

【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2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-511575(P2019-511575A)

【公表日】平成31年4月25日(2019.4.25)

【年通号数】公開・登録公報2019-016

【出願番号】特願2019-502549(P2019-502549)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 47/40 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
C 07 D 487/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/04
A 6 1 P 1/04
C 07 D 487/04 1 4 2
C 07 D 487/04 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月2日(2020.4.2)

【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

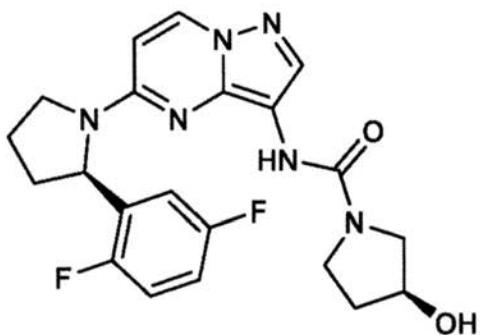
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(I)

を有する (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；
ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン；

クエン酸ナトリウム；および
甘味料；

を含む、液体製剤であって、

約2.5～約5.5のpHを有し、

式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約20mg/mL～約30mg/mLの濃度を有する、液体製剤。

【請求項1】

ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンが、約13重量%～約17重量%の量で存在する、請求項1に記載の液体製剤。

【請求項2】

ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンが、約15重量%の量で存在する、請求項1または2に記載の液体製剤。

【請求項3】

ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンが、約15重量%の量で存在する、請求項1または2に記載の液体製剤。

【請求項4】

クエン酸ナトリウムが、クエン酸ナトリウム一水和物およびクエン酸ナトリウム二水和物の少なくとも1種を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項5】

クエン酸ナトリウムがクエン酸ナトリウム二水和物を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項6】

クエン酸ナトリウム二水和物が、約0.7重量%～約1.5重量%の量で存在する、請求項4または5に記載の液体製剤。

【請求項7】

クエン酸ナトリウム二水和物が、液体製剤中で、約1.1重量%の量で存在する、請求項4～6のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項8】

前記甘味料がショ糖、グリセリン、ソルビトール、および香味料を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項9】

前記甘味料が、クエン酸およびリン酸ナトリウムをさらに含む、請求項8に記載の液体製剤。

【請求項10】

前記甘味料が、メチルパラベンおよびソルビン酸カリウムをさらに含む、請求項9に記

載の液体製剤。

【請求項 1 1】

前記甘味料が、約 4.5 重量 % ~ 約 5.5 重量 % の量で存在する、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 1 2】

前記甘味料が、液体製剤中で、約 5.0 重量 % の量で存在する、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 1 3】

苦味マスキング剤をさらに含む、請求項 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 1 4】

前記苦味マスキング剤が、約 0.2 重量 % ~ 約 0.5 重量 % の量で存在する、請求項 8 ~ 13 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 1 5】

前記甘味料が、スクラロースを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 1 6】

香味料をさらに含む、請求項 1 5 に記載の液体製剤。

【請求項 1 7】

前記香味料が、天然液果香味料を含む、請求項 1 6 に記載の液体製剤。

【請求項 1 8】

前記香味料が、約 0.01 重量 % ~ 約 0.1 重量 % の量で存在する、請求項 1 6 または 1 7 に記載の液体製剤。

【請求項 1 9】

前記式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩から調製される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の液体製剤。

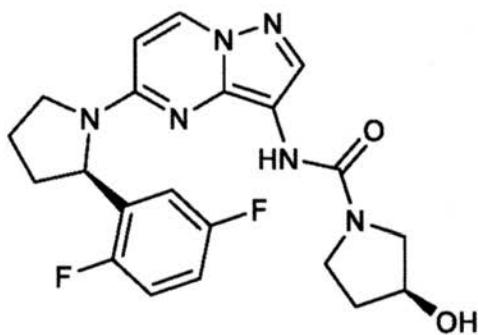
【請求項 2 0】

前記式 (I) の化合物の硫酸水素塩から調製される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 2 1】

式 (I) :

【化 2】



(I)

を有する (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2,5 - デフルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；約 1.3 重量 % ~ 約 1.7 重量 % の量で存在するヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン；

