(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517364
(P2025-517364A)
(43)公表日　令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*47/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全130頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-568277(P2024-568277)
(86)(22)出願日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月14日(2025.1.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/022430
(87)国際公開番号　WO2023/225029
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　63/342,533
(32)優先日　令和4年5月16日(2022.5.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　522212055
デイ ワン バイオファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００５， ブリズベーン， シエラ ポイント パークウェイ ２０００， スイート ５０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　汎ＲＡＦキナーゼ阻害剤の経口液体懸濁液

(57)【要約】
液体懸濁液を調製するための（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩の固体製剤が本明細書に開示される。別の態様では、本出願は、液体懸濁液の調製の方法および化合物Ａを含む固体製剤のキットを提供する。別の態様では、本出願は、化合物Ａの製剤でがんを処置する方法を提供する。加えて、本開示は、化合物Ａの製剤の投与によって小児がん患者を処置する方法を提供する。
【選択図】図２

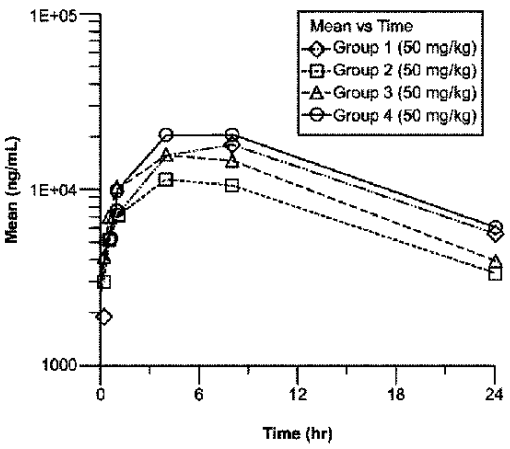


FIG. 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩のアモルファス固体分散体の固体製剤であって、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、固体製剤；および
ｂ）前記固体製剤の水性再構成のための指示
を含むキット。
【請求項２】
前記固体製剤が、粉末、顆粒、またはペレットの形態である、請求項１に記載のキット。
【請求項３】
前記固体製剤が、粉末の形態である、請求項１に記載のキット。
【請求項４】
前記アモルファス固体分散体が、１つまたは複数のポリマーを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５】
前記１つまたは複数のポリマーが、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン－ポリ酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、シクロデキストリン（例えば、γ－シクロデキストリン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む、請求項４に記載のキット。
【請求項６】
前記１つまたは複数のポリマーが、ＰＶＰ－ＶＡまたはＨＰＭＣＡＳを含む、請求項５に記載のキット。
【請求項７】
前記アモルファス固体分散体が、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の前記１つまたは複数のポリマーを含む、請求項４～６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項８】
前記アモルファス固体分散体が、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記１つまたは複数のポリマーを含む、請求項７に記載のキット。
【請求項９】
前記アモルファス固体分散体が、約５５ｗｔ％～約６５ｗｔ％の前記１つまたは複数のポリマーを含む、請求項８に記載のキット。
【請求項１０】
前記アモルファス固体分散体が、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～９のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１１】
前記アモルファス固体分散体が、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項１０に記載のキット。
【請求項１２】
前記アモルファス固体分散体が、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の前記化合物Ａまたはそ

の薬学的に許容される塩を含む、請求項１１に記載のキット。
【請求項１３】
前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の前記１つまたは複数のポリマーに対する重量比が、２：１～１：２である、請求項４～１２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１４】
前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の前記１つまたは複数のポリマーに対する重量比が、約１：１～１：２である、請求項１３に記載のキット。
【請求項１５】
前記アモルファス固体分散体が、化合物Ａを含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１６】
前記アモルファス固体分散体が、ホットメルト押出物（ＨＭＥ）である、請求項１～１５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１７】
前記アモルファス固体分散体が、前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、前記溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される、請求項１～１５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１８】
前記アモルファス固体分散体中の粒子が、約１０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する、請求項１～１７のいずれか一項に記載のキット。
【請求項１９】
前記アモルファス固体分散体中の前記粒子が、約１００μｍ～約４００μｍのＤ５０値を有する、請求項１８に記載のキット。
【請求項２０】
前記固体製剤が、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記アモルファス固体分散体を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２１】
前記固体製剤が、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の前記アモルファス固体分散体を含む、請求項２０に記載のキット。
【請求項２２】
前記固体製剤が、約１５ｗｔ％～約３５ｗｔ％の前記アモルファス固体分散体を含む、請求項２０に記載のキット。
【請求項２３】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、前記固体製剤中の前記アモルファス固体分散体との混合物中にある、請求項１～２２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２４】
前記アモルファス固体分散体が、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２５】
前記固体製剤が、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２６】
前記固体製剤が、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、請求項２５に記載のキット。
【請求項２７】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、およびそれらの組合せから選択される、請求項１～２６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２８】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤

、増量剤、およびそれらの組合せから選択される、請求項２７に記載のキット。
【請求項２９】
前記消泡剤が、シメチコンを含む、請求項２８に記載のキット。
【請求項３０】
前記固体製剤が、約０．１ｗｔ％～約１５ｗｔ％の前記消泡剤を含む、請求項２７～２９のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３１】
前記固体製剤が、約１ｗｔ％～約８ｗｔ％の前記消泡剤を含む、請求項３０に記載のキット。
【請求項３２】
前記固体製剤が、約３ｗｔ％～約８ｗｔ％の前記消泡剤を含む、請求項３１に記載のキット。
【請求項３３】
前記固体製剤が、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％のシメチコンを含む、請求項３０に記載のキット。
【請求項３４】
前記流動補助剤が、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せから選択される、請求項２７～３３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３５】
前記二酸化ケイ素が、ヒュームドシリカ、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）、またはその両方を含む、請求項３４に記載のキット。
【請求項３６】
前記固体製剤が、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の前記流動補助剤を含む、請求項２７～３５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３７】
前記固体製剤が、約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の前記流動補助剤を含む、請求項３６に記載のキット。
【請求項３８】
前記界面活性剤が、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む、請求項２７～３７のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３９】
前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む、請求項３８に記載のキット。
【請求項４０】
前記界面活性剤が、ポロキサマーを含む、請求項３８に記載のキット。
【請求項４１】
前記固体製剤が、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の前記界面活性剤を含む、請求項２７～４０のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４２】
前記固体製剤が、約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の前記界面活性剤を含む、請求項４１に記載のキット。
【請求項４３】
前記増量剤が、多糖、糖もしくはその誘導体、またはその両方を含む、請求項２７～４２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４４】
前記増量剤が、セルロース、デンプン、合成可溶性繊維、糖アルコール、またはそれらの組合せを含む、請求項４３に記載のキット。
【請求項４５】
前記増量剤が、マンニトールを含む、請求項２７～４４のいずれか一項に記載のキット

。
【請求項４６】
前記増量剤が、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣナトリウム）、またはそれらの組合せを含む、請求項２７～４５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４７】
前記固体製剤が、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記増量剤を含む、請求項２７～４６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４８】
前記固体製剤が、約３０ｗｔ％～約７５ｗｔ％の前記増量剤を含む、請求項４７に記載のキット。
【請求項４９】
水性再構成のための前記指示が、前記指示に言及する参考資料の形態である、請求項１～４８のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５０】
前記固体製剤が、
ａ）約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含むアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物であり、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％で前記固体製剤中に存在する、アモルファス固体分散体；
ｂ）約３０ｗｔ％～７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；
ｃ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；
ｄ）約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；
ｅ）約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンである、消泡剤
を含む、請求項１に記載のキット。
【請求項５１】
前記固体製剤が、前記消泡剤の担体をさらに含む、請求項１～５０のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５２】
前記消泡剤の前記担体が、前記固体製剤の約４～６ｗｔ％、３～７ｗｔ％、または１～１０ｗｔ％で存在する、請求項５１に記載のキット。
【請求項５３】
１つまたは複数の用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～５２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５４】
１～５単位用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項５３に記載のキット。
【請求項５５】
単一単位用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項５４に記載のキット。
【請求項５６】
前記用量が、小児の用量である、請求項５３～５５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５７】
各用量が、約５０ｍｇ～約８００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項５３～５６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項５８】
各用量が、約３００ｍｇまたは約６００ｍｇの化合物Ａを含む、請求項５７に記載のキット。
【請求項５９】
体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１つまたは複数の容器をさらに含む

、請求項１～５８のいずれか一項に記載のキット。
【請求項６０】
ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス固体分散体；ならびに
ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤であって、流動補助剤および界面活性剤を含む、添加剤
を含む、医薬粉末。
【請求項６１】
経口液体懸濁液に再構成されるように構成されている、請求項６０に記載の医薬粉末。
【請求項６２】
前記アモルファス固体分散体が、１つまたは複数のポリマーを含む、請求項６０または６１に記載の医薬粉末。
【請求項６３】
前記１つまたは複数のポリマーが、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む、請求項６２に記載の医薬粉末。
【請求項６４】
前記１つまたは複数のポリマーが、ＰＶＰ－ＶＡまたはＨＰＭＣＡＳを含む、請求項６２に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
前記アモルファス固体分散体が、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の前記１つまたは複数のポリマーを含む、請求項６２～６４のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項６６】
前記アモルファス固体分散体が、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項６０～６５のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項６７】
前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の前記１つまたは複数のポリマーに対する重量比が、２：１～１：２である、請求項６２～６６のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項６８】
前記アモルファス固体分散体が、化合物Ａを含む、請求項６０～６７のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項６９】
前記アモルファス固体分散体が、ホットメルト押出物（ＨＭＥ）である、請求項６０～６８のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７０】
前記アモルファス固体分散体が、前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、前記溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される、請求項６０～６８のいずれか一項に記載の医薬粉末。

【請求項７１】
前記化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩が、アモルファスである、請求項６０～７０のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７２】
前記アモルファス固体分散体が、約１０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する、請求項６０～７１のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７３】
約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記アモルファス固体分散体を含む、請求項６０～７２のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７４】
約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の前記アモルファス固体分散体を含む、請求項７３に記載の医薬粉末。
【請求項７５】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、前記医薬粉末中の前記アモルファス固体分散体との混合物中にある、請求項６０～７４のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７６】
約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、請求項６０～７５のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７７】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、消泡剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せを含む、請求項６０～７６のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項７８】
前記消泡剤が、シメチコンを含む、請求項７７に記載の医薬粉末。
【請求項７９】
前記消泡剤が、約０．１ｗｔ％～約１０ｗｔ％で、前記医薬粉末中に存在する、請求項７７および７８に記載の医薬粉末。
【請求項８０】
前記増量剤が、多糖、糖もしくはその誘導体、またはその両方を含む、請求項７７～７９のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８１】
前記増量剤が、セルロース、デンプン、合成可溶性繊維、糖アルコール、またはそれらの組合せを含む、請求項８０に記載の医薬粉末。
【請求項８２】
前記増量剤が、マンニトールを含む、請求項７７～８１のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８３】
前記増量剤が、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣナトリウム）、またはそれらの組合せを含む、請求項７７～８２のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８４】
約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の前記増量剤を含む、請求項７７～８３のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８５】
前記流動補助剤が、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せから選択される、請求項６０～８４のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８６】
前記二酸化ケイ素が、ヒュームドシリカ、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）、またはその両方を含む、請求項８５に記載の医薬粉末。

【請求項８７】
約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の前記流動補助剤を含む、請求項６０～８６のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８８】
前記界面活性剤が、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む、請求項６０～８７のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項８９】
前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む、請求項８８に記載の医薬粉末。
【請求項９０】
前記界面活性剤が、ポロキサマーを含む、請求項８８に記載の医薬粉末。
【請求項９１】
約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の前記界面活性剤を含む、請求項６０～９０のいずれか一項に記載の医薬粉末。
【請求項９２】
ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
ｂ）約３０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；
ｃ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；
ｄ）約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；ならびに
ｅ）約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンまたはジメチコンである、消泡剤
を含む、請求項６０に記載の医薬粉末。
【請求項９３】
ａ）請求項１～５９のいずれか一項に記載のキットにおける前記固体製剤、および
ｂ）水性溶液
を含む経口液体懸濁液。
【請求項９４】
請求項１～５９のいずれか一項に記載のキットにおける前記固体製剤を水性溶液と接触させることによって生成される経口液体懸濁液。
【請求項９５】
ａ）請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末、および
ｂ）水性溶液
を含む経口液体懸濁液。
【請求項９６】
請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末を水性溶液と接触させることによって生成される経口液体懸濁液。
【請求項９７】
ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩；
ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤；および
ｃ）水
を含む経口液体懸濁液。
【請求項９８】
化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩が、アモルファス固体分散体の形態である、

請求項９７に記載の経口液体懸濁液。
【請求項９９】
前記アモルファス固体分散体が、１つまたは複数のポリマーを含む、請求項９８に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１００】
前記１つまたは複数のポリマーが、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む、請求項９９に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０１】
前記１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤が、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、およびそれらの組合せから選択される、請求項９７～１００のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０２】
再構成されている、請求項９３～１０１のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０３】
化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度が、前記経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１０２のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０４】
化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度が、前記経口液体懸濁液中で約１０～約５０ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１０２のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０５】
前記水性溶液が、水である、請求項９３～９６のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０６】
前記液体懸濁液のｐＨ値が、約２～７である、請求項９３～１０５のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０７】
前記懸濁液が、少なくとも１５分間注射可能性を保持する、請求項９３～１０６のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０８】
前記懸濁液が、少なくとも３０分間注射可能性を保持する、請求項１０７に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１０９】
前記懸濁液中の前記１つまたは複数のポリマーの濃度が、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１０８のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１０】
前記懸濁液中の前記１つまたは複数のポリマーの前記濃度が、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである、請求項１０９に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１１】
前記懸濁液中の前記１つまたは複数のポリマーの前記濃度が、約６０ｍｇ／ｍＬ～約８

０ｍｇ／ｍＬである、請求項１０９に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１２】
前記懸濁液中の前記増量剤の濃度が、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１１１のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１３】
前記懸濁液中の前記増量剤の前記濃度が、約５０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬである、請求項１１２に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１４】
前記懸濁液中の前記増量剤の前記濃度が、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである、請求項１１３に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１５】
前記懸濁液中の前記界面活性剤の濃度が、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１１４のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１６】
前記懸濁液中の前記界面活性剤の前記濃度が、約１ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬである、請求項１１５に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１７】
前記懸濁液中の前記流動補助剤の濃度が、約３ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１１６のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１８】
前記懸濁液中の前記流動補助剤の前記濃度が、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである、請求項１１７に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１１９】
前記懸濁液中の前記流動補助剤の前記濃度が、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである、請求項１１８に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１２０】
前記懸濁液中の前記消泡剤の濃度が、約１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである、請求項９３～１１９のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１２１】
前記懸濁液中の前記消泡剤の前記濃度が、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである、請求項１２０に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１２２】
前記懸濁液中の前記消泡剤の前記濃度が、約３ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬである、請求項１２１に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１２３】
前記懸濁液が、前記個体の重量に基づいて、
ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
ｂ）約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；
ｃ）約０．２５ｗｔ％～約１ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；
ｄ）約１ｗｔ％～約６ｗｔ％の流動補助剤であって、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）である、流動補助剤；
ｅ）約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンを含む、消泡剤；ならびに
ｆ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む、請求項９３～１０８のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。
【請求項１２４】
前記懸濁液が、前記固体の重量に基づいて、

ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含む約２０～３０ｗｔ％（例えば、２５ｗｔ％、または２４％～２５％）のアモルファス固体分散体であって、必要に応じて、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；
ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；
ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；
ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；
ｆ）約１ｗｔ％～３ｗｔ％のシメチコン；
ｇ）約３ｗｔ％～約８％ｗｔ％のマルトデキストリン；
ｈ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む、請求項９３～１０８のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。

【請求項１２５】

前記懸濁液が、前記固体の重量に基づいて、
ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含む約１０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；
ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；
ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；
ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；
ｆ）約１ｗｔ％～３ｗｔ％のシメチコン；ならびに
ｇ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む、請求項９３～１０８のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。

【請求項１２６】

前記経口液体懸濁液が、化合物Ａの錠剤製剤と生物学的に同等であり、錠剤組成物が、（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含むアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；ならびに１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、請求項９３または１２５のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。

【請求項１２７】

約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を前記対象において達成するのに十分である、請求項９３または１２５のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液。

【請求項１２８】

約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を前記対象において達成するのに十分である、請求項１２７に記載の経口液体懸濁液。

【請求項１２９】

請求項６０～９２のいずれか一項に記載の再構成のための医薬粉末を含むキット。

【請求項１３０】

対象におけるがんを処置する方法であって、
（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液を、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を前記対象において達成するのに十分な量で、前記対象に投与するステップ
を含む、方法。

【請求項１３１】

対象におけるがんを処置する方法であって、請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末または請求項９３～１２８のいずれか一項に記載の再構成された経口液体製剤を

前記対象に投与するステップを含む、方法。
【請求項１３２】
対象におけるがんを処置する方法であって、請求項１～５９のいずれか一項に記載のキットにおける前記固体製剤を再構成するステップ、および前記再構成された製剤を前記対象に投与するステップを含む、方法。
【請求項１３３】
前記対象が、１８歳またはそれよりも若い、請求項１３０～１３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３４】
前記がんが、低悪性度神経膠腫である、請求項１３０～１３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３５】
小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を有する対象を処置する方法であって、化合物Ａまたはその塩のアモルファス固体分散体を水性溶液中で再構成するステップ、および薬学的に許容される投薬量の前記再構成された化合物Ａまたはその塩をそれを必要とする前記対象に投与するステップを含む、方法。
【請求項１３６】
前記対象が、ＭＥＫ阻害剤またはＭＡＰＫ阻害剤を以前に投与されていない、請求項１３０～１３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３７】
食物とともに、食物を摂取する前に、または食物を摂取した後に投与される、請求項１３０～１３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３８】
液体製剤を調製する方法であって、
ａ）アモルファス固体分散体の固体製剤を用意するステップであって、前記アモルファス固体分散体が、
（ｉ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩；および
（ｉｉ）１つまたは複数のポリマー
を含む、ステップ；ならびに
ｂ）前記固体製剤を水性溶液と接触させるステップ
を含む、方法。
【請求項１３９】
前記接触させるステップが、前記固体製剤を前記水性溶液と混合して、懸濁液を形成するステップを含む、請求項１３８に記載の方法。
【請求項１４０】
前記混合するステップが、前記固体製剤および前記水性溶液を振とうして、懸濁液を形成するステップを含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４１】
前記混合するステップが、前記水性溶液を、前記固体製剤を含む容器に添加するステップ、および次いで、前記容器を振とうして、懸濁液を形成するステップを含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４２】
前記混合するステップが、前記固体製剤を前記水性溶液を含む容器に添加するステップ、および次いで、前記容器を振とうして、懸濁液を形成するステップを含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４３】
前記振とうするステップが、約１０秒～約２４０秒続く、請求項１４０～１４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４４】
前記振とうするステップが、約１０秒～約６０秒、約６０秒～約１２０秒、約４０秒～約８０秒、または約５０秒～約７０秒続く、請求項１４０～１４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４５】
前記振とうするステップが、約６０秒続く、請求項１４０～１４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４６】
前記振とうするステップが、合計で約１２０秒よりも長く続かない、請求項１４０～１４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４７】
前記容器が、すべての方向に振とうされる、請求項１４１～１４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４８】
前記混合するステップまたは振とうするステップが、１５秒単位で行われる、請求項１３９～１４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４９】
前記混合するステップまたは振とうするステップが、前記固体製剤のすべてが前記水性溶液に分散されるまで、継続する、請求項１３９～１４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５０】
前記水性溶液が、約１５℃～約８０℃、約２０℃～約６０℃、または約２０℃～約５０℃の温度を有する、請求項１３８～１４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５１】
前記水性溶液が、温水または室温の水である、請求項１３８～１４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５２】
前記容器を反転させるステップ、および前記懸濁液を混合し続けるステップをさらに含む、請求項１４１～１５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５３】
前記容器を反転させるステップ、および約１０秒間～約６０秒間、約２０秒間～約４０秒間、約４０秒間～約８０秒間、または約１５秒間～約４５秒間回転させるステップを含む、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
混合することなく、ある期間、前記容器を放置するステップをさらに含む、請求項１４１～１５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５５】
前記水性溶液の体積が、約５ｍＬ～約２００ｍＬ、約５ｍＬ～１００ｍＬ、約５ｍＬ～５０ｍＬ、約５ｍＬ～２５ｍＬ、約５ｍＬ～２０ｍＬ、約１０ｍＬ～５０ｍＬ、約１０ｍＬ～２５ｍＬ、約２５ｍＬ～５０ｍＬ、約２５ｍＬ～１５０ｍＬ、または約１０ｍＬ～約２０ｍＬである、請求項１３８～１５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５６】
前記水性溶液の体積が、約１０ｍＬ、約１１ｍＬ、約１２ｍＬ、約１３ｍＬ、約１４ｍＬ、約１５ｍＬ、約１６ｍＬ、約１７ｍＬ、約１８ｍＬ、約１９ｍＬ、または約２０ｍＬである、請求項１３８～１５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５７】
前記水性溶液の体積が、約１４ｍＬである、請求項１３８～１５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５８】
注射器を用いて前記容器から前記懸濁液を抜き取るステップをさらに含む、請求項１４１～１５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５９】
前記懸濁液を、前記注射器から直接、対象に投与するステップをさらに含む、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６０】
前記固体製剤が、医薬粉末の形態である、請求項１３８～１５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６１】
化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、請求項１～５９のいずれか一項に記載のキットにおける前記固体製剤を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法。
【請求項１６２】
化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法。
【請求項１６３】
対象における小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を処置する方法であって、
（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液を、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を前記対象において達成するのに十分な量で、前記対象に投与するステップを含み、前記対象が、ＭＥＫ阻害剤、ＭＡＰＫ阻害剤、またはそれらの組合せを以前に投与されていない、方法。
【請求項１６４】
小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を処置する方法であって、請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末または請求項９３～１２８のいずれか一項に記載の再構成された経口液体製剤を前記対象に投与するステップを含み、前記対象が、ＭＥＫ阻害剤、ＭＡＰＫ阻害剤、またはそれらの組合せを以前に投与されていない、方法。
【請求項１６５】
小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を処置する方法であって、請求項１～５９のいずれか一項に記載のキットにおける前記固体製剤を再構成するステップ、および前記再構成された製剤を前記対象に投与するステップを含み、前記対象が、ＭＥＫ阻害剤、ＭＡＰＫ阻害剤、またはそれらの組合せを以前に投与されていない、方法。
【請求項１６６】
前記対象が、ＭＥＫ阻害剤を以前に投与されていない、請求項１６３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６７】
前記対象が、ＭＡＰＫ阻害剤を以前に投与されていない、請求項１６３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６８】
前記対象が、ＢＲＡＦ融合もしくは再編成、またはＢＲＡＦ　Ｖ６００変異を有する再発性または難治性ｐＬＧＧを有する、６か月齢およびそれよりも上である、請求項１６３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６９】
前記対象が、処置の開始前に、ＢＲＡＦ融合もしくは再編成、またはＢＲＡＦ変異の存在を示す、請求項１６３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７０】
小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を処置する方法であって、請求項６０～９２のいずれか一項に記載の医薬粉末または請求項９３～１２８のいずれか一項に記載の経口液体懸濁液をそれを必要とする対象に投与するステップを含み、
前記対象が、６か月齢の患者であり；

前記ｐＬＧＧが、ＢＲＡＦ融合もしくは再編成、またはＢＲＡＦ　Ｖ６００変異を有する再発性またはｐＬＧＧである、方法。
【請求項１７１】
前記経口液体懸濁液が、経口で、または投与用注射器を備えた経鼻もしくは胃栄養チューブにより経腸で投与される、請求項１７０に記載の方法。
【請求項１７２】
体表面積（ＢＳＡ）に従って、毎週１回、経口で約４２０ｍｇ／ｍ^2（６００ｍｇを超えない）、化合物Ａを投与するステップを含む、請求項１７０または１７１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２２年５月１６日に出願された米国仮特許出願第６３／３４２，５３３号の利益を主張し、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
背景
２０１８年に、世界中で、１８１０万の新たな症例および９５０万のがん関連死があった。２０４０年までに、１年あたりの新たながん症例の数は２９５０万、がん関連死の数は１６４０万に上昇すると予想されている。２０２０年に、米国では、推定で、１８０万の新たながん症例が診断され、６０６，５２０のがんによる死亡があった。がんは、米国において、依然として２番目に最も多い共通の死因であり、２４人の死亡のうちほぼ１人を占める。
【０００３】
毎年、米国で１８歳未満のおよそ１５，５００人の、世界で３００，０００人の子供が、がんと診断されている。また、がんは、米国では、子供についての疾患による依然として最も多い共通の死因であり、１年あたり１，７００人超の死亡を占める。小児がんに対するより安全でより有効な治療についての必要性にもかかわらず、小児患者に対する新たな薬物はまれである。（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（「化合物Ａ」）（トボラフェニブ、ＤＡＹ１０１、ＤＯＴ１０１、ＴＡＫ－５８０、ＢＩＩＢ０２４、またはＭＬＮ　２４８０としても公知）は、がんなどのＲａｆ媒介疾患の処置のために有用なクラスＩＩ汎Ｒａｆキナーゼ阻害剤である。化合物Ａは、現在、経口錠剤の形態で投与されている。そのため、小児がん患者のための有効な処置として化合物Ａの新たな有用な製剤を開発するという必要性が満たされていない。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
概要
ある特定の態様では、本開示は、
（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス固体分散体；ならびに
（ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤であって、流動補助剤（ｆｌｏｗ-ａｉｄ）および界面活性剤を含む、添加剤
を含む医薬粉末を提供する。
【０００５】

一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、アモルファス状態の化合物Ａを安定化し、および／またはその可溶化を補助する。

【０００６】

一部の実施形態では、医薬粉末は、経口液体懸濁液に再構成される。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ＰＶＰ－ＶＡまたはＨＰＭＣＡＳを含む。

【０００７】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２：１～１：２である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、ホットメルト押出物（ＨＭＥ）である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩は、アモルファスである。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、医薬粉末中のアモルファス固体分散体との混合物中にある。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤（antifoam）、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンを含む。一部の実施形態では、消泡剤は、約０．１ｗｔ％～約１０ｗｔ％で、医薬粉末中に存在する。一部の実施形態では、増量剤は、多糖、糖もしくはその誘導体、またはその両方を含む。一部の実施形態では、増量剤は、セルロース、デンプン、合成可溶性繊維、糖アルコール、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、増量剤は、マンニトールを含む。一部の実施形態では、増量剤は、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣナトリウム）、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、流動補助剤は、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、二酸化ケイ素は、ヒュームドシリカ、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）、またはその両方を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む

。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマーを含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、
ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
ｂ）約３０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；
ｃ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；
ｄ）約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；ならびに
ｅ）約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンまたはジメチコンである、消泡剤
を含む。

【０００８】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書に開示されるキットにおける、固体製剤、例えば、本明細書に記載される粉末製剤、および水性溶液を含む経口液体懸濁液を提供する。一部の実施形態では、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤、例えば、本明細書に記載される粉末製剤を水性溶液と接触させることによって生成される経口液体懸濁液。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、医薬粉末、例えば、本明細書に記載される粉末製剤、および水性溶液を含む。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、本明細書に開示される、医薬粉末、例えば、本明細書に記載される粉末製剤を水性溶液と接触させることによって生成される。一部の実施形態では、粉末は、水で再構成され、得られる懸濁液は、経口で、または投与用注射器を備えた経鼻もしくは胃栄養チューブにより経腸で投与される。ある特定の態様では、本開示は、（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩；（ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤；および（ｃ）水を含む、経口液体懸濁液を提供する。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩は、アモルファス固体分散体の形態である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、シクロデキストリン（例えば、－シクロデキストリン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、水を化合物Ａの粉末製剤に添加することによって調製される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約１０～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約２５～約５０ｍｇ／ｍＬであ

る。一部の実施形態では、水性溶液は、水である。一部の実施形態では、液体懸濁液のｐＨ値は、約２～７である。一部の実施形態では、懸濁液は、経口注射器により、少なくとも３０分間投与される。一部の実施形態では、懸濁液は、粉末製剤を水性溶液と接触させた後、少なくとも１５分間注射可能性（syringeability）を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、粉末製剤を水性溶液と接触させた後、少なくとも３０分間注射可能な状態を保持する。注射可能という用語は、対象、例えば、子供または乳児への投与、例えば、経口投与のために、注射器のバレルに経口懸濁液を引き入れる能力を指す。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、

（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；

（ｂ）約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；

（ｃ）約０．２５ｗｔ％～約１ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；

（ｄ）約１ｗｔ％～約６ｗｔ％の流動補助剤であって、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）である、流動補助剤；

（ｅ）約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンである、消泡剤；ならびに

（ｆ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ

を含む。

【０００９】

一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、

（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含む約１０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；

（ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；

（ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；

（ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；

（ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；

（ｆ）約２ｗｔ％～３ｗｔ％のシメチコン；ならびに

（ｇ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ

を含む。

【００１０】

一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、化合物Ａの錠剤製剤と生物学的に同等であり

、錠剤組成物は、（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含むアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；ならびに１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。

