

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-545496

(P2024-545496A)

(43)公表日 令和6年12月9日(2024.12.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	4 C 2 0 6
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全114頁) 最終頁に続く

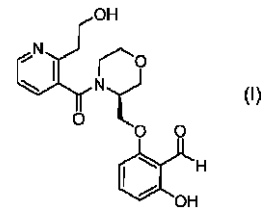
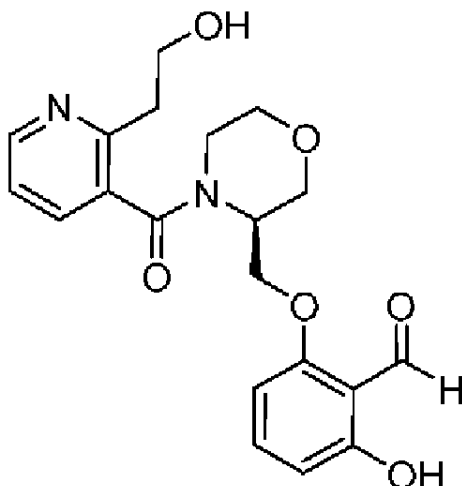
(21)出願番号	特願2024-533948(P2024-533948)	(71)出願人	515252271
(86)(22)出願日	令和4年12月9日(2022.12.9)		グローバル ブラッド セラピューティク
(85)翻訳文提出日	令和6年7月12日(2024.7.12)		ス インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/052411		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニ
(87)国際公開番号	WO2023/107697		ア州サウス・サンフランシスコ、オイス
(87)国際公開日	令和5年6月15日(2023.6.15)		ター・ポイント・ブルバード 1 8 1 番
(31)優先権主張番号	63/288,377	(74)代理人	100133927
(32)優先日	令和3年12月10日(2021.12.10)		弁理士 四本 能尚
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100174447
			弁理士 龍田 美幸
(31)優先権主張番号	63/421,524	(74)代理人	100185960
(32)優先日	令和4年11月1日(2022.11.1)		弁理士 池田 理愛
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アリー ーン パース
			アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル
(31)優先権主張番号	63/429,376		ニア州 サウス・サンフランシスコ、オ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘモグロビンのモジュレーターを投与する方法

(57)【要約】

本明細書では、ある特定の投薬レジメンに従って、ヘモグロビンのモジュレーターである化合物 I を投与することを含む、鎌状赤血球症を処置するための方法が提供される。

【化 1】

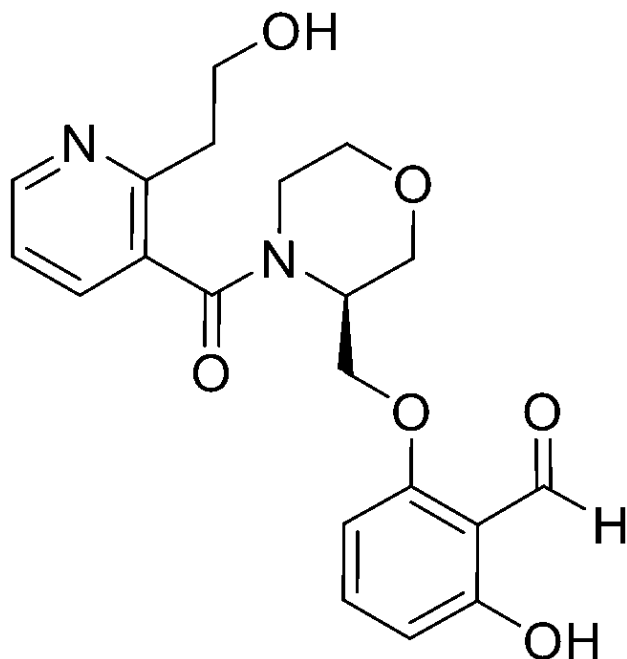


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、  
第 1 の用量の式

## 【化 1】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、ま  
たは 7 日間投与し、

30

その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与すること  
を含み、

第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 60% のヘモグロ  
ビン占有率をもたらす、方法。

## 【請求項 2】

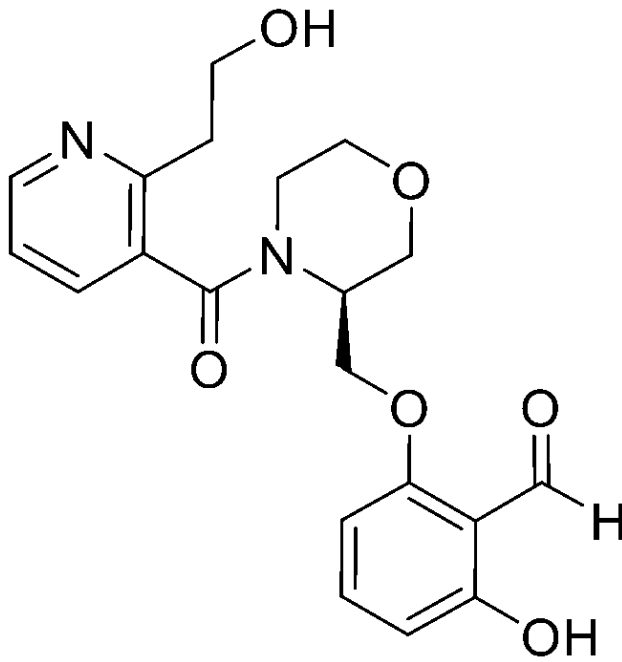
第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 30% ~ 約 50% のヘモグ  
ロビン占有率をもたらす、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、  
1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 1600 mg の第 1 の用量の式

40

【化 2】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

30

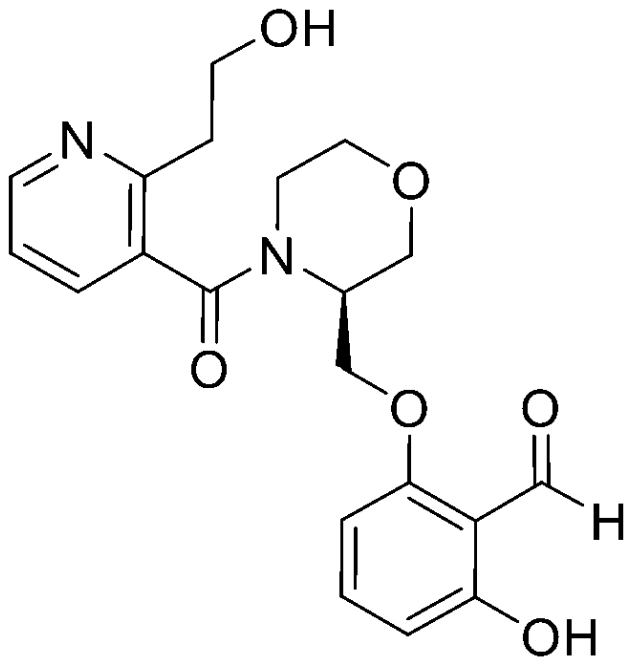
【請求項 4】

対象に、1 日当たり約 300 mg ~ 1 日当たり約 1500 mg の第 1 の用量の式

40

50

【化 3】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、請求項 3 に記載の方法。

30

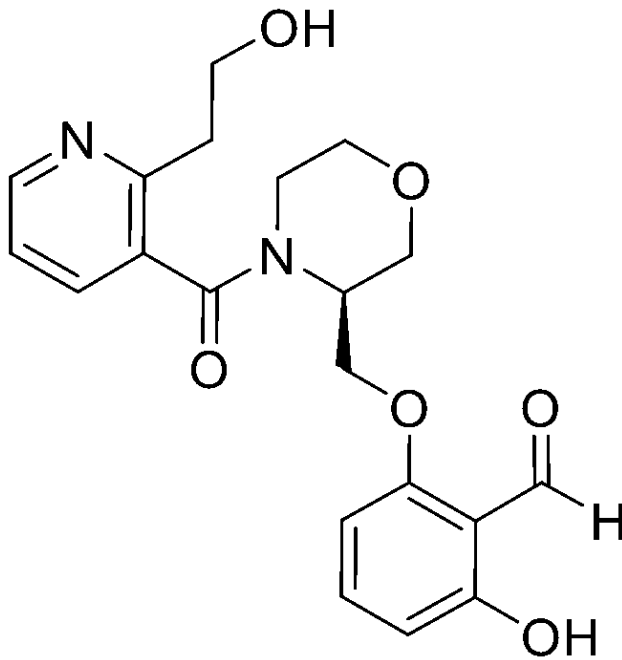
【請求項 5】

対象に、1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 900 mg の第 1 の用量の式

40

50

【化 4】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 6】

第 1 の用量が、1 日、2 日、3 日、または 4 日間投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

第 1 の用量が、1 日、2 日、または 3 日間投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

第 1 の用量が、4 日間投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

第 1 の用量が、3 日間投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

第 1 の用量が、2 日間投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

第 1 の用量が、1 日投与される、1 日当たり約 600 mg の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、続いて 1 日または 2 日間投与される、1 日当たり約 500 mg の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

第 1 の用量が、1 日投与される、1 日当たり約 700 mg の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、

50

続いて1日または2日間投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

第1の用量が、

1日のための、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日または2日間投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて、1日、2日、3日、または4日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日または2日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

、  
続いて1日または2日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日または2日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるそ

10

20

30

40

50

の塩

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 9 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日、2 日、または 3 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または  
薬学的に許容されるその塩

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるそ  
の塩

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 1 0 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 9 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるそ  
の塩

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるそ  
の塩

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

第 2 の用量が、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 2 5 0 m g の化合物 I または薬学  
的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

第 2 の用量が、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 1 5 0 m g の化合物 I または薬学  
的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

第 2 の用量が、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 1 0 0 m g の化合物 I または薬学  
的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

第 2 の用量が、1 日当たり約 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であ  
る、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

第 2 の用量が、1 日当たり約 1 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩で  
ある、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

第 2 の用量が、1 日当たり約 1 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩で  
ある、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

第 2 の用量が、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩で  
ある、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

第 2 の用量が、1 日当たり約 2 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩で

10

20

30

40

50

ある、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1 日当たり約 2 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1 日当たり約 1 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 5】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1 日当たり約 1 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1 日当たり約 1 2 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 3 7】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1 日当たり約 1 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 3 8】

第 1 の用量が、

1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

50

の塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項40】

第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項41】

第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項42】

第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項43】

第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 4 4】

第 1 の用量が、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 1 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 4 5】

第 1 の用量が、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

第 1 の用量が、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 4 7】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 2 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 4 8】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 5 0】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 2 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 4 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 0 0

50



m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 2 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 1 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、1 日 1 回 ( Q D ) 投与される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、1 日 2 回 ( B I D ) 投与される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、1 日 3 回 ( T I D ) 投与される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、1 日 4 回 ( Q I D ) 投与される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、6 時間ごとに ( Q 4 H ) 投与される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 2 0 0 m g が 1 日 2 回 ( B I D ) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当た

10

20

30

40

50



り約 125 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 84】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 300 mg が 1 日 2 回 (B I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 300 mg が 1 日 2 回 (B I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 75 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 86】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 300 mg が 1 日 2 回 (B I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 50 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 88】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 175 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 150 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 90】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 125 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 92】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 75 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 200 mg が 1 日 3 回 (T I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当

50

り約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項94】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項95】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項96】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項97】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項98】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項99】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項100】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項101】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと（Q6H）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項102】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと（Q6H）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項103】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと（Q6H）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当

50

たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項104】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項105】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項106】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項107】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項108】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項109】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項110】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項111】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項112】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり

50

り約 75 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 114】

第 1 の用量が、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、約 400 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 50 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 115】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、4 日間投与される、請求項 47 ~ 114 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 116】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、5 日間投与される、請求項 47 ~ 114 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 117】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、6 日間投与される、請求項 47 ~ 114 のいずれか一項に記載の方法。

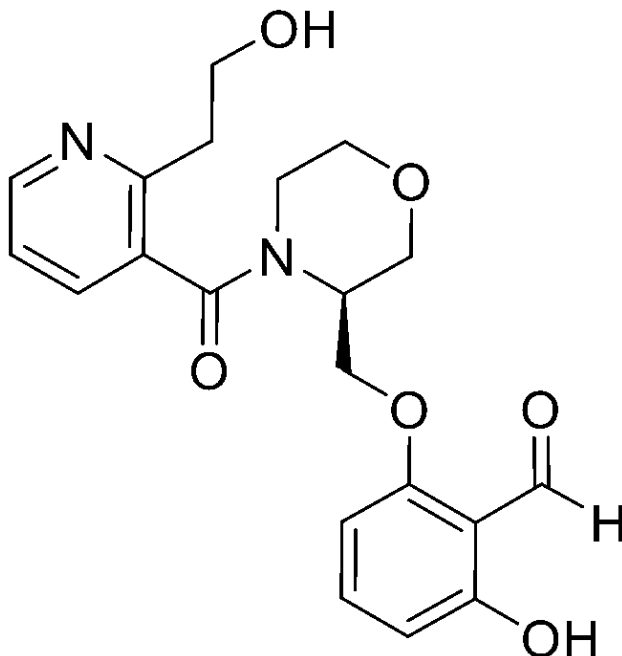
【請求項 118】

第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、7 日間投与される、請求項 47 ~ 114 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 119】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 200 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の式

【化 5】



## 化合物 I

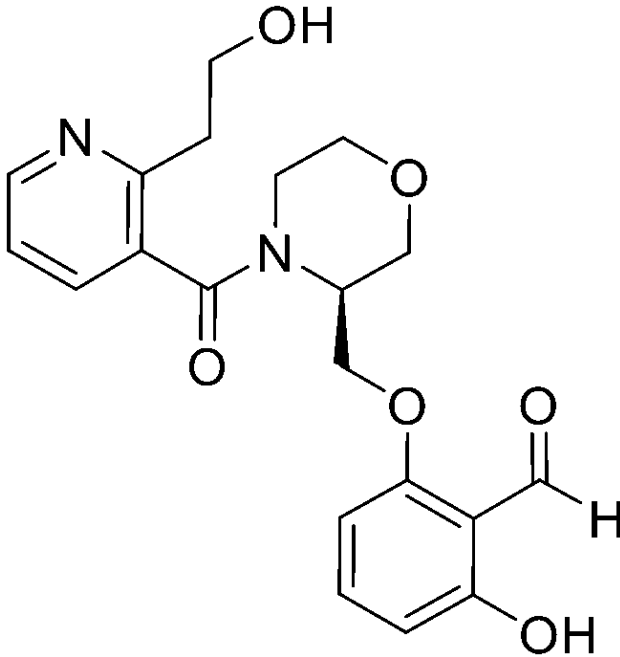
の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

を投与することを含む方法。

【請求項 1 2 0】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 3 0 0 m g が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の式

【化 6】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり 1 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

を投与することを含む方法。

【請求項 1 2 1】

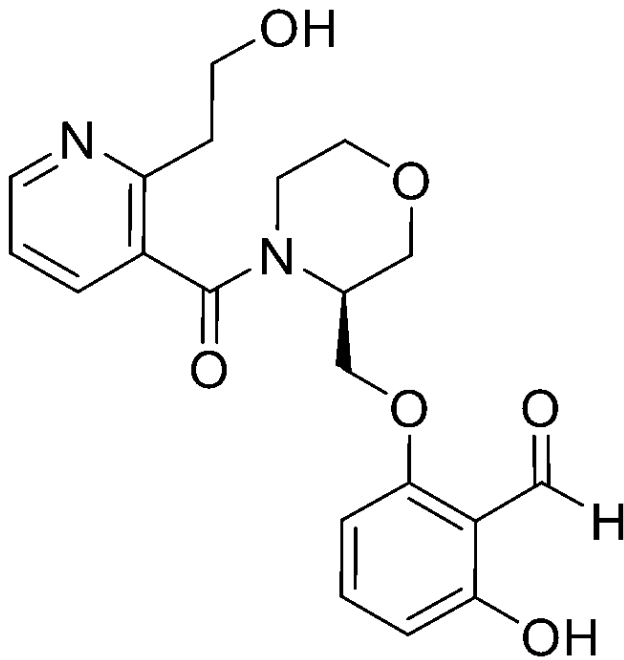
それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 4 0 0 m g が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の式

30

40

50

【化 7】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩

を投与することを含む方法。

【請求項 1 2 2】

30

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 1 週間投与される、請求項 1 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 10 週間投与される、請求項 1 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 50 週間投与される、請求項 1 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 1 年間投与される、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 2 6】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 5 年間投与される、請求項 1 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、対象の生涯にわたって投与される、請求項 1 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、1 日 1 回 ( Q D ) 投与される、請求項 1 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 1 2 9】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、医薬組成物として投与される、請求項 1 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3 0】

化合物 I が、医薬組成物として投与される、請求項 1 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3 1】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩が、経口的に投与される、請求項 1 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3 2】

化合物 I が、回折計で Cu - K 放射線を使用して決定される、以下のピーク：18.3°、23.4°、および 26.1°  $2 \pm 0.2^\circ$  を含む X 線粉末回折によって特徴付けられる結晶形態（化合物 I の形態 I）である、請求項 1 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 1 3 3】

ディフラクトグラムが、10.8° または 17.3°  $2 \pm 0.2^\circ$  における 1 つまたは複数のピークをさらに含む、請求項 1 3 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 4】

結晶形態が、約 1 1 1（開始温度）における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 1 3 2 または 1 3 3 に記載の方法。

20

## 【請求項 1 3 5】

追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3 6】

追加の治療剤が、ヒドロキシウレアである、請求項 1 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 7】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第 1 の用量（または負荷用量）の化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与完了の約 8 時間 ~ 約 2 4 時間後に約 2 5 % ~ 約 6 0 % に達する、請求項 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 1 3 8】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第 1 の用量（または負荷用量）の化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与完了の約 8 時間 ~ 約 1 2 時間後に約 2 5 % ~ 約 6 0 % に達する、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 9】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第 2 の用量（または維持用量）の化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与前に約 2 5 % ~ 約 6 0 % に達する、請求項 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 1 4 0】

化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与が、約 5 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 約 8 0 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の化合物 I の血中濃度をもたらす、請求項 1 ~ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 4 1】

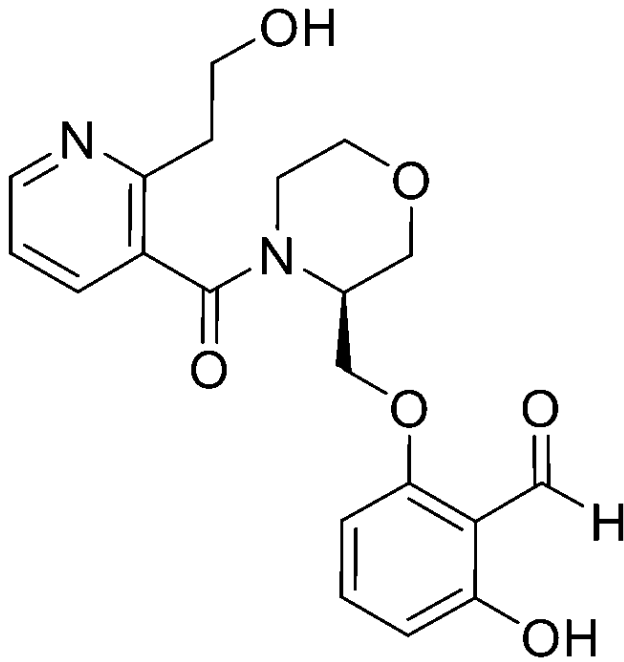
化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与が、約 3 0 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 約 4 7 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の化合物 I の血中濃度をもたらす、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 2】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

50

【化 8】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、請求項 1 ~ 141 のいずれか一項に記載の方法である、化合物。

【請求項 143】

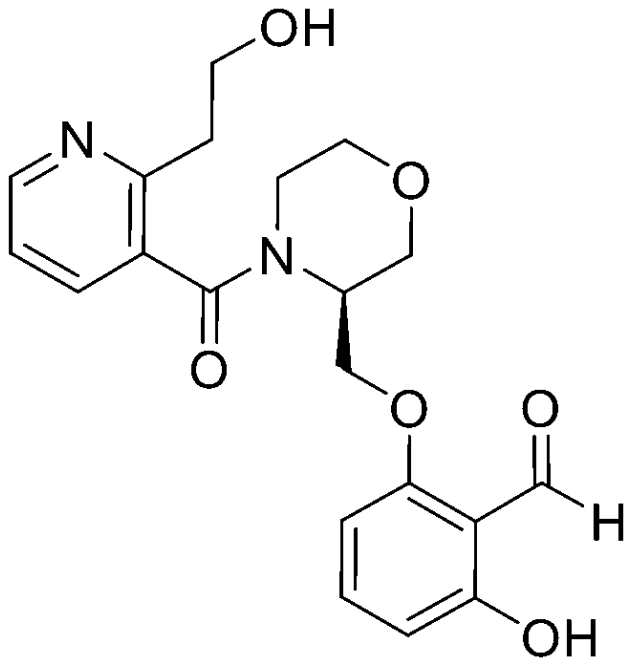
それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

30

40

50

【化 9】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、化合物。

30

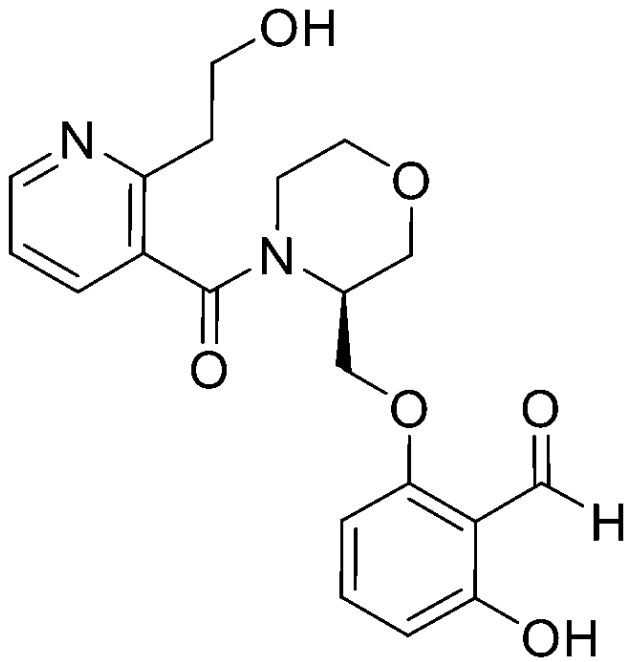
【請求項 144】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

