

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6564796号
(P6564796)

(45) 発行日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日(2019.8.2)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/444	(2006.01)
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 47/32	(2006.01)
A 61 K 47/34	(2017.01)
A 61 K 47/20	(2006.01)
	A 61 K 31/444
	A 61 K 47/38
	A 61 K 47/32
	A 61 K 47/34
	A 61 K 47/20

請求項の数 25 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-575627 (P2016-575627)
(86) (22) 出願日	平成27年3月13日 (2015.3.13)
(65) 公表番号	特表2017-508805 (P2017-508805A)
(43) 公表日	平成29年3月30日 (2017.3.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/020349
(87) 國際公開番号	W02015/138839
(87) 國際公開日	平成27年9月17日 (2015.9.17)
審査請求日	平成30年3月12日 (2018.3.12)
(31) 優先権主張番号	62/081,542
(32) 優先日	平成26年11月18日 (2014.11.18)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/953,487
(32) 優先日	平成26年3月14日 (2014.3.14)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	511223394 アジオス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, シドニー ス トリート 88
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療活性化合物の医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 25 ~ 75 重量% の (S)-N-(S)-1-(2-クロロフェニル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに HPMCAS(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット)、PVAP(ポリビニルアセテートフタレート)、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)およびHPCMCP(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート)から選択される1つ以上のポリマーを含む固体分散物と、必要に応じて(b)少なくとも1つの薬学的に許容可能な添加剤とを含む、経口投与のための薬学的組成物。

【請求項 2】

前記固体分散物が、約50重量%の化合物1および50重量%のポリマーを含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記固体分散物が実質的にアモルファス状である、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記ポリマーがHPCMASである、請求項1~3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

20

【請求項 5】

前記固体分散物が、噴霧乾燥分散物である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記分散物が、界面活性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記界面活性剤が、ビタミン E トコフェリルポリエチレングリコールサクシネート(ビタミン E T P G S)である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記賦形剤が、微結晶セルロースである、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、崩壊剤をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムである、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 12】

前記組成物が、湿潤剤をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記湿潤剤が、ラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、流動化剤をさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 15】

前記流動化剤が、コロイド状二酸化ケイ素である、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 16】

前記組成物が、滑沢剤をさらに含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

約 2.5 重量 % ~ 約 3.5 重量 % の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、約 2.5 重量 % ~ 約 3.5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(H P M C A S)、約 2.5 重量 % ~ 約 3.5 重量 % の微結晶セルロース、約 5 重量 % ~ 約 7 重量 % のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5 重量 % ~ 約 1.5 重量 % のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 重量 % ~ 約 3 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素、および約 0.5 重量 % ~ 約 2.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムを含有し、その結果合計 100 重量 % の組成物となる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 19】

約 3.0 重量 % の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、約 3.0 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(H P M C A S)、約 2.9.5 重量 % の微結晶セルロース、約 6 重量 % のクロスカルメロースナトリウム、約 1 重量 % のラウリル硫酸ナトリウム、約 2 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素および約 1.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムを含有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

50

錠剤である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

ヒト被験体における IDH1 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする急性骨髓性白血病 (AML) を治療するための請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

変異型 IDH1 が、R132X 変異を有する、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記 R132X 変異が、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S および R132G から選択される、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記 R132X 変異が、R132H または R132C である、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記 AML が、再発性または不応性である、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は 2014 年 3 月 14 日に出願された U.S.S.N. 61/953,487 及び 2014 年 11 月 18 日に出願された U.S.S.N. 62/081,542 の優先権を主張するものであり、それぞれは参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) は、イソクエン酸の 2 - オキソグルタレート (すなわち - ケトグルタル酸) への酸化的脱炭酸を触媒する。これらの酵素は 2 つの別個の下位分類に属している。そのうちの 1 つは電子受容体として NAD (+) を、他方が NADP (+) を利用する。これまでに 5 つのイソクエン酸デヒドロゲナーゼが報告されている。ミトコンドリアマトリックスに局在する 3 つの NAD (+) 依存イソクエン酸デヒドロゲナーゼと、1 つはミトコンドリア性であり他方は主に細胞質性である 2 つの NADP (+) 依存イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。それぞれの NADP (+) 依存アインザイムはホモ二量体である。

【0003】

IDH1 (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 (NADP +)、細胞質性) は IDH、IDP、IDCD、IDPC または PICD としても知られている。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、細胞質及びペルオキシソームで見られる NADP (+) 依存イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。これは PTS - 1 ペルオキシソーム標的シグナル配列を含んでいる。ペルオキシソーム中にこの酵素が存在することは、2 - オキソグルタレートを消費するペルオキシソーム反応、すなわちフィタン酸の - ヒドロキシル化だけでなく、2,4 - ジエノイル - CoA から 3 - エノイル - CoA への変換などのペルオキシソーム内還元反応のための NADPH の再生における役割も示唆している。細胞質酵素は、細胞質での NADPH 生成において大きな役割を果たしている。

【0004】

ヒト IDH1 遺伝子は 414 個のアミノ酸のタンパク質をコードしている。ヒト IDH1 のヌクレオチド及びアミノ酸配列は、それぞれ GenBank 登録 NM_005896.2 及び NP_005887.2 として見ることができる。IDH1 のヌクレオチド及びアミノ酸配列は、例えば Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674 - 1684 (1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527 - 30533 (1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422 - 450

35(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDbj databases; 及び Sjoebloem et al., Science 314:268-274(2006)にも記載されている。

【0005】

例えば野生型などの非変異体IDH1はイソクエン酸から -ケトグルタル酸への酸化的脱炭酸を触媒し、それによって例えば正反応でNAD⁺(NADP⁺)をNADH(NADPH)へと還元する:



【0006】

特定の癌細胞中に存在するIDH1の変異によって、 -ケトグルタル酸からR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力が生じることが発見された。2HGの生成は、癌の生成及び進行に寄与するものと考えられている(Dang, L et al., Nature 2009, 462: 739-44)。

【0007】

そのため、変異型IDH1及びその新活性を阻害することは、癌の有力な治療的処置である。したがって、ヒドロキシル新活性を有するIDH1変異体の阻害剤が継続的に必要とされている。

国際公開第2013/107291号及び米国特許出願公開番号第2013/0190249号明細書(これらは参照によりその全体が本明細書に援用される)には、IDH1変異型(例えばIDH1R132HまたはIDH1R132C)を阻害する化合物が開示されている。これらの出願には更に、変異型IDH1の阻害剤の調整方法、これらの化合物を含有する医薬組成物、並びに変異型IDH1の過剰発現及び/または増幅に関連する疾患、不調、または状態(例えば癌)の治療方法が開示されている。

IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髄単球性白血病(CMM)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)などの進行した造血器悪性腫瘍の治療に有用であるだけでなく、大スケールでの製造及び製剤に適切な特性を有し得る医薬組成物が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第2013/107291号

【特許文献2】米国特許出願公開第2013/0190249号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998)

【非特許文献2】Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999)

【非特許文献3】Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001)

【非特許文献4】The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)

10

20

30

40

50

【非特許文献 5】 Lubec et al., Submitted (DEC - 2008) to UniProtKB

【非特許文献 6】 Kullmann et al., Submitted (JUN - 1996) to the EMBL / GenBank / DDBJ databases

【非特許文献 7】 Sjoeblo m et al., Science 314: 268 - 274 (2006)

【非特許文献 8】 Dang, L et al., Nature 2009, 462: 739 - 44

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0010】

本明細書では、固体分散物、または、固体分散物と少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髓単球性白血病(CMML)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)などの進行した造血器悪性腫瘍の治療方法が開示される。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍はIDH1の変異対立遺伝子によつて特徴付けられ、IDH1変異は、患者中の-ケトグルタル酸からR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH-依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力を生じさせる。ある実施形態では、変異IDH1はR132X変異を有する。ある実施形態では、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。ある実施形態では、R132X変異はR132HまたはR132Cである。ある実施形態では、R132X変異はR132Hである。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍は共変異を有し、例えば共変異はNPM1、FLT3、TET2、CEBPA、DNMT3A、及びMLLから選択される。

20

【0011】

1つの態様では、本発明は被験体の評価方法であつて、方法が、化合物(S)-N-(S)-1-(2-クロロフェニル)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)もしくはその薬学的に許容な塩のレベル；または化合物1で治療された被験体中の例えばR-2HG(2HG)などの例えば2HGであるヒドロキシ新活性生成物のレベル；の値を例えば直接取得するなどして取得することにより被験体を評価すること、を含む方法を提供する。

30

【0012】

別の態様では、本発明は被験体の評価方法であつて、方法が、化合物(S)-N-((S)-1-(2-クロロフェニル)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)もしくはその薬学的に許容な塩をそれを必要とする被験体に投与すること；及び被験体中の化合物1のレベル、または例えばR-2HG(2HG)などの例えば2HGであるヒドロキシ新活性生成物のレベル、の値を取得することにより被験体を評価すること、を含む方法を提供する。

40

【0013】

いくつかの実施形態では、取得には、被験体からの標本を受け取ることが含まれる。いくつかの実施形態では、取得には別の関係者、例えば化合物1を投与した関係者へ値を送信することが含まれる。

【0014】

50

いくつかの実施形態では、化合物1のレベルの値は、例えば血液、血漿、または尿などの体液中の化合物1の濃度を分析することにより取得される。いくつかの実施形態では、化合物1のレベルの値は、骨髄中の化合物1のレベルを分析することによって、例えば化合物1のレベルのための骨髄生検及び／または骨髄穿刺からの標本を分析することによって、取得される。

【0015】

いくつかの実施形態では、2HGレベルの値は、例えば血液、血漿、または尿などの体液中の2HGのレベルを分析することにより取得される。いくつかの実施形態では、2HGレベルの値は、骨髄中の2HGのレベルを分析することによって、例えば2HGのレベルのための骨髄生検及び／または骨髄穿刺からの標本を分析することによって、取得される。10

【0016】

いくつかの実施形態では、分析は、例えばLC-MSなどの例えば質量分析などの例えばクロマトグラフ法による、血液、血漿、または尿などの体液の標本分析により行われる。いくつかの実施形態では、分析は、MRI及び／またはMRS測定などの例えば磁気共鳴を主体とする分析などの分光分析によって行われる。

【0017】

いくつかの実施形態では、被験体は評価の前の約30日以内に、例えば約29日以内に、20 例えは約28日以内に、例えは約27日以内に、例えは約26日以内に、例えは約25日以内に、例えは約24日以内に、例えは約23日以内に、例えは約22日以内に、例えは約21日以内に、例えは約20日以内に、例えは約19日以内に、例えは約18日以内に、例えは約17日以内に、例えは約16日以内に、例えは約15日以内に、例えは約14日以内に、例えは約7日以内に、約6日以内に、約5日以内に、約4日以内に、約3日以内に、または評価の前の約72時間以内に、例えは評価の前の48時間以内に、約24時間以内に、約12時間以内に、約10時間以内に、約8時間以内に、約6時間以内に、約4時間以内に、約3時間以内に、約2時間以内に、約1.5時間以内に、約1時間以内に、約45分以内に、約30分以内に、または約15分以内に、化合物1を投与された。

【0018】

いくつかの実施形態では、被験体は、評価の前に、約10mg～約3000mgの用量で、30 例えは1日に1回もしくは2回（例えは約8～16時間おき、例えは約12時間おき）、または（例えは約12～36時間おき、例えは約24時間おき）、例えは約10mg～約60mg、約60mg～約200mg、約200mg～約500mg、約500mg～約1200mg、約1200mg～約2000mg、または約2000mg～約3000mg、例えは約50mg、約100mg、約300mg、約500mg、約800mgを1日に1回もしくは2回、例えは約12時間おき、または例えは約24時間おきに、例えは経口で化合物1を投与された。

【0019】

いくつかの実施形態では、被験体は疾患有するとして診断されたか、診断される。いくつかの実施形態では、疾患有例えはIDH1の変異対立遺伝子の存在を特徴とする進行した造血器悪性腫瘍などの進行した造血器悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍はIDH1の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、IDH1変異は、患者中の - ケトグルタル酸からR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH-依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力を生じさせる。ある実施形態では、変異IDH1はR132X変異を有する。ある実施形態では、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。ある実施形態では、R132X変異はR132HまたはR132Cである。ある実施形態では、R132X変異はR132Hである。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍は共変異を有し、例えは共変異はNPM1、FLT3、TET2、CEBPA、DNMT3A、及びMLLから選択される。40

【0020】

いくつかの実施形態では、疾患はIDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髓単球性白血病(CMML)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)から選択される。いくつかの実施形態では、疾患は、進行したIDH1変異-陽性の再発した及び/または不応性のAML(R/R AML)未治療のAML、及びMDSから選択される。

【0021】

いくつかの実施形態では、被験体は以前に1種以上の化学療法剤での治療を受けた経験を有している。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、シタラビン(Ara-C)、ダウノルビシン、エトポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、SGN33A、サルグラモスチム、WT-1類縁体ペプチドワクチン、ティピファーニブ、MK-8242、キャンパス、及び6メルカブトプリン(6MP)から選択される。

10

【0022】

別の態様では、本発明は被験体の評価方法であって、方法が、化合物(S)-N-((S)-1-(2-クロロフェニル)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)で治療された被験体中の例えば骨髓芽球または骨髓性芽球などの例えば白血病芽球細胞などの芽球細胞のレベルの値を直接取得するなどの取得することを含む被験体を評価する方法を提供する。

20

【0023】

別の態様では、本発明は被験体の評価方法であって、方法が、化合物(S)-N-((S)-1-(2-クロロフェニル)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)もしくはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする被験体に投与すること;及び例えば骨髓芽球または骨髓性芽球などの例えば白血病芽球細胞などの芽球細胞のレベルの値を取得することにより被験体を評価すること、を含む方法を提供する。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、取得には、被験体からの試料を受け取ることが含まれる。いくつかの実施形態では、取得には別の関係者、例えば化合物1を投与した関係者へ値を送信することが含まれる。

【0025】

いくつかの実施形態では、評価には、被験体からの試料中の例えば芽球細胞数などの、例えば骨髓芽球または骨髓性芽球などの例えば白血病芽球細胞などの芽球細胞のレベルの値を取得することと、その値を参照標準と比較することとが含まれる。いくつかの実施形態では、参照標準は標本中の細胞の総数である。いくつかの実施形態では、標本には、芽球細胞、骨髓球、好中球、前骨髓球、後骨髓球、及び単球が含まれる。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、例えば骨髓芽球または骨髓性芽球などの例えば白血病芽球細胞などの芽球細胞のレベルの値は、例えば骨髓穿刺液中の芽球数を分析するなど骨髓を分析することによって取得される。いくつかの実施形態では、骨髓は、例えば約2週間毎、例えば(12~18日目の間、例えば15日目)、(26~32日目の間、例えば29日目)、(54~60日目の間、例えば57日目)に分析され、それからその後の50~60日毎、例えばその後の56日毎、例えば15、29、及び57日目とその後の56日毎に分析される。

【0027】

50

いくつかの実施形態では、被験体は評価の前の約30日以内に、例えば約29日以内に、例えば約28日以内に、例えば約27日以内に、例えば約26日以内に、例えば約25日以内に、例えば約24日以内に、例えば約23日以内に、例えば約22日以内に、例えば約21日以内に、例えば約20日以内に、例えば約19日以内に、例えば約18日以内に、例えば約17日以内に、例えば約16日以内に、例えば約15日以内に、例えば約14日以内に、例えば約7日以内に、約6日以内に、約5日以内に、約4日以内に、約3日以内に、または評価の前の約72時間以内に、例えば評価の前の48時間以内に、約24時間以内に、約12時間以内に、約10時間以内に、約8時間以内に、約6時間以内に、約4時間以内に、約3時間以内に、約2時間以内に、約1.5時間以内に、約1時間以内に、約45分以内に、約30分以内に、または約15分以内に、化合物1を投与された。

10

【0028】

いくつかの実施形態では、被験体は、評価の前に、約10mg～約3000mgの用量で、例えば1日に1回もしくは2回（例えば約8～16時間おき、例えば約12時間おき）、または（例えば約12～36時間おき、例えば約24時間おき）、例えば約10mg～約60mg、例えば約60mg～約200mg、例えば約200mg～約500mg、例えば約500mg～約1200mg、例えば約1200mg～約2000mg、または約2000mg～約3000mg、例えば約50mg、約100mg、約300mg、約500mg、約800mgを1日に1回もしくは2回、例えば約12時間おき、または例えば約24時間おきに、例えば経口で化合物1を投与された。

20

【0029】

いくつかの実施形態では、被験体は疾患有するとして診断されたか、診断される。いくつかの実施形態では、疾患有例えばIDH1の変異対立遺伝子の存在を特徴とする進行した造血器悪性腫瘍などの進行した造血器悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍はIDH1の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、IDH1変異は、患者中の-ケトグルタル酸からR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH-依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力を生じさせる。ある実施形態では、変異IDH1はR132X変異を有する。ある実施形態では、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。別の態様では、R132X変異はR132HまたはR132Cである。ある実施形態では、R132X変異はR132Hである。

30

【0030】

いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍は共変異によって特徴付けられ、例えば共変異はNPM1、FLT3、TET2、CEBPA、DNMT3A、及びMLLから選択される。

【0031】

いくつかの実施形態では、疾患有IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髄単球性白血病(CMM)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)から選択される。いくつかの実施形態では、疾患有、進行したIDH1変異-陽性の再発した及び/または不応性的AML(R/R AML)、未治療のAML、及びMDSから選択される。

40

【0032】

いくつかの実施形態では、被験体は以前に1種以上の化学療法剤での治療を受けた経験を有する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、シタラビン(Ara-C)、ダウノルビルシン、エトポシド、ミトキサントロン、イダルビルシン、5-アザシチジン、デシタビン、SGN33A、サルグラモスチム、WT-1類縁体ペプチドワクチン、ティピファニブ、MK-8242、キャンパス、及び6メルカプトプリン(6MP)から選択される。

50

【0033】

別の態様では、本発明は、被験体の疾患の治療方法であって、方法が、化合物(S)-N-((S)-1-(2-クロロフェニル)-2-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)もしくはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする被験体に、例えば骨髄芽球または骨髄性芽球などの例えは白血病芽球細胞などの芽球細胞を減らすのに十分な量で投与して、それにより疾患を治療すること、を含む方法を提供する。

【0034】

いくつかの実施形態では、疾患は、例えはIDH1の変異対立遺伝子によって特徴付けられる進行した造血器悪性腫瘍などの進行した造血器悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、進行した造血器悪性腫瘍はIDH1の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、IDH1変異は、患者中の-ケトグルタル酸からR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH-依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力を生じさせる。ある実施形態では、変異IDH1はR132X変異を有する。ある実施形態では、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。別の態様では、R132X変異はR132HまたはR132Cである。ある実施形態では、R132X変異はR132Hである。

【0035】

20

いくつかの実施形態では、疾患はIDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えはT細胞リンパ腫)から選択される。いくつかの実施形態では、疾患は、進行したIDH1変異-陽性の再発した及び/または不応性のAML(R/R AML)、未治療のAML、及びMDSから選択される。

【0036】

いくつかの実施形態では、被験体は以前に1種以上の化学療法剤での治療を受けた経験を有する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、シタラビン(Ara-C)、ダウノルビシン、エトポシド、ミトキサンtron、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、SGN33A、サルグラモスチム、WT-1類縁体ペプチドワクチン、ティピファーニブ、MK-8242、キャンパス、及び6メルカブトプリン(6MP)から選択される。

30

【0037】

いくつかの実施形態では、例えは骨髄芽球または骨髄性芽球などの例えは白血病芽球細胞などの芽球細胞の減少は、例えは参照標準に対して少なくとも約10分の1、参照標準に対して例えは少なくとも約11分の1、例えは少なくとも約12分の1、例えは少なくとも約13分の1、例えは少なくとも約14分の1、例えは少なくとも約15分の1、例えは少なくとも約16分の1、例えは少なくとも約17分の1、例えは少なくとも約18分の1、例えは少なくとも約19分の1、例えは少なくとも約20分の1になることである。

40

【0038】

別の実施形態では、例えは骨髄芽球または骨髄性芽球などの例えは白血病芽球細胞などの芽球細胞は、参照標準に対して例えは約10%未満のレベルまで、参照標準に対して例えは約9%未満、例えは約8%未満、例えは約7%未満、例えは約6%未満、例えは約5%未満、例えは約4%未満、例えは約3%未満、例えは約2%未満、例えは完全寛解(CR)まで、減少する。