【００１１】

ある特定の態様では、本開示は、がんを処置する方法であって、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液を、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分な量で、対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを処置する方法であって、本明細書に開示される医薬粉末または本明細書に開示される再構成された経口液体製剤を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを処置する方法であって、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤を再構成するステップ、および再構成された製剤を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、対象は、１８歳またはそれよりも若い。一部の実施形態では、がんは、低悪性度神経膠腫である。一部の態様では、本開示は、小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を有する対象を処置する方法であって、化合物Ａまたはその塩のアモルファス固体分散体を水性溶液中で再構成するステップ、および薬学的に許容される投薬量の再構成された化合物Ａまたはその塩をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、食物とともに、食物を摂取する前に、または食物を摂取した後に投与される。

【００１２】

ある特定の態様では、本開示は、（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩のアモルファス固体分散体の固体製剤であって、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、固体製剤；および（ｂ）固体製剤の水性再構成のための指示を含むキットを提供する。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末、顆粒、またはペレットの形態である。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末の形態である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、シクロデキストリン（例えば、γ－シクロデキストリン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ＰＶＰ－ＶＡまたはＨＰＭＣＡＳを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ＨＰＭＣＡＳを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ＰＶＰ－ＶＡを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、コポビドンを含む。一部の実

施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５５ｗｔ％～約６５ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２：１～１：２である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、約１：１～１：２である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、ホットメルト押出物（ＨＭＥ）である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体中の粒子は、約１０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体中の粒子は、約１００μｍ～約４００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１５ｗｔ％～約３５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、固体製剤中のアモルファス固体分散体との混合物中にある。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤、流動補助剤、界面活性剤、増量剤、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンを含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１ｗｔ％～約８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％のシメチコンを含む。一部の実施形態では、流動補助剤は、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、二酸化ケイ素は、ヒュームドシリカ、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）、またはその両方を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、増量剤は、多糖、糖もしくはその誘導体、またはその両方を含む。一部の実施形態では、増量剤は、セルロース、デンプン、合成可溶性繊維、糖アルコール、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、増量剤は、マンニトールを含む。一部の実施形態で

は、増量剤は、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣナトリウム）、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３０ｗｔ％～約７５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、水性再構成のための指示は、指示に言及する参考資料の形態である。

【００１３】

一部の実施形態では、キットにおける固体製剤は、

（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；

（ｂ）約３０ｗｔ％～７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；

（ｃ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；

（ｄ）約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；ならびに

（ｅ）約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンである、消泡剤

を含む。

【００１４】

一部の実施形態では、キットは、１つまたは複数の用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、１～５単位用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、単一単位用量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、用量は、小児の用量である。一部の実施形態では、各用量は、約５０ｍｇ～約８００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各用量は、約３００ｍｇまたは約６００ｍｇの化合物Ａを含む。一部の実施形態では、キットは、体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１つまたは複数の容器をさらに含む。ある特定の態様では、本開示は、再構成のための本明細書に開示される医薬粉末を含むキットを提供する。

【００１５】

ある特定の態様では、本開示は、化合物Ａの粉末製剤についての単位用量組成物を提供し、ここで、粉末製剤は、化合物Ａ、ならびに必要に応じて、以下：１つまたは複数のポリマー、１つまたは複数の増量剤、界面活性剤、消泡剤、流動補助剤、甘味料、および天然フレーバーのうちの１つまたは複数を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、化合物Ａの粉末製剤についての単位用量組成物を提供し、ここで、粉末製剤は、化合物Ａ、１つまたは複数のポリマー、１つまたは複数の増量剤、界面活性剤、消泡剤、流動補助剤、甘味料、および天然フレーバーを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、本明細書に記載されるポリマーであり得る。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、コポビドンである。一部の実施形態では、１つまたは複数の増量剤は、本明細書に記載される増量剤であり得る。一部の実施形態では、１つまたは複数の増量剤は、微結晶性セルロース、マンニトール、マルトデキストリン、またはそれらの組合せである。一部の実施形態では、界面活性剤は、本明細書に記載される界面活性剤であり得る。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。一部の実施形態では、消泡剤は、本明細書に記載される消泡剤であり得る。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンである。一部の実施形態では、流動補助剤は、本明細書に記載される流動補助剤であり得る。一部の実施形態では、流動補助剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。一部の実施形態では、甘味料は、本明細書に記載される甘味料であり得る。一部の実施形態では、甘味料は、スクラロース粉末である。一部の実施形態では、天然フレーバーは、本明細書に記載される天然フレーバーであり得る。一部の実施形態では、天然フレーバーは、人工イチゴ粉末である。

【００１６】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約５％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、なら

びに必要に応じて、以下：１つまたは複数のポリマー、１つまたは複数の増量剤、界面活性剤、消泡剤、流動補助剤、甘味料、および天然フレーバーのうちの１つまたは複数を含む。ある特定の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約５％～約２０％ｗ／ｗの１つまたは複数のポリマー、約５０％～約７０％ｗ／ｗの１つまたは複数の増量剤、約０．１％～約１％ｗ／ｗの界面活性剤、約０．５％～約２．５％ｗ／ｗの消泡剤、約１％～約５％ｗ／ｗの流動補助剤、約０．１％～約１％ｗ／ｗの甘味料、および約０．５％～１．５％ｗ／ｗの天然フレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約９％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１０％～約２０％ｗ／ｗの１つまたは複数のポリマー、約６０％～約７０％ｗ／ｗの１つまたは複数の増量剤、約０．５％～約１％ｗ／ｗの界面活性剤、約１．５％～約２．５％ｗ／ｗの消泡剤、約４％～約５％ｗ／ｗの流動補助剤、約０．５％～約１％ｗ／ｗの甘味料、および約１．０％～１．５％ｗ／ｗの天然フレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約１４％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１４％～約１５％ｗ／ｗの１つまたは複数のポリマー、約６６％～約６７％ｗ／ｗの１つまたは複数の増量剤、約０．７％～約０．８％ｗ／ｗの界面活性剤、約２．２％～約２．３％ｗ／ｗの消泡剤、約４．４％～約４．５％ｗ／ｗの流動補助剤、約０．５％～約０．６％ｗ／ｗの甘味料、および約１．５％～１．６％ｗ／ｗの天然フレーバーを含む。

【００１７】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約５％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約５％～約２０％ｗ／ｗのコポビドン、約５０％～約７０％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリンを含む増量剤、約０．１％～約１％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約０．５％～約２．５％ｗ／ｗのシメチコン、約１％～約５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．１％～約１％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約０．５％～１．５％ｗ／ｗの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約９％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１０％～約２０％ｗ／ｗのコポビドン、約６０％～約７０％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリン、約０．５％～約１％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約１．５％～約２．５％ｗ／ｗのシメチコン、約４％～約５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．５％～約１％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約１．０％～１．５％ｗ／ｗの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約１４％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１４％～約１５％ｗ／ｗのコポビドン、約６６％～約６７％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリン、約０．７％～約０．８％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約２．２％～約２．３％ｗ／ｗのシメチコン、約４．４％～約４．５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．５％～約０．６％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約１．５％～１．６％ｗ／ｗの人工フレーバー、例えば、イチゴフレーバーを含む。

【００１８】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約５％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約５％～約２０％ｗ／ｗのコポビドン、約２５％～約３５％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、約２５％～約３５％ｗ／ｗのマンニトール、および約２％～約８％ｗ／ｗのマルトデキストリン、約０．１％～約１％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約０．５％～約２．５％ｗ／ｗのシメチコン、約１％～約５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．１％～約１％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約０．５％～１．５％ｗ／ｗの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約９％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１０％～約２０％ｗ／ｗのコポビドン、約３０％～約３５％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、約３０％～約３５％ｗ／ｗのマンニトール、および約４％～約６％ｗ／ｗのマルトデキストリン、約０．５％～約１％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約１．５％～約２．５％ｗ／ｗのシメチコン、約４％～約５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．５％～約１％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約１．０％～１．５％ｗ／ｗの人工フレーバー、例えば、イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約１４％～約１５％ｗ／ｗの化合物Ａ、約１４％～約１５％ｗ／ｗのコポビドン、約

３０％～約３１％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、約３０％～約３１％ｗ／ｗのマンニトール、および約５％～約６％ｗ／ｗのマルトデキストリン、約０．７％～約０．８％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウム、約２．２％～約２．３％ｗ／ｗのシメチコン、約４．４％～約４．５％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素、約０．５％～約０．６％ｗ／ｗのスクラロース粉末、ならびに約１．５％～１．６％ｗ／ｗの人工フレーバー、例えば、イチゴフレーバーを含む。

【００１９】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約３５０ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約７００ｍｇの１つまたは複数のポリマー、約２５００ｍｇ～約３５００ｍｇの１つまたは複数の増量剤、約２５ｍｇ～約５０ｍｇの界面活性剤、約７５ｍｇ～約１５０ｍｇの消泡剤、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇの流動補助剤、約１０ｍｇ～約７５ｍｇの甘味料、および約５０ｍｇ～１００ｍｇの天然フレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４００ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇの１つまたは複数のポリマー、約２５００ｍｇ～約３０００ｍｇの１つまたは複数の増量剤、約３０ｍｇ～約４０ｍｇの界面活性剤、約７５ｍｇ～約１００ｍｇの消泡剤、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇの流動補助剤、約１０ｍｇ～約３０ｍｇの甘味料、および約５０ｍｇ～７５ｍｇの天然フレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４２０ｍｇ～約４３０ｍｇの化合物Ａ、約６４０ｍｇ～約６５０ｍｇの１つまたは複数のポリマー、約２８５０ｍｇ～約３０００ｍｇの１つまたは複数の増量剤、約３０ｍｇ～約３５ｍｇの界面活性剤、約９０ｍｇ～約１００ｍｇの消泡剤、約１９０ｍｇ～約２００ｍｇの流動補助剤、約２０ｍｇ～約３０ｍｇの甘味料、および約６０ｍｇ～７０ｍｇの天然または人工フレーバーを含む。

【００２０】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約３５０ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約７００ｍｇのコポビドン、約２５００ｍｇ～約３５００ｍｇの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリン、約２５ｍｇ～約５０ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約７５ｍｇ～約１５０ｍｇのシメチコン、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約１０ｍｇ～約７５ｍｇのスクラロース粉末、ならびに約５０ｍｇ～１００ｍｇの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４００ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇのコポビドン、約２５００ｍｇ～約３０００ｍｇの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリン、約３０ｍｇ～約４０ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約７５ｍｇ～約１００ｍｇのシメチコン、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約１０ｍｇ～約３０ｍｇのスクラロース粉末、ならびに約５０ｍｇ～７５ｍｇの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４２０ｍｇ～約４３０ｍｇの化合物Ａ、約６４０ｍｇ～約６５０ｍｇのコポビドン、約２８５０ｍｇ～約３０００ｍｇの微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリン、約３０ｍｇ～約３５ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約９０ｍｇ～約１００ｍｇのシメチコン、約１９０ｍｇ～約２００ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約２０ｍｇ～約３０ｍｇのスクラロース粉末、ならびに約６０ｍｇ～７０ｍｇの人工フレーバー、例えば、イチゴフレーバーを含む。

【００２１】

一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約３５０ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約７００ｍｇのコポビドン、約１０００ｍｇ～約１５００ｍｇの微結晶性セルロース、約１０００ｍｇ～約１５００のマンニトール、約１７５ｍｇ～約２５０のマルトデキストリン、約２５ｍｇ～約５０ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約７５ｍｇ～約１５０ｍｇのシメチコン、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約１０ｍｇ～約７５ｍｇのスクラロース粉末、および約５０ｍｇ～１００ｍｇの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４００ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物Ａ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇのコポビドン、約１２００ｍｇ～約１５００

ｍｇの微結晶性セルロース、約１２００ｍｇ～約１５００のマンニトール、約２００ｍｇ～約２５０のマルトデキストリン、約３０ｍｇ～約４０ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約７５ｍｇ～約１００ｍｇのシメチコン、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約１０ｍｇ～約３０ｍｇのスクラロース粉末、および約５０ｍｇ～７５ｍｇの人工イチゴフレーバーを含む。一部の実施形態では、処方Ａの粉末製剤は、約４２０ｍｇ～約４３０ｍｇの化合物Ａ、約６４０ｍｇ～約６５０ｍｇのコポビドン、約１３００ｍｇ～約１４００ｍｇの微結晶性セルロース、約１３００ｍｇ～約１４００のマンニトール、約２００ｍｇ～約２４０のマルトデキストリン、約３０ｍｇ～約３５ｍｇのラウリル硫酸ナトリウム、約９０ｍｇ～約１００ｍｇのシメチコン、約１９０ｍｇ～約２００ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、約２０ｍｇ～約３０ｍｇのスクラロース粉末、および約６０ｍｇ～７０ｍｇの人工フレーバー、例えば、イチゴフレーバーを含む。

【００２２】

ある特定の態様では、本開示は、水性製剤を調製する方法であって、（ａ）アモルファス固体分散体の固体製剤を用意するステップであって、アモルファス固体分散体が、（ｉ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩および（ｉｉ）１つまたは複数のポリマーを含む、ステップ；ならびに（ｂ）固体製剤を水性溶液と接触させるステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、接触させるステップは、固体製剤を水性溶液と混合するステップを含む。一部の実施形態では、混合するステップは、固体製剤および水性溶液を振とうするステップを含む。ある特定の態様では、本開示は、化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法を提供する。ある特定の態様では、本開示は、化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、本明細書に開示される医薬粉末を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、キットは、再構成のための本明細書に開示される医薬粉末を含む。

参照による組み込み

【００２３】

本明細書で挙げたすべての刊行物、特許、および特許出願は、あたかもそれぞれ個々の刊行物、特許、または特許出願が、参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されたのと同じ程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【００２４】

本発明の新規特徴は、添付の特許請求の範囲において、詳細に示される。本発明の特徴および利点のより良好な理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明、および添付の図面への参照により得られる。

【図面の簡単な説明】

【００２５】

【図１－１】図１は、例示的な混和の指示を図示する（ステップ１から１２）。

【図１－２】同上。

【００２６】

【図２】図２は、雄ＣＤ－１マウスへのＤＡＹ１０１のＰＯ投与後の、時間（時間）に対する平均血漿濃度（C_{max}）（ｎｇ／ｍＬ）のプロットを図示する。

【００２７】

【図３】図３Ａ～３Ｄは、レジメンＧ１およびレジメンＨ１における３００ｍｇのＤＡＹ１０１（図３Ａ～Ｂ）およびレジメンＧ２およびレジメンＨ２における１００ｍｇのＤＡＹ１０１（図３Ｃ～３Ｄ）の投与後、投与後の名目上の時間（時間）に対する懸濁液の幾何平均血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）によるＨＭＥ錠剤およびＰｆＲ（再構成用粉末）の相対バイオアベイラビリティを図示する。

