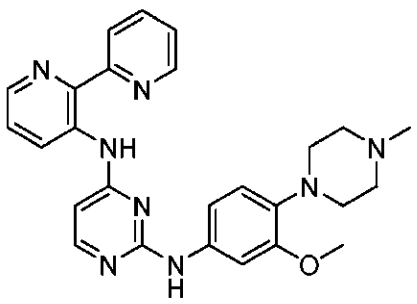
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年8月2日(2022.8.2)

【国際公開番号】WO2020/023910
【公表番号】特表2021-530554(P2021-530554A)
【公表日】令和3年11月11日(2021.11.11)
【出願番号】特願2021-503828(P2021-503828)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ31/506(2006.01)
Ａ６１Ｐ35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ43/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/48(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/38(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/26(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/12(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/08(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/10(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/40(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 31/506
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｋ 9/48
Ａ６１Ｋ 47/38
Ａ６１Ｋ 47/26
Ａ６１Ｋ 47/12
Ａ６１Ｋ 9/08
Ａ６１Ｋ 47/10
Ａ６１Ｋ 47/40

【手続補正書】
【提出日】令和4年7月25日(2022.7.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
１３．５３、１６．１４、１７．６７、１８．３８、２４．９６、および２８．１８から選択される１つまたは複数の２θ値を含むｘ線回折パターン（ＸＲＰＤ）を特徴とする、Ｎ４－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ２－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の形態Ａ。
【請求項２】
前記形態が、不純物を実質的に含まない、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項３】
（ａ）前記列挙される２θ値のうちの２つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；
（ｂ）前記列挙される２θ値のうちの３つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；

（ｃ）前記列挙される２θ値のうちの４つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；
（ｄ）前記列挙される２θ値のうちの５つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；および
（ｅ）前記列挙される６つの２θ値のそれぞれを含むＸＲＰＤ
からなる群から選択されるＸＲＰＤを特徴とする、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項４】
６．７１、１９．２５、２３．９８、および２９．６０から選択される１つまたは複数の２θ値をさらに特徴とする、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項５】
前記形態が、
（ａ）前記列挙される２θ値のうちの２つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；
（ｂ）前記列挙される２θ値のうちの３つまたはそれよりも多くを含むＸＲＰＤ；および
（ｃ）前記列挙される４つの２θ値のそれぞれを含むＸＲＰＤ
からなる群から選択されるＸＲＰＤを特徴とする、請求項４に記載の形態Ａ。
【請求項６】
前記形態が、図１２と実質的に同じｘ線回折パターン（ＸＲＰＤ）を特徴とする、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項７】
前記形態が、１９６．２℃、２１４．８℃、および２７４．０℃のうちの１つまたは複数での吸熱を特徴とし；
必要に応じて、前記形態が、１９８．９℃、２１８．０℃、および２７５．９℃のうちの１つまたは複数でのピーク吸熱；ならびに／あるいは２７４．０℃の開始温度をさらに特徴とする、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項８】
前記形態が、図１５と実質的に同じＴＧＡ－ＤＳＣサーモグラムを特徴とする、請求項１に記載の形態Ａ。
【請求項９】
１種またはそれより多種の薬学的に許容される賦形剤と、請求項１に記載の形態Ａとを含む経口固体医薬組成物。
【請求項１０】
前記化合物が、遊離塩基重量に対して約５ｍｇから約１２５ｍｇの間の力価で製剤化され、
必要に応じて、前記医薬組成物が、ゼラチンカプセルである、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記力価が、遊離塩基重量に対して５ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ、９０ｍｇ、１２０ｍｇ、または１２５ｍｇである、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記１種またはそれより多種の医薬賦形剤が、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの２種またはそれより多種の組合せから選択される、請求項９から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１に記載の形態Ａと；
（ｉ）１種またはそれより多種の緩衝剤；
（ｉｉ）必要に応じて、１種またはそれより多種の保存剤；
（ｉｉｉ）必要に応じて、１種またはそれより多種の溶媒；
（ｉｖ）必要に応じて、１種またはそれより多種の矯味剤；および
（ｖ）必要に応じて、１種またはそれより多種のさらなるｐＨ調節剤
とを含む、経口液体医薬組成物。
【請求項１４】