約 0.7 重量 % ~ 約 1.5 重量 % の量で存在するクエン酸ナトリウム二水和物；

ショ糖、グリセリン、ソルビトール、および香味料を含み、クエン酸とリン酸ナトリウ

ムで緩衝され、メチルパラベンとソルビン酸カリウムで保存されており、約45重量%～約55重量%の量で存在する甘味料；および

液体製剤中で、約0.2重量%～約0.5重量%の量で存在する苦味マスキング剤；を含む液体製剤であって、

約2.5～約5.5のpHを有し、

式(Ⅰ)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約20mg/mL～約30mg/mLの濃度を有する、液体製剤。

【請求項 22】

ヒドロキシプロピル- - シクロデキストリンが、液体製剤中で、約 15 重量 % の量で存在する、請求項 21 に記載の液体製剤。

【請求項 2 3】

クエン酸ナトリウム二水和物が、約 1.1 重量 % の量で存在する、請求項 21 または 22 に記載の液体製剤。

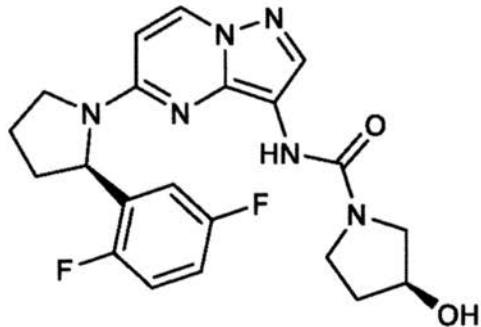
【請求項 24】

前記苦味マスキング剤が、液体製剤中で、約0.4重量%の量で存在する、請求項21～23のいずれか一項に記載の液体製剤。

【請求項 25】

式(Ⅰ)：

【化 3】



(I)

を有する (S)-N-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド。薬理的に許容可能なその塩、またはこれらの組合せ共に

ウツブン - 1 - フタルホキシミド、果子的に許容可能な量、またはこれらの組合せ、
約 13 重量 % ~ 約 17 重量 % の量で存在するヒドロキシプロピル - - - シクロデキスト
リン：

約0.7重量%～約1.5重量%の量で存在するクエン酸ナ
スクラロースを含む甘味剤；および
約0.01重量%～約0.1重量%の量で存在する香味料；

を含む液体製剤であつて

約 3 ~ 約 4 の pH を有し、

式 (I) の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約 2.0 mg / ml ~ 約 3.0 mg / ml の濃度を有する、液体製剤。

【請求項 26】

ヒドロキシプロピル- - - シクロデキストリンが、約 15 重量 % の量で存在する、請求項 25 に記載の液体製剤。

【請求項 27】

クエン酸ナトリウム二水和物が、約 1.1 重量 % の量で存在する、請求項 25 または 26 に記載の液体製剤。

【請求項 28】

必要としている患者において癌を処置するための請求項1～27のいずれか一項に記載の液体製剤であって、

前記癌が、Trkキナーゼにより媒介される、液体製剤。

【請求項 29】

前記癌が、Trkキナーゼの過剰発現、活性化、増幅、および変異のうちの1つまたは複数に関連する、請求項28に記載の液体製剤。

【請求項 30】

前記癌が、NTRK遺伝子、Trkタンパク質、またはその発現もしくはレベルの調節不全を有すると判定される、請求項28に記載の液体製剤。

【請求項 31】

NTRK遺伝子、Trkタンパク質、またはその発現もしくはレベルの前記調節不全が、Trk融合タンパク質の翻訳をもたらす染色体転座である、請求項30に記載の液体製剤。