【0039】

いくつかの実施形態では、参照標準は、例えは化合物1を用いた治療を以前に受けてい

50

ない被験体中の、例えば未治療の被験体中の、化合物1の投与前の被験体中の、例えば骨髓芽球または骨髓性芽球などの例えば白血病芽球細胞などの芽球細胞のレベルである。いくつかの実施形態では、被験体は以前に1種以上の化学療法剤での治療を受けた経験を有する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、シタラビン（Ara-C）、ダウノルビシン、エトポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、SGN33A、サルグラモスチム、WT-1類縁体ペプチドワクチン、ティピファーニブ、MK-8242、キャンパス、及び6メルカプトプリン（6MP）から選択される。

【0040】

いくつかの実施形態では、参考標準は標本中の細胞の総数である。いくつかの実施形態では、標本には、芽球細胞、骨髓球、好中球、前骨髓球、後骨髓球、及び単球が含まれる。
10

【0041】

いくつかの実施形態では、被験体は有害事象についてモニタリングされる。いくつかの実施形態では、有害事象としては、これらに限定されるものではないが、発熱性好中球減少症、呼吸困難、低血圧、精神状態変化、好中球減少症、血中尿酸レベルの上昇、気管支肺アスペルギルス症、浮動性目まい、心電図QT延長、倦怠感、頭蓋内出血、低酸素症、白血球増加、白血球停滞、肺感染症、代謝性アシドーシス、吐き気、臓器不全、心嚢液貯留、真菌性肺炎、発熱、腎機能障害、レチノイン酸症候群、敗血症性ショック、全身性力ンジダ、頻脈、及び回転性目まいが挙げられる。

【0042】

いくつかの実施形態では、有害事象は、症状に熱及び／または呼吸困難が含まれる分化症候群である。いくつかの実施形態では、被験体は分化症候群についてモニタリングされ、被験体が分化症候群を発症した場合にはステロイドで治療される。
20

【0043】

いくつかの実施形態では、被験体は例えば重篤な有害事象（SAE）などの有害事象についてモニタリングされ、患者に例えばSAEなどの有害事象が発生した場合には、治療は修正されるか中止される。

【0044】

本明細書に記載の治疗方法は、化合物1での治療の前及び／または後に、様々な評価段階を追加的に含んでもよい。いくつかの実施形態では、化合物1での治療の前及び／または後に、方法はPK及びPDパラメーター（例えば化合物1または2HGの組織、血液、血漿、及び／または尿の濃度）を評価する段階を更に含む。この評価は、例えばLC-MSなどの例えば質量分析による、血液、血漿、または尿などの身体組織または体液の標本分析によって達成することができる。
30

【0045】

また、本明細書では、変異型IDH1の阻害剤または薬学的に許容可能なその塩と、1種以上のポリマーとを含有する固体分散物も開示される。また、本明細書では、そのような固体分散物の調製工程も開示される。これらの固体分散物は、治療活性化合物のそのままの結晶形態と比較して、改良された溶解性と向上した治療活性化合物の曝露を有する。

【0046】

また、本明細書では、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えばT細胞リンパ腫）などの進行した造血器悪性腫瘍を治療するための、これら固体分散物の薬学的使用も開示される。
40

【0047】

また、本明細書では、固体分散物と、少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物も開示される。また、本明細書では、医薬組成物の調製方法も開示される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

(a) 固体分散物の一部としての化合物 (S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - デフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) もしくはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の形態 1 、または前記化合物 1 の形態 2 と ; 任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と ; を含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、 IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、進行した造血器悪性腫瘍の治療方法。

(項目 2)

10

前記進行した造血器悪性腫瘍が、急性骨髓性白血病 (AML) 、骨髓異形成症候群 (MDS) 、骨髓増殖性腫瘍 (MPN) 、骨髓増殖性腫瘍 (MPN) 、慢性骨髓単球性白血病 (CMML) 、 B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B - ALL) 、及びリンパ腫から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

化合物 1 の少なくとも特定の重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

化合物 1 の前記特定の重量 % が 10 % 、 20 % 、 30 % 、 40 % 、 50 % 、 60 % 、 70 % 、 75 % 、 80 % 、 85 % 、 87 % 、 88 % 、 89 % 、 90 % 、 91 % 、 92 % 、 93 % 、 94 % 、 95 % 、 96 % 、 97 % 、 98 % 、 99 % 、 99.5 % 、または 99.9 % である、項目 3 に記載の方法。

20

(項目 5)

化合物 1 の前記特定の重量 % が 10 % ~ 100 % である、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

化合物 1 の特定の重量 % が結晶であり、化合物 1 の残部が化合物 1 のアモルファス形態である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

化合物 1 が化合物 1 の単結晶形態、または異なる単結晶形態の混合物を含む、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 8)

化合物 1 の少なくとも 90 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

化合物 1 の少なくとも 95 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

化合物 1 の少なくとも 99 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

化合物 1 の形態 1 が、図 1 に示されている X 線粉末回折 (XRPD) パターン及び表 1 に示されているデータによって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 12)

前記単結晶形態が図 1 に示されている、及び表 1 に示されている、 1 つ以上のピークによって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 13)

前記単結晶形態が表 1 に示されているピークのうちの 1 個、または 2 個、または 3 個、または 4 個、または 5 個、または 6 個、または 7 個、または 8 個、または 9 個によって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

形態 1 が、 8 . 6 、 15 . 6 、 18 . 5 、 20 . 6 、 21 . 6 、及び 26 . 4 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

50

(項目 15)

形態 1 が、 8 . 6 、 15 . 6 、 18 . 5 、及び 21 . 6 ° の 2 角で同定されるピーク

によって特徴付けられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記化合物 1 の形態 2 が、図 4 に示されている X 線粉末回折 (X R P D) パターン及び表 2 に示されているデータによって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

形態 2 が、図 4 に示されている、及び表 2 に示されている、1 つ以上のピークによって特徴づけられる、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

形態 2 が表 2 に示されているピークのうちの 1 個、または 2 個、または 3 個、または 4 個、または 5 個、または 6 個、または 7 個、または 8 個、または 9 個によって特徴づけられる、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

形態 2 が、9 . 8 、 1 1 . 6 、 1 9 . 6 、 2 2 . 5 、 2 3 . 0 、及び 3 1 . 4 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴づけられる、項目 1 6 に記載の方法。

10

(項目 2 0)

形態 2 が、9 . 8 、 1 1 . 6 、 1 9 . 6 、及び 2 3 . 0 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴づけられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記固体分散物が水溶性ポリマーを含有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

20

前記固体分散物が少なくとも部分的に水溶性であるポリマーを含有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記ポリマーがセルロースポリマーである、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記進行した造血器悪性腫瘍の治療の有効性が、被験体中の 2 H G レベルを測定することによってモニタリングされる、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

(a) 固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の形態 1 、または前記化合物 1 の形態 2 と ; 任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と ; を含有する医薬組成物を用いた治療の前及び / または後に被験体が評価される項目 1 に記載の方法であって、前記方法が前記被験体中の 2 H G レベルを決定することを含む、前記方法。

30

(項目 2 6)

前記 2 H G レベルが分光分析によって決定される、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記分光分析が磁気共鳴に基づく分析を含む、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記分光分析が M R I 及び / または M R S 測定、体液の標本分析、または手術材料の分析を含む、項目 2 6 に記載の方法。

40

(項目 2 9)

前記体液が血液、血漿、尿、または脊髄液を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記手術材料が質量分析によって分析される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記質量分析が L C - M S または G C - M S を含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記進行した造血器悪性腫瘍が I D H 1 の変異対立遺伝子によって特徴づけられ、前記 I D H 1 変異が、患者中で - ケトグルタル酸から R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2 H G) への N A D P H 依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力生じさせる、項

50

目 1 に記載の方法。(項目 3 3)前記変異型 I D H 1 が R 1 3 2 X の変異を有する、項目 3 2 に記載の方法。(項目 3 4)前記 R 1 3 2 X の変異が R 1 3 2 H 、 R 1 3 2 C 、 R 1 3 2 L 、 R 1 3 2 V 、 R 1 3 2 S 、及び R 1 3 2 G から選択される、項目 3 3 に記載の方法。(項目 3 5)前記 R 1 3 2 X の変異が R 1 3 2 H または R 1 3 2 C である、項目 3 3 に記載の方法。(項目 3 6)前記進行した造血器悪性腫瘍が、 N P M 1 、 F L T 3 、 T E T 2 、 C E B P A 、 D N M T 3 A 、及び M L L から選択される共変異によって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法

10

(項目 3 7)前記方法が、固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。(項目 3 8)前記方法が、化合物 1 の形態 1 を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。(項目 3 9)前記方法が、化合物 1 の形態 2 を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 8 】

【図 1】形態 1 の X 線粉末回折 (X R P D) である。【図 2】形態 1 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルである。【図 3】形態 1 の熱重量分析 (T G A) プロファイルである。【図 4】形態 2 の X 線粉末回折 (X R P D) である。【図 5】形態 2 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルである。【図 6】形態 2 の熱重量分析 (T G A) プロファイルである。

30

【図 7 A】図 7 A は、 I D H 1 変異 R 1 3 2 H 異種移植モデルに、化合物 (S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) を単回投与 (5 0 m g / k g) した後の 2 H G の減少を示す線グラフであり、図 7 B は、化合物 1 (0 . 5 μ M 、 1 μ M 、及び 5 μ M 濃度) が初代ヒト I D H 変異芽球細胞 (生体外) 中の細胞内 2 H G を減少させたことを示す棒グラフである。【図 7 B】図 7 A は、 I D H 1 変異 R 1 3 2 H 異種移植モデルに、化合物 (S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) を単回投与 (5 0 m g / k g) した後の 2 H G の減少を示す線グラフであり、図 7 B は、化合物 1 (0 . 5 μ M 、 1 μ M 、及び 5 μ M 濃度) が初代ヒト I D H 変異芽球細胞 (生体外) 中の細胞内 2 H G を減少させたことを示す棒グラフである。

40

【図 8 A】図 8 A は、それぞれ 1 0 0 m g B I D 、 3 0 0 m g Q D 、または 5 0 0 m g Q D の用量で、単回投与での - 3 日目、サイクル 1 の 1 5 日目、及びサイクル 2 の 1 日目に治療した患者における、化合物 1 の経口投与後の P K プロファイルを示す棒グラフであり、図 8 B は、それぞれ 1 0 0 m g B I D 、 3 0 0 m g Q D 、または 5 0 0 m g Q D の用量での、単回投与での - 3 日目、サイクル 1 の 1 5 日目、及びサイクル 2 の 1 日目の、 2 H G の血漿濃度が通常の範囲まで下がったことを示す棒グラフである。

50

【図8B】図8Aは、それぞれ100mgBID、300mgQD、または500mgQDの用量で、単回投与での-3日目、サイクル1の15日目、及びサイクル2の1日目に治療した患者における、化合物1の経口投与後のPKプロファイルを示す棒グラフであり、図8Bは、それぞれ100mgBID、300mgQD、または500mgQDの用量での、単回投与での-3日目、サイクル1の15日目、及びサイクル2の1日目の、2HGの血漿濃度が通常の範囲まで下がったことを示す棒グラフである。

【図9A】図9A、図9B、及び図9Cは、例えばそれぞれ未治療、サイクル1の15日目の後、サイクル1の28日目の後のベースラインの患者中の、芽球、骨髄球、好中球、前骨髄球、後骨髄球、及び単球を示す骨髄穿刺液の画像である。

【図9B】図9A、図9B、及び図9Cは、例えばそれぞれ未治療、サイクル1の15日目の後、サイクル1の28日目の後のベースラインの患者中の、芽球、骨髄球、好中球、前骨髄球、後骨髄球、及び単球を示す骨髄穿刺液の画像である。 10

【図9C】図9A、図9B、及び図9Cは、例えばそれぞれ未治療、サイクル1の15日目の後、サイクル1の28日目の後のベースラインの患者中の、芽球、骨髄球、好中球、前骨髄球、後骨髄球、及び単球を示す骨髄穿刺液の画像である。

【発明を実施するための形態】

【0049】

以下の説明に記載されているあるいは図面で示されている構成の詳細及び構成要素の配置は、限定することを意図するものではない。本発明を実施するための他の実施形態及び異なる方法も明白に包含される。また、本明細書で使用される表現及び用語は説明の目的のためのものであり、限定するものとしてみなすべきではない。本明細書における「including」、「comprising」または「having」、「containing」、「involving」、及びこれらの変化形の使用は、その後に列挙される項目及びその均等物を包含するだけでなく、追加的な項目も包含することが意図されている。 20

【0050】

定義

上で使用されている、及び本発明の説明を通しての以下の用語は、別段の指示がない限り次の意味を有すると解釈するものとする。

【0051】

本明細書において、用語「取得」または「取得する」とは、物理的実体または値を「直接的に取得する」または「間接的に取得する」ことによって、物理的実体（例えば血液標本又は血漿標本などの例えば標本）または例えば数値などの値の所有を獲得することをいう。「直接的に取得する」とは、物理的実体または値を得るための方法（例えば分析手法）を行うことを意味する。「間接的に取得する」とは、別の関係者または供給源（例えば物理的実体または値を直接的に取得する第三者臨床検査機関）から物理的実体または値を受け取ることをいう。値を直接取得することには、標本または別の物質の物理的变化を含む方法を行うこと、例えば標本などの例えば物質中の物理的变化を含む分析方法を行うこと、例えばLC-MSなどの例えば質量分析による、血液または血漿などの体液の例えば標本分析によって、例えば本明細書に記載の方法などの分析手法を行うこと、が含まれる。 40

【0052】

本明細書において、「結晶」とは、高度に規則的な化学構造を有する固体のことをいう。特に、結晶性の遊離塩基または塩の形態は、1つ以上の単結晶形態として製造することができる。本出願の目的のためには、用語「結晶形態」、「単結晶形態、及び「多形」は類義語であり、これらの用語は異なる特性（例えば異なるXRPDパターン及び/または異なるDSC走査結果）を有する結晶同士を区別する。用語「多形」には擬多形が含まれ、これは典型的にはある物質の異なる溶媒和物である。そのため、これらの特性は互いに異なる。したがって、遊離塩基または塩の形態のそれぞれ別個の多形及び擬多形は、本明細書では別個の単結晶形態であるとみなされる。 50

【0053】

用語「実質的な結晶」とは、少なくとも特定の重量%が結晶であり得る形態のことをいう。特定の重量%は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%または10%～100%の間の任意の%である。いくつかの実施形態では、実質的な結晶とは、少なくとも70%が結晶である遊離塩基または塩の形態のことをいう。別の実施形態では、実質的な結晶とは少なくとも90%が結晶である遊離塩基または塩の形態のことをいう。

【0054】

「形態1」または「化合物1形態1」は互換的に使用してもよく、下の実施例の項の実施例2で合成されており、以下に説明されており、また図1、2、及び3に示されているデータによって表される、結晶形態を表す。10

【0055】

「形態2」または「化合物1形態2」は互換的に使用され、下の実施例の項の実施例3で合成されており、以降に説明されており、また図4、5、及び6に示されているデータによって表される、結晶形態を表す。

【0056】

本明細書において、「アモルファス」とはその原子配置が長距離秩序を持たない固体物質のことをいう。アモルファス固体は一般的に分子がランダムに配置されている過冷却液体であり、そのため明確な配置及び長距離秩序が存在しない。アモルファス固体は一般的に等方性である。すなわち、全ての方向において同様の特性を示し、明確な融点を有さない。例えば、アモルファス材料は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、鋭い特徴的な結晶性のピークを有さない固体物質である(すなわち、XRPDで決定される結晶ではない)。代わりに、そのXRPDパターンに1つまたは複数のブロードなピーク(例えばハロー)が見られる。ブロードなピークはアモルファス固体の特徴である。本明細書に記載されている化合物のアモルファス状調製物は、不純物及び/または結晶化合物を実質的に含まない。20

【0057】

用語「実質的に含まない」とは、不純物及び/または結晶化合物を少なくとも特定の重量%含まない場合がある形態及び組成物のことという。特定の重量%は、不純物及び/または結晶化合物を60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%または60%～100%の間の任意の%、含まないことである。いくつかの実施形態では、実質的に含まないとは、少なくとも70%の純度の遊離塩基または塩の形態のことをいう。別の実施形態では、実質的に結晶とは、少なくとも90%の純度の遊離塩基または塩の形態のことをいう。別の実施形態では、結晶化合物を実質的に含まないとは、約30%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約1%未満の結晶化合物を含む組成物のことをいう。30

【0058】

本発明において、「単離された」とは、少なくとも特定の重量%が化合物の特定の結晶形態であり得る形態のことをいう。特定の重量%は、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%または90%～100%の間の任意の%である。40

【0059】

用語「溶媒和物または溶媒和された」とは、1つ以上の溶媒分子と、本発明の化合物の結晶形態を含む、本発明の化合物との、物理的な会合を意味する。この物理的な会合には水素結合が含まれる。ある実例では、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれている場合に、溶媒和物は単離することができるであろう。「溶媒和物または溶媒和された」には、液相及び単離可能な溶媒和物の両方が含まれる。代表的な溶媒和物としては、例えば水和物、エタノール和物、またはメタノール和物が挙げられる。50

【 0 0 6 0 】

用語「水和物」は、規定化学量論量で存在する H₂O が溶媒分子である溶媒和物であり、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物を挙げることができる。

【 0 0 6 1 】

用語「混合物」は、相の状態の組み合わせ（例えば液体または液体／結晶）に関わらず、混合物の混ぜ合わされた成分を指すために使用される。

【 0 0 6 2 】

用語「種結晶添加」は、再結晶化または結晶化を開始するための結晶性物質の添加を指すために使用される。

【 0 0 6 3 】

用語「貧溶媒」は、その結晶形態を含む化合物がその中に溶けにくい溶媒を指すために使用される。

【 0 0 6 4 】

本明細書において、用語「約」は、おおよそ、その辺り、大体、または周辺を意味する。用語「約」が数値範囲と組み合わせて使用される場合、これは記載されている数値よりも上及び下に境界を拡げることによってその範囲を修正する。通常、用語「約」は、本明細書においては 10 % の変動で記載されている値よりも上及び下に数値範囲を修正するために使用される。

【 0 0 6 5 】

本明細書において、用語「上昇した 2 HG レベル」は、変異型 IDH1 対立遺伝子を持たない被験体中に存在する 2 HG よりも、10 %、20 %、30 %、50 %、75 %、100 %、200 %、500 %、またはそれ以上多い 2 HG を意味する。用語「上昇した 2 HG レベル」は、細胞の中、腫瘍の中、腫瘍を有する組織の中、または体液の中の 2 HG の量のことを指す場合がある。

【 0 0 6 6 】

用語「体液」には、胎児周囲の羊水、房水、血液（例えば血漿）、血清、脳脊髄液、耳垢、糜粥、カウパー腺液、涙液、間質液、リンパ液、母乳、粘液（例えば鼻漏または痰）、胸水、膿汁、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙、尿、涙分泌物、または嘔吐物のうちの 1 つ以上が含まれる。

【 0 0 6 7 】

本明細書において、用語「阻害する」または「防ぐ」には、完全な及び部分的な阻害及び防止が含まれる。阻害剤は完全にまたは部分的に標的を阻害する。

【 0 0 6 8 】

用語「治療」は、疾患 / 不調（すなわち IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えば T 細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍）の発症または進行を減らす、抑える、弱める、小さくする、阻む、もしくは安定化すること、疾患 / 不調（すなわち IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えば T 細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍）の重症度を軽減すること、または疾患 / 不調（すなわち IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えば T 細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍）に関連する症状を改善することを意味する。

【 0 0 6 9 】

本明細書において、不調を治療するために有効な化合物の量、あるいは「治療有効量」

10

20

30

40

50

とは、単回用量または複数回用量を被験体へ投与した際に、細胞の治療において、または不調を有する被験体の治癒、緩和、軽減、または改善において、そのような治療を行わない場合に見込まれる状態を超えて有効である化合物の量のことをいう。

【0070】

本明細書において、「% w / w」は、個々の成分の重量%を計算するための基準として使用される、総重量%に対する重量基準のパーセンテージを意味するために使用される。例として、バルクの組成物に関しては個々の成分の% w / wはバルク組成物の全ての成分の総重量%に対するパーセンテージとして計算することができる。別の例として、単回経口投与形態に関しては、個々の成分の% w / wは、単回経口投与形態の全ての成分の総重量に対するパーセンテージとして計算することができる。例えば単回経口投与形態が錠剤の場合、総重量は錠剤の全ての成分の総重量とすることができます。10

【0071】

本明細書において、用語「被験体」はヒトを意味することが意図されている。典型的なヒト被験体には、本明細書に記載の不調などの不調を有するヒト患者（患者ともいう）または健常者が含まれる。