前記組成物が約２．０から約５．０の間のｐＨを有する；または約２．０から約３．５の間のｐＨを有する；または約２．０のｐＨを有する；ならびに／あるいは
前記緩衝剤が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、または酢酸から選択される、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記組成物が、約１０ｍｇ／ｍＬの濃度の請求項１に記載の形態Ａ；ならびに
必要に応じて、
（ｉ）約６．７ｍｇ／ｍＬまでの、もしくは約１．３ｍｇ／ｍＬの濃度のリンゴ酸；および／または
（ｉｉ）約３００ｍｇ／ｍＬまでの、もしくは約１５０ｍｇ／ｍＬまでの濃度のＨＰ－β－シクロデキストリンから選択される矯味剤；および／または
（ｉｉｉ）約２．０ｍｇ／ｍＬまでの、もしくは約１．０ｍｇ／ｍＬの濃度のスクラロースから選択される矯味剤；および／または
（ｉｖ）約３．０ｍｇ／ｍＬまでの、もしくは約２．０ｍｇ／ｍＬまでの濃度の安息香酸から選択される保存剤；および／または
（ｖ）水から選択される溶媒
を含み、ならびに／あるいは前記ｐＨが、塩酸で約２．０に調節される、請求項１３に記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３６】
本開示のこれらの態様およびその他の態様は、下記の詳細な記述を参照することにより明らかにされる。
特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：
（項目１）
びまん性真性橋膠腫（ＤＩＰＧ）の処置を必要とする対象のびまん性真性橋膠腫（ＤＩＰＧ）を処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の式（２）：
【化３３】



(2)

の化合物またはその結晶塩を投与することを含む、方法。
（項目２）
前記結晶塩が、酸付加塩である、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記酸付加塩が、塩酸塩である、項目２に記載の方法。
（項目４）
前記塩酸塩が、１価である、項目３に記載の方法。
（項目５）
結晶塩形態が、無水物である、項目１から４のいずれか一項に記載の方法。

（項目６）
前記対象が、小児患者である、項目１から５のいずれか一項に記載の方法。
（項目７）
前記対象が、約１週齢から約２２歳である、項目１から５のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
前記対象が、約１８歳またはそれよりも若い、項目１から７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９）
前記対象が、約１０歳またはそれよりも若い、項目１から８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０）
前記対象が、約８歳またはそれよりも若い、項目１から９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１）
前記対象が、約６歳またはそれよりも若い、項目１から１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１２）
前記ＤＩＰＧが、新たに診断されたものまたは再発である、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
前記ＤＩＰＧが、浸潤性グリオーマ　グレードＩＩからＩＶと組織学的診断がなされた脳橋腫瘍として特徴付けられる、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１４）
放射線療法を投与することをさらに含む、項目１から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５）
放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前に行われる、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の後に行われる、項目１５に記載の方法。
（項目１７）
放射線の投与が、前記化合物またはその結晶塩の投与の前および後の両方で行われる、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
１種またはそれより多種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目１から１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
前記化合物またはその結晶塩の投与が、ＤＩＰＧに関連する１つまたはそれより多くの徴候または症状を低減させまたは軽減させる、項目１から１８のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０）
前記１つまたはそれより多くの徴候または症状が、会話または会話パターンの変容、対象の顔または身体の片側を動かす能力の損失、バランスの損失、協調の損失、歩行または運動に関するトラブル、視覚の問題、聴覚の問題、頭痛、吐き気、嘔吐、異常な眠気、エネルギーレベルの変容、行動変化、および学校での成績の変化からなる群から選択される、項目１９に記載の方法。
（項目２１）
前記化合物またはその結晶塩の投与が、無憎悪生存期間を実現する、項目１から２０のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）
前記無憎悪生存期間が、１か月もしくはそれよりも長い、２か月もしくはそれよりも長

い、３か月もしくはそれよりも長い、４か月もしくはそれよりも長い、５か月もしくはそれよりも長い、６か月もしくはそれよりも長い、７か月もしくはそれよりも長い、８か月もしくはそれよりも長い、９か月もしくはそれよりも長い、１０か月もしくはそれよりも長い、１１か月もしくはそれよりも長い、１年もしくはそれよりも長い、２年もしくはそれよりも長い、３年もしくはそれよりも長い、または５年もしくはそれよりも長い、項目２１に記載の方法。

（項目２３）

腫瘍成長の減量術または脳脊髄液転換の１つまたは複数をさらに含む、項目１から２２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４）

