(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-507213
(P2024-507213A)
(43)公表日　令和6年2月16日(2024.2.16)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/196 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/196	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全78頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-549991(P2023-549991)
(86)(22)出願日　令和3年2月17日(2021.2.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月13日(2023.10.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/018373
(87)国際公開番号　WO2022/177555
(87)国際公開日　令和4年8月25日(2022.8.25)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,B
最終頁に続く

(71)出願人　521444387
スプリングワークス、セラピューティクス、インコーポレイテッド
ＳＰＲＩＮＧＷＯＲＫＳ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国コネチカット州、スタンフォード、ワシントン、ブールバード、１００、フィフス、フロア
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100129458
最終頁に続く

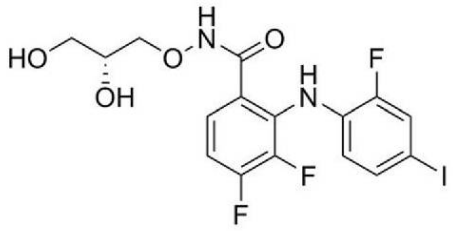
(54)【発明の名称】　Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの分散性製剤及びその使用

(57)【要約】
本開示は、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド、及び任意選択で、薬学的に許容される担体を含む分散性薬学的組成物に関する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ある量の式（Ｉ）のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド
【化１】



（Ｉ）

を含む薬学的組成物であって、飲料用液体中に分散性であるか、または対象の唾液中に口内分散性である、前記薬学的組成物。
【請求項２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが結晶性である、請求項１に記載の薬学的組成物。
【請求項３】
請求項２に記載の薬学的組成物であって、前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、以下：
ａ）４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；
ｂ）１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；ならびに
ｃ）５．５±０．２及び１９．６±０．２度の２θの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態、
からなる群から選択される、前記薬学的組成物。
【請求項４】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２または請求項３に記載の薬学的組成物。
【請求項５】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が４．６±０．２、７．３±０．２、１４．６±０．２、及び２５．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２～請求項４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、実質的に図

１Ａに示されるＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２～請求項５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、以下：
ａ）実質的に図１Ｂに示されるようなＴＧＡプロファイル；及び／または
ｂ）実質的に図１Ｂに示されるようなＤＳＣプロファイル
のうち一方または両方を特徴とする、請求項２～請求項６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、約１１７℃での吸熱開始を有しないＤＳＣプロファイルを特徴とする、請求項２～請求項７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、ＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣによって検出可能な量の形態Ｉまたは形態ＩＩを含まない、請求項２～請求項８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で３か月間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、請求項２～請求項９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で６か月間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、請求項２～請求項１０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１年間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、請求項２～請求項１１のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で６８か月間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、請求項２～請求項１２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１４０か月以上保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、請求項２～請求項１３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】

前記ＤＳＣパターンが、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００示差走査熱量計を使用して、約１５℃／分の温度上昇速度で生成される、請求項２～請求項１４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１６】

前記結晶形態が無水である、請求項２～請求項１５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１７】

前記結晶形態が形態ＩＶである、請求項２～請求項１６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１８】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２または請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項１９】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１４．６±０．２、１７．３±０．２、１８．０±０．２、１８．２±０．２、１９．０±０．２、１９．３±０．２、２０．１±０．２、２１．０±０．２、２１．９±０．２、２２．４±０．２、２３．７±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．３±０．２、２７．６±０．２、２８．０±０．２、３０．１±０．２、３２．１±０．２、３２．３±０．２、３２．９±０．２、３５．８±０．２、及び３７．７±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２、請求項３、または請求項１８に記載の薬学的組成物。

【請求項２０】

前記結晶形態が、約１１７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする、請求項２、請求項３、請求項１８、または請求項１９に記載の薬学的組成物。

【請求項２１】

前記結晶形態が形態Ｉである、請求項２、請求項３、及び請求項１８～請求項２０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項２２】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が５．５±０．２及び／または１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２または請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項２３】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、５．５±０．２、１０．７±０．２、１６．５±０．２、１９．６±０．２、２２．０±０．２、２２．５±０．２、２３．６±０．２、２４．１±０．２、２５．０±０．２、２６．２±０．２、２７．６±０．２、２９．１±０．２、３０．５±０．２、３１．７±０．２、３３．３±０．２、及び３９．０±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項２、請求項３、または請求項２２に記載の薬学的組成物。

【請求項２４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、約８７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴としている、請求項２、請求項３、請求項２２、または請求項２３に記載の薬学的組成物。

【請求項２５】
前記結晶形態が形態ＩＩである、請求項２、請求項３、及び請求項２２～請求項２４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２６】
前記薬学的組成物が１つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１～請求項２５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２７】
前記薬学的組成物が経口投与用である、請求項１～請求項２６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２８】
前記薬学的組成物が口腔分散性である、請求項１～請求項２７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２９】
前記薬学的組成物が錠剤、粉末、顆粒、ミニタブレット、またはペレットである、請求項１～請求項２８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項３０】
前記薬学的組成物が粉末である、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項３１】
前記粉末が分散性粉末である、請求項３０に記載の薬学的組成物。
【請求項３２】
カプセルまたはサシェが前記粉末または分散性粉末を含む、請求項３０または請求項３１の薬学的組成物。
【請求項３３】
前記薬学的組成物が顆粒の形態である、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項３４】
前記顆粒が分散性顆粒である、請求項３３に記載の薬学的組成物。
【請求項３５】
カプセルまたはサシェが前記顆粒または分散性顆粒を含む、請求項３３または請求項３４に記載の薬学的組成物。
【請求項３６】
前記薬学的組成物がミニタブレットの形態である、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項３７】
前記ミニタブレットが分散性ミニタブレットである、請求項３６に記載の薬学的組成物。
【請求項３８】
カプセルまたはサシェが前記ミニタブレットまたは分散性ミニタブレットを含む、請求項３６または請求項３７に記載の薬学的組成物。
【請求項３９】
前記薬学的組成物がペレットの形態である、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項４０】
前記ペレットが分散性ペレットである、請求項３９に記載の薬学的組成物。
【請求項４１】
カプセルまたはサシェが前記ミニタブレットまたは分散性ミニタブレットを含む、請求項３９または請求項４０に記載の薬学的組成物。
【請求項４２】
前記薬学的組成物が錠剤である、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項４３】
前記薬学的組成物が分散錠である、請求項４２に記載の薬学的組成物。
【請求項４４】
前記薬学的組成物が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキ

シプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、
前記薬学的組成物の各成分が、以下：
ａ．約０．１重量／重量％～約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；
ｂ．約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤；
ｃ．約１重量／重量％～約１０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；
ｄ．０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤；
ｅ．０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び
ｆ．約０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤
のとおりである、請求項１～請求項４３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４５】
前記薬学的組成物が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、
前記薬学的組成物の各成分が、以下：
ａ．約０．５重量／重量％～約１．２重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；
ｂ．約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の１つ以上の希釈剤；
ｃ．約３．５重量／重量％～約６重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；
ｄ．０重量／重量％～約２．５重量／重量％の１つ以上の香料剤；
ｅ．０重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び
ｆ．約０．５重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の滑沢剤
のとおりである、請求項１～請求項４３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４６】
約０．５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、請求項４４または請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項４７】
約１ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、請求項４４または請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項４８】
約２ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、請求項４４または請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項４９】
約３ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、請求項４４または請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項５０】
約４ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、請求項４４または請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項５１】
前記希釈剤のうちの少なくとも１つが、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、ソルビトール、キシリトール、スクロース、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び二塩基性リン酸カルシウムからなる群から選択される、請

求項４４～請求項５０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５２】
前記希釈剤のうちの少なくとも１つが、微結晶セルロースである、請求項５１に記載の薬学的組成物。
【請求項５３】
前記崩壊剤のうちの少なくとも１つが、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、微結晶セルロース、デンプン、アルファ化デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びアルギン酸からなる群から選択される、請求項４４～請求項５２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５４】
前記崩壊剤の少なくとも１つが、クロスカルメロースナトリウムである、請求項５３に記載の薬学的組成物。
【請求項５５】
前記香料剤のうちの少なくとも１つが、ブドウ香料、バブルガム香料、キャラメル香料、オレンジ香料、レモン香料、イチゴ香料、ラズベリー香料、ミント香料、ペパーミント香料、グレープフルーツ香料、パイナップル香料、ナシ香料、桃香料、バニラ香料、バナナ香料、またはチェリー香料を含むがこれらに限定されない天然または合成風味からなる群から選択される、請求項４４～請求項５４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５６】
前記香料剤のうちの少なくとも１つが、ブドウ香料である、請求項５５に記載の薬学的組成物。
【請求項５７】
前記甘味料のうちの少なくとも１つが、スクラロース、アセスルファム、サッカリン、スクロース、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、及びアスパルテームからなる群から選択される、請求項４４～請求項５６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５８】
前記甘味料のうちの少なくとも１つがスクラロースである、請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項５９】
前記滑沢剤のうちの少なくとも１つが、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ジベヘン酸グリセロール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、蜜蝋、コロイド状二酸化ケイ素、水素化植物油、及びタルクからなる群から選択される、請求項４４～請求項５８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項６０】
前記滑沢剤のうちの少なくとも１つが、ステアリン酸マグネシウムである、請求項５９に記載の薬学的組成物。
【請求項６１】
前記飲料用液体が水、牛乳またはジュースである、請求項１～請求項６０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項６２】
前記薬学的組成物が対象の唾液中に分散性である、請求項１～請求項６０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項６３】
腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に請求項１～請求項６２のいずれか１項に記載の薬学的組成物を投与することを含む方法。
【請求項６４】
前記腫瘍が、神経線維腫である、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】

前記腫瘍が、神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である、請求項６４に記載の方法。

【請求項６６】

請求項６６．前記腫瘍が、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される、請求項６３～請求項６５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６７】

前記腫瘍が、叢状神経線維腫である、請求項６６に記載の方法。

【請求項６８】

前記対象が、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を有すると診断されている、請求項６７に記載の方法。

【請求項６９】

前記がんが、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される、請求項６３に記載の方法。

【請求項７０】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項６９に記載の方法。

【請求項７１】

前記リンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項６９に記載の方法。

【請求項７２】

前記肺癌が、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択される、請求項６９に記載の方法。

【請求項７３】

前記対象が、１つ以上の遺伝子に変異または他の異常を有し、その変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こし、前記１つ以上の遺伝子中の変異または他の異常は、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である、請求項６３～請求項７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個別用量が、２つ以上の錠剤、２つ以上の用量の分散性粉末、２つ以上の用量の分散性顆粒、２つ以上の用量のミニタブレット、２つ以上の用量のペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される、請求項６３～請求項７３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７５】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間；及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日間、を含む投与サイクルで投与される、請求項６３～請求項７４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７６】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１連続日；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、請求項６３～請求項７４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７７】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２日、を含む３回の７日期間；ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日、を含む投与サイクルで投与される、請求項６３～請求項７４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７８】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５連続日、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２連続日、を含む３回の７日期間；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、請求項６３～請求項７４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７９】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１日の総用量が投与される２８日間からなる２８日の投与サイクルで投与される、請求項６３～請求項７４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８０】

前記２８日の投与サイクルが、最大で、合計２４回連続する２８日の投与サイクルまで繰り返される、請求項７８～請求項７９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８１】

前記対象が嚥下障害を経験する、請求項６３～請求項８０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８２】

前記対象が、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠陥、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知機能低下のうちの１つ以上によって生じる嚥下障害を経験する、請求項８１に記載の方法。

【請求項８３】

前記対象が小児対象である、請求項６３～請求項８０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量が、１日２回投与される、請求項６３～請求項８３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８５】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々

約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項８７】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項８８】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項８９】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約２ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項９０】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約４ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項９１】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項９２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項８５に記載の方法。
【請求項９３】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、１日１回投与される、請求項６３～請求項８３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９４】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約１ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。
【請求項９７】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約２ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。
【請求項９８】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約４ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。

【請求項９９】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約８ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。

【請求項１００】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約１０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。

【請求項１０１】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項９４に記載の方法。

【請求項１０２】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０３】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、８ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０５】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、６ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０６】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、４ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０７】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０８】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項６３～請求項１０１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０９】

腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療するための医薬品の製造のための、請求項１～請求項６２のいずれか１項に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項１１０】

前記腫瘍が、神経線維腫である、請求項１０９に記載の使用。

【請求項１１１】

前記腫瘍が、神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である、請求項１１０に記載の使

用。
【請求項１１２】
前記腫瘍が、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される、請求項１０９～請求項１１１のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１１３】
前記腫瘍が、叢状神経線維腫である、請求項１１２に記載の使用。
【請求項１１４】
前記対象が、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を有すると診断されている、請求項１０９に記載の使用。
【請求項１１５】
前記がんが、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される、請求項１０９に記載の使用。
【請求項１１６】
前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群から選択される、請求項１１５に記載の使用。
【請求項１１７】
前記リンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項１１５に記載の使用。
【請求項１１８】
前記肺癌が、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択される、請求項１１５に記載の使用。
【請求項１１９】
前記対象が、１つ以上の遺伝子に変異または他の異常を有し、その変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こし、前記１つ以上の遺伝子における変異または他の異常が、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である、請求項０９～請求項１１８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１２０】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個々の用量が、２つ以上の錠剤、２つ以上の用量の分散性粉末、２つ以上の用量の分散性顆粒、２つ以上の用量のミニタブレット、２つ以上の用量のペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１２１】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間；及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日間、を含む投与サイクルで投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１２２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（

２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１連続日；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２３】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２日、を含む３回の７日期間；ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日、を含む投与サイクルで投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５連続日、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２連続日、を含む３回の７日期間；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２５】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１日の総用量が投与される２８日間からなる２８日の投与サイクルで投与される、請求項１０９～請求項１１９のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２６】

前記２８日の投与サイクルが、最大で、合計２４回連続する２８日の投与サイクルまで繰り返される、請求項１２４～請求項１２５のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２７】

前記対象が嚥下障害を経験する、請求項１０９～請求項１２６のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１２８】

前記対象が、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠陥、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知機能低下のうちの１つ以上によって生じる嚥下障害を経験する、請求項１２７に記載の使用。

【請求項１２９】

前記対象が、小児対象である、請求項１０９～請求項１２８のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１３０】

Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、１日２回投与される、請求項１０９～請求項１２９のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１３１】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々

約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３０に記載の使用。
【請求項１３２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３３】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３４】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３５】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約２ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３６】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約４ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３７】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約５ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３８】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項１３１に記載の使用。
【請求項１３９】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、１日１回投与される、請求項１０９～請求項１２９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１４０】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１３９に記載の使用。
【請求項１４１】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４３】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４４】

前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約４ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４５】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約８ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４６】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の使用。
【請求項１４７】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、請求項１４０に記載の方法。
【請求項１４８】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～請求項１４７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１４９】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～請求項１４８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５０】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、８ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～請求項１４８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５１】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、６ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～請求項１４８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５２】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、４ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１１０９～請求項１４８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５３】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～１４８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５４】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～請求項１４８のいずれか１項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、それを必要とする患者への投与に使用するためのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの分散性製剤、及びそのような分散性製剤を製造する方法に関する。本開示はさらに、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－

ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む分散性製剤；Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む分散性製剤を製造する方法；ならびにＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを、それを必要とする対象に投与することによって、腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療する方法及び使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

神経線維腫症１型（「ＮＦ１」）は、多様で進行性の皮膚、神経、骨格及び腫瘍性症状を特徴とし、標準的な薬物治療の選択肢がない。神経線維腫は、シュワン細胞、線維芽細胞、神経周囲細胞、及び肥満細胞の混合物から構成される良性末梢神経鞘腫瘍であり、ＮＦ１患者の２０～５０％に発生する（Ｔｕｃｋｅｒ，ｅｔ　ａｌ．（２０１１）Ｊ．Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．５９（６）：５８４－５９０）。神経線維腫が神経に沿って縦方向に広がり、複数の束を伴う場合、叢状神経線維腫（ＰＮ）として分類される。叢状神経線維腫が自然に退縮することはほとんどなく、多くの患者ではその増殖が容赦なく続く。叢状神経線維腫は、ＮＦ１のある個体における罹患率及び外観損傷の主な原因であり、症状がある場合、死亡率の増加と関連している（Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ，ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．６８（５）：１１１０－１１１８；Ｐｒａｄａ　ｅｔ　ａｌ．（２０１２）Ｊ．Ｐｅｄｉａｔ．１６０（３）：４６１－４６７）。腫瘍の増殖が進行すると、そのような病変は機能不全、疼痛、及び美容上の損傷を引き起こし、気道または脊髄を圧迫する場合がある。さらに、ＰＮは、悪性形質転換を受け、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）を引き起こす可能性がある。