【請求項 32】

前記Trk融合タンパク質が、TP53-TrkA、LMNA-TrkA、CD74-TrkA、TFG-TrkA、TPM3-TrkA、NFASC-TrkA、BCAN-TrkA、MPRIP-TrkA、TPR-TrkA、RFWD2-TrkA、IRF2BP2-TrkA、SQSTM1-TrkA、SSBP2-TrkA、RABGAP1L-TrkA、C18orf8-TrkA、RNF213-TrkA、TBC1D22A-TrkA、C20orf112-TrkA、DNER-TrkA、ARHGEF2-TrkA、CHTOP-TrkA、PPL-TrkA、PLEKHA6-TrkA、PEAR1-TrkA、MRPL24-TrkA、MDM4-TrkA、LRRK71-TrkA、GRIPAP1-TrkA、EPS15-TrkA、DYNC2H1-TrkA、CEL-TrkA、EPHB2-TrkA、TGF-TrkA、NACC2-TrkB、QKI-TrkB、AFAP1-TrkB、PAN3-TrkB、SQSTM1-TrkB、TRIM24-TrkB、VCL-TrkB、AGBL4-TrkB、DAB2IP-TrkB、ETV6-TrkC、BTBD1-TrkC、LYN-TrkC、RBPM5-TrkC、EML4-TrkC、HOMER2-TrkC、TFG-TrkC、FAT1-TrkC、およびTEL-TrkCからなる群から選択される、請求項31に記載の液体製剤。

【請求項 33】

NTRK遺伝子、Trkタンパク質、またはその発現もしくは活性の前記調節不全が、前記遺伝子の1つまたは複数の点変異である、請求項30に記載の液体製剤。

【請求項 34】

前記NTRK1遺伝子の前記1つまたは複数の点変異が、アミノ酸置換：R33W、A336E、A337T、R324Q、R324W、V420M、R444Q、R444W、G517R、G517V、K538A、R649W、R649L、R682S、V683G、R702C、およびC1879Tのうちの1つまたは複数を有するTrkAタンパク質の翻訳をもたらす、請求項33に記載の液体製剤。

【請求項 35】

前記NTRK遺伝子の前記1つまたは複数の点変異が、アミノ酸置換：A13T、E142K、R136H、V619M、F663L、G639R、G709C、G709S、およびG709Sのうちの1つまたは複数を有するTrkBタンパク質の翻訳をもたらす、請求項33に記載の液体製剤。

【請求項 36】

前記NTRK遺伝子の前記1つまたは複数の点変異が、アミノ酸置換：V603M、F617L、G623R、G696C、G696A、およびG696Sのうちの1つまたは複数を有するTrkCタンパク質の翻訳をもたらす、請求項33に記載の液体製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 5】

参考文献：

【表1】

1. Wiesner et al., *Nature Comm.* 5:3116, 2014.
2. Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.
3. Greco et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 28:321, 2010.
4. Kim et al., *PloS ONE* 9(3):e91940, 2014.
5. Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.
6. Fernandez-Cuesta et al., “Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets,” AACR Annual Meeting 2014, Abstract, April 2014.
7. Stransky et al., *Nature Comm.* 5:4846, 2014.
8. Ross et al., *Oncologist* 19:235-242, 2014.
9. Doebele et al., *J. Clin. Oncol.* 32:5s, 2014.
10. Jones et al., *Nature Genetics* 45:927-932, 2013.
11. Wu et al., *Nature Genetics* 46:444-450, 2014.
12. WO 2013/059740
13. Zheng et al., “Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing,” *Nature Med.*, published online on November 10, 2014.
14. Caria et al., *Cancer Genet. Cytogenet.* 203:21-29, 2010.
15. Frattini et al., *Nature Genet.* 45:1141-1149, 2013.
16. Martin-Zanca et al., *Nature* 319:743, 1986.
17. Meyer et al., *Leukemia* 21: 2171–2180, 2007.
18. Reuther et al., *Mol. Cell. Biol.* 20:8655-8666, 2000.
19. Marchetti et al., *Human Mutation* 29(5):609-616, 2008.
20. Tacconelli et al., *Cancer Cell* 6:347, 2004.
21. Walch et al., *Clin. Exp. Metastasis* 17: 307–314, 1999.
22. Papatsoris et al., *Expert Opin. Invest. Drugs* 16(3):303-309, 2007.
23. Van Noesel et al., *Gene* 325: 1-15, 2004.
24. Zhang et al., *Oncology Reports* 14: 161-171, 2005.