前記対象が、ＡＣＶＲ１遺伝子中に１つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、項目１から２３のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５）

ＡＣＶＲ１遺伝子中の前記１つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、項目２４に記載の方法。

（項目２６）

前記ＡＣＶＲ１遺伝子中の１つまたはそれより多くの変異が、Ｒ２０６Ｈ、Ｇ３２８Ｖ、Ｒ２５８Ｇ、またはこれらの組合せから選択される、１つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含むＡＣＶＲ１ポリペプチドをコードする、項目２５に記載の方法。

（項目２７）

前記ＡＣＶＲ１ポリペプチド中のアミノ酸置換がＲ２０６Ｈを含む、項目２６に記載の方法。

（項目２８）

前記化合物またはその結晶塩が経口投与される、項目１から２７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２９）

前記化合物またはその結晶塩が、週当たり約１０ｍｇから約３２０ｍｇに及ぶ用量で投与される、項目１から２８のいずれか一項に記載の方法。

（項目３０）

前記用量が、週当たり約３０ｍｇから約２４０ｍｇに及ぶ、項目２９に記載の方法。

（項目３１）

前記用量が、週当たり約６０ｍｇから約１８０ｍｇに及ぶ、項目２９に記載の方法。

（項目３２）

前記用量が、週当たり約３０ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目２９に記載の方法。

（項目３３）

前記用量が、週当たり約６０ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目２９に記載の方法。

（項目３４）

前記用量が、週当たり約６０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目３５）

前記用量が、週当たり約９０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目３６）

前記用量が、週当たり約１２０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目３７）

前記用量が、週当たり約１８０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目３８）

前記用量が、週当たり約２１０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目３９）

前記用量が、週当たり約２４０ｍｇである、項目２９に記載の方法。

（項目４０）

前記化合物またはその結晶塩が、約３２０ｍｇもしくはそれよりも少ない、約２４０ｍｇもしくはそれよりも少ない、約２１０もしくはそれよりも少ない、約１８０もしくはそれよりも少ない、約１２０もしくはそれよりも少ない、約９０もしくはそれよりも少ない、約６０もしくはそれよりも少ない、または約３０もしくはそれよりも少ない１週用量で投与される、項目１から２８のいずれか一項に記載の方法。

（項目４１）

前記用量が、週当たり約６０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４２）

前記用量が、週当たり約９０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４３）

前記用量が、週当たり約１２０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４４）

前記用量が、週当たり約１８０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４５）

前記用量が、週当たり約２１０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４６）

前記用量が、週当たり約２４０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目４０に記載の方法。

（項目４７）

前記用量が、週に１回投与される、項目２９から４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目４８）

前記用量が、１週間のクールにわたって２回またはそれを超える回数の部分用量、３回またはそれを超える回数の部分用量、４回またはそれを超える回数の部分用量、５回またはそれを超える回数の部分用量、６回またはそれを超える回数の部分用量、または毎日の部分用量で投与される、項目２９から４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目４９）

前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約８０％から１００％の間である、項目２９から４８のいずれか一項に記載の方法。