【０００３】

これまでの縦断的なレトロスペクティブ研究では、叢状神経線維腫における年齢依存性の違いが実証されており、ＰＮの増殖と患者の年齢との高い逆相関が示されている（Ｄｏｍｂｉ，ｅｔ　ａｌ．（２００７）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ．６８（９）：６４３－６４７；Ｎｇｕｙｅｎ，ｅｔ　ａｌ．（２０１２）Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｊ．ｒａｒｅ　Ｄｉｓ．７（７５）；Ｔｕｃｋｅｒ，ｅｔ　ａｌ．（２００８）Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｇｅｎｅｔ．４６：８１－８５）。レトロスペクティブな総説では、Ｔｕｃｋｅｒらは、追跡期間中央値６年（範囲１～１５年）の測定可能なＰＮを有する３４人の患者（年齢中央値１０歳、範囲１～４７歳）の連続ＭＲＩを分析した。この研究では、初期と最終の二次元推定腫瘍サイズの差が、高年齢に比べて若年者の方が有意に大きいことが観察された（それぞれ、３．２ｃｍ^{2}対０．２ｃｍ^2（ｐ＝０．０３１）。さらに、１０歳未満の患者の腫瘍の増殖速度（０．７ｃｍ^2／年）は、１０歳超の患者の腫瘍の増殖速度（０．０３ｃｍ^2／年、ｐ＝０．０１４）よりも有意に高かった。同様に、Ｄｏｍｂｉらは、３歳～２５歳（中央値８．３歳）の患者４９人を対象とした観察研究において、時間の経過とともにＰＮ容積が体重よりも急速に増加することを観察した（ｐ＝０．０２６）。さらに、年齢中央値８．３歳よりも若い患者では、年齢の高い小児と比較して年間ＰＮ量がより大きく増加する傾向があった（年間の容積変化はそれぞれ２１．１％対８．４％（ｐ＝０．００１））。この傾向は、ＰＮの成長率が体のサイズの増加率と比較して表される場合にも当てはまる。

【０００４】

Ｔｕｃｋｅｒ及びＤｏｍｂｉの知見に基づいて、Ｎｇｕｙｅｎ　ｅｔ　ａｌ．は、評価可能なＰＮを有する７１人の患者を対象に、追跡期間中央値２．２年（範囲１．１～４．９年）でレトロスペクティブ研究を実施した。個々の腫瘍の増殖速度は、初回検査時の年齢と逆相関していたが（スピアマンのｒｈｏ＝－０．３３、ｐ＜０．００１）、初回ＭＲＩ検査の腫瘍容積とは逆相関していなかった。また、年間２０％以上増殖する腫瘍は、成人よりも小児で有意に多く発生した（ｐ＜０．００１）。要約すると、ＰＮ容積に関する３件の独立したレトロスペクティブな総説の知見では、ＮＦ１患者におけるＰＮの増加率

が年齢と逆相関していることを明確に示しており、これは離散的な年齢依存の腫瘍の違い及び小児集団における満たされていないニーズを示している。

【０００５】

これらの観察は、最も若い患者が治療から最大の臨床的利益を得られる可能性があることを示唆している。しかし、緊急に治療が必要な最も若い潜在的な患者は、カプセルまたは錠剤を丸ごと飲み込むことができないことに起因して、治療を受けるのに苦労する可能性がある。したがって、この集団における有効性及び安全性を最適化するために、正確な投与及び遵守の強化を可能にする、年齢に適した小児用製剤が必要とされている。

【０００６】

さらに、治療は必要だが嚥下困難（ｄｉｆｆｉｃｕｌｔｙ　ｓｗａｌｌｏｗｉｎｇ）（「嚥下障害（ｄｙｓｐｈａｇｉａ）」）を経験している患者は、経口投与できる非カプセルまたは錠剤製剤から恩恵を受けるであろう。嚥下障害は、嚥下プロセスの１つ以上の要素に影響を与えるさまざまな状況によって引き起こされる可能性がある。これらとしては、限定するものではないが、外傷、感染症、増殖性疾患による舌、咽頭、喉頭、食道、もしくは気管への物理的損傷；そのような状態の治療；口蓋裂などの先天的な解剖学的欠陥；若年齢での発育不全；高齢での衰弱；認知症、記憶喪失、もしくは認知機能の低下；または、パーキンソン病、脳卒中、もしくは神経系疾患など、嚥下過程で使用される筋肉もしくは神経をその他の方法で弱めたりもしくは損傷したりする任意の状態が挙げられる。

【０００７】

Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド（「ミルダメチニブ」または「ＰＤ－０３２５９０１」）は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼのキナーゼ１（「ＭＥＫ１」）及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼのキナーゼ２（「ＭＥＫ２」）を阻害するように設計された小分子薬物である。ＭＥＫ１及びＭＥＫ２は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（「ＭＡＰＫ」）シグナル伝達経路において重要な役割を果たすタンパク質である。ＭＡＰＫ経路は、細胞の生存及び増殖にとって重要であり、この経路の過剰活性化は、腫瘍の発達及び増殖につながることが示されている。ミルダメチニブは、ＭＥＫ１及びＭＥＫ２の非常に強力かつ特異的なアロステリック非ＡＴＰ競合阻害剤である。その作用機序のおかげで、ミルダメチニブは、細胞外調節ＭＡＰキナーゼＥＲＫ１及びＥＲＫ２のリン酸化を著しく阻害し、それによってインビトロ及びインビボの両方で腫瘍細胞の成長障害をもたらす。さらに、ＭＥＫ／ＥＲＫ活性の炎症性サイトカイン誘発性の増加が、関節リウマチ及び他の炎症性疾患に関連する炎症、疼痛、及び組織破壊に寄与することを示している証拠がある。

【０００８】

Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は以前に記載されている。ＷＯ２００２／００６２１３には、結晶形Ｉ及びＩＩが記載されており、参照により組み込まれる。形態Ｉは、１０．６、１３．７、１９．０、及び２３．７度の２θのうちの１つ以上のピークを含むＸＲＰＤを特徴とする；形態ＩＩは、５．５及び／または１９．６度の２θのピークを含むＸＲＰＤを特徴とする。形態Ｉは、ＤＳＣにより測定した場合、約１１７℃～１１８℃の融点を特徴とし、形態ＩＩは、８９℃～９０℃で融解することを特徴とする。

【０００９】

米国特許第７，０６０，８５６号（「’８５６特許」）は、形態ＩＶを生成する方法を記載しており、参照によって組み込まれる。’８５６特許は、この方法によって生成された材料が９０％超の形態ＩＶであったことを示している（’８５６特許、実施例１）。’８５６特許はまた、生成された材料の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）が、２つの形態の混合物であることと一致して、１１０℃での融解の開始、ならびに１１７℃での開始を伴う小さなピークを示すと述べている。複数の多形体を含む組成物は、ある多形体から別の多形体への相互変換の可能性があるため、一般に望ましくない。多型相互変換は、溶解度ま

たはバイオアベイラビリティの違いにより、有効用量または薬物の加工性に影響を与える物理的特性の違いを引き起こし得る。

【発明の概要】

【００１０】

腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害の治療に使用する、カプセルまたは錠剤を完全に飲み込むことが困難な患者（小児患者または嚥下障害に苦しむ患者など）に安全に投与できる、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの分散性製剤が必要である。以前に開示された形態ＩＶにおける形態の見かけの混合物を考慮すると、溶解性及びバイオアベイラビリティに影響を与え得る形態間の多型相互変換を制限するために、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの本質的に純粋な形態ＩＶを含む分散性製剤の必要性がある。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１Ａ】Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの本質的に純粋な結晶形態ＩＶに対応するＸ線粉末回折パターン（「ＸＲＰＤ」）である。

【図１Ｂ】Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの本質的に純粋な結晶形態ＩＶに対応する熱重量分析サーモグラム（「ＴＧＡ」）及び示差走査熱量測定サーモグラム（「ＤＳＣ」）である。

【図２】最初に調製された、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドのバッチに対応するＸＲＰＤ、及び形態ＩＶの既知の参照標準のＸＲＰＤである。

【図３Ａ】２５℃、及び相対湿度６５％以下で製造後６８か月間保存後のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの本質的に純粋な形態ＩＶに対応するＸＲＰＤである。

【図３Ｂ】２５℃、及び相対湿度６５％以下で製造後１４０か月間保存後のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの本質的に純粋な形態ＩＶに対応するＸＲＰＤである。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

本開示は、異常なＭＥＫ１またはＭＥＫ２活性が関与する障害、例えば、腫瘍、がん、または神経線維腫症１型などのＲａｓｏｐａｔｈｙ障害の治療を、それを必要とする対象において行うために有用な組成物を特徴とする。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法及び組成物は、カプセルまたは錠剤を丸ごと飲み込むのが困難な患者、例えば小児患者、または食道癌、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脳卒中、アカラシア、もしくは食道狭窄を有する患者などの嚥下障害に苦しむ対象の治療に有用である。いくつかの態様では、組成物は、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの形態Ｉ、形態ＩＩ、または形態ＩＶを含む。

【００１３】

薬学的組成物

いくつかの態様では、本開示は、式（Ｉ）のある量のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド

【化１】



（Ｉ）

を含む薬学的組成物であって、ここで、この薬学的組成物は飲料用液体（例えば、水）中に分散性または対象の唾液中で口内分散性である、薬学的組成物に関する。

【００１４】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物中のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは結晶性である。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、以下からなる群から選択される：（ａ）４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；（ｂ）１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形；ならびに（ｃ）５．５±０．２及び１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態。

【００１５】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、４．６±０．２、７．３±０．２、１４．６±０．２、及び２５．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００１６】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、実質的に図１Ａに示されるようなＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００１７】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、約１１７℃での吸熱開始がないＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【００１８】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、（ａ）実質的に図１Ｂに示すようなＴＧＡプロファイル；及び／または（ｂ）実質的に図１Ｂに示されるようなＤＳＣプロファイルのうちの一方または両方を特徴とする。

【００１９】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、ＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣによって検出可能な量の形態Ｉまたは形態ＩＩを含まない。

【００２０】

いくつかの態様では、結晶形態Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは無水である。

【００２１】

いくつかの態様では、結晶形態Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは形態ＩＶである。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、本質的に純粋な形態ＩＶである。

【００２２】

いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で３ヶ月保管した後でも実質的に変化しない、ＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で６ヶ月保管した後でも実質的に変化しない、ＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１年間保管した後でも実質的に変化しない、ＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で６８ヶ月保管した後でも実質的に変化しない、ＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１４０か月以上保管した後でも実質的に変化しない、ＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、本質的に純粋な形態ＩＶのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１４年以上保管した後でも実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す。

【００２３】

いくつかの態様では、ＸＲＰＤパターンは、（ａ）入射ビーム側で次のように：可変発散スリット（１０ｍｍの照射長さ）、０．０４ｒａｄのソーラースリット、固定散乱防止スリット（０．５０°）、及び１０ｍｍのビームマスクであるように構成され、ならびに（ｂ）回折ビーム側で次のように：可変散乱防止スリット（１０ｍｍの観測された長さ）及び０．０４ｒａｄのソーラースリットであるように構成された、Ｘ’ＣＥＬＥＲＡＴＯＲ（登録商標）Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅ　Ｍｕｌｔｉ－Ｓｔｒｉｐ検出器を備えたＮｉ濾過ＣｕＫα（４５ｋＶ／４０ｍＡ）放射及び０．０３°２θのステップサイズを使用する、ＰＡＮＡＬＹＴＩＣＡＬ（登録商標）Ｘ’Ｐｅｒｔ　Ｐｒｏ回折計を使用して生成されるか、または（ａ）入射ビーム側で次のように：Ｇｏｅｂｅｌミラー、ミラー出口スリット（

０．２ｍｍ）、２．５°ソーラースリット、ビームナイフであるように構成され、ならびに（ｂ）回折ビーム側で次のように：散乱防止スリット（８ｍｍ）及び２．５°ソーラースリットであるように構成された、ＬＹＮＸＥＹＥ（商標）検出器を備えた、ＣｕＫα（４０ｋＶ／４０ｍＡ）放射及び０．０３°２θのステップサイズを使用するＢＲＵＫＥＲ（登録商標）Ｄ８（登録商標）ＡＤＶＡＮＣＥ（商標）システムを使用して生成され、試料はゼロバックグラウンドＳｉウエハ上に平らに取り付けられる。いくつかの態様では、ＤＳＣパターンは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００の示差走査熱量計を使用して、約１５℃／分の温度上昇速度で生成される。

【００２４】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのピークを有する、ＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１４．６±０．２、１７．３±０．２、１８．０±０．２、１８．２±０．２、１９．０±０．２、１９．３±０．２、２０．１±０．２、２１．０±０．２、２１．９±０．２、２２．４±０．２、２３．７±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．３±０．２、２７．６±０．２、２８．０±０．２、３０．１±０．２、３２．１±０．２、３２．３±０．２、３２．９±０．２、３５．８±０．２、３７．７±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００２５】

いくつかの態様では、結晶形態Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、約１１７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【００２６】

いくつかの態様では、結晶形態Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは形態Ｉである。

【００２７】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、５．５±０．２及び１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、５．５±０．２、１０．７±０．２、１６．５±０．２、１９．６±０．２、２２．０±０．２、２２．５±０．２、２３．６±０．２、２４．１±０．２、２５．０±０．２、２６．２±０．２、２７．６±０．２、２９．１±０．２、３０．５±０．２、３１．７±０．２、３３．３±０．２、及び３９．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００２８】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、約８７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【００２９】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は形態ＩＩである。

【００３０】

いくつかの態様では、薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含

む。
【００３１】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、経口投与用である。いくつかの態様では、薬学的組成物は分散性である。いくつかの態様では、薬学的組成物は口内分散性である。
【００３２】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、錠剤、粉末、顆粒、ミニタブレット、またはペレット（ビーズとも呼ばれる）である。
【００３３】
いくつかの態様では、薬学的組成物は粉末である。いくつかの態様では、薬学的組成物は、分散性粉末である。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性粉末を含む。
【００３４】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、顆粒の形態である。いくつかの態様では、顆粒は、分散性顆粒である。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性顆粒を含む。
【００３５】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、ミニタブレットの形態である。いくつかの態様では、ミニタブレットは、分散性ミニタブレットである。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性ミニタブレットを含む。
【００３６】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、ペレットの形態である。いくつかの態様では、ペレットは、分散性ペレットである。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性ペレットを含む。
【００３７】
いくつかの態様では、薬学的組成物は錠剤である。いくつかの態様では、錠剤は、分散性錠剤である。いくつかの態様では、錠剤は、口腔分散性錠剤である。
【００３８】
いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、薬学的組成物の各成分は、以下のとおりである：（ａ）約０．１重量／重量％～約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド、（ｂ）約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤、（ｃ）約１重量／重量％～約１０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤、（ｄ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤、（ｅ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料、及び（ｆ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤。
【００３９】
いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、薬学的組成物の各成分は、以下のとおりである：（ａ）約０．２重量／重量％～約１．５重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド、（ｂ）約７５重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤、（ｃ）約３重量／重量％～約８重量／重量％の１つ以上の崩壊剤、（ｄ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤、（ｅ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料、及び（ｆ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤。

【００４０】
いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、薬学的組成物の各成分は、以下のとおりである：（ａ）約０．５重量／重量％～約１．２重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド、（ｂ）約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の１つ以上の希釈剤、（ｃ）約３．５重量／重量％～約６重量／重量％の１つ以上の崩壊剤、（ｄ）０重量／重量％～約２．５重量／重量％の１つ以上の香料剤、（ｅ）０重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の甘味料、及び（ｆ）約０．５重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の滑沢剤。

【００４１】
いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約１ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約２ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約３ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約４ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。

【００４２】
いくつかの態様では、希釈剤のうちの少なくとも１つは、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、デンプン、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び二塩基性リン酸カルシウムからなる群から選択される。いくつかの態様では、希釈剤のうちの少なくとも１つは、微結晶セルロースである。

【００４３】
いくつかの態様では、崩壊剤のうちの少なくとも１つは、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、微結晶セルロース、デンプン、アルファ化デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びアルギン酸からなる群から選択される。いくつかの態様では、崩壊剤のうちの少なくとも１つは、クロスカルメロースナトリウムである。