40

50

【化 1 0】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物。

30

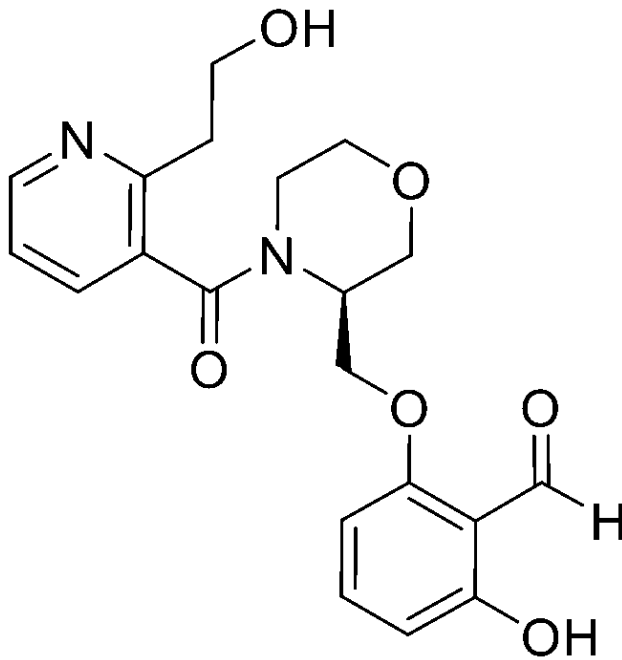
【請求項 145】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

40

50

【化 1 1】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 200 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物。

30

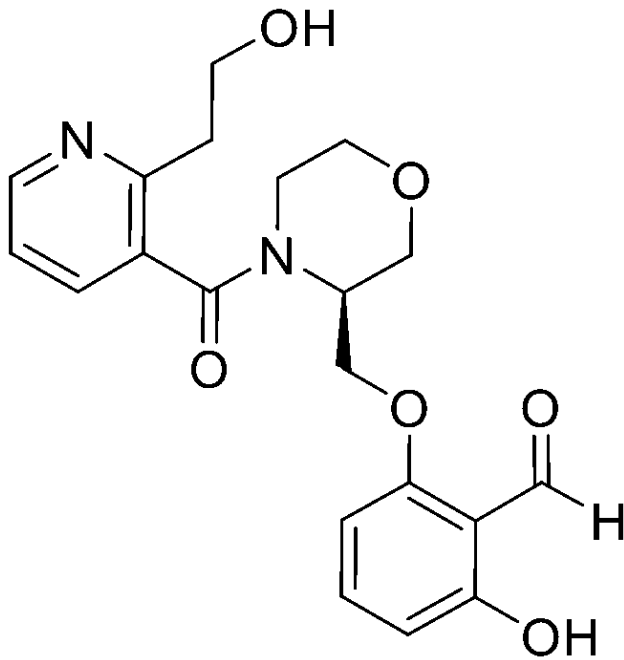
【請求項 1 4 6】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

40

50

【化 1 2】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 300 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり 150 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物。

30

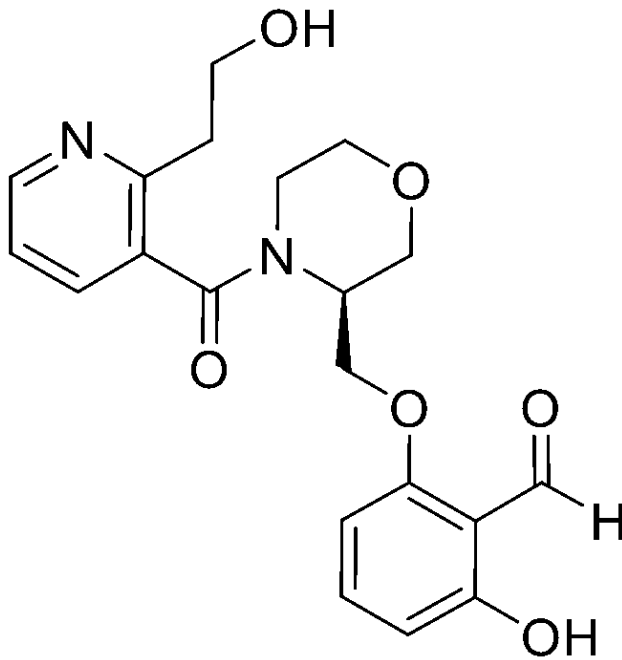
【請求項 1 4 7】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

40

50

【化 1 3】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 400 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、

その後続いて、1 日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物。

30

【請求項 148】

第 1 の用量および第 2 の用量の化合物 I の投与が、化合物 I による約 30% ~ 約 50% のヘモグロビン占有率をもたらす、請求項 143 に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項 149】

方法が、対象に、1 日当たり約 300 mg ~ 1 日当たり約 1500 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、請求項 143、144、および 148 のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

40

【請求項 150】

方法が、対象に、1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 900 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、請求項 143、144、および 148 のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項 151】

第 2 の用量が、1 日当たり約 25 mg、1 日当たり 50 mg、1 日当たり 100 mg、

50

1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり200mg、または1日当たり250mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項143、144、および148～150のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項152】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

10

【請求項153】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

20

【請求項154】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項155】

第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回(TID)、1日4回(QID)、または6時間ごとに(Q4H)投与される、請求項143、144、および148～154のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

30

【請求項156】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

40

【請求項157】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項158】

50

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回（TID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項159】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回（QID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

10

【請求項160】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと（Q6H）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

20

【請求項161】

第1の用量が、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回（BID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、請求項143、144、および148～151のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

30

【請求項162】

第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、4日間投与される、請求項143～161のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項163】

第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1週間、少なくとも10週間、または少なくとも50週間投与される、請求項143～162のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項164】

第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1年間、少なくとも5年間、または少なくとも10年間投与される、請求項143～163のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

40

【請求項165】

第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、対象の生涯にわたって投与される、請求項143～164のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

【請求項166】

第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、1日1回（QD）投与される、請求項143～165のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

50

## 【請求項 167】

第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、医薬組成物として投与される、請求項143～166のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 168】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が、経口的に投与される、請求項143～167のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 169】

化合物Iが、回折計でCu-K $\alpha$ 放射線を使用して決定される、以下のピーク：18.3°、23.4°、および26.1°  $2\theta \pm 0.2^\circ$  を含むX線粉末回折によって特徴付けられる結晶形態（化合物Iの形態I）である、請求項143～168のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

10

## 【請求項 170】

ディフラクトグラムが、10.8°または17.3°  $2\theta \pm 0.2^\circ$  における1つまたは複数のピークをさらに含む、請求項169に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 171】

結晶形態が、約111（開始温度）における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項169または170に記載の処置する方法において使用するための化合物。

20

## 【請求項 172】

追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項143～171のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 173】

追加の治療剤が、ヒドロキシウレアである、請求項172に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 174】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約60%に達する、請求項143～173のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

30

## 【請求項 175】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約12時間後に約25%～約60%に達する、請求項143～174のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 176】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントが、第2の用量（または維持用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与前に約25%～約60%に達する、請求項143～175のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

40

## 【請求項 177】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与が、約50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の化合物Iの血中濃度をもたらす、請求項143～176のいずれか一項に記載の処置する方法において使用するための化合物。

## 【請求項 178】

化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与が、約300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約475  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の化合物Iの血中濃度をもたらす、請求項177に記載の処置する方法において

50

使用するための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条(e)の下で、2021年12月10日出願の米国仮出願第63/288,377号、2022年11月1日出願の米国仮出願第63/421,524号、および2022年12月1日出願の米国仮出願第63/429,376号の利益を主張するものであり、それぞれの出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本開示は、鎌状赤血球症を処置するための方法であって、ヘモグロビンのモジュレーターである化合物I、(S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド、または薬学的に許容されるその塩を、ある特定の投薬レジメンに従って投与することを含む方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

鎌状赤血球症(SCD)は、特にアフリカ系および地中海系の人々に見出される赤血球の障害である。SCDの基礎は、ヘモグロビンA(HbA)の一般的なペプチド配列に対して点突然変異を含有している鎌状ヘモグロビン(HbS)に見出される。

20

【0004】

ヘモグロビン(Hb)は、肺から体中の種々の組織および臓器に酸素分子を輸送する。ヘモグロビンは、構造変化により酸素に結合したり、酸素を放出したりする。鎌状ヘモグロビン(HbS)は、グルタミン酸がバリンで置き換えられている点突然変異を含有しており、それにより、低酸素状態下ではHbSが重合しやすくなって、HbS含有赤血球(RBC)にそれらの特徴的な鎌状の形状が与えられる。鎌状化赤血球はまた、正常なRBCよりも硬く、それらの柔軟性が失われることにより血管の閉塞に至ることがある。

【0005】

ヘモグロビンをモジュレートし、異常Hb(例えば、HbS)によって媒介される障害の処置に有用な化合物、例えば化合物Iは、米国特許第10,683,285号に開示されており、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

【課題を解決するための手段】

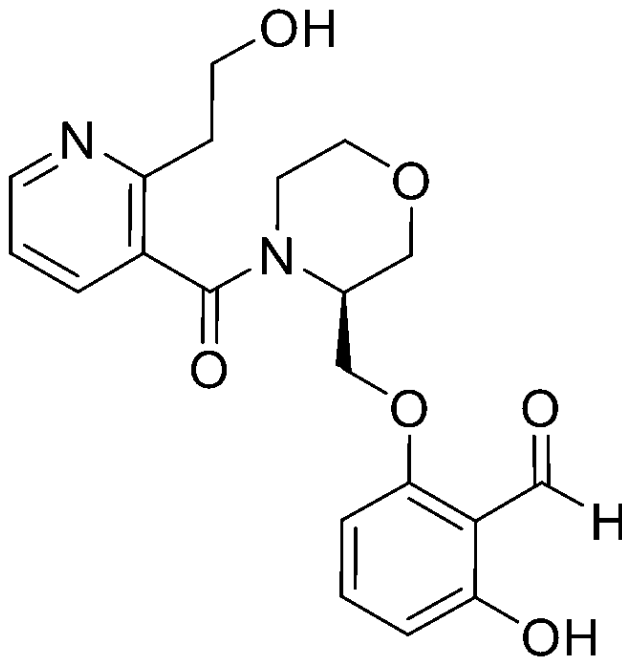
【0007】

本開示は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第1の用量の式

【0008】

40

【化 1】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与し、続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0009】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I の約 25% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

30

【0010】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 1600 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

40

【0011】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 200 mg が 1 日 2 回 (BID) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0012】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 300 mg が 1 日 2 回 (BID) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 150 mg の第 2 の

50

用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0013】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、約 400 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0014】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症の処置において使用するための化合物であって、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、化合物を提供する。

10

【0015】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症の処置において使用するための化合物であって、対象に、1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 1600 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

20

【0016】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症の処置において使用するための化合物であって、対象に、約 200 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

【0017】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症の処置において使用するための化合物であって、対象に、約 300 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 150 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

30

【0018】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症の処置において使用するための化合物であって、対象に、約 400 mg が 1 日 2 回 ( B I D ) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】単回用量の化合物 I ( 上の線 ) が、健康なボランティアの H b 占有率パーセントにおいて用量依存的上昇を示すことを示す図である。これらの H b 占有率は、単回用量の化合物 I の後、Br J Clin Pharmacol . 2019 ; 28 ( 6 ) : 1290 ~ 1302 に報告されている通り、類似範囲にわたって単回用量のボキセロートル ( 下の線 ) を受けた健康なボランティアで報告された占有率を上回る。

40

【図 2】300 mg の第 1 の ( 負荷 ) 1 日用量化合物 I を 3 日間受け、続いて、15 mg 、 25 mg 、 50 mg 、または 75 mg の第 2 の ( 維持 ) 1 日用量を 14 日間受けた後の健康なボランティアにおける、化合物 I のヘモグロビン占有率パーセントを示す図である。

【図 3】実施例 3 に詳説されている通り、SCD 患者における 100 mg の単回用量 ( S

50

D)、ならびに50mg(MAD-1)、100mg(MAD-2)、および150mg(MAD-3)の第2の1日用量レベルでの複数回漸増用量(MAD)について示す一般的概略図である。

【図4】6人のSCD患者における化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、これらの2ラウンドの処置後である8週目における)の、ヘモグロビンの変化を示す図である。

【図5】6人のSCD患者におけるベースライン、ならびに化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、8週間の処置後)の、網状赤血球の変化を示す図である。

【図6】6人のSCD患者におけるベースライン、ならびに化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、8週間の処置後)の、網状赤血球絶対数の変化を示す図である。 10

【図7】6人のSCD患者におけるベースライン、ならびに化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、8週間の処置後)の、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の変化を示す図である。

【図8】6人のSCD患者におけるベースライン、ならびに化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、8週間の処置後)の、間接ビリルビンの変化を示す図である。

【図9】ベースライン(8週目)、ならびに本開示に従う化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後(すなわち、8週間後および16週目における)の、SCD患者の酸素スキャンパラメーターを示す図である。E<sub>lmax</sub>は、最大変形能または伸び率(赤血球(「RBC」)細胞骨格力学の情報を与える)であり、E<sub>lmin</sub>は、RBCが最も伸長できない場合に対応し、P<sub>o5</sub>は、鎌状化の点または脱酸素中に鎌状化が始まる曲線上の点を指す。 20

【図10】化合物IのMAD-1およびMAD-2の両方の投薬後、Hbが、SCD患者の血液試料中、O<sub>2</sub>で20%飽和(p<sub>20</sub>)および50%飽和(p<sub>50</sub>)したときのO<sub>2</sub>の分圧(mmHg)のヘモキシメトリー(hemoximetry)のについて示す箱ひげ図である。統計的有意性は、チューキー検定を使用して決定した。\*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*\*P<0.0001。

【図11】MAD-1、MAD-2、およびMAD-3の投薬後の患者における化合物Iの平均Hb占有率%を示す図である。150mgデータ点における患者0003からのHb占有率データは、順守の欠如により除外された。 30

【図12】化合物IのMAD-3の投薬後、Hbが、SCD患者の血液試料中、O<sub>2</sub>で20%飽和(p<sub>20</sub>)および50%飽和(p<sub>50</sub>)したときのO<sub>2</sub>の分圧(mmHg)のヘモキシメトリーについて示す箱ひげ図である。統計的有意性は、チューキー検定を使用して決定した。

【図13】ベースライン、ならびに実施例3に記載されるMAD-3の投薬レジメンに従う6週間の化合物Iでの処置後の、SCD患者の酸素スキャンパラメーターを示す図である。E<sub>lmax</sub>は、最大変形能または伸び率(赤血球(「RBC」)細胞骨格力学の情報を与える)であり、E<sub>lmin</sub>は、RBCが最も伸長できない場合に対応する。鎌状化の点または脱酸素中の曲線上の点は、鎌状化が始まる時点を指す。AA血液は、HbAA遺伝子型対照からのものである。 40

【図14】ベースラインおよび6週間の化合物IのMAD-3の投薬後の、SCD患者における鎌状化赤血球のパーセンテージを示す図である。ベースラインは、MAD-3の1日目であり、患者は処置を受けていなかった。患者0001(患者番号1)は、ベースラインにおける鎌状化赤血球のパーセンテージがより低かった。

【図15】一連の2つの第1の(負荷)用量レジメンを2日間にわたって投与し、続いて第2の(維持)用量の化合物I(それぞれ数週間にわたって投与される50mg QDおよび100mg QDの1日用量レジメン)を毎日投与した後の、観察されたトラフでのヘモグロビン占有率パーセンテージ(平均およびSD)をモデル予測(網掛け部分)と比 50

較したものを示す図である。

【図16】実施例5に記載される研究のパートAの研究スキームを示す図である。

【図17】実施例5に記載される研究のパートBの研究スキームを示す図である。

【図18】実施例5に記載される研究のパートCの研究スキームを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

1. 定義

本明細書で使用される場合、以下の用語および句は、一般に、それらが使用される文脈が別の意味を示す場合を除き、以下に定める意味を有することが意図される。

10

【0021】

「含む (comprise)」という用語およびその変化形、例えば、「含む (comprises)」および「含むこと (comprising)」は、オープンで包括的な意味で、すなわち「含むが、それらに限定されない」として解釈されるべきである。さらに、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明らかに別の意味を示さない限り、複数の参照物を含む。したがって、「化合物」への参照は、複数のこのような化合物を含み、「アッセイ」への参照は、当業者に公知の1つまたは複数のアッセイおよびその同等物への参照を含む。

【0022】

本明細書において「約」が付いた値またはパラメーターへの参照は、その値またはパラメーター自体を対象とする実施形態を含む(かつ説明する)。ある特定の実施形態では、「約」という用語は、示された量 $\pm 10\%$ を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量 $\pm 5\%$ を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量 $\pm 2.5\%$ を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量 $\pm 1\%$ を含む。また、「約X」という用語は、「X」の説明を含む。

20

【0023】

本開示全体を通して、値の数値範囲への言及は、その範囲を画定する値を含む範囲内に入るそれぞれ別個の値を個々に言及する簡単な表記法として働くことが意図され、それぞれ別個の値は、それがあたかも本明細書で個々に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。

30

【0024】

本明細書では、化合物Iまたはその塩もしくは溶媒和物の形態が提供される。一部の実施形態では、化合物Iまたはその塩もしくは溶媒和物の一形態への参照は、組成物中に存在する化合物Iまたはその塩もしくは溶媒和物の少なくとも $50\% \sim 99\%$ (例えば、少なくとも $50\%$ 、少なくとも $55\%$ 、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 $95\%$ 、または少なくとも $99\%$ )が、指定された形態であることを意味する。例えば、一部の実施形態では、化合物Iの形態Iへの参照は、組成物中に存在する化合物Iの少なくとも $50\%$ 、少なくとも $55\%$ 、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 $95\%$ 、または少なくとも $99\%$ が、形態Iであることを意味する。

40

【0025】

「固体形態」という用語は、非晶質形態および結晶形態を含む、一種の固体状態の材料を指す。「結晶形態」という用語は、多形および溶媒和物等を指す。「多形」という用語は、特定の物理的特性、例えば、X線回折、融点等を有する特定の結晶構造を指す。

【0026】

「溶媒和物」という用語は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成された複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例として、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられるが、それらに限定されない。

50

一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。

【0027】

「脱溶媒和されている」という用語は、本明細書に記載される溶媒和物であり、その溶媒和物から溶媒分子が部分的または完全に除去されている、化合物Iの形態を指す。脱溶媒和されている形態を生成するための脱溶媒和技術には、真空への化合物Iの形態（溶媒和物）の曝露、上昇させた温度に溶媒和物を供すること、空気もしくは窒素などの気体の流れへの溶媒和物の曝露、またはそれらの任意の組合せが含まれるが、それらに限定されない。したがって、脱溶媒和されている化合物Iの形態は、無水であり、すなわち完全に溶媒分子を含まなくてもよく、または部分的に溶媒和されていてもよく、ここで溶媒分子は、化学量論または非化学量論的な量で存在する。

10

【0028】

「非晶質」という用語は、材料が、分子レベルで長距離秩序を欠いており、温度に応じて、固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的に、このような材料は、特有のX線回折パターンを与えず、固体の特性を示していても、より正式には液体として説明される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が起こり、これは状態の変化、典型的には二次転移（「ガラス転移」）によって特徴付けられる。

【0029】

本明細書で与えられる化合物Iを含むいずれの式または構造もまた、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことが意図される。所与のいずれの原子についても、同位体は、本質的にそれらの天然存在率に従う比で存在することができ、または1つもしくは複数の特定の原子は、当業者に公知の合成法を使用して1つもしくは複数の同位体に関して増強され得ると理解される。したがって、水素には、例えば $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ が含まれ、炭素には、例えば $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ が含まれ、酸素には、例えば $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ が含まれ、窒素には、例えば $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ が含まれ、硫黄には、例えば $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{37}\text{S}$ 、 $^{38}\text{S}$ が含まれ、フッ素には、例えば $^{19}\text{F}$ 、 $^{20}\text{F}$ が含まれ、塩素には、例えば $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 等が含まれる。

20

【0030】

「薬学的に許容される」または「生理学的に許容される」は、獣医学的またはヒトへの薬学的な使用に好適な医薬組成物を調製するのに有用な、本明細書に記載される形態、組成物、剤形および他の材料を指す。

30

【0031】

所与の化合物の「薬学的に許容される塩」という用語は、所与の化合物の生物学的有効性および特性を保持しており、生物学的にも他の点でも望ましい塩を指す。「薬学的に許容される塩」または「生理学的に許容される塩」には、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩が含まれる。加えて、本明細書に記載される形態が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。それとは逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することによって生成することができる。当業者は、薬学的に許容される非毒性の付加塩を調製するために使用され得る種々の合成法を認識されよう。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導された塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。有機酸から誘導された塩には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グルコン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸等が含まれる。同様に、薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導された塩には、単なる例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アルミニウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基から誘導された塩には、第一級、第二

40

50

級および第三級アミンの塩が含まれるが、それらに限定されない。好適なアミンの具体例として、単なる例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ペペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等が挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、第一級アミンの塩を含まない。

#### 【0032】

「処置」または「処置すること」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果には、以下の1つまたは複数が含まれ得る。a) 疾患または状態を阻害すること(例えば、疾患もしくは状態から生じる1つもしくは複数の症状を低減すること、および/または疾患もしくは状態の程度を軽減させること)、b) 疾患または状態に関連する1つまたは複数の臨床症状の発症を遅延させるまたは停止させること(例えば、疾患もしくは状態を安定させること、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を防止するもしくは遅延させること、および/または疾患もしくは状態の拡大(例えば転移)を防止するもしくは遅延させること)、ならびに/またはc) 疾患を緩和する、すなわち臨床症状の退行を引き起こすこと(例えば、病状を改善すること、疾患または状態の部分もしくは完全寛解をもたらすこと、別の医薬品の効果を増強すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、および/または生存期間を延長すること。)