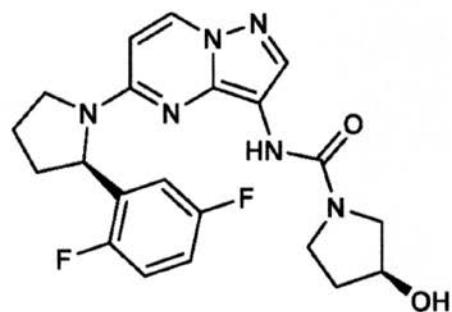
【表2】

25. Truzzi et al., *J. Invest. Dermatol.* 128(8):2031, 2008.
26. Kolokythas et al., *J. Oral Maxillofacial Surgery* 68(6):1290-1295, 2010.
27. Ni et al., *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13:1511, 2012.

本発明は以下の態様を含みうる。

[1] 可溶化剤と、式(I)：

【化1-1】



(I)

を有する(S)-N-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせとを含む、液体製剤。

[2] 式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、約0.5重量%～約7重量%の量で存在する、上記[1]に記載の液体製剤。

[3] 式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、約1.5重量%～約2.5重量%の量で存在する、上記[1]または[2]に記載の液体製剤。

[4] 式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、前記液体製剤中で、約5mg/ml～約50mg/mlの濃度を有する、上記[1]～[3]のいずれかに記載の液体製剤。

[5] 式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、前記液体製剤中で、約15mg/ml～約35mg/mlの濃度を有する、上記[1]～[4]のいずれかに記載の液体製剤。

[6] 式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、前記液体製剤中で、約20mg/mlの濃度を有する、上記[1]～[5]のいずれかに記載の液体製剤。

[7] 前記可溶化剤が、シクロデキストリン、グリコール、グリセロール、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、上記[1]～[6]のいずれかに記載の液体製剤。

[8] 前記可溶化剤が、シクロデキストリンを含む、上記[1]～[7]のいずれかに記載の液体製剤。

[9] 前記可溶化剤が、-シクロデキストリン誘導体、-シクロデキストリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、上記[1]～[8]のいずれかに記載の液体製剤。

[10] 前記可溶化剤が、ヒドロキシアルキル - - - シクロデキストリンを含む、上記[1]～[9]のいずれかに記載の液体製剤。

[11] 前記可溶化剤が、ヒドロキシアルキル - - - シクロデキストリン、スルホアルキルエーテル - - - シクロデキストリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される - - シクロデキストリンを含む、上記[1]～[10]のいずれかに記載の液体製剤。

[12] 前記可溶化剤が、ヒドロキシプロピル - - - シクロデキストリンを含む、上記[1]～[11]のいずれかに記載の液体製剤。

[13] 前記可溶化剤が、約5重量%～約35重量%の量で存在する、上記[1]～[12]のいずれかに記載の液体製剤。

[14] 前記可溶化剤が、約13重量%～約17重量%の量で存在する、上記[1]～[13]のいずれかに記載の液体製剤。

[15] 塩基をさらに含む、上記[1]～[14]のいずれかに記載の液体製剤。

[16] 前記塩基が、クエン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、炭酸塩、または水酸化物のうちの少なくとも1種を含む、上記[15]に記載の液体製剤。

[17] 前記塩基が、乳酸リチウム、乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸カルシウム、リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、マレイン酸リチウム、マレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム、マレイン酸カルシウム、酒石酸リチウム、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム、酒石酸カルシウム、コハク酸リチウム、コハク酸ナトリウム、コハク酸カリウム、コハク酸カルシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、重炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化カルシウムのうちの少なくとも1種を含む、上記[15]に記載の液体製剤。

[18] 前記塩基がクエン酸塩である、上記[15]に記載の液体製剤。

[19] 前記クエン酸塩が、クエン酸リチウム一水和物、クエン酸ナトリウム一水和物、クエン酸カリウム一水和物、クエン酸カルシウム一水和物、クエン酸リチウム二水和物、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸カリウム二水和物、クエン酸カルシウム二水和物、クエン酸リチウム三水和物、クエン酸ナトリウム三水和物、クエン酸カリウム三水和物、クエン酸カルシウム三水和物、クエン酸リチウム四水和物、クエン酸ナトリウム四水和物、クエン酸カリウム四水和物、クエン酸カルシウム四水和物、クエン酸リチウム五水和物、クエン酸ナトリウム五水和物、クエン酸カリウム五水和物、クエン酸カルシウム五水和物、クエン酸リチウム六水和物、クエン酸ナトリウム六水和物、クエン酸カリウム六水和物、クエン酸カルシウム六水和物、クエン酸リチウム七水和物、クエン酸ナトリウム七水和物、クエン酸カリウム七水和物、クエン酸カルシウム七水和物のうちの少なくとも1種を含む、上記[18]に記載の液体製剤。