【００４４】
いくつかの態様では、香料剤のうちの少なくとも１つは、ブドウ香料、バブルガム香料、キャラメル香料、オレンジ香料、レモン香料、イチゴ香料、ラズベリー香料、ミント香料、ペパーミント香料、グレープフルーツ香料、パイナップル香料、ナシ香料、桃香料、バニラ香料、バナナ香料、またはチェリー香料が含まれるが、これらに限定されない天然または合成風味からなる群から選択される。いくつかの態様では、香料剤のうちの少なくとも１つは、ブドウ香料である。

【００４５】
いくつかの態様では、甘味料のうちの少なくとも１つは、スクラロース、アセスルファ

ム、サッカリン、スクロース、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、及びアスパルテームからなる群から選択される。いくつかの態様では、甘味料のうちの少なくとも１つは、スクラロースである。

【００４６】

いくつかの態様では、滑沢剤のうちの少なくとも１つは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、蜜蝋、コロイド状二酸化ケイ素、水素化植物油、フマル酸ステアリルナトリウム、ジベヘン酸グリセロール、及びタルクからなる群から選択される。いくつかの態様では、滑沢剤のうちの少なくとも１つは、ステアリン酸マグネシウムである。

【００４７】

治療の方法

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の薬学的組成物（例えば、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレット）を、そのような治療の必要な対象に投与することを含む、腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療する方法を提供する。

【００４８】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療するための医薬品の製造のための、本明細書に記載の薬学的組成物（例えば、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレット）の使用を提供する。

【００４９】

いくつかの態様では、腫瘍は、神経線維腫である。いくつかの態様では、腫瘍は、神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である。いくつかの態様では、腫瘍は、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される。いくつかの態様では、腫瘍は、叢状神経線維腫である。

【００５０】

いくつかの態様では、対象は、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を有すると診断されている。

【００５１】

いくつかの態様では、がんは、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、白血病は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群から選択される。いくつかの態様では、リンパ腫は、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される。いくつかの態様では、肺癌は、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択される。

【００５２】

いくつかの態様では、対象は、変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こす１つ以上の遺伝子における変異または他の異常を有し、１つ以上の遺伝子における変異または他の異常が、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である。

【００５３】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個別用量は、２つ以上の分散錠剤、２つ以上の用量の分散性粉末、２つ以上の用量の分散性顆粒、２つ以上の用量の分散性ミニタブレット、２つ以上の用量の分散性ペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される。例えば、３ｍｇの用量のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２つの分散性錠剤－１つは２ｍｇを含有し、もう１つは１ｍｇを含有する分散性錠剤として、または各々が１ｍｇを含有する３つの分散性錠剤として投与され得る。別の例として、１．５ｍｇの用量のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２つの分散性剤形－１つの分散性錠剤は１ｍｇを含有し、分散性粉末の別個の単位は０．５ｍｇを含有する分散性剤形として、または各々が０．５ｍｇを含有する分散性粉末の３つの単位として投与され得る。

【００５４】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２０ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１０ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、８ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、６ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。

【００５５】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは以下を含む２８日の投与サイクルで投与される：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間；及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日の投与サイクルで投与される：（ａ）１日の総用量が投与される連続２１日間；続いて、（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない連続７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日の投与サイクルで投与される：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量を投与する５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない２日間、を含む３回の７日期間；ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日の投与サイクルで投与さ

れる：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量を投与する連続５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない連続２日間、を含む３回の７日期間；続いて、（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない連続７日間。

【００５６】

いくつかの態様では、２８日の投与サイクルは、最大で、合計２４回の連続する２８日の投与サイクルまで繰り返される。

【００５７】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１日の総用量が投与される２８日で構成される２８日の投与サイクルで投与される。

【００５８】

いくつかの態様では、対象は嚥下障害を経験する。いくつかの態様では、対象は、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠陥、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知低下のうちの１つ以上によって引き起こされる嚥下障害を経験する。

【００５９】

いくつかの態様では、対象は小児対象である。

【００６０】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約１ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約２ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約４ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約１０ｍｇの用量で１日２回投与される。

【００６１】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルア

ミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約１ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約２ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約４ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約８ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約１０ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約２０ｍｇの用量で１日１回投与される。

【００６２】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２０ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１０ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、８ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、６ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、４ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇを超えない１日の総用量で投与される。

【００６３】

薬学的組成物の製造方法

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の薬学的組成物を形成することを含む、薬学的組成物の製造方法を提供する。

【００６４】

定義

本明細書に記載される開示の理解を容易にするために、多数の用語を以下に定義する。

【００６５】

一般に、本明細書で使用される専門用語、ならびに本明細書に記載される有機化学、医薬化学、及び薬理学における実験室手順は、当該技術分野において周知であり、一般的に使用されているものである。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及

び科学用語は、概して、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【００６６】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈上他の意味を明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。「ａ」（または「ａｎ」）という用語、ならびに「１つ以上」及び「少なくとも１つ」という用語は、本明細書で互換的に使用され得る。ある特定の態様では、「ａ」または「ａｎ」という用語は、「単一の」を意味する。他の態様では、「ａ」または「ａｎ」という用語は、「２つ以上」または「複数の」を含む。

【００６７】

さらに、本明細書で使用される「及び／または」は、他のものがあろうとなかろうと、２つの指定された特徴または構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書の「Ａ及び／またはＢ」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、「Ａ及びＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、ならびに「Ｂ」（単独）を含むことが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／またはＣ」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、以下の態様の各々を包含することが意図される：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。

【００６８】

「ミルダメチニブ」及び「ＰＤ－０３２５９０１」という用語は、単一のエナンチオマーＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを指す。

【００６９】

「対象」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスが挙げられるが、これらに限定されない動物を指す。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書において、例えば、ヒト対象などの哺乳動物対象を指して互換的に使用される。

【００７０】

「小児」という用語は、治療の時点で２１歳未満のヒト対象を示す。「小児」という用語は、新生児（出生から生後２８日まで）、乳幼児（生後２９日から２歳未満）、児童（２歳から１２歳未満）、及び青少年（１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日まで、ただし２２歳の誕生日を除く））を含む、様々な亜集団にさらに分けることができる。例えば、Ｂｅｒｈｍａｎ Ｒ Ｅ，Ｋｌｉｅｇｍａｎ Ｒ，Ａｒｖｉｎ Ａ Ｍ，Ｎｅｌｓｏｎ Ｗ Ｅ．Ｎｅｌｓｏｎ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９６、Ｒｕｄｏｌｐｈ Ａ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２、及びＡｖｅｒｙ Ｍ Ｄ，Ｆｉｒｓｔ Ｌ Ｒ．Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２ｎｄ Ｅｄ．Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４を参照されたい。特に、新生児、乳児、及び幼児などの年少の小児患者は、カプセル全体または錠剤全体を飲み込むことが困難である場合がある。

【００７１】

本明細書で使用される「分散性」という用語は、水もしくは別の飲料用液体（例えば、非水飲料）、または対象の口に入れたときに対象自身の唾液と合わせたときに、撹拌もしくは温度変更を加えるかまたは加えずに崩壊及び／または溶解する組成物（例えば、錠剤、粉末、顆粒、ミニタブレット、またはペレット）を指す。いくつかの態様では、分散性組成物は、水もしくは別の飲料用液体と合わせた後、１０分、９分、８分、７分、６分、５分、４分、３分、２分、もしくは１分以内に崩壊または溶解する。そのような崩壊または溶解は、完全である必要はない。例えば、分散性錠剤は、ほぼ完全に溶解し得るが、いくつかの未溶解粒子状物質が残存してもよい。

【００７２】
「口腔分散性」という用語は、別個の容器中で最初に溶解または崩壊することを必要とせずに、経口投与された場合に、対象の口内で溶解または崩壊する（すなわち、対象の唾液中で溶解または崩壊する）ことができる組成物を指す。
【００７３】
本明細書で使用される場合、「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療した（ｔｒｅａｔｅｄ）」、及び「治療すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」という用語は、治療的処置及び予防的もしくは防止的手段の両方を意味し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害、または疾患を予防もしくは減速（軽減）すること、または有益なもしくは所望の臨床結果を得ることである。したがって、治療を必要としているものには、既に障害と診断されているもの、または障害を有することが疑われるものが含まれる。有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能または検出不可能にかかわらず、症状の軽減；状態、障害、もしくは疾患の程度の減少；状態、障害、もしくは疾患の安定化（すなわち、悪化していない）状況；状態、障害、もしくは疾患の進行の発症の遅延または減速；状態、障害、もしくは疾患状況の改善もしくは寛解（部分的もしくは完全な）；患者により必ずしも識別可能ではない少なくとも１つの測定可能な身体パラメータの改善；または状態、障害、もしくは疾患の増強もしくは改善が挙げられるが、これらに限定されない。治療には、過剰なレベルの副作用なしに臨床的に重要な応答を引き出すことが含まれる。治療はまた、治療を受けていない場合の予測生存期間と比較して、生存期間を延長させることを含む。「治療上有効な量」という用語は、投与されるとき、治療される障害、疾患、もしくは状態の症状のうちの１つ以上の発症を予防するか、またはある程度緩和するのに十分である化合物の量を含むことを意味する。「治療有効量」という用語はまた、研究者、獣医師、医師、または臨床医によって探求されている細胞、組織、系、動物、またはヒトの生物学的応答もしくは医学的応答を引き出すのに十分である化合物の量を指す。
【００７４】
ある特定の態様では、患者が、以下の：腫瘍のサイズの縮小；特定の腫瘍に関連する１つ以上の症状の軽減；腫瘍の体積の減少；生活の質の改善；無増悪生存期間（ＰＦＳ）、無病生存期間（ＤＦＳ）、全生存期間（ＯＳ）、無転移生存期間（ＭＦＳ）の増加、完全奏効（ＣＲ）、微小残存病変（ＭＲＤ）、部分奏効（ＰＲ）、安定疾患（ＳＤ）、進行性疾患（ＰＤ）の減少、無増悪期間（ＴＴＰ）の増加、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を示す場合、本明細書に記載の方法に従って、対象は腫瘍の「治療」に成功する。いくつかの態様では、所与の腫瘍における治療アウトカムの国内でまたは国際的に許容される基準を使用して、有効量のミルダメチニブがこれらの特定のエンドポイント（例えば、ＣＲ、ＰＦＳ、ＰＲ）のいずれかを満たすかどうかを決定することができる。
【００７５】
ある特定の態様では、対象は、患者が以下の：がん細胞の数の低減もしくは完全な不在；特定のがんに関連する１つ以上の症状の軽減；罹患率及び死亡率の低下；生活の質の改善；無増悪生存期間（ＰＦＳ）、無病生存期間（ＤＦＳ）、全生存期間（ＯＳ）、無転移生存期間（ＭＦＳ）の増加、完全奏効（ＣＲ）、微小残存病変（ＭＲＤ）、部分奏効（ＰＲ）、安定疾患（ＳＤ）、進行性疾患（ＰＤ）の減少、無増悪期間（ＴＴＰ）の増加、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を示す場合、本明細書に記載される方法に従って、がん、例えば、肺癌または卵巣癌の「治療」に成功する。いくつかの態様では、所与のがんにおける治療アウトカムの国内でまたは国際的に許容される基準を使用して、有効量のミルダメチニブがこれらの特定のエンドポイント（例えば、ＣＲ、ＰＦＳ、ＰＲ）のいずれかを満たすかどうかを決定することができる。
【００７６】
「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、または「生理学的に許容される賦形剤」という用語は、液体または固体の賦形剤、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合性があるという意味で「薬学

的に許容される」ものであり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織もしくは臓器と接触させて使用するのに好適であり、合理的なベネフィット／リスク比に見合う。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００５、及びＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．，Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ：Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００４（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。賦形剤としては、例えば、接着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、染料（着色剤）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング剤、香料、芳香剤、流動促進剤（流動強化剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、及び水和物水を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７７】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、薬学的に許容される賦形剤または複数の薬学的に許容される賦形剤の組み合わせを用いて製剤化される本明細書に記載の化合物を含有する組成物を表し、哺乳動物における疾患の治療のための治療レジメンの一部として、政府規制機関の承認によって製造または販売され得る。薬学的組成物は、例えば、単位剤形（例えば、錠剤（例えば、分散性錠剤）、粉末（例えば、分散性粉末）、カプセル、顆粒、ミニタブレット、ペレット、カプレット、ゲルキャップ、またはシロップ）での経口投与用に製剤化され得る。

【００７８】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差の範囲内であることを意味し、それは、その値がどのように測定または決定されるかに一部は依存する。いくつかの態様では、「約」または「およそ」という用語は、１、２、３、または４の標準偏差内を意味する。いくつかの態様では、「約」または「およそ」という用語は、参照量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、または長さに対して３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％ほど変化する量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、または長さを意味する。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、対象または系への組成物（例えば、化合物または本明細書に記載されるような化合物を含む調製物）の投与を指す。動物対

象への（例えば、ヒトへの）投与は、本明細書に記載のものなどの任意の適切な経路によるものであり得る。

【００８０】

「結晶性」という用語は、本明細書で使用される場合、構造単位の秩序ある配置からなる固体形態を指す。同じ化合物の異なる結晶形態、またはそれらの塩、水和物、もしくは溶媒和物は、固体状態における分子の異なる充填から生じ、これは、異なる結晶対称性及び／または単位格子パラメータをもたらす。異なる結晶形態は、通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、ならびに溶解度を有する。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ，１７３（１９９０）；Ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ，２３ｒｄ ｅｄ．，１８４３－１８４４（１９９５）（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【００８１】

結晶形態は、一般に、粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）によって特徴付けられる。反射のＸＲＰＤパターン（ピーク、典型的には２度θで表される）は、一般に特定の結晶形態の指紋とみなされる。ＸＲＰＤピークの相対強度は、特に試料の調製技法、結晶サイズの分布、フィルター、試料の取り付け手順、及び用いられる特定の計器に応じて広く変動し得る。いくつかの例では、計器の種類または設定に応じて、新たなピークが観測され得るか、または既存のピークが消失し得る。いくつかの例では、計器の種類または設定、計器の感度、測定条件、及び／または結晶形態の純度に応じて、ＸＲＰＤパターンにおける任意の特定のピークは、一重項、二重項、三重項、四重項、または多重項として現れ得る。いくつかの例では、ＸＲＰＤにおける任意の特定のピークは、対称形状または非対称形状、例えば、肩を有する形状で現れ得る。さらに、計器の変化及び他の要因は、２θ値に影響を及ぼし得る。これらの変動を理解する当業者は、ＸＲＰＤを使用し、ならびに他の既知の物理化学的技術を使用して、特定の結晶形態を定義する特徴または特性を識別もしくは確認することができる。

【００８２】

化合物に適用される「無水物」という用語は、化合物が結晶格子内に構造水を含有しない結晶形態を指す。

【００８３】

本明細書で使用される場合、形態ＩＶに関して「本質的に純粋な」という用語は、単一の形態ＩＶの結晶とＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶組成物との間のＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣパターンにおける検出可能な差異を観測することによって決定されるような、形態ＩＶを含む組成物が検出可能な量の別の多型形態（例えば、形態Ｉまたは形態ＩＩ）を含有しないことを意味する。しかしながら、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの「本質的に純粋な」形態ＩＶは、限定されないが、化学合成中に生成される合成反応物または副産物などの不純物を含むことができる。

【００８４】

本明細書で使用される場合、遺伝子に適用される「異常」という用語は、野生型遺伝子に関連する配列、発現レベル、または処理されたｍＲＮＡ配列を変更させる変異、染色体損失もしくは融合、エピジェネティック化学修飾、または他の事象を指す。

【００８５】

本明細書で言語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」を用いて態様が記載されている場合はどこでも、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」及び／または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」という観点から記載される他の類似の態様も提供されることが理解される。

【００８６】

１つ以上の態様の詳細は、以下の説明に記載されている。他の特色、目的、及び利点は、明細書及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００８７】

発明の詳細な説明

嚥下困難な患者（例えば、小児患者または嚥下障害に苦しむ患者）に安全に投与できる、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの分散性製剤（例えば、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレット）が本明細書に記載される。

【００８８】

全ての薬学的化合物及び組成物と同様に、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの化学的及び物理的特性は、その商業開発において重要である。これらの特性としては、（１）モル体積、嵩密度及び吸湿性などの充填特性、（２）融解温度、蒸気圧及び溶解度などの熱力学的特性、（３）溶解速度及び安定性などの運動特性（周囲条件での、特に湿気に対する、及び貯蔵条件下の安定性を含む）、（４）表面積、濡れ性、界面張力及び形状などの表面特性、（５）硬度、引張強度、圧縮性、取り扱い性、流れ及びブレンドなどの機械的特性、ならびに（６）濾過特性が挙げられるが、これらに限定されない。これらの特性は、例えば、化合物及びその化合物を含む薬学的組成物の加工及び貯蔵に影響を与え得る。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、薬学的に許容される担体または賦形剤に加えて、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの形態Ｉ、形態ＩＩ、または形態ＩＶ（例えば、本質的に純粋な形態ＩＶ）として投与される。