10

#### 【0033】

「防止」または「防止すること」は、疾患または状態の臨床症状を発症させないようにする、疾患または状態のいずれかの処置を意味する。本明細書に記載される化合物、本明細書に記載される固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物は、一部の実施形態では、疾患または状態のリスクがある、または家族歴を有する対象(ヒトを含む)に投与され得る。

20

#### 【0034】

「対象」は、処置、観察または実験の目的とされている、またはそれらの目的となる、動物、例えば哺乳動物(ヒトを含む)を指す。本明細書に記載される方法は、ヒトの治療および/または獣医学的用途において有用であり得る。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。

30

#### 【0035】

本明細書に記載される化合物もしくは固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の「治療有効量」または「有効量」という用語は、対象に投与されたときに、治療利益、例えば症状の改善または疾患進行の遅延をもたらす処置を効果的に行うのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、鎌状赤血球症の症状を低減するのに十分な量であり得る。治療有効量は、処置される対象、および疾患または状態、対象の体重および年齢、疾患または状態の重症度、ならびに投与方式に応じて変わることがあり、当業者によって容易に決定することができる。

#### 【0036】

一部の実施形態では、治療有効量は、処置される疾患または障害のバイオマーカーを評価することによって確認することもできる。SCDの場合、バイオマーカーには、血中Hbレベル、溶血(例えば、血中ビリルビンレベルにより)、化合物によるHb占有率パーセント、HbがO<sub>2</sub>で20%飽和(p20)または50%飽和(p50)したときのO<sub>2</sub>の分圧、ならびに正常酸素圧状態下での最大RBC変形能(EI<sub>max</sub>)、低酸素状態下での最小RBC変形能(EI<sub>min</sub>)、およびRBC鎌状化が生じるときの特定のpO<sub>2</sub>レベル、すなわち鎌状化点(POS)の決定を含む、酸素分圧(pO<sub>2</sub>)の関数としてのRBC変形能を測定することが含まれ得る。SCDにおける治療有効性には、例えば、拡散相関分光法(DSC)および/または周波数領域近赤外分光法(FDNIRS)によって測定され得る、例えば、微小血管系酸素飽和、脳血流量、酸素摂取率、および脳酸素消費率を含む、組織への酸素送達を測定することも含まれ得る。

40

50

## 【0037】

一部の実施形態では、治療有効量は、化合物によって占有されたヘモグロビンパーセント、すなわちHb占有率パーセントを測定することによって決定される。Hb占有率パーセントは、RBC中の化合物（例えば、化合物I）のモル濃度をRBC中のヘモグロビンのモル濃度（血液学的パネルから計算される平均赤血球ヘモグロビン濃度）によって割ったものとして計算された、化合物（例えば、化合物I）によって結合したヘモグロビンのパーセンテージとして定義される標的関与の尺度である。RBC中の化合物（例えば、化合物I）の濃度の値は、全血および血漿中濃度、ならびにヘマトクリットから計算される。

## 【0038】

本明細書に記載される方法は、*in vivo*または*ex vivo*の細胞集団に適用することができる。「*in vivo*」は、動物またはヒト内のような生物個体内を意味する。この文脈では、本明細書に記載される方法は、個体において治療的に使用され得る。「*ex vivo*」は、生物個体外を意味する。*ex vivo*の細胞集団の例として、*in vitro*の細胞培養物および個体から得られた体液または組織試料を含む生体試料が挙げられる。このような試料は、当技術分野で周知の方法によって得ることができる。例示的な生体体液試料として、血液、脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。この文脈では、本明細書に記載される形態および本明細書に記載される組成物は、治療および実験目的を含む様々な目的で使用することができる。例えば、本明細書に記載される形態および本明細書に記載される組成物は、所与の適応症、細胞型、個体および他のパラメーターについて、本開示の一形態の投与の最適なスケジュールおよび/または投薬量を決定するために、*ex vivo*で使用することができる。このような使用から収集された情報は、実験目的で、または診療所内で*in vivo*処置のプロトコルを設定するために使用することができる。本明細書に記載される形態および本明細書に記載される組成物が適し得る他の*ex vivo*での使用は、以下に記載されており、または当業者に明らかとなる。本明細書に記載される選択された形態は、ヒトまたは非ヒト対象における安全性または耐容投薬量を調査するために、さらに特徴付けることができる。このような特性は、当業者に一般的に公知の方法を使用して調査され得る。

## 【0039】

「ヘモグロビン」という用語は、本明細書で使用される場合、正常ヘモグロビン（Hb A）および異常ヘモグロビン、例えば、鎌状ヘモグロビン（Hb S）を含む、いずれかのヘモグロビタンパク質を指す。

## 【0040】

「鎌状赤血球症」という用語は、ヘモグロビン（Hb）の単一点突然変異から生じる鎌状ヘモグロビン（Hb S）によって媒介される疾患を指す。鎌状赤血球症には、鎌状赤血球貧血（Hb SS）、ヘモグロビンSC疾患（Hb SC）、ヘモグロビンSベータ-プラス-サラセミア（Hb S / +）およびヘモグロビンSベータ-ゼロ-サラセミア（Hb S / 0）が含まれる。

## 【0041】

「第1の用量」は、対象において所望の時間で標的治療レベルを達成するために与えられる、本明細書に記載される化合物の初期用量、または一連のこのような用量を指す。一部の実施形態では、「第1の用量」は、「負荷用量」を指す。一部の実施形態では、「負荷用量」は、「第1の用量」を指す。

## 【0042】

「第2の用量」は、対象において化合物の所望の治療レベルを維持するために投与される、本明細書に記載される化合物の用量、または一連のこのような用量を指す。一部の実施形態では、「第2の用量」は、「維持用量」を指す。一部の実施形態では、「維持用量」は、「第2の用量」を指す。

## 【0043】

標的治療レベルは、ヘモグロビン占有率パーセントまたはそれに関するパラメーター、

10

20

30

40

50

例えば、対象のヘマトクリットに対する対象の血中の化合物 I の濃度に基づいて評価することができる。

【 0 0 4 4 】

## 2. 化合物 I およびその使用方法

本明細書では、鎌状赤血球症 ( S C D ) を処置するための方法が提供される。鎌状ヘモグロビン ( H b S ) は、グルタミン酸がバリンで置き換えられている点突然変異を含有しており、それにより、低酸素状態下では H b S が重合しやすくなって、H b S 含有赤血球にそれらの特徴的な鎌状の形状が与えられる。鎌状化赤血球はまた、正常な赤血球よりも硬く、それらの柔軟性が失われることにより血管の閉塞に至ることがある。重合は、低酸素状態下で、脱酸素化状態においてのみ生じるので、治療手法が H b S を酸素化状態に維持することが企図される。

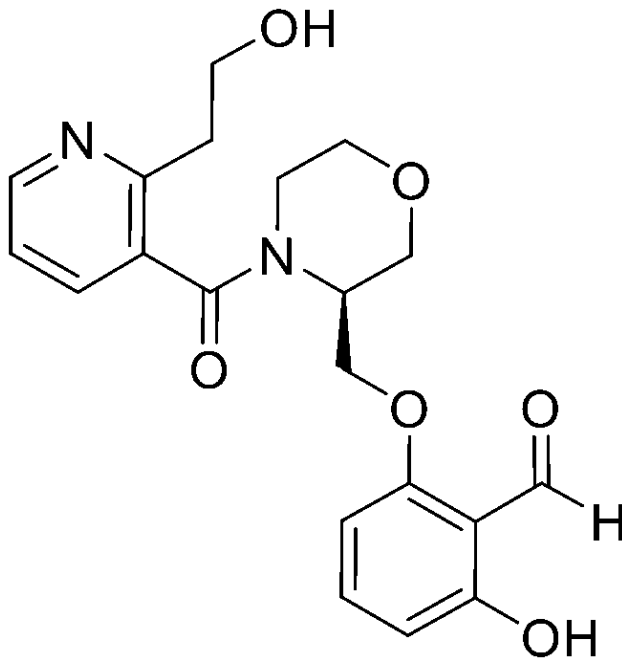
10

【 0 0 4 5 】

本明細書では、鎌状赤血球症 ( S C D ) を処置するための方法であって、( S ) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ( ( 4 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ニコチノイル ) モルホリン - 3 - イル ) メトキシ ) ベンズアルデヒド ( 化合物 I ) または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法が提供される。化合物 I は、次式を有する。

【 0 0 4 6 】

【 化 2 】



20

30

## 化合物 I

40

【 0 0 4 7 】

化合物 I は、ヘモグロビンのモジュレーターであり、その合成および使用方法は、米国特許第 10,683,285 号に記載されている。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、化合物 I は、固体形態である。

【 0 0 4 9 】

一部の実施形態では、化合物 I は、結晶形態である。一部の実施形態では、化合物 I は、回折計で Cu - K 放射線を使用して決定される、以下のピーク： 18.3、23.4

50

、および  $26.1^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$  を含む X 線粉末回折によって特徴付けられる結晶形態（化合物 I の形態 I）である。一部の実施形態では、ディフラクトグラムは、 $10.8$  または  $17.3^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$  における 1 つまたは複数のピークをさらに含む。一部の実施形態では、結晶形態は、約 111（開始温度）における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。

【0050】

非晶質化合物 I は、当技術分野で公知の方法に従って作製され得る。非晶質化合物 I のアセトニトリル溶液（540 mg/mL 超）を 4 日間冷蔵し、次に冷凍庫に 1 日入れた。固体を濾過し、窒素下で乾燥させて、化合物 I の形態 I を得た。

【0051】

化合物 I の形態 I を、以下のようにも調製した。非晶質化合物 I に、エーテル中、別の実験からの化合物 I の形態 I（本明細書に記載される通り調製した）を播種することにより周囲温度で 1 日スラリー化させて、化合物 I の形態 I を得た。

【0052】

X 線粉末回折（XRPD）：XRPD 図は、未検証ソフトウェアである S S C I P a t t e r n M a t c h 3.0.4 を使用して作成された。XRPD パターンを、P A N a l y t i c a l X ' P e r t P R O M P D または P A N a l y t i c a l E m p y r e a n 回折計で、Optix ロングファインフォーカス光源を使用して生成した Cu 放射線の入射ビームを使用して収集した。楕円形段階化多層ミラーを使用して、CuK X 線を、検体を通して検出器上に収束させた。分析前に、ケイ素検体（NIST SRM 640e または NIST SRM 640f）を分析して、Si 111 ピークの観察位置が NIST 認定位置と一致していることを検証した。試料検体を、厚さ 3 μm のフィルムに挟み、透過幾何配置で分析した。ビームストップ、短い散乱防止延長部、および散乱防止ナイフエッジを使用して、空気によって生じるバックグラウンドを最小限に抑えた。入射および回折ビームのためのソーラスリットを使用して、軸方向の発散からの広がりおよび非対称を最小限に抑えた。回折パターンを、検体から 240 mm に位置する走査型位置感应検出器（X' C e l e r a t o r）および Data Collector ソフトウェア v. 2.2b または v. 5.5 を使用して収集した。

【0053】

示差走査熱量測定（DSC）：DSC を、M e t t l e r - T o l e d o D S C 3 + 示差走査熱量計を使用して実施した。タウラグ（tau lag）調整を、インジウム、スズ、および亜鉛を用いて実施する。温度およびエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、および亜鉛で調整する。次に、調整を、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、および亜鉛で検証する。試料を、密閉したアルミニウム DSC パンに入れ、重量を正確に記録した。次に、パンを DSC セルに挿入した。試料パンとして構成された秤量済みアルミニウムパンを、セルの参照側に置いた。試料を分析する前に、パンの蓋に穴を開けた。試料を、 $10^{\circ}/分$  で  $-30$  から  $250$  まで分析した。

【0054】

本明細書で提供される一部の実施形態は、化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与する方法を含む。本明細書で提供される一部の実施形態は、化合物 I を投与する方法を含む。本明細書で提供される一部の実施形態は、化合物 I の薬学的に許容される塩を投与する方法を含む。一部の実施形態では、化合物 I の薬学的に許容される塩の用量は、化合物 I の用量に等価になるように調整される。

【0055】

一部の実施形態は、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって鎌状赤血球症を処置するための方法であって、投与が、約 25% ~ 約 80% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。一部の実施形態は、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって鎌状赤血球症を処置するための方法であって、投与が、約 20% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 6 】

一部の実施形態は、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与によって鎌状赤血球症を処置するための方法であって、投与が、約 30% ~ 約 50% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

## 【 0 0 5 7 】

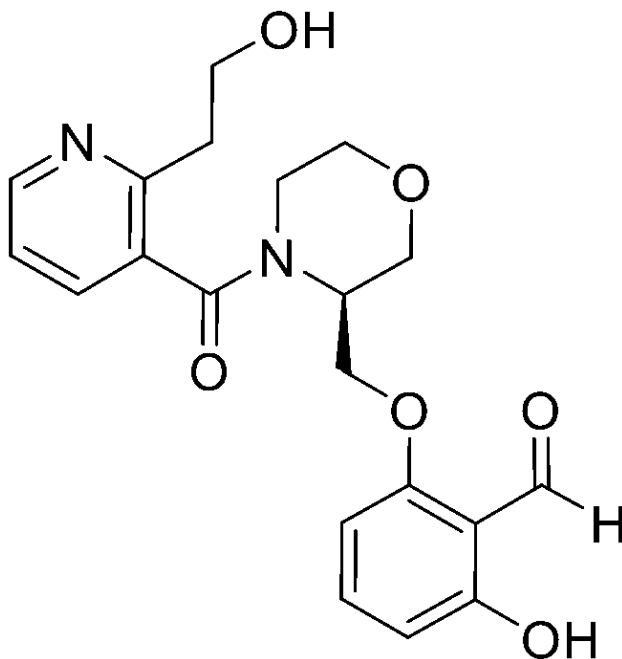
本明細書に記載される方法は、標的とされたヘモグロビン占有率を達成し、所望の血液学的効果を得ることができ、したがって SCD の個人の臨床転帰を改善する（例えば、血管閉塞性クリーゼの回数を減少させる）ことが企図される。

## 【 0 0 5 8 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の式

## 【 0 0 5 9 】

## 【 化 3 】



## 化合物 I

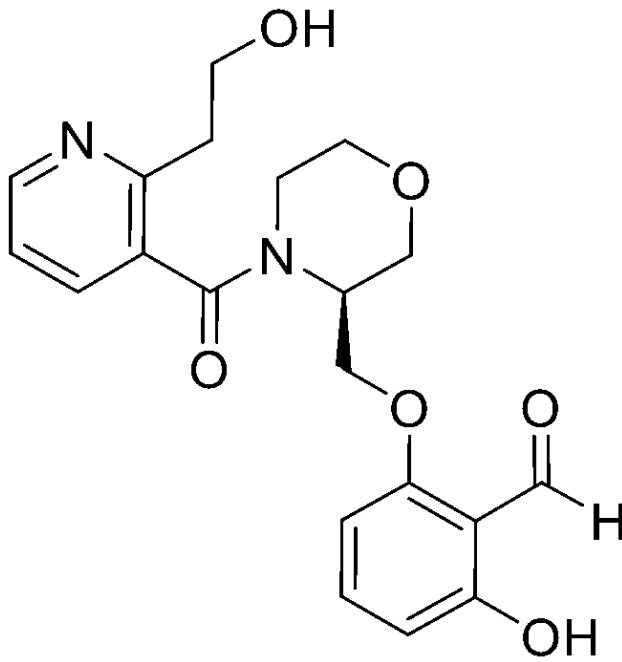
の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、その後、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 80% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

## 【 0 0 6 0 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の式

## 【 0 0 6 1 】

【化 4】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、その後、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

30

【0062】

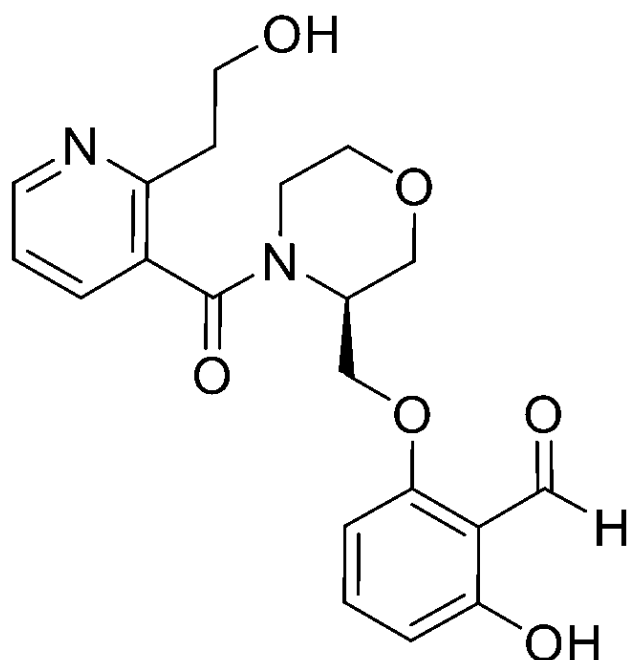
一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の式

【0063】

40

50

【化5】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 30% ~ 約 50% のヘモグロビン占有率をもたらす、方法を提供する。

30

【0064】

一部の実施形態では、化合物 I の投与によって提供されるヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 80% である。一部の実施形態では、化合物 I の投与によって提供されるヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 75% である。一部の実施形態では、化合物 I の投与によって提供されるヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 70% である。一部の実施形態では、化合物 I の投与によって提供されるヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 65% である。一部の実施形態では、化合物 I の投与によって提供されるヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 60% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 55% である。

【0065】

一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセント（化合物 I の投与によって提供される）は、約 25% ~ 約 50% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 25% ~ 約 45% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 60% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 55% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 50% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 45% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 40% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 30% ~ 約 35% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 35% ~ 約 60% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 35% ~ 約 55% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 35% ~

40

50

約 50% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 35% ~ 約 40% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 40% ~ 約 60% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 40% ~ 約 55% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 40% ~ 約 50% である。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、約 40% ~ 約 45% である。

【0066】

一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、本明細書に記載される通り計算され得る。一部の実施形態では、ヘモグロビン占有率パーセントは、赤血球中の Hb 濃度に対する化合物 I 濃度のモル比である。

10

【0067】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与して、対象において標的治療レベルを達成し、続いて第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与して、その後、対象において標的治療レベルを維持することを含み、1 日用量に基づいて第 1 の用量が第 2 の用量よりも多い、方法を提供する。

【0068】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与して、対象において標的治療レベルを達成し、その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与して、対象において標的治療レベルを維持することを含み、1 日用量に基づいて第 1 の用量が第 2 の用量よりも多い（すなわち、1 日当たりの第 1 の用量が 1 日当たりの第 2 の用量よりも多い）、方法を提供する。

20

【0069】

一部の実施形態では、第 1 の用量の第 2 の用量に対する比は、約 88 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、第 1 の用量の第 2 の用量に対する比は、約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、第 1 の用量の第 2 の用量に対する比は、約 40 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、第 1 の用量の第 2 の用量に対する比は、約 20 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、第 1 の用量の第 2 の用量に対する比は、約 10 : 1 ~ 約 2 : 1 である。

30

【0070】

一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 88 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 40 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 20 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 10 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 4 : 1 ~ 約 2 : 1 である。一部の実施形態では、1 日当たりの第 1 の用量の 1 日当たりの第 2 の用量に対する比は、約 9 : 1 ~ 約 4 : 1 である。

40

【0071】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1 日当たり約 100 mg ~ 1 日当たり約 2200 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

50

## 【 0 0 7 2 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約1600mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約500mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 7 3 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約300mg～1日当たり約1500mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約500mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

10

## 【 0 0 7 4 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約300mg～1日当たり約1500mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約250mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

20

## 【 0 0 7 5 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約300mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約250mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 7 6 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約250mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩をその後投与することを含む方法を提供する。

30

## 【 0 0 7 7 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 7 8 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与し、その後続いて、1日当たり約25mg～1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

40

## 【 0 0 7 9 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約1600mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1～5日間投与し、続いて、1日当たり約50mg～1日当たり約500mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその

50

塩を投与することを含む方法を提供する。

【0080】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約300mg～1日当たり約1500mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1～5日間投与し、続いて、1日当たり約50mg～1日当たり約500mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0081】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約200mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1～5日間投与し、続いて、1日当たり約50mg～1日当たり約250mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

10

【0082】

一部の実施形態では、第1の用量は、1～7日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～6日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～5日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～4日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～3日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～2日間投与される。

【0083】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、1日当たり約300mg～1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1～3日間投与し、続いて、1日当たり約50mg～1日当たり約250mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【0084】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約100mg～1日当たり約2200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約2000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約1800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

30

【0085】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約1600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約300mg～1日当たり約1500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約1500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mg～1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

40

【0086】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1100mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一

50

部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、第1の用量は、1日当たり約100mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

10

## 【0087】

一部の実施形態では、第1の用量は、1～7日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～6日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～5日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～4日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～3日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1～2日間投与される。

## 【0088】

一部の実施形態では、第1の用量は、7日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、6日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、5日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、4日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、3日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、2日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される。

20

## 【0089】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日、2日、3日、または4日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、1日、2日、または3日間投与される。

## 【0090】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

30

## 【0091】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

## 【0092】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

40

## 【0093】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

50

である。

【0094】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
少なくとも1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日、2日、3日、または4日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0095】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて3日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

10

【0096】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

20

【0097】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0098】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日または2日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

30

【0099】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0100】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

40

【0101】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

50

である。

【0102】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0103】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日、2日、または3日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0104】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0105】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0106】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
その後続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0107】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日の間に、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日の間に、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0108】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日の間に、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日の間に、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0109】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日の間に、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日の間に、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
である。

【0110】

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日の間に、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、

続いて1日の間に、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0111】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日の間に、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、続いて1日の間に、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0112】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日の間に、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、続いて1日の間に、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

10

【0113】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日の間に、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、続いて1日の間に、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0114】

本明細書に記載される方法の一部の実施形態では、方法は、約50mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約100mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

20

【0115】

一部の実施形態では、方法は、約75mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約150mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

【0116】

一部の実施形態では、方法は、約100mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約200mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

30

【0117】

一部の実施形態では、方法は、約150mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約300mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