[20] 前記塩基が、クエン酸ナトリウム一水和物、クエン酸カリウム一水和物、クエン酸カルシウム一水和物、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸カリウム二水和物、クエン酸カルシウム二水和物、クエン酸ナトリウム三水和物、クエン酸カリウム三水和物、クエン酸カルシウム三水和物、クエン酸ナトリウム四水和物、クエン酸カリウム四水和物、クエン酸カルシウム四水和物、クエン酸ナトリウム五水和物、クエン酸カリウム五水和物、クエン酸カルシウム五水和物、クエン酸ナトリウム六水和物、クエン酸カリウム六水和物、クエン酸カルシウム六水和物、クエン酸ナトリウム七水和物、クエン酸カリウム七水和物、またはクエン酸カルシウム七水和物のうちの少なくとも1種を含む、上記[18]に記載の液体製剤。

[21] 前記塩基がクエン酸ナトリウム二水和物を含む、上記[15]に記載の液体製剤。

[22] 前記塩基が、約0.1重量%～約5重量%の量で存在する、上記[15]～[21]のいずれかに記載の液体製剤。

[23] 約2～約7のpHを有する、上記[1]～[22]のいずれかに記載の液体製剤。

[24] 約3～約4のpHを有する、上記[1]～[23]のいずれかに記載の液体製剤。

[25] 約3.5のpHを有する、上記[1]～[24]のいずれかに記載の液体製剤。

[26] 甘味料をさらに含む、上記[1]～[25]のいずれかに記載の液体製剤。

[27] 前記甘味料が糖を含む、上記[26]に記載の液体製剤。

[28] 前記糖がショ糖を含む、上記[27]に記載の液体製剤。

[29] 前記甘味料が高甘味度甘味料を含む、上記[26]に記載の液体製剤。

[30] 前記高甘味度甘味料がスクラロースを含む、上記[29]に記載の液体製剤。

[31] 前記甘味料が、約30重量%～約70重量%の量で存在する、上記[26]～[30]のいずれかに記載の液体製剤。

[32] 前記甘味料が、約45重量%～約55重量%の量で存在する、上記[26]～[30]のいずれかに記載の液体製剤。

[33] 苦味マスキング剤をさらに含む、上記[1]～[32]のいずれかに記載の液体製剤。

[34] 前記苦味マスキング剤が、約0.01重量%～約2重量%の量で存在する、上記[33]に記載の液体製剤。

[35] 前記苦味マスキング剤が、約0.2重量%～約0.5重量%の量で存在する、上記[33]または[34]に記載の液体製剤。

[36] 香味料をさらに含む、上記[1]～[35]のいずれかに記載の液体製剤。

[37] 前記香味料が、天然香味料、天然果実香味料、人工香味料、人工果実香味料、またはフレーバー強化剤のうちの少なくとも1種を含む、上記[36]に記載の液体製剤。

[38] 前記香味料が、約0.01重量%～約2重量%の量で存在する、上記[36]または[37]に記載の液体製剤。

[39] 前記香味料が、約0.01重量%～約0.1重量%の量で存在する、上記[36]～[38]のいずれかに記載の液体製剤。

[40] 着色料をさらに含む、上記[1]～[39]のいずれかに記載の液体製剤。

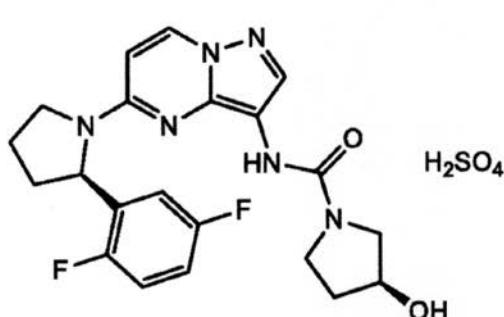
[41] 前記式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩から調製される、上記[1]～[40]のいずれかに記載の液体製剤。