【００８９】

薬学的組成物

いくつかの態様では、本開示は、ある量の式（Ｉ）のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド

【化２】



（Ｉ）

を含む薬学的組成物を提供し、ここで、この薬学的組成物は、飲料用液体（例えば、水）中に分散性であるか、または対象の唾液中に口内分散性である。

【００９０】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、結晶質である。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、以下からなる群から選択される：（ａ）４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ

）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；（ｂ）１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；ならびに（ｃ）５．５±０．２及び１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態。

【００９１】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物中に含まれる、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、４．６±０．２、７．３±０．２、１４．６±０．２、及び２５．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００９２】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物中に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、図１Ａに実質的に示されるＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００９３】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物中に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、（ａ）図１Ｂに実質的に示されるＴＧＡプロファイル；及び／または（ｂ）図１Ｂに実質的に示されるＤＳＣプロファイルのうちの一方または両方を特徴とする。

【００９４】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物中に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、約１１７℃での吸熱開始を有しないＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【００９５】

いくつかの態様では、本明細書に記載される薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、ＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣによって検出可能な量の形態Ｉまたは形態ＩＩを含まない。

【００９６】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、無水である。

【００９７】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれる、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、形態ＩＶである。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、本質的に純粋な形態ＩＶである。

【００９８】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれる結晶性形態ＩＶ組成物は、経時的に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルによって実証されるように、安定である。いくつかの態様では、結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、６８ヶ月、６年、７年、８年、９年、１０年、１１年、１４０ヶ月、１２年、１３年、１４年、または１５年の保存後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロフィールを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で３ヶ月保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で６ヶ月保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で１年間保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で５年間保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で６８ヶ月保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で１４０ヶ月以上保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶性形態ＩＶ組成物は、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃及び相対湿度６５％以下）で１４年以上保管した後で、実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／または、ＤＳＣプロファイルを示す。

【００９９】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物中に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの形態ＩＶのＸＲＰＤパターンは、（ａ）入射ビーム側で次のように：可変発散スリット（１０ｍｍの照射長さ）、０．０４ｒａｄのソーラースリット、固定散乱防止スリット（０．５０°）、及び１０ｍｍのビームマスクであるように構成され、ならびに（ｂ）回折ビーム側で次のように：可変散乱防止スリット（１０ｍｍの観測された長さ）及び０．０４ｒａｄのソーラースリットであるように構成された、Ｘ’ＣＥＬＥＲＡＴＯＲ（登録商標）Ｒｅａｌ Ｔｉｍｅ Ｍｕｌｔｉ－Ｓｔｒｉｐ検出器を備えた、Ｎｉ濾過ＣｕＫα（４５ｋＶ／４０ｍＡ）放射及び０．０３°２θのステップサイズを使用する、ＰＡＮＡＬＹＴＩＣＡＬ（登録商標）Ｘ’Ｐｅｒｔ Ｐｒｏ回折計を使用して生成されるか、または（ａ）入射ビーム側で次のように：Ｇｏｅｂｅｌミラー、ミラー出口スリット（０．２ｍｍ）、２．５°ソーラースリット、ビームナイフであ

るように構成され、ならびに（ｂ）回折ビーム側で次のように：散乱防止スリット（８ｍｍ）及び２．５°ソーラースリットであるように構成された、ＬＹＮＸＥＹＥ（商標）検出器を備えた、ＣｕＫα（４０ｋＶ／４０ｍＡ）放射及び０．０３°２θのステップサイズを使用するＢＲＵＫＥＲ（登録商標）Ｄ８（登録商標）ＡＤＶＡＮＣＥ（商標）システムを使用して生成され、試料はゼロバックグラウンドＳｉウエハ上に平らに取り付けられる。

【０１００】

いくつかの態様では、ＤＳＣパターンは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００の示差走査熱量計を使用して、約１５℃／分の温度上昇速度で生成される。

【０１０１】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれる、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１４．６±０．２、１７．３±０．２、１８．０±０．２、１８．２±０．２、１９．０±０．２、１９．３±０．２、２０．１±０．２、２１．０±０．２、２１．９±０．２、２２．４±０．２、２３．７±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．３±０．２、２７．６±０．２、２８．０±０．２、３０．１±０．２、３２．１±０．２、３２．３±０．２、３２．９±０．２、３５．８±０．２、３７．７±０．２度の２θの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【０１０２】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、約１１７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【０１０３】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、形態Ｉである。

【０１０４】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、５．５±０．２及び／または１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、５．５±０．２、１０．７±０．２、１６．５±０．２、１９．６±０．２、２２．０±０．２、２２．５±０．２、２３．６±０．２、２４．１±０．２、２５．０±０．２、２６．２±０．２、２７．６±０．２、２９．１±０．２、３０．５±０．２、３１．７±０．２、３３．３±０．２、及び３９．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【０１０５】

いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、約８７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする。

【０１０６】
いくつかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物に含まれるＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態は、形態ＩＩである。
【０１０７】
いくつかの態様では、本開示は、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む薬学的組成物（例えば、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレット）を提供する。いくつかの態様では、薬学的組成物（例えば、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレット）は、１つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含む。
【０１０８】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、経口投与用である。いくつかの態様では、薬学的組成物は、口腔分散性である。
【０１０９】
いくつかの態様では、飲料用液体は、水、牛乳またはジュース（例えば、オレンジジュースまたはリンゴジュース）である。いくつかの態様では、飲料用液体は水である。いくつかの態様では、飲料用液体はジュースである。
【０１１０】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、錠剤、粉末、顆粒、ミニタブレット、またはペレットである。
【０１１１】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、粉末である。いくつかの態様では、粉末は、分散性粉末である。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性粉末を含む。
【０１１２】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、顆粒の形態である。いくつかの態様では、顆粒は、分散性顆粒である。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性顆粒を含む。
【０１１３】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、ミニタブレットの形態である。いくつかの態様では、ミニタブレットは、分散性ミニタブレットである。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性ミニタブレットを含む。
【０１１４】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、ペレットの形態である。いくつかの態様では、ペレットは、分散性ペレットである。いくつかの態様では、カプセルまたはサシェは、分散性ペレットを含む。
【０１１５】
いくつかの態様では、薬学的組成物は、錠剤である。いくつかの態様では、錠剤は、分散性錠剤である。いくつかの態様では、分散性錠剤は、口腔分散性錠剤である。
【０１１６】
いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３、４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、その薬学的組成物の各成分は以下の通りである：（ａ）約０．１重量／重量％～約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；（ｂ）約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤；（ｃ）約１重量／重量％～約１０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；（ｄ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤；（ｅ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び（ｆ）約０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ

以上の滑沢剤。

【０１１７】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、ここで、薬学的組成物の各成分は以下の通りである：（ａ）約０．２重量／重量％～約１．５重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；（ｂ）約７５重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤；（ｃ）約３重量／重量％～約８重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；（ｄ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤；（ｅ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び（ｆ）０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤。

【０１１８】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、この薬学的組成物の各成分は以下の通りである：（ａ）約０．５重量／重量％～約１．２重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；（ｂ）約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の１つ以上の希釈剤；（ｃ）約３．５重量／重量％～約６重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；（ｄ）０重量／重量％～約２．５重量／重量％の１つ以上の香料剤；（ｅ）０重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び（ｆ）約０．５重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の滑沢剤。

【０１１９】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１ｍｇ、約０．２ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．４ｍｇ、約０．５ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．７ｍｇ、約０．８ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１ｍｇ、約１．５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．５ｍｇ、または約１０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約２ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約３ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約４ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨ

ード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約６ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約７ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約８ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１１ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１２ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１３ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１４ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１６ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１７ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１８ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１９ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４

－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。

【０１２０】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１重量／重量％～約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－）２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１重量／重量％～約５重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３）－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．７５重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、約５重量／重量％、約５．１重量／重量％、約５．２重量／重量％、約５．３重量／重量％、約５．４重量／重量％、約５．５重量／重量％、約５．６重量／重量％、約５．７重量／重量％、約５．８重量／重量％、約５．９重量／重量％、約６重量／重量％、約６．１重量／重量％、約６．２重量／重量％、約６．３重量／重量％、約６．４重量／重量％、約６．５重量／重量％、約６．６重量／重量％、約６．７重量／重量％、約６．８重量／重量％、約６．９重量／重量％、または約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．５重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．８重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む。

【０１２１】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブ

レット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約７５重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約５０重量／重量％、約５１重量／重量％、約５２重量／重量％、約５３重量／重量％、約５４重量／重量％、約５５重量／重量％、約５６重量／重量％、約５７重量／重量％、約５８重量／重量％、約５９重量／重量％、約６０重量／重量％、約６１重量／重量％、約６２重量／重量％、約６３重量／重量％、約６４重量／重量％、約６５重量／重量％、約６６重量／重量％、約６７重量／重量％、約６８重量／重量％、約６９重量／重量％、約７０重量／重量％、約７１重量／重量％、約７２重量／重量％、約７３重量／重量％、約７４重量／重量％、約７５重量／重量％、約７６重量／重量％、約７７重量／重量％、約７８重量／重量％、約７９重量／重量％、約８０重量／重量％、約８１重量／重量％、約８２重量／重量％、約８３重量／重量％、約８４重量／重量％、約８５重量／重量％、約８６重量／重量％、約８７重量／重量％、約８８重量／重量％、約８９重量／重量％、約９０重量／重量％、約９１重量／重量％、約９２重量／重量％、約９３重量／重量％、約９４重量／重量％、約９５重量／重量％、約９６重量／重量％、約９７重量／重量％、または約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９０重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９１重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９２重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９３重量／重量％の１つ以上の希釈剤を含む。

【０１２２】

いくつかの態様では、希釈剤のうちの少なくとも１つは、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、デンプン、及び二塩基性リン酸カルシウムからなる群から選択される。いくつかの態様では、希釈剤のうちの少なくとも１つは、微結晶セルロースである。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約７５重量／重量％～約９８重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約５０重量／重量％、約５１重量／重量％、約５２重量／重量％、約５３重量／重量％、約５４重量／重量％、約５５重量／重量％、約５６重量／重量％、約５７重量／重量％、約５８重量／重量％、約５９重量／重量％、約６０重量／重量％、約６１重量／重量％、約６２重量／重量％、約６３重量／重量％、約６４重量／重量％、約６５重量／重量％、約６６重量／重量％、約６７重量／重量％、約６８重量／重量％、約６９重量／重量％、約７０重量／重量％、約７１重量／重量％、約７２重量／重量％、約７３重量／重量％、約７４重量／重量％、約７５重量／重量％、約７６重量／重量％、約７７重量／重量％、約７８重量／重量％、約７９重量／重量％、約８０重量／重量％、約８１重量／重量％、約８２重量／重量％、約８３重量／重量％、約８４重量／重量％、約８５重量／重量％、約８６重量／重量％、約８７重量／重量％、約８８重量／重量％、約８９重量／重量％、約９０重量／重量％、約９１重量／重量％、約９２重量／重量％、約９３重量／重量％、約９４重量／重量％、約９５重量／重量％、約９６重量／重量％、約９７重量／重量％、または約９８重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９０重量／重量％の微結晶セルロースを含

む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９１重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９２重量／重量％の微結晶セルロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約９３重量／重量％の微結晶セルロースを含む。

【０１２３】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１．０重量／重量％～約１０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約３．５重量／重量％～約６重量／重量％の１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約１．０重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２．０重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、約５．０重量／重量％、約５．１重量／重量％、約５．２重量／重量％、約５．３重量／重量％、約５．４重量／重量％、約５．５重量／重量％、約５．６重量／重量％、約５．７重量／重量％、約５．８重量／重量％、約５．９重量／重量％、約６．０重量／重量％、約６．１重量／重量％、約６．２重量／重量％、約６．３重量／重量％、約６．４重量／重量％、約６．５重量／重量％、約６．６重量／重量％、約６．７重量／重量％、約６．８重量／重量％、約６．９重量／重量％、約７．０重量／重量％、約７．１重量／重量％、約７．２重量／重量％、約７．３重量／重量％、約７．４重量／重量％、約７．５重量／重量％、約７．６重量／重量％、約７．７重量／重量％、約７．８重量／重量％、約７．９重量／重量％、約８．０重量／重量％、約８．１重量／重量％、約８．２重量／重量％、約８．３重量／重量％、約８．４重量／重量％、約８．５重量／重量％、約８．６重量／重量％、約８．７重量／重量％、約８．８重量／重量％、約８．９重量／重量％、約９．０重量／重量％、約９．１重量／重量％、約９．２重量／重量％、約９．３重量／重量％、約９．４重量／重量％、約９．５重量／重量％、約９．６重量／重量％、約９．７重量／重量％、約９．８重量／重量％、約９．９重量／重量％、または約１０．０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約５重量／重量％の１つ以上の崩壊剤を含む。

【０１２４】

いくつかの態様では、崩壊剤のうちの少なくとも１つは、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、微結晶セルロース、デンプン、アルファ化デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びアルギン酸からなる群から選択される。いくつかの態様では、崩壊剤のうちの少なくとも１つは、クロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１．０重量／重量％～約１０重量／重量％のクロスカルメロースナトリウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、

分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約３．５重量／重量％～約６重量／重量％のクロスカルメロースナトリウムを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約１．０重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２．０重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、約５重量／重量％、約５．１重量／重量％、約５．２重量／重量％、約５．３重量／重量％、約５．４重量／重量％、約５．５重量／重量％、約５．６重量／重量％、約５．７重量／重量％、約５．８重量／重量％、約５．９重量／重量％、約６．０重量／重量％、約６．１重量／重量％、約６．２重量／重量％、約６．３重量／重量％、約６．４重量／重量％、約６．５重量／重量％、約６．６重量／重量％、約６．７重量／重量％、約６．８重量／重量％、約６．９重量／重量％、約７．０重量／重量％、約７．１重量／重量％、約７．２重量／重量％、約７．３重量／重量％、約７．４重量／重量％、約７．５重量／重量％、約７．６重量／重量％、約７．７重量／重量％、約７．８重量／重量％、約７．９重量／重量％、約８．０重量／重量％、約８．１重量／重量％、約８．２重量／重量％、約８．３重量／重量％、約８．４重量／重量％、約８．５重量／重量％、約８．６重量／重量％、約８．７重量／重量％、約８．８重量／重量％、約８．９重量／重量％、約９．０重量／重量％、約９．１重量／重量％、約９．２重量／重量％、約９．３重量／重量％、約９．４重量／重量％、約９．５重量／重量％、約９．６重量／重量％、約９．７重量／重量％、約９．８重量／重量％、約９．９重量／重量％、または約１０．０重量／重量％のクロスカルメロースナトリウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約５重量／重量％のクロスカルメロースナトリウムを含む。

【０１２５】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約２．５重量／重量％の１つ以上の香料剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４

．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５．０重量／重量％の１つ以上の香料剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約２重量／重量％の１つ以上の香料剤を含む。

【０１２６】

いくつかの態様では、香料剤のうちの少なくとも１つは、ブドウ香料、バブルガム香料、キャラメル香料、オレンジ香料、レモン香料、イチゴ香料、ラズベリー香料、ミント香料、ペパーミント香料、グレープフルーツ香料、パイナップル香料、ナシ香料、桃香料、バニラ香料、バナナ香料、またはチェリー香料が含まれるが、これらに限定されない天然または合成風味からなる群から選択される。いくつかの態様では、香料剤のうちの少なくとも１つは、ブドウ香料である。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５．０重量／重量％のブドウ香料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約２．５重量／重量％のブドウ香料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５．０重量／重量％のブドウ香料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約２重量／重量％のブドウ香料を含む。

【０１２７】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の甘味料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重

量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５．０重量／重量％の１つ以上の甘味料を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１重量／重量％の１つ以上の甘味料を含む。

【０１２８】

いくつかの態様では、甘味料のうちの少なくとも１つは、スクラロース、アセスルファム、サッカリン、スクロース、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、及びアスパルテームからなる群から選択される。いくつかの態様では、甘味料のうちの少なくとも１つは、スクラロースである。いくつかの態様では、甘味料は、スクラロースである。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５重量／重量％のスクラロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約２重量／重量％のスクラロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５重量／重量％のスクラロースを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１重量／重量％のスクラロースを含む。

【０１２９】

いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．５重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の滑沢剤を含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重

量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤を含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１重量／重量％の１つ以上の滑沢剤を含む。