40

【0118】

一部の実施形態では、方法は、約200mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約400mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

【0119】

一部の実施形態では、方法は、約250mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7

50

日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約500mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

【0120】

一部の実施形態では、方法は、約150mgが1日4回(QID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約150mgが6時間ごと(Q6H)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約200mgが1日3回(TID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約300mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約600mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

10

【0121】

一部の実施形態では、方法は、約150mgが1日4回(QID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を4日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約150mgが6時間ごと(Q6H)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を4日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約200mgが1日3回(TID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を4日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、約300mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を4日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約600mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を4日間投与することを含む。

20

【0122】

一部の実施形態では、方法は、約350mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約700mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

30

【0123】

一部の実施形態では、方法は、約400mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約800mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

【0124】

一部の実施形態では、方法は、約450mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約900mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

40

【0125】

一部の実施形態では、方法は、約500mgが1日2回(BID)の第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1日当たり約1000mgの第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日間投与することを含む。

50

## 【 0 1 2 6 】

第 1 の用量を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間にわたって投与して、対象において化合物 I または薬学的に許容されるその塩の標的治療レベルを達成した後、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与して、その後、対象において標的治療レベルを維持する。一部の実施形態では、化合物 I の治療レベルは、化合物 I によって占有されたヘモグロビンパーセント、または H b 占有率 % を測定することによって決定される。

## 【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

10

## 【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 2 7 5 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 2 9 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 2 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 0 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 2 2 5 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 1 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

20

## 【 0 1 3 2 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 1 7 5 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 3 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 1 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 4 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 1 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

30

## 【 0 1 3 5 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 7 5 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 6 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 7 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 5 0 m g ~ 1 日当たり約 1 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

40

## 【 0 1 3 8 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 5 0 m g ~ 1 日当たり約 1 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

## 【 0 1 3 9 】

一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 6 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 5 5 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 2 5 m g ~ 1 日当たり約 4 5 0 m g の化合物 I または薬学的

50



の塩

であり、

その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0145】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、

第1の用量が、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

10

であり、

その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、

方法を提供する。

【0146】

一部の実施形態では、第1の用量は、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

20

であり、

その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0147】

一部の実施形態では、第1の用量は、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

30

であり、

その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0148】

一部の実施形態では、第1の用量は、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

40

であり、

その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0149】

一部の実施形態では、第1の用量は、

1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩

であり、

その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0150】

一部の実施形態では、第1の用量は、

50

1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

**【0151】**

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

**【0152】**

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

**【0153】**

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

**【0154】**

一部の実施形態では、第1の用量は、  
1日投与される、1日当たり約300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

**【0155】**

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法  
であって、対象に、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩を投与すること  
を含み、  
第1の用量が、  
1日投与される、1日当たり約500mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、  
続いて1日投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される、  
方法を提供する。

## 【 0 1 5 6 】

一部の実施形態では、第 1 の用量は、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【 0 1 5 7 】

一部の実施形態では、第 1 の用量は、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【 0 1 5 8 】

一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置するための方法であって、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、  
第 1 の用量が、  
1 日投与される、1 日当たり約 3 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 2 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 5 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される、  
方法を提供する。

20

## 【 0 1 5 9 】

一部の実施形態では、第 1 の用量は、  
1 日投与される、1 日当たり約 6 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 5 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 7 5 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【 0 1 6 0 】

一部の実施形態では、第 1 の用量は、  
1 日投与される、1 日当たり約 7 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 7 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、  
その後続いて、1 日当たり約 1 0 0 m g の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【 0 1 6 1 】

一部の実施形態では、第 1 の用量は、  
1 日投与される、1 日当たり約 8 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩、  
続いて 1 日投与される、1 日当たり約 7 0 0 m g の化合物 I または薬学的に許容されるその塩  
であり、

50

その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0162】

一部の実施形態では、第1の用量は、1日投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩、続いて1日投与される、1日当たり約700mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

【0163】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約100mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0164】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約100mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

【0165】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約100mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0166】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約150mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

【0167】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約150mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0168】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約150mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

【0169】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約150mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0170】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約150mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0171】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0172】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0173】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0174】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0175】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0176】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0177】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約200mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0178】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0179】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0180】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0181】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0182】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0183】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0184】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約400mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0185】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0186】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0187】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0188】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0189】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0190】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0191】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回（BID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0192】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0193】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0194】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0195】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0196】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0197】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0198】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0199】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回（BID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0200】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回（BID）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0201】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0202】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0203】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0204】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0205】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0206】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0207】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0208】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0209】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0210】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0211】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0212】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(TID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0213】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0214】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0215】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0216】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0217】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0218】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0219】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが1日4回(QID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0220】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0221】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0222】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0223】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0224】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0225】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0226】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約150mgが6時間ごと(Q6H)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0227】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0228】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0229】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0230】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0231】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0232】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0233】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0234】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0235】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0236】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0237】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0238】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0239】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0240】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約400mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0241】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0242】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0243】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0244】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0245】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0246】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0247】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約900mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0248】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0249】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0250】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0251】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0252】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0253】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0254】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約450mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0255】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0256】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0257】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0258】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0259】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0260】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

50

## 【0261】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約1000mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0262】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

## 【0263】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約175mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0264】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約150mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

## 【0265】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約125mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0266】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約100mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

30

## 【0267】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約75mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

## 【0268】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約500mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約50mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

## 【0269】

一部の実施形態では、第1の用量は、4日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、5日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、6日間投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、7日間投与される。

## 【0270】

一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日2回(BID)投与され、第2の用量の化合物Iは、その後1日1回(QD)投与される。

## 【0271】

一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日

50

3回(T I D)投与され、第2の用量の化合物Iは、その後1日1回(Q D)投与される。

【0272】

一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日4回(Q I D)投与され、第2の用量の化合物Iは、その後1日1回(Q D)投与される。

【0273】

一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、6時間ごとに(Q 6 H)投与され、第2の用量の化合物Iは、その後1日1回(Q D)投与される。

【0274】

一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日1回(Q D)投与される。一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日2回(B I D)投与される。一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日3回(T I D)投与される。一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日4回(Q I D)投与される。一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、6時間ごとに(Q 6 H)投与される。

【0275】

一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日2回(B I D)投与され、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、その後1日1回(Q D)投与される。

【0276】

本明細書で開示される実施形態では、第2の用量は、患者がこのような投与によって提供される治療効果を必要とするか、または治療効果から利益を得る限り投与される。

【0277】

一部の実施形態では、第2の用量は、1~4週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~5週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~6週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~7週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~8週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~9週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~10週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~20週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~30週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~40週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~50週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~60週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~70週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~80週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~90週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、1~100週間投与される。

【0278】

一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも1週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも2週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも3週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも4週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも5週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも6週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも7週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも8週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも9週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも10週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも15週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも20週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも30週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも40週間投与される。

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも50週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも60週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも70週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも8週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも90週間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも100週間投与される。

【0279】

一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも1年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも2年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも3年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも4年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも5年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも6年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも7年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも8年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも9年間投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、少なくとも10年間投与される。

10

【0280】

一部の実施形態では、第2の用量は、対象の生涯にわたって投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、対象が亡くなるまで投与される。

【0281】

一部の実施形態では、第1の用量および第2の用量は、継続的に投与される。例えば、一部の実施形態では、第1の用量は、4日間にわたって継続的に投与され、第2の用量は、5日目に初めて投与される。

20

【0282】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約60%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間～約20時間後に約25%～約60%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間～約16時間後に約25%～約60%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間～約12時間後に約25%～約60%に達する。

30

【0283】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約55%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約50%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約45%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約40%に達する。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供さ

40

50

れる、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量（または負荷用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間～約24時間後に約25%～約35%に達する。

【0284】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、本明細書に記載される通りの負荷用量レジメン後に約25%～約60%に達する。例えば、一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が1日2回（BID）で4日間の投与を含む負荷用量レジメン後に約25%～約60%に達する。

10

【0285】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率は、第2の用量（または維持用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与前に約25%～約60%に達する。例えば、一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が1日2回（BID）で4日間の投与を含む負荷用量レジメン後、かつ第2の用量（または維持用量）の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与前に約25%～約60%に達する。

【0286】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において約20%～約50%のヘマトクリット値をもたらす。

20

【0287】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において少なくとも約20%のヘマトクリット値をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において少なくとも約30%のヘマトクリット値をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において約40%のヘマトクリット値をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において約45%のヘマトクリット値をもたらす。

30

【0288】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約50 $\mu$ g/mL～約800 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約95 $\mu$ g/mL～約775 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約95 $\mu$ g/mL～約750 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約140 $\mu$ g/mL～約700 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約190 $\mu$ g/mL～約650 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約250 $\mu$ g/mL～約475 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約300 $\mu$ g/mL～約450 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約300 $\mu$ g/mL～約475 $\mu$ g/mLの化合物Iの血中濃度をもたらす。

40

【0289】

一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約1,200 $\mu$ g $\cdot$ 時/mL～約19,200 $\mu$ g $\cdot$ 時/mLの化合物IのAUC<sub>0-24</sub>をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、約2,280 $\mu$ g $\cdot$ 時/mL～約18,600 $\mu$ g $\cdot$ 時/mLの化合物IのAUC<sub>0-24</sub>をもた

50

らす。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 2, 280  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 18, 000  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 3, 360  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 16, 800  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 4, 560  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 15, 600  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 6, 000  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 11, 400  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 7, 200  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 10, 800  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 7, 200  $\mu\text{g}^*$ 時/mL ~ 約 11, 400  $\mu\text{g}^*$ 時/mL の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。

10

【0290】

一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 1, 200  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 2, 280  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 3, 360  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 4, 560  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 6, 000  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 7, 200  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 10, 800  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 11, 400  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 15, 600  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 16, 800  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 18, 000  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 18, 600  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 19, 000  $\mu\text{g}^*$ 時/mL 超の化合物 I の  $\text{AUC}_{0-24}$  をもたらず。

20

30

【0291】

一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、化合物 I は、医薬組成物として投与される。

40

【0292】

一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、経口的に投与される。

【0293】

本明細書で提供される一部の実施形態は、追加の治療剤を投与することをさらに含む。

【0294】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヘモグロビンのモジュレーターである。一部の実施形態では、追加の治療剤は、鎌状赤血球症を処置するのに有用である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、鎌状赤血球症の合併症を処置するのに有用である。鎌状赤血球症の合併症の非限定的な例として、鉄過剰、疼痛、感染、急性胸部症候群、脳卒中、および肺高血圧症が挙げられる。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヒドロキシウレア、

50

L-グルタミン、クリザンリズマブ、またはデフェリプロンである。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヒドロキシウレアである。

【0295】

本開示の処置の実施形態の方法は、使用タイプの形式で提示され得ることが理解されるべきである。

【0296】

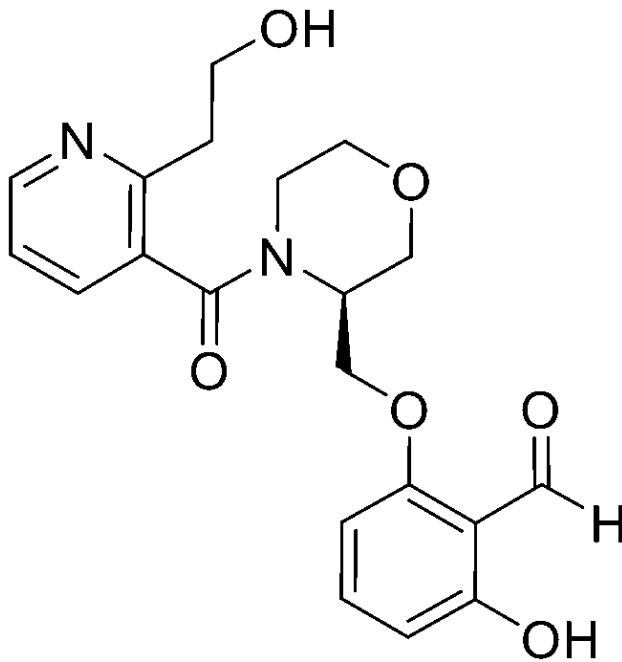
したがって、本開示は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が本明細書に記載される通りである、化合物を提供する。

【0297】

本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

【0298】

【化6】



## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、第 1 の用量および第 2 の用量の投与が、化合物 I による約 25% ~ 約 60% のヘモグロビン占有率をもたらす、化合物を提供する。

【0299】

使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量および第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、化合物 I または薬学的に許容されるその塩による約 30% ~ 約 50% のヘモグロビン占有率をもたらす。

【0300】

本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

10

20

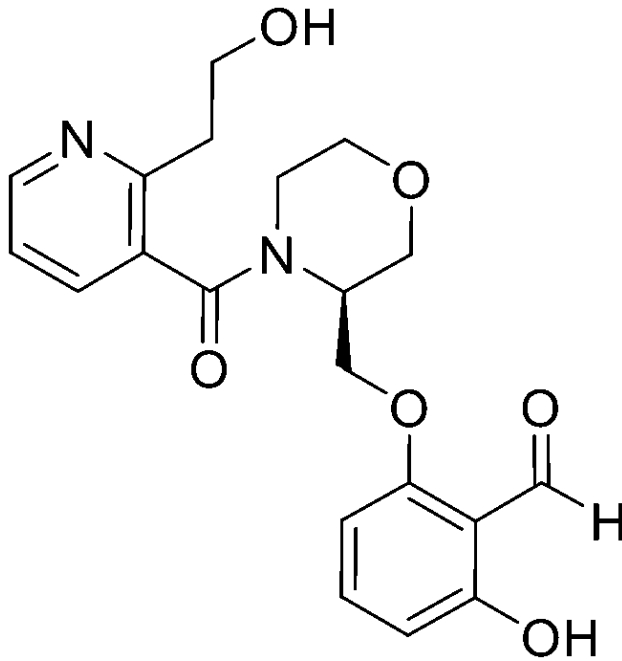
30

40

50

【 0 3 0 1 】

【 化 7 】



10

20

## 化合物 I

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 500 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

30

【 0 3 0 2 】

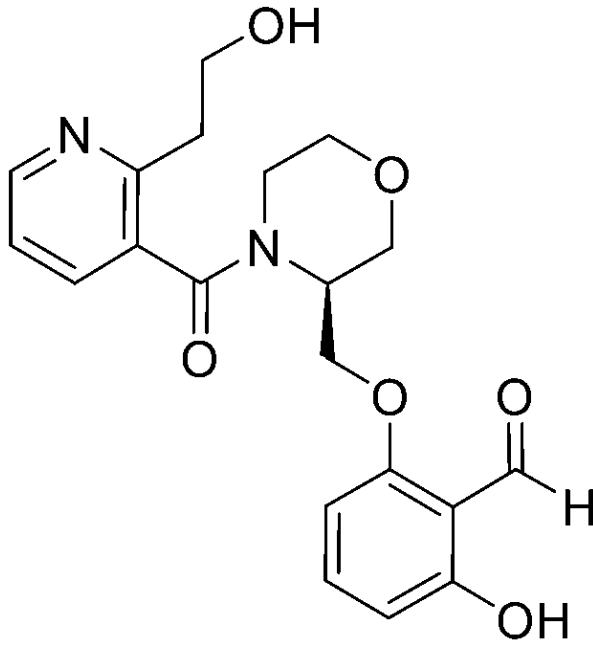
本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

【 0 3 0 3 】

40

50

【化 8】



10

## 化合物 I

20

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 200 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 100 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

【0304】

本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

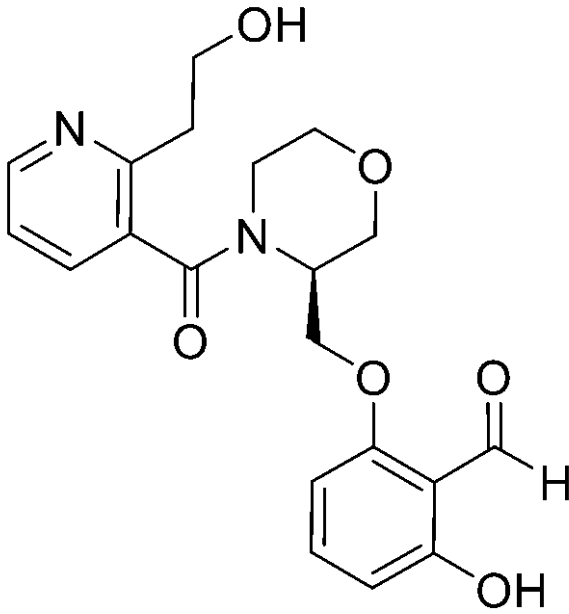
30

【0305】

40

50

【化 9】



10

## 化合物 I

20

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 300 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 150 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、化合物を提供する。

【0306】

本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物であって、化合物が、式

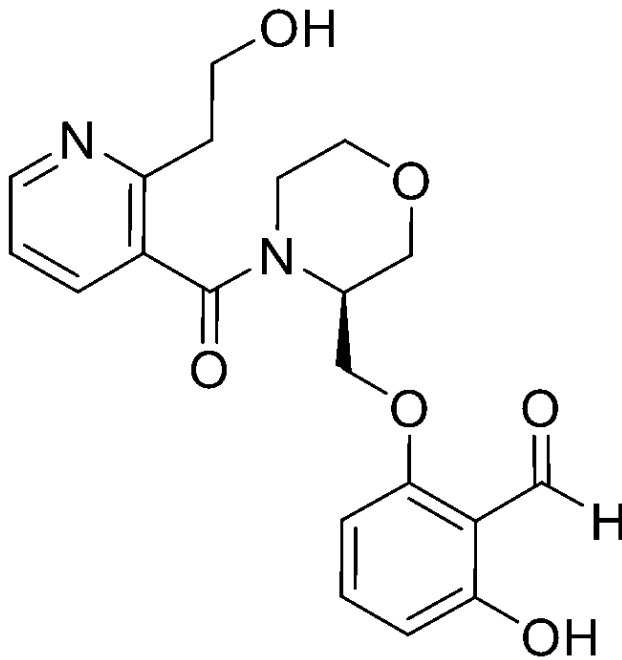
30

【0307】

40

50

【化 1 0】



10

20

## 化合物 I

【0308】

の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、方法が、対象に、約 400 mg が 1 日 2 回 (B I D) の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 4 日間投与し、その後続いて、1 日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、化合物を提供する。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、方法は、対象に、1 日当たり約 300 mg ~ 1 日当たり約 1500 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み。

30

【0309】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、方法は、対象に、1 日当たり約 200 mg ~ 1 日当たり約 900 mg の第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与し、その後続いて、1 日当たり約 25 mg ~ 1 日当たり約 250 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み。

40

【0310】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量は、1 日当たり約 25 mg、1 日当たり 50 mg、1 日当たり 100 mg、1 日当たり 125 mg、1 日当たり 150 mg、1 日当たり 200 mg、または 1 日当たり 250 mg の化合物 I または薬学的に許容されるその塩である。

【0311】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量は、4 日、5 日、6 日、または 7 日間投与される、1 日当たり約 400 mg の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1 日当たり約 25 mg、

50

1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0312】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約600mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

【0313】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、1日当たり約800mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0314】

本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回(TID)、1日4回(QID)、または6時間ごとに(Q4H)投与される。本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日1回(QD)投与される。本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日2回(BID)投与される。本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日3回(TID)投与される。本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日4回(QID)投与される。本明細書に記載される方法の一部の実施形態、または使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、6時間ごとに(Q4H)投与される。

20

30

【0315】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

【0316】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約300mgが1日2回(BID)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約25mg、1日当たり50mg、1日当たり75mg、1日当たり100mg、1日当たり125mg、1日当たり150mg、1日当たり175mg、または1日当たり200mgの第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0317】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約200mgが1日3回(T

50

I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約 25 mg、1日当たり 50 mg、1日当たり 75 mg、1日当たり 100 mg、1日当たり 125 mg、1日当たり 150 mg、1日当たり 175 mg、または1日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0318】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約 150 mg が 1日 4回 (Q I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約 25 mg、1日当たり 50 mg、1日当たり 75 mg、1日当たり 100 mg、1日当たり 125 mg、1日当たり 150 mg、1日当たり 175 mg、または1日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

10

【0319】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約 150 mg が 6時間ごと (Q 6 H) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約 25 mg、1日当たり 50 mg、1日当たり 75 mg、1日当たり 100 mg、1日当たり 125 mg、1日当たり 150 mg、1日当たり 175 mg、または1日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

【0320】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量は、4日、5日、6日、または7日間投与される、約 400 mg が 1日 2回 (B I D) の化合物 I または薬学的に許容されるその塩であり、その後続いて、1日当たり約 25 mg、1日当たり 50 mg、1日当たり 75 mg、1日当たり 100 mg、1日当たり 125 mg、1日当たり 150 mg、1日当たり 175 mg、または1日当たり 200 mg の第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩が投与される。

20

【0321】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、4日間投与される。

【0322】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 1週間、少なくとも 10週間、または少なくとも 50週間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 1週間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 10週間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 50週間投与される。

30

【0323】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 1年間、少なくとも 5年間、または少なくとも 10年間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 1年間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 5年間投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも 10年間投与される。

40

【0324】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、対象の生涯にわたって投与される。使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に

50

許容されるその塩は、対象が亡くなるまで投与される。

【0325】

使用するための化合物の一部の実施形態では、第2の用量の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩は、1日1回(QD)投与される。

【0326】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量(または負荷用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の約8時間~約24時間後に約25%~約60%に達する。使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量(または負荷用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間~約20時間後に約25%~約60%に達する。使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量(または負荷用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間~約16時間後に約25%~約60%に達する。使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第1の用量(または負荷用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与完了の8時間~約12時間後に約25%~約60%に達する。使用するための化合物の一部の実施形態では、第1の用量および第2の用量の化合物Iの投与は、化合物Iによる約30%~約50%のヘモグロビン占有率をもたらす。

10

20

【0327】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、本明細書に記載される通りの負荷用量レジメン後に約25%~約60%に達する。例えば、使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が1日2回(BID)で4日間の投与を含む負荷用量レジメン後に約25%~約60%に達する。