[42] 前記式(I)の化合物の硫酸水素塩から調製される、上記[1]～[40]のいずれかに記載の液体製剤。

[43] 式(I)の化合物の結晶形から調製される、上記[1]～[42]のいずれかに記載の液体製剤。

[44] 前記結晶形が、下記式(I-HS)：

【化1-2】

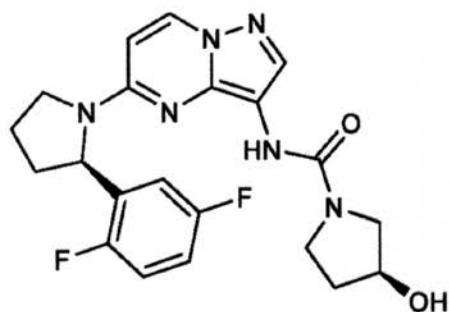


I-HS

を有する、上記 [4 3] に記載の液体製剤。

[4 5] 式 (I) :

【化 1 - 3 】



(I)

を有する (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ、可溶化剤、および塩基を含む液体製剤であって、

約 2 . 5 ~ 約 5 . 5 の pH を有し、

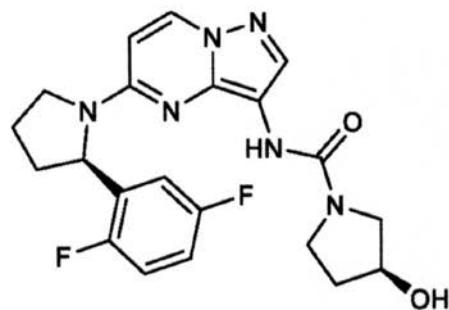
式 (I) の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約 15 mg / mL ~ 約 35 mg / mL の濃度を有する、液体製剤。

[4 6] 約 3 ~ 約 4 の pH を有する、上記 [4 5] に記載の液体製剤。

[4 7] 前記塩基がクエン酸ナトリウム二水和物を含む、上記 [4 5] または上記 [4 6] に記載の液体製剤。

[4 8] 式 (I) :

【化 1 - 4 】



(I)

を有する (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；可溶化剤；

塩基；

甘味剤；

苦味マスキング剤；および

香味料

を含む液体製剤であって、

約 3 ~ 約 4 の pH を有し、

式 (I) の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製

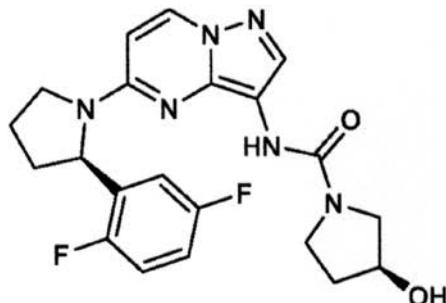
剤中で、約 1.5 mg / mL ~ 約 3.5 mg / mL の濃度を有する、液体製剤。

[49] 前記塩基が、クエン酸ナトリウム二水和物を含む、上記[48]に記載の液体製剤。

[50] 前記甘味料が、ショ糖を含む、上記[48]または[49]に記載の液体製剤。

[51] 式(I)：

【化1-5】



(I)

を有する(S)-N-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；
約 5 重量% ~ 約 35 重量% の量で存在する可溶化剤；

約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% の量で存在する塩基

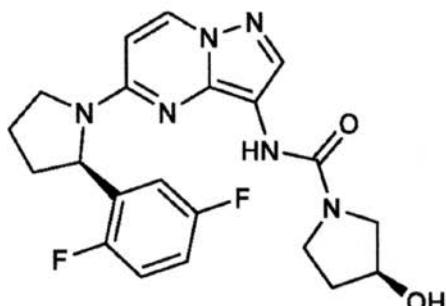
を含む液体製剤であって、

約 2.5 ~ 約 5.5 の pH を有し、

式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約 20 mg / mL ~ 約 30 mg / mL の濃度を有する、液体製剤。

[52] 式(I)：

【化1-6】



(I)

を有する(S)-N-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；
約 5 重量% ~ 約 35 重量% の量で存在する可溶化剤；