（項目５０）

前記用量が、前記用量範囲の約８０％、８５％、９０％、または９５％に調節される、項目４９に記載の方法。

（項目５１）

前記用量が、週当たり約８ｍｇから約３２０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５２）

前記用量が、週当たり約２４ｍｇから約２４０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５３）

前記用量が、週当たり約２４ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５４）

前記用量が、週当たり約４８ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５５）

前記用量が、週当たり約７２ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５６）

前記用量が、週当たり約９６ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目４９に記載の方法。

（項目５７）

前記対象が、少なくとも約０．１ｎｇ／ｍＬの所定のヘプシジンレベルを有する、項目１から５６のいずれか一項に記載の方法。

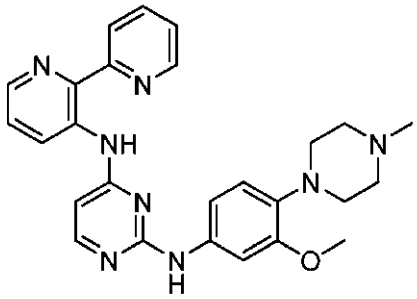
（項目５８）

前記所定のヘプシジンレベルが、約１０ｎｇ／ｍＬから約２００ｎｇ／ｍＬに及ぶ、項目５７に記載の方法。

（項目５９）

前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のヘプシジンレベルを決定す

ることをさらに含む、項目１から５８のいずれか一項に記載の方法。
（項目６０）
前記化合物またはその結晶塩が投与された後に、前記対象のトランスフェリン飽和レベルを決定することをさらに含む、項目１から５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目６１）
前記トランスフェリン飽和レベルが、約５０％未満である、項目６０に記載の方法。
（項目６２）
前記トランスフェリン飽和レベルが、約４５％未満である、項目６０に記載の方法。
（項目６３）
前記トランスフェリン飽和レベルが、約４０％未満である、項目６０に記載の方法。
（項目６４）
前記化合物またはその結晶塩が、１回またはそれを超える回数の処置サイクルにわたり投与され、各サイクルが４週を含む、項目１から６３のいずれか一項に記載の方法。
（項目６５）
前記方法が、処置サイクル間に１日またはそれを超える日数の休処置日をさらに含む、項目６４に記載の方法。
（項目６６）
前記休処置日が、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週、２週、３週、または４週から選択される、項目６５に記載の方法。
（項目６７）
ＡＣＶＲ１の阻害の影響を受け易い疾患または障害を処置するための方法であって、前記方法は、ＡＣＶＲ１の阻害の影響を受け易い疾患または障害の処置を必要とする対象に、治療有効量の式（２）：
【化３４】



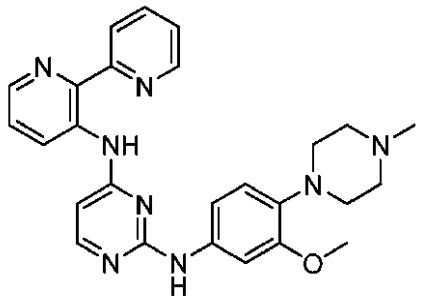
(2)

の化合物またはその結晶塩を投与することを含み、前記化合物が、週当たり約１０ｍｇから約３２０ｍｇに及ぶ用量で投与される、方法。
（項目６８）
前記用量が、週当たり約３０ｍｇから約２４０ｍｇに及ぶ、項目６７に記載の方法。
（項目６９）
前記用量が、週当たり約６０ｍｇから約１８０ｍｇに及ぶ、項目６７に記載の方法。
（項目７０）
前記用量が、週当たり約３０ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目６７に記載の方法。
（項目７１）
前記用量が、週当たり約６０ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目６７に記載の方法。
（項目７２）
前記用量が、週当たり約６０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７３）
前記用量が、週当たり約９０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７４）
前記用量が、週当たり約１２０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７５）

前記用量が、週当たり約１８０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７６）
前記用量が、週当たり約２１０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７７）
前記用量が、週当たり約２４０ｍｇである、項目６７に記載の方法。
（項目７８）
前記化合物またはその結晶塩が、約３２０ｍｇもしくはそれよりも少ない、約２４０ｍｇもしくはそれよりも少ない、約２１０もしくはそれよりも少ない、約１８０もしくはそれよりも少ない、約１２０もしくはそれよりも少ない、約９０もしくはそれよりも少ない、約６０もしくはそれよりも少ない、または約３０もしくはそれよりも少ない１週用量で投与される、項目６７から７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目７９）
前記用量が、週当たり約６０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８０）
前記用量が、週当たり約９０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８１）
前記用量が、週当たり約１２０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８２）
前記用量が、週当たり約１８０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８３）
前記用量が、週当たり約２１０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８４）
前記用量が、週当たり約２４０ｍｇまたはそれよりも少ない、項目７８に記載の方法。
（項目８５）
前記対象が小児患者であり、前記用量が、前記用量範囲の約８０％から１００％の間である、項目６７から８４のいずれか一項に記載の方法。
（項目８６）
前記用量が、前記用量範囲の約８０％、８５％、９０％、または９５％である、項目８５に記載の方法。
（項目８７）
前記用量が、週当たり約８ｍｇから約３２０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目８８）
前記用量が、週当たり約２４ｍｇから約２４０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目８９）
前記用量が、週当たり約２４ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目９０）
前記用量が、週当たり約４８ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目９１）
前記用量が、週当たり約７２ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目９２）
前記用量が、週当たり約９６ｍｇから約１２０ｍｇに及ぶ、項目８５に記載の方法。
（項目９３）
前記用量が、１週間に１回投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９４）
前記用量が、１週間のクールにわたって２回の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９５）
前記用量が、１週間のクールにわたって３回の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９６）