【０１３０】

いくつかの態様では、滑沢剤の少なくとも１つは、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ジベヘン酸グリセロール、ステアリン酸、水素化植物油、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、蜜蝋、コロイド状二酸化ケイ素、及びタルクからなる群から選択される。いくつかの態様では、滑沢剤の少なくとも１つは、ステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％～約５重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．１重量／重量％～約２重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約０．５重量／重量％～約２重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％、約０．１重量／重量％、約０．２重量／重量％、約０．３重量／重量％、約０．４重量／重量％、約０．５重量／重量％、約０．６重量／重量％、約０．７重量／重量％、約０．８重量／重量％、約０．９重量／重量％、約１重量／重量％、約１．１重量／重量％、約１．２重量／重量％、約１．３重量／重量％、約１．４重量／重量％、約１．５重量／重量％、約１．６重量／重量％、約１．７重量／重量％、約１．８重量／重量％、約１．９重量／重量％、約２重量／重量％、約２．１重量／重量％、約２．２重量／重量％、約２．３重量／重量％、約２．４重量／重量％、約２．５重量／重量％、約２．６重量／重量％、約２．７重量／重量％、約２．８重量／重量％、約２．９重量／重量％、約３．０重量／重量％、約３．１重量／重量％、約３．２重量／重量％、約３．３重量／重量％、約３．４重量／重量％、約３．５重量／重量％、約３．６重量／重量％、約３．７重量／重量％、約３．８重量／重量％、約３．９重量／重量％、約４．０重量／重量％、約４．１重量／重量％、約４．２重量／重量％、約４．３重量／重量％、約４．４重量／重量％、約４．５重量／重量％、約４．６重量／重量％、約４．７重量／重量％、約４．８重量／重量％、約４．９重量／重量％、または約５重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、０重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、分散性錠剤、分散性粉末、分散性顆粒、分散性ミニタブレット、または分散性ペレットである薬学的組成物は、約１重量／重量％のステアリン酸マグネシウムを含む。

【０１３１】

治療及び使用の方法

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む方法を提供する。

【０１３２】

いくつかの態様では、腫瘍は、神経線維腫である。いくつかの態様では、腫瘍は、神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である。いくつかの態様では、腫瘍は、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される。いくつかの態様では、腫瘍は、叢状神経線維腫である。

【０１３３】

いくつかの態様では、対象は、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を有すると診断されている。

【０１３４】

いくつかの態様では、がんは、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、白血病は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群から選択される。いくつかの態様では、リンパ腫は、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される。いくつかの態様では、肺癌は、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択される。

【０１３５】

いくつかの態様では、対象は、変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こす１つ以上の遺伝子における変異または他の異常を有し、１つ以上の遺伝子における変異または他の異常が、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である。

【０１３６】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個々の用量は、２つ以上の錠剤、２つ以上の分散性粉末、２つ以上の分散性顆粒、２つ以上のミニタブレット、２つ以上のペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される。例えば、３ｍｇの用量のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは２つの分散性錠剤として（１つは、２ｍｇを含み、もう一方は１ｍｇを含む）または３つの分散性錠剤として（各々が１ｍｇを含む）投与される。

【０１３７】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、本明細書に記載される薬学的組成物の１用量あたり約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは１用量あたり約０．１ｍｇ、約０．２ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．４ｍｇ、約０．５ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．７ｍｇ、約０．８ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、または約２０ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約０．５ｍｇの

用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約１ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約２ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約３ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約４ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約５ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約１０ｍｇの用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１用量あたり約２０ｍｇの用量で提供される。

【０１３８】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む薬学的組成物は、１日に１回、２回、３回、または４回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、１日２回投与される。

【０１３９】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、または１０ｍｇを超えない１日総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、８ｍｇを超えない１日総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２ｍｇを超えない１日総用量で投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇを超えない１日総用量で投与される。

【０１４０】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日間の投与サイクルで投与される：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間、及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日間の投与サイクルで投与される：（ａ）１日の総用量が投与される連続した２１日間、続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない連続した７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）

－ベンズアミドは、以下を含む２８日間の投与サイクルで投与される：（ａ）３つの７日間の期間であって、それぞれ、（ｉ）１日の総用量が投与される５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２日間を含む、３つの７日間の期間、ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない７日間。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、以下を含む２８日間の投与サイクルで投与される：（ａ）３つの７日間の期間であって、それぞれ、（ｉ）１日の総用量が投与される連続した５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない連続した２日間を含む、３つの７日間の期間、続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない連続した７日間。

【０１４１】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１日の総用量が投与される２８日間を含む２８日間の投与サイクルで投与される。

【０１４２】

いくつかの態様では、２８日間の投与サイクルは、合計２４の連続した２８日間の投与サイクルまで繰り返される。

【０１４３】

いくつかの態様では、対象は、嚥下障害を経験する。いくつかの態様では、対象は、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠損、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知機能低下のうちの１つ以上によって引き起こされる嚥下障害を経験する。いくつかの態様では、対象は、自閉症スペクトラム障害を有すると診断されている。いくつかの態様では、対象は、頭蓋顔面障害を有すると診断されている。いくつかの態様では、対象は、重症筋無力症を有すると診断されている。いくつかの態様では、対象は、遅発性ジスキネジアを有すると診断されている。

【０１４４】

いくつかの態様では、対象は、小児対象である。いくつかの態様では、対象は、１８歳未満、１７歳未満、１６歳未満、１５歳未満、１４歳未満、１３歳未満、１２歳未満、１１歳未満、１０歳未満、９歳未満、８歳未満、７歳未満、６歳未満、５歳未満、４歳未満、３歳未満、２歳未満、または１歳未満である。いくつかの態様では、対象は、１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、１３歳、１４歳、１５歳、１６歳、または１７歳である。いくつかの態様では、対象は、１３歳未満である。いくつかの態様では、対象は、１２歳未満である。いくつかの態様では、対象は、１１歳未満である。いくつかの態様では、対象は、１０歳未満である。いくつかの態様では、対象は、９歳未満である。いくつかの態様では、対象は、８歳未満である。いくつかの態様では、対象は、７歳未満である。いくつかの態様では、対象は、６歳未満である。いくつかの態様では、対象は、５歳未満である。いくつかの態様では、対象は、４歳未満である。いくつかの態様では、対象は、３歳未満である。いくつかの態様では、対象は、２歳未満である。いくつかの態様では、対象は、１歳未満である。いくつかの態様では、対象は、約２～約１８歳である。いくつかの態様では、対象は、約３～約１７歳である。いくつかの態様では、対象は、約４～約１６歳である。いくつかの態様では、対象は、約５～約１５歳である。いくつかの態様では、対象は、約６～約１４歳である。いくつかの態様では、対象は、約７～約１３歳である。いくつかの態様では、対象は、約８～約１２歳である。

【０１４５】

いくつかの態様では、対象は、高齢者対象である。いくつかの態様では、対象は、３０歳を超える、３５歳を超える、４０歳を超える、４５歳を超える、５０歳を超える、５５歳を超える、６０歳を超える、６５歳を超える、７０歳を超える、７５歳を超える、８０歳を超える、８５歳を超える、９０歳を超える、９５歳を超える、または１００歳を超える。いくつかの態様では、対象は、５０歳を超える。いくつかの態様では、対象は、６０歳を超える。いくつかの態様では、対象は、７０歳を超える。いくつかの態様では、対象は、８０歳を超える。いくつかの態様では、対象は、９０歳を超える。いくつかの態様では、対象は、１００歳を超える。

【０１４６】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを１日２回以上投与する場合、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、患者が投与のたびに異なる用量を投与されるように分割され得る。例えば、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量が２ｍｇで１日２回投与される場合、患者は朝に０．５ｍｇ（例えば、０．５ｍｇの分散錠１錠として）、夕方に１．５ｍｇ（例えば、０．５ｍｇの分散錠１錠及び１ｍｇの分散錠１錠として）を与えてもよい。

【０１４７】

いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、約０．１ｍｇ、約０．２ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．４ｍｇ、約０．５ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．７ｍｇ、約０．８ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、または約１０ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約１ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約２ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約４ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は、それぞれ約１０ｍｇの用量で１日２回投与される。

【０１４８】
いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日の総用量は１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約０．１ｍｇ、約０．２ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．４ｍｇ、約０．５ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．７ｍｇ、約０．８ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、または約２０ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約１ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約２ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約４ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約８ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約１０ｍｇの用量で１日１回投与される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量は、約２０ｍｇの用量で１日１回投与される。

【０１４９】
いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、本明細書に記載される薬学的組成物を介して投与され、ここで、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、または２０ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２０ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１０ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、８ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、６ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフル

オロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、４ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、２ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。いくつかの態様では、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドは、１ｍｇを超えない１日の総用量で提供される。

【０１５０】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療するための医薬品の製造のための、本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。

【実施例】

【０１５１】

実施例１：形態ＩＶの種結晶の生成

工程１：「側鎖」、ＰＤ－０３３７７９２の調製

１４．４ｋｇのアルコール（化学純度９９．４％、光学純度９９．６％の鏡像異性体過剰）を、トルエン中の９７．５ｋｇの９．７重量／重量％のＰＤ－０３３７７９２（ＩＰＧＡ）溶液に変換した（全体収率約６０％）。トリフラート活性化を、トリフリン酸無水物の添加中に温度を－２０℃より低く維持することによって、２００Ｌの反応器内で実施した。次いで、得られた活性化アルコールを、固体Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（ＮＨＰ）を含有する４００Ｌの反応器に移し、反応を周囲温度で発生させて完了させた。最終的な塩基の脱保護を、アンモニア水（約２８％溶液、５当量、３４ｋｇ）を添加することによって実施した。反応完了後、トルエンから蒸留により水を除去し、得られた固体副産物を濾別して生成物溶液を得た。

【０１５２】

工程２：ＰＤ－０３１５２０９の調製

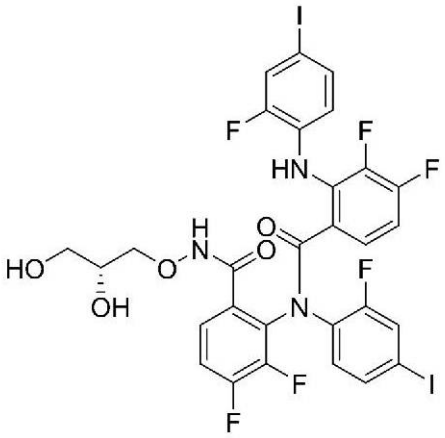
このプロセスは、出発物質２，３，４－トリフルオロ安息香酸（１２ｋｇ、１当量）及び２－フルオロ－４－ヨードアニリン（１６．４ｋｇ、１．０２当量）からリチウムアミド塩基（５ｋｇ、３．２当量）を用いて、理論上８０％で２１．４ｋｇ（９９．４重量／重量％のアッセイ）を得た。ＴＦＢＡ及びＦＩＡの全溶液の５％を５０℃でリチウムアミドスラリーに添加することによって、反応を開始させた。この反応は、変色及びわずかな発熱によって観察された、約１０分の最小開始期間を示した。ＴＨＦ中の残りのＴＦＢＡ／ＦＩＡ溶液を、反応温度を４５～５５℃以内に維持しながら、１時間以内に圧力缶を通してゆっくりと添加した。操作全体で（アンモニアガス放出による）著しい圧力上昇は観察されなかった。

【０１５３】

工程３：ＰＤ－０３２５９０１の調製

潜在的なガス生成を軽減するために、ＣＤＩ充填に修正を加えた。溶媒添加の前後に（ショットローダーを介して）ＣＤＩの２つの等しい部分を固体ＦＩＰＦＡに添加した。２つの固体ＣＤＩ添加（それぞれ４．６ｋｇ）の間のタイミングは、３０分を超えてはならない。次いで、２つの中間体フィルターケークをエタノールで溶解した。過剰なエタノールを蒸留し、ＰＤ－０３２５９０１の再結晶化の前に、トルエンで約５％体積／体積％のエタノールに置き換えた。実験室研究では、トルエン及びアセトニトリルからの結晶化、ならびにトルエン中のエタノールからの再結晶化は、多形体変換に不可欠である不純物を低減することができないことが示唆された。０．２％を超えるレベルの二量体不純物（ＰＦ－００１９１１８９）の存在は、望ましくない多形体の形成をもたらすことが知られている。

【化３】



PF-00191189
精密質量: 856.93

【０１５４】
最終反応混合物からの粗結晶化は、二量体不純物ＰＦ－００１９１１８９を約１．９％まで低減させ、その後の再結晶化は、それを約０．４％までさらに減少させた。その結果、望ましくない多形体が産生された。ＤＳＣパターンは、約８０℃（低溶融形態ＩＩ）及び約１１７℃（形態Ｉ）の２つの異なる融点を示した。また、処理中に、固体は予想よりもはるかに低い温度（実際の約１０℃、予想は約４０℃）で結晶化した。再結晶の不成功は、粗製物の不完全な乾燥の結果としての溶媒組成の変化に起因すると推測される。粗生成物が約２８ｋｇ（理論上は２６ｋｇ）であった場合、エタノール溶解前の粗湿潤ケークの乾燥を約３６時間後に停止した。

【０１５５】
多形体変換
最終的なＥｔＯＨ／水結晶化からの約７．４ｋｇのＰＤ－０３２５９０１（混合多形）及び以前のＥｔＯＨ／トルエン濾液からの沈殿物を多形体変換に進めた。両方の産出物を、一定の重量までフィルターで別々に乾燥させ、それぞれをＥｔＯＨ中に溶解させた。組み合わせたＥｔＯＨ溶液をＨＰＬＣによって分析し、推定量１６．４ｋｇのＰＤ－０３２５９０１を得た。再結晶は、ＥｔＯＨを真空蒸留によって除去し、溶媒組成を６５℃でトルエン中で約５％のＥｔＯＨに調整した後に開始した（すなわち、ＥｔＯＨを完全な固体溶解まで６５℃で滴加する）。

【０１５６】
満足のいく結果を確実なものにするために、５℃までのゆっくりとした４時間の冷却ランプ、続いて１２時間の撹拌を行った。得られたスラリーを濾過し、再び、一定の重量になるまで、フィルター中で完全に乾燥させた（約３日間）。精製した固体は９９．８％純粋なＰＤ－０３２５９０１を示し、検出されるレベルの二量体不純物ＰＦ－００１９１１８９は示さなかった。

【０１５７】
乾燥した固体（１５．４ｋｇ）を、フィルターから正確に４体積のＥｔＯＨ（６２Ｌ）に再溶解させ、反応器に移し、３０～３５℃でゆっくりと（約３時間）水（３０８Ｌ）を添加することによって沈殿させ、２０℃に冷却し、１２時間撹拌した。２時間で採取したスラリー試料のＤＳＣ分析は、固体が完全に形態ＩＶ（所望の多形体）であることを示す。

【０１５８】
２１．４ｋｇのＰＤ－０３１５２０９、９．７ｋｇのＣＤＩ（１．０５当量）、９．７％のＰＤ－０３３７７９２のトルエン溶液（１．１当量）９１ｋｇを使用して、１２．７４ｋｇのＰＤ－０３２５９０１を得た（アッセイ９９．４％、１００％の形態ＩＶ、収率

約４８％）。

【０１５９】

実施例２：ＰＤ－０３２５９０１のアッセイ／不純物及び同定

ＰＤ－０３２５９０１は、２７５ｎｍでのＵＶ検出を伴う逆相液体クロマトグラフィーによってプロセス不純物及び分解物から分離される。ＰＤ－０３２５９０１の同定を、ＨＰＬＣ保持時間に加えて、赤外線またはプロトンＮＭＲスペクトルのいずれかを得ることによって実施する。純度評価については、プロセス不純物及び分解物を、それらの特徴的な相対保持時間によって特定し、面積正規化によって定量化する。

【０１６０】

クロマトグラフィー条件：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ　Ｃ１８、５μｍ、４．６×２５０ｍｍ（または同等物）、流量は１．０ｍＬ／分であり、カラム温度は３０℃であり、検出器の波長は２７５ｎｍであり、希釈剤は５０／５０アセトニトリル／水であり、移動相Ａは水中の０．１％のトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）であり、移動相Ｂはメタノールであり、以下の勾配条件である。アッセイは、基準標準に対して決定され、無水の無溶媒ベースで報告される。指定不純物及び未指定不純物の定量化は、面積パーセントで報告される。総不純物は、０．０５％の報告閾値を超えて存在する全ての不純物の合計である。