30

【0328】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、第2の用量(または維持用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与前に約25%~約60%に達する。例えば、使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与によって提供される、対象におけるヘモグロビン占有率パーセントは、300mgの化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩が1日2回(BID)で4日間の投与を含む負荷用量レジメン後、かつ第2の用量(または維持用量)の化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の前に約25%~約60%に達する。

40

【0329】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において約20%~約50%のヘマトクリット値をもたらす。

【0330】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において少なくとも約20%のヘマトクリット値をもたらす。一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、対象において少なくとも約30%のヘマトクリット値をもたらす。使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物Iまたは薬学的に許容されるその塩の投与

50



物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 2, 280  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 3, 360  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 4, 560  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 6, 000  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 7, 200  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 10, 800  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 11, 400  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 15, 600  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 16, 800  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 18, 000  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 18, 600  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩の投与は、約 19, 000  $\mu g^*$  時 / mL 超の化合物 I の  $AUC_{0-24}$  をもたらず。

10

20

30

#### 【0334】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 1 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、医薬組成物として投与される。鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、第 2 の用量の化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、医薬組成物として投与される。

#### 【0335】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I または薬学的に許容されるその塩は、経口的に投与される。

#### 【0336】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、化合物 I は、回折計で Cu - K 放射線を使用して決定される、以下のピーク：18.3°、23.4°、および 26.1°  $2 \pm 0.2^\circ$  を含む X 線粉末回折によって特徴付けられる結晶形態（化合物 I の形態 I）である。

40

#### 【0337】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、ディフラクトグラムは、10.8° または 17.3°  $2 \pm 0.2^\circ$  における 1 つまたは複数のピークをさらに含む。

#### 【0338】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、結晶形態は、約 111（開始温度）における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線

50

によって特徴付けられる。

【0339】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、鎌状赤血球症を処置することにおける使用は、追加の治療剤を投与することをさらに含む。

【0340】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヘモグロビンのモジュレーターである。一部の実施形態では、追加の治療剤は、鎌状赤血球症を処置するのに有用である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、鎌状赤血球症の合併症を処置するのに有用である。鎌状赤血球症の合併症の非限定的な例として、鉄過剰、疼痛、感染、急性胸部症候群、脳卒中、および肺高血圧症が挙げられる。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヒドロキシウレア、L-グルタミン、クリザンリズマブ、またはデフェリプロンである。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヒドロキシウレアである。

10

【0341】

鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための化合物の一部の実施形態では、追加の治療剤は、ヒドロキシウレアである。

【0342】

3. 医薬組成物および投与方法

本明細書に記載される化合物 I、または薬学的に許容されるその塩、またはその結晶形態は、医薬組成物で投与され得る。したがって、本明細書では、本明細書に記載される化合物 I、またはその塩もしくは溶媒和物の形態の 1 つまたは複数、ならびに 1 種または複数の薬学的に許容されるビヒクル、例えば担体、アジュバントおよび賦形剤を含む医薬組成物が提供される。薬学的に許容される好適なビヒクルには、例えば、不活性な固体希釈剤および充填剤、滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤、ならびにアジュバントが含まれ得る。このような組成物は、薬学分野で周知の方式で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17<sup>th</sup> Ed. (1985)、および Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3<sup>rd</sup> Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.) を参照されたい。

20

30

【0343】

医薬組成物は、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与され得る。

【0344】

医薬組成物は、単回または複数回の第 1 および / または第 2 の用量で投与され得る。医薬組成物は、例えば、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮的経路を含む種々の方法によって投与され得る。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所により、または吸入剤として投与され得る。

【0345】

1 つの投与方法は、例えば注射によって非経口で行われる。注射による投与のために本明細書に記載される医薬組成物を組み込むことができる形態としては、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはピーナッツ油を用いる、水性または油性の懸濁液、またはエマルション、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。

40

【0346】

経口投与は、本明細書に記載される化合物、本明細書に記載される固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を投与するための別の経路であり得る。投与は、例えば、カプセルまたは腸溶コーティング錠剤により行うことができる。本明細書に記載される少なくとも 1 つの化合物、本明細書に記載される固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を作製する場合、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、および / またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るそのような担体に封入される。

50

賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、活性成分のビヒクル、担体または媒体として作用する、固体、半固体、または液体の材料の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルション剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体媒体中で）、例えば、10重量%までの活性成分を含有する軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、注射可能な滅菌溶液剤、ならびにパッケージされた滅菌散剤の形態であり得る。

【0347】

好適な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。加えて製剤には、滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、保存剤、例えばヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル、甘味剤、ならびに香味剤を挙げることができる。

10

【0348】

本明細書に記載される少なくとも1つの化合物もしくは固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、当技術分野で公知の手順を用いることによって、対象への投与後に、活性成分の急速、持続または遅延放出をもたらすように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムには、浸透圧ポンプシステム、およびポリマーコーティングリザーバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解システムが含まれる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、および同第5,616,345号に示されている。本明細書に開示される方法における使用のための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチは、本明細書に記載される化合物もしくは固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を制御された量で連続的または不連続的な注入を提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構築および使用は当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬品の連続、拍動性またはオンデマンド送達のために構築され得る。

20

【0349】

固体組成物、例えば錠剤を調製するために、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本明細書に記載される化合物もしくは固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の均質な混合物を含有する製剤化前の固体組成物を形成することができる。これらの製剤化前の組成物を均質と呼ぶ場合、組成物が、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分され得るように、活性成分は、組成物全体にわたって均一に分散させられ得る。

30

【0350】

本明細書に記載される化合物もしくは固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の錠剤または丸剤は、持続的作用の利点を与える剤形を提供するため、または胃の酸性条件から保護するために、コーティングされてもよく、またはその他の方法で配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬成分および外部投薬成分を含むことができ、外部投薬成分は、内部投薬成分を覆うエンベロープの形態である。2つの成分は、胃内での崩壊に耐えるのに役立ち、内部成分が未変化で十二指腸へと通過し、または放出が遅延されるのを可能にする腸溶性層によって分離され得る。このような腸溶性層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができ、このような材料には、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、アセチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

40

【0351】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が含まれ得る。液体または固体組

50

成物は、本明細書に記載される通り、薬学的に許容される好適な賦形剤を含有し得る。一部の実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、経口または鼻呼吸経路によって投与される。他の実施形態では、薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、または噴霧デバイスは、テント型フェイスマスクもしくは間欠性陽圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液、懸濁液または粉末組成物は、好ましくは経口または経鼻で、製剤を適切な方式で送達するデバイスから投与され得る。

【実施例】

【0352】

(実施例1：健康なボランティアおよび単回漸増用量(SAD)研究)

化合物Iの単回漸増用量の安全性および耐容性を評価するために、二重盲検式の無作為化された逐次的方式で、18～55歳の48人の健康なボランティア(絶食状態で42人および摂食状態で6人)に、単回漸増用量(50mg～2200mg)の化合物Iを投与し、一方、18～55歳の16人の健康なボランティア(絶食状態で14人および摂食状態で2人)に、プラセボを投与した。

【0353】

一次エンドポイントは安全性および耐容性であり、重要な二次エンドポイントには、PKおよび食品(高脂肪食)の効果が含まれていた。

【0354】

盲検研究での健康なボランティアの人口統計およびベースライン特徴は、表1にまとめられており、群を通じて類似していた。非盲検以外同じ研究の詳細は、表2に含まれる。盲検研究のすべての群は、化合物Iを受けた6人の健康なボランティアおよびプラセボを受けた2人の健康なボランティアで構成された。

【0355】

【表1】

表1 - 単回漸増用量および盲検研究における対象の人口統計								
	50 mg (n=8)	100 mg (n=8)	200 mg (n=8)	200 mg (摂食) (n=8)*	400 mg (n=8)	800 mg (n=8)	1400 mg (n=8)	2200 mg (n=8)
平均年齢, 歳 (SD)	33.3 (5.1)	28.5 (10.5)	26.5 (9.6)	26.5 (9.8)	34.4 (11.3)	34.1 (10.9)	29.6 (8.0)	25.4 (4.7)
男性, n (%)	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)	8 (100)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	8 (100)
人種, n (%)								
白人	4 (50.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	5 (62.5)
アジア人	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
黒人 またはア フリカ系 アメリカ 人	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
その他	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)

\*食品効果を決定するために、200mg用量を、絶食状態においておよび高脂肪食後に与えた。

【0356】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 - 単回漸増用量および非盲検研究における対象の人口統計										
	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	200 mg (摂食) (n=6)*	400 mg (n=6)	800 mg (n=6)	1400 mg (n=6)	2200 mg (n=6)	プール された プラセボ (絶食, n=14)	プラセ ボ (摂食, n=2)
平均年齢, 歳 (SD)	34.0 (5.69)	28.0 (10.66)	24.2 (8.95)	26.5 (11.36)	35.5 (12.94)	30.7 (8.89)	27.2 (7.73)	24.8 (5.12)	33.4 (8.36)	26.5 (4.95)
男性, n (%)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	13 (92.9)	2 (100.0)
人種, n (%)										
白人	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (75.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	10 (7.14)	2 (100.0)
アジア人	3 (50.5)	2 (33.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
黒人 または アフリカ 系アメリ カ人	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
その他	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	3 (21.4)	0

\*食品効果を決定するために、200mg 用量を、絶食状態においておよび高脂肪食後に与えた。

## 【 0 3 5 7 】

盲検研究における処置後に生じた有害事象は、表 3 に示す通り、大部分が有害事象一般用語基準 (CTCAE) v 5.0 を使用してグレード 1 または 2 であった。非盲検以外同じ研究の有害事象を、表 4 に示す。薬物に関連すると考えられた少数の有害事象は、介入がほとんどまたは全くなく回復した。組織低酸素を示す有害事象はなかった。

## 【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 – 単回漸増用量および盲検研究における安全性プロファイル								
TEAE の概要 <sup>a</sup>	50 mg (n=8)	100 mg (n=8)	200 mg (n=8)	200 mg (摂食) <sup>b</sup> (n=8)	400 mg (n=8)	800 mg (n=8)	1400 mg (n=8)	2200 mg (n=8)
TEAE の数	14	13	16	8	23	14	29	17
少なくとも 1 件の TEAE を有する参加 者の人数, n (%)	7 (87.5)	6 (75.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	8 (100)	6 (75.0)	8 (100)	6 (75.0)
3 以上のグレ ードの TEAE の数	0	0	0	1	1	0	0	0
薬物関連 TEAE の数	2	1	0	0	1	3	4	4
少なくとも 1 件の薬物関 連 TEAE を 有する参加者 の人数, n (%)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (25.0)
研究薬物の 中断に至った TEAE の数	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE の数	0	0	0	0	1 <sup>c</sup>	0	0	0

<sup>a</sup> 提示されたデータは、依然として盲検である。<sup>b</sup> 食品効果を決定するために、200mg 用量を、絶食状態においておよび高脂肪食後に与えた。<sup>c</sup> 1 件の SAE は外傷性脳傷害であり、薬物に関連していなかった。SAE, 重篤な有害事象; TEAE, 処置により発生した有害事象。

【 0 3 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4 - 単回漸増用量および非盲検研究における安全性プロファイル											
TEAE の 概要 <sup>a</sup>	化合物 I の用量 (mg)								プールされた プラセボ		
	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	200 mg (n=6 摂食) <sup>b</sup>	400 mg (n=6)	800 mg (n=6)	1400 mg (n=6)	2200 mg (n=6)	絶食 (n=14)	摂食 (n=2)	
TEAE の数	11	10	15	7	16	10	26	18	28	1	10
少なく とも 1 件の TEAE を 有する 参加者 の人数, n (%)	5 (83.3 )	5 (83.3 )	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	10 (71.4)	1 (50)	20
3 以上 のグレ ードの TEAE の数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	20
薬物 関連 TEAE の数	1	1	0	0	1	3	4	4	1	0	30
少なく とも 1 件の 薬物関 連 TEAE を 有する 参加者 の人数, n (%)	1 (16.7 )	1 (16.7 )	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (7.1)	0	30
研究 薬物の 中断に 至った TEAE の数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40

【 0 3 6 0 】

【表 4 - 2】

表 4 - 単回漸増用量および非盲検研究における安全性プロファイル										
SAE の数	0	0	0	0	1 <sup>c</sup>	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> 提示されたデータは、非盲検である。<sup>b</sup> 食品効果を決定するために、200mg 用量を、絶食状態においておよび高脂肪食後に与えた。<sup>c</sup> 1 件の SAE は外傷性脳傷害であり、薬物に関連していなかった。SAE, 重篤な有害事象; TEAE, 処置により発生した有害事象。

10

## 【0361】

実際の試料収集時間を使用した全血薬物動態 (PK) パラメーター、および単回漸増用量後のヘモグロビン占有率を、表 5 (健康なボランティアおよび SCD 対象の両方からのデータを含む) および表 6 (健康なボランティア対象だけからのデータを含む) に示す。

## 【0362】

## 【表 5】

表 5 - 健康なボランティアおよび SCD の対象の両方における化合物 I の各用量後の全血 PK パラメーターおよびヘモグロビン占有率								
パラメーター, 平均	HV 50 mg	HV 100 mg	SCD 100 mg	HV 200 mg	HV 400 mg	HV 800 mg <sup>a</sup>	HV 1400 mg <sup>a</sup>	HV 2200 mg <sup>b</sup>
t <sub>1/2</sub> , 日 (CV%)	28.9 (8.4)	29.8 (22.3)	9.8 (14.7)	28.4 (15.6)	25.8 (10.8)	ND	ND	ND
C <sub>max</sub> , µg/mL (CV%)	8.1 (16.9)	17.4 (10.8)	16.7 (23.3)	35.8 (32.4)	88.1 (11.1)	149.3 (10.5)	231.2 (12.6)	389.7 (12.0)
AUC <sub>0-t</sub> , µg・時/mL (CV%)	6896 (21.5)	14,400 (14.7)	4690 (26.8)	29,290 (26.1)	61,920 (9.3)	74,330 (4.5)	136,900 (7.8)	48,010 (10.0)
t <sub>max</sub> , <sup>c</sup> 時 (範囲)	24 (4, 48)	24 (8, 48)	8 (6, 36)	8 (4, 48)	8 (4, 120)	16 (1, 96)	12 (8, 48)	24 (12, 24)
B:P 比 <sup>d</sup>	220	214	69.3	206	185	ND	ND	ND
C <sub>max</sub> に基づく Hb 占有率% (CV%)	0.88 (16.7)	1.9 (13.3)	3.3 (26.1)	3.8 (33.0)	9.5 (22.6)	16.8 (10.4)	25 (12.4)	43.9 (12.3)

20

30

40

<sup>a</sup> 42 日目まで収集した血液。<sup>b</sup> 7 日目まで収集した血液。<sup>c</sup> t<sub>max</sub> は中央値として報告された。<sup>d</sup> B:P = 平均 AUC<sub>0-t</sub> 血液 : 平均 AUC<sub>0-t</sub> 血漿。AUC<sub>0-t</sub>, 測定可能な最終濃度時間までの曲線下面積; C<sub>max</sub>, 観察された最大濃度; CV, 変動係数; Hb, ヘモグロビン; HV, 健康なボランティア; ND, 未検; PK, 薬物動態; SCD, 鎌状赤血球症; t<sub>1/2</sub>, 半減期; t<sub>max</sub>, 最大濃度が観察された時間。

## 【0363】

50

【表 6】

表 6 – 健康な対象の血漿、全血、および赤血球における化合物 I の単回経口用量後の PK パラメーターについての幾何平均(CV%)値						
コホート	用量 (mg)	T <sub>max</sub> * (時間)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (時間*µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (時間*µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (時間)
<b>血漿</b>						
1	50	0.75 (0.5,1.0)	0.40 (15.8)	31.1 (17.1)	34.2 (19.0)	689 (10.2.1)
2	100	1.0 (0.5,3.0)	0.714 (22.6)	68.7 (17.4)	74.5 (19.3)	615 (22.5)
3	200	1.0 (0.5,2.0)	1.29 (23.3)	135 (31.0)	152 (34.8)	740 (20.4)
5	400	1.0 (0.5,2.0)	3.19 (26)	331 (11.9)	361 (10.2)	624 (12.2)
6	800	2.5 (1.0,3.0)	4.25 (22.2)	609 (14.6)	623 (12.6)	497 (11.8)
7	1400	2.5 (2.0,4.0)	7.78 (24.3)	1030 (12.6)	1080 (12.9)	514 (10.6)
8	2200	3.5 (3.0,6.0)	9.30 (9.7)	1360 (8.6)	1430 (9.7)	531 (18.7)
<b>全血</b>						
1	50	24.0 (4, 48.02)	8.00 (17.3)	6810 (21.6)	7490 (23.6)	683 (9.6)
2	100	24.0 (8, 48)	17.3 (12.3)	14300 (14.6)	15900 (19.2)	698 (22.9)
3	200	8.0 (4.0, 48.05)	34.2 (33.9)	28600 (28.3)	31600 (31.0)	677 (14.8)
5	400	8.0 (4, 120)	87.6 (11.2)	62200 (8.8)	67200 (7.6)	609 (12.7)
6	800	16.0 (1, 96.02)	149 (10.2)	103000 (5.5)	111000 (7.2)	625 (14.4)
7	1400	12.0 (8, 48)	230 (12.8)	192000 (10.1)	210000 (11.9)	656 (11.9)
8	2200	24.0 (12,24.15)	387 (12.2)	264000 (13.6)	282000 (16.1)	590 (15.4)
<b>赤血球*</b>						
1	50	24.0 (4.0,48.02)	19.3 (15.5)	16500 (20.4)	18100 (22.3)	679 (9.1)
2	100	24.0 (8.5, 48.0)	41.7 (23.3)	34500 (13.5)	38500 (14.0)	696 (23.4)
3	200	8.0 (4, 48.05)	76.9 (32.6)	64400 (25.2)	71200 (27.9)	674 (14.9)
5	400	10.02 ((4, 120)	210 (16.2)	151000 (12.7)	163000 (13.0)	605 (13.2)
6	800	36.0 (1, 144)	351 (16.1)	247000 (6.2)	266000 (4.9)	623 (14.5)
7	1400	30.0 (8, 144)	543 (15.4)	455000 (8.7)	499000 (9.9)	657 (11.9)
8	2200	24.0 (12, 24.15)	910 (8.8)	626000 (11.2)	670000 (13.7)	590 (15.4)

AUC<sub>last</sub>, 測定可能な最終濃度までの濃度時間曲線下面積, AUC<sub>inf</sub>, 無限大までの濃度時間曲線下面積, C<sub>max</sub>, 観察された最大濃度; CV=変動係数; t<sub>1/2</sub>, 半減期; t<sub>max</sub>, 最大濃度が観察された時間[中央値(範囲)]

\*化合物 I の RBC 濃度=血中濃度-[(1-ヘマトクリット)\*血漿濃度]/ヘマトクリット

## 【 0 3 6 4 】

C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> に関する血漿に対する血液の平均比は、50 ~ 2200 mg の用量範囲について、それぞれ 20 ~ 42 および 177 ~ 219 の範囲であった。それとは対照的に、C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> に関する血漿に対する RBC の平均比は、50 ~ 2200 mg の用量範囲について、それぞれ 49 ~ 99 および 420 ~ 530 の範囲であった。

## 【 0 3 6 5 】

ヘモグロビン占有率パーセントは、以下の通り計算され、ここで MCHC は、平均赤血球ヘモグロビン濃度を指し、Hct は、ヘマトクリットを指す。

10

20

30

40

50

$Hb \text{ 占有率} \% = [ \text{化合物 I} ]_{RBC} / MCHC$

$[ \text{化合物 I} ]_{RBC} = ( [ \text{化合物 I} ]_{\text{全血}} - ( 1 - Hct ) [ \text{化合物 I} ]_{\text{血漿}} ) / Hct$

【0366】

単回用量の化合物 I は、健康なボランティアの Hb 占有率パーセントにおいて用量依存的上昇を示した (図 1)。絶食状態と摂食状態との間の Hb 占有率に、観察可能な差異はなかった (200 mg)。これらの Hb 占有率は、類似の範囲にわたって単回用量のボキセロートルを受けた健康なボランティアで報告された Hb 占有率を上回る。

【0367】

(実施例 2 : 健康なボランティアおよび複数回漸増用量 (MAD))

化合物 I の複数回漸増用量 (MAD) の安全性および耐容性を評価するために、18 ~ 55 歳の 7 人の健康なボランティアに、300 mg の負荷用量の化合物 I を 3 日間投与し、続いて、15 mg、25 mg、50 mg、または 75 mg の維持用量の化合物 I を 14 日間投与した。18 ~ 55 歳の 3 人の健康なボランティアに、プラセボを 14 日間投与した。一次エンドポイントは、安全性および耐容性であり、重要な二次エンドポイントには、PK および心電図 (ECG) パラメーターに対する効果が含まれていた。

【0368】

図 2 に示す通り、化合物 I は、健康なボランティアにおいて複数回漸増用量を用いたコホートの中で、用量に比例した線形 PK を明示した。

【0369】

複数回漸増用量の化合物 I の安全性および耐容性を評価するために、18 ~ 55 歳の健康なボランティアで別の研究を開始した。それぞれ 10 人の対象 (化合物 I で  $n = 7$ 、プラセボで  $n = 3$ ) の 4 つのコホートを、逐次的な二重盲検方式で評価した。定常状態レベルに達するために、各対象は、負荷用量レジメンを 3 日または 4 日間受け、続いて、医薬品を 1 日 1 回、最長 14 日間にわたって受けた。一次エンドポイントは、安全性および耐容性であり、重要な二次エンドポイントには、PK および心電図 (ECG) パラメーターに対する効果が含まれていた。以下の表 7 は、各コホートにおいて使用された化合物 I またはプラセボの用量の概要を提供する。

【0370】

【表 7】

表 7 - 健康な対象による MAD 研究で評価された投薬レジメン (QD, mg/日)					
コホート	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5~14 日目
1 <sup>a</sup>	200	200	200	15	15
2 <sup>a</sup>	200	200	200	25	25
3 <sup>a</sup>	500	400	400	50	50
4 <sup>b</sup>	500	500	500	400	75

