化合物Ｉメタンスルホン酸の TGA



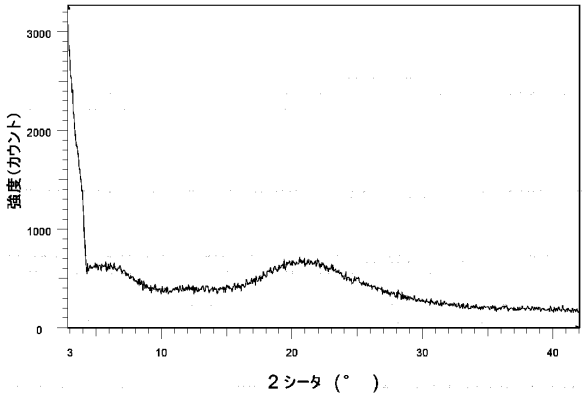
【図２８】

FIG. 28. 化合物Ｉメタンスルホン酸の DVS



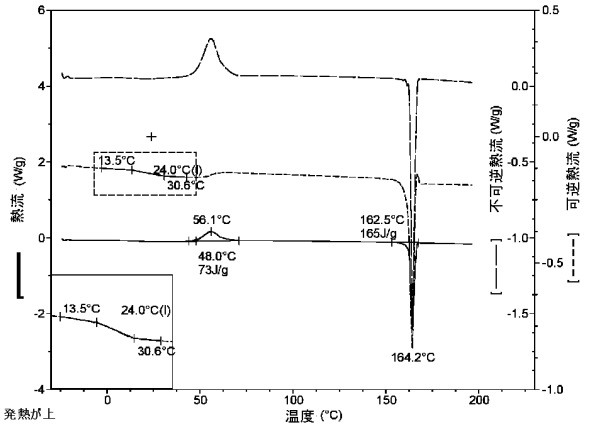
【図２９】

FIG. 29. 化合物Ｉ非晶質のXRPDパターン



【図３０】

FIG. 30. 化合物Ｉ非晶質のDSC曲線



フロントページの続き

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 モリソン， ヘンリー ジー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 リージェンス， クリストファー エス．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ヴィエイラ， ティアゴ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献
特表２０１７－５０９６６７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２７３６６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２２８８３（ＪＰ，Ａ）
平山令明，有機化合物結晶作製ハンドブック，2008年，p.17-23,37-40,45-51,57-65
BYRN, S. et al.，Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations，Pharmaceutical Research，1995年，Vol.12, No.7，pp.945-954
SAVJANI, K.T. et al.，Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques，International Scholarly Research Network ISRN Pharmaceutics，2012年，Vol.2012，p.1-10
Mino R. CAIRA，CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS，TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY，ドイツ，SPRINGER，1998年，vol.198，p.163-208，http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F3-540-69178-2_5?LI=true#page-1
芦澤一英，医薬品の多形現象と晶析の科学，2002年09月20日，p.273,278,305-17
高田則幸，創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択，PHARM STAGE，Vol.6, No.10，2007年01月15日，p.20-25

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４７１／０４
Ａ６１Ｋ ３１／５１９
Ａ６１Ｋ ３１／５２２
Ａ６１Ｋ ３１／６７５
Ａ６１Ｋ ３１／６６２
Ａ６１Ｋ ３１／５１３
Ａ６１Ｋ ４５／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）