前記用量が、１週間のクールにわたって４回の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９７）
前記用量が、１週間のクールにわたって５回の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９８）
前記用量が、１週間のクールにわたって６回の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９９）
前記用量が、毎日の部分用量で投与される、項目６７から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１００）
前記対象が、ＡＣＶＲ１遺伝子中に１つまたはそれより多くの変異を含む所定の遺伝子プロファイルを有する、項目６７から９９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０１）
ＡＣＶＲ１遺伝子中の前記１つまたはそれより多くの変異が、活性化変異である、項目１００に記載の方法。
（項目１０２）
前記ＡＣＶＲ１遺伝子中の１つまたはそれより多くの変異が、Ｒ２０６Ｈ、Ｇ３２８Ｖ、Ｒ２５８Ｇ、またはこれらの組合せから選択される、１つまたはそれより多くのアミノ酸残基におけるアミノ酸置換を含むＡＣＶＲ１ポリペプチドをコードする、項目１０１に記載の方法。
（項目１０３）
前記ＡＣＶＲ１ポリペプチド中のアミノ酸置換が、Ｒ２０６Ｈを含む、項目１０２に記載の方法。
（項目１０４）
前記化合物またはその結晶塩が、経口投与される、項目６７から１０３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０５）
前記疾患または障害が、びまん性真性橋膠腫、グレードＩＩからＩＶの浸潤性グリオーマと組織学的診断がなされた脳橋腫瘍、固形腫瘍、進行性骨化性線維異形成症、および慢性疾患の貧血症の１つまたは複数から選択される、項目６７から１０４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０６）
前記化合物またはその結晶塩が、固体用量製剤として投与される、項目１０５に記載の方法。
（項目１０７）
前記化合物またはその結晶塩が、液体用量製剤として投与される、項目１０５に記載の方法。
（項目１０８）
前記対象が、用量の任意の修正を決定するためにヘプシジンレベルに関してモニタリングされる、項目６７から１０７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０９）
前記対象が、１つまたはそれより多くの臓器における前記化合物の蓄積に関してモニタリングされる、項目６７から１０８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１０）
前記結晶塩が、酸付加塩である、項目６７から１０９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１１）
前記酸付加塩が、塩酸塩である、項目１１０に記載の方法。
（項目１１２）

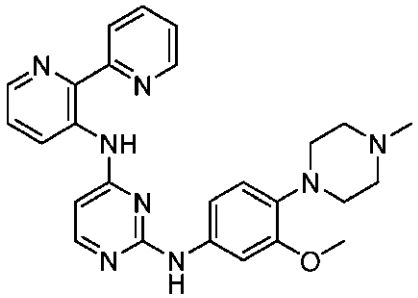
前記塩酸塩が、１価である、項目１１１に記載の方法。
（項目１１３）
前記結晶塩形態が、無水物である、項目１１０から１１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１４）
１種またはそれより多種の薬学的に許容される賦形剤と、式（２）：
【化３５】



(2)

の化合物またはその結晶塩とを含む経口固体医薬組成物であって、前記化合物が、遊離塩基重量に対して約５ｍｇから約１２５ｍｇの間の力価で製剤化される、医薬組成物。
（項目１１５）
前記結晶塩が、酸付加塩である、項目１１４に記載の医薬組成物。
（項目１１６）
前記酸付加塩が、塩酸塩である、項目１１５に記載の医薬組成物。
（項目１１７）
前記塩酸塩が、１価である、項目１１６に記載の医薬組成物。
（項目１１８）
前記結晶塩形態が、無水物である、項目１１５から１１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１１９）
前記医薬組成物が、ゼラチンカプセルである、項目１１４から１１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１２０）
前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して（ｉ）５ｍｇ、（ｉｉ）２５ｍｇ、または（ｉｉｉ）１２５ｍｇの力価である、項目１１９に記載の医薬組成物。
（項目１２１）
前記ゼラチンカプセルが、遊離塩基重量に対して（ｉ）３０ｍｇ、（ｉｉ）６０ｍｇ、（ｉｉｉ）９０ｍｇ、または（ｉｖ）１２０ｍｇである、項目１１９に記載の医薬組成物。
（項目１２２）
前記１種またはそれより多種の医薬賦形剤が、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組合せから選択される、項目１１４から１２１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１２３）
式（２）：