【表１】

時間 (分)	0	15	40	45	46
移動相Bの%	70	70	100	100	70

【０１６１】

実施例３：形態ＩＶの調製のための改善されたプロセス

実施例１に記載されるように、形態ＩＶとしてミルダメチニブを生成する合成方法は、二量体不純物ＰＦ－００１９１１８９を有する形態ＩＶを生成し、さらなる工程は、生成物を、形態Ｉ及び形態ＩＩの望ましくない多形体を有しない本質的に純粋な形態ＩＶに変換することが必要であった。したがって、追加の処理工程なしに本質的に純粋な形態ＩＶを生成する方法を開発する必要があった。

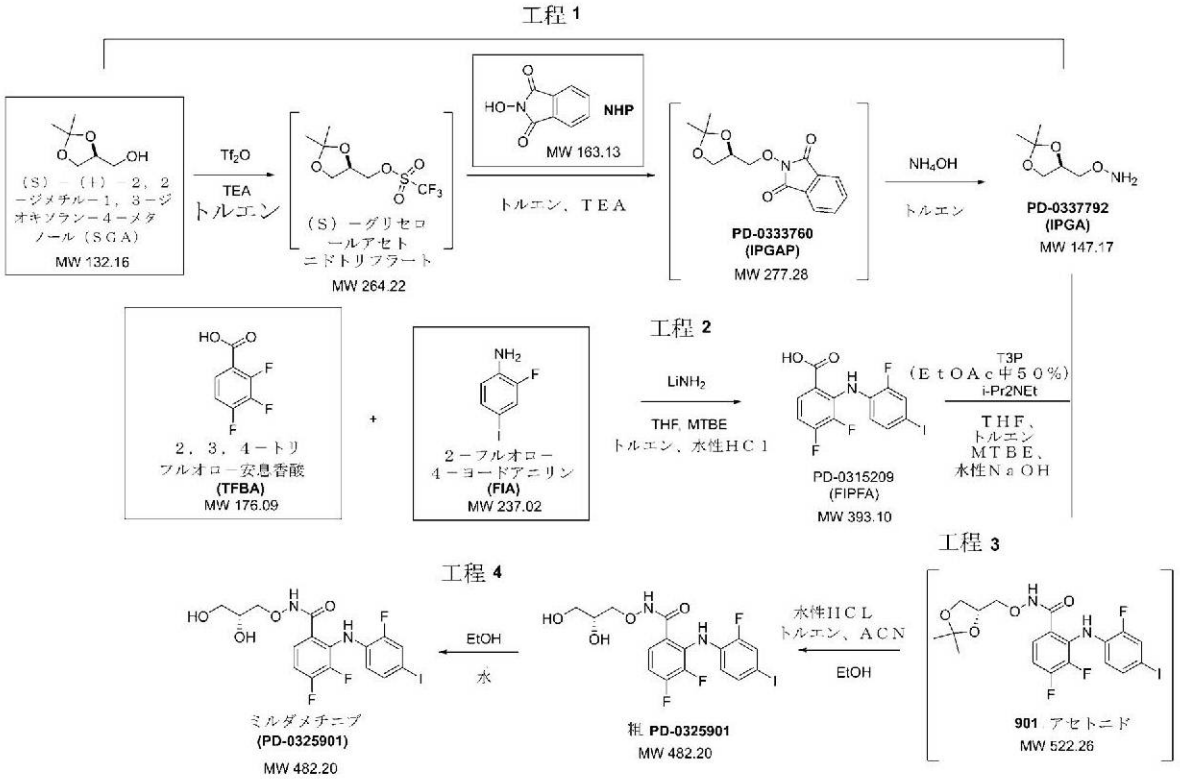
【０１６２】

ミルダメチニブ製造プロセス

この経路は、提案された出発物質（Ｓ）－（＋）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－メタノール（ＳＧＡ）、２，３，４－トリフルオロ安息香酸（ＴＦＢＡ）、２－フルオロ－４－ヨードアニリン（ＦＩＡ）、及びＮ－ヒドロキシフタルイミド（ＮＨＰ）を使用して、全体で６つの化学工程を有する収束的な４工程合成である。最後の工程（工程４）は、ミルダメチニブの本質的に純粋な形態ＩＶを提供する。

【化４】

ミルダメチニブの調製のためのスキーム：



【０１６３】

工程１（ＰＤ－０３３７７９２（ＩＰＧＡ）の調製）：清浄で乾燥した１００ガロンの反応器に、トルエン（１３９．３ｋｇ、８体積）及び（Ｓ）－（＋）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－メタノール（ＳＧＡ；２０．０ｋｇ、１．０当量）を充填した。トリエチルアミン（１８．８ｋｇ、１．２２当量）を反応器に充填した。反応器の内容物を撹拌し、－１０±１０℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（４３．５ｋｇ、１．０２当量）を、窒素下で清浄な５０－Ｌの丸底フラスコに添加し、次いで≦－１０℃の温度まで冷却した。冷却したトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、内部温度を－１０±１０℃に維持しながら、１００ガロンの反応器にゆっくりと移した。反応混合物を－１０±１０℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣによる反応モニタリングは、変換が完了したことを示した。内部温度を－１０±１０℃に維持しながら、無水トルエン（９９．８ｋｇ、５．７５体積）を反応器に充填し、続いてＮ－ヒドロキシフタルイミド（２６．４ｋｇ、１．０７当量）を充填した。内容物を２０±５℃まで温め、次いで、トリフラート中間体がＴＬＣによって検出できなくなるまで、この温度で少なくとも５時間撹拌した。反応混合物を２つの等しい部分に分割した。各トルエン溶液を、ＵＳＰ精製水（６６ｋｇ、６．７体積）でクエンチした。次いで、トルエン溶液をＵＳＰ精製水（６６ｋｇ、６．７体積）で２回洗浄した。

【０１６４】

トルエン溶液を、１００ガロン反応器内で再結合させた。有機溶液を、２８％の水酸化アンモニウム溶液（４１．５ｋｇ、７．８当量）で処理した。内容物を３５±５℃に加熱し、次いで１２時間以上（「ＮＬＴ」）撹拌した。反応が完了したら、より下にある水相を除去した。トルエン溶液を、トルエンの共沸蒸留を介して乾燥させた。次いで、トルエン溶液を最小撹拌体積まで濃縮した。濃縮した溶液を濾過して、副産物の固体を除去した。ケークをトルエンで洗浄し、濾液を合わせた。トルエン溶液のアッセイは８．６ｋｇ（

３６．７％収率）のＰＤ－０３３７７９２（ＩＰＧＡ）が存在することを示した。

【０１６５】

工程２（ＰＤ－０３１５２０９の調製）：清浄で乾燥した１００ガロン反応器を窒素でパージし、次いで、リチウムアミド（ＬｉＮＨ２、８．８ｋｇ、３．４当量）、続いてテトラヒドロフラン（ＴＨＦ、５６．８ｋｇ、３．２体積）で充填した。混合物を１０±１０℃まで冷却し、次いで追加のＴＨＦ（１５．１ｋｇ、０．８５体積）を反応器に充填し、続いてＴＨＦ（２６．４ｋｇ、１．１５体積）中の２，３，４－トリフルオロ安息香酸（ＴＦＢＡ、２０．０ｋｇ、１．０当量）の溶液を充填した。反応混合物を５０℃ＮＭＴ（「それ以下」）に加熱した。ＴＨＦ（１７．８ｋｇ、１体積）中の２－フルオロ－４－ヨードアニリン（ＦＩＡ、２７．５ｋｇ、１．０２当量）の溶液を、ＮＭＴ　５０℃でバッチ温度を維持し、添加の間に１時間撹拌しながら、反応器に少しずつ添加した。添加を完了した後、反応混合物を、５０±１０℃でさらに３時間撹拌した。反応が完了すると、混合物をＮＭＴ　１０℃に冷却し、次いで、ＵＳＰ精製水（１２０．３ｋｇ、６体積）でクエンチした。反応混合物を約３０ガロンまで蒸留し、その後、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ、１１８．６ｋｇ、８体積）を添加した。次いで、ＭＴＢＥ溶液を２Ｍの塩酸溶液（８９．５ｋｇ）でｐＨ＝７にクエンチした。次いで、水相を除去した。ＭＴＢＥ溶液をセライトを通して濾過した後、５％のブライン溶液（１０４．１ｋｇ、５．２体積）で２回洗浄し、続いて１Ｍの塩酸溶液（７７．４ｋｇ）で洗浄した。ＭＴＢＥ溶液をトルエンと溶媒交換し、続いて体積を約５０ガロンに調整した。この混合物を７５±５℃まで１時間加熱し、次いで、２０±５℃まで冷却し、１時間撹拌した。生成物を濾過し、トルエン（６８．１ｋｇ、約４体積）で洗浄し、次いで、４０℃で真空下で乾燥させて、２５．２ｋｇのＰＤ－０３１５２０９（５６．４％収率）を得た。

【０１６６】

工程３（粗ＰＤ－０３２５９０１の調製）：清浄で乾燥した１００ガロン反応器を窒素でパージし、次いで、ＰＤ－０３１５２０９（１８．０ｋｇ、１当量）及びＴＨＦ（１１３．０ｋｇ、７体積）を充填した。混合物を５±５℃まで冷却した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５．１ｋｇ、２．５５当量）を、ＮＭＴ　２５℃の温度を維持しながら充填した。混合物を５±５℃まで冷却し、次いで１０分間撹拌した。トルエン中のＰＤ－０３３７７９２溶液（合計１２１．７ｋｇ、１．３当量）を、５±５℃で反応器に充填し、続いて、酢酸エチル（４２．０ｋｇ、１．４５当量）中の５０％Ｔ３Ｐを充填した。反応混合物を１０±５℃でＮＬＴ　３時間撹拌した。カップリングを完了まで進めるために、酢酸エチル（４．１ｋｇ、０．１５当量）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．９ｋｇ、０．３当量）及び５０％Ｔ３Ｐの追加の充填を行った。反応物を５％水酸化ナトリウム溶液（５０ｋｇ）に逆クエンチした後、５％ブライン（５５．４ｋｇ）で洗浄した。有機溶液を濃縮し、次いで溶媒をトルエンと交換した。アセトニトリル（４３．０ｋｇ、２．４体積）を反応器に添加し、続いて２Ｍの塩酸（１１７．６ｋｇ、５．１当量）を添加した。混合物を、１６時間後に反応が完了するまで、２５±５℃で撹拌した。底部水相を除去し、次いで反応混合物を５％ブライン（７５．２ｋｇ）で洗浄した。有機相を濃縮し、次いで溶媒をトルエンと交換して、適切な体積にした。次いで、混合物を７５±５℃に３０分間加熱し、次いで２０℃にゆっくりと冷却した。固体を濾過し、次いでトルエン（３１．１ｋｇ、１．７体積）で洗浄した。

【０１６７】

粗固体を１００ガロン反応器に戻し、続いてトルエン中の５％エタノール（１７０．０ｋｇ）を充填した。混合物を７５±５℃に６０分間加熱し、溶液を得た後、２０℃にゆっくりと冷却した。固体を濾過し、次いでトルエン（３１ｋｇ、１．７体積）で２回洗浄した。湿潤ケークを、４５℃にて真空下で乾燥させて、８．２ｋｇの粗ＰＤ－０３２５９０１（３７．１％収率）を得た。

【０１６８】

工程４（本質的に純粋な形態ＩＶのミルダメチニブの調製）：清浄で乾燥した１００ガロン反応器を窒素でパージし、次いで、ＵＳＰ精製水（１６４．１ｋｇ、２０体積）、続

いてエタノール（２００プルーフ、２０．８ｋｇ、３．２５体積）で充填した。溶液を３５±５℃に加熱した。別の容器で、粗ＰＤ－０３２５９０１（８．１ｋｇ、１当量）をエタノール（２００プルーフ、４０．５ｋｇ、６．３体積）に溶解した。この溶液の一部（１４．４ｋｇ）を６０分かけて１００ガロン反応器に添加した。実施例１で調製したＰＤ－０３２５９０１形態ＩＶの種（８２．６ｇ、１重量％）を反応器に添加して、沈殿を容易にした。混合物を３５±５℃で撹拌しながら、粗ＰＤ－０３２５９０１／エタノール溶液の残り（３４．３ｋｇ）を９０分かけて反応器に添加した。反応器の内容物を３５±５℃で５．５時間撹拌し続けた後、２０℃にゆっくりと冷却した。次いで、固体を濾過し、ＵＳＰ精製水（１６．５ｋｇ、２体積）で洗浄し、次いで、４５℃にて真空下で１６時間乾燥させた。乾燥した固体を１０メッシュの篩を通してスクリーニングして、５．７ｋｇのＰＤ－０３２５９０１形態ＩＶ（７０．４％収率）を得た。

【０１６９】

本明細書で使用される本質的に純粋な形態ＩＶについてのＸＲＰＤパターンを図１Ａに示す。本明細書で使用される本質的に純粋な形態ＩＶのＴＧＡ及びＤＳＣ分析を図１Ｂに示す。

【０１７０】

実施例４：０．５ｍｇ及び１．０ｍｇの分散性錠剤製剤

分散性錠剤製剤の例を表１に示す。

【表２】

表１

成分	機能	製剤組成物			
		0.5 mg		1.0 mg	
		% (重量/重量)	mg/錠剤	% (重量/重量)	mg/錠剤
ミルダメチニブ[a]	活性成分	0.75	0.50	0.75	1.00
微結晶性セルロース[b]	希釈剤	90.52	60.60	90.52	121.20
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	4.85	3.25	4.85	6.50
ブドウ香料	香料	1.94	1.30	1.94	2.60
スクラロース	甘味料	0.97	0.65	0.97	1.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.97	0.65	0.97	1.30
合計		100.00	66.95	100.00	133.90

ａ＝１．０００という理論上の効力に基づく。実際の効力に基づいて量を調整し得る。

ｂ＝微結晶セルロースの量は、ミルダメチニブのわずかな力価変化について調整され得る

【０１７１】

実施例５：ミルダメチニブ分散錠の製造プロセス

ミルダメチニブ分散錠を製造するための例示的なプロセスの非限定的な例が、本明細書に記載される。

【０１７２】

微結晶セルロース（最終組成物中の微結晶セルロースの約３０％ｗ／ｗ）を容器内で混合する。ミルダメチニブ、クロスカルメロース、及び微結晶セルロース（最終組成物中の微結晶セルロースの約５０％ｗ／ｗ）を容器に加え、混合する。残りの微結晶セルロースを容器に加えて混合する。滑沢のために顆粒内ステアリン酸マグネシウムを添加し、混合

物は乾燥顆粒にローラー圧縮する。ブドウ香料及びスクラロースを顆粒に混合し、滑沢のために顆粒外ステアリン酸マグネシウムを添加する。混合物を圧縮し、外観、重量、厚さ、硬度、破砕性、及び崩壊性に基づいて工程内管理をチェックする。錠剤を除塵し、金属不純物がないか検査され、次いでバルク包装される

【０１７３】

この明細書に記述される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が、その全体において参照により組み込まれることが明確かつ個別に示されているのと同程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本出願における用語が、参照により本明細書に組み込まれる文書において異なるように定義されていることが判明した場合、本明細書に提供される定義は、その用語の定義として機能する。

【０１７４】

本発明を、その特定の態様に関連付けて説明してきたが、本発明は、さらなる修正が可能であり、この出願は、一般に、本発明が関連する技術分野内の既知のまたは慣例的な実践の範囲内である本開示からのそのような逸脱を含む原理に従った任意の変形例、用途、または適合を包含することを目的としており、上述された本質的な特徴に適用することができ、特許請求の範囲内にあるとおりであることが理解されるであろう。

【０１７５】

本明細書に記載の様々な実施形態に加えて、本開示は、Ｅ１からＥ１４１まで番号付けされる以下の実施形態を含む。実施形態のこのリストは、例示的なリストとして提示され、本出願は、これらの実施形態に限定されない。

【０１７６】

Ｅ１．ある量の式（Ｉ）のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド

【化５】



（Ｉ）

を含む薬学的組成物であって、飲料用液体中に分散性であるか、または対象の唾液中に口内分散性である、前記薬学的組成物。

【０１７７】

Ｅ２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが結晶性である、Ｅ１に記載の薬学的組成物。

【０１７８】

Ｅ３．Ｅ２に記載の薬学的組成物であって、Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、以下：

４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；

１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－

ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態；ならびに
５．５±０．２及び１９．６±０．２度の２θのうち１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とするＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態
からなる群から選択される、前記薬学的組成物。

【０１７９】

Ｅ４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、４．６±０．２、７．３±０．２、及び１４．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、Ｅ２またはＥ３に記載の薬学的組成物。