【0072】

本明細書において、用語「物理的に安定」は、特定の条件、例えば室温周囲湿度または40 / 75 %相対湿度条件に、特定の期間、例えば1日、2日、3日、1週間、2週間、1か月、2か月、3か月、6か月、12か月、18か月、24か月、またはそれより長くおいた場合に、特定の遊離塩基または塩の形態が1つ以上の異なる物理的形態（例えばX R P D、D S C等で測定される異なる固体形態）に変化しないことを意味する。いくつかの実施形態では、特定の条件に置かれた場合に、化合物の形態の25%未満が1つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、特定の条件に置かれた場合に、特定の化合物の形態の20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、0.5%未満が特定の化合物の1つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、化合物の特定の形態の検出できない量が化合物の1つ以上の異なる物理的形態に変化する。20

【0073】

本明細書において、用語「化学的に安定」とは、特定の条件、例えば室温周囲湿度または40 / 75 %相対湿度条件に、特定の期間、例えば1日、2日、3日、1週間、2週間、1か月、2か月、3か月、6か月、12か月、18か月、24か月、またはそれより長くおいた場合に、特定の化合物の化学的構造が、別の化合物に（例えば分解）変化しないことを意味する。いくつかの実施形態では、特定の条件に置かれた場合に、特定の化合物の形態の25%未満が1つ以上の他の化合物に変化する。いくつかの実施形態では、特定の条件に置かれた場合に、特定の化合物の形態の20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、0.5%未満が1つ以上の他の化合物に変化する。いくつかの実施形態では、特定の化合物の形態の検出できない量が特定の化合物の1つ以上の異なる物理的形態に変化する。30

【0074】

用語「分散物」とは、その中で分散相である1つの物質が、第2の物質（連続相または媒体）全体に不連続単位で分布している分散系のことをいう。分散相の大きさは大幅に異なっていてもよい（例えばナノメートルの大きさのコロイド粒子から数ミクロンの大きさまで）。通常、分散相は固体、液体、または気体であってもよい。固体分散物の場合、分散相と連続相は共に固体である。医薬用途においては、固体分散物には、アモルファスポリマー（連続相）中の結晶状の治療活性化合物（分散相）、またはアモルファスポリマー（連続相）中のアモルファス状の治療活性化合物（分散相）を含めることができる。40

【0075】

用語「アモルファス状固体分散物」とは、通常、治療活性化合物とポリマー（または複数のポリマー）である、2つ以上の成分の固体分散物のことをいうが、治療活性化合物がアモルファス相中にある場合に界面活性剤や他の医薬用添加剤などの他の成分も含んでい50

てもよく、他の成分によってアモルファス状の治療活性化合物の物理的安定性及び／または分散性及び／または溶解性が向上する。いくつかの実施形態では、アモルファス状固体分散物には、分散相を構成するポリマー（及び任意選択的な界面活性剤）と、連続相を構成する治療活性化合物とが含まれる。いくつかの実施形態では、アモルファス状固体分散物には連続相を構成するポリマー（及び任意選択的な界面活性剤）と、分散相を構成する治療活性化合物とが含まれる。

【0076】

典型的な固体分散物は、特定の治療活性化合物と1種以上のポリマーとの共沈物または共溶融物である。「共沈物」は、治療活性化合物と1種以上のポリマーとを溶媒または溶媒混合物に溶解させた後、溶媒または溶媒混合物を除去することによって製造される。場合によっては、1種以上のポリマーは溶媒または溶媒混合物中に懸濁してもよい。溶媒または溶媒混合物には有機溶媒及び超臨界流体が含まれる。溶媒または溶媒混合物は不揮発性溶媒も含んでいてもよい。「共溶融物」は、治療活性化合物と1種以上のポリマーとを、任意選択的には溶媒または溶媒混合物の存在下で、加熱して溶融した後、混合、溶媒の少なくとも一部の除去（該当する場合）、及び選択した速度での室温までの冷却を行うことによって製造される。いくつかの場合においては、固体分散物は、治療活性化合物と固体ポリマーとの溶液を添加し、その後混合及び溶媒または溶媒混合物の除去を行うことによって調製される。溶媒または溶媒混合物の除去のためには、真空乾燥、噴霧乾燥、箱型乾燥、凍結乾燥、及び他の乾燥手段を用いることができる。本開示に基づいた、適切な処理パラメーターを用いたこれらの方法のいずれかの適用によって、最終的な固体分散物製品中にアモルファス状態で存在する特定の治療活性化合物が提供されるであろう。

10

【0077】

本明細書において、用語「直接圧縮剤形」とは、通常、例えば治療用化合物（例えば1種以上のポリマー及び任意選択的な1種以上の界面活性剤も含む、例えば固体分散物の形態での、例えばアモルファス状化合物1などの例えば化合物1である例えば難溶性の治療用化合物）などの化合物と任意選択的な1種以上の添加剤とを含む粉末（例えば凝集分散物などの例えば固体分散物）の乾燥ブレンド物の圧縮によって得られる形態（例えば錠剤）ことをいう。例えば、本明細書に記載の工程によって得られる製品（例えば固体分散物）は、例えば錠剤などの例えば経口投与剤形への直接圧縮を可能にする、あるいはカプセルまたは小袋への製剤化を可能にする、改良された特性（例えば流動性）を有し得る。

20

【0078】

医薬組成物及び治療方法

(a) 固体分散物の一部としての化合物(S)-N-(S)-1-(2-クロロフェニル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(化合物1)またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b)1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髓単球性白血病(CMML)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)などの進行した固体腫瘍の治疗方法が提供される。

30

【0079】

固体分散物(例えばアモルファス状固体分散物)の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物も提供される。(a) 固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、(b)1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物も提供される。

40

【0080】

これらの治疗方法及び医薬組成物は、以下に示される詳細な説明及び例示的な実施例によって更に詳しく説明される。

50

【 0 0 8 1 】

マトリックス中に治療活性化合物が分散された固体分散物を含有する医薬組成物は、向上した化学的特性及び物理的特性を得ることができ、これは、治療活性化合物とマトリックス材料との均一な溶液または溶融物を形成した後、冷却または溶媒の除去によって混合物を固化することによって調製することができる。治療活性化合物のこのような固体分散物は、多くの場合、分散されていない化合物を含有する経口用組成物と比較して、経口投与した場合に向上した生物学的利用能を示す。

【 0 0 8 2 】

噴霧乾燥は、粒子の形成及び乾燥を含む、最も広く使用されている工業的工程であり、治療活性化合物の固体分散物を製造するために使用することができる。これは、溶液、エマルジョン、またはポンプ移送可能な懸濁液としての液体原料からの、粉末、顆粒、または凝集物のいずれかの形態の乾燥固体の連続製造に非常に適している。そのため、噴霧乾燥は、最終製品が粒径分布、残留含水率、バルク密度、及び粒子の形状の点で精密な品質基準を満たさなければならない場合に有用な工程である。10

【 0 0 8 3 】

噴霧乾燥分散物の重要な品質特性としては、有効性、関連物質、残留溶媒含量、均質性、結晶化度の不足、溶解能、粒子の形態、及びバルク粉末の流動特性が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

重要な工程パラメーターとしては、噴霧溶液組成物及び粘度、ノズルの種類及び寸法、噴霧圧力、噴霧溶液供給速度、乾燥用ガスの流速、入口及び出口温度、コンデンサー温度（例えば閉ループ乾燥工程について）、並びに副次的な乾燥パラメーターが挙げられる。20

【 0 0 8 5 】

ある実施形態では、化合物1の少なくとも特定の重量%が結晶である。特定の重量%は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%または10%～100%の間の任意の%であってもよい。化合物1の特定の重量%が結晶である場合、化合物1の残部は化合物1のアモルファス形態である。結晶化合物1の非限定的な例としては、化合物1の単結晶形態、または異なる単結晶形態の混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物1は少なくとも90重量%が結晶である。いくつかの実施形態では、化合物1は少なくとも95重量%が結晶である。いくつかの実施形態では、化合物1は少なくとも99重量%が結晶である。30

【 0 0 8 6 】

別の実施形態では、結晶化合物1の特定の重量%が、特定の単結晶形態または単結晶形態の組み合わせである。特定の重量%は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%または10%～100%の間の任意の%であってもよい。別の実施形態では、化合物1は少なくとも90重量%が単結晶の形態である。別の実施形態では、化合物1は少なくとも95重量%が単結晶の形態である。別の実施形態では、化合物1は少なくとも99重量%が単結晶の形態である。40

【 0 0 8 7 】

化合物1についての以下の記述では、本明細書に記載の1つ以上の特性を特徴とする化合物1の特定の結晶形態を参照しつつ、本発明の実施形態が述べられる場合がある。結晶化合物1中に存在し得る異なる結晶形態の混合物を説明するために、結晶形態を特徴付ける記述が用いられる場合もある。しかしながら、化合物1の特定の結晶形態は、特定の結晶形態の参照に関係して、あるいは参照に関係なく、本明細書に開示の結晶形態の1つ以上の特性によって特徴付けてよい。

【 0 0 8 8 】

結晶形態は、以下に示される詳細な説明及び具体的な実施例によって更に説明される。

50

表1及び表2に記載されているX R P D ピークは、データを得るために用いられる装置によって ± 0.2 変動する場合がある。

【0089】

形態1

ある実施形態では、化合物1の単結晶形態である形態1は、CuKa照射によって得られる、図1に示されているX線粉末回折(X R P D)と、表1に示されているデータによって特徴付けられる。特定の実施形態では、多形は、表1に示されているような、図1から抜き出された1つ以上のピークによって特徴付けることができる。例えば、多形は、表1に示されているピークのうちの1個、または2個、または3個、または4個、または5個、または6個、または7個、または8個、または9個によって特徴付けることができる。

10

【表1】

表1

角度 2θ°	強度 %
8.6	90.3
13.2	60.0
15.6	85.5
18.5	72.5
19.6	31.5
20.6	71.6
21.6	100.0
26.4	64.2
27.3	45.6

20

【0090】

別の実施形態では、形態1は、8.6、15.6、18.5、20.6、21.6、及び26.4°の2角で同定されるピークによって特徴付けることができる。また別の実施形態では、形態1は、8.6、15.6、18.5、及び21.6°の2角で同定されるピークによって特徴付けることができる。

30

【0091】

別の実施形態では、形態1は、図2に示されている示差走査熱量分析プロファイル(DSC)によって特徴付けることができる。DSCグラフは試料からの温度の関数としての熱流をプロットするものであり、温度変化率は約10 /分である。このプロファイルは、約149.9で溶融する約140.1の開始温度を有する吸熱性の相転移によって特徴付けられる。

【0092】

別の実施形態では、形態1は、図3に示されている熱重量分析(TGA)によって特徴付けることができる。TGAプロファイルは、温度の関数としての試料の重量減少割合をグラフ化するものであり、温度変化率は約10 /分である。重量減少は、温度が約29.0から125.0に変化するに従って、試料の重量が約0.44%失われたことを表す。

40

【0093】

形態2

ある実施形態では、化合物1の単結晶形態である形態2は、CuKa照射によって得られる、図4に示されているX線粉末回折(X R P D)と、表2に示されているデータによって特徴付けられる。特定の実施形態では、多形は、表2に示されているような、図4から抜き出された1つ以上のピークによって特徴付けることができる。例えば、多形は、表2に示されているピークのうちの1個、または2個、または3個、または4個、または5

50

個、または 6 個、または 7 個、または 8 個、または 9 個、または 10 個によって特徴付けることができる。

【表 2】

表 2

角度 $2\theta^\circ$	強度 %
9.8	85.6
11.6	100.0
14.9	11.4
16.5	15.3
19.6	75.2
20.1	7.3
22.5	32.6
23.0	69.4
25.0	8.9
31.4	22.0

10

【0094】

別の実施形態では、形態 2 は、9.8、11.6、19.6、22.5、23.0、及び 31.4° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けることができる。また別の実施形態では、形態 2 は、9.8、11.6、19.6、及び 23.0° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けることができる。

20

【0095】

別の実施形態では、形態 2 は、図 5 に示されている示差走査熱量分析プロファイル (DSC) によって特徴付けることができる。DSC グラフは試料からの温度の関数としての熱流をプロットするものであり、温度変化率は約 10 / 分である。このプロファイルは、約 72.5 で溶融する約 62.7 の開始温度を有する吸熱性の相転移と、約 153.6 で溶融する約 145.6 の開始温度を有する吸熱性の相転移によって特徴付けられる。

30

【0096】

別の実施形態では、形態 2 は、図 6 に示される熱重量分析 (TGA) によって特徴付けることができる。TGA プロファイルは、温度の関数としての試料の重量減少割合をグラフ化するものであり、温度変化率は約 10 / 分である。重量減少は、温度が約 29.3 から 170.3 に変化するに従って、試料の重量が約 0.57 % 失われたことを表す。

【0097】

別の実施形態は、本明細書に記載のいずれかの単結晶形態の前述の特性の組み合わせによって特徴付けられる、化合物 1 の単結晶形態に関する。特徴付けは、具体的な多形について述べられている XRPD、TGA、及び DSC のうちの 1 つ以上の任意の組み合わせによって行うことができる。例えば、化合物 1 の単結晶形態は、XRPD スキャン中の主なピークの位置に関する XRPD 結果のうちの任意の組み合わせ、及び / または XRPD スキャンによって得られたデータ由来の 1 つ以上のパラメーターのうちの任意の組み合わせによって特徴付けることができる。化合物 1 の単結晶形態は、指定温度範囲にわたる試料に関する重量減少；及び / または具体的な重量減少の転移が始まる温度の TGA による決定によっても特徴付けることができる。熱流転移時の最大熱流に関する温度及び / または試料が熱流転移を受け始める温度の DSC による決定も、結晶形態を特徴付けることができる。試料の重量変化、及び / または、幅広い相対湿度（例えば 0 % ~ 90 %）にわたっての水分吸着 / 脱離測定によって決定される、化合物 1 の 1 分子当たりの水の吸着 / 脱離における変化も、化合物 1 の単結晶形態を特徴づけることができる。

40

50

【 0 0 9 8 】**固体分散物**

固体分散物（例えばアモルファス状固体分散物）の一部としての、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と1種以上のポリマーとを含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、固体分散物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上のポリマーとを含有する。いくつかの実施形態では、固体分散物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上のポリマーと、1種以上の界面活性剤とを含有する。いくつかの実施形態では、固体分散物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種のポリマーとを含有する。いくつかの実施形態では、固体分散物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種のポリマーと、界面活性剤とを含有する。

10

【 0 0 9 9 】

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、本明細書で提供される固体分散物は、化合物1のそのままの結晶形態（例えば形態1または形態2）と比較して化合物1の溶解性を向上させることができ、その結果、固体分散物の経口投与の際の被験体への曝露を向上させることができる。ある実施形態では、固体分散物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上のポリマーと、任意選択的な1種以上の溶解性を向上させる界面活性剤とを含有する。

【 0 1 0 0 】

例えば、形態1の水溶解度は約0.025mg/mL～約0.035mg/mLであり、形態2の水溶解度は約0.008mg/mL～約0.010mg/mLである。

20

【 0 1 0 1 】

形態2は、pH6.1、4時間で約0.018mg/mLの空腹時人工腸液（FASS IF）への溶解度を有する。それに対し、アモルファス状噴霧乾燥分散物は3時間で約0.05mg/mL～約0.50mg/mLの、FAS S I Fへの溶解度を有する。

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態では、固体分散物は、被験体に投与した場合、そのままのアモルファス状化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与した場合と比べて、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%高い化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の曝露を示す。いくつかの実施形態では、固体分散物は、被験体に投与した場合、そのままの結晶化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与した場合と比べて、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%高い化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の曝露を示す。

30

【 0 1 0 3 】

ラット及びサルの薬物動態研究では、アモルファスのままの投与が示したものと比較して、固体分散物状の経口投与形態の投与では小幅な曝露の改善が観察される。例えば、オスのSDラットにおいて、50%w/wの化合物1と、50%w/wのポリビニルアセテートフタレート(PVAP)とを含む固体分散物は、そのままのアモルファス状化合物1と比較して約2倍高い曝露を示す。70%w/wの化合物1と30%w/wの経口投与形態を含む固体分散物は、そのままの状態のアモルファス状化合物1と比較して曝露に大きな差は見られない。オスのカニクイザルでは、50%w/wの化合物1と、50%w/wのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS、ヒプロメロースアセテートサクシネートとしても知られる)とを含む固体分散物を暴露しても、そのままのアモルファス状化合物1と比較して大きな差は示さない。同様に、50%w/wの化合物1と、50%w/wのヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロースフタレート(HPMC-フタレート)としても知られる)とを含む固体分散物は、そのままのアモルファス状化合物1と比較して大きな差を示さない。動物実験における投与のためにはアモルファス状のままの治療用化合物が一般的に使用されているが、これらはヒト

40

50

への投与のための適切な投与形態ではない。

【0104】

実施例4のラットの薬物動態研究に記載されているように、化合物1の曝露は、そのままの結晶化合物1形態2と比較して、固体分散物投与形態が投与された場合に改善される。

【0105】

いくつかの実施形態では、固体分散物中の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の少なくとも一部はアモルファス状態である（例えば少なくとも50%、少なくとも約55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%）。別の実施形態では、固体分散物は結晶化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を実質的に含まない。

【0106】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩とポリマーとを含有する、アモルファス固体（例えば噴霧乾燥された）分散物である。アモルファス状固体分散物は、例えば30%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満の結晶化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよく、例えば結晶化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を実質的に含まなくてよい。

【0107】

ある実施形態では、固体分散物は、所定のレベルの物理的及び／または化学的安定性を示す。例えば、固体分散物は、例えば褐色ガラスバイアル、高密度ポリエチレン（H D P E）容器、または乾燥材が入ったH D P E容器中に置かれたナイロンタイを巻き付けた二層ポリエチレン袋、などの密閉防水容器中25で貯蔵した場合に、例えば約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、または約99%のアモルファス状の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を保持する。

【0108】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、ポリマーが存在しない場合のアモルファス状の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と比較して、貯蔵された場合（例えば2～8、例えば4または室温で）の、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の化学的安定性または物理的安定性（例えば変調示差走査熱量計によって測定される）を、少なくとも約10%（例えば少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%）向上させる。

【0109】

固体分散物は、通常、分散物がガラス状固体からゴム状組成物へと転移する温度であるガラス転移温度を示す。一般的に、ガラス転移温度が高いほど分散物の物理的安定性が高い。ガラス転移温度の存在は、一般的には組成物（例えば分散物）の少なくとも大部分がアモルファス状態であることを示している。医薬用途に好適な固体分散物のガラス転移温度（Tg）は、通常少なくとも約50である。いくつかの実施形態では、より高い温度が好ましい。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示の固体分散物は、少なくとも約100（例えば少なくとも約100、少なくとも約105、少なくとも約110、少なくとも約115、少なくとも約120、少なくとも約125、少なくとも約130、少なくとも約135、少なくとも約140、少なくとも約150、少なくとも約160、少なくとも約170、少なくとも約175、少なくとも約180、または少なくとも約190）のTgを有する。いくつかの実施形態では、Tgは最高で約200である。いくつかの実施形態では、Tgは最高で約130（例えば少なくとも約110、少なくとも約111、少なくとも約112、少なくとも約113、少なくとも約114、少なくとも約115、少なくとも約116、少なくとも約117、少なくとも約118、少なくとも約119、少なくとも約1

10

20

30

40

50

20、少なくとも約121、少なくとも約122、少なくとも約123、少なくとも約124、少なくとも約125、少なくとも約1216、少なくとも約127、少なくとも約128、少なくとも約129、少なくとも約130)である。特に断りのない限り、本明細書に開示のガラス転移温度は乾燥条件で測定される。

【0110】

いくつかの実施形態では、固体分散物は、ポリマーが存在しないアモルファス状の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩のガラス転移温度よりも高いガラス転移温度を有する。いくつかの実施形態では、固体分散物は、ポリマーが存在しないアモルファス状の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の緩和速度よりも低い緩和速度を有する。

【0111】

固体分散物中のポリマーの例としては、セルロース誘導体(例えばヒプロメロースとしても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒプロメロースフタレートとしても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HMCP)、ヒプロメロースアセテートサクシネットとしても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HMCAS)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC))、エチルセルロース、またはセルロースアセテートフタレート；ポリビニルピロリドン(PVP)；ポリエチレングリコール(PEG)；ポリビニルアルコール(PVA)；ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)などのポリビニルエステル；ポリメタクリレート(例えばEudragit.RTM.E)などのアクリレート；シクロデキストリン(例えば-シクロデキストリン)；ポリ(D,L-ラクチド)(PLA)、ポリ(D,L-ラクチドco-グリコール酸(PLGA)；並びにこれらのコポリマー及び誘導体(例えばポリビニルピロリドン-酢酸ビニル(PVP-VA)、ポリビニルカプロラクタム-ポリビニル、及びアセテート-ポリエチレングリコールコポリマー、メタクリレート/メタクリル酸コポリマー等)；Soluplus；Copolydone；並びにこれらの混合物が挙げられる。