【００２８】

【図４】図４Ａ～４Ｄは、レジメンＧ１およびレジメンＩ１における３００ｍｇのＤＡＹ１０１（図４Ａ～４Ｂ）およびレジメンＧ２およびレジメンＩ２における１００ｍｇのＤＡＹ１０１（図４Ｃ～４Ｄ）の投与後、投与後の名目上の時間（時間）に対する幾何平均血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）による摂食状態および絶食状態を比較する相対バイオアベイラビリティを図示する。

【００２９】

【図５】図５は、積み重ね棒グラフにおける全体的な味／嗜好性評価を図示する：味／嗜好性分析セット（パート１）（対象は、６つの異なる製剤（レジメンＡ～Ｆ＝製剤１～６）の５ｍＬのＤａｙ１０１　ＨＭＥ　ＰｆＲ経口懸濁液を味見する；グレードについての凡例：１＝極めて嫌い、２＝非常に嫌い、３＝やや嫌い（dislike moderately）、４＝わずかに嫌い、５＝好きでも嫌いでもない、６＝わずかに好き、７＝やや好き（like moderately）、８＝非常に好き、９＝極めて好き；結果：嫌い（グレード１～３）、中立（neutral）（グレード４～６）、好き（グレード７～９））。

【００３０】

【図６】図６は、絶食状態において、錠剤および懸濁液製剤として投与された健康な男性および女性対象への３００ｍｇのＤＡＹ１０１の単回経口投与後のＤＡＹ１０１の幾何平均（×／÷幾何ＳＤ）血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）を図示する：レジメンＨ１およびレジメンＧ１（Ｌｏｇ１０／線形）。

【００３１】

【図７】図７は、絶食状態において、錠剤および懸濁液製剤として投与された健康な男性および女性対象への１００ｍｇのＤＡＹ１０１の単回経口投与後のＤＡＹ１０１の幾何平均（×／÷幾何ＳＤ）血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）を図示する：レジメンＨ２およびレジメンＧ２（Ｌｏｇ１０／線形）。

【００３２】

【図８】図８は、摂食および絶食状態において、錠剤製剤として投与された健康な男性および女性対象への３００ｍｇのＤＡＹ１０１の単回経口投与後のＤＡＹ１０１の幾何平均（×／÷幾何ＳＤ）血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）を図示する：レジメンＩ１およびレジメンＧ１（Ｌｏｇ１０／線形）。

【００３３】

【図９】図９は、摂食および絶食状態において、錠剤製剤として投与された健康な男性および女性対象への１００ｍｇのＤＡＹ１０１の単回経口投与後のＤＡＹ１０１の幾何平均（×／÷幾何ＳＤ）血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）を図示する：レジメンＩ２およびレジメンＧ２（Ｌｏｇ１０／線形）。

【００３４】

【図１０－１】図１０は、例示的な混和の指示を図示する（セクションＡ：ステップ１から１７）。

【図１０－２】同上。

【図１０－３】同上。

【図１０－４】同上。

【００３５】

【図１１】図１１は、栄養チューブにより、開示される１回分の液体懸濁液を与える例示的な指示を図示する（セクションＢ：ステップ１９から２３）。

【発明を実施するための形態】

【００３６】

詳細な説明

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、説明しているが、そのような実施形態が例としてのみ提供されることは当業者に自明である。多数の変形形態、変更、および置換は、ここに、本発明から逸脱することなく、当業者に想起される。本明細書に記載される発明の実施形態に対するさまざまな代替が、本発明の実施において用いられてもよいことが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲が、本発明の範囲を定義すること、そし

て、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造、ならびにその均等物が、それによって網羅されることが意図される。

定義

【００３７】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に参照されるすべての特許および刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００３８】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の指示対象を含む。

【００３９】

「固体分散体」または「固体製剤」という用語は、本明細書で使用される場合、必要に応じて、ホットメルト押出によって調製される、固体状態の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス分散体を指す。

【００４０】

「アモルファス」という用語は、本明細書で使用される場合、結晶の長距離規則度特性を欠く、すなわち、固体は、非結晶性である、化合物Ａまたはその塩の固体形態を含む固体分散体または固体製剤を指す。

【００４１】

「ミクロン」または「μｍ」という用語は、本明細書で使用される場合、1×10^{-6}メートルである「マイクロメートル」を指す。

【００４２】

「ｉｎ　ｖｉｖｏ」という用語は、対象の身体中で行われる事象を記載するために使用される。

【００４３】

「ｅｘ　ｖｉｖｏ」という用語は、対象の身体外で行われる事象を記載するために使用される。ｅｘ　ｖｉｖｏアッセイは、対象において行われない。むしろ、これは、対象から分離された試料に対して行われる。試料に対して行われるｅｘ　ｖｉｖｏアッセイの例は、「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」アッセイである。

【００４４】

「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」という用語は、材料が得られる生物学的供給源からそれが分離されているように、検査試薬を保持するための容器中で行われる事象を記載するために使用される。ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイは、生きているまたは死んだ細胞が用いられる細胞に基づくアッセイを包含し得る。ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイは、無傷の細胞が用いられない無細胞アッセイも包含し得る。

【００４５】

「対象」、「個体」、および「患者」という用語は、互換的に使用され得、ヒトだけでなく、非ヒト哺乳動物（例えば、非ヒト霊長類、イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、ウシ、有蹄動物、ウサギ目動物など）を指す。さまざまな実施形態では、対象は、外来患者、または他の臨床状況として、病院における医師または他のヘルスワーカーのケア下のヒト（例えば、成人男性、成人女性、青年男性、青年女性、男児、女児）であり得る。ある特定の実施形態では、対象は、医師または他のヘルスワーカーのケアまたは処方下でなくてもよい。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象（a subject in need thereof）」という語句は、本明細書に記載される化合物または塩で予防的または治療的に処置される病状を患っているか、またはそのリスクがある、下に記載されるような対象を指す。

【００４７】

「決定すること（ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ）」、「測定すること（ｍｅａｓｕｒｉｎｇ

）」、「査定すること（ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ）」、「評価すること（ａｓｓｅｓｓｉｎｇ）」、「アッセイすること（ａｓｓａｙｉｎｇ）」、および「分析すること（ａｎａｌｙｚｉｎｇ）」という用語は、多くの場合に、測定の形態を指すために、本明細書で互換的に使用される。用語は、要素が存在するかしないかを決定すること（例えば、検出）を含む。これらの用語は、定量的、定性的、または定量的および定性的な決定を含み得る。評価することは、相対的または絶対的であり得る。「の存在を検出すること」は、それが、文脈に応じて、存在するまたは存在しないかどうかを決定することに加えて、存在するものの量を決定することを含み得る。

【００４８】

「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与された（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｅｄ）」、「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｓ）」および「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」という用語は、限定されるものではないが、静脈内、動脈内、経口、非経口、経腸、経鼻、頬側、局所、経皮、直腸、筋肉内、皮下、骨内、経粘膜、または腹腔内の投与の経路を含む、当技術分野において公知の経路により、組成物を対象に提供することとして定義される。ある特定の実施形態では、組成物を投与する経口経路を使用することができる。化合物を「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与された（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｅｄ）」、「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｓ）」および「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」という用語は、本開示の化合物または本開示の化合物のプロドラッグを必要とする個体に提供することを意味すると理解されるべきである。

【００４９】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、がんの１つもしくは複数の症状を処置する、またはがんの退縮を引き起こすのに十分な、化合物Ａまたはその塩を含む固体分散体、液体製剤または固体製剤の量を指す。例えば、一実施形態では、治療有効量は、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％、腫瘍成長の速度を減少させる、腫瘍量を減少させる、転移の数を減少させる、腫瘍進行までの時間を増加させる、または生存時間を増加させる、化合物Ａの量を指す。

【００５０】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなく、合理的な利益／リスク比に釣り合う、ヒトの組織と接触する使用に好適な塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ.，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１-１９を参照されたい。

【００５１】

「薬学的に許容される添加剤」または「添加剤」という用語は、本明細書で使用される場合、化合物Ａまたはその塩の固体分散体以外の本開示の組成物中の任意の成分を指す。添加剤は、典型的には、組成物の処理、取り扱い、投与などを容易にするために組成物に添加される不活性物質である。有用な添加剤としては、限定されるものではないが、アジュバント、付着防止剤、結合剤、担体、崩壊剤、増量剤、フレーバー、着色料、希釈剤、滑沢剤、流動促進剤、保存料、吸着剤、溶媒、界面活性剤、および甘味料が挙げられる。

【００５２】

従来の医薬添加剤は、当業者に周知である。特に、当業者は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ４ｔｈ Ｅｄ．(２００３)、およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２１ｓｔ ｅｄ．(２００５)に列挙されているものを含む、多種多様な薬学的に許容される添加剤を、化合物１およびビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーの固体分散体との混和において使用することができることを認識する。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、限定されるものではないが、治療利益を含む、疾患、障害、または医学的状態に関する有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。ある特定の実施形態では、処置または処置することは、本明細書に開示される化合物または組成物を対象に投与することを含む。治療利益は、処置される根底にある障害の根絶または回復を含み得る。また、治療利益は、対象が根底にある障害を依然として患っている可能性があるにもかかわらず、対象における改善を観察することなど、根底にある障害と関連する１つまたは複数の生理学的症状の根絶または回復を伴って達成されてもよい。処置することは、例えば、疾患もしくは状態の１つもしくは複数の症状の重症度を低減すること、遅延させること、もしく軽減することを含み得るか、または疾患、欠陥、障害、もしくは有害な状態などの症状を患者が経験する頻度を低減することを含み得る。処置することは、疾患または状態のいくらかのレベルの処置または回復をもたらす方法を指すために本明細書で使用され得、その目的に向けたさまざまな結果を企図し得る。

【００５４】

ある特定の実施形態では、疾患または障害に関連する「防止する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」または「防止すること（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」という用語は、統計試料において、未処置対照試料と比べて処置された試料における障害もしくは状態の出現を低減するか、または未処置対照試料と比べて障害もしくは状態の１つもしくは複数の症状の開始を遅延させるもしくはその重症度を低減する、化合物を指し得る。ある特定の実施形態では、「防止する」または「防止すること」は、化合物または組成物を、この疾患の診断が行われていない可能性があったとしても、特定の疾患を発生するリスクがある対象にまたは疾患の生理学的症状の１つもしくは複数を報告している対象に投与することを含む。

【００５５】

「ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー」という用語は、本明細書で使用される場合、ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルを含むポリマーを指す。ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーについての名称および略称としては、限定されるものではないが、コポビドン、コポビドナム、コポリビドン、コポビドン、ＰＶＰ－ＶＡｃ－コポリマーが挙げられる。コポビドンは、６部のビニルピロリドンおよび４部の酢酸ビニルから構成されるビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー、例えば、ＣＡＳ　２５０８６－８９－９である。コポビドンの市販製品の例は、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）ＶＡ　６４およびＫｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）６４　Ｆｉｎｅである。別の例は、Ｎ－ビニルピロリジノンおよび酢酸ビニルの６０：４０のランダムコポリマーである「Ｐｌａｓｄｏｎｅ　Ｓ－６３０」である。

【００５６】

「ＨＰＭＣＡＳ」は、アセチルおよびスクシノイル基を含有するポリマーであるヒプロメロースアセテートスクシネートを指す。ＨＰＭＣＡＳの異なる種類およびグレード（例えば、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ）があり、これらは、その官能基（例えば、アセチル、スクシノイル）の異なる組成および比に起因して異なるｐＨで溶解する。ＨＰＭＣＡＳには、アセチルおよびスクシノイルの含有量のｗｔ％に応じて、Ｌ、Ｍ、およびＨグレードがある。ＨＰＭＣＡＳについての粒子径は、微細（Ｆ）および粒状（Ｇ）である。

【００５７】

「ＨＰＭＣＰ」は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートポリマーを指す。ＨＰＭＣＰの異なる種類およびグレード（例えば、ＨＰ－５５ｓ、ＨＰ－５０、ＨＰ－５５）があり、これらは、その官能基（例えば、フタリル）の異なる組成および比に起因して異なるｐＨで溶解する。

【００５８】

「ＨＰＣ」は、ヒドロキシプロピルセルロースを指す。ＨＰＣの異なる種類およびグレード（例えば、ＨＰＣ－ＳＳＬ、ＨＰＣ－ＳＬ、ＨＯＣ－ＳＬＴ）がある。

【００５９】

「ｗ／ｗ」という用語は、重量によることを意味する。例えば、５０％ｗ／ｗは、物質の質量が溶液または混合物の総質量の５０％であることを意味する。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「質量中央径」または「D_{50}」という用語は、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｍａｓｔｅｒ Ｓｉｚｅｒ Ｍｉｃｒｏｐｌｕｓ機器もしくはその等価物におけるレーザー回折、または他の好適な技法によって決定される、粉末分散体中の粒子の５０質量％が、より大きい相当直径を有し、他の５０質量％が、より小さい相当直径を有する、直径を記載する。例えば、粉末分散体のD_{50}が１０５μｍである場合には、粒子の５０％は、１０５μｍよりも大きく、粒子の５０％は、１０５μｍよりも小さい。同様に、「D_{90}」という用語は、粉末分散体中の粒子の９０質量％が、より小さい相当直径を有し、他の１０質量％が、より大きい相当直径を有する、直径を記載する。「D_{10}」という用語は、粉末分散体中の粒子の１０質量％が、より小さい相当直径を有し、他の９０質量％が、より大きい相当直径を有する、直径を記載する。

【００６１】

本明細書全体を通して与えられるすべての最大数値限定は、あたかもそのようなより小さい数値限定が、本明細書に明示的に記載されたかのように、すべてのより小さい数値限定を含むことが意図される。本明細書全体を通して与えられるすべての最小数値限定は、あたかもそのようなより大きい数値限定が、本明細書に明示的に記載されたかのように、すべてのより大きい数値限定を含む。本明細書全体を通して与えられるすべての数値範囲は、あたかもそのようなより狭い数値範囲が、本明細書にすべて明示的に記載されたかのように、そのようなより広い数値範囲内であるすべてのより狭い数値範囲を含む。

【００６２】

本発明のさまざまな実施形態を本明細書に示し、記載しているが、そのような実施形態が例としてのみ提供されることは当業者に自明である。多数の変形形態、変更、および置換は、本発明から逸脱することなく、当業者に想起され得る。本明細書に記載される発明の実施形態に対するさまざまな代替が用いられてもよいことが理解されるべきである。