<sup>a</sup> 第 2 の用量は、コホート 1~3 では 4 日目に開始された; <sup>b</sup> 第 2 の用量は、コホート 4 では 5 日目に開始された

【0371】

エンドポイントは、安全性 (臨床研究の検査結果、有害事象、心電図 (DCG) パラメーター、身体検査知見) および耐容性、ならびに PK であった。

【0372】

すべてのコホートについての健康なボランティアの人口統計およびベースライン特徴を、表 8 にまとめる。

【0373】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 – 健康な対象による MAD 研究における参加者の人口統計 (n=10/群)				
変数	化合物 I の第 2 の(維持)用量			
	15 (mg)	25 (mg)	50 (mg)	75 (mg)
年齢, 歳 (平均, SD)	43.7 (9.12)	39.2 (8.12)	36.1 (9.35)	38.6 (10.53)
男性, n (%)	6 (60.0)	7 (70.0)	7 (70)	9 (90)
人種, n (%)				
白人	7 (70.0)	4(40)	8 (80)	3 (30)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	3 (30.0)	5 (50)	2 (20)	7 (70)

10

【 0 3 7 4 】

処置により発生した有害事象を、表 9 にまとめる。

【 0 3 7 5 】

【表 9】

20

表 9 – 健康な対象による MAD 研究集団における TEAE の概要 (n=10/用量)				
統計	化合物 I の第 2 の(維持)用量			
	15 mg	25 mg	50 mg	75 mg
TEAE の数	8	5	17	3
少なくとも 1 件の TEAE を有する参加者の人数, n (%)	4 (40.0)	3 (30.0)	7 (70)	3 (30.0)
3 以上のグレードの TEAE の数	0	0	1	0
薬物関連 TEAE の数	1 <sup>b</sup>	2 <sup>c</sup>	2 <sup>d</sup>	0
少なくとも 1 件の薬物関連 TEAE を有する参加者の人数, n (%)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0
研究薬物の中断に至った TEAE の数	0	0	0	0
SAE の数	0	0	0	0

30

40

<sup>a</sup> 提示されたデータは、依然として盲検である。<sup>b</sup> 1 件の薬物関連 TEAE は、1 人の参加者におけるグレード 1 の傾眠であった。<sup>c</sup> 1 人の参加者が、嘔吐および悪心の 2 件の薬物関連 TEAE を有していた。<sup>d</sup> 1 人の参加者が、頭痛および浮動性めまいの 2 件の TEAE を有していた, MAD, 複数回漸増用量; SAE, 重篤な有害事象; TEAE, 処置により発生した有害事象。

【 0 3 7 6 】

研究薬物は認容性が高かった。安全性データは、この時、研究が進行中であり、盲検で

50

あるため、コホートによって分析されなかった。グレード4のCPK上昇が報告されたが、研究終了時の激しい運動に起因しており、したがって研究薬物には関係していなかった。

【0377】

15mg、25mg、50mg、および75mgのMADコホートの健康なボランティアにおける予備的な全血PKパラメーター（幾何平均およびCV%）およびヘモグロビン占有率を、表10にまとめる。血漿PKパラメーターを、表11に提示する。

【0378】

【表10】

表10 – 健康な対象における化合物Iの反復投与後の全血PKパラメーター				
パラメーター, <sup>a</sup> 平均	14日目 (15mg)	14日目 (25mg)	14日目 (50mg)	14日目 (75mg)
C <sub>max</sub> , μg/mL (CV%)	130 (14.3)	141 (16.6)	236 (16.3)	308 (14.0)
t <sub>max</sub> , <sup>b</sup> 時 (範囲)	6 (0.5-24)	2 (1-24)	3 (0-8)	3 (0-6)
AUC <sub>0-24</sub> , μg・時/mL (CV%)	2840 (13.7)	3090 (15.8)	5140 (16.4)	6760 (15.4)
C <sub>min</sub> μg/mL (CV%)	121 (16.2)	135 (17.4)	210 (20.7)	297 (15.2)
B:P 比 <sup>c</sup>	182	194	149	140
Hb 占有率% (CV%)	16.0 <sup>d</sup> (14.3)	16.3 (17.4)	25.8 (14.9)	35.2 (13.9)

<sup>a</sup> 実際ではなく、名目上の(予期された)収集時間に基づいた計算。<sup>b</sup> t<sub>max</sub>は中央値として報告された。<sup>c</sup> B:P=平均 AUC<sub>0-24</sub> 血液:平均 AUC<sub>0-24</sub> 血漿。<sup>d</sup> ボクセロールで類似のHb占有率を達成するために、300mg超のMADが必要であった。AUC<sub>0-24</sub>, 投与後24時間までの曲線下面積; C<sub>max</sub>, 観察された最大濃度; CV, 変動係数; Hb, ヘモグロビン; MAD, 複数回漸増用量; PK, 薬物動態; SCD, 鎌状赤血球症; t<sub>1/2</sub>, 半減期; t<sub>max</sub> 最大濃度が観察された時点。

【0379】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 11 – 健康な対象における化合物 I の反復投与後の血漿 PK パラメーター				
パラメーター <sup>a</sup> , 平均	14 日目 (15mg)	14 日目 (25mg)	14 日目 (50mg)	14 日目 (75mg)
C <sub>max</sub> , µg/mL (CV%)	0.83 (17.4)	0.90 (34.9)	1.99 (22.9)	2.74 (21.5)
t <sub>max</sub> <sup>b</sup> 時 (範囲)	1 (0,3)	1.5 (0.5, 24)	1 (0.5,4)	1.0 (1, 2)
AUC <sub>0-24</sub> , µg・時 /mL(CV%)	15.6 (16.1)	15.9 (23.2)	34.5 (24.1)	48.6 (18.0)
C <sub>min</sub> µg/mL (CV%)	0.68 (18.8)	0.66 (26.8)	1.45 (25.3)	2.22 (14.7)

10

<sup>a</sup> 実際ではなく、名目上の(予期された)収集時間に基づいた計算。<sup>b</sup> t<sub>max</sub> は中央値として報告された。<sup>c</sup> B:P=平均 AUC<sub>0-24 血液</sub>:平均 AUC<sub>0-24 血漿</sub>。<sup>d</sup> ボクセロトールで類似の Hb 占有率を達成するために、300mg 超の MAD が必要であった。AUC<sub>0-24</sub>, 投与後 24 時間までの曲線下面積; C<sub>max</sub>, 観察された最大濃度; CV, 変動係数; Hb, ヘモグロビン; MAD, 複数回漸増用量; PK, 薬物動態; SCD, 鎌状赤血球症; t<sub>1/2</sub>, 半減期; t<sub>max</sub> 最大濃度が観察された時間。

20

## 【 0 3 8 0 】

( 実施例 3 : 鎌状赤血球症 ( S C D コホート ) )

鎌状赤血球症の対象の単回用量 ( S D ) および複数回漸増用量 ( M A D - 1、M A D - 2、および M A D - 3 ) コホートの研究設計を、図 3 に示す。

## 【 0 3 8 1 】

5 . 5 g / d L 以上かつ 1 0 . 5 g / d L 以下のベースライン H b を示し、30 日間のスクリーニングの間に血管閉塞性クレーゼ ( V O C ) または輸血がない、H b S S ( S C D のホモ接合体 ) を有する 1 8 ~ 6 0 歳の患者に、1 0 0 m g の単回用量の化合物 I を投与した ( 単回用量期間、S D コホート ; 実施例 1 の表 5、S C D 1 0 0 m g を参照されたい ) 。

30

## 【 0 3 8 2 】

M A D - 1 および M A D - 2 コホート

少なくとも 5 6 日間のウォッシュアウト期間 ( 化合物 I の排出 P K を評価することができるように ) の後、患者に、1 日当たり 3 0 0 m g の負荷用量の化合物 I を 1 日投与し、続いて、1 日当たり 2 0 0 m g の化合物 I を 1 日投与し、次に 1 日当たり 5 0 m g の維持用量の化合物 I を 5 週間投与した ( 「 M A D - 1 コホート」 ) 。次に、同じ患者に、1 日当たり 5 0 0 m g の別の負荷用量の化合物 I を 1 日受けさせ、続いて、1 日当たり 4 0 0 m g の化合物 I を 1 日受けさせ、次に 1 日当たり 1 0 0 m g の別の維持用量の化合物 I を 3 週間投与した ( 「 M A D - 2 コホート」 ) 。M A D - 1 コホートおよび M A D - 2 コホートの全処置期間は、8 週間であった。

40

## 【 0 3 8 3 】

一次エンドポイントは、安全性および耐容性であった。重要な二次エンドポイントには、P K および時間を一致させた化合物 I の濃度と、貧血および溶血の臨床的尺度におけるベースラインからの変化との間の関係が含まれていた。

## 【 0 3 8 4 】

薬力学的 ( P D ) マーカー、例えば、p 2 0 ( H b が O<sub>2</sub> で 2 0 % 飽和するときの O<sub>2</sub> の分圧 ) および p 5 0 ( H b が O<sub>2</sub> で 5 0 % 飽和するときの O<sub>2</sub> の分圧 ) を、2 つの用量漸増後に、酸素平衡曲線 ( O E C ) を測定することによって決定した。O E C を、O<sub>2</sub> の分圧 ( p O<sub>2</sub> ) に対する H b - O<sub>2</sub> 飽和の程度に関し、H b への O<sub>2</sub> の結合親和性を測定

50

するヘモキシメトリーによって作成した。

【 0 3 8 5 】

SCDコホートの人口統計およびベースライン特徴を、表12にまとめる。SCDコホートの処置により発生した有害事象を、表13Aおよび表13Bにまとめる。処置により発生した有害事象の大部分は、グレード1または2であり、研究薬物とは無関係であった。化合物Iは、単回漸増用量部分および複数回漸増用量相の両方において安全であり、認容性が高かった。

【 0 3 8 6 】

【 表 1 2 】

表 12 – SCD 研究集団(N=6)の人口統計およびベースライン特徴	
平均年齢, 歳 (SD)	20.2 (2.23)
男性, n (%)	4 (66.7)
人種, n (%)	
黒人またはアフリカ系アメリカ人	5 (83.3)
その他	1 (16.7)
HbSS 遺伝子型, n (%)	6 (100)
Hb レベル, g/dL, 平均 (SD), 範囲	8.2 (0.4), 7.7-9.1
現在ヒドロキシウレアを使用 中, n (%)	6 (100)
12 カ月間のスクリーニングの間の VOC の回数, n (%)	
0	2 (33.3)
1	1 (16.7)
2	3 (50.0)
12 カ月間のスクリーニングの間の輸血の回数, n (%)	
0	4 (66.7)
1	2 (33.3)

【 0 3 8 7 】

【表 1 3】

表 13A – SCD(N=6)における単回用量および複数回用量部分についての TEAE の概要	
TEAE の数	24
少なくとも 1 件の TEAE を有する参加者の人数, n (%)	5 (83.3)
3 以上のグレードの TEAE の数	5
薬物関連 TEAE の数	3 <sup>a</sup>
少なくとも 1 件の薬物関連 TEAE を有する参加者の人数, n (%)	2 (33.3)
研究薬物の中断に至った TEAE の数	0
SAE の数	2 <sup>b</sup>

10

<sup>a</sup> 薬物関連 TEAE は、1 件のグレード 2 の頭痛および 2 件の症例のグレード 1 の下痢であった。<sup>b</sup> 2 件の SAE は、グレード 3 の VOC であった。HbSS, SCD のホモ接合体; SAE, 重篤な有害事象; SCD, 鎌状赤血球症; TEAE, 処置により発生した有害事象; VOC, 血管閉塞性クリーゼ。

20

【 0 3 8 8 】

【表 1 4】

表 13B – TEAE、単回用量、MAD-1 (50mg qd)、および MAD-2 (100mg qd) (n=6)の概要	
TEAE の数	33
少なくとも 1 件の TEAE を有する参加者の人数, n (%)	6 (100)
3 以上のグレードの TEAE の数	7
薬物関連 TEAE の数	4
少なくとも 1 件の薬物関連 TEAE を有する参加者の人数, n (%)	2 (33.3)
研究薬物の中断に至った TEAE の数	0
SAE の数	3

30

【 0 3 8 9 】

全血および血漿における 100 mg の単回用量の PK プロファイルを、標準的な非コンパートメント解析を使用して評価した。SCD 対象からの知見を、表 1 4 に示す通り、健康な対象における知見と比較した。SCD 対象の全血中の化合物 I の予備的な PK パラメーター推定値は、排出  $t_{1/2}$ 、AUC、 $T_{max}$ 、および血漿に対する血液の比に関して健康な対象と異なっていた。手短には、排出  $t_{1/2}$  および  $T_{max}$  は、それぞれ、健康な対象よりも SCD においてほぼ 3 倍急速であり、またはより早く生じ、血漿に対する血液の比は、健康な対象の値の約 30% であった (健康な対象と比較して RBC がより少ないことに起因する可能性が最も高い)。血漿コンパートメントについては、2 つの集団の間の差は、排出  $t_{1/2}$  に関して最も顕著であり、やはり SCD の方が約 2.5 倍急速であった。

40

【 0 3 9 0 】

50

【表 15】

表 14 – 健康な対象および SCD の対象における化合物 I の 100mg の用量後の全血 PK パラメーター(幾何平均 CV%)の比較				
パラメーター	健康な対象における化合物 I (n=6)	SCD 対象における化合物 I (n=6)	健康なボランティアにおける化合物 I (n=6)	SCD 対象における化合物 I (n=6)
マトリックス	血液		血漿	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	17.3 (12.3)	16.2 (25.9)	0.714 (22.6)	1.01 (20.8)
T <sub>max</sub> (時) (中央値)	24 (8, 48)	8 (6, 36)	1.0 (0.5, 3)	1.5 (1, 2)
AUC <sub>0-t</sub> (µg/mL*時)	14,300 (14.6)	4,540 (29.5)	68.7 (17.4)	67.2 (14.0)
t <sub>1/2</sub> (日)	29.1 (22.9)	9.8 (13.6)	25.6 (22.5)	10.5 (22.8)
B:P 比 AUC <sub>0-inf</sub>	216	69.3	NA	NA

10

20

## 【0391】

図 4 は、6 人の SCD 患者における化合物 I の 2 ラウンドの処置 (56 日目 ~ 112 日目) 後である 8 週目における、ヘモグロビンの変化を示す。研究終了時に、Hb は最大 1.3 g/dL 上昇し (2.3 g/dL の平均上昇)、6 人のすべての対象が、網状赤血球 (図 5)、網状赤血球絶対数 (図 6)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) (図 7)、および間接ビリルビン (図 8) を含む溶血マーカーの改善を経験した。5 週間の 50 mg QD および 3 週間の 100 mg QD の後の、血漿および全血中の平均 (SD) Hb 占有率パーセント、または研究薬物のトラフ (C<sub>min</sub>) および見かけのピークレベル (C<sub>max</sub>) に達したときの値を、表 15 に示す。100 mg コホートの C<sub>max</sub> における個々の Hb 占有率の値は、19.7% ~ 41.8% の範囲であった。各処置期間の終了時に定常状態に達したときの C<sub>min</sub> と C<sub>max</sub> 値との間の差はほとんどなかったが、これは健康な対象における知見と一致している。100 mg 用量レベルでは、6 人の患者のうちの 2 人が、40% 超の Hb 占有率を達成した。平均値は、1 日 1 回の 50 mg および 100 mg での処置期間の終了時、または反復用量処置 (維持用量) の 5 週目および 7 週目において得られた値に先行する数週間の間を観察された値と一致している。

30

40

## 【0392】

50

【表 16】

表 15 - 2つの用量レベルの化合物 I を用いた処置後のヘモグロビン占有率(%)				
	50 mg QD x 5 週間		100 mg QD x 3 週間	
統計	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>
平均	15.30	17.66	29.80	32.59
SD	5.72	7.75	8.30	9.35
CV%	37.5	44.0	27.9	28.7

10

## 【0393】

ベースラインから処置の8週目の最後までヘマトクリットの平均上昇は、6.5%であった。化合物 I の最終用量の後、研究薬物の濃度を、約15週間にわたって評価し、排出  $t_{1/2}$  の平均は約10日であった。これは、平均ヘモグロビンの  $2.2 \text{ g/dL}$  の低下によって達成された。この15週間のウォッシュアウト期間の後、5人の対象の平均ヘマトクリットは、ベースラインレベルに戻った(23.46%対23.02%)。

## 【0394】

エクタサイトメーター (ektacytometer) レーザー光学回転赤血球分析器 (Lorica, RR Mechatronics, NL) を使用して、浸透圧勾配を増大しながら定義されたせん断ストレスの値(浸透圧スキャン)、および赤血球を段階的脱酸素に曝すより新しい技術を使用し(酸素スキャン)、これらの赤血球の変形能を分析した。酸素スキャン試験によって実証される通り、すべての患者において赤血球の健康状態の改善が見られた(図9)。

20

## 【0395】

ヘモキシメトリー箱ひげ図(図10)は、化合物 I の投薬中に、SCDの患者( $n=6$ )から収集した血液の  $p_{20}$  および  $p_{50}$  値を示す。ベースライン(8週目)~10週目、および13週目~16週目についての  $p_{20}$  および  $p_{50}$  値は、それぞれ50mgおよび100mgの化合物 I の投薬期間を表す。 $p_{20}$  および  $p_{50}$  値は、共にベースラインから低下したが、このことは、化合物 I によって血液の Hb が修正され、Hb-O<sub>2</sub> 親和性が用量依存的に上昇することを示している。化合物 I を用いる処置中の  $p_{20}$  および  $p_{50}$  値のこれらの変化は、ベースライン(処置なし)に対してOECの左シフトに対応する。用量当たりの  $p_{20}$  の変化は、 $p_{50}$  の変化よりも大きく、Hb修正のより感度の高い尺度を表し、Hb-O<sub>2</sub> 親和性の上昇の指標となる。これらの結果は、OECの測定値が、Hb-O<sub>2</sub> 親和性の上昇度の高感度なモニタリングを可能にし、処置中の化合物 I によるHb修正を表すことを示している。

30

## 【0396】

## MAD-3 コホート

前述の通りMAD-1およびMAD-2研究に参加した6人の患者のうちの4人は、MAD-3研究に進んだ( $n=4$ )。患者003のデータが提供されているが、この患者は、MAD-3投薬レジメンに従っていなかった。

40

## 【0397】

MAD-2研究の終了および約8カ月間のウォッシュアウト期間の後、選択された患者( $n=4$ )に、300mgの負荷用量をBIDで4日間投与し、その後続いて、150mgの維持用量をQDで投与した(MAD-3コホート)。

## 【0398】

一次エンドポイントは、安全性および耐受性であった。重要な二次エンドポイントには、PKおよび時間を一致させた化合物 I の濃度と、貧血および溶血の臨床的尺度におけるベースラインからの変化との間の関係が含まれていた。

50

## 【 0 3 9 9 】

薬力学的 ( P D ) マーカー、例えば、 p 2 0 および p 5 0 を、ヘモキシメトリーによって作成した O E C を測定することによって決定した。

## 【 0 4 0 0 】

M A D - 3 の S C D コホートの人口統計およびベースライン特徴を、表 1 6 にまとめる。M A D - 3 の S C D コホートの処置により発生した有害事象を、表 1 7 にまとめる。

## 【 0 4 0 1 】

## 【 表 1 7 】

**表 16 – MAD-3 コホートに参加した SCD 患者(N=4)の人口統計およびベースライン特徴**

平均年齢, 歳 (SD)	19.8 (18.0, 23.0)	10
男性, n (%)	2 (50.0)	
人種, n (%)		
黒人またはアフリカ系アメリカ人	3 (75.0)	20
その他	1 (25.0)	
HbSS 遺伝子型, n (%)	4(100)	
Hb レベル, g/dL, 平均 (SD), 範囲	9.2 (0.4), 8.6-9.6	
現在ヒドロキシウレアを使用 中, n (%)	4 (100)	30
12 カ月間のスクリーニングの間の VOC の回数		
0	2 (50.0)	
1	1 (25.0)	
2	3 (25.0)	
12 カ月間のスクリーニングの間の輸血の回数		40
0	3 (75.0)	
1	1 (25.0)	

## 【 0 4 0 2 】

【表 1 8】

表 17 – MAD-3 の SCD 患者(N=4)の TEAE の概要 <sup>a</sup>	
TEAE の数	6
少なくとも 1 件の TEAE を有する参加者の人数, n (%)	3 (75)
3 以上のグレードの TEAE の数	0
薬物関連 TEAE の数	1
少なくとも 1 件の薬物関連 TEAE を有する参加者の人数, n (%)	1 (25)
研究薬物の中断に至った TEAE の数	0
SAE の数	0

10

<sup>a</sup>2 人の患者は、MAD-3 の開始前に疾患修飾治療を開始していたため、研究の MAD-3 部分には進まなかった。

【0 4 0 3】

MAD - 3 コホートに参加した患者の 6 週目におけるヘマトクリットおよび Hb レベルを、表 1 8 に示す。

20

【0 4 0 4】

【表 1 9】

表 18 – MAD-3 コホートの SCD 患者の 6 週目におけるヘマトクリットおよび Hb レベル		
患者	ヘマトクリット (%)	Hb レベル (g/dL)
0001	-	12.9
0003	27.6	8.9
0004	37.8	13.6
0005	30.9	10.9

30

【0 4 0 5】

MAD - 3 コホートに参加した患者の 6 週目における全血および血漿中の化合物 I の濃度を、表 1 9 に示す。

40

【0 4 0 6】

50

【表 2 0】

表 19 – MAD-3 コホートの SCD 患者の 6 週目における全血および血漿 PK( $C_{max}$ )		
患者	全血 ( $C_{max}$ ) 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	血漿 ( $C_{max}$ ) 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
0001	322	6.98
0003	36.7	1.61
0004	259	3.83
0005	308	7.61

10

20

【0 4 0 7】

MAD-3 コホートに参加した患者の 6 週目における化合物 I の Hb 占有率 % を、表 20 に示す。

【0 4 0 8】

【表 2 1】

表 20 – MAD-3 コホートの SCD 患者の 6 週目における Hb 占有率 %	
患者	Hb 占有率 (%)
0001	48
0003	7
0004 <sup>a</sup>	31
0005	46