【0112】

いくつかの実施形態では、固体分散物は1種の水溶性ポリマーを含有する。いくつかの実施形態では、固体分散物は1種の部分的に水溶性のポリマーを含有する。いくつかの実施形態では、ポリマーはセルロースポリマーである。

【0113】

いくつかの実施形態では、ポリマーはHMCAS(例えば様々なグレードのHPMCAS: HMCAS-M、HMCAS-MG、またはHMCAS-HG)である。いくつかの実施形態では、ポリマーはPVAPである。いくつかの実施形態では、ポリマーはHPC(例えば様々なグレードのHPC: HMP C 60 SH 50、HPC E 50、またはHPC E 15)である。いくつかの実施形態では、ポリマーはHMP CP(例えば様々なグレードのHMP CP: 例えばHMP CP-HP 55)である。

【0114】

いくつかの実施形態では、ポリマーはpH依存型腸溶性ポリマーである。そのようなpH依存型腸溶性ポリマーの例としては、これらに限定するものではないが、セルロース誘導体(例えばセルロースアセテートフタレート(CAP)、HMP CP、HMCAS、カルボキシメチルセルロース(CMC)またはその塩(例えば(CMC-Na)などのナトリウム塩))；セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート(HPCAP)、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースアセテートフタレート(HPMCAP)、及びメチルセルロースアセテートフタレート(MCAP)、ポリメタクリレート(例えばEudragit S)、またはこれらの混合物が挙げられる。

【0115】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、ヒプロメロースアセテートサクシネットとしても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HMCAS)、例えばHMP CAS-HGである。

10

20

30

40

50

【0116】

別の実施形態では、ポリマーは、例えばポリビニルピロリドン（例えば Cr os p o v i d o n e）などの、不溶性の架橋ポリマーである。別の実施形態では、ポリマーはポリビニルピロリドン（PVP）である。

【0117】

いくつかの実施形態では、1種以上のポリマーは、固体分散物中に約10%w/w～90%w/w（例えば約20%w/w～約80%w/w、約30%w/w～約70%w/w、約40%w/w～約60%w/w、または約15%w/w～約35%w/w）の量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約10%w/w～約80%w/w、例えば約30%w/w～約75%w/w、または約40%w/w～約65%w/w、または約45%w/w～約55%w/w、例えば約46%w/w、約47%w/w、約48%w/w、約49%w/w、約50%w/w、約51%w/w、約52%w/w、約53%w/w、または約54%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約48%w/w、約48.5%w/w、約49%w/w、約49.5%w/w、約50%w/w、約50.5%w/w、約51%w/w、約51.5%w/w、約52%w/w、または約52.5%w/wの量で存在する。

【0118】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約30%w/w～約70%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約35%w/w～約65%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約40%w/w～約60%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約45%w/w～約55%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリマーは、固体分散物中に約50%w/wの量で存在する。

【0119】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約10%w/w～90%w/w（例えば約20%w/w～約80%w/w、約30%w/w～約70%w/w、約40%w/w～約60%w/w、または約15%w/w～約35%w/w）の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約10%w/w～約80%w/w、例えば約30%w/w～約75%w/w、または約40%w/w～約65%w/w、または約45%w/w～約55%w/w、例えば約46%w/w、約47%w/w、約48%w/w、約49%w/w、約50%w/w、約51%w/w、約52%w/w、約53%w/w、または約54%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約48%w/w、約48.5%w/w、約49%w/w、約49.5%w/w、約50%w/w、約50.5%w/w、約51%w/w、約51.5%w/w、約52%w/w、または約52.5%w/wの量で存在する。

【0120】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約30%w/w～約70%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約35%w/w～約65%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約40%w/w～約60%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約45%w/w～約55%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、固体分散物中に約50%w/wの量で存在する。

【0121】

別の実施形態では、固体分散物は、約20%w/w～約80%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約20%w/w～約80%w/wのポリマーとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約25%w/w～約75%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約25%w/w～約75%w/wのポリマーとを含有する

。別の実施形態では、固体分散物は、約30%w/w～約70%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約30%w/w～約70%w/wのポリマーとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約35%w/w～約65%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約35%w/w～約65%w/wのポリマーとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約40%w/w～約60%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約40%w/w～約60%w/wのポリマーとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約45%w/w～約55%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約45%w/w～約55%w/wのポリマーとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約50%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約50%w/wのポリマーとを含有する。

10

【0122】

別の実施形態では、固体分散物は、約45%w/w～約55%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約45%w/w～約55%w/wのHPMCA S(例えばHPMCA S-MGもしくはHPMCA S-HG、またはLF、MF、HF、もしくはLGなどの他のグレード)またはPVA Pとを含有する。別の実施形態では、固体分散物は、約50%w/wの化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、約50%w/wのHPMCA Sとを含有する。

【0123】

いくつかの実施形態では、固体分散物は、界面活性剤または薬学的に許容可能な不活性物質も含有する。固体分散物中の界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ビタミンEまたはその誘導体(例えばビタミンE-TPGS)、ドクサートナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリソルベート(Tween 20及びTween 80等)、ポロキサマー(Poloxamer 335及びPoloxamer 407等)、モノオレイン酸グリセリル、Span 65、Span 25、Capryol 90、pluronicsコポリマー(例えばPluronic F108、Pluronic P-123)、及びこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、界面活性剤はSLSである。いくつかの実施形態では、界面活性剤はビタミンEまたはその誘導体(例えばビタミンE-TPGS)である。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固体分散物中に約0.1%w/w～約10%w/w、例えば約0.5%w/w～約2%w/w、または1%w/w～約3%w/w、1%w/w～約4%w/w、または1%w/w～約5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固体分散物中に約0.1%w/w、約0.2%w/w、約0.3%w/w、約0.4%w/w、約0.5%w/w、約0.6%w/w、約0.7%w/w、約0.8%w/w、約0.9%w/w、または約1%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固体分散物中に約0.5%w/w、約1%w/w、約1.5%w/w、約2%w/w、約2.5%w/w、約3%w/w、約3.5%w/w、約4%w/w、約4.5%w/w、または約5%w/wの量で存在する。

30

【0125】

固体分散物の調製工程

40

いくつかの実施形態では、固体分散物は本明細書に記載の工程に従って調製することができる。通常、使用することができる方法としては、混合物からの溶媒もしくは溶媒混合物の迅速な除去、または溶融試料の冷却が含まれるものが挙げられる。そのような方法としては、これらに限定するものではないが、ロータリーエバボレーション、フリーズドライ(すなわち凍結乾燥)、真空乾燥、溶融凝固、及び溶融押出が挙げられる。本開示のある実施形態には、噴霧乾燥によって得られる固体分散物が含まれる。ある実施形態では、噴霧乾燥によって得られる製品は溶媒または溶媒混合物を取り除くために乾燥される。

【0126】

本明細書に開示の製剤、例えば医薬組成物は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上のポリマーと、適切な溶媒または溶媒混合物とを含有する混合物を噴霧乾

50

燥によって得ることができる。噴霧乾燥には、例えば固体と溶媒または溶媒混合物とを含有する液体混合物の噴霧、及び溶媒または溶媒混合物の除去が含まれる。溶媒または溶媒混合物は、冰酢酸などの不揮発性溶媒も含んでいてもよい。噴霧は、例えば二流体、または圧力、または電子音波ノズルによって、または回転ディスク上で、行ってもよい。

【0127】

噴霧乾燥によって、液体供給物が乾燥した粒子形態へと変換される。噴霧乾燥には、通常、液体供給液を液滴の霧状体に噴霧することと、乾燥チャンバー中の熱風またはガスに液滴を接触させることが含まれる。霧状体は、通常ロータリー（ホイール）アトマイザーまたはノズルアトマイザーのいずれかによって製造される。液滴からの蒸気の蒸発及び乾燥粒子の形成は、制御された温度及び気流条件の下で行われる。

10

【0128】

任意選択的には、残留溶媒（及び冰酢酸などの他の添加物）を薬学的に許容可能なレベルまで減らすために、流動層乾燥または真空乾燥などの第2の乾燥工程を使用してもよい。典型的には、噴霧乾燥には、高度に分散した液体懸濁液または溶液（例えば噴霧された溶液）と、十分な量の熱風またはガス（例えば純窒素などの例えれば窒素）とを接触させて液滴の蒸発及び乾燥を行うことが含まれる。噴霧乾燥される調製液は、選択された噴霧乾燥装置を用いて噴霧可能な任意の溶液、粗粒子懸濁液、スラリー、コロイド分散液、またはペーストであってもよい。標準的な手法では、濾過された温風の流れの中へ（または窒素などのガスの中へ）、調製液は噴霧される。この流れは溶媒を蒸発させて乾燥した製品を集め装置（例えばサイクロン）へと運ぶ。使用済みの空気またはガスは、その後溶媒（または冰酢酸などの任意の添加剤を含む溶媒混合物）と共に排気される。（例えばその後濾過されて）または使用済みの空気またはガスは、溶媒または溶媒混合物を捕捉及び場合によりリサイクルするためにコンデンサーに送られる。例えば、ガス（例えれば窒素）が使用される場合、ガスは任意選択的にはリサイクル及び再加熱されてもよく、閉ループ系のユニットへ戻されてもよい。噴霧乾燥を行うために市販のタイプの装置を使用してもよい。例えば、市販の噴霧乾燥機は、Buchi Ltd. 及びNirōにより製造されている（例えばNirō製の噴霧乾燥機のPSDライン）。

20

【0129】

噴霧乾燥は、典型的には、約1～約30%、または最大約50%の、原料固体分装填量（すなわち治療活性化合物+添加剤）が用いられ、好ましくは少なくとも約10%である。いくつかの実施形態では、10%未満の固体分装填量では低収率になる場合があり、または許容できないほどの長い運転時間となる場合がある。通常、固体分装填量の上限は得られる溶液の粘度（例えばポンプの能力）及び溶液中の成分の溶解度によって左右される。通常、溶液の粘度は得られる粉末製品中の粒子のサイズを決定し得る。

30

【0130】

粉末乾燥のための技術と方法は、Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984)、及びMarshall「Atomization and Spray-Drying」50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954) 中で見ることができる。通常、噴霧乾燥は、約40～約200、例えば約70～約150、好ましくは約40～約60、約50～約55、または約80～約110、例えば約90の入口温度で行われる。噴霧乾燥は、通常、約20～約100、例えば約25～約30（例えば約26）、約40～約50、約50～約65、例えば約56～約58の出口温度で行われる。

40

【0131】

溶媒または溶媒混合物の除去は、箱型乾燥、流動層乾燥（例えば室温～約100）、真空乾燥、マイクロ波乾燥、回転ドラム乾燥、またはバイコニカル真空乾燥（例えば室温～約200）などの後続の乾燥工程を必要とする場合がある。

50

【0132】

ある実施形態では、噴霧乾燥は流動化噴霧乾燥（F S D）である。F S Dの工程は、例えば、液体供給液（例えば溶媒に溶解あるいは懸濁した状態の、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的なポリマー及び／または界面活性剤とを含む）を調製すること；例えばF S Dモードで稼働する噴霧乾燥機の乾燥チャンバーの中に運ばれると同時に供給液を噴霧する（例えば圧力ノズル、回転アトマイザーもしくはディスク、二液ノズル、または他の噴霧方法を用いて）こと；乾燥チャンバー中の供給液を熱風または加熱ガス（例えば窒素）で乾燥させて生成物を得ることであって生成物のより大きな粒子は分離され（例えば脱落）、微粒子は空気またはガスの流れによって乾燥チャンバーの上部まで（例えば自然対流によって）、及びサイクロンまで運ばれること；並びに微粒子を乾燥チャンバーの中へ再導入する（例えば乾燥チャンバーの上部でまたはチャンバーの軸方向中間部へ）ことであって再導入された微粒子は新たに形成された生成物と共に凝集して凝集生成物を生成することができ、凝集生成物が十分大きい場合には分離され、分離するのに不十分な大きさである場合には凝集生成物は対流によってチャンバー上部へ及びサイクロンへと運ばれ、チャンバーに再導入されること、を含んでいてもよい。この工程は、脱落するのに十分な大きさの凝集生成物が形成するまで繰り返される。微粒子は、供給パイプを介してサイクロンから乾燥チャンバーへ再導入することができる。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、熱風または加熱ガスでの供給液の乾燥を行う代わりに供給液を噴霧凝結することができ、例えばチャンバーは室温（例えば 21 ± 4 ）であるか冷却され、前記工程のために例えば冷却ガス（例えば窒素）が使用される。

20

【0134】

F S Dは、第1の流動化チャンバー中で凝集生成物を集めることを更に含んでいてもよく、これは第1の流動化チャンバーからの凝集生成物を、乾燥後の処理が行われ得る第2の流動化チャンバーへ送り出す前に行うことができる。

【0135】

凝集生成物（例えば乾燥チャンバー中で取り出したもの）は、その後第2の流動化チャンバーから第3の流動化チャンバーに移送することができ、ここで凝集生成物は冷却される。その後、凝集生成物（例えばアモルファス状化合物の固体分散物）を更に処理することができる。例えば、生成物を直接圧縮することができる。任意選択的には、例えば直接圧縮の前に、生成物を界面活性剤、添加剤、または薬学的に許容可能な担体とブレンドすることができる。任意選択的には、例えば粉碎、造粒、ブレンド、並びに／または、溶融造粒物、界面活性剤、添加剤、及び／もしくは薬学的に許容可能な担体との混合など、生成物を更に処理することができる。

30

【0136】

F S Dは、流動化噴霧乾燥方式（F S D方式）で稼働する市販の噴霧乾燥機で行うことができる。F S Dは、開放循環方式と密閉循環方式（例えば窒素などの乾燥用ガスがリサイクルされる）のいずれの方法でも行うことができる。F S Dで使用するための好適な噴霧乾燥機の例としては、N i r o（例えばN i r o製のP S Dラインの噴霧乾燥機：P H A R M A S D . T M .：薬品またはS Dライン乾燥機）が挙げられる。F S Dは、基本的には微粒子を乾燥チャンバーの中へ再導入可能に構成されている任意の噴霧乾燥機で行うことができる。

40

【0137】

更なる溶媒の除去が必要／適切な場合には、例えば真空もしくは流動層乾燥機、またはダブルコーンもしくはバイコニカル後乾燥機、または回転式乾燥機などでの追加的な後乾燥処理を行うことができる。いくつかの実施形態では、後乾燥工程が行われる。

【0138】

溶媒または溶媒混合物を取り除くためには、真空乾燥、噴霧乾燥、流動化噴霧乾燥、箱型乾燥、凍結乾燥、ロータリーエバボレーションによる乾燥、及び他の乾燥手法を用いることができる。本開示に従い、適切な処理パラメーターを用いて任意のこれらの方法を行

50

うことで、最終的な固体分散物製品中でアモルファス状態にある化合物1またはその薬学的に許容可能な塩が得られるであろう。例えば望ましい特性（例えば40～200ミクロン9、例えば40～150ミクロンのメジアン粒径（d50））、>0.2g/ml（例えば0.2～0.5g/ml）もしくは>0.25g/mlの粉末バルク密度、向上した粉末流動性（例えば低い凝集力、低い粒子間内部摩擦）を有する粉末；及び／または少ないOVI（有機揮発性不純物）例えばICHの制限及び／またはユーザーの仕様未満）を有する乾燥粉末などの分散物が得られる適切な条件を使用することで（例えば、噴霧乾燥機の低い出口温度、低沸点溶媒の使用、加熱ガスの使用）、分散物は投薬形態に直接圧縮することができる。

【0139】

10

いくつかの実施形態では、入口温度は約50～約200、例えば約60～約150、約70～約100、約60～約95、約65～約85、約70～約90、約85～約95、または約70～約85である。

【0140】

いくつかの実施形態では、出口温度は約室温（例えばUSP室温（例えば21±4））～約80、例えば約25～約75、約30～約65、約35～約70、約40～約65、約45～約60、約35～約45、約35～約40、または約37～約40である。

【0141】

20

いくつかの実施形態では、流動層の温度設定点（各層の温度は別の層で選択される温度とは独立に選択される）は、約室温（例えばUSP室温（例えば21±4））～約100、例えば約30～約95、約40～約90、約50～約80、約60～約85、約65～約95、または約80～約95である。

【0142】

30

FSDは、対象の化合物（例えば化合物1またはその薬学的に許容可能な塩などの例えば治療薬（例えば治療活性化合物））を含む混合物に対して行うことができる。例えば、FSDは、例えば経口投与形態（例えば錠剤）に直接圧縮可する事が可能で、アモルファス状の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の固体分散物を得るために、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を含む混合物（例えば、及び1種以上のポリマー、及び任意選択的な1種以上の界面活性剤、及び任意選択的な添加剤）に対して行うことができる。あるいは、分散物は圧縮の前に1種以上の添加剤とブレンドされてもよい。

【0143】

ある実施形態では、化合物1の固体分散物を調製するための工程は、

a) 化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上のポリマーと、1種以上の溶媒との混合物を形成すること；及び

b) 溶液から溶媒を速やかに除去して、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と1種以上のポリマーとを含有する固体アモルファス状分散物を形成すること；を含む。1種以上のポリマー及び1種以上の溶媒は本明細書に開示のいずれかのものとすることができる。

【0144】

40

いくつかの実施形態では、溶媒は噴霧乾燥によって除去される。いくつかの実施形態では、固体分散物は、対流式箱型乾燥機を用いてトレイ乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散物は篩分けされる。

【0145】

ある実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は結晶である。別の実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩はアモルファスである。

【0146】

当業者に認識されるであろうように、噴霧乾燥は窒素などの不活性ガスの存在下で行われてもよいし、また多くの場合行われる。特定の実施形態では、噴霧乾燥を含む工程は、二酸化炭素または二酸化炭素を含有する混合物を含む超臨界流体の存在下で行ってもよい

50

。

【0147】

別の実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の固体分散物を調製するための工程は、

a) 化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、ポリマーと、溶媒との混合物を形成すること；及び

b) 混合物を噴霧乾燥して、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩とポリマーとを含有する固体分散物を形成すること；
を含む。

【0148】

10

残留溶媒がI C Hまたは所定の仕様未満になるまで、湿った状態の噴霧乾燥した分散物に対して後乾燥処理及び／または研磨を任意選択的に行ってもよい。

【0149】

これらの工程は、本明細書に開示の医薬組成物を調製するために用いることができる。この工程で使用される成分の量及び特徴は本明細書に開示の通りとすることができる。

【0150】

いくつかの実施形態では、溶媒は化合物1またはその薬学的に許容可能な塩及びポリマーを溶解または懸濁させるための、1種以上の揮発性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、1種以上の溶媒は化合物1またはその薬学的に許容可能な塩及びポリマーを完全に溶解させる。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、1種以上の溶媒は揮発性溶媒（例えば塩化メチレン、アセトン、メタノール、エタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン（T H F）、またはこれらの混合物）である。好適な揮発性溶媒の例としては、単独でまたは他の共溶媒と組み合わされて、治療活性化合物を溶解または懸濁させるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は治療活性化合物を完全に溶解させる。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールである。

【0152】

30

いくつかの実施形態では、溶媒は不揮発性溶媒（例えば、冰酢酸などの有機酸、ジメチルスルホキシド（D M S O）、ジメチルホルムアミド（D M F）、または水）である。いくつかの実施形態では、不揮発性溶媒は溶媒系の構成成分である。例えば、不揮発性溶媒は、溶媒中に構成成分として約1%～約20%w/w（例えば約3%w/w～約15%w/w、約4%w/w～約12%w/w、または約5%w/w～約10%w/w）存在する。

【0153】

いくつかの実施形態では、溶媒は溶媒の混合物である。例えば、溶媒は約0%～約30%のアセトンと約70%～約100%のメタノールとを含んでいてもよく、または溶媒は約0%～約40%のアセトンと約60%～約100%のメタノールとを含んでいてもよい。他の典型的なメタノール対アセトンの比率としては、80：20、75：25、70：30、60：40、55：45、及び50：50が挙げられる。

40

【0154】

いくつかの実施形態では、溶媒は少なくとも1種の不揮発性溶媒を含む、溶媒の組み合わせである。例えば、溶媒は揮発性溶媒と不揮発性溶媒の両方を含む成分の組み合わせである。いくつかの実施形態では、溶媒系は、揮発性溶媒の組み合わせ、または、メタノールやアセトンなどの溶媒と冰酢酸などの不揮発性溶媒との組み合わせである。例えば、溶媒系は約40%～約80%のメタノールと、約20%～約35%のアセトンと、約1%～約15%の冰酢酸（例えば約50%～約70%のメタノールと、約25%～約30%のアセトンと、約3%～約12%の冰酢酸）とを含有する。