【００６３】

「少なくとも」、「よりも大きい」、または「よりも大きいまたはそれに等しい」という用語が一連の２つまたはそれよりも多くの数値における最初の数値に先行する場合はいつでも、「少なくとも」、「よりも大きい」、または「よりも大きいまたはそれに等しい」という用語は、その一連の数値内の数値のそれぞれに適用される。例えば、１、２、もしくは３よりも大きいまたはそれに等しいとは、１よりも大きいもしくはそれに等しい、２よりも大きいもしくはそれに等しい、または３よりも大きいもしくはそれに等しいと同等である。

【００６４】

「以下」、「最大で（at most）」、「未満」、または「未満またはそれに等しい」という用語が一連の２つまたはそれよりも多くの数値における最初の数値に先行する場合はいつでも、「以下」、「最大で」、「未満」、または「未満またはそれに等しい」という用語は、その一連の数値内の数値のそれぞれに適用される。例えば、３、２、もしくは１未満またはそれに等しいとは、３未満もしくはそれに等しい、２未満もしくはそれに等しい、または１未満もしくはそれに等しいと同等である。

【００６５】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、挙げられた数±１０％を含む。そのため、「約１０」は、９～１１を意味する。「約」という用語は、当業者によって決定される特定の値についての許容される誤差範囲内の値も指し得、これは、部分的に、値が測定または決定される方法、例えば、測定系の限界に依存する。ある例では、「約」は、所与の値における慣例に従って、１標準偏差内を意味し得る。

【００６６】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、単に構成目的のためであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【００６７】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態は、本明細書に開示される任意の他の態様または実施形態と組み合わせることができる。
医薬粉末、および他の固体形態の医薬組成物、液体製剤
【００６８】
ある特定の態様では、本開示は、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）を含む固体形態の医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、固体形態の医薬組成物は、粉末、顆粒、フレーク、またはペレットの形態である。一部の実施形態では、固体形態の医薬組成物は、錠剤またはカプセル剤の形態である。
【００６９】
ある特定の態様では、本開示は、医薬粉末を提供する。一部の実施形態では、医薬粉末は、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩のアモルファス固体分散体を含み、ここで、固体製剤は、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス固体分散体；ならびに（ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤であって、流動補助剤および界面活性剤を含む、添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、経口液体懸濁液に再構成されるように構成される。一部の実施形態では、経口懸濁液のための粉末は、水による再構成後に２５ｍｇ／ｍＬのトボラフェニブ、ならびに以下の不活性成分：微結晶性セルロース、コポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、シメチコン、マルトデキストリン、スクラロース、およびイチゴフレーバーを含有する。
【００７０】
一部の実施形態では、化合物Ａの各錠剤は、１００ｍｇのトボラフェニブ、ならびに以下の不活性成分：微結晶性セルロース、コポビドン、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、およびＯＰＡＤＲＹ（登録商標）Ｏｒａｎｇｅを含有する。
【００７１】
ある特定の態様では、本開示は、経口液体懸濁液を提供する。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、本明細書に開示される医薬粉末または他の固体製剤、および水性溶液を含む。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、本明細書に開示される医薬粉末を水性溶液と接触させることによって生成される。一部の実施形態では、水性溶液は、水である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、再構成されている。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤、および水性溶液を含む。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤を水性溶液と接触させることによって生成される。一部の実施形態では、経口懸濁液のための錠剤および粉末は、互換的に使用され得る。
【００７２】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約１５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体

分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約６０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約６５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約７０ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約７５ｗｔ％～約８０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約７５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約７０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約６５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約５５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約５０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約４５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約４０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約３５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約２５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約７５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約６５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約５５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約４５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約３５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約２５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、顆粒またはペレットの形態である。

【００７３】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約５ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約２５ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約３５ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約４５ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約５５ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約６５ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約７５ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約８５ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、少なくとも５ｗｔ％、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも１５ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも２５ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも３５ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも４５ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも５５ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも６５ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも７５ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも８５ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、または少なくとも９５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、最大で最大で５ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１５ｗｔ％、最大で２０ｗｔ

％、最大で２５ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で３５ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で４５ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で５５ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で６５ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で７５ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で８５ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％のアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、顆粒またはペレットの形態である。

アモルファス固体分散体

【００７４】

一態様では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス固体分散体が本明細書に記載される。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１００μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１５０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２００μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２５０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３００μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３５０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４００μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４５０μｍ～約５００μｍのＤ５０値を有する。

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約４５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約４００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約３５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約３００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約２５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約２００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約１５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約１００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０μｍ～約１００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約４５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約４００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約３５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約３００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約２５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約２００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約１５０μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約１００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ～約１００μｍのＤ５０値を有する。

【００７５】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０μｍ、約１５μｍ、約２０μｍ、約２５μｍ、約３０μｍ、約３５μｍ、約４０μｍ、約４５μｍ、約５０μｍ、約５５μｍ、約６０μｍ、約６５μｍ、約７０μｍ、約７５μｍ、約８０μｍ、約８５μｍ、約９０μｍ、約９５μｍ、約１００μｍ、約１０５μｍ、約１１０μｍ、約１１５μｍ、約１２０μｍ、約１２５μｍ、約１３０μｍ、約１３５μｍ、約１４０μｍ、約１４５μｍ、約１５０μｍ、約１５５μｍ、約１６０μｍ、約１６５μｍ、約１７０μｍ、約１７５μｍ、約１８０μｍ、約１８５μｍ、約１９０μｍ、約１９５μｍ、約２００μｍ、約

２０５μｍ、約２１０μｍ、約２２０μｍ、約２２０μｍ、約２３０μｍ、約２４０μｍ、約２５０μｍ、約２６０μｍ、約２７０μｍ、約２８０μｍ、約２９０μｍ、約３００μｍ、約３１０μｍ、約３２０μｍ、約３３０μｍ、約３４０μｍ、約３５０μｍ、約３６０μｍ、約３７０μｍ、約３８０μｍ、約３９０μｍ、約４００μｍ、約４１０μｍ、約４２０μｍ、約４３０μｍ、約４４０μｍ、約４５０μｍ、約４６０μｍ、約４７０μｍ、約４８０μｍ、約４９０μｍ、または約５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、固体分散体は、少なくとも１０μｍ、少なくとも１５μｍ、少なくとも２０μｍ、少なくとも２５μｍ、少なくとも３０μｍ、少なくとも３５μｍ、少なくとも４０μｍ、少なくとも４５μｍ、少なくとも５０μｍ、少なくとも７５μｍ、少なくとも８０μｍ、少なくとも８５μｍ、少なくとも９０μｍ、少なくとも９５μｍ、少なくとも１００μｍ、少なくとも１１０μｍ、少なくとも１２０μｍ、少なくとも１２５μｍ、少なくとも１５０μｍ、少なくとも１７５μｍ、少なくとも２００μｍ、少なくとも２５０μｍ、少なくとも３００μｍ、少なくとも３５０μｍ、少なくとも３６０μｍ、少なくとも３７０μｍ、少なくとも３８０μｍ、少なくとも３９０μｍ、少なくとも４００μｍ、少なくとも４１０μｍ、少なくとも４２０μｍ、少なくとも４３０μｍ、少なくとも４４０μｍ、少なくとも４５０μｍ、少なくとも４６０μｍ、少なくとも４７０μｍ、少なくとも４８０μｍ、少なくとも４９０μｍ、または少なくとも５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、固体分散体は、最大で１０μｍ、最大で１５μｍ、最大で２０μｍ、最大で２５μｍ、最大で３０μｍ、最大で３５μｍ、最大で４０μｍ、最大で４５μｍ、最大で５０μｍ、最大で７５μｍ、最大で８０μｍ、最大で８５μｍ、最大で９０μｍ、最大で９５μｍ、最大で１００μｍ、最大で１１０μｍ、最大で１２０μｍ、最大で１２５μｍ、最大で１５０μｍ、最大で１７５μｍ、最大で２００μｍ、最大で２５０μｍ、最大で３００μｍ、最大で３５０μｍ、最大で３６０μｍ、最大で３７０μｍ、最大で３８０μｍ、最大で３９０μｍ、最大で４００μｍ、最大で４１０μｍ、最大で４２０μｍ、最大で４３０μｍ、最大で４４０μｍ、最大で４５０μｍ、最大で４６０μｍ、最大で４７０μｍ、最大で４８０μｍ、最大で４９０μｍ、または最大で５００μｍのＤ５０値を有する。一部の実施形態では、Ｄ５０は、篩分け粒子径分析によって決定される。

【００７６】

アモルファス固体分散体は、当技術分野において公知の任意の好適な方法によって生成することができる。一部の実施形態では、本開示のアモルファス固体分散体は、ホットメルト押出によって生成される。一部の実施形態では、本開示のアモルファス固体分散体は、噴霧乾燥によって生成される。一部の実施形態では、本開示のアモルファス固体分散体は、化合物Ａまたはその塩およびポリマーを溶液に溶解し、次いで、溶媒を除去することによって生成される。

アモルファス固体分散体－ポリマー

【００７７】

一態様では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含むアモルファス固体分散体が本明細書に記載される。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）、架橋ポリビニルＮ－ピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、多糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣまたはヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、シクロデキストリン（例えば、γ－シクロデキストリン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（ＰＶＡｃ－ＰＶＣａｐ－ＰＥＧ）、多糖、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）、ポロキサマー、シリカゲル、アルミノシリケート、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１

つまたは複数のポリマーは、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）またはＨＰＭＣＡＳを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ＨＰＭＣＡＳを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のポリマーは、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）を含む。

【００７８】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約２０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。

【００７９】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約２５ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約３５ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約４５ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約５５ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約６５ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約７５ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約８５ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、少なくとも５ｗｔ％、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも１５ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも２５ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも３５ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも４５ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも５５ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも６５ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも７５ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも８５ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、または少なくとも９５ｗｔ％の１つまたは複数のポリマーをふくむ。最大で５ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１５ｗｔ％、最大で２０ｗｔ％、最大で２５ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で３５ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で４５ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で５５ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で６５ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で７５ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で８５ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％の１つまたは複数のポリマー。

【００８０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１つまたは複数の本明細書に開示されるポリマーを含む。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約９０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１００ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は

、約５０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。

【００８１】

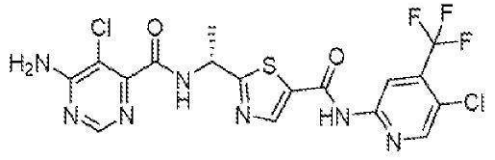
一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約９５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１５ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬまたは約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬまたは少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の１つまたは複数のポリマーの濃度は、最大で１０ｍｇ／ｍＬ、最大で１５ｍｇ／ｍＬ、最大で２０ｍｇ／ｍＬ、最大で２５ｍｇ／ｍＬ、最大で２５ｍｇ／ｍＬ、最大で３０ｍｇ／ｍＬ、最大で３５ｍｇ／ｍＬ、最大で４０ｍｇ／ｍＬ、最大で４５ｍｇ／ｍＬ、最大で５０ｍｇ／ｍＬ、最大で５５ｍｇ／ｍＬ、最大で６０ｍｇ／ｍＬ、最大で６５ｍｇ／ｍＬ、最大で７０ｍｇ／ｍＬ、最大で７５ｍｇ／ｍＬ、最大で８０ｍｇ／ｍＬ、最大で８５ｍｇ／ｍＬ、最大で９０ｍｇ／ｍＬ、最大で９５ｍｇ／ｍＬ、最大で１００ｍｇ／ｍＬ、最大で１０５ｍｇ／ｍＬ、最大で１００ｍｇ／ｍＬ、最大で１１５ｍｇ／ｍＬ、最大で１２０ｍｇ／ｍＬまたは最大で１２５ｍｇ／ｍＬである。

アモルファス固体分散体－化合物Ａ

【００８２】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるアモルファス固体分散体は、化合物Ａを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミドを含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、

【化１】



を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、ホットメルト押出物（ＨＭＥ）である。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を溶媒に溶解し、次いで、溶媒の少なくとも一部を除去することによって調製される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩は、アモルファスである。

【００８３】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％～約２０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約３０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約５０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【００８４】

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、約１０ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、少なくとも９５ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、アモルファス固体分散体は、最大で１０ｗｔ％、最大で２０ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【００８５】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１０：１～１：１０または５：１～１：５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２：１～１：２である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、約１：１～１：２である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～０．７５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～１である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～１．２５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～１．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、２～１．７５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１．７５～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１．５０～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１．２５～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、０．７５～０．５である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、１～１である。

【００８６】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１．０、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４、約１．５、約１．６、約１．７、約１．８、約１．９、または約２．０である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、少なくとも０．５、少なくとも０．６、少なくとも０．７、少なくとも０．８、少なくとも０．９、少なくとも１．０、少なくとも１．１、少なくとも１．２、少なくとも１．３、少なくとも１．４、少なくとも１．５、少なくとも１．６、少なくとも１．７、少なくとも１．８、少なくとも１．９、または少なくとも２．０である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１つまたは複数のポリマーに対する重量比は、最大で０．５、最大で０．６、最大で０．７、最大で０．８、最大で０．９、最大で１．０、最大で１．１、最大で１．２、最大で１．３、最大で１．４、最大で１．５、最大で１．６、最大で１．７、最大で１．８、最大で１．９、または最大で２．０である。

【００８７】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩は、アモルファス固体

分散体の形態である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０～約３５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０～約４０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約１０～約４５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５～約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５～約３５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５～約４０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約２５～約４５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約５０～約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約５０～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、本明細書に記載される経口液体懸濁液中で約５０～約７５ｍｇ／ｍＬである。

【００８８】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約９５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０５ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１１５ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、または約１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で約５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、

少なくとも８０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、経口液体懸濁液中で最大で１０ｍｇ／ｍＬ、最大で１５ｍｇ／ｍＬ、最大で２０ｍｇ／ｍＬ、最大で２５ｍｇ／ｍＬ、最大で３０ｍｇ／ｍＬ、最大で３５ｍｇ／ｍＬ、最大で４０ｍｇ／ｍＬ、最大で４５ｍｇ／ｍＬ、最大で５０ｍｇ／ｍＬ、最大で５５ｍｇ／ｍＬ、最大で６５ｍｇ／ｍＬ、最大で７０ｍｇ／ｍＬ、最大で７５ｍｇ／ｍＬ、最大で８０ｍｇ／ｍＬ、最大で８５ｍｇ／ｍＬ、最大で９０ｍｇ／ｍＬ、最大で９５ｍｇ／ｍＬ、最大で１００ｍｇ／ｍＬ、最大で１０５ｍｇ／ｍＬ、最大で１１０ｍｇ／ｍＬ、最大で１１５ｍｇ／ｍＬ、最大で１２０ｍｇ／ｍＬ、または最大で１２５ｍｇ／ｍＬである。