約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% の量で存在する塩基；

約 30 重量% ~ 約 70 重量% の量で存在する甘味料；

約 0.2 重量% ~ 約 0.5 重量% の量で存在する苦味マスキング剤；および

約 0.01 重量% ~ 約 2 重量% の量で存在する香味料

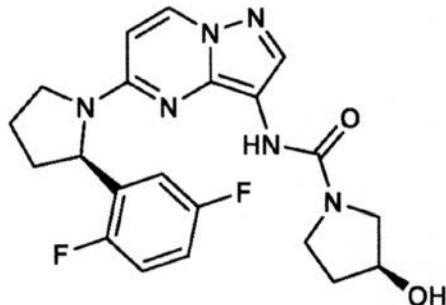
を含む液体製剤であって、

約2.5～約5.5のpHを有し、

式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約20mg/mL～約30mg/mLの濃度を有する、液体製剤。

[53]式(I)：

【化1-7】



(I)

を有する(S)-N-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロ

リジン-1-カルボキサミド、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせ；

約5重量%～約35重量%の量で存在する可溶化剤；

約0.1重量%～約5重量%の量で存在するクエン酸ナトリウム二水和物を含む塩基；

約30重量%～約70重量%の量で存在するショ糖を含む甘味料；

約0.2重量%～約0.5重量%の量で存在する苦味マスキング剤；および

約0.01重量%～約2重量%の量で存在する香味料

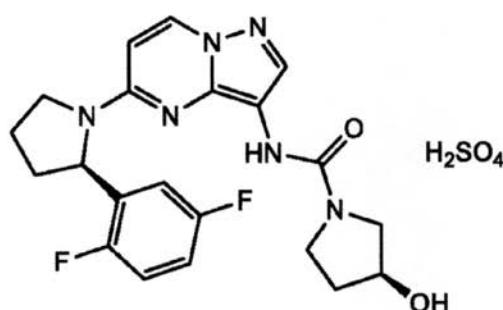
を含む液体製剤であって、

約3～約4のpHを有し、

式(I)の化合物、薬学的に許容可能なその塩、またはこれらの組み合わせが、液体製剤中で、約20mg/mL～約30mg/mLの濃度を有する、液体製剤。

[54]下記式(I-HS)：

【化1-8】



I-HS

を有する式(I)の化合物の結晶形から調製される、上記[51～53のいずれかに記載の液体製剤。

[55]前記結晶形が、18.4±0.2、20.7±0.2、23.1±0.2、および24.0±0.2の位置にXRPD回折ピーク(2度)を有することを特徴とする、上記[54]に記載の液体製剤。

[56]前記結晶形が、10.7±0.2、18.4±0.2、20.7±0.2、

3. 1 ± 0.2、および 24.0 ± 0.2 の位置に XRPD 回折ピーク (2 度) を有することを特徴とする、上記 [54] に記載の液体製剤。

[57] 前記結晶形が、10.7 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.5 ± 0.2、23.1 ± 0.2、および 24.0 ± 0.2 の位置に XRPD 回折ピーク (2 度) を有することを特徴とする、上記 [54] に記載の液体製剤。

[58] 前記結晶形が、10.7 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.5 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.5 ± 0.2、22.1 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.4 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.5 ± 0.2、27.6 ± 0.2、28.2 ± 0.2、28.7 ± 0.2、30.8 ± 0.2、および 38.5 ± 0.2 の位置に XRPD 回折ピーク (2 度) を有することを特徴とする、上記 [54] に記載の液体製剤。

[59] 必要としている患者において癌を処置する方法であって、
(a) 処置を必要としている嚥下障害を有する患者を特定する工程；および
(b) 上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で前記患者に投与する工程を含む、方法。

[60] 必要としている患者において癌を処置する方法であって、
(a) 処置を必要としている嚥下障害を有する患者を特定する工程；
(b) 前記癌が、Trk キナーゼにより媒介されているかどうかを判定する工程；および
(c) 前記癌が、Trk キナーゼにより媒介されていると判定される場合、上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で前記患者に投与する工程を含む、方法。

[61] 必要としている患者において癌を処置する方法であって、上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で前記患者に投与する工程を含む、方法。