【0155】

50

いくつかの実施形態では、溶媒系は、揮発性溶媒の組み合わせ、または、メタノールや

アセトンなどの溶媒と水などの不揮発性溶媒との組み合わせである。例えば、溶媒系は約40%～約80%のメタノールと、約20%～約35%のアセトンと、約0.1%～約15%の水(例えば約50%～約70%のメタノールと、約25%～約30%のアセトンと、約1%～約5%の水)とを含有する。

【0156】

医薬組成物

固体分散物の医薬組成物は、本明細書に記載の工程によって製造することができる。例えば、(a) 化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、(b) 1種以上のポリマーと、任意選択的な1種以上の界面活性剤と、任意選択的な1種以上の追加的な添加剤との固体分散物である。

10

【0157】

本発明では、(a) 化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、ポリマーとを含有する固体分散物；及び(b) 1種以上の薬学的に許容可能な担体；を含有する医薬組成物が提供される。薬学的に許容可能な担体の例は、賦形剤、崩壊剤、湿潤剤、流動化剤、及び滑沢剤である。

【0158】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、カプセル、錠剤、エマルション、水性懸濁液、水性分散物、及び水溶液などの(ただしこれらに限定されない)、任意の経口で投与可能な形態で経口投与することができる。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は錠剤である。

【0160】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、直接圧縮された投薬形態の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を含有する。

【0161】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は賦形剤も含有する。賦形剤は、例えば微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、エチルセルロース、ソルビトール、デンプン、スクロース、リン酸カルシウム、粉末状セルロース、ケイ化微結晶セルロース、イソマルト、またはこれらの混合物とすることができます。いくつかの実施形態では、賦形剤は微結晶セルロースである。

30

【0162】

いくつかの実施形態では、賦形剤は医薬組成物中に、約10%w/w～50%w/w(例えば約15%w/w～約45%w/w、約20%w/w～約40%w/w、約25%w/w～約35%w/w、または約28%w/w～約32%w/w)の量で存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬組成物中に約20%w/w～約35%w/w、例えば約25%w/w～約34%w/w、約26%w/w～約33%w/w、または約27%w/w～約32%w/w、例えば約28%w/w、約28.5%w/w、約29%w/w、約29.5%w/w、約30%w/w、約30.5%w/w、約31%w/w、または約31.5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬組成物中に約29%w/w、約29.1%w/w、約29.2%w/w、約29.3%w/w、約29.4%w/w、約29.5%w/w、約29.6%w/w、約29.7%w/w、約29.8%w/w、約29.9%w/w、または約30%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤は医薬組成物中に約25%w/w～約35%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤は医薬組成物中に約29.5%w/wの量で存在する。

40

【0163】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は崩壊剤も含有する。崩壊剤は、例えばコロイド状二酸化ケイ素、粉末状セルロース、ケイ酸カルシウム、クロスポビドン、アルギン酸カルシウム、メチルセルロース、キトサン、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルデンプン、アルギン酸ナトリウム、デンブングリコ-

50

ル酸ナトリウム、化デンプン、またはこれらの混合物とすることができます。いくつかの実施形態では、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0164】

いくつかの実施形態では、崩壊剤は医薬組成物中に、約1%w/w～15%w/w(例えば約3%w/w～約12%w/w、約4%w/w～約10%w/w、約5%w/w～約7%w/w、または約6%w/w～約7%w/w)の量で存在する。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、医薬組成物中に約3%w/w、約3.5%w/w、約4%w/w、約4.9.5%w/w、約5%w/w、約5.5%w/w、約6%w/w、約6.5%w/w、約7%w/w、約7.5%w/w、約8%w/w、約8.5%w/w、約9%w/w、約9.5%w/w、または約10%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、崩壊剤は医薬組成物中に約5%w/w～約7%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、崩壊剤は医薬組成物中に約6%w/wの量で存在する。10

【0165】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は湿潤剤も含有する。湿潤剤は、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリソルベート(Tween 20及びTween 80等)、ポロキサマー(Poloxamer 335及びPoloxamer 407等)、モノオレイン酸グリセリル、またはこれらの混合物とすることができます。いくつかの実施形態では、湿潤剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

【0166】

いくつかの実施形態では、湿潤剤は医薬組成物中に、約0.1%w/w～2%w/w(例えば約0.5%w/w～約2%w/w、約0.5%w/w～約1.5%w/w、または約1%w/w～約1.5%w/w)の量で存在する。いくつかの実施形態では、湿潤剤は、医薬組成物中に約0.1%w/w、約0.2%w/w、約0.3%w/w、約0.4%w/w、約0.5%w/w、約0.6%w/w、約0.7%w/w、約0.8%w/w、約0.9%w/w、約1%w/w、約1.1%w/w、約1.2%w/w、約1.3%w/w、約1.4%w/w、約1.5%w/w、約1.6%w/w、約1.7%w/w、約1.8%w/w、約1.9%w/w、または約2%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、湿潤剤は医薬組成物中に約0.5%w/w～約1.5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、湿潤剤は医薬組成物中に約1%w/wの量で存在する。20

【0167】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は流動化剤も含有する。流動化剤は、例えば二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸三カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、粉末状セルロース、タルク、デンプン、及びこれらの混合物とすることができます。いくつかの実施形態では、流動化剤はコロイド状二酸化ケイ素である。

【0168】

いくつかの実施形態では、流動化剤は医薬組成物中に、約0.1%w/w～5%w/w(例えば約1%w/w～約4%w/w、約1%w/w～約3%w/w、または約1.5%w/w～約2.5%w/w)の量で存在する。いくつかの実施形態では、流動化剤は、医薬組成物中に約0.5%w/w、約1%w/w、約1.5%w/w、約2%w/w、約2.5%w/w、約3%w/w、約3.5%w/w、または約4%w/w、約4.5%w/w、または約5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、流動化剤は医薬組成物中に約1.1%w/w、約1.2%w/w、約1.3%w/w、約1.4%w/w、約1.5%w/w、約1.6%w/w、約1.7%w/w、約1.8%w/w、約1.9%w/w、約2%w/w、約2.1%w/w、約2.2%w/w、約2.3%w/w、約2.4%w/w、約2.5%w/w、約2.6%w/w、約2.7%w/w、約2.8%w/w、約2.9%w/w、または約3%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、流動化剤は医薬組成物中に約1%w/w～約3%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、流動化剤は医薬組成物中に約2%w/wの量で存在する。40

【0169】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は滑沢剤も含有する。滑沢剤は、例えばステアリ50

ン酸マグネシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、水添植物油、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸スクロース、ポリビニルアルコール、ラウリル硫酸マグネシウム、またはこれらの混合物とすることができます。いくつかの実施形態では、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0170】

いくつかの実施形態では、滑沢剤は医薬組成物中に、約0.1%w/w～5%w/w(例えは約1%w/w～約4%w/w、約1%w/w～約3%w/w、または約1%w/w～約2%w/w)の量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は、医薬組成物中に約0.5%w/w、約1%w/w、約1.5%w/w、約2%w/w、約2.5%w/w、約3%w/w、約3.5%w/w、約4%w/w、約4.5%w/w、または約5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は医薬組成物中に約0.1%w/w、約0.2%w/w、約0.3%w/w、約0.4%w/w、約0.5%w/w、約0.6%w/w、約0.7%w/w、約0.8%w/w、約0.9%w/w、約1%w/w、約1.1%w/w、約1.2%w/w、約1.3%w/w、約1.4%w/w、約1.5%w/w、約1.6%w/w、約1.7%w/w、約1.8%w/w、約1.9%w/w、約2%w/w、約2.1%w/w、約2.2%w/w、約2.3%w/w、約2.4%w/w、または約2.5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は医薬組成物中に約0.5%w/w～約2.5%w/wの量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は医薬組成物中に約1.5%w/wの量で存在する。10

【0171】

いくつかの実施形態では、固体分散物は医薬組成物の総重量の約25重量%～85重量%を占める。いくつかの実施形態では、固体分散物は医薬組成物の総重量の約50重量%～70重量%を占める。20

【0172】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は医薬組成物の総重量の約15重量%～45重量%を占め、1種以上のポリマーは医薬組成物の総重量の約15重量%～45重量%を占める。30

【0173】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は医薬組成物の約20%w/wを占め、1種以上のポリマーは医薬組成物の約40%w/wを占める。30

【0174】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は医薬組成物の約25%w/wを占め、1種以上のポリマーは医薬組成物の約35%w/wを占める。

【0175】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は医薬組成物の約30%w/wを占め、1種以上のポリマーは医薬組成物の約30%w/wを占める。

【0176】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は医薬組成物の35%w/wを占め、1種以上のポリマーは医薬組成物の約25%w/wを占める。40

【0177】

いくつかの実施形態では、固体分散物は医薬組成物の約50%w/w～約70%w/wを占め、賦形剤は医薬組成物の約25%w/w～約35%w/wを占め、崩壊剤は医薬組成物の約5%w/w～約7%w/wを占め、湿潤剤は医薬組成物の約0.5%w/w～約1.5%w/wを占め、流動化剤は医薬組成物の約1%w/w～約3%w/wを占め、滑沢剤は医薬組成物の0.5%w/w～約2.5%w/wを占め、その結果合計100重量%の組成物となる。

【0178】

いくつかの実施形態では、固体分散物は医薬組成物の約60%w/wを占め、賦形剤は医薬組成物の約29.5%w/wを占め、崩壊剤は医薬組成物の約6%w/wを占め、湿潤剤は医薬組成物の約1%w/wを占め、流動化剤は医薬組成物の約2%w/wを占め、50

滑沢剤は医薬組成物の 1 . 5 % w / w を占める。

【 0 1 7 9 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 2 5 % w / w ~ 約 3 5 % w / w の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と、約 2 5 % w / w ~ 約 3 5 % w / w のヒプロメロースアセテートサクシネート (H P M C A S) と、約 2 5 % w / w ~ 約 3 5 % w / w の微結晶セルロースと、約 5 % w / w ~ 約 7 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w のラウリル硫酸ナトリウムと、約 1 % w / w ~ 約 3 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素と、約 0 . 5 % w / w ~ 約 2 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムとを含有し、その結果合計 1 0 0 重量% の組成物となる。

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 3 0 % w / w の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と、約 3 0 % w / w のヒプロメロースアセテートサクシネート (H P M C A S) と、約 2 9 . 5 % w / w の微結晶セルロースと、約 6 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、約 1 % w / w のラウリル硫酸ナトリウムと、約 2 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素と、約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムとを含有する。

【 0 1 8 1 】

いくつかの実施形態では、固体分散物、賦形剤、崩壊剤、湿潤剤、流動化剤、及び滑沢剤は、顆粒内添加される。いくつかの実施形態では、追加的な量の賦形剤、崩壊剤、流動化剤、及び滑沢剤は顆粒外添加される。

【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒内添加成分、すなわち、医薬組成物の約 5 0 % w / w ~ 約 7 0 % w / w を占める固体分散物、医薬組成物の約 1 8 % w / w ~ 約 2 6 % w / w を占める賦形剤、医薬組成物の約 2 % w / w ~ 約 6 % w / w を占める崩壊剤、医薬組成物の約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w を占める湿潤剤、医薬組成物の約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w を占める流動化剤、及び医薬組成物の約 0 . 2 5 % w / w ~ 約 1 % w / w を占める滑沢剤を含有する。

【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒外添加成分、すなわち、医薬組成物の約 4 % w / w ~ 約 1 2 % w / w を占める追加的な量の賦形剤、医薬組成物の約 1 % w / w ~ 約 3 % w / w を占める追加的な量の崩壊剤、医薬組成物の約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w を占める追加的な量の流動化剤、及び医薬組成物の約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w を占める追加的な量の滑沢剤を含有し、これらは後末添加される。

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態では、次の顆粒内添加成分、すなわち、医薬組成物の約 6 0 % w / w を占める固体分散物、医薬組成物の約 2 1 . 5 % w / w を占める賦形剤、医薬組成物の約 4 % w / w を占める崩壊剤、医薬組成物の約 1 % w / w を占める湿潤剤、医薬組成物の約 1 % w / w を占める流動化剤、及び医薬組成物の約 0 . 5 % w / w を占める滑沢剤を含有する。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒外添加成分、すなわち、医薬組成物の約 8 % w / w を占める追加的な量の賦形剤、医薬組成物の約 2 % w / w を占める追加的な量の崩壊剤、医薬組成物の約 1 % w / w を占める追加的な量の流動化剤、及び医薬組成物の約 1 % w / w を占める追加的な量の滑沢剤を含有し、これらは後末添加される。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒内添加成分、すなわち、医薬組成物の約 5 0 % w / w ~ 約 7 0 % w / w を占める、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩及びヒプロメロースアセテートサクシネート (H P M C A S) を含有する固体分散物と、医薬組成物の約 1 8 % w / w ~ 約 2 6 % w / w を占める微結晶セルロースと、医薬組成物の約 2 % w / w ~ 約 6 % w / w を占めるクロスカルメロースナトリウムと、医薬組成物の約 0 . 5 % w / w ~ 約 1 . 5 % w / w を占めるラウリル硫酸ナトリウムと、医薬組成物の

10

20

30

40

50

約0.5%w/w～約1.5%w/wを占めるコロイド状二酸化ケイ素と、医薬組成物の約0.25%w/w～約1%w/wを占めるステアリン酸マグネシウムとを含有する。

【0187】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒外添加成分、すなわち、医薬組成物の約4%w/w～約12%w/wを占める追加的な量の微結晶セルロースと、医薬組成物の約1%w/w～約3%w/wを占める追加的な量のクロスカルメロースナトリウムと、医薬組成物の約0.5%w/w～約1.5%w/wを占める追加的な量のコロイド状二酸化ケイ素と、医薬組成物の約0.5%w/w～約1.5%w/wを占める追加的な量のステアリン酸マグネシウムとを含有し、これらは後末添加される。

【0188】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒内添加成分、すなわち、医薬組成物の約60%w/wを占める、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩及びヒプロメロースアセテートサクシネット(HPMCA S)を含有する固体分散物と、医薬組成物の約21.5%w/wを占める微結晶セルロースと、医薬組成物の約4%w/wを占めるクロスカルメロースナトリウムと、医薬組成物の約1%w/wを占めるラウリル硫酸ナトリウムと、医薬組成物の約1%w/wを占めるコロイド状二酸化ケイ素と、医薬組成物の約0.5%w/wを占めるステアリン酸マグネシウムと、を含有する。

10

【0189】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、次の顆粒外添加成分、すなわち、医薬組成物の約8%w/wを占める追加的な量の微結晶セルロースと、医薬組成物の約2%w/wを占める追加的な量のクロスカルメロースナトリウムと、医薬組成物の約1%w/wを占める追加的な量のコロイド状二酸化ケイ素と、医薬組成物の約1%w/wを占める追加的な量のステアリン酸マグネシウムとを含有し、これらは後末添加される。

20

【0190】

被験体は、実施例5に記載のとおり、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与を受けることができる。上で列挙したよりも多いまたは少ない用量が必要とされてもよい。任意の個別の患者に対する具体的な投与量及び治療計画は、具体的な化合物の活性、勤務先、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食生活、投与時間、排せつ率、薬の組み合わせ、疾患または状態または症状の重症度及び経過、疾患または状態または症状に対する被験体の意向、並びに治療する医師の判断などの様々な要因に依存する。

30

【0191】

患者の状態が改善した際には、必要に応じて維持量の本発明の1つの態様の化合物、組成物、または組み合わせを投与することができる。その後、望ましいレベルまで症状が緩和された場合には、投与量もしくは投与頻度またはその両方は、改善された状態が保持されるレベルまで、症状に応じて減らしてもよい。しかし、疾患の症状の何らかの形での再発に基づいて、被験体に対して長期間の断続的な治療が必要とされる場合もある。

【0192】

使用方法

IDH1変異体(例えばIDH1R132HまたはIDH1R132C)に対する、本明細書で提供される化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の阻害活性は、PCT公開No.WO2013/107291及びUS公開No.US2013/0190249の実施例Aに記載の方法(これらの全体は参照により本明細書に援用される)または類似の方法により試験することができる。

40

【0193】

(a) 固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b)1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髄単球性白血病(CMM)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)などの進行し

50

た固形腫瘍の治療方法が提供される。ある実施形態では、治療するべき急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えばT細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍は、IDH1の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、IDH1の変異は患者の中の-ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存型還元を触媒する酵素の新規な能力を生じさせる。この実施形態の1つの態様では、変異型IDH1はR132X変異を有する。この実施形態の1つの態様では、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。別の態様では、R132X変異はR132HまたはR132Cである。また別の態様では、R132X変異はR132Hである。10

【0194】

IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（譬如T細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍は、細胞標本の配列解析を行い、IDH1の132番目のアミノ酸における変異の具体的な性質（譬如存在するアミノ酸の変化）を決定する。20

【0195】

理論に拘束されるものではないが、出願人は、IDH1の変異によって-ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存型還元を触媒する酵素の新規な能力を生じせるIDH1の変異対立遺伝子、特にIDH1のR132H変異は、それらの細胞の特性または体内での位置に関係なく、全ての種類の癌のサブセットを特徴付けると考えている。そのため、化合物、及び本発明の1つの態様の方法は、そのような活性を与える、特にIDH1 R132HまたはR132C変異を与えるIDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（譬如T細胞リンパ腫）などの進行した固形腫瘍の治療に有用である。30

【0196】

1つの実施形態では、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（譬如T細胞リンパ腫）などの進行した造血器悪性腫瘍の治療の有効性は、被験体の中の2HGのレベルを測定することによりモニタリングされる。典型的には、2HGのレベルは治療前に測定され、ここで高レベルであることは、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（譬如T細胞リンパ腫）などの進行した造血器悪性腫瘍の治療のために、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を使用することのために示される。高レベルであることが確定された後、有効性を立証するために、2HGのレベルは治療中及び/または治療終了後に測定される。ある実施形態では、2HGのレベルは治療中及び/または治療終了後にのみ測定される。治療中及び治療終了後の2HGレベルの減少は有効であることを示す。同様に、2HGレベルが治療中または治療後に上昇しないという決定も有効であることを示す。典型的には、これらの2HG測定は、腫瘍及び/または他の癌関連病変の数及び大きさの減少、骨髓生検及び/または骨髓穿刺の評価、全血球数及び末梢血液塗抹標本の検査、被験体の全体的な健康状態の改善、並びに癌治療の有効性に関する他のバイオマーカーの変化等の、癌治療の有効性についての他の周知の決定法と共に利用される4050

。

【0197】

2HGは、PCT公開No.WO WO/2011/050210及びUS公開No.US2012/0121515の方法(これらの全体は参照により本明細書に援用される)または類似の方法により、標本中で検出することができる。

【0198】

標本及び/または被験体の評価方法

この節では標本の採取及び分析方法ならびに被験体の分析方法が提供される。

【0199】

本方法の複数の実施形態は、例えばIDH1の2HD新活性の遺伝型または表現型を評価するために、IDH1のヒドロキシ新活性、例えば2HG新活性に関係する1つ以上のパラメーターを評価することを含む。評価は例えば被験体の選択、診断、もしくは予後検討のため、例えば阻害剤などの治療薬を選択するため、または治療に対する反応もしくは疾患の進行を評価するために行うことができる。ある実施形態では、評価は治療を開始する前及び/または後に行うことができ、これは、少なくとも部分的には被験体からの腫瘍標本、癌細胞標本、または前癌細胞標本の分析に基づく。例えば、患者からの標本は、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物の存在またはレベルに相關するパラメーターを評価することによって、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物の存在またはレベルについて分析することができる。標本中の、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物は、例えばLC-MS分析などのクロマトグラフ法によって測定することができる。これは、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物と結合する例えば抗体などの特異的な結合剤と接触させて検出を可能にすることで測定することもできる。ある実施形態では、標本は例えば2HG新活性などの例えば - ヒドロキシ新活性である新活性のレベルについて分析される。ある実施形態では、標本は例えば2HG新活性などの - ヒドロキシ新活性を有する変異型IDH1、タンパク質の存在(または対応するRNA)について分析される。新活性変異酵素を検出するために、例えばIDH1-R132H変異タンパク質と特異的に結合する抗体などの、例えばIDH1変異タンパク質と特異的に結合する抗体である変異タンパク質特異試薬を使用することができる。ある実施形態では、本明細書に開示の選択した対立遺伝子またはIDH1の変異が存在するかどうかを決定するために、標本由来の核酸の配列決定がなされる。ある実施形態では、分析は、変異型IDH1タンパク質(または対応するRNA)の存在の直接的な決定またはIDH1遺伝子の配列決定以外である。ある実施形態では、分析は直接的な決定以外、例えば、これはゲノムDNAまたはcDNAの配列決定、IDH1の132番目の残基での変異の存在以外である。例えば、分析は、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物の検出、または変異による例えば2HG新活性などの - ヒドロキシ新活性の測定とすることができます。ある実施形態では、標本を患者から採取して分析する。ある実施形態では、評価には、標本の分析を行うこと、標本の分析を依頼すること、標本の分析の結果を依頼すること、または試料の分析の結果を受け取ることのうちの1つ以上を含めることができる。(本明細書では通常、分析には基本的な方法を行うことと、基本的な方法を行った別の人からデータを受け取ることのうちの一方または両方を含めることができる。)