薬学的に許容される添加剤

【００８９】

本明細書に記載される医薬組成物、例えば、固体形態の医薬組成物（例えば、医薬粉末）および懸濁液は、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含むことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、医薬粉末中のアモルファス固体分散体との混合物中にある。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約２５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。

【００９０】
一部の実施形態では、医薬粉末は、約５ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約２５ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約３５ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約４５ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約５５ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約６５ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約７５ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約８５ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、少なくとも９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、医薬粉末は、最大で５ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１５ｗｔ％、最大で２０ｗｔ％、最大で２５ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で３５ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で４５ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で５５ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で６５ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で７５ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で８５ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。
【００９１】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤およびアモルファス固体分散体を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む（すなわち、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、約５ｗｔ％～約９０ｗｔ％で固体製剤中に存在する）。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体

製剤は、約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約２５ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約３５ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約４５ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約５５ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約６５ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約７５ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約８５ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、少なくとも９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、最大で５ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１５ｗｔ％、最大で２０ｗｔ％、最大で２５ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で３５ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で４５ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で５５ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で６５ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で７５ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で８５ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％の１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、顆粒またはペレットの形態である。

【００９２】

一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤、増量剤、着色料、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、着色料、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、着色料を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、保存料を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、香味剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、甘味料を含む。

【００９３】

一部の薬学的に許容される添加剤は、医薬分野において周知であり、例えば、Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されている。例示的な薬学的に許容される添加剤としては、生理学的ｐＨの無菌の食塩水およびリン酸緩衝食塩水が挙げられる。保存料、安定剤、色素、バッファーなどが、医薬組成物中に提供されてもよい。加えて、抗酸化剤および懸濁化剤も使用されてもよい。一般に、添加剤の種類は、投与の方式、および活性成分（複数可）の化学組成に基づいて選択される。あるいは、本明細書に記載される組成物は、凍結乾燥物として製剤化されてもよい。本明細書に記載される組成物は、凍結乾燥されていてもよく、またはそうでなければ、投与の際に組成物の医薬剤（複数可）を可溶化および／もしくは希釈するための１つもしくは複数の適切な添加剤溶液を使用する凍結乾燥製品として製剤化されていてもよい。他の実施形態では、医薬剤は、当技術分野において公知のおよび実践されている技術を使用して、リポソーム内に封入されていてもよい。ある特定の特定の実施形態では、医薬剤は、完全に閉塞していないが、高度に閉塞した動脈を処置するために使用されるステントへの適用のために、リポソーム内に製剤化されない。医薬組成物は、本明細書および当技術分野において記載される投与の任意の適切な様式のために製剤化されていてもよい。

消泡剤

【００９４】

一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、消泡剤を含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンまたはジメチコンを含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンを含む。消泡剤は、固体担体における粉末の形態であり得る（例えば、消泡剤およびマルトデキストリン、例えば、３０％のシメ

チコン／７０％のマルトデキストリン）。一部の実施形態では、消泡剤は、固体担体によって保持されている。一部の実施形態では、固体担体は、マルトデキストリン、微結晶性セルロース、または炭酸カルシウムである。一部の実施形態では、消泡剤は、液体形態である。一部の実施形態では、消泡剤は、懸濁液である。

【００９５】

一部の実施形態では、固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．１ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１４ｗｔ％の消泡剤を含む。

一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１３ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１２ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１１ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約９ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約７ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約６ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約４ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約３ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．９ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．７ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．６ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．４ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．３ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．２５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコン、および担体、例えば、マルトデキストリンを含む。一部の実施形態では、担体は、デンプンである。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンおよびマルトデキストリンを含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコン（約３０ｗｔ％）およびマルトデキストリン（約７０ｗｔ％）を含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコン（３０ｗｔ％）およびマルトデキストリン（７０ｗｔ％）を含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコン（２０～４０ｗｔ％）およびマルトデキストリン（６０～８０ｗｔ％）を含む。

【００９６】

一部の実施形態では、固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．１ｗｔ％～約０．２ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．２ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．２５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．６ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．７ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．８ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．９ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では

、固体製剤は、約１ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約６ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約７ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約８ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約９ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１１ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１２ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約９ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約８ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１５ｗｔ％のシメチコンを含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約８ｗｔ％のシメチコンを含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％のシメチコンを含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。

【００９７】

一部の実施形態では、固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．１ｗｔ％、約０．２ｗｔ％、約０．３ｗｔ％、約０．４ｗｔ％、約０．５ｗｔ％、約０．６ｗｔ％、約０．７ｗｔ％、約０．８ｗｔ％、約０．９ｗｔ％、約１ｗｔ％、約１．１ｗｔ％、約１．２ｗｔ％、約１．３ｗｔ％、約１．４ｗｔ％、約１．５ｗｔ％、約２ｗｔ％、約２．５ｗｔ％、約３ｗｔ％、約３．５ｗｔ％、約４ｗｔ％、約４．５ｗｔ％、約５ｗｔ％、約６ｗｔ％、約７ｗｔ％、約８ｗｔ％、約９ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１１ｗｔ％、約１２ｗｔ％、約１３ｗｔ％、約１４ｗｔ％、または約１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、少なくとも０．１ｗｔ％、少なくとも０．２ｗｔ％、少なくとも０．３ｗｔ％、少なくとも０．４ｗｔ％、少なくとも０．５ｗｔ％、少なくとも０．６ｗｔ％、少なくとも０．７ｗｔ％、少なくとも０．８ｗｔ％、少なくとも０．９ｗｔ％、少なくとも１ｗｔ％、少なくとも１．１ｗｔ％、少なくとも１．２ｗｔ％、少なくとも１．３ｗｔ％、少なくとも１．４ｗｔ％、少なくとも１．５ｗｔ％、少なくとも２ｗｔ％、少なくとも２．５ｗｔ％、少なくとも３ｗｔ％、少なくとも３．５ｗｔ％、少なくとも４ｗｔ％、少なくとも４．５ｗｔ％、少なくとも５ｗｔ％、少なくとも６ｗｔ％、少なくとも７ｗｔ％、少なくとも８ｗｔ％、少なくとも９ｗｔ％、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも１１ｗｔ％、少なくとも１２ｗｔ％、少なくとも１３ｗｔ％、少なくとも１４ｗｔ％、または少なくとも１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、最大で０．１ｗｔ％、最大で０．２ｗｔ％、最大で０．３ｗｔ％、最大で０．４ｗｔ％、最大で０．５ｗｔ％、最大で０．６ｗｔ％、最大で０．７ｗｔ％、最大で０．８ｗｔ％、最大で０．９ｗｔ％、最大で１ｗｔ％、最大で１．１ｗｔ％、最大で１．２ｗｔ％、最大で１．３ｗｔ％、最大で１．４ｗｔ％、最大で１．５ｗｔ％、最大で２ｗｔ％、最大で２．５ｗｔ％、最大で３ｗｔ％、最大で３．５ｗｔ％、最大で４ｗｔ％、最大で４．５ｗｔ％、最大で５ｗｔ％、最大で６ｗｔ％、最大で７ｗｔ％、最大で８ｗｔ％、最大で９ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１１ｗｔ％、最大で１２ｗｔ％、最大で１３ｗｔ％、最大で１４ｗｔ％、または最大で１５ｗｔ％の消泡剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。

【００９８】

一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１つまたは複数の本明細書に開

示される薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、消泡剤を含む。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約９ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約７ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ、約４ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、または約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、少なくとも１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の消泡剤の濃度は、最大で１ｍｇ／ｍＬ、最大で２ｍｇ／ｍＬ、最大で３ｍｇ／ｍＬ、最大で４ｍｇ／ｍＬ、最大で５ｍｇ／ｍＬ、最大で１０ｍｇ／ｍＬ、最大で１５ｍｇ／ｍＬ、最大で２０ｍｇ／ｍＬ、最大で２５ｍｇ／ｍＬ、または最大で３０ｍｇ／ｍＬである。

増量剤

【００９９】

一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、増量剤を含む。一部の実施形態では、増量剤は、多糖、糖もしくはその誘導体、またはその両方を含む。一部の実施形態では、増量剤は、多糖を含む。一部の実施形態では、増量剤は、糖である。一部の実施形態では、増量剤は、セルロース、デンプン、合成可溶性繊維、糖アルコール、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、増量剤は、セルロースを含む。一部の実施形態では、増量剤は、デンプンを含む。一部の実施形態では、増量剤は、マルトデキストリンを含む。一部の実施形態では、増量剤は、ＨＰＭＣを含む。一部の実施形態では、増量剤は、リン酸二カルシウム二水和物（ＤＣＰ）を含む。一部の実施形態では、増量剤は、合成可溶性繊維を含む。一部の実施形態では、増量剤は、糖アルコールを含む。一部の実施形態では、増量剤は、マンニトールを含む。一部の実施形態では、増量剤は、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣナトリウム）、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、増量剤は、微結晶性セルロースを含む。一部の実施形態では、増量剤は、ポリデキストロースを含む。一部の実施形態では、増量剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む。

【０１００】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約５ｗｔ％～約９０ｗｔ％の増量剤を含む（すなわち、増量剤は、約５ｗｔ％～約９０ｗｔ％で固体製剤中に存在する）。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約８０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約４０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約８０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。
【０１０１】
一部の実施形態では、固体製剤、例えば、医薬粉末は、約５ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約２０ｗｔ％、約２５ｗｔ％、約３０ｗｔ％、約３５ｗｔ％、約４０ｗｔ％、約４５ｗｔ％、約５０ｗｔ％、約５５ｗｔ％、約６０ｗｔ％、約６５ｗｔ％、約７０ｗｔ％、約７５ｗｔ％、約８０ｗｔ％、約８５ｗｔ％、約９０ｗｔ％、または約９５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、少なくとも５ｗｔ％、少なくとも１０ｗｔ％、少なくとも１５ｗｔ％、少なくとも２０ｗｔ％、少なくとも２５ｗｔ％、少なくとも３０ｗｔ％、少なくとも３５ｗｔ％、少なくとも４０ｗｔ％、少なくとも４５ｗｔ％、少なくとも５０ｗｔ％、少なくとも５５ｗｔ％、少なくとも６０ｗｔ％、少なくとも６５ｗｔ％、少なくとも７０ｗｔ％、少なくとも７５ｗｔ％、少なくとも８０ｗｔ％、少なくとも８５ｗｔ％、少なくとも９０ｗｔ％、または少なくとも９５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、最大で５ｗｔ％、最大で１０ｗｔ％、最大で１５ｗｔ％、最大で２０ｗｔ％、最大で２５ｗｔ％、最大で３０ｗｔ％、最大で３５ｗｔ％、最大で４０ｗｔ％、最大で４５ｗｔ％、最大で５０ｗｔ％、最大で５５ｗｔ％、最大で６０ｗｔ％、最大で６５ｗｔ％、最大で７０ｗｔ％、最大で７５ｗｔ％、最大で８０ｗｔ％、最大で８５ｗｔ％、最大で９０ｗｔ％、または最大で９５ｗｔ％の増量剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。
【０１０２】
一部の実施形態では、懸濁液は、１つまたは複数の本明細書に開示される薬学的に許容される添加剤を含む。
【０１０３】
一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約５

００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約７０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約８０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約９０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１７５ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約２００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約２５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約３００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約３５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約４００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約４５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約４５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１００ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１７５ｍｇ／ｍＬ、約２００ｍｇ／ｍＬ、約２５０ｍｇ／ｍＬ、約３００ｍｇ／ｍＬ、約３５０ｍｇ／ｍＬ、約４００ｍｇ／ｍＬ、約４５０ｍｇ／ｍＬ、または約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４５０ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の増量剤の濃度は、最大で５０ｍｇ／ｍＬ、最大で７５ｍｇ／ｍＬ、最大で１００ｍｇ／ｍＬ、最大で１２５ｍｇ／ｍＬ、最大で１５０ｍｇ／ｍＬ、最大で１７５ｍｇ／ｍＬ、最大で２００ｍｇ／ｍＬ、最大で２５０ｍｇ／ｍＬ、最大で３００ｍｇ／ｍＬ、最大で３５０ｍｇ／ｍＬ、最大で４００ｍｇ／ｍＬ、最大で４５０ｍｇ／ｍＬ、または最大で５００ｍｇ／ｍＬである。

流動補助剤

【０１０４】

一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、流動補助剤を含む。一部の実施形態では、流動補助剤は、流動促進剤である。一部の実施形態では、流動補助剤は、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せ

から選択される。一部の実施形態では、流動補助剤は、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプン、ケイ酸マグネシウム、水和スルホアルミン酸ナトリウム、およびそれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、流動補助剤は、二酸化ケイ素である。一部の実施形態では、二酸化ケイ素は、ヒュームドシリカ、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）、またはその両方を含む。一部の実施形態では、流動補助剤は、多孔質シリカである。一部の実施形態では、流動補助剤は、非多孔質シリカである。

【０１０５】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む（すなわち、流動補助剤は、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％で固体製剤中に存在する）。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約６ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約７ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約８ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約９ｗｔ％～約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約９ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約８ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約７ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約６ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約４．５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約４ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約３．５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約１ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。

【０１０６】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．５ｗｔ％、約０．６ｗｔ％、約０．７ｗｔ％、約０．８ｗｔ％、約０．９ｗｔ％、約１ｗｔ％、約１．１ｗｔ％、約１．２ｗｔ％、約１．３ｗｔ％、約１．４ｗｔ％、約１．５ｗｔ％、約２ｗｔ％、約２．５ｗｔ％、約３ｗｔ％、約３．５ｗｔ％、約４ｗｔ％、約４．５ｗｔ％、約５ｗｔ％、約６ｗｔ％、約７ｗｔ％、約８ｗｔ％、約９ｗｔ％、または約１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、％、少なくとも０．５ｗｔ％、少なくとも０．６ｗｔ％、少なくとも０．７ｗｔ％、少なくとも０．８ｗｔ％、少なくとも０．９ｗｔ％、少なくとも１ｗｔ％、少なくとも１．１ｗｔ％、少なくとも１．２ｗｔ％、少なくとも１．３ｗｔ％、少なくとも１．４ｗｔ％、少なくとも１．５ｗｔ％、少なくとも２ｗｔ％、少なくとも２．５ｗｔ％、少なくとも３ｗｔ％、少なくとも３．５ｗｔ％、少なくとも４ｗｔ％、少なくとも４．５ｗｔ％、少なくとも５ｗｔ％、少なく