30

40

<sup>a</sup> 患者は、ベースラインから Hb(3g/dL)およびヘマトクリット(8.1%)が上昇し、占有率の値が低下した。

【0 4 0 9】

3 つのすべてのコホート、MAD-1、MAD-2、および MAD-3 にそれぞれ参加した患者の平均 Hb 占有率 % を、図 1 1 に示す。

【0 4 1 0】

MAD-3 コホートに参加した患者から収集した血液の p20 および p50 値を示すヘモキシメトリー箱ひげ図を、図 1 2 に示す。図 1 3 に示す通り、SCD 患者の同じ MAD

50

- 3 コホートでも赤血球の健康状態の改善が観察された。すべての M A D - 3 コホートの S C D 患者についての鎌状化赤血球のパーセンテージにおける変化の概要を、図 1 4 に示す。

#### 【 0 4 1 1 】

##### 結論

S C D の成人において、維持用量が 1 0 0 m g および 1 5 0 m g Q D であった、本明細書に記載される投薬レジメンを使用する化合物 I での処置では、平均 H b 占有率が 3 0 % を超え、ヘマトクリットが上昇し、H b レベルが上昇した。1 5 0 m g の毎日の維持用量の化合物 I は、S C D の成人において認容性が高かった。ヘモキシメトリー、エクタサイトメトリー、および末梢血塗抹標本からの結果は、1 0 0 m g および 1 5 0 m g の維持用量の化合物 I が、赤血球の健康状態を改善することを示唆している。

10

#### 【 0 4 1 2 】

(実施例 4 : 化合物 I の反復投薬のためのモデルを活かした ( M o d e l - I n f o r m e d ) 用量選択)

「学習および確認」モデルを活かした手法は、健康なボランティアおよび鎌状赤血球症 ( S C D ) の患者における研究のための第 1 の用量を選択するために使用され、( 1 ) 入手可能なデータを使用して非機構的母集団薬物動態 ( p o p P K ) モデルを開発し、血漿および全血中濃度を特徴付けるために継続的に精密化するステップ、ならびに ( 2 ) モンテカルロシミュレーションを使用して、その後のコホートにおける処置の第 1 週の間第 2 の ( 維持 ) 用量の標的化 H b 占有率を達成するのに適した第 1 の ( 負荷 ) 用量を選択するステップの、2 ステップを含んでいた。

20

#### 【 0 4 1 3 】

モデルで選択された第 1 の用量は、図 1 5 に示すように、処置持続期間にわたってモデル予測と比較して一貫したトラフ濃度が観察されたことによって実証された通り、1 週間以内に定常状態濃度を達成し、5 0 m g の第 2 の用量によって維持された。1 週間以内に定常状態濃度を達成する新しいモデルで選択された第 1 の用量でその順序が反復され、1 0 0 m g の第 2 の用量によって維持された。

#### 【 0 4 1 4 】

p o p P K モデルを使用し、3 0 0 m g が 1 日 2 回 ( B I D ) で 4 日間の第 1 の ( 負荷 ) 用量、続いてその後、1 日当たり 1 5 0 m g の第 2 の ( 維持 ) 用量を選択して、3 8 % ~ 5 9 % の標的化 H b 占有率を達成した。

30

#### 【 0 4 1 5 】

(実施例 5 : 鎌状赤血球症の参加者に経口投与される化合物 I の第 2 / 3 相の無作為化多施設研究および鎌状赤血球症の小児参加者におけるオープンラベル薬物動態研究)

この実施例は、S C D の参加者に経口投与される化合物 I の 3 つのパートによる第 2 / 3 相研究を記載する。

#### 【 0 4 1 6 】

##### パート A

この研究のパート A は、S C D のおよそ 6 0 人の成人参加者における第 2 相の無作為化されたオープンラベルの用量設定研究である。この研究のパート A の一次目的は、ヘモグロビンの変化によって測定される通り、S C D の成人参加者における化合物 I の効果を評価することである。研究のパート A の研究スキームを、図 1 6 に示す。

40

#### 【 0 4 1 7 】

参加者は、- 2 8 日目から - 1 日目まで、研究への適格性についてスクリーニングされる。適格とされた参加者は、1 日目に 1 : 1 ( 1 0 0 m g : 1 5 0 m g ) の割付けに基づいて無作為化され、参加者の初期用量 ( 負荷用量 ) の化合物 I を受ける。1 日目の評価およびその後の負荷用量が完了した後、参加者は、1 2 週目まで、参加者の維持用量の投与を毎日続ける。

#### 【 0 4 1 8 】

1 5 0 m g 処置群の 6 人の成人参加者への少なくとも 6 週間の投薬が完了した後、安全

50

性、耐容性、および入手可能なPK、Hb占有率、ならびにPDデータを審査して、維持用量が最大200mgまで増大され得るかどうかを評価する。

【0419】

より高用量の処置アームを含むことが決定された後、その後登録された参加者は、1:1:1(それぞれ100mg:150mg:最大200mgまでの化合物I)またはバランスを確保するための適応的方法で無作為化され、負荷用量レジメンを4日間にわたって受け、続いて、12週目まで維持用量を毎日受ける。この研究で使用されることになる負荷用量は、24時間以内の期間で2200mgを超えない。

【0420】

用量群ごとに所望の曝露および標的化Hb占有率%を達成するために提案された負荷および維持用量を、以下の表21に示す。

【0421】

【表22】

用量群 (N=20)	負荷用量	維持用量	平均標的化Hb占有率% (モデル1) <sup>a</sup>	平均標的化Hb占有率% (モデル2) <sup>b</sup>
1	200 mg BID x 4日	100 mg QD	約36%	約32%
2	300 mg BID x 4日	150 mg QD	約54%	約46%
3	400 mg BID x 4日	200 mg QD	約71%	約57% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> モデル1は上記の実施例4に記載されている。<sup>b</sup> モデル2の平均標的化Hb占有率%の値には、化合物Iで処置されたSCD患者(前述のMAD-2およびMAD-3コホート)において観察されたHbおよびHctの変化に基づいて、ヘモグロビン( $\Delta$ Hb)およびヘマトクリット( $\Delta$ Hct)の変化が組み込まれている。<sup>c</sup> 前述のMAD-3コホートにおいて観察されたHbおよびHctの等価変化の想定に基づいて計算された値。

【0422】

研究のパートAの一次エンドポイントは、ベースラインから12週目までのヘモグロビンの変化を評価することである。

【0423】

研究のパートAの二次エンドポイントは、全ヘモグロビンおよび溶血の臨床的尺度に対する化合物Iの効果を評価すること、ならびに複数回用量の化合物Iの投与の安全性および耐容性ならびにPKおよびPD特性を評価することである。研究のパートBのさらなる二次エンドポイントには、以下も含まれる。

- ・12週目までのHbのベースラインからの上昇が1g/dL超の参加者の割合、
- ・12週目までの間接ビリルビン、網状赤血球絶対数および%、ならびにLDHを含む溶血尺度のベースラインからの変化パーセント、
- ・有害事象の発生率、研究室評価値の変化、ECG、およびバイタルサイン、
- ・12週目までのp50によって測定されるHbのOECに対する効果、ならびに
- ・第1の用量後のこれらのPKパラメーター( $T_{max}$ を除く)のAUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub>、 $T_{max}$ 、血液と血漿(B:P)の比。

【0424】

10

20

30

40

50

研究のパートAの探索的エンドポイントは、神経認知機能、エリスロポエチン（EPO）レベル、生活の質（QOL）の評価、RBC変形能、RBCミトコンドリア含量、VOC、および他のバイオマーカーに対する化合物Iの効果を評価することである。研究のパートAのさらなる探索的エンドポイントには、以下が含まれる。

- ・NIHツールボックス認知モジュール（NIH Toolbox Cognition Module）によって評価される12週目までの実行能力複合スコアのベースラインからの変化（寸法変化カード分類テスト（Dimensional Change Card Sort Test）、フランカー抑制制御および注意テスト（Flanker Inhibitory Control and Attention Test）、ならびにパターン比較処理速度テスト（Pattern Comparison Processing Speed Test）を使用する）、
- ・12週目までのEPOレベルのベースラインからの変化、
- ・12週目までのPGI-C、CGI-C、EQ-5D-5L、およびPROMIS-29を含むQOL評価のベースラインからの変化、
- ・12週目までのRBC変形能およびRBCミトコンドリア含量のベースラインからの変化、
- ・12週目までのVOCの年率、
- ・無作為化から初回VOCまでの時間、
- ・12週目における他のバイオマーカーのベースラインからの変化（ゲノム解析、膜脆弱性、フロー接着（flow adhesion）、ならびにICAM、VCAM、P-セレクチン、E-セレクチン、ACR、KIMを含み得るマルチプレックスアッセイによるタンパク質マーカー、ならびに溶血マーカー、例えば、ハプトグロビン、ヘモペキシン、可溶性C3、および無細胞ヘモグロビンのレベルを含む）。

【0425】

パートB

パートBは、成人および小児の参加者における、第3相の無作為化された二重盲検式のプラセボ対照研究である。パートBは、研究のパートAから最適な用量を選択した後に開始される。研究のパートBでは、SCDのおよそ380人の成人および小児の参加者で、Hb応答の増大における化合物Iの安全性および有効性を評価し、およそ190人の参加者はプラセボを受け、およそ190人の参加者は、研究のパートAから選択された最適な用量の化合物Iを受ける。研究のパートBの研究スキームを、図17に示す。

【0426】

研究のパートBの一次目的は、SCDの成人および小児の参加者において、ヘモグロビン応答によって測定される通り、プラセボと比較した最適な用量の化合物Iの効果を評価することである。

【0427】

研究のパートBでは、参加者は、-28日目から-1日目まで、研究への適格性についてスクリーニングされる。適格とされた成人参加者は、1日目に1:1（化合物I:プラセボ）の割付けに基づいて無作為化され、臨床現場で参加者の初期用量（負荷用量）を受ける。1日目の評価およびその後の負荷用量が完了した後、参加者は、1週目から48週目まで、参加者の維持用量の投与を毎日続ける。参加者は、安全性、有効性、およびPK/PDの評価のために臨床現場に戻ることになる。VOC事象の発生率を、4週間ごとに収集する。48週目（337日目）における処置の完了後、参加者は、最終的な追跡調査訪問のために、最終用量のおよそ5半減期後である8週間後（56週目、393日目）に戻るようになる。参加者は、48週目の訪問が完了した後、別個のプロトコールの下でOLE研究に登録することを選択することができる。OLE研究にエントリーしない参加者は、安全性をさらに評価するために、投薬の完了後およそ8週間追跡される。

【0428】

研究のパートBの一次エンドポイントは、48週目におけるHbがベースラインから1g/dLを超えて上昇した参加者の割合を評価することである。

10

20

30

40

50

## 【0429】

研究のパートBの二次エンドポイントは、全ヘモグロビン、溶血の臨床的尺度、および関連する臨床転帰に対する化合物Iの効果をプラセボと比較して評価すること、ならびに48週間の化合物Iの毎日の投与の安全性および耐容性を評価することである。さらなる二次エンドポイントには、以下も含まれる。

- ・ 48週目の最後までVOCの年率、
- ・ 24週目におけるHbがベースラインから1g/dLを超えて上昇した参加者の割合、
- ・ 24週目および48週目までのHbのベースラインからの変化、
- ・ 48週目までの間接ビリルビン、網状赤血球絶対数および%、ならびにLDHを含む溶血尺度のベースラインからの変化パーセント、
- ・ 48週目までのPGI-C、CGI-C、およびPROMIS-29身体機能、不安、うつ、疲労、社会的機能、疼痛の干渉、および疼痛の強度を含むQOL評価のベースラインからの変化、
- ・ 有害事象の発生率、研究室評価値の変化、ECG、およびバイタルサイン、
- ・ トラフ血漿および血中濃度、B:P比、
- ・ 48週目までのHb占有率パーセント、
- ・ 無作為化から初回VOCまでの時間、
- ・ 研究中、初回Hbがベースラインから1g/dLを超えて上昇するまでの時間。

10

## 【0430】

研究のパートBの探索的エンドポイントは、神経認知機能、EPOレベル、QOL評価、RBC変形能、RBCミトコンドリア含量、VOC、および腎臓バイオマーカーに対する化合物Iの効果をプラセボと比較して評価することである。さらなる探索的エンドポイントには、以下も含まれる。

- ・ 48週目までの他のバイオマーカーのベースラインからの変化(ゲノム解析[任意選択による] 膜脆弱性、フロー接着、ならびにICAM、VCAM、P-セレクチン、E-セレクチン、ACR、KIMを含み得るマルチプレックスアッセイによるタンパク質マーカー、ならびに溶血マーカー、例えば、ハプトグロビン、ヘモペキシン、可溶性C3、および無細胞ヘモグロビンのレベルを含む)
- ・ NIHツールボックス認知モジュールによって評価される48週目までの実行能力複合スコアのベースラインからの変化(寸法変化カード分類テスト、フランカー抑制制御および注意テスト、ならびにパターン比較処理速度テストを使用する)、
- ・ 48週目までのEPOレベルのベースラインからの変化、
- ・ 48週目までのEQ-5D-5Lを含むQOL評価のベースラインからの変化、
- ・ 48週目までのRBC変形能およびミトコンドリア含量のベースラインからの変化。

20

30

## 【0431】

## パートC

研究のパートCは、SCDの小児参加者の4つの年齢群コホートにおける、単一アームによるオープンラベルの複数回用量PK研究であり、研究のパートCの複数回用量部分は、研究のパートBのために用量が選択された後に始まる。研究のパートBの研究スキームを、図18に示す。

40

## 【0432】

小児参加者は、35日間のスクリーニング期間の間に研究適格性について評価される(小児参加者における採血量が制限されることに起因して、スクリーニングをさらに延長することが許可された)。研究の1日目に、適格とされた小児参加者は、単回用量の化合物Iを受ける(コホートC1は100mg用量、コホートC2、C3、およびC4の用量レベルについては、新たに得られたデータに基づいて決定される)。化合物Iの安全性、耐容性、および入手可能なPKデータは、各コホートにおいて少なくとも4人の参加者が単回用量(SD)投与を完了してからおよそ7週間後に評価され、それらのデータにより、複数回用量(MD)投薬に進むことが推奨される。小児参加者は、4日間にわたって負荷用量レジメンを受け(MDの1日目に開始する)、続いて14日間の全処置持続期間に1

50

日1回の投薬を受ける。MD部分で与えられる用量は、新たに得られた臨床試験データによって通知され、成人の臨床試験または以前の小児コホートにおいて安全であると確立された用量レベルを超えない。参加者は、MDの2週目の訪問を完了した後、別個のプロトコルの下でオープンラベル延長（OLE）研究に登録することを選択することができる。OLE研究にエントリーしない参加者は、安全性をさらに評価するために、投薬の完了後およそ8週間追跡される。

#### 【0433】

パートCは、4つのコホートから構成される。

- ・コホートC1には、12～18歳未満のおよそ10人の参加者が含まれ、参加者の少なくとも30%は、12～15歳未満でなければならない。
- ・コホートC2には、6～12歳未満のおよそ10人の参加者が含まれ、参加者の少なくとも30%は、6～9歳未満でなければならない。
- ・コホートC3には、2～6歳未満のおよそ10人の参加者が含まれる。
- ・コホートC4には、6カ月～2歳未満のおよそ7人の参加者が含まれる。

10

#### 【0434】

コホートC2～C4は、14日間のMD投薬の完了後に開始され、安全性、耐容性、およびPKデータのデータモニタリング委員会（DMC）の審査が、先行するコホートの少なくとも4人の参加者で評価された。さらなる用量レベルを評価するため、および/または必要とみなされる場合にはPKもしくは安全性をさらに特徴付けるために、必要に応じて10人までのさらなる参加者が各コホートに登録されてもよい。パートCからの参加者は、研究のパートBへの登録には適格とされない。

20

#### 【0435】

組み入れ基準

パートA、B、およびCのための重要な組み入れ基準には、以下が含まれる。

- ・SCDの男性または女性。鎌状赤血球対立遺伝子のSCD遺伝子型ホモ接合体（HbSS）または鎌状ヘモグロビン（HbS）および $\alpha$ -0サラセミア（HbSB）の二重ヘテロ接合体の文書化は、研究室検査歴に基づくことができ、またはスクリーニング中の研究室検査によって確認されなければならない、
- ・スクリーニング中にHbが5.5以上かつ10.5g/dL以下であり、治験責任医師によって安定であるとみなされる、
- ・ヒドロキシウレア（HU）および/またはL-グルタミンを摂取している参加者については、その用量は、ICFへの署名または同意の前少なくとも90日間安定でなければならない、
- ・妊娠可能な女性参加者は、研究開始から研究薬物の最終用量の120日後まで、高度に有効な避妊方法を使用するか、または禁欲することに同意しなければならない。妊娠可能なパートナーがいる、不妊外科手術を受けていない男性は、研究中および研究薬物の最終用量の後120日間、高度に有効な避妊方法を使用することに同意しなければならない。加えて、妊娠中のパートナーがいる、不妊外科手術を受けていない男性は、研究中および研究薬物の最終用量の後120日間、コンドームを使用するか、または性的禁欲を維持することに同意しなければならない、
- ・妊娠可能な女性参加者は、研究薬物の投与前に妊娠検査が陰性でなければならない、
- ・参加者が、文書化されたインフォームドコンセント（パートAおよびパートBの成人参加者について）、または書面による親/保護者のインフォームドコンセントを提供し、医薬品規制調和国際会議（ICH）の指針（パートBの小児参加者についておよびパートC）に一致して、治験審査委員会（IRB）/倫理委員会（EC）の方針および要件に従って参加者の同意が得られている。

30

40

#### 【0436】

パートAについての重要なさらなる組み入れ基準には、以下が含まれる。

- ・スクリーニング時に18～65歳以下、
- ・男性は、研究開始から最終用量の後120日まで、精子を提供しないことに同意しな

50

ればならない。

【0437】

パートBについての重要なさらなる組み入れ基準には、以下が含まれる。

- ・スクリーニング時に12～65歳以下。12～18歳未満の参加者は、パートCのコホートC1の安全性の評価後にのみパートBに登録される、
- ・男性は、研究開始から最終用量の後120日まで、精子を提供しないことに同意しなければならぬ、
- ・12カ月のスクリーニングの間に2以上かつ10以下のVOC。

【0438】

除外基準

パートA、B、およびCについての重要な除外基準には、以下が含まれる。

- ・12カ月のスクリーニングの間に10超のVOC、
- ・授乳中または妊娠中の女性参加者、
- ・スケジュールされたRBC輸血療法（長期的、予防的、または防止的輸血とも呼ばれる）を定期的に受けているか、または1日目までの90日以内にいずれかの理由によりRBCもしくは交換輸血を受けた、
- ・ICFへの署名までの14日以内の、鎌状赤血球クリーゼまたは他の血管閉塞性事象での入院、
- ・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の研究室スクリーニング検査値が年齢に対する基準値上限（ULN）の4倍超、
- ・研究薬物投与前14日以内に抗生物質を必要とする急性細菌感染を含む、治療を必要とする急性疾患または臨床的に有意な細菌、真菌、寄生虫もしくはウイルス感染、
- ・活動性肝炎A、BもしくはC、またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）を有することが公知の参加者、
- ・活動性症候性コロナウイルス疾患2019（COVID-19）感染を有している参加者、
- ・中央検査室によって計算されるスクリーニング訪問時の推定糸球体濾過量（eGFR）が60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満、または慢性透析中である、
- ・1日目の処置前の過去2年間以内の、化学療法および/または放射線を必要とする悪性腫瘍の病歴（非黒色腫性の皮膚悪性腫瘍のための局所的治療は除外される）、
- ・同意前6カ月以内の不安定なまたは悪化しつつある心臓または肺の疾患の病歴、
- ・1日目以前の7日間以内に地域の規制当局によって認定されたCOVID-19ワクチン（第1の用量、第2の用量、またはブースター用量）を受けた、
- ・ICFへの署名までの28日間以内にEPOもしくは他の造血成長因子処置を受けたか、または研究中にこのような薬剤を必要とすることが予期される、
- ・現在または最近のボキセロートルの使用。最近の使用とは、1日目以前の10日間以内として定義される、
- ・現在または最近のクリザンリズマブの使用。最近の使用とは、1日目以前の90日間以内として定義される、
- ・シトクロムP450（CYP）またはCYP3A4/CYP3A5の強力なまたは中等度の誘発物質の現在進行中のまたは最近の使用。最近とは、1日目以前の5排出半減期または14日間以内のいずれか長い方として定義される、
- ・CYP3A4/CYP3A5の強力なまたは中等度の阻害剤の現在進行中のまたは最近の使用。最近とは、1日目以前の5排出半減期以内として定義される、
- ・P糖タンパク質基質であるジゴキシンまたはダビガトランの現在進行中のまたは最近の使用。最近とは、1日目以前の5排出半減期以内として定義される、
- ・禁止された処方薬または非処方薬物および栄養補助食品（生薬および代替医薬品を含む）の使用。評価スケジュールに概略が記載される通り、神経認知評価前の24時間を除いて、マリファナの使用は許可される、
- ・化合物Iまたは他のHb重合阻害剤に対する公知のアレルギー、

10

20

30

40

50

- ・いずれかの物質に対する重度のアレルギー反応歴（アナフィラキシーを含む）、または気管支喘息重積発作の既往歴、
- ・研究手順を順守する可能性が低い。

## 【0439】

パートCについて、重要なさらなる除外基準には、

- ・脳卒中の病歴があるか、または脳卒中の一次予防の基準を満たしている（非イメージングTC Dにより2回の経頭蓋ドプラ[TC D]測定値が200cm/秒以上、またはTC Diにより185cm/秒以上の病歴）
- が唯一含まれる。