【0200】

ある実施形態では、評価は治療を開始する前及び/または後に行うことができ、これは、少なくとも部分的には組織(例えば腫瘍標本以外の組織)、または体液、または体内生成物の分析に基づく。典型的な組織としては、リンパ節、皮膚、毛包、及び爪が挙げられる。典型的な体液としては、血液、血漿、尿、リンパ液、涙、汗、唾液、精液、及び脳脊髄液が挙げられる。典型的な体内生成物の例としては、呼気が挙げられる。例えば、組織、液体、または生成物は、例えばR-2HGなどの例えば2HGである - ヒドロキシ新活性生成物の存在またはレベルに相關するパラメーターを評価することによって、例えば

R - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物の存在またはレベルについて分析することができる。標本中の、例えはR - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物は、例えはL C - M S 分析などのクロマトグラフ法によって測定することができる。これは、例えはR - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物と結合する例えは抗体などの特異的な結合剤と接触させて検出を可能にすることで測定することもできる。十分なレベルが存在する実施形態では、組織、液体、または生成物を、例えは2 H G新活性などの例えは - ヒドロキシ新活性である新活性のレベルについて分析することができる。ある実施形態では、標本は例えは2 H G新活性などの - ヒドロキシ新活性を有する、変異型 I D H 1 タンパク質の存在（または対応するR N A）について分析される。例えは、新活性変異酵素を検出するために、例えはI D H 1 - R 1 3 2 H 变異タンパク質と特異的に結合する抗体などの、例えはI D H 变異タンパク質と特異的に結合する抗体である变異タンパク質特異試薬を使用することができる。ある実施形態では、本明細書に開示の選択したI D H 1 の対立遺伝子または変異が存在するかどうかを決定するために、試料由来の核酸の配列決定がなされる。ある実施形態では、分析は、変異型 I D H 1 タンパク質（または対応するR N A）の存在の直接的な決定またはI D H 1 遺伝子の配列決定以外である。例えは分析は、例えはR - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物の検出、または2 H G新活性の測定とすることができます。ある実施形態では、組織、液体、または生成物を患者から採取して分析する。ある実施形態では、評価には、組織、液体、もしくは生成物の分析を行うこと、組織、液体、もしくは生成物の分析を依頼すること、組織、液体、もしくは生成物の分析の結果を依頼すること、または組織、液体、もしくは生成物の分析の結果を受け取ることのうちの1つ以上を含めることができる。
10
20

【0201】

ある実施形態では、評価は治療を開始する前及び／または後に行うことができ、これは、少なくとも部分的には、例えはR - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物、被験体の画像診断に基づく。複数の実施形態では、被験体中のR - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物の存在、分布、またはレベルを評価するために、磁気共鳴法が使用される。ある実施形態では、被験体は、例えはM R I 及び／またはM R S 例えは分析などの例えは磁気共鳴に基づく分析である画像診断及び／または分光分析を受け、任意選択的には、R - 2 H Gなどの例えは2 H Gである - ヒドロキシ新活性生成物の存在、分布、またはレベルに対応する画像または腫瘍の画像が形成される。任意選択的には、画像または画像に関係する値は、有形媒体へ保存及び／または第2の場所へ送信される。ある実施形態では、評価には、画像分析を行うこと、画像分析を依頼すること、画像分析の結果を依頼すること、または画像分析の結果を受け取ることのうちの1つ以上を含めることができる。
30

【0202】

ある実施形態では、2 H Gは直接評価される。

【0203】

別の実施形態では、分析手法を行う工程で生成する2 H Gの誘導体が評価される。そのような誘導体の例は、M S 分析で生成する誘導体であってもよい。誘導体としては、例えはN a付加体などの塩付加体、水和変異体、または例えはM S 分析で生成する例えはN a付加体のなどの塩付加体もある水和変異体、を挙げることができる。
40

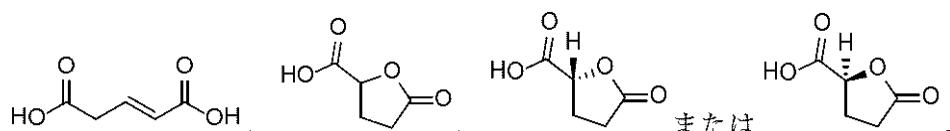
【0204】

別の実施形態では、2 H Gの代謝誘導体が評価される。例としては、例えはR - 2 H Gなどの2 H Gと相關するであろうグルタル酸またはグルタミン酸などの、2 H Gの存在の結果として形成される、増加する、または減少する種が挙げられる。

【0205】

典型的な2 H G誘導体としては、以下に示す化合物またはその塩付加体などの脱水誘導体が挙げられる：

【化1】



【0206】

ある実施形態では、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えばT細胞リンパ腫）などの進行した造血器悪性腫瘍は、診断時または治療時に腫瘍細胞の少なくとも30、40、50、60、70、
10 80、または90%がIDH1変異、特にはIDH1 R132HまたはR132C変異を保有している腫瘍である。

【0207】

ある実施形態では、治療される進行した造血器悪性腫瘍は、IDH1の変異対立遺伝子の存在を特徴とするAMLである。いくつかの実施形態では、AMLは再発性及び/または原発性不応性である。いくつかの実施形態では、AMLは再発したAMLである。いくつかの実施形態では、AMLは原発性不応性のAMLである。別の実施形態では、AMLは未治療のAMLである。

【0208】

別の実施形態では、治療される進行した造血器悪性腫瘍は、IDH1の変異対立遺伝子の存在を特徴とするMDSである。別の実施形態では、治療される進行した造血器悪性腫瘍は、過剰の芽球（サブタイプRAEB-1またはRAEB-2）を有する不応性貧血を伴うMDSである。他の実施形態では、IPSS-R (Greenberg et al. Blood. 2012; 120(12): 2454-65)により高リスクであるとみなされているMDSである。他の実施形態では、MDSは再発性である。他の実施形態では、MDSは不応性である。他の実施形態では、MDSを有する被験体は、治療する医師により、彼らの状態に臨床的有効性をもたらすとして公知の確立されている療法に耐えられないとされる被験体である。
20

【0209】

別の実施形態では、治療される進行した造血器悪性腫瘍は、IDH1の変異対立遺伝子の存在を特徴とするCMMLである。別の実施形態では、CMMLは再発性及び/または原発性不応性である。別の実施形態では、再発したCMMLである。別の実施形態では、原発性不応性のCMMLである。
30

【0210】

本明細書に記載の治疗方法は、(a) 固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b) 1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を用いた治療の前及び/または後に、様々な評価段階を更に含んでいてよい。

【0211】

ある実施形態では、方法は、(a) 固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b) 1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を用いた治療の前及び/または後に、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、またはリンパ腫（例えばT細胞リンパ腫）などの進行した造血器悪性腫瘍の成長、大きさ、重さ、侵襲性、ステージ、及び/または他の表現型を評価することを更に含む。
40

【0212】

ある実施形態では、方法は、(a) 固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b) 1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有す
50

る医薬組成物を用いた治療の前及び／または後に、IDH1の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、慢性骨髓単球性白血病(CMML)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、またはリンパ腫(例えばT細胞リンパ腫)などの進行した造血器悪性腫瘍のIDH1遺伝子型を評価することを更に含む。これは、DNA配列決定、免疫分析、及び／または2HGの存在、分布、もしくはレベルの評価などの、当該技術分野の通常の方法によって行っててもよい。

【0213】

ある実施形態では、方法は、(a)固体分散物の一部としての化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な(b)1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を用いた治療の前及び／または後に、被験体中の2HGレベルを決定することを更に含む。これは、例えばMRI及び／もしくはMRS測定などの例えば磁気共鳴に基づく分析である分光分析、血液、血漿、尿、もしくは脊髄液の分析などの体液標本分析、または例えば質量分析(例えばLC-MS、GC-MS)による手術材料の分析、または本明細書に記載の任意の方法によって行うことができる。

10

【実施例】

【0214】

実施例

基本方法

以下の実施例では、試薬は市販品の供給元(Alfa、Acros、Sigma Alrich、TCI、及びShanghai Chemical Reagent Company等)から購入可能であり、追加的に精製することなしに使用することができる。

20

X線粉末回折(XRPD)パラメーター：XRPD分析は、12個の自動サンプルステージを有するPANalytical Empyrean X線粉末回折計(XRPD)を用いて行われる。使用したXRPDパラメーターは表3に示されている。

【表3】

表3.

反射モード用のパラメーター	
X線波長	Cu, k α , K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426
	K α 2/K α 1 強度比: 0.50
X線管設定	45 kV, 40 mA
発散スリット	自動
スキャニモード	連続
スキャン範囲($^{\circ}$ 2θ)	3° -40°
ステップサイズ($^{\circ}$ 2θ)	0.0170
スキャン速度 ($^{\circ}$ /分)	約 10

30

示差走査熱量測定(DSC)パラメーター：DSC分析は、TA InstrumentsのTA Q100、またはQ200/Q2000 DSCを用いて行われる。クリンプしたパンを用い、バージガスとしてN₂を使用して、加熱速度10 /分で室温から目標温度まで温度を上昇させる。

40

熱重量分析(TGA)パラメーター：TGA分析は、TA InstrumentsのTA Q500/Q5000 TGAを用いて行われる。バージガスとしてN₂を使用して、加熱速度10 /分または20 /分で室温から目標とする温度まで温度を上昇させる。

【0215】

実施例1

50

化合物1及び様々な量のヒプロメロースアセテートサクシネット-MG(ヒプロメロースアセテートサクシネット、MGグレード、信越化学工業株式会社)ポリマーを使用することで、この実施例1に示されているアモルファス状固体分散物中間体及び配合物を作ることができる。成功基準は、分析及び純度が仕様を満たすだけではなく、妥当な収率(>60%)、低残留溶媒(3000ppm)でバッチを製造することを含む場合がある。

【0216】

工程1：化合物1のアモルファス状固体分散物の調製

形態1及びヒプロメロースアセテートサクシネット(HPMCAS)(50%/50%、w/w)を秤量し、メタノールに溶解し、噴霧乾燥(Buchi B-290)することで、アモルファス状の化合物1とヒプロメロースアセテートサクシネット(HPMCA S)の固体分散物が製造される。噴霧乾燥処理のパラメーターには、乾燥用ガスとしての窒素、約85~95の入口温度、約37~40の出口温度、約5%w/wの噴霧溶液濃度、40で12~18時間の二次乾燥が含まれる。アモルファス状固体分散物は真空オーブン中で更に乾燥され、その後篩分けされる。アモルファス状固体分散物は、ナイロンタイを巻き付けた二層ポリエチレン袋に入れられ、乾燥材が入った高密度ポリエチレン(HDPE)容器内に置かれて次の処理工程まで2~8で貯蔵されてもよい。

【0217】

工程2：化合物1の錠剤の製造

化合物1とヒプロメロースアセテートサクシネットのアモルファス状固体分散物中間体と、表4に記載の全ての他の添加剤は、秤量され、混合のために篩分けされる。

【0218】

顆粒内成分の秤量及び篩分け

化合物1とヒプロメロースアセテートサクシネットのアモルファス状固体分散物は、適切な混合機の中で、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムと混合される。

【表4】

表4：バッチ式製剤組成物

成分	機能	バッチ当たりの量(g)	
		50 mg 錠剤	200 mg 錠剤
顆粒内	化合物1*	治療活性化合物	241.75
	ヒプロメロースアセテートサクシネット*	安定剤	241.75
	微結晶セルロース	賦形剤	173.26
	クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	32.23
	ラウリル硫酸ナトリウム	湿潤剤	8.06
	コロイド状二酸化ケイ素	流動化剤	8.06
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	4.03
顆粒外	微結晶セルロース	賦形剤	64.47
	クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	16.12
	コロイド状二酸化ケイ素	流動化剤	8.06
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	8.06
合計		805.85	4013.36
錠剤の理論数		4835	6020

*化合物1とヒプロメロースアセテートサクシネットのアモルファス状固体分散物中間体

【0219】

10

20

30

40

50

顆粒内混合

顆粒内混合物をローラーコンパクターにかけ、圧縮された材料を整粒することで顆粒が製造される。

【0220】

乾式造粒 / 整粒

顆粒外微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムは、秤量され、混合のために篩分けされる。

【0221】

顆粒外成分の秤量及び篩分け

篩分けされた顆粒及び顆粒外添加剤は、適切な混合機の中に入れられて混合される。 10

【0222】

顆粒外成分の混合

ブレンド物は適切な形状 / 大きさ並びに必要とされる重量、厚さ、及び硬さの錠剤を製造するために設定されたロータリー打錠機を使用して圧縮された。

【0223】

圧縮

バルク化合物 1 の錠剤は、ホイル張りされたドラム缶の中に置かれた 30 g のシリカゲル袋入り二重密閉ポリエチレン袋の中に入れられ、2 ~ 8 で貯蔵される。錠剤はその後包装される。

【表 5】

表 5：錠剤組成物

成分	機能	50 mg 錠剤		200 mg 錠剤	
		錠剤当たりの量 (mg)	含量 (%)	錠剤当たりの量 (mg)	含量 (%)
化合物 1*	治療活性化合物	50.0	30	200.0	30
ヒプロメースアセテートスクシネット*	安定剤	50.0	30	200.0	30
微結晶セルロース	賦形剤	49.2	29.5	196.7	29.5
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	10.0	6	40.0	6
ラウリル硫酸ナトリウム	湿潤剤	1.7	1	6.8	1
コロイド状二酸化ケイ素	流動化剤	3.3	2	13.2	2
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.5	1.5	10.0	1.5
合計		166.7	100.0	666.7	100.0

【0224】

実施例 2 形態 1 の合成

化合物 1 (3.5 kg、7.28 mol) の 1,4-ジオキサン (35 L) 混合物を最大 20 分間の N₂ 吹き込みにより脱気する。2-クロロ-4-シアノピリジン (1.21 kg、8.73 mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム (0) (167 g、0.18 mol)、及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス) (211 g、0.36 mol) を添加し、反応混合物を 50

最大10分間のN₂吹き込みにより脱気する。K₂CO₃(1.21kg、8.73mol)を添加し、反応混合物を最大30分間のN₂吹き込みにより脱気する。反応混合物を90~100℃で4~24時間、反応が完結するまで加熱する。その後、反応混合物を15~25℃まで冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて濃縮する。

【0225】

1,4-ジオキサンを除去し、残った固体分を酢酸エチル(77.5L)に溶解させる。酢酸エチル溶液を5%NaHSO₃水溶液、2%EDTA二ナトリウム水溶液、及び1%EDTA二ナトリウム塩水溶液で連続して洗浄する。55~65℃で最大2時間、有機相を活性炭で処理し、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。クロマトグラフィーの後、得られた生成物を2回の再結晶で精製する。最初の化合物1は酢酸エチルに溶解させ、60~70℃に加熱し、ヘプタンを添加する。反応混合物を15~25℃に冷却し、1~3時間攪拌する。生成物を濾過してジクロロメタンに溶解させ、次いで濾過してヘプタンで析出させ、濾過及び乾燥することで形態1を得る。

【0226】

実施例3 形態2の合成

方法A:

約1000mgの化合物1を、0.4mLのMeOHと混合し、室温で12時間攪拌する。引き続いて懸濁液を遠心分離し、白色固体を単離する。

【0227】

方法B:

3mLガラスバイアル中で、約10mgの化合物1を0.2~0.4mLのMeOH:H₂O(9:1)混合物に入れる。得られた視覚的に透明な溶液に蓋を被せ、析出を誘発するためにゆっくり蒸発させる。固体を単離する。

【0228】

方法C:

約15mgの化合物1をEtOH:H₂O(8:7体積/体積)混合物またはメチルエチルケトン(MEK)に50℃で溶解させ、50℃で30分攪拌する。その後溶液を0.1/分で5までゆっくり冷却し、5℃で終夜攪拌する。固体を単離する。

【0229】

実施例4

以下の3つの均一な化合物1の懸濁液が得られる。

ベヒクル(1%d--トコフェロールポリエチレングリコール1000サクシネット(TPGS):1%HPMCA S水溶液)中の形態2、ベヒクル中の25%w/wの形態2と75%w/wのHPMCA S-Mとのアモルファス状固体分散物(固体分散物A)、並びに、ベヒクル中の25%w/wの形態2と75%w/wのPVA Pとのアモルファス状固体分散物(固体分散物B)(10mL/kg中200mg/kg)。

【0230】

各懸濁液を、投与する日に調製し、SDラットに経口投与する。投与後、様々な時点での経時的な血漿標本を採取する。血漿中の化合物1の濃度は、高感度で特異的なLC/MS法を使用して決定される。AUC_{0-72h}及びC_{max}などのPKパラメーターは、WinNonlinソフトウェアを用いて計算される。

【0231】

形態2については、C_{max}は1600ng/mLであり、AUC_{0-72h}は21700hr*ng/mLである。固体分散物Aについては、C_{max}は6820ng/mLであり、AUC_{0-72h}は105635hr*ng/mLである。固体分散物Bについては、C_{max}は30467ng/mLであり、AUC_{0-72h}は406841hr*ng/mLである。

【0232】

形態2に対する固体分散物BのAUC_{0-72h}の比率は19である。形態2に対する

10

20

30

40

50

固体分散物 A の AUC_{0-72h} 比率は 5 である。

【 0 2 3 3 】

実施例 5。フェーズ 1 臨床試験実施計画

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の安全性、PK / PD、及び臨床活性の評価は、IDH1 の変異を有する AML、MDS、MPN、または CMMI) などの進行した造血器悪性腫瘍を有する被験体中で評価される。主要研究目的には、1) 28 日サイクルの 1 日目～28 日目に、1 日に 2 回（約 12 時間毎）経口投与される単一の薬剤として連続的に投与した場合の、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を用いた治療の安全性と忍容性の評価、並びに、2) 被験体における化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の最大耐用量 (MTD) 及び / または推奨されるフェーズ 2 用量の決定、が含まれる。

10

【 0 2 3 4 】

副次的研究目的には、1) IDH1 の変異を有する、AML、MDS、MPN、または CMMI などの進行した造血器悪性腫瘍を有する被験体における、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の用量制限毒性 (DLT) の概要、IDH1 の変異を有する、AML、MDS、MPN、または CMMI などの進行した造血器悪性腫瘍を有する被験体における、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の薬物動態 (PK) の特性評価、3) 化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2 - HG) の PK / 薬力学 (PD) 関係の評価、並びに 4) IDH1 の変異を有する、AML、MDS、MPN、または CMMI などの進行した造血器悪性腫瘍を有する被験体における、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩に関する臨床活性の特性評価、が含まれる。

20

【 0 2 3 5 】

予備的な研究目的には、1) 腫瘍標本中の Ki67 レベルの変化の評価、2) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ - 1 (IDH1) - 変異型腫瘍細胞の細胞分化パターンの変化、並びに IDH1 - 変異型腫瘍細胞中のヒストン及びデオキシリボ核酸 (DNA) メチル化プロファイルにおける変化を評価することによる、IDH1 の変異を有する AML、MDS、MPN、または CMMI などの進行した造血器悪性腫瘍を有する被験体における、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の PD 効果の特性評価、3) 抗腫瘍活性及び / または耐性の予測因子を探すための、IDH1 変異型腫瘍細胞中、及び非 IDH1 変異型腫瘍細胞のサブクローン集団中の、遺伝子変異状態、網羅的遺伝子発現プロファイル、及び他の潜在的な予後マーカー（細胞遺伝学）の評価、(4) 潜在的な CYPA4 導入マーカーとしての血漿コレステロール及び 4 - OH - コレスチロールレベルのモニタリング、が含まれる。

30

【 0 2 3 6 】

化合物 1 は、28 日間サイクルの 1 日目～28 日目に、1 日に 2 回（約 12 時間毎）経口投与される。新たなデータにより正当化される場合には、進行中のコホートに異なる投薬スケジュールを用いて同じ総 1 日用量の投与を行うことを含む、別の投薬スケジュール（例えば 1 日に 1 回または 1 日に 3 回）を調査してもよい。C1D1 から始めて投与を継続し、サイクル間に休薬期間は存在しない。