とも６ｗｔ％、少なくとも７ｗｔ％、少なくとも８ｗｔ％、少なくとも９ｗｔ％、または少なくとも１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、最大で０．５ｗｔ％、最大で０．６ｗｔ％、最大で０．７ｗｔ％、最大で０．８ｗｔ％、最大で０．９ｗｔ％、最大で１ｗｔ％、最大で１．１ｗｔ％、最大で１．２ｗｔ％、最大で１．３ｗｔ％、最大で１．４ｗｔ％、最大で１．５ｗｔ％、最大で２ｗｔ％、最大で２．５ｗｔ％、最大で３ｗｔ％、最大で３．５ｗｔ％、最大で４ｗｔ％、最大で４．５ｗｔ％、最大で５ｗｔ％、最大で６ｗｔ％、最大で７ｗｔ％、最大で８ｗｔ％、最大で９ｗｔ％、または最大で１０ｗｔ％の流動補助剤を含む。

【０１０７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１つまたは複数の本明細書に開示される薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、流動補助剤を含む。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、または約３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、少なくとも３ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも３０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の流動補助剤の濃度は、最大で３ｍｇ／ｍＬ、最大で５ｍｇ／ｍＬ、最大で１０ｍｇ／ｍＬ、最大で１５ｍｇ／ｍＬ、最大で２０ｍｇ／ｍＬ、最大で２５ｍｇ／ｍＬ、または最大で３０ｍｇ／ｍＬである。

界面活性剤

【０１０８】

本明細書に記載される固体製剤および／または液体製剤は、１つまたは複数の界面活性剤を含むことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、界面活性剤を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤である。一部の実施形態では、界面活性剤は、アニオン性界面活性剤である。一部の実施形態では、界面活性剤は、非イオン性である。非イオン性界面活性剤は、その頭部に荷電基を有さない。例示的な非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、脂肪アルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、およびオレイルアルコールが挙げられる。例示的な非イオン性界面活性剤としては、限定されるものではないが、ポリエチレングリコールアルキルエーテル（例えば、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル）、ポリプロピレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル（例えば、デシルグルコシド、ラウ

リルグルコシド、オクチルグルコシド）、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル（例えば、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）　Ｘ－１００）、ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル（例えば、ノノキシノール－９）、グリセロールアルキルエステル（例えば、ラウリン酸グリセリル）、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル（例えば、ポリソルベート）、ソルビタンアルキルエステル（例えば、Ｓｐａｎｓ（登録商標））、コカミドＭＥＡ、コカミドＤＥＡ、ドデシルジメチルアミンオキシド、Ｔｏｃｏｆｅｒｓｏｌａｎ（ＴＰＧＳ）、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのブロックコポリマー（例えば、ポロキサマー）、ならびにポリエトキシル化牛脂アミン（ＰＯＥＡ）が挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコールを含む非イオン性界面活性剤である。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのブロックコポリマーである。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマーを含む。

【０１０９】

一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約１０００～約１００，０００Ｄａ（from about from about 1000 to about 100,000 Da）、２０００～約２０，０００Ｄａ（2000 to about 20,000 Da）、約４０００～約１５，０００Ｄａ、約６０００～約１２，０００Ｄａ、または約７０００～約１０，０００Ｄａの数平均分子量を有する。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約７０００～約１０，０００Ｄａの数平均分子量を有する。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約３０ｗｔ％～約９９ｗｔ％、約５０ｗｔ％～約９５ｗｔ％、約６０ｗｔ％～約９５ｗｔ％、約７５ｗｔ％～約９０ｗｔ％、または約８０ｗｔ％～約８５ｗｔ％のエチレングリコール含有量を有する。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約８０ｗｔ％～約８５ｗｔ％のエチレングリコール含有量を有する。

【０１１０】

本開示で使用される界面活性剤は、カチオン性界面活性剤を含むことができる。カチオン性界面活性剤としては、ｐＨ依存性の第１級、第２級、または第３級アミン、例えば、オクテニジン二塩酸塩；ならびに永久に荷電した第４級アンモニウム塩、例えば、臭化セトリモニウム（ＣＴＡＢ）、塩化セチルピリジニウム（ＣＰＣ）、塩化ベンザルコニウム（ＢＡＣ）、塩化ベンゼトニウム（ＢＺＴ）、塩化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、および臭化ジオクタデシルジメチルアンモニウム（ＤＯＤＡＢ）が挙げられる。

【０１１１】

本開示で使用される界面活性剤は、アニオン性界面活性剤を含むことができる。アニオン性界面活性剤は、その頭部にアニオン性官能基、例えば、サルフェート、スルホネート、ホスフェート、およびカルボキシレートを含有する。例示的なアニオン性界面活性剤としては、限定されるものではないが、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム（ドデシル硫酸ナトリウム、ＳＬＳ、またはＳＤＳ）、および関連するアルキルエーテルサルフェートのラウレス硫酸ナトリウム（ラウリルエーテル硫酸ナトリウムまたはＳＬＥＳ）、ミレス硫酸ナトリウム、ドクサート（ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム）、ペルフルオロオクタンスルホネート（ＰＦＯＳ）、ペルフルオロブタンスルホネート、ドクサートナトリウム、アルキルアリールエーテルホスフェート、およびアルキルエーテルホスフェートが挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む。

【０１１２】

本開示で使用される界面活性剤は、双性イオン性界面活性剤であり得る。双性イオン性（両性）界面活性剤は、同じ分子に結合したカチオン性およびアニオン性中心を有するものを指す。例示的な双性イオン性界面活性剤としては、限定されないが、リン脂質のホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、およびスフィンゴミエリンが挙げられる。

【０１１３】

一部の実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、

非イオン性界面活性剤、またはそれらの組合せを含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマーを含む。

【０１１４】

一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、ＣＴＡＢを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、ＳＬＳを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、ドクサートナトリウム（sodium docussate）を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、ポロキサマーを含む。

【０１１５】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０４ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約４ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約６ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約７ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約８ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約９ｗｔ％～約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約９ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約８ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約７ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約６ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約４ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約３ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約２ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約１ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約０．２５ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約０．１ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。

【０１１６】

一部の実施形態では、固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．０１ｗｔ％、約０．０２

ｗｔ％、約０．０３ｗｔ％、約０．０４ｗｔ％、約０．０５ｗｔ％、０．１ｗｔ％、約０．２ｗｔ％、約０．３ｗｔ％、約０．４ｗｔ％、約０．５ｗｔ％、約０．６ｗｔ％、約０．７ｗｔ％、約０．８ｗｔ％、約０．９ｗｔ％、約１ｗｔ％、約１．１ｗｔ％、約１．２ｗｔ％、約１．３ｗｔ％、約１．４ｗｔ％、約１．５ｗｔ％、約２ｗｔ％、約２．５ｗｔ％、約３ｗｔ％、約３．５ｗｔ％、約４ｗｔ％、約４．５ｗｔ％、約５ｗｔ％、約６ｗｔ％、約７ｗｔ％、約８ｗｔ％、約９ｗｔ％、または約１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、少なくとも０．０１ｗｔ％、少なくとも０．０２ｗｔ％、少なくとも０．０３ｗｔ％、少なくとも０．０４ｗｔ％、少なくとも０．０５ｗｔ％、少なくとも０．１ｗｔ％、少なくとも０．２ｗｔ％、少なくとも０．３ｗｔ％、少なくとも０．４ｗｔ％、少なくとも０．５ｗｔ％、少なくとも０．６ｗｔ％、少なくとも０．７ｗｔ％、少なくとも０．８ｗｔ％、少なくとも０．９ｗｔ％、少なくとも１ｗｔ％、少なくとも１．１ｗｔ％、少なくとも１．２ｗｔ％、少なくとも１．３ｗｔ％、少なくとも１．４ｗｔ％、少なくとも１．５ｗｔ％、少なくとも２ｗｔ％、少なくとも２．５ｗｔ％、少なくとも３ｗｔ％、少なくとも３．５ｗｔ％、少なくとも４ｗｔ％、少なくとも４．５ｗｔ％、少なくとも５ｗｔ％、少なくとも６ｗｔ％、少なくとも７ｗｔ％、少なくとも８ｗｔ％、少なくとも９ｗｔ％、または少なくとも１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、最大で０．０１ｗｔ％、最大で０．０２ｗｔ％、最大で０．０３ｗｔ％、最大で０．０４ｗｔ％、最大で０．０５ｗｔ％、最大で０．１ｗｔ％、最大で０．２ｗｔ％、最大で０．３ｗｔ％、最大で０．４ｗｔ％、最大で０．５ｗｔ％、最大で０．６ｗｔ％、最大で０．７ｗｔ％、最大で０．８ｗｔ％、最大で０．９ｗｔ％、最大で１ｗｔ％、最大で１．１ｗｔ％、最大で１．２ｗｔ％、最大で１．３ｗｔ％、最大で１．４ｗｔ％、最大で１．５ｗｔ％、最大で２ｗｔ％、最大で２．５ｗｔ％、最大で３ｗｔ％、最大で３．５ｗｔ％、最大で４ｗｔ％、最大で４．５ｗｔ％、最大で５ｗｔ％、最大で６ｗｔ％、最大で７ｗｔ％、最大で８ｗｔ％、最大で９ｗｔ％、または最大で１０ｗｔ％の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末である。一部の実施形態では、固体製剤は、フレーク、顆粒またはペレットの形態である。

【０１１７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１つまたは複数の本明細書に開示される薬学的に許容される添加剤を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤は、界面活性剤を含む。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約１．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約２ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約２．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約３．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約４ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約４．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約６ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約７ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約８ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約９ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約９ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約７ｍｇ／

ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約４．５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約３．５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約２．５ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ、約３．５ｍｇ／ｍＬ、約４ｍｇ／ｍＬ、約４．５ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約６ｍｇ／ｍＬ、約７ｍｇ／ｍＬ、約８ｍｇ／ｍＬ、約９ｍｇ／ｍＬ、または約１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、少なくとも０．５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１．５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２．５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３．５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４．５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも１０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、懸濁液中の界面活性剤の濃度は、最大で０．５ｍｇ／ｍＬ、最大で１ｍｇ／ｍＬ、最大で１．５ｍｇ／ｍＬ、最大で２ｍｇ／ｍＬ、最大で２．５ｍｇ／ｍＬ、最大で３ｍｇ／ｍＬ、最大で３．５ｍｇ／ｍＬ、最大で４ｍｇ／ｍＬ、最大で４．５ｍｇ／ｍＬ、最大で５ｍｇ／ｍＬ、最大で６ｍｇ／ｍＬ、最大で７ｍｇ／ｍＬ、最大で８ｍｇ／ｍＬ、最大で９ｍｇ／ｍＬ、または最大で１０ｍｇ／ｍＬである。

【０１１８】

一部の実施形態では、本開示の医薬粉末は、

（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含む約１０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；

約３０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；

約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；

約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；ならびに

約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンまたはジメチコンである、消泡剤

を含む。

【０１１９】

一部の実施形態では、固体製剤は、

（ａ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａおよび約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡを含むアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物であり、約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％で、固体製剤中に存在する、アモルファス固体分散体；

（ｂ）約３０ｗｔ％～７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；

（ｃ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；

（ｄ）約０．２５ｗｔ％～６ｗｔ％の流動補助剤であって、ＣＳＤである、流動補助剤；ならびに

（ｅ）約０．５ｗｔ％～５ｗｔ％の消泡剤であって、シメチコンである、消泡剤
を含む。
甘味料および香味剤
【０１２０】
本明細書に記載される固体製剤および／または液体製剤は、１つもしくは複数の甘味料、１つもしくは複数の香味剤、またはその両方を含むことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、甘味料を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の本明細書に記載される薬学的に許容される添加剤は、香味剤を含む。
【０１２１】
甘味料または甘味剤は、天然および合成の糖ならびに天然および合成の非糖甘味料を含む、製剤の嗜好性を増強する甘味を提供する任意の化合物を含んでいてもよい。これらとしては、グルコース、フルクトース、スクロース、または他の薬学的に許容される単糖および二糖、または糖アルコール、例えば、キシリトールが挙げられ得る。また、甘味料としては、マルトデキストリン、ポリデキストロースなどが挙げられ得る。他の甘味料としては、グリセリン、イヌリン、マルトール、アセスルファームの塩、アリテーム、アスパルテーム、ネオテーム、シクラメート塩、スクラロース、ソルビトール液、サッカリンおよびその塩、ならびに単一でまたは組合せのいずれかで甘みを提供する他の人工のおよび天然に存在する剤が挙げられ得る。
【０１２２】
例示的な甘味料としては、限定されるものではないが、グルコース、フルクトース、スクロース、キシリトール、タガトース、スクラロース、マルチトール、イソマルツロース、Ｉｓｏｍａｌｔ（商標）という商品名で販売されている水素化イソマルツロース、ラクチトール、ソルビトール、エリスリトール、トレハロース、マルトデキストリン、ポリデキストロースなどが挙げられる。他の甘味剤としては、例示的に、グリセリン、イヌリン、マルトール、アセスルファームおよびその塩、例えば、アセスルファームカリウム、アリテーム、アスパルテーム、ネオテーム、シクラミン酸ナトリウム、サッカリンおよびその塩、例えば、サッカリンナトリウムまたはサッカリンカルシウム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ステビオシド、タウマチンなどが挙げられる。甘味剤は、粗生成物または精製生成物の形態、例えば、水素化デンプン加水分解物（hydrogenated starch hydrolysate）、マルチトールシロップ、高フルクトースコーンシロップなどで、ならびに商標の付いた製品、例えば、Ｆｌａｖｏｒｓ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａによって商品名Ｓｗｅｅｔ Ａｍ（商標）液で販売されているプロピレングリコール、エチルアルコール、および独占所有権のある人工フレーバーの組合せ、製品コード９１８．００５の商品名Ｓｗｅｅｔ Ａｍ（商標）粉末で販売されているマルトデキストリン、ソルビトール、およびフルクトースの組合せ、Ｆｌａｖｏｒｓ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａによって製品コード９１８．０１０の商品名Ｓｗｅｅｔ Ａｍ（商標）粉末で販売されている水、プロピレングリコール、ソルビトール、フルクトース、および独占所有権のある天然および人工フレーバーの組合せ、Ｖｉｒｇｉｎｉａ Ｄａｒｅによって商品名ＰｒｏＳｗｅｅｔ（商標）で販売されている１～１０％の独占所有権のある植物／野菜抽出物および９０～９９％のデキストロースの組合せ、Ｉｎｇｒｅｄｉｏｎによって商品名Ｍａｌｔｉｓｗｅｅｔ（商標）で販売されているマルチトール液、ＳＰＩ Ｐｏｌｙｏｌｓによって商品名Ｓｏｒｂｏ（商標）で販売されているソルビトールおよびソルビトール／キシリトール液、Ｉｎｇｒｅｄｉｏｎによって商品名Ｉｎｖｅｒｔｏｓｅ（商標）で販売されている高フルクトースコーンシロップ、Ｔａｔｅ ａｎｄ Ｌｙｌｅによって商品名Ｒｅｂａｌａｎｃｅ Ｍ６０およびＸ６０で販売されているスクラロースおよびマルトデキストリンの組合せ、ならびにＰａｄｄｏｃｋ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．によって、それぞれ、商品名Ｏｒａ－Ｓｗｅｅｔ（登録商標）およびＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ－ＳＦ（登録商標）で販売されている糖含有および糖不含香味付けシロップとして、使用することができる。甘味剤は、単独で、または２つもしくはそれよりも多くの組合せで使