【０１８０】

Ｅ５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が４．６±０．２、７．３±０．２、１４．６±０．２、及び２５．０±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、Ｅ２～Ｅ４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８１】

Ｅ６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、実質的に図１Ａに示されるＸＲＰＤパターンを特徴とするＥ２～Ｅ５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８２】

Ｅ７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、以下：
ａ）実質的に図１Ｂに示すようなＴＧＡプロファイル；及び／または
ｂ）実質的に図１Ｂに示すようなＤＳＣプロファイル
のうち一方または両方を特徴とする、Ｅ２～Ｅ６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８３】

Ｅ８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、約１１７℃での吸熱開始を有しないＤＳＣプロファイルを特徴とする、Ｅ２～Ｅ７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８４】

Ｅ９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、ＸＲＰＤ及び／またはＤＳＣによって検出可能な量の形態Ｉまたは形態ＩＩを含まない、Ｅ２～Ｅ８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８５】

Ｅ１０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で３か月間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、Ｅ２～Ｅ９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８６】

Ｅ１１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で６か月間保管した後に実質的

に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、Ｅ２～Ｅ１０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８７】

Ｅ１２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１年間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、Ｅ２～Ｅ１１のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８８】

Ｅ１３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で６８か月間保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、Ｅ２～Ｅ１２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１８９】

Ｅ１４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、標準的な倉庫条件（１５℃～２５℃、相対湿度６５％以下）で１４０か月以上保管した後に実質的に変化しないＸＲＰＤパターン及び／またはＤＳＣプロファイルを示す、Ｅ２～Ｅ１３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１９０】

Ｅ１５．前記ＤＳＣパターンが、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００示差走査熱量計を使用して、約１５℃／分の温度上昇速度で生成される、Ｅ２～Ｅ１４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１９１】

Ｅ１６．前記結晶形態が無水である、Ｅ２～Ｅ１５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１９２】

Ｅ１７．前記結晶形態が形態ＩＶである、Ｅ２～Ｅ１６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１９３】

Ｅ１８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が１０．６±０．２、１３．７±０．２、１９．０±０．２、及び２３．７±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、Ｅ２またはＥ３に記載の薬学的組成物。

【０１９４】

Ｅ１９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、１０．６±０．２、１３．７±０．２、１４．６±０．２、１７．３±０．２、１８．０±０．２、１８．２±０．２、１９．０±０．２、１９．３±０．２、２０．１±０．２、２１．０±０．２、２１．９±０．２、２２．４±０．２、２３．７±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．３±０．２、２７．６±０．２、２８．０±０．２、３０．１±０．２、３２．１±０．２、３２．３±０．２、３２．９±０．２、３５．８±０．２、及び３７．７±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、Ｅ２、Ｅ３、またはＥ１８に記載の薬学的組成物。

【０１９５】

Ｅ２０．前記結晶形態が、約１１７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴とする、Ｅ２、Ｅ３、Ｅ１８、またはＥ１９に記載の薬学的組成物。

【０１９６】

Ｅ２１．前記結晶形態が形態Ｉである、Ｅ２、Ｅ３、及びＥ１８～Ｅ２０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０１９７】

Ｅ２２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が５．５±０．２及び／または１９．６±０．２度の２θのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、Ｅ２またはＥ３に記載の薬学的組成物。

【０１９８】

Ｅ２３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、５．５±０．２、１０．７±０．２、１６．５±０．２、１９．６±０．２、２２．０±０．２、２２．５±０．２、２３．６±０．２、２４．１±０．２、２５．０±０．２、２６．２±０．２、２７．６±０．２、２９．１±０．２、３０．５±０．２、３１．７±０．２、３３．３±０．２、及び３９．０±０．２度の２θのうちの１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。Ｅ２、Ｅ３、またはＥ２２に記載の薬学的組成物。

【０１９９】

Ｅ２４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの結晶形態が、約８７℃での吸熱開始を有するＤＳＣプロファイルを特徴としている、Ｅ２、Ｅ３、Ｅ２２、またはＥ２３に記載の薬学的組成物。

【０２００】

Ｅ２５．前記結晶形態が形態ＩＩである、Ｅ２、Ｅ３、及びＥ２２～Ｅ２４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２０１】

Ｅ２６．前記薬学的組成物が１つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含む、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２０２】

Ｅ２７．前記薬学的組成物が経口投与用である、Ｅ１～Ｅ２６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２０３】

Ｅ２８．前記薬学的組成物が口腔分散性である、Ｅ１～Ｅ２７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２０４】

Ｅ２９．前記薬学的組成物が錠剤、粉末、顆粒、ミニタブレット、またはペレットである、Ｅ１～Ｅ２８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２０５】

Ｅ３０．前記薬学的組成物が粉末である、Ｅ２９に記載の薬学的組成物。

【０２０６】

Ｅ３１．前記粉末が分散性粉末である、Ｅ３０に記載の薬学的組成物。

【０２０７】

Ｅ３２．カプセルまたはサシェが前記粉末または分散性粉末を含む、Ｅ３０またはＥ３１に記載の薬学的組成物。

【０２０８】

Ｅ３３．前記薬学的組成物が顆粒の形態である、Ｅ２９に記載の薬学的組成物。

【０２０９】

Ｅ３４．前記顆粒が分散性顆粒である、Ｅ３３に記載の薬学的組成物。

【０２１０】

Ｅ３５．カプセルまたはサシェが前記顆粒または分散性顆粒を含む、Ｅ３３またはＥ３４に記載の薬学的組成物。

【０２１１】
Ｅ３６．前記薬学的組成物がミニタブレットの形態である、Ｅ２９に記載の薬学的組成物。
【０２１２】
Ｅ３７．前記ミニタブレットが分散性ミニタブレットである、Ｅ３６に記載の薬学的組成物。
【０２１３】
Ｅ３８．カプセルまたはサシェが前記ミニタブレットまたは分散性ミニタブレットを含む、Ｅ３６またはＥ３７に記載の薬学的組成物。
【０２１４】
Ｅ３９．前記薬学的組成物がペレットの形態である、Ｅ２９に記載の薬学的組成物。
【０２１５】
Ｅ４０．前記ペレットが分散性ペレットである、Ｅ３９に記載の薬学的組成物。
【０２１６】
Ｅ４１．カプセルまたはサシェが前記ミニタブレットまたは分散性ミニタブレットを含む、Ｅ３９またはＥ４０に記載の薬学的組成物。
【０２１７】
Ｅ４２．前記薬学的組成物が錠剤である、Ｅ２９に記載の薬学的組成物。
【０２１８】
Ｅ４３．前記薬学的組成物が分散錠である、Ｅ４２に記載の薬学的組成物。
【０２１９】
Ｅ４４．前記薬学的組成物が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、
前記薬学的組成物の各成分が、以下：
ａ．約０．１重量／重量％～約７重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；
ｂ．約５０重量／重量％～約９８重量／重量％の１つ以上の希釈剤；
ｃ．約１重量／重量％～約１０重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；
ｄ．０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の香料剤；
ｅ．０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び
ｆ．約０重量／重量％～約５重量／重量％の１つ以上の滑沢剤
のとおりである、Ｅ１～Ｅ４３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【０２２０】
Ｅ４５．前記薬学的組成物が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含み、
前記薬学的組成物の各成分が、以下：
ａ．約０．５重量／重量％～約１．２重量／重量％のＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミド；
ｂ．約８５重量／重量％～約９５重量／重量％の１つ以上の希釈剤；
ｃ．約３．５重量／重量％～約６重量／重量％の１つ以上の崩壊剤；
ｄ．０重量／重量％～約２．５重量／重量％の１つ以上の香料剤；
ｅ．０重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の甘味料；及び
ｆ．約０．５重量／重量％～約２重量／重量％の１つ以上の滑沢剤
のとおりである、Ｅ１～Ｅ４３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【０２２１】
Ｅ４６．約０．５ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－

ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、Ｅ４４またはＥ４５に記載の薬学的組成物。

【０２２２】

Ｅ４７．約１ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、Ｅ４４またはＥ４５に記載の薬学的組成物。

【０２２３】

Ｅ４８．約２ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、Ｅ４４またはＥ４５に記載の薬学的組成物。

【０２２４】

Ｅ４９．約３ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、Ｅ４４またはＥ４５に記載の薬学的組成物。

【０２２５】

Ｅ５０．約４ｍｇのＮ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを含む、Ｅ４４またはＥ４５に記載の薬学的組成物。

【０２２６】

Ｅ５１．前記希釈剤の少なくとも１つが、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、ソルビトール、キシリトール、スクロース、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び二塩基性リン酸カルシウムからなる群から選択される、Ｅ４４～Ｅ５０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２２７】

Ｅ５２．前記希釈剤の少なくとも１つが、微結晶セルロースである、Ｅ５１に記載の薬学的組成物。

【０２２８】

Ｅ５３．前記崩壊剤の少なくとも１つが、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、微結晶セルロース、デンプン、アルファ化デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びアルギン酸からなる群から選択される、Ｅ４４～Ｅ５２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２２９】

Ｅ５４．前記崩壊剤の少なくとも１つが、クロスカルメロースナトリウムである、Ｅ５３に記載の薬学的組成物。

【０２３０】

Ｅ５５．前記香料剤の少なくとも１つが、ブドウ香料、バブルガム香料、キャラメル香料、オレンジ香料、レモン香料、イチゴ香料、ラズベリー香料、ミント香料、ペパーミント香料、グレープフルーツ香料、パイナップル香料、ナシ香料、桃香料、バニラ香料、バナナ香料、またはチェリー香料を含むがこれらに限定されない天然または合成香料からなる群から選択される、Ｅ４４～Ｅ５４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２３１】

Ｅ５６．前記香料剤の少なくとも１つがブドウ香料である、Ｅ５５に記載の薬学的組成物。

【０２３２】

Ｅ５７．前記甘味料の少なくとも１つが、スクラロース、アセスルファム、サッカリン、スクロース、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、及びアスパルテームからなる群から選択される、Ｅ４４～Ｅ５６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【０２３３】

Ｅ５８．前記甘味料の少なくとも１つがスクラロースである、Ｅ５７に記載の薬学的組

成物。
【０２３４】
Ｅ５９．前記滑沢剤の少なくとも１つが、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ジベヘン酸グリセロール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、蜜蝋、コロイド状二酸化ケイ素、水素化植物油、及びタルクからなる群から選択される、Ｅ４４～Ｅ５８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【０２３５】
Ｅ６０．前記滑沢剤の少なくとも１つが、ステアリン酸マグネシウムである、Ｅ５９に記載の薬学的組成物。
【０２３６】
Ｅ６１．前記飲料用液体が水、牛乳またはジュースである、Ｅ１～Ｅ６０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【０２３７】
Ｅ６２．前記薬学的組成物が対象の唾液中に分散性である、Ｅ１～Ｅ６０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【０２３８】
Ｅ６３．腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象にＥ１～Ｅ６２のいずれか１項に記載の薬学的組成物を投与することを含む方法。
【０２３９】
Ｅ６４．前記腫瘍が神経線維腫である、Ｅ６３に記載の方法。
【０２４０】
Ｅ６５．前記腫瘍が神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である、Ｅ６４に記載の方法。
【０２４１】
Ｅ６６．前記腫瘍が、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される、Ｅ６３～Ｅ６５のいずれか１項に記載の方法。
【０２４２】
Ｅ６７．前記腫瘍が叢状神経線維腫である、Ｅ６６に記載の方法。
【０２４３】
Ｅ６８．前記対象が、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害と診断されている、Ｅ６７に記載の方法。
【０２４４】
Ｅ６９．前記がんが、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される、Ｅ６３に記載の方法。
【０２４５】
Ｅ７０．前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群から選択される、Ｅ６９に記載の方法。
【０２４６】
Ｅ７１．前記リンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される、Ｅ６９に記載の方法。
【０２４７】

Ｅ７２．前記肺癌が、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択される、Ｅ６９に記載の方法。

【０２４８】

Ｅ７３．前記対象が、１つ以上の遺伝子に変異または他の異常を有し、その変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こし、前記１つ以上の遺伝子中の変異または他の異常は、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である、Ｅ６３～Ｅ７２のいずれか１項に記載の方法。

【０２４９】

Ｅ７４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個別用量が、２つ以上の錠剤、２つ以上の用量の分散性粉末、２つ以上の用量の分散性顆粒、２つ以上の用量のミニタブレット、２つ以上の用量のペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される、Ｅ６３～Ｅ７３のいずれか１項に記載の方法。

【０２５０】

Ｅ７５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間；及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日間、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ６３～Ｅ７４のいずれか１項に記載の方法。

【０２５１】

Ｅ７６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１連続日；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ６３～Ｅ７４のいずれか１項に記載の方法。

【０２５２】

Ｅ７７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２日、を含む３回の７日期間；ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ６３～Ｅ７４のいずれか１項に記載の方法。

【０２５３】

Ｅ７８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５連続日、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２連続日、を含む３回の７日期間；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ６３～Ｅ７４のいずれか１項に記載の方法。

【０２５４】

Ｅ７９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ

－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１日の総用量が投与される２８日間からなる２８日の投与サイクルで投与される、Ｅ６３～Ｅ７４のいずれか１項に記載の方法。

【０２５５】

Ｅ８０．前記２８日の投与サイクルが、最大で、合計２４回連続する２８日の投与サイクルまで繰り返される、Ｅ７８～Ｅ７９のいずれか１項に記載の方法。

【０２５６】

Ｅ８１．前記対象が嚥下障害を経験する、Ｅ６３～Ｅ８０のいずれか１項に記載の方法。

【０２５７】

Ｅ８２．前記対象が、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠陥、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知機能の低下のうちの１つ以上によって生じる嚥下障害を経験する、Ｅ８１に記載の方法。

【０２５８】

Ｅ８３．前記対象が小児対象である、Ｅ６３～Ｅ８０のいずれか１項に記載の方法。

【０２５９】

Ｅ８４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量が、１日２回投与される、Ｅ６３～Ｅ８３のいずれか１項に記載の方法。

【０２６０】

Ｅ８５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８４に記載の方法。

【０２６１】

Ｅ８６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６２】

Ｅ８７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６３】

Ｅ８８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６４】

Ｅ８９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約２ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６５】

Ｅ９０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約４ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６６】

Ｅ９１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。

【０２６７】

Ｅ９２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量

が、各々約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ８５に記載の方法。
【０２６８】
Ｅ９３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、１日１回投与される、Ｅ６３～Ｅ８３のいずれか１項に記載の方法。
【０２６９】
Ｅ９４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９３に記載の方法。
【０２７０】
Ｅ９５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７１】
Ｅ９６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７２】
Ｅ９７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７３】
Ｅ９８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約４ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７４】
Ｅ９９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約８ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７５】
Ｅ１００．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７６】
Ｅ１０１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ９４に記載の方法。
【０２７７】
Ｅ１０２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。
【０２７８】
Ｅ１０３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。
【０２７９】
Ｅ１０４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、８ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。
【０２８０】

Ｅ１０５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、６ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。

【０２８１】

Ｅ１０６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、４ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。

【０２８２】

Ｅ１０７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。

【０２８３】

Ｅ１０８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ６３～Ｅ１０１に記載の方法。

【０２８４】

Ｅ１０９．腫瘍、がん、またはＲａｓｏｐａｔｈｙ障害を治療するための医薬品の製造のための、Ｅ１～Ｅ６２のいずれか１項に記載の薬学的組成物の使用。

【０２８５】

Ｅ１１０．前記腫瘍が神経線維腫である、Ｅ１０９に記載の使用。

【０２８６】

Ｅ１１１．前記腫瘍が神経線維腫症１型に関連する神経線維腫である、Ｅ１１０に記載の使用。

【０２８７】

Ｅ１１２．前記腫瘍が、皮膚神経線維腫、叢状神経線維腫、視路神経膠腫、低悪性度神経膠腫、高悪性度神経膠腫、または悪性末梢神経鞘腫瘍からなる群から選択される、Ｅ１０９～Ｅ１１１のいずれか１項に記載の使用。

【０２８８】

Ｅ１１３．前記腫瘍が叢状神経線維腫である、Ｅ１１２に記載の使用。

【０２８９】

Ｅ１１４．前記対象が、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、レギウス症候群、ヌーナン症候群、及び多発性黒子を伴うヌーナン症候群からなる群から選択されるＲａｓｏｐａｔｈｙ障害と診断されている、Ｅ１０９に記載の使用。