【 0 2 3 7 】

標準の臨床治療中止基準のいずれも満たさない被験体に対しては、サイクル 1 を超えて治療を継続してもよい。

40

【 0 2 3 8 】

被験体には、各サイクルの 1 日目に、28 日の投薬に適切な数の錠剤（プラス来院のスケジュールを見込んで更に 2 日分供給）が調剤される。被験体は、各治療サイクルの 1 日目に全ての未使用の錠剤（または空き瓶）を戻さなくてはならない。被験体には、各治療サイクルに投薬日誌が渡される。彼らはその日誌に治験薬についての関連情報（それぞれ日に服用したことの確認、服用しなかった理由）を記録しなくてはならない。治療方法の順守は、未使用薬の返却及び投薬日誌に基づいて評価される。

【 0 2 3 9 】

被験体は、それぞれの日のほぼ同じ時間に毎日服用するように指導されなくてはならぬ

50

い。それぞれの服用は、コップ一杯の水と共にを行い、できるだけ短時間で飲み込まなくてはならない。被験体は、錠剤を丸ごと飲み込むように、そして錠剤を噛み碎かないように指導されなくてはならない。被験体は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を食品と共に摂取してもよいし、食品なしで摂取してもよい。被験体が日々の朝の（または夜の）服用を忘れた場合、彼らは服用を忘れた時から6時間以内に化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を服用しなければならない。6時間より長い時間が経過した場合には、その服用は抜かし、被験体は次のスケジュールの服用で治療を再開しなければならない。

【0240】

この研究には、MTDを決定するための用量漸増フェーズと、それに続くMTDの安全性及び忍容性を更に評価するための拡大コホートが含まれる。用量漸増フェーズでは、標準的な「3+3デザイン」が用いられる。用量漸増フェーズ時には、同意した適格な被験体が化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の用量増加の逐次コホートに参加する。各用量コホートは最少で3人の被験体の参加が予定される。研究の用量漸増フェーズ時に各用量コホートに参加する最初の3人の被験体は、-3日目（すなわち毎日の投与が開始される3日前）に単回投与量の治験薬を最初に受け取り、薬物濃度及び2HGレベルを評価するために、72時間のPK/PD評価を受ける。治験薬の次の服用は毎日の服用が始まるサイクル1の1日目（C1D1）である。最初の投与計画は1日2回（約12時間毎）である。新たなデータにより正当化される場合には、進行中のコホートに異なる投薬スケジュールを用いて、同じ総1日用量の投与を行うことを含む別の投薬スケジュール（例えば1日に1回または1日に3回）を調査してもよい。コホート中の3番目の患者が治療を開始する時に選考過程で複数の患者が存在する場合には、メディカルモニターの承認を受けて最大で2人の追加的な被験体を参加させることができる。これらの追加的な被験体については、-3日目から1日目まで通してのPK/PD評価はメディカルモニターとの話し合いに従い任意である。計画された用量漸増スキームは表1に示されている。

10

20

【表 6】

表 1 : 用量漸増スキーム

コホートレベル	化合物 1 用量 ¹	被験体の数
-1	50 mg ²	3 ~ 6
1 (開始用量)	100 mg	3 ~ 6
2	200 mg	3 ~ 6
3	400 mg	3 ~ 6
4, 等	800 mg ³	3 ~ 6
拡大	MTD ⁴	36 ⁵

¹ 化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩は、1 日 2 回（約 12 時間毎）投与してもよい。新たなデータにより正当化される場合には、進行中のコホートに異なる投薬スケジュールを用いて同じ総 1 日用量の投与を行うことを含む、別の投薬スケジュール（例えば 1 日に 1 回または 1 日に 3 回）を調査してもよい。

² DLT (が投薬レベル 1 (100 mg) で認められた場合、第 2 のコホートの用量は 50 mg (投薬レベル -1) まで下げられる。

³ 化合物 1 に関連する NCI CTCAE バージョン 4.03 ≥ グレード 2 の毒性が認められるまで用量を倍増し続ける。臨床研究チームによる結果の評価を受け、用量の次の増加は、MTD が決定されるまでの、観察される毒性、並びに場合により PK 及び PK/PD データによって判断される。用量の絶対パーセント増加は、その前の用量コホートで認められたあらゆる毒性の種類及び重症度に基づいて、臨床研究チームにより決定される。用量漸増は 100 % を超えない。

⁴ 被験体 3 人のうちの <1 人または 6 人のうちの <2 人に DLT が生じた最も高い用量として定義。DLT が確認されない場合、推奨されるフェーズ 2 用量を決定するために、PK/PD の継続的な評価及びあらゆる観察される臨床活性によって決定される予測最大生物学的有効曝露量の少なくとも 2 用量レベル上まで投与は継続される。

⁵ それぞれ約 12 人の被験体である 3 つのコホートを含むため。

【0241】

毒性の重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) バージョン 4.03 にしたがって等級付けされる。DLT は次のように定義される。血液学的なものには、サイクル 1 の治療の開始後少なくとも 42 日目での、3 グレードの好中球減少または血小板減少の持続として定義される持続的な骨髓抑制 (NCI CTCAE、バージョン 4.03 による、白血病に特有の基準、すなわち、白血病の所見なしで治験薬の開始から 28 日目またはその後に骨髄細胞密度 < 5 %) が含まれる。血球減少には白血病に特有の等級付けが使用されるべきである (ベースラインからの減少率に基づく: 50 ~ 75 % = グレード 3、> 75 % = グレード 4)。化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩とは無関係であると明確に決定できない全ての A-E は、DLT の決定に関係するとみなされる。

【0242】

3 人目の被験体が 28 日間の DLT 評価期間 (すなわちサイクル 1) を完了した後に DLT が観察されない場合、臨床研究チームの安全審査の後、次のコホートで用量を漸増して研究が継続される。1 回目のサイクル時に 3 人のうちの 1 人の被験体に DLT が認められた場合、3 人の追加の被験体がそのコホートに参加する。この追加の 3 人の被験体のいずれにも DLT が認められなかった場合、安全性審査の後に次のコホートに対して用量漸増を継続することができる。1 回目のサイクル時にコホート中の 2 人以上の被験体に DLT が認められた場合、用量漸増は中止され、次に低い用量レベルが MTD と認定される。

10

20

30

40

50

あるいは、その用量で 6 人の被験体のうちの < 2 人に DLT が認められる場合には、MTD を超える用量レベルとその前の用量レベルとの中間の用量レベルを調査して MTD と認定してもよい。MTD コホートが 3 人しか被験体を含まない場合には、その用量で 6 人の被験体中 < 2 人に DLT が認められることを確認するために、追加的な 3 人の被験体がその用量レベルで参加する。

【 0 2 4 3 】

各用量コホートについて、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の増加は、加速漸増デザインに従う。これは、コホート内のいずれかの被験体に化合物 1 に関する NCI CTC AE バージョン 4 . 0 3 のグレード 2 以上の毒性が認められるまで、あるコホートから次のコホートへと用量を倍増 (100% 増加) していくものである。後続の用量の増加は、MTD が決定されるまで、観察される毒性並びに場合によっては PK 及び PK / PD データに従う。1 日用量の絶対的な割合の増加は、その前の用量コホートで認められたあらゆる毒性の種類及び重症度に基づいて決定される (ただし 100% を超えない)。新たなデータにより正当化される場合には、並行のコホートに異なる投薬スケジュールを用いて同じ総 1 日用量の投与を行うことを含む、別の投薬スケジュール (例えば 1 日に 1 回または 1 日に 3 回) を調査してもよい。MTD は、6 人の被験体のうちの < 2 人に DLT を生じさせる最も多い用量である。

【 0 2 4 4 】

用量斬増フェーズ時に DLT が特定されない場合、推奨されるフェーズ 2 用量を決定するため、PK / PD の継続的な評価及びあらゆる観察される臨床活性によって決定される予測最大生物学的有効用量の 2 用量レベル上まで用量斬増を継続することができる。

【 0 2 4 5 】

臨床的に意義がある可能性のある用量で治療される被験体の数を最適化するために、被験体内用量斬増が認められる。推奨されるフェーズ 2 用量の決定の後、それぞれ約 12 人の被験体である、3 以上の拡大コホート (AML、MDS、MPN、または CMML を有する) がその用量で治療される。拡大コホートの目的は、特定の疾患症状における推奨されるフェーズ 2 用量の安全性及び容忍性を評価及び確認することである。これらのコホートに参加する被験体は、- 3 日目から 1 日目の PK / PD 評価が任意であることを除いては、用量漸増コホートの患者と同じ手順を受ける。

【 0 2 4 6 】

被験体は適格性を調べるために、治験治療が開始される前の 28 日以内にスクリーニング手続きを受ける。スクリーニング手続きには、病歴、手術歴、薬歴、腫瘍生検または白血病性芽球による IDH1 変異の確認 (以前に文書化されていない場合)、健康診断、バイタルサイン、米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) 全身状態 (PS)、12 誘導心電図 (ECG)、左室駆出率 (LVEF) の評価、臨床検査評価 (血液学、化学、血液凝固、尿検査、及び血清妊娠検査)、骨髄生検、骨髄穿刺、2HG 測定用の血液標本及び尿標本、並びに血漿コレステロール及び 4-OH - コレステロールレベルを決定するための血液標本が含まれる。

【 0 2 4 7 】

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の 1 日 2 回の投与が始まる 3 日前 (- 3 日目) に、用量斬増フェーズの各コホートに参加する最初の 3 人の被験体が診療所で化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の単回用量を受け取り、化合物 1 もしくはその薬学的に許容可能な塩またはその代謝物、及び 2HG の血液濃度及び尿濃度を決定するために得る経時的な血液標本及び尿標本を有する。完全 72 時間 PK / PD プロファイルが行われる : 被験体は - 3 日目に 10 時間研究施設にとどまり、また - 2 日目、- 1 日目、及び 1 日目にそれぞれ 24 時間、48 時間、72 時間目の標本のために研究施設に戻る必要がある。

【 0 2 4 8 】

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を用いた毎日の治療は C1D1 に始まり、- 3 日目の PK / PD 評価を受けなかった被験体は C1D1 の投与の後に 4 時間、診療所

10

20

30

40

50

で観察される。最初の投与計画は1日に2回(約12時間毎)である。治療期間中に行われる安全性評価には、健康診断、バイタルサイン、ECOG PS、12誘導ECG、LVDF、及び臨床検査評価(血液学、化学、血液凝固、及び尿検査)が含まれる。

【0249】

全ての被験体がC1D15及びC2D1の両方で10時間のPK/PD評価を受ける。C1D8、C1D22、C2D15、C3D1、C3D15、及び全ての後続のサイクルの1日目に、投与前の追加的な尿及び/または血液標本採取が行われる。入手可能な骨髄生検標本も2HGレベルについて評価される。

【0250】

被験体は、服用の遅延及び/または服用の中止とは無関係に15日目、29日目、57日目、及びその後、治験治療が行われている間の56日毎のスクリーニングで、及び/または疾患の進行が疑われる時はいつでも、疾患の程度を評価するために放射線画像診断(CT/MRI)、並びに骨髄穿刺、骨髄生検、及び末梢血の評価を受ける。反応の最初の評価の時と、予定される評価時点の前後±3日の期間内での疾患の進行時に、スクリーニングで2コア腫瘍生検を得る。急性骨髄性白血病(AML)の患者については、治療に対する応答は修正International Working Group(IWG)応答基準に基づいて治験責任医師により決定される。

【0251】

被験体は、疾患の進行、DLTの出現、または他の許容できない毒性の発生まで、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を用いた治療を継続することができる。全ての被験体は治療終了時評価(治験薬の最終投与から約5日以内)を受けなければならない。更に、経過観察評価は最終投与から28日後に予定されなければならない。

【0252】

研究に約51人の被験体が参加すると見積られる。MTDが6人の被験体を必要とする場合を除き、MTDの特定のために、1つの用量レベル当たり3人の被験体のみの参加で化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の4つの用量レベルの評価が必要とされるとすると、15人の被験体が研究の用量漸増パートに参加する。特定の進行した造血器悪性腫瘍であるそれぞれ約12人の追加的な被験体(合計36人の被験体)の3つのコホートが、研究のコホートの拡大パートに参加する。追加的な被験体は、推奨されるフェーズ2用量を最適化することを目的として、用量漸増時のコホート拡大のため、評価不可能な被験体との交代のため、または予定されていた漸増計画もしくはMTD以外の別の投薬計画を評価するために、必要とされる場合がある。

【0253】

患者は、臨床研究に参加するため次の組み入れ基準を全て満たさなければならない。
 1) 被験体は18歳以上でなければならない; 2) 被験体は、i) 世界保健機関(WHO)基準によって定義される再発性及び/または原発性不応性のAML、ii) 未治療のAML、60歳の年齢であり、治療医師により年齢、一般状態、及び/または有害危険因子のため標準治療の候補ではないとされ、メディカルモニターの承認を有するもの、iii) 過剰の芽球(サブタイプRAEB-1またはRAEB-2)を有する不応性貧血を伴う骨髄異形成症候群、または再発性もしくは不応性でありRevised International Prognostic Scoring System(IPSS-R)(Greenberg et al. Blood. 2012; 120(12): 2454-65)により高リスクとみなされるもの、または、治療する医師により、彼らの状態に臨床的有効性をもたらすとして公知の確立されている療法に耐えられないとされる患者(すなわち患者は臨床的有効性をもたらすとして公知の確立されている療法の候補者であってはならない)でメディカルモニターの承認を有するもの、並びに、iv) 例えばCMMLなどの、他の再発性及び/または原発性不応性の造血器癌を有する被験体であって、個別的な基準に基づいて考慮され得る組み入れ基準/除外基準を満たすもの、を含む、進行した造血器悪性腫瘍を有していないなければならない; 3) 被験体は局所評価に基づくIDH1遺伝子変異型疾患であることの記載文書を有していなければならない。IDH

10

20

30

40

50

1 遺伝子変異についての白血病性芽球の分析は、被験体の研究への適格性を決定するためにはその場所の施設内検査室でのスクリーニングで評価されなければならない（その前に評価されていない場合）。その場所が I D H 1 遺伝子変異の分析に対応した施設内検査室を有していない場合には、中央検査機関の評価も容認される。中央検査機関でのバイオマークー分析のために、全てのスクリーニングした被験体についての前処理した腫瘍標本（血液及び／または骨髄由来）が必要とされる。腫瘍標本（血液または骨髄由来）の遺伝子変異分析は治療終了時の来院の際に再び行われ、バイオマークー分析のために中央検査機関に提出される； 4) 被験体は、研究中の経時的な骨髄生検、末梢血採取、及び尿採取を受け入れなければならない。（ A M L または M D S の診断及び評価は、コア生検が入手できない及び／または標準治療の一部でない場合には、骨髄穿刺によって行うことができる。骨髄生検は、穿刺でドライタップまたは不成功（主に希薄）であった場合に必要とされる。）； 5) 被験体またはその法定代理人はインフォームドコンセントを理解し、署名することが可能でなければならない； 6) 被験体は 0 ~ 2 の E C O G P S を有していかなければならない； 7) 被験体は血小板数 2 0 , 0 0 0 / μ L (この水準を満たすための輸血は認められる) を有していないくてはならない。原発悪性腫瘍が原因でベースライン血小板数が < 2 0 , 0 0 0 / μ L である被験体は、メディカルモニターの承認を得て資格を有する； 8) 被験体は、 a) 血清総ビリルビン 1 . 5 × 正常値上限 (U L N) (ジルベル病または白血病性臓器病変によるものとみなされる場合を除く) 、及び b) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 A L T 、及びアルカリホスファターゼ (A L P) 3 . 0 × U L N (白血病性臓器病変によるものとみなされる場合を除く) によって証明される十分な肝機能を有していかなければならない； 9) 被験体は、血清クレアチニン 2 . 0 × U L N 、または、 C o c k r o f t - G a u l t 糸球体濾過量 (G F R) 推算 : (1 4 0 - 年齢) × (体重 k g) × (0 . 8 5 (女性の場合)) / 7 2 × 血清クレアチニンに基づくクレアチニクリアランス > 4 0 m L / 分によって証明される、十分な腎機能を有していかなければならない； 1 0) 被験体は癌の治療のために意図されたあらゆる従前の手術、放射線治療、または他の療法の、あらゆる臨床的に関連のある有害事象から回復していかなければならない（例えばグレード 1 の末梢神経障害または後遺症である脱毛症などのグレード 1 の毒性の後遺症を有する被験体は、メディカルモニターの承認の下に許可される。）；並びに、 1 1) 生殖能を有する女性の被験体は、治療開始前の 7 日以内に血清妊娠検査が陰性でなくてはならない。生殖能のある被験体とは、生物学的に妊娠可能な者として定義される。出産可能な女性だけでなく、生殖能力のある男性及びそのパートナーも、研究中及び化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与の後 9 0 日間（女性及び男性）は性交を慎むか、有効な形態の避妊法を用いることに同意しなければならない。

【 0 2 5 4 】

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩は、 1 日に 2 回または 1 日に 1 回経口投与される、 5 0 m g 含量及び 2 0 0 m g 含量の錠剤として提供される。

【 0 2 5 5 】

研究の用量斬増部分における各コホートの最初の 3 人の被験体は、 - 3 日目に治験薬の単回用量を受け取る。治験薬の彼らの次の用量は、 2 8 日サイクルで 1 日目～ 2 8 日目の 1 日 2 回（約 1 2 時間毎）の服用を被験体が開始する日である C 1 D 1 に投与される。 C 1 D 1 から始まり服用は継続され、サイクル間に休薬期間は存在しない。 - 3 日目に P K / P D 評価を受けることが必要とされなかった被験体は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の 1 日 2 回（約 1 2 時間毎）の服用を C 1 D 1 に開始する。

【 0 2 5 6 】

被験体に投与される化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の用量は、被験体が研究への参加の資格を得た時にどの用量コホートが参加を受け付けているかによって決まる。最初のコホートの被験体に投与される化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の開始用量は、 1 日 2 回経口投与される、 1 0 0 m g 含量（ 2 0 0 m g / 日）である。

【 0 2 5 7 】

疾患の進行、 D L T の発現、または他の許容できない毒性の発生まで、化合物 1 または

10

20

30

40

50

その薬学的に許容可能な塩を用いた被験体の治療を継続することができる。

【0258】

評価の基準

安全性

DLTの決定、重篤な有害事象（SAE）、及び中止につながるAEを含むAE；安全性臨床検査項目；身体診察所見；バイタルサイン；12誘導ECG；LVEF；及びECOG PSは、臨床研究中にモニタリングされる。AEの重症度は、NCI CTCAEバージョン4.03によって評価される。

【0259】

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、直接及び間接の太陽光に対する感受性を生じさせる場合がある。被験体に直接的な日光への曝露を避けるように警告すべきである。15分を超える日光への曝露が見込まれる場合には、露出領域に30以上の指数の日焼け止めを塗布し、防護服及びサングラスを着用するように被験体に指導すべきである。

10

【0260】

薬物動態学及び薬力学

経時的な血液標本が、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の濃度-時間プロファイルを決定するために評価される。尿標本は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の尿中排泄量を決定するために評価される。血液、骨髄、及び尿標本は2HGレベルを決定するために評価される。2HG、及び化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を評価するために、腫瘍生検が行われる。

20

【0261】

薬物動態評価：

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の循環血漿濃度を決定するために、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前後に経時的な血液標本が採取される。血液標本は、2HG濃度決定、並びにコレステロール及び4-OH-コレステロールレベルの評価にも使用される。

【0262】

用量漸増フェーズ時にコホートに参加する最初の3人の被験体については、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の単回用量が - 3日目（すなわち予定されているC1D1の投与の3日前）に投与される。化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の単回投与の前に、並びに投与の30分後、1、2、3、4、6、8、10、24、48、及び72時間後に、血液標本を採取する。72時間後の血液標本採取の後、被験体は化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の1日に2回の服用を開始する（すなわちC1D1）。用量漸増フェーズに参加する追加的な被験体（すなわちコホートに参加する最初の3人の被験体以外の全ての被験体）については、-3日目から1日目までのPK/PDプロファイルは任意であり、拡大コホートに参加の被験体については必要とされない。

30

【0263】

C1D15及びC2D1（すなわち1日2回の服用の15日目と29日目）に、全ての被験体に対して10時間PK/PD標本採取が行われる。このプロファイルのために、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩のその日の最初の投与直前に、1つの血液標本を採取する（つまり、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与は臨床現場で行われる）。その後の血液標本は、投与の30分後、1、2、3、4、6、8、及び10時間後に採取する。血液標本はサイクル1の8日目と22日目、サイクル2の15日目、及びサイクル3の1日目と15日目、並びにその後の各サイクル後の1日目にも採取される。全ての標本は投与の前に得る。更に、治療終了時の来院の際にも1つの血液標本が採取される。

40

【0264】

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩のPKプロファイルのより良い特性評価を行うために標本採取スキームの変更が必要であることが新たなデータによって示される場合には、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の濃度決定のための血液標本採取のタイ