[62] 前記癌が、頭頸部癌、喉頭癌、食道癌、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、上記 [61] に記載の方法。

[63] 前記患者が、乳幼児、子供、青年、または高齢患者である、上記 [61] または [62] に記載の方法。

[64] 必要としている対象において癌を処置するための方法であって、
(a) 前記癌が、Trk キナーゼの過剰発現、活性化、増幅、および変異のうちの 1 つまたは複数に関連しているかどうかを判定する工程；ならびに
(b) 前記癌が、Trk キナーゼの過剰発現、活性化、増幅および変異の 1 つまたは複数に関連すると判定される場合、上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で前記対象に投与する工程を含む、方法。

[65] 必要としている対象において癌を処置するための方法であって、
(a) 前記癌が、Trk キナーゼにより媒介されているかどうかを判定する工程；および
(b) 前記癌が、Trk キナーゼにより媒介されていると判定される場合、上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で前記対象に投与する工程を含む、方法。

[66] 対象を処置する方法であって、
(a) 前記対象から得た試料でアッセイを実施し、前記対象が NTRK 遺伝子、Trk タンパク質、またはその発現もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを判定する工程；および
(b) NTRK 遺伝子、Trk タンパク質、またはその発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると判定された対象に、上記 [1] ~ [58] のいずれかに記載の液体製剤を治療有効量で投与する工程

を含む、方法。

[6 7] N T R K 遺伝子、Trk タンパク質、またはその発現もしくはレベルの前記調節不全が、Trk 融合タンパク質の翻訳をもたらす染色体翻訳である、上記 [6 6] に記載の方法。

[6 8] 前記 Trk 融合タンパク質が、TP53-TrkA、LMNA-TrkA、CD74-TrkA、TFG-TrkA、TPM3-TrkA、NFASC-TrkA、BCAN-TrkA、MPRIP-TrkA、TPR-TrkA、RFWD2-TrkA、IRF2BP2-TrkA、SQSTM1-TrkA、SSBP2-TrkA、RABGAP1L-TrkA、C18orf8-TrkA、RNF213-TrkA、TBC1D22A-TrkA、C20orf112-TrkA、DNER-TrkA、ARHGEF2-TrkA、CHTOP-TrkA、PPL-TrkA、PLEKHA6-TrkA、PEAR1-TrkA、MRPL24-TrkA、MDM4-TrkA、LRRK71-TrkA、GRIPAP1-TrkA、EPS15-TrkA、DYNCTH1-TrkA、CEL-TrkA、EPHB2-TrkA、TGF-TrkA、NACC2-TrkB、QK1-TrkB、AFAP1-TrkB、PAN3-TrkB、SQSTM1-TrkB、TRIM24-TrkB、VCL-TrkB、AGBL4-TrkB、DAB2IP-TrkB、ETV6-TrkC、BTBD1-TrkC、LYN-TrkC、RBPM5-TrkC、EML4-TrkC、HOMER2-TrkC、TFG-TrkC、FAT1-TrkC、およびTEL-TrkC からなる群から選択される、上記 [6 7] に記載の方法。

[6 9] N T R K 遺伝子、Trk タンパク質、またはその発現もしくは活性の前記調節不全が、前記遺伝子の 1 つまたは複数の点変異である、上記 [6 6] に記載の方法。

[7 0] 前記 N T R K 遺伝子が、N T R K 1 遺伝子であり、前記 N T R K 1 遺伝子の前記 1 つまたは複数の点変異が、アミノ酸位置：33、336、337、324、420、444、517、538、649、682、683、702、および 1879 のうちの 1 つまたは複数に置換を有する TrkA タンパク質の翻訳をもたらす、上記 [6 9] に記載の方法。

[7 1] 前記 N T R K 1 遺伝子の前記 1 つまたは複数の点変異が、アミノ酸置換：R33W、A336E、A337T、R324Q、R324W、V420M、R444Q、R444W、G517R、G517V、K538A、R649W、R649L、R682S、V683G、R702C、および C1879T のうちの 1 つまたは複数を有する TrkA タンパク質の翻訳をもたらす、上記 [6 9] に記載の方法。