【化３６】

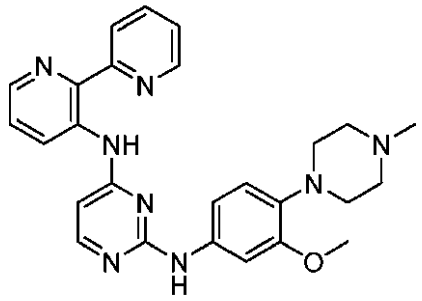


(2)

の化合物またはその結晶塩と；
（ｉ）１種またはそれより多種の緩衝剤；
（ｉｉ）必要に応じて、１種またはそれより多種の保存剤；
（ｉｉｉ）必要に応じて、１種またはそれより多種の溶媒；
（ｉｖ）必要に応じて、１種またはそれより多種の矯味剤；および
（ｖ）必要に応じて、１種またはそれより多種のさらなるｐＨ調節剤
とを含む、経口液体医薬組成物。
（項目１２４）
前記結晶塩が、酸付加塩である、項目１２３に記載の医薬組成物。
（項目１２５）
前記酸付加塩が、塩酸塩である、項目１２４に記載の医薬組成物。
（項目１２６）
前記塩酸塩が、１価である、項目１２５に記載の医薬組成物。
（項目１２７）
前記結晶塩形態が、無水物である、項目１２４から１２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１２８）
前記組成物が約２．０から約５．０の間のｐＨを有する、項目１２３から１２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１２９）
前記組成物が約２．０から約３．５の間のｐＨを有する、項目１２８に記載の医薬組成物。
（項目１３０）
前記組成物が約２．０のｐＨを有する、項目１２８に記載の医薬組成物。
（項目１３１）
前記緩衝剤が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、または酢酸から選択される、項目１２３から１３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１３２）
前記緩衝剤が、リンゴ酸である、項目１３１に記載の医薬組成物。
（項目１３３）
前記リンゴ酸が、ＤＬ－リンゴ酸である、項目１３２に記載の医薬組成物。
（項目１３４）
１種またはそれより多種の保存剤を含む、項目１２３から１３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１３５）
前記保存剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、またはプロピレングリコールから選択される、項目１３４に記載の医薬組成物。
（項目１３６）

前記保存剤が、安息香酸である、項目１３５に記載の医薬組成物。
（項目１３７）
前記安息香酸が、保存剤および緩衝剤である、項目１３６に記載の医薬組成物。
（項目１３８）
１種またはそれより多種の矯味剤を含む、項目１２３から１３７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１３９）
前記矯味剤が、スクラロース、グリセリン、シクロデキストリン、ＨＰ－β－シクロデキストリン、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、またはこれらの組合せから選択される、項目１３８に記載の医薬組成物。
（項目１４０）
前記矯味剤が、ＨＰ－β－シクロデキストリンおよびスクラロースの組合せである、項目１３８に記載の医薬組成物。
（項目１４１）
前記組成物が、式（２）の化合物またはその結晶塩を、約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、項目１２３から１４０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１４２）
前記組成物が、リンゴ酸を約６．７ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１２３から１４１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１４３）
前記組成物が、リンゴ酸を約１．３ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、項目１４２に記載の医薬組成物。
（項目１４４）
前記組成物が、ＨＰ－β－シクロデキストリンを約３００ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１２３から１４３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１４５）
前記組成物が、ＨＰ－β－シクロデキストリンを約１５０ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１４４に記載の医薬組成物。
（項目１４６）
前記組成物が、スクラロースを約２．０ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１２３から１４５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１４７）
前記組成物が、スクラロースを約１．０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、項目１４６に記載の医薬組成物。
（項目１４８）
前記組成物が、安息香酸を約３．０ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１２３から１４７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１４９）
前記組成物が、安息香酸を約２．０ｍｇ／ｍＬまでの濃度で含む、項目１４８に記載の医薬組成物。
（項目１５０）
前記ｐＨが、塩酸で約２．０に調節される、項目１２３から１４９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１５１）
前記溶媒が水である、項目１２３から１５０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目１５２）
化合物（２）

【化３７】



(2)

Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの塩の結晶形態。

（項目１５３）

前記塩が、薬学的に許容される塩である、項目１５２に記載の結晶形態。

（項目１５４）

前記薬学的に許容される塩が、ＨＣｌ塩である、項目１５３に記載の結晶形態。

（項目１５５）

形態Ａを含む、項目１５２から１５４のいずれか一項に記載の結晶形態。

（項目１５６）

前記形態Ａから本質的になる、項目１５２から１５４のいずれか一項に記載の結晶形態。

（項目１５７）

形態Ａが、不純物を実質的に含まない、項目１５５または１５６に記載の結晶形態。

（項目１５８）

Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の、化合物形態Ａ。

（項目１５９）

１３．５３、１６．１４、１７．６７、１８．３８、２４．９６、および２８．１８から選択される１つまたは複数の２θ値を含むｘ線回折パターン（ＸＲＰＤ）を特徴とする、Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の化合物形態Ａ。

（項目１６０）

前記形態が、列挙される２θ値のうちの２つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１５９に記載の形態Ａ。

（項目１６１）

前記形態が、列挙される２θ値のうちの３つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１５９に記載の形態Ａ。

（項目１６２）

前記形態が、列挙される２θ値のうちの４つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１５９に記載の形態Ａ。

（項目１６３）

前記形態が、列挙される２θ値のうちの５つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１５９に記載の形態Ａ。

（項目１６４）

前記形態が、列挙される２θ値の６つ全てを特徴とする、項目１５９に記載の形態Ａ。

（項目１６５）

６．７１、１９．２５、２３．９８、および２９．６０から選択される１つまたは複数の２θ値をさらに特徴とする、項目１５７から１６４のいずれか一項に記載の形態Ａ。

（項目１６６）
前記形態が、列挙される２θ値のうちの２つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１６５に記載の形態Ａ。
（項目１６７）
前記形態が、列挙される２θ値のうちの３つまたはそれよりも多くを特徴とする、項目１６５に記載の形態Ａ。
（項目１６８）
前記形態が、列挙される２θ値のうちの４つ全てを特徴とする、項目１６５に記載の形態Ａ。
（項目１６９）
前記Ｘ線粉末回折計が、Ｃｕ　ｋαのＸ線波長、Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、Ｋα２（Å）：１．５４４４２６を使用して、Ｋα２／Ｋα１強度比を０．５０、そしてＸ線管の設定を４５ｋＶ、４０ｍＡにして反射モードで使用される、項目１５８から１６８のいずれか一項に記載の形態Ａ。
（項目１７０）
前記２θ値が、±０．２　２θ以内である、項目１５８から１６９のいずれか一項に記載の形態Ａ。
（項目１７１）
図１２と実質的に同じｘ線回折パターン（ＸＲＰＤ）を特徴とする、Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の化合物形態Ａ。
（項目１７２）
１９６．２℃、２１４．８℃、および２７４．０℃のうちの１つまたは複数での吸熱を特徴とする、Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の化合物形態Ａ。
（項目１７３）
１９８．９℃、２１８．０℃、および２７５．９℃のうちの１つまたは複数でのピーク吸熱をさらに特徴とする、項目１７２に記載の形態Ａ。
（項目１７４）
２７４．０℃の開始温度をさらに特徴とする、項目１７２または１７３に記載の形態Ａ。
（項目１７５）
１５０℃までで１．７％の重量損失をさらに特徴とする、項目１７２から１７４のいずれか一項に記載の形態Ａ。
（項目１７６）
図１５と実質的に同じＴＧＡ－ＤＳＣサーモグラムを特徴とする、Ｎ^4－（２，２’－ビピリジン－３－イル）－Ｎ^2－（３－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン無水塩酸塩の化合物形態Ａ。
（項目１７７）
項目１５２から１７６のいずれか一項に記載の結晶形態を含む医薬組成物。
（項目１７８）
固体用量製剤としての、項目１７６に記載の医薬組成物。
（項目１７９）
前記化合物が、項目１５２から１７６のいずれか一項に記載の結晶形態である、項目１１４から１２２のいずれか一項に記載の経口固体医薬組成物。
（項目１８０）
液体用量製剤としての、項目１７６に記載の医薬組成物。
（項目１８１）
前記化合物が、項目１５２から１７６のいずれか一項に記載の結晶形態である、項目１２３から１５１のいずれか一項に記載の経口液体医薬組成物。

（項目１８２）
前記化合物が、項目１５２から１７６のいずれか一項に記載の結晶形態である、項目１から１１３のいずれか一項に記載の方法。