50

ミングは変更してもよい。

【0265】

薬力学評価：

2 H G の循環濃度を決定するために、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与前と後に経時的な血液標本が採取される。P K 評価のために採取された標本も、2 H G レベルを評価するために使用される。更に、被験体はスクリーニング評価時に 2 H G レベルを決定するために血液を採取される。

【0266】

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の治療に対する 2 H G 応答のより良い特性評価を行うために標本採取スキームの変更が必要であることが新たなデータによって示される場合には、2 H G 濃度決定のための血液標本採取のタイミングは変更してもよい。10

【0267】

尿は、スクリーニング評価時、並びにサイクル 1 の 15 日目とサイクル 2 の 1 日目とその後のサイクル毎の投与前に、2 H G レベルの濃度の決定のために採取される。各標本について、少なくとも 20 mL の尿が採取される。

【0268】

各採取体積は測定及び記録され、尿の 2 H G 濃度を決定するために中央検査機関へ送られる。各採取物のうちの一定分量は尿中クレアチニン濃度のために分析される。

【0269】

腫瘍生検試料は、スクリーニング評価時、最初の疾患評価時、及び疾患の進行が疑われるあらゆる時に採取され、2 H G レベルが評価される。全ての生検試料について、予定された評価時点の前後 ± 3 日の期間が許容可能である。腫瘍生検は、ヘマトキシリン及びエオシン (H & E) 染色並びに特定の細胞種マーカーに関する ICH によって、形態及び細胞分化について評価される。腫瘍標本は、2 H G レベル、Ki 67 レベル、及び可能であれば化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の腫瘍内レベルについても評価することができる。20

【0270】

経時的な血液標本は、潜在的な CYPA4 誘導マーカーとしての血漿コレステロール及び 4-OH-コレステロールレベルを得るために採取される。標本は、-3 日目 (30 分以内)、24、48、及び 72 時間目 (± 1 時間)、サイクル 1 の 8 日目と 15 日目と 22 日目、サイクル 2 と 3 の 1 日目と 15 日目、並びにその後の各サイクルの 1 日目に採取される。30

【0271】

臨床活性：

MDS、MDS、MPN、またはAMLなどの造血器悪性腫瘍については 2006 年の修正 IWG 基準 (Cheson BD, et al. Blood. 2006; 108 (2): 419-25) に従って、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩に対する応答を決定するために、経時的な血液及び骨髄生検が臨床研究中に評価される。

【0272】

治療に対する疾患の応答は、全血球数及び末梢血液塗抹標本の検査と併せた、骨髄生検及び / または穿刺の評価によって見積もられる。被験体は、服用 - 遅延及び / または服用の中止とは無関係に、15 日目、29 日目、57 日目、及び治験薬の治療が続いている間の 56 日毎のスクリーニング時に、及び / または疾患の進行が疑われる時はいつでも、疾患の程度が評価され、記録される。評価は、疾患の進行以外の理由により研究を中断する被験体に対しても、治療終了時の来院の際に行われる。40

【0273】

統計的分析

この研究の目標は化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の MTD を決定することであるため、統計的分析は本質的に主に記述的である。集計は、適切な蓄積、人口統計、ベースライン、安全性、PK、PD、及び臨床活性パラメーターのために行われ、また用量レ50

ベル及び全体によって与えられる。カテゴリー変数は度数分布（被験体の数及び割合）によってまとめられ、連続変数は記述統計（平均、標準偏差、メジアン、最少、及び最大）によってまとめられる。

有害事象は国際医学用語集（M e d D R A）の器官別大分類及び基本語にまとめられている。治療で発現した全てのA E（T E A E）、治療関連のA E（治験責任医師に少なくとも薬に関係する可能性があるとみなされたもの）、S A E、A Eによる中断、及び少なくともグレード3の重症度のA Eは、別個に集計される。被験体ごとの一覧表には、死亡、S A E、D L T、治療の中止至ったA Eが示される。

【0274】

記述統計は、研究期間中の評価と研究の最終評価のそれそれに関する、実際の値とベースラインからの変化の両方として示される、臨床検査、E C G 間隔、L V E F、及びバイタルサインのデータについて与えられる。臨床検査項目及びE C O G P Sについてはシフト解析が行われる。

10

【0275】

各用量群についての、及び適切な場合には集団全体についてのP K パラメーターをまとめるために、記述統計が用いられる。化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の血漿レベルと、血液、血漿、または尿の2 H G レベルとの間の潜在的な関係は、記述的手法またはグラフ的手法によって調査される。

【0276】

修正I W G（M D S、M D S / M P N、またはA M Lなどの造血器悪性腫瘍を有する被験体について）を使用して施設治験責任医師によって評価される治療に対する応答。奏効率の両側90%の信頼区間が各用量レベル及び全体について計算される。データは、コホート拡大フェーズにおける被験体の悪性腫瘍の種類によってもまとめられる。記述統計は腫瘍生検からのK i 6 7 レベルをまとめるために使用される。

20

【0277】

研究結果

化合物1は、8～20 n M の細胞I C₅₀ 値を有していた。I D H 1 変異R 1 3 2 H 異種移植モデル（図7A）での化合物1の単回投与の後、2 H G の減少が観察された。更に、化合物1は、生体外の初代ヒトI D H 変異芽球細胞中の細胞内2 H G を減少させた（図7B）。

30

【表7】

表2

	コホート 1 100 mg BID* (n= 4)	コホート 2 300 mg QD* (n=4)	コホート 3 500 mg QD (n=4)	コホート 4 800 mg QD (n=5)	全患者 (N=17)
治療中, n	1	2	3	5	11
中止 n	3	2	1	-	6
PD*による	2	1	1	-	4
AE*による	1**	-	-	-	1**
治験責任医師の決定による	-	1	-	-	1
化合物1中止後≤28日の死亡	3	2	1	-	6

* A E、有害事象；P D、進行；B I D、1日に2回；Q D、1日に1回

** A E、頭蓋内出血。この患者には右手足の筋力低下（上肢及び下肢）が生じた。患者は入院時の血小板数11で入院した。患者の状態は急速に悪化し、C Tスキャンから左側実質内出血が明らかになった。患者は3日後に死亡した。

【0278】

表2中の患者は、平均（範囲）=1.6（0.4~5.7）か月の治療を受けた。

【表8】

表3. 表2の患者の人口学的特性

	治療を受けた全患者 (N=17)
年齢、平均（範囲）	73 (42-87)
男性/女性、n	8/9
診断、n	
R/R AML	17
ECOG 全身状態、n	
0	6
1	9
2	2
化学療法前の数、平均（範囲）	2 (1-5)
BMT 前、n	2
細胞遺伝学的異常、n	10

【0279】

800 mg Q Dで、グレード3のQ T延長の1例のD L T（用量制限毒性）が観察された。関連する心臓症状はなく、Q T cは薬の保留3日後に通常に戻った。患者の用量を500 mg Q Dに減らして試験を続け、完全寛解（C R）の状態でグレード1のQ T c延長を有していた。8人の被験体に重篤な有害事象が生じた。100 mg B I Dでは、疾患の進行による頭蓋内出血のため1人の被験体が研究を中止され、結果的に死亡した。300 mg Q Dでは、1人の被験体に分化症候群が生じ、回復してC R状態になった。800 mg Q Dでは、1人の被験体に舌浮腫及びQ T延長（上述で述べたD L T）が生じ、回復してC R状態になった。疾患の進行に関連した全ての他のS A Eは死亡に至った。分化症候群が生じた患者については、症状には発熱及び呼吸困難が含まれる。患者はステロイドで

10

20

30

40

50

治療された。P D につながった 2 つの事象は、A E による中止に関連した事象として述べられている。

【 0 2 8 0 】

表4. 有害事象

特筆すべきグレード 3 の A E には、低血圧 2 例 (1 2 %) 、精神状態変化 2 例 (1 2 %) 、好中球減少 2 例 (1 2 %) が含まれる。A E はこの患者母集団に典型的に出現する。他の Q T 延長が観察された： 1 0 0 m g コホート中のグレード 1 の Q T 延長 (この患者は研究参加時に右脚ブロック (R B B B) の病歴があった) ； 3 0 0 m g コホート中のグレード 1 の間欠的な Q T 延長 ; 及び 8 0 0 m g コホート中のグレード 3 の Q T 延長 (D L T) 。

10

【 表 9 】

AE	グレード ≥3, n (%)	全てのグ レード, n (%)
少なくとも 1 つ の有害事象	11 (65)	14 (82)
吐き気	1 (6)	5 (29)
倦怠感	1 (6)	5 (29)
呼吸困難	2 (12)	5 (29)
嘔吐	0	4 (24)
発熱	1 (6)	4 (24)
咳	0	4 (24)
発熱性好中球減 少	3 (18)	3 (18)
下痢	0	3 (18)
心電図 QT 延長	1 (6)	3 (18)

20

【 0 2 8 1 】

化合物 1 曝露及び 2 H G 抑制

30

図 8 A 及び図 8 B は、経口投与後の化合物 1 の P K プロファイルを示している。化合物 1 は、高い血漿曝露、薬剤蓄積、及び 1 8 2 時間の半減期を示した。 2 H G の血漿レベルは全ての用量レベルで通常の範囲まで減少した (最大 9 8 % の抑制) 。 2 H G のベースラインは - 3 日目の治療前時点とされ、 2 H G 抑制は 2 H G の治療前レベルと A U C <sub>0 - 1
0 h</sub> 治療後に基づいて見積もられた。 1 0 0 m g B I D と 3 0 0 m g Q D のコホートに関しては時点当たり 3 ~ 4 人の患者が測定され、 5 0 0 m g Q D のコホートに関しては時点当たり 1 ~ 3 人の患者が測定された。

【表 10】

表 5. 治験責任医師により IWG、AML 及び MDS 基準を用いて評価された臨床活性

	コホート 1 100 mg BID (n=4)	コホート 2 300 mg QD (n=4)	コホート 3 500 mg QD (n=4)	コホート 4 800 mg QD (n=2)	合計 N=14
CR	1	1	1	1	4
骨髓 CR	-	-	2	-	2
PR	-	-	-	1	1
SD	3	2	1	-	6
PD	-	1	-	-	1
全体の奏効率 (ORR)	1/4	1/4	3/4	2/2	7/14

C R = 完全奏功

骨髓 C R = BM に $\leq 5\%$ の芽球 ; 血液学的回復なし

P R = 部分奏功

S D = 安定

P D = 進行

O R R = C R 、骨髓 C R 及び P R

10

20

30

【0282】

骨髓における分化効果

図 9 A ~ 図 9 C は、7 + 3 での導入に対して不応性の 74 歳の女性患者の穿刺液の画像である。ベースライン (図 9 A) では、彼女の骨髓は、圧倒的多数の芽球細胞由来の単調な細胞分布密度を示した。差し込み図は穿刺液の芽球細胞の様子を示す。治療の 2 週間後 (図 9 B)、コア生検は継続的な細胞過多を示したもの、正常な骨髓の「花畠」の外観に近い、様々な大きさ及び形状の細胞によって決定付けられる成熟の明確な証拠が示された。差し込み図では穿刺液にもはや芽球細胞が示されず、代わりに主に骨髓球が示された。これは分化の証拠である。この時点で、 $< 5\%$ に芽球が低減され、好中球及び血小板は維持されており、この患者は完全 C R の基準を満たしていた。これは 28 日目でも維持されていた。この時点でも細胞過多を示していたが、成熟しており、芽球細胞の増加は見られなかった (図 9 C)。

【0283】

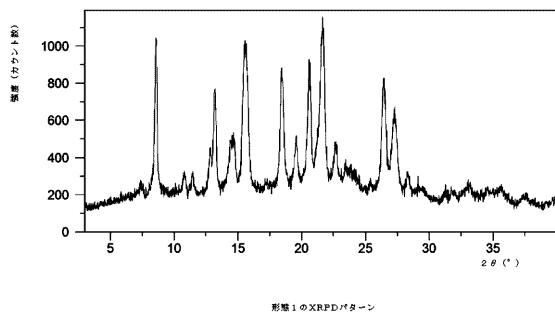
上述の発明は明確化及び理解のためにある程度詳細に記載されているが、これらの具体的な実施形態は例示的であり限定的なものではないとみなされるべきである。本開示を解釈することによって、特定の実施形態ではなく添付の請求項によって定義されるべき本発明の真の範囲から逸脱することなしに、形式及び細部における様々な変更が可能であることが当業者に理解されるであろう。

【0284】

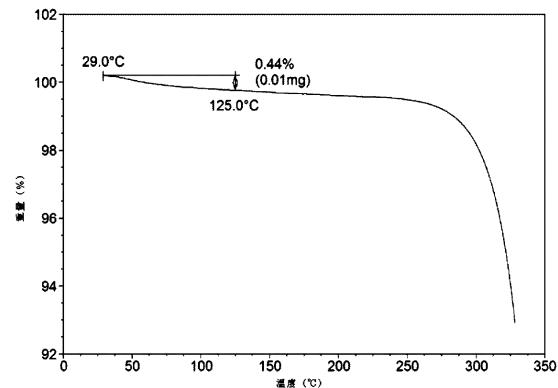
本明細書で言及されている特許及び科学文献は、当業者が利用可能な知識を立証する。別段の定めがある場合を除き、本明細書で使用されている全ての技術的及び科学的な用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で引用されている発行特許、出願、及び参考文献は、具体的かつ個別に参照により援用することが指示されているのと同じ程度に、参照により本明細書に援用される。矛盾が存在する場合には、定義を含み、本開示が優先される。

40

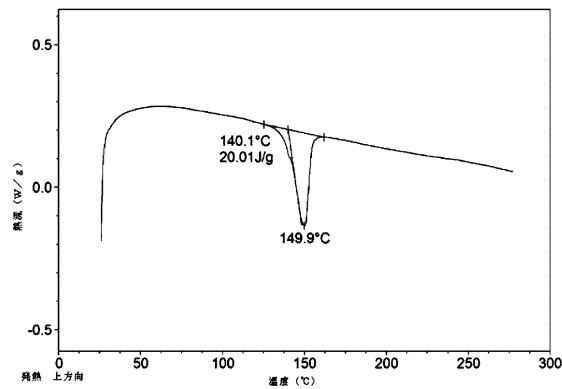
【図1】



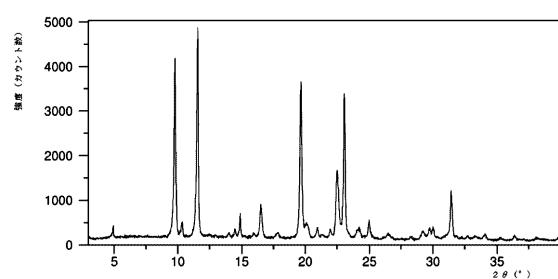
【図3】



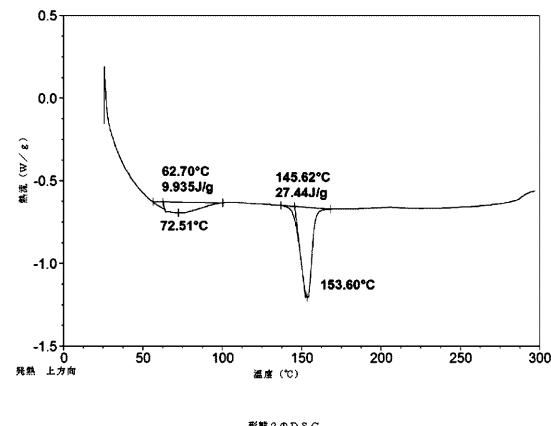
【図2】



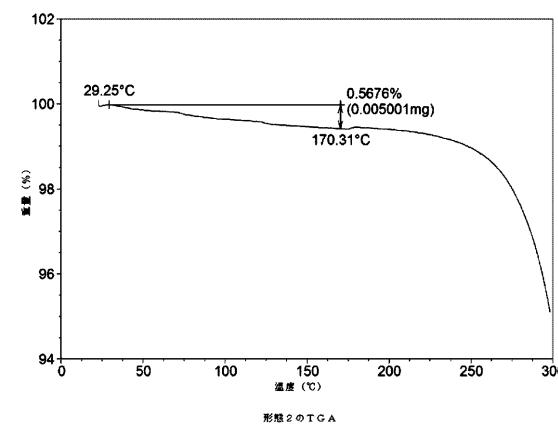
【図4】



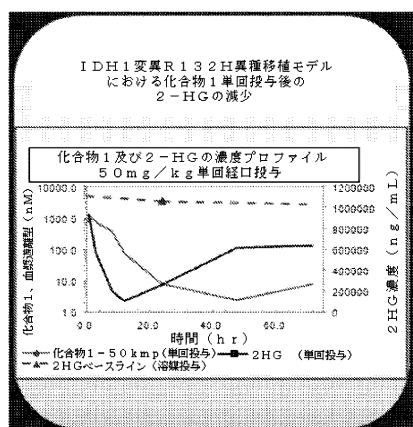
【図5】



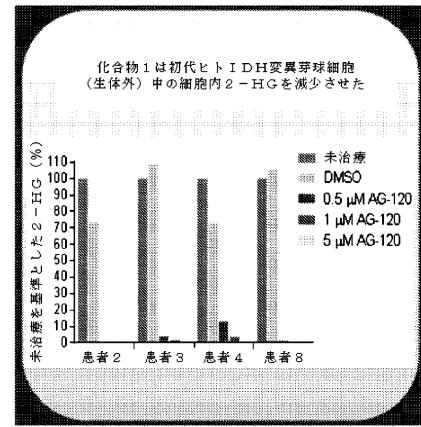
【図6】



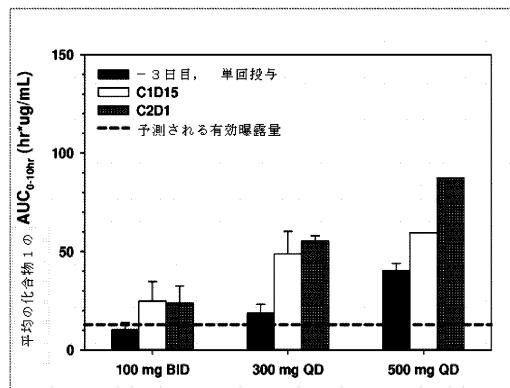
【図 7 A】



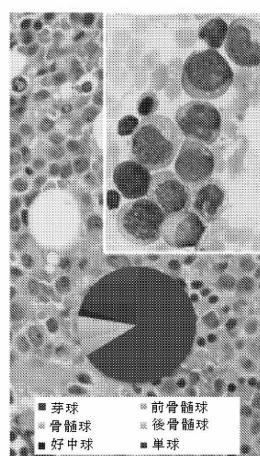
【図 7 B】



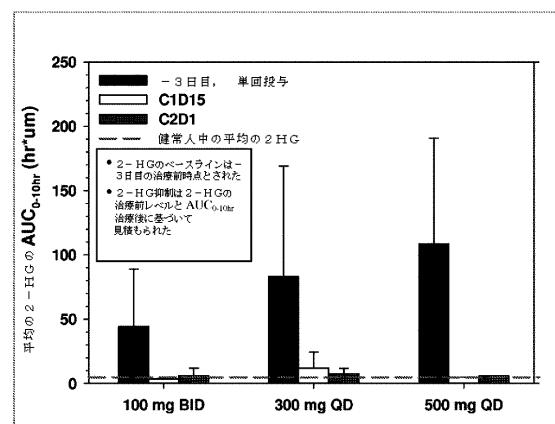
【図 8 A】



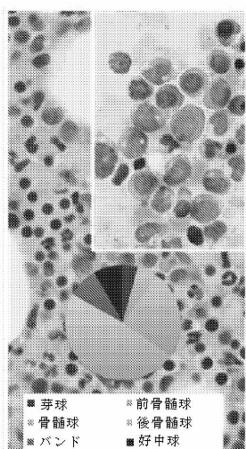
【図 9 A】



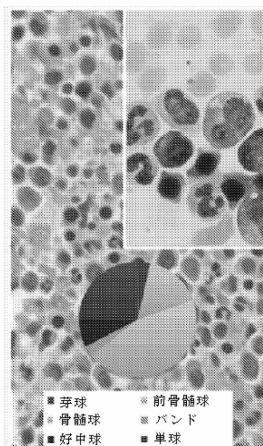
【図 8 B】



【図9B】



【図9C】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 グ, チョン - フイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02468, ワパン, バリック ロード 217

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 國際公開第2013/107291 (WO, A1)

橋田 充, 経口投与製剤の設計と評価, 薬業時報社, 1995年 2月10日, p.76-79

経口投与製剤の設計と評価, 1995, p.172-179

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 444
A 6 1 K 47 / 04
A 6 1 K 47 / 12
A 6 1 K 47 / 20
A 6 1 K 47 / 32
A 6 1 K 47 / 34
A 6 1 K 47 / 38
A 6 1 P 35 / 00
A 6 1 P 35 / 02
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)