## 【0440】

## 用量

用量選択は、実施例1、2、および3に記載される以前の研究からの安全性およびPK結果に基づく。

## 【0441】

負荷用量が投与され、続いて複数回用量レジメンの毎日の維持投薬が投与される。

## 【0442】

## 処置持続期間

パートAでは、すべての成人参加者は、およそ12週目まで維持投薬を受ける。

## 【0443】

パートBでは、すべての成人および小児の参加者は、維持投薬を48週間受ける。

## 【0444】

パートCでは、コホートC1の小児参加者は、100mgの単回用量を受け、続いて、およそ8週目に開始して14日間継続する毎日の投薬を受ける。すべてのパートCのコホートについての複数日の投薬レジメンおよびコホートC2～C4についての単回用量レベルは、新たに得られたデータによって通知される。利用される用量は、成人または年長の小児コホートにおいて耐受性が許容されると決定された用量を超えない。パートCのコホートC3およびC4には、経口溶液のための散剤、または分散性錠剤のいずれかとして化合物Iが投与される。

## 【0445】

本明細書において引用されるすべての特許および他の参考文献は、本開示が関係する当業者の技術レベルを示しており、あたかもそれぞれの参考文献が個々に参照によりその全体が組み込まれるのと同じ程度に、表および図面を含むそれらの全体が参照により組み込まれる。

## 【0446】

当業者は、本開示が、言及されている目的および利点、ならびにそれらに固有のものを得るのに十分に適合することを容易に理解するはずである。現在、好ましい実施形態の代表的なものとして本明細書に記載されている方法、変種および組成物は、例示的なものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。その変更および他の使用は、当業者が思い付くものであり、それらは本開示の精神に包含され、特許請求の範囲によって定義される。

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

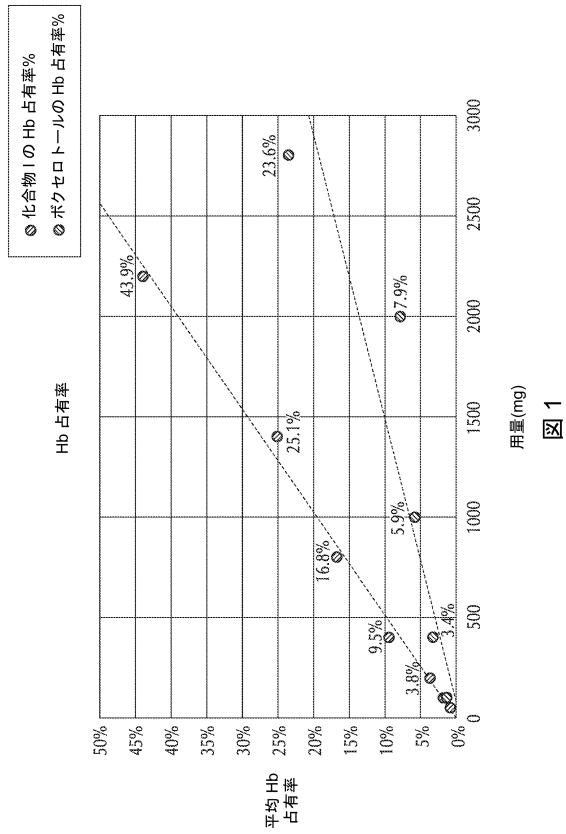


図 1

【 図 2 】

健康なボランティアにおける 14 日間の化合物 I の処置後の Hb 占有率 (N=6~7/用量)

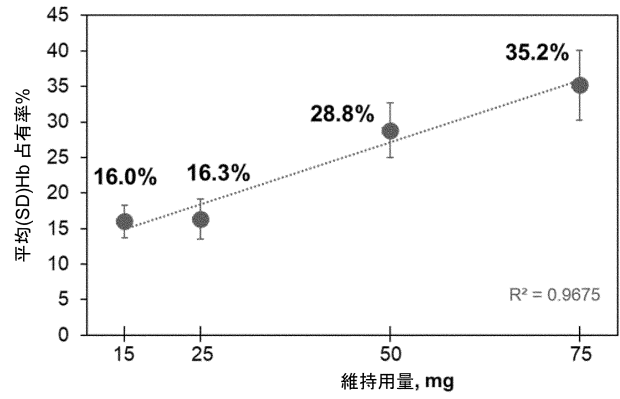


図 2

10

20

【 図 3 】

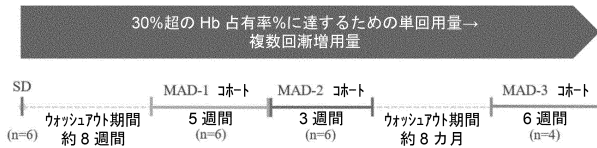


図 3

【 図 4 】

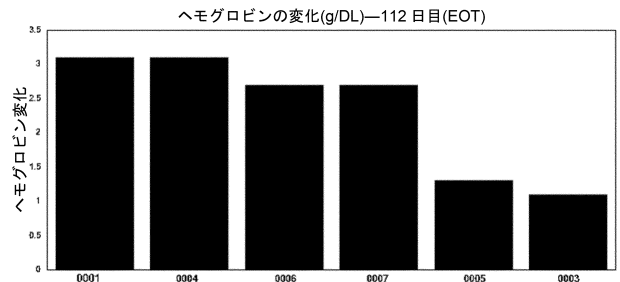


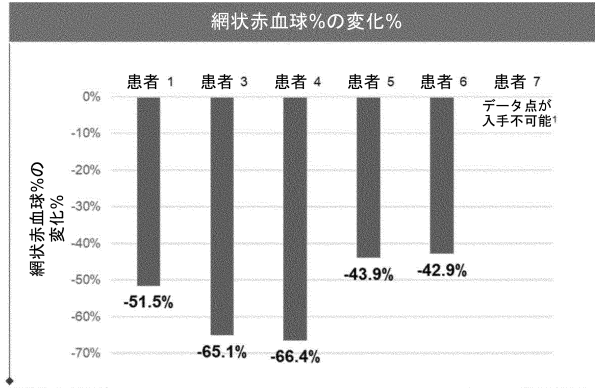
図 4

30

40

50

【 図 5 】

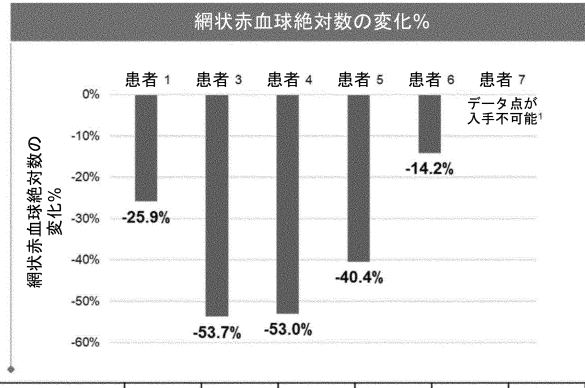


ヘーライン	3.3%	8.3%	13.1%	6.6%	7.7%	N/A
処置終了時	1.6%	2.9%	4.4%	3.7%	4.4%	12.5%

網状赤血球パーセンテージの正常範囲は、0.8%~2.2%である。

図 5

【 図 6 】



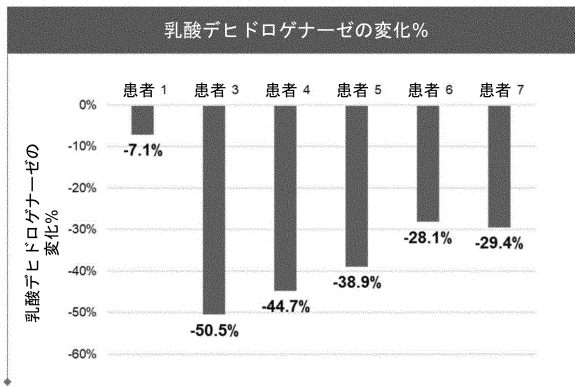
ヘーライン (×10 <sup>6</sup> /μL)	61.5	237.4	297.4	164.2	175.1	N/A
処置終了時	45.6	109.9	139.9	97.8	150.3	385.8

網状赤血球絶対数の正常範囲は、46×10<sup>6</sup>/μL~102×10<sup>6</sup>/μLである。

図 6

10

【 図 7 】

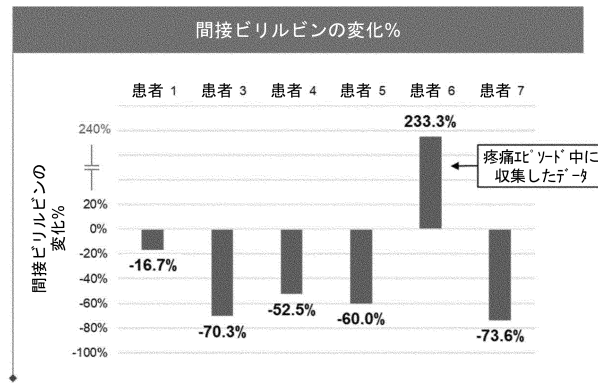


ヘーライン, U/L	212	555	546	329	359	843
処置終了時	197	275	302	201	258	595

乳酸デヒドロゲナーゼの正常範囲は、84~246U/Lである。

図 7

【 図 8 】



ヘーライン, mg/dL	0.6	3.7	4.0	1.0	0.6	5.3
処置終了時	0.5	1.1	1.9	0.4	2	1.4

間接ビリルビンの正常範囲は、0.1~1.2mg/dLである。

図 8

20

30

40

50

【 図 9 】

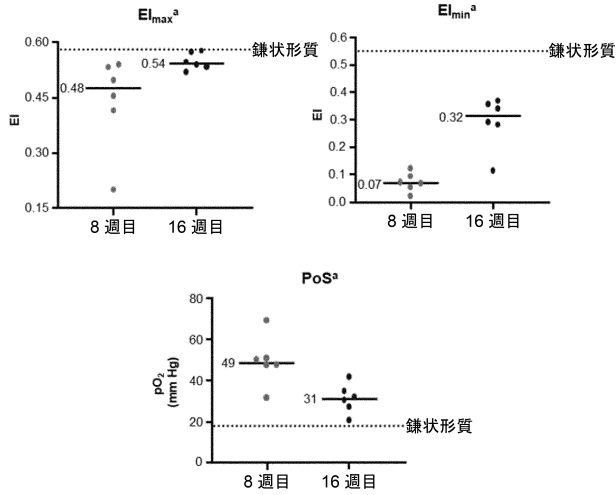


図 9

【 図 1 1 】

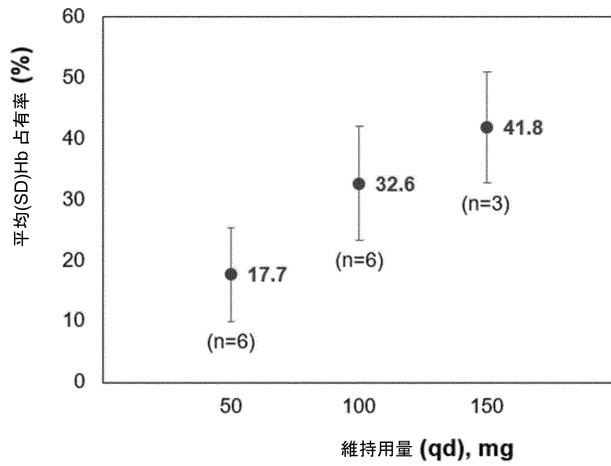


図 11

【 図 1 0 】

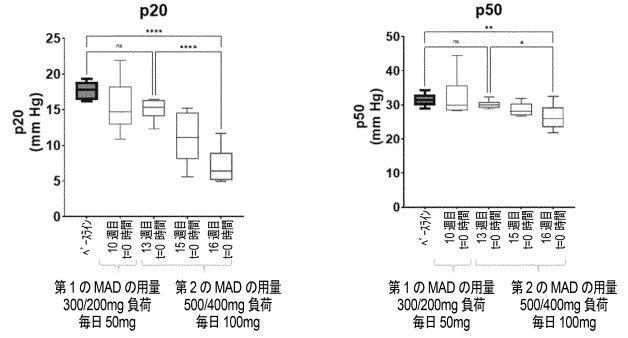


図 10

10

【 図 1 2 】

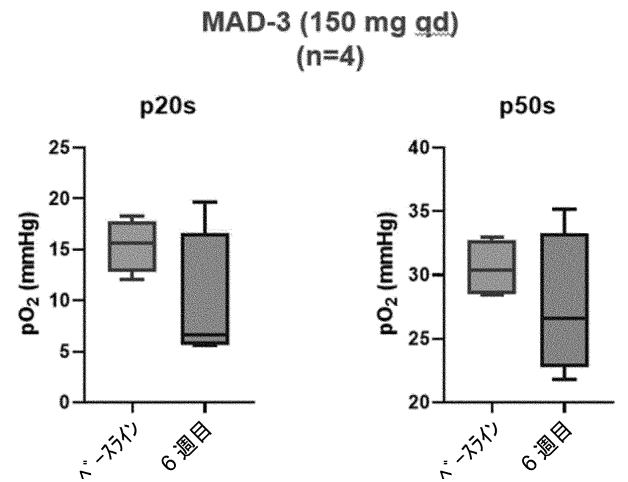


図 12

20

30

40

50

【 図 1 3 】

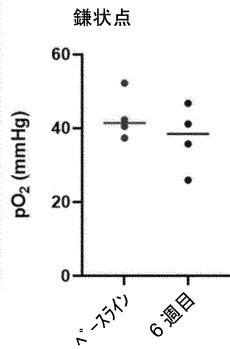
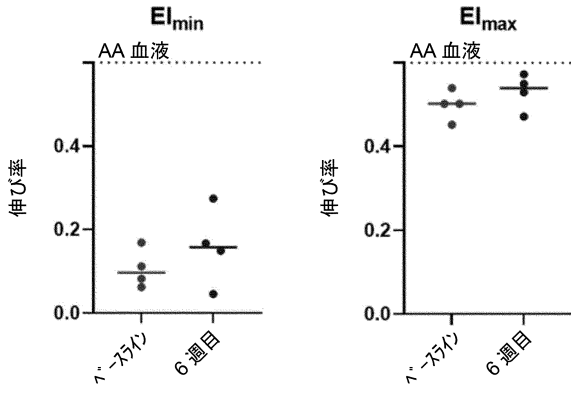


図 13

【 図 1 4 】

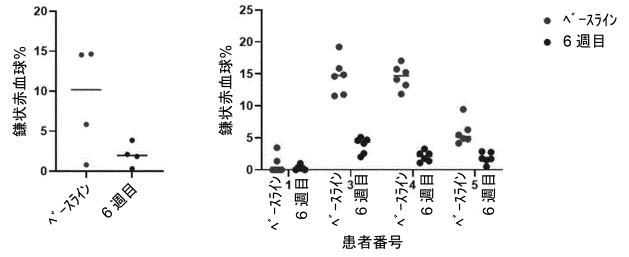


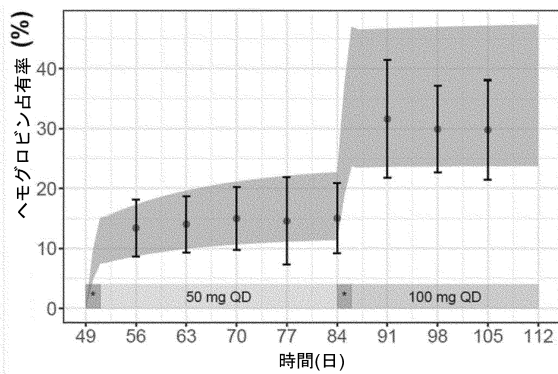
図 14

10

20

【 図 1 5 】

SCD の患者における 50mg および 100mg の化合物 I の複数回用量投与後に観察されたトランプでのヘモグロビン占有率パーセンテージ (平均および SD) をモデル予測と比較したものを

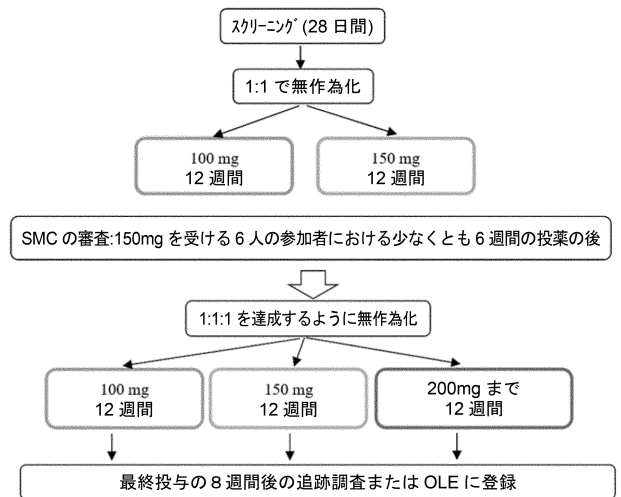


モデル予測: 灰色網掛けプロファイル  
 \*は負荷用量期間を示す ; QD, 1日1回 ; SCD, 鎌状赤血球症

図 15

【 図 1 6 】

実施例 5 に記載された研究のパート A の研究スキーム



略語: OLE = オープンラベル延長, SMC = 安全性モニタリング委員会

図 16

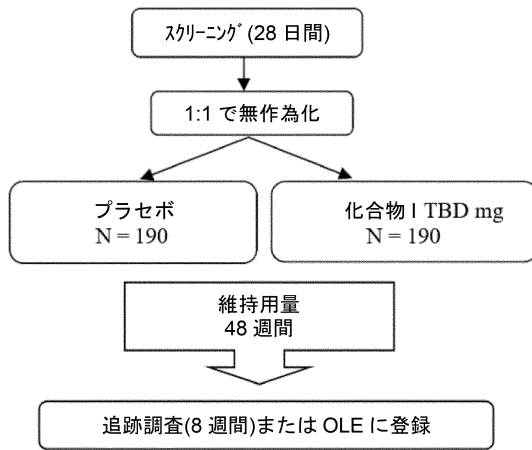
30

40

50

【 図 17 】

実施例 5 に記載された研究のパート B の研究スキーム

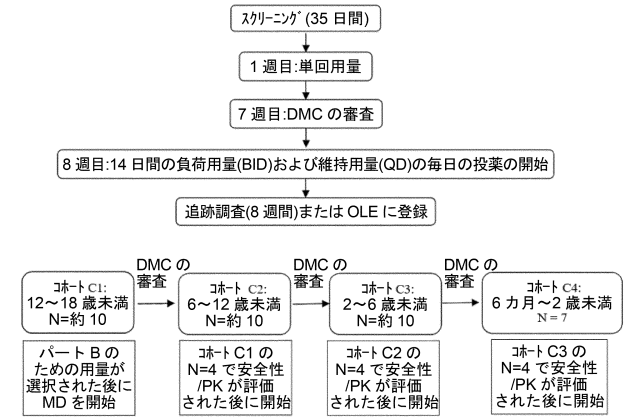


略語: OLE = オープンラベル延長; TBD = 未定 .

図 17

【 図 18 】

実施例 5 に記載された研究のパート C の研究スキーム



略語 : BID = 1 日 2 回; DMC = データモニタリング委員会 MD = 複数回用量; OLE = オープンラベル延長; PK = 薬物動態 ; OD = 1 日 1 回.

図 18

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/052411

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	A61K31/17	A61K31/5377 A61K45/06 A61P7/00 A61P7/06
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/106642 A1 (GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS INC [US]) 28 May 2020 (2020-05-28) cited in the application claims 21, 38-41 example 7; table 4	1-178
X,P	WO 2022/241278 A1 (GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS INC [US]) 17 November 2022 (2022-11-17) claims 1, 28-30	1-178
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 March 2023		11/04/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Matos de Brito, P

1

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2022/052411**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2020106642 A1</b>	<b>28-05-2020</b>	<b>AU 2019383960 A1</b>	<b>10-06-2021</b>
		<b>BR 112021007044 A2</b>	<b>27-07-2021</b>
		<b>CA 3120380 A1</b>	<b>28-05-2020</b>
		<b>CN 113316568 A</b>	<b>27-08-2021</b>
		<b>CO 2021007993 A2</b>	<b>30-06-2021</b>
		<b>CR 20210335 A</b>	<b>14-09-2021</b>
		<b>DK 3880654 T3</b>	<b>07-03-2022</b>
		<b>EP 3880654 A1</b>	<b>22-09-2021</b>
		<b>EP 4046988 A1</b>	<b>24-08-2022</b>
		<b>ES 2908325 T3</b>	<b>28-04-2022</b>
		<b>HR P20220295 T1</b>	<b>13-05-2022</b>
		<b>HU E057323 T2</b>	<b>28-04-2022</b>
		<b>IL 283128 A</b>	<b>30-06-2021</b>
		<b>JP 2022509091 A</b>	<b>20-01-2022</b>
		<b>KR 20210093990 A</b>	<b>28-07-2021</b>
		<b>LT 3880654 T</b>	<b>25-02-2022</b>
		<b>MA 54231 B1</b>	<b>31-12-2021</b>
		<b>MD 3880654 T2</b>	<b>31-05-2022</b>
		<b>PL 3880654 T3</b>	<b>25-04-2022</b>
		<b>PT 3880654 T</b>	<b>08-04-2022</b>
		<b>RS 62970 B1</b>	<b>31-03-2022</b>
		<b>SG 11202104705R A</b>	<b>29-06-2021</b>
		<b>SI 3880654 T1</b>	<b>29-04-2022</b>
		<b>TW 202039460 A</b>	<b>01-11-2020</b>
		<b>US 2020157085 A1</b>	<b>21-05-2020</b>
		<b>US 2021047309 A1</b>	<b>18-02-2021</b>
		<b>WO 2020106642 A1</b>	<b>28-05-2020</b>
<hr/>			
<b>WO 2022241278 A1</b>	<b>17-11-2022</b>	<b>US 2022363674 A1</b>	<b>17-11-2022</b>
		<b>WO 2022241278 A1</b>	<b>17-11-2022</b>
<hr/>			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)  
**C 0 7 D 413/06 (2006.01)** C 0 7 D 413/06

(32)優先日 令和4年12月1日(2022.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ, TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW  
 イスター・ポイント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ケン ダチン  
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 カーラ ビー . ワシントン  
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 アーサー ロ  
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC73 GA08 GA09 GA15 GA16 MA01 MA02 MA04  
 MA07 MA52 NA05 NA14 ZA51 ZA55 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 HA26 MA04 MA12 MA72 NA05 NA14 ZA51 ZA55  
 ZC75