【０２９０】

Ｅ１１５．前記がんが、皮膚癌、悪性末梢神経鞘癌、白血病、リンパ腫、組織球腫瘍、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胆管癌、尿路上皮癌、子宮腫瘍、胃癌、肉腫、膀胱癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、食道癌、腺様嚢胞癌、胆嚢癌、前立腺癌、口腔癌、子宮頸癌、膵臓癌、黒色腫、肝細胞癌、胆道癌、及び腹膜の漿液癌からなる群から選択される、Ｅ１０９に記載の使用。

【０２９１】

Ｅ１１６．前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病からなる群から選択される、Ｅ１１５に記載の使用。

【０２９２】

Ｅ１１７．前記リンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される、Ｅ１１５に記載の使用。

【０２９３】

Ｅ１１８．前記肺癌が、肺腺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及

び小細胞肺癌からなる群から選択される、Ｅ１１５に記載の使用。
【０２９４】
Ｅ１１９．前記対象が、１つ以上の遺伝子に変異または他の異常を有し、その変異または他の異常が、特定のがんに特徴的な機能の獲得または喪失を引き起こし、前記１つ以上の遺伝子における変異または他の異常が、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、ＲＡＳＡ１、ＭＡＰ２Ｋ４、ＮＦ１、またはＮＦ２のうちの１つ以上における変異または他の異常である、Ｅ１０９～Ｅ１１８のいずれか１項に記載の使用。
【０２９５】
Ｅ１２０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの個々の用量が、２つ以上の錠剤、２つ以上の用量の分散性粉末、２つ以上の用量の分散性顆粒、２つ以上の用量のミニタブレット、２つ以上の用量のペレット、またはそれらの組み合わせとして投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。
【０２９６】
Ｅ１２１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１日間；及び（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日間、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。
【０２９７】
Ｅ１２２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）１日の総用量が投与される２１連続日；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。
【０２９８】
Ｅ１２３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５日間、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２日、を含む３回の７日期間；ならびに（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。
【０２９９】
Ｅ１２４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２８日の投与サイクルであって、以下：（ａ）それぞれが（ｉ）１日の総用量が投与される５連続日、及び（ｉｉ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが投与されない２連続日、を含む３回の７日期間；続いて（ｂ）Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドを投与しない７連続日、を含む投与サイクルで投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。
【０３００】
Ｅ１２５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１日の総用

量が投与される２８日間からなる２８日の投与サイクルで投与される、Ｅ１０９～Ｅ１１９のいずれか１項に記載の使用。

【０３０１】

Ｅ１２６．前記２８日の投与サイクルが、最大で、合計２４回連続する２８日の投与サイクルまで繰り返される、Ｅ１２４～Ｅ１２５のいずれか１項に記載の使用。

【０３０２】

Ｅ１２７．前記対象が嚥下障害を経験する、Ｅ１０９～Ｅ１２６のいずれか１項に記載の使用。

【０３０３】

Ｅ１２８．前記対象が、神経系の疾患、筋肉衰弱、発達障害、脳卒中、外傷、解剖学的欠陥、がん、がんの治療、アレルギー反応、認知症、記憶喪失、または認知機能の低下のうちの１つ以上によって生じる嚥下障害を経験する、Ｅ１２７に記載の使用。

【０３０４】

Ｅ１２９．前記対象が小児対象である、Ｅ１０９～Ｅ１２８のいずれか１項に記載の使用。

【０３０５】

Ｅ１３０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの１日総用量が、１日２回投与される、Ｅ１０９～Ｅ１２９のいずれか１項に記載の方法。

【０３０６】

Ｅ１３１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３０に記載の使用。

【０３０７】

Ｅ１３２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．２５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３０８】

Ｅ１３３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３０９】

Ｅ１３４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３１０】

Ｅ１３５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約２ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３１１】

Ｅ１３６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約４ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３１２】

Ｅ１３７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約５ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３１３】

Ｅ１３８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオ

ロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、各々約１０ｍｇの用量で１日２回投与される、Ｅ１３１に記載の使用。

【０３１４】

Ｅ１３９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、１日１回投与される、Ｅ１０９～Ｅ１２９のいずれか１項に記載の使用。

【０３１５】

Ｅ１４０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１３９に記載の使用。

【０３１６】

Ｅ１４１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約０．５ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３１７】

Ｅ１４２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３１８】

Ｅ１４３．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３１９】

Ｅ１４４．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約４ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３２０】

Ｅ１４５．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約８ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３２１】

Ｅ１４６．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約１０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３２２】

Ｅ１４７．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドの前記１日総用量が約２０ｍｇの用量で１日１回投与される、Ｅ１４０に記載の使用。

【０３２３】

Ｅ１４８．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ１０９～Ｅ１４７のいずれか１項に記載の使用。

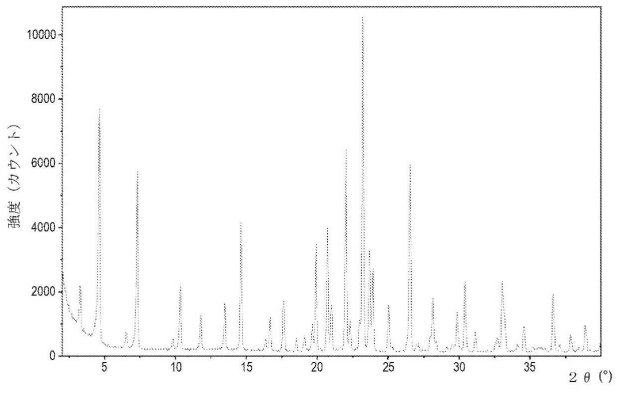
【０３２４】

Ｅ１４９．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１０ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ１０９～Ｅ１４８のいずれか１項に記載の使用。

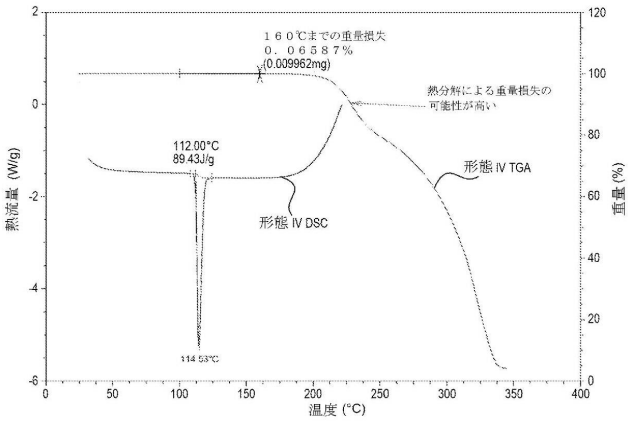
【０３２５】

Ｅ１５０．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、８ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ１０９～Ｅ１４８のいずれか１項に記載の使用。

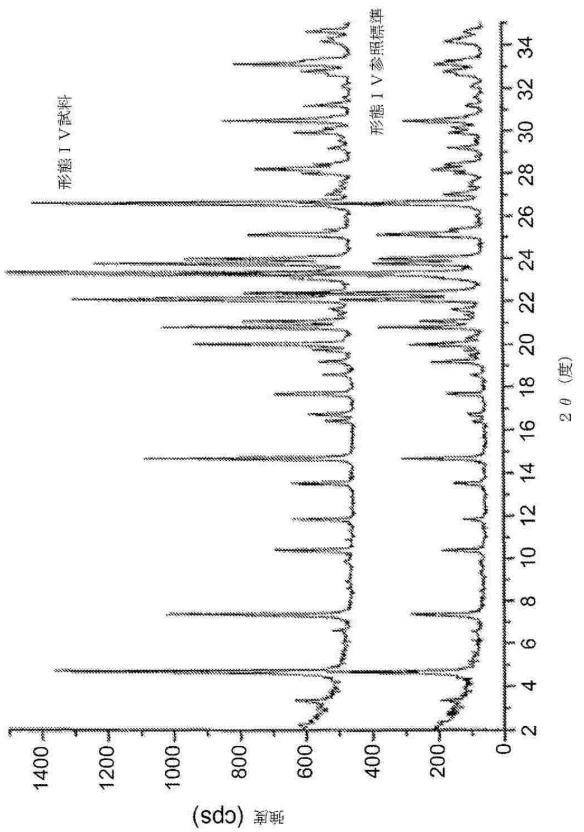
【０３２６】
Ｅ１５１．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、６ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ１０９～Ｅ１４８のいずれか１項に記載の使用。
【０３２７】
Ｅ１５２．前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、４ｍｇを超えない１日総用量で投与される、Ｅ１０９～Ｅ１４８のいずれか１項に記載の使用。
【０３２８】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、２ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～１４８のいずれか１項に記載の使用。
【０３２９】
前記Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨード－フェニルアミノ）－ベンズアミドが、１ｍｇを超えない１日総用量で投与される、請求項１０９～１４８のいずれか１項に記載の使用。
【図面】
【図１Ａ】



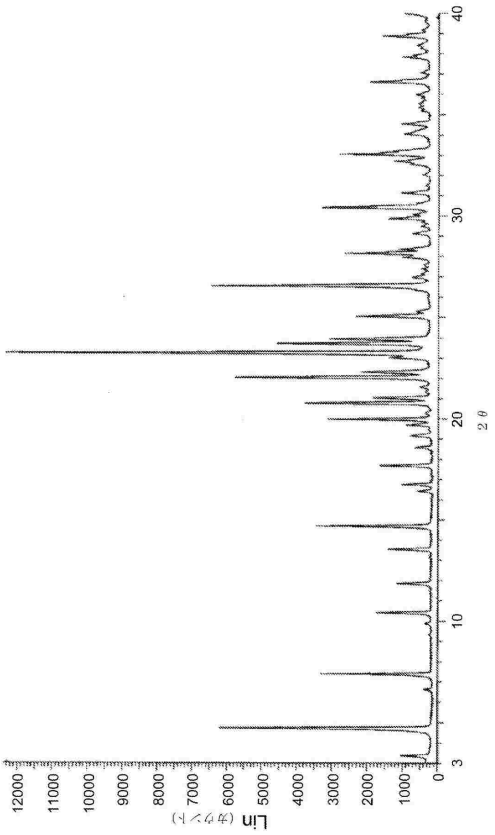
【図１Ｂ】



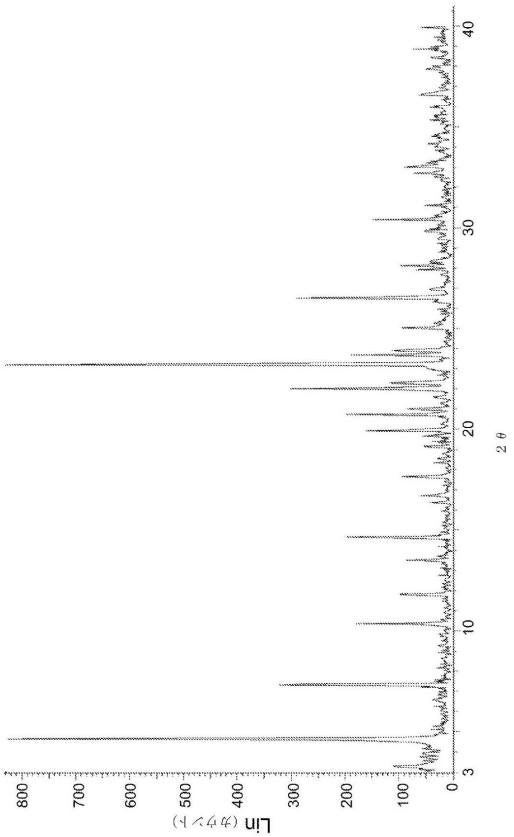
【図２】



【図３Ａ】



【図３Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/018373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 A61K31/166 C07C259/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07C A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 7 060 856 B2 (WARNER LAMBERT CO [US]) 13 June 2006 (2006-06-13) cited in the application column 11, line 18 column 8 - column 9; table I figure 1	1-17,20, 24, 26-154 1-17,20, 24, 26-154

X Y	WO 02/06213 A2 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARRETT STEPHEN DOUGLAS [US] ET AL.) 24 January 2002 (2002-01-24) cited in the application page 87, line 23 claim 1	1-17,20, 24, 26-154 1-17,20, 24, 26-154

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 October 2021	08/12/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Panday, Narendra

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/018373

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

4-6, 17(completely); 1-3, 7-16, 20, 24, 26-154(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/018373

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 4-6, 17(completely); 1-3, 7-16, 20, 24, 26-154(partially)

   Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition includes the polymorph a) of claim 3. Compositions, methods and uses involving it.

   ---

2. claims: 18, 19, 21(completely); 1-3, 7-16, 20, 24, 26-154(partially)

   Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition includes the polymorph b) of claim 3. Compositions, methods and uses involving it.

   ---

3. claims: 22, 23, 25(completely); 1-3, 7-16, 20, 24, 26-154(partially)

   Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition includes the polymorph c) of claim 3. Compositions, methods and uses involving it.

   ---

4. claims: 1-3, 7-16, 20, 24, 26-154(all partially)

   Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition includes a polymorph distinct of a), b), c) of claim 3. Compositions, methods and uses involving it.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/018373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7060856 B2	13-06-2006	AR 046124 A1	23-11-2005
		AU 2004283148 A1	06-05-2005
		BR PI0415710 A	19-12-2006
		CA 2542210 A1	06-05-2005
		CN 1867543 A	22-11-2006
		CO 5690569 A2	31-10-2006
		EP 1682495 A1	26-07-2006
		HK 1093483 A1	02-03-2007
		JP 2007509125 A	12-04-2007
		KR 20060080230 A	07-07-2006
		MX PA06004363 A	14-06-2006
		NZ 546011 A	25-09-2009
		RU 2352558 C2	20-04-2009
		TW 200524584 A	01-08-2005
		US 2005085550 A1	21-04-2005
		WO 2005040098 A1	06-05-2005
		ZA 200602250 B	30-05-2007
WO 0206213 A2	24-01-2002	AR 033542 A1	26-12-2003
		AR 097445 A2	16-03-2016
		AU 7349801 A	30-01-2002
		AU 2001273498 B2	24-08-2006
		BG 66386 B1	29-11-2013
		BR 0112584 A	17-06-2003
		CA 2416685 A1	24-01-2002
		CN 1446197 A	01-10-2003
		CZ 303815 B6	15-05-2013
		DK 1301472 T3	07-04-2014
		DZ 3401 A1	24-01-2002
		EA 200300065 A1	30-10-2003
		EC SP034430 A	10-03-2003
		EE 200300030 A	15-10-2004
		EP 1301472 A2	16-04-2003
		ES 2461854 T3	21-05-2014
		GE P20053496 B	25-04-2005
		GT 200100141 A	28-05-2002
		HK 1055943 A1	30-01-2004
		HR P20030083 A2	30-04-2003
		HU 0302781 A2	29-12-2003
		IS 6666 A	31-12-2002
		JP 3811775 B2	23-08-2006
		JP 2004504294 A	12-02-2004
		KR 20030059077 A	07-07-2003
		MA 26930 A1	20-12-2004
		MY 151458 A	30-05-2014
		NO 328436 B1	22-02-2010
		NZ 524120 A	26-08-2005
		OA 12333 A	06-04-2004
		PA 8522601 A1	14-05-2003
		PE 20020664 A1	23-08-2002
		PL 365775 A1	10-01-2005
		PT 1301472 E	15-05-2014
		SI 1301472 T1	30-05-2014
		SK 422003 A3	04-11-2003
		SV 2002000563 A	26-08-2002
		TN SN01108 A1	10-11-2005
		TW I311551 B	01-07-2009
		UA 76425 C2	15-08-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/018373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2004054172 A1	18-03-2004
		US 2005176820 A1	11-08-2005
		WO 0206213 A2	24-01-2002
		YU 2503 A	25-05-2006
		ZA 200300348 B	13-04-2004

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/46*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/46	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	

G,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　梶田 剛

(72)発明者　パターソン，クリスティン

アメリカ合衆国コネチカット州０６９０２，スタンフォード，ワシントン・ブールバード １００，ケア・オブ・スプリングワークス・セラピューティクス・インコーポレーテッド

(72)発明者　リウ，ジピン

アメリカ合衆国コネチカット州０６９０２，スタンフォード，ワシントン・ブールバード １００，ケア・オブ・スプリングワークス・セラピューティクス・インコーポレーテッド

Ｆターム（参考）　4C076　AA16 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 CC27 CC50 DD24A DD28C DD29C DD41C DD45C DD51T DD61T DD67T EE06B EE31A EE31B EE32B EE36B EE38B EE57C EE58T FF02 FF06 FF09 FF52

4C206　AA01 AA02 AA10 FA33 KA01 KA16 KA17 MA03 MA04 MA05 MA13 MA28 MA29 MA41 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 NA03 NA10 NA14 ZB26 ZB27 ZC80