用することができる。異なる甘味剤の好適な濃度は、公開された情報、製造業者のデータシートに基づいて、および定期的な試験によって、選択することができる。

【０１２３】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の甘味料（複数可）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、必要に応じて、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の甘味料（複数可）を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の甘味料を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約１ｗｔ％の甘味料を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の甘味料を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．２ｗｔ％～約０．８ｗｔ％の甘味料を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約０．６ｗｔ％の甘味料を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．６ｗｔ％の甘味料を含む。

【０１２４】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．０１ｗｔ％～約２ｗｔ％の香味剤（複数可）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、必要に応じて、約０．０１ｗｔ％～約２ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤、約０．０１ｗｔ％～約２ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤、約０．００１ｗｔ％～約１ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤、約０．０１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の香味剤を含む。

【０１２５】

本開示の一部の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物、例えば、医薬粉末および懸濁液は、１つまたは複数の甘味料（例えば、スクラロースおよびソルビトール液）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、液体製剤の約０．０１％ｗ／ｖ～約３０％ｗ／ｖで存在する甘味料を含む。一部の実施形態では、甘味料は、２つまたはそれよりも多くの甘味剤の混合物を含む。一部の実施形態では、甘味料は、スクラロースを含む。一部の実施形態では、甘味料は、ソルビトールを含む。一部の実施形態では、甘味料は、スクロースを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１４％、０．２％～７％、０．３％～５％、０．３５％～０．５％、０．３５％～１．０％、０．３５％～１．５％、０．３５％～２．０％、０．３５％～２．５％、０．３５％～３．０％、０．３５％～３．５％、０．５％～１．０％、０．５％～１．５％、０．５％～２．０％、０．５％～２．５％、０．５％～３．０％、０．５％～３．５％、１．０％～１．５％、１．０％～２．０％、１．０％～２．５％、１．０％～３．０％、１．０％～３．５％、１．５％～２．０％、１．５％～２．５％、１．５％～３．０％、１．５％～３．５％、１．５％～４．０％、２．０％～２．５％、２．０％～３．０％、２．０％～３．５％、２．０％～４．０％、２．５％～３．０％、２．５％～３．５％、２．５％～４．０％、３．０％～３．５％、３．０％～４．０％、３．５％～４．０％ｗ／ｖの甘味料、またはその中で企図される任意の範囲もしくは値を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．０５％～０．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．２％～０．８％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、甘味料または甘味料の組合せは、約０．３５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖで存在する。一部の実施形態では、甘味料または甘味料の組合せは、懸濁液中に約０．３５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖ、約０．２％ｗ／ｖ～約７．０％ｗ／ｖ、約０．１％ｗ／ｖ～約１０％ｗ／ｖ、約１％ｗ／ｖ～約１０％ｗ／ｖ、約１％ｗ／ｖ～約１５％ｗ／ｖ、約０．５％ｗ／ｖ～約１２％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約１５％ｗ／ｖで存在する。

【０１２６】

一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１４％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．２％～７％ｗ／ｖ

の甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．３５％～３．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．０５％～０．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１５％～０．３５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．３％～５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．３５％～３．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．３５％～３．０％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．５％～１．０％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１．０％～２．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、１．０％～２．５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、２．０％～４．０％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１０％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、５％～１５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、５％～２５％ｗ／ｖの甘味料を含む。一部の実施形態では、甘味料は、スクラロースを含む。一部の実施形態では、甘味料は、ソルビトールを含む。一部の実施形態では、甘味料は、スクロースを含む。一部の実施形態では、甘味料は、グリチルリチンを含む。

【０１２７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物、例えば、医薬粉末および懸濁液は、用量のフレーバーまたは芳香を増強し、用量の全般の嗜好性を改善し、このようにして、患者が不快に感じるかもしれない活性成分のフレーバーをマスクするのを助ける、香味剤または香料を含む。これは、患者にとって改善された経験、および臨床医によって所望される薬物レジメンに対するより良好なコンプライアンスを提供し得る。好適な天然または人工フレーバーは、当業者に公知である標準的な薬学の参考文献に記載されている薬学的に許容される選択肢から選択することができる。好適な天然または合成香味剤は、標準的な参考書籍、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000)およびFenaroli's Handbook of Flavor Ingredients (1994)から選択することができる。

【０１２８】

好適な天然フレーバーの非限定的な例としては、その一部が合成剤またはそれらの組合せを用いて容易にシミュレーションされ得る、アーモンド、アニス、リンゴ、アンズ、バナナ、ブラックベリー、クロスグリ、ブルーベリー、カラメル、サクランボ、チョコレート、シナモン、クランベリー、ブドウ、レモン、ライム、オレンジ、ペパーミント、パイナップル、ラズベリー、スペアミント、イチゴ、バニラなどが挙げられる。一部の実施形態では、フレーバーとしては、脂肪、家禽、魚、牛肉、および他の肉類を含む合成剤またはそれらの組合せを用いて容易に模倣することができるものが挙げられる。一部の実施形態では、バニラフレーバーが使用される。一部の実施形態では、ミントフレーバーが使用される。一部の実施形態では、イチゴフレーバー（例えば、Ｓｔｒａｗｂｅｒｒｙ　Ｆｌａｖｏｒ　ＣＷ０８）が使用される。他の実施形態では、他の薬学的に許容されるフレーバーを使用して、他の成分、例えば、他のＡＰＩのフレーバーをマスクし、嗜好性、およびこのようにして、一連の患者集団におけるコンプライアンスを増強することができる。一部の実施形態では、天然フレーバーは、天然または合成であってよい。一部の実施形態では、合成フレーバーは、人工フレーバー、例えば、人工イチゴフレーバーである。天然および合成フレーバーを使用し、限定されるものではないが、年齢および文化に関連するフレーバーの好み（例えば、小児患者に対するバブルガムフレーバー）を含む、多様な患者集団の味覚に適合させることができる。

【０１２９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、必要に応じて、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約１ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約１ｗｔ％～約２ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．５ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約２ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．００１ｗｔ％～約１ｗｔ％の香味剤を含む。一部の実施形態では、固体製剤は、約０．０１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の香味剤を含む。

【０１３０】

本開示の一部の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物、例えば、医薬粉末および懸濁液は、１つまたは複数の香味剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、液体製剤の約０．０１％ｗ／ｖ～約３０％ｗ／ｖで存在する香味剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１４％、０．２％～７％、０．３％～５％、０．３５％～０．５％、０．３５％～１．０％、０．３５％～１．５％、０．３５％～２．０％、０．３５％～２．５％、０．３５％～３．０％、０．３５％～３．５％、０．５％～１．０％、０．５％～１．５％、０．５％～２．０％、０．５％～２．５％、０．５％～３．０％、０．５％～３．５％、１．０％～１．５％、１．０％～２．０％、１．０％～２．５％、１．０％～３．０％、１．０％～３．５％、１．５％～２．０％、１．５％～２．５％、１．５％～３．０％、１．５％～３．５％、１．５％～４．０％、２．０％～２．５％、２．０％～３．０％、２．０％～３．５％、２．０％～４．０％、２．５％～３．０％、２．５％～３．５％、２．５％～４．０％、３．０％～３．５％、３．０％～４．０％、３．５％～４．０％ｗ／ｖの香味剤、またはその中で企図される任意の範囲もしくは値を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．１％～１％ｗ／ｖの香味剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．０５％～０．５％ｗ／ｖの香味剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される懸濁液は、０．２％～２％ｗ／ｖの香味剤を含む。一部の実施形態では、香味剤または香味剤の組合せは、約０．３５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖで存在する。一部の実施形態では、香味剤または香味剤の組合せは、懸濁液中に約０．３５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖ、約０．２％ｗ／ｖ～約７．０％ｗ／ｖ、約０．１％ｗ／ｖ～約１０％ｗ／ｖ、約１％ｗ／ｖ～約１０％ｗ／ｖ、約１％ｗ／ｖ～約１５％ｗ／ｖ、約０．５％ｗ／ｖ～約１２％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約１５％ｗ／ｖで存在する。

着色剤

【０１３１】

本明細書に記載される固体製剤および／または液体製剤は、１つまたは複数の着色剤を含むことができる。多くのそのような薬剤は、米国食品医薬品局によって使用のために承認されており、調剤薬局の当業者に周知である。米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認された好適な着色剤としては、ＦＤ＆Ｃ赤色３号、ＦＤ＆Ｃ赤色２０号、ＦＤ＆Ｃ赤色４０号、ＦＤ＆Ｃ黄色６号、ＦＤ＆Ｃ青色２号、Ｄ＆Ｃ緑色５号、Ｄ＆Ｃ橙色５号、Ｄ＆Ｃ黄色１０号、カラメル、酸化鉄、およびそれらの混合物が挙げられる。

【０１３２】

色の使用は、用量の美的外観を増強することができるだけでなく、２つ以上の経口製剤が調製、貯蔵、輸送、または使用されている状況で、薬物の同一性の確認を提供する。用量の美的外観を増強することで、用量の全体的な嗜好性を増加させ、これは、患者経験の改善および薬物レジメンに対するコンプライアンスの改善の観点から、患者および臨床医に利益を提供し得る。薬学、臨床および患者の状況において医薬を明確に特定する能力は、医薬の調製、貯蔵、取り扱い、輸送、および使用における誤りについての範囲を低減することによって、患者に利益を提供する。

【０１３３】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、約０．０００１ｗｔ％～約１ｗｔ％の着色剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末は、必要に応じて、約０．０００１ｗｔ％～約１ｗｔ％の着色剤を含む。
【０１３４】
本開示の一部の実施形態では、着色剤は、ＦＤ＆Ｃ赤色４０号を含む。しかしながら、任意のＦＤＡ承認着色剤が、本明細書で企図される。一部の実施形態では、着色剤の濃度は、懸濁液中で０．００１％～０．１％ｗ／ｖ、またはその中の任意の範囲もしくは値である。一部の実施形態では、懸濁液中の着色剤の濃度は、０．００１％～１％、０．０１％～２％、０．００２％～０．００５％、０．００２％～０．００４％、０．００２％～０．００３％ｗ／ｖ、またはその中の任意の範囲もしくは値である。一部の実施形態では、懸濁液または医薬粉末中の着色剤の濃度は、０．００２％未満である。一部の実施形態では、懸濁液または医薬粉末中の着色剤の濃度は、０．００５％よりも高い。一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液は、約０．００１％～１％ｗ／ｖの着色剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液は、約０．０１％～２％ｗ／ｖの着色剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液は、約０．００２％～０．００５％ｗ／ｖの着色剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液は、約０．００２％～０．００３％ｗ／ｖの着色剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液は、約０．００２％～０．００４％ｗ／ｖの着色剤を含む。
【０１３５】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体製剤は、任意の着色剤を含有しない。
【０１３６】
一部の実施形態では、本明細書に記載される液体懸濁液のｐＨ値は、約２～７である。ある特定の態様では、本開示は、（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩；（ｂ）１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤；および（ｃ）水を含む経口液体懸濁液を提供する。
【０１３７】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の化合物Ａ、および
（ｉｉ）約４０ｗｔ％～約６０ｗｔ％のＰＶＰ－ＶＡ
を含む約１０ｗｔ％～約５０ｗｔ％のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
（ｂ）約４０ｗｔ％～約７０ｗｔ％の増量剤であって、微結晶性セルロースおよびマンニトールを含む、増量剤；
（ｃ）約０．２５ｗｔ％～約１ｗｔ％の界面活性剤であって、ＳＬＳである、界面活性剤；
（ｄ）約１ｗｔ％～約６ｗｔ％の流動補助剤であって、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＳＤ）である、流動補助剤；
（ｅ）約１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の消泡剤（例えば、約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の消泡剤）であって、シメチコンを含むか、またはそれである、消泡剤；ならびに
（ｆ）必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む。
【０１３８】
一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコンおよびマルトデキストリンを含む。一部の実施形態では、消泡剤は、シメチコン（約３０ｗｔ％）およびマルトデキストリン（約７０ｗｔ％）を含む。

【０１３９】
一部の実施形態では、懸濁液は、香味剤を含む。一部の実施形態では、懸濁液は、イチゴフレーバーを含む。
【０１４０】
一部の実施形態では、懸濁液は、甘味料を含む。一部の実施形態では、懸濁液は、スクラロースを含む。
【０１４１】
一部の実施形態では、懸濁液は、約２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａまたはその塩を含む。一部の実施形態では、懸濁液は、約２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａを含む。
【０１４２】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａ；および
（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドン
を含む約１０ｗｔ％～３０ｗｔ％（例えば、約２５ｗｔ％）のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
（ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；
（ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；
（ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；
（ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；
（ｆ）約２ｗｔ％～３ｗｔ％の消泡剤（defoamer）；
必要に応じて、消泡剤の担体；
ならびに必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む。
【０１４３】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａ；および
（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドン
を含む約１０ｗｔ％～３０ｗｔ％（例えば、約２５ｗｔ％）のアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；
（ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；
（ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；
（ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；
（ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；
（ｆ）約２ｗｔ％～３ｗｔ％のシメチコン；
必要に応じて、消泡剤の担体；
ならびに必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む。
【０１４４】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、以下の構成成分：
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａ；および
（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドン
を含む約１０ｗｔ％～３０ｗｔ％（例えば、約２５ｗｔ％）のアモルファス固体分散体；
（ｂ）約２０ｗｔ％～４０ｗｔ％のマンニトール；
（ｃ）約２０ｗｔ％～４０ｗｔ％の微結晶性セルロース；
（ｄ）約０．１ｗｔ％～２ｗｔ％のＳＬＳ；
（ｅ）約１ｗｔ％～１０ｗｔ％のＣＳＤ；
（ｆ）約１ｗｔ％～５ｗｔ％のシメチコン；
（ｇ）約１ｗｔ％～１０ｗｔ％のマルトデキストリン；
ならびに必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
のうちの１つまたは複数を含む。

【０１４５】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、以下の構成成分：
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａ；および
（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドン
を含む約１０ｗｔ％～３０ｗｔ％（例えば、約２５ｗｔ％）のアモルファス固体分散体；
（ｂ）約２０ｗｔ％～４０ｗｔ％のマンニトール；
（ｃ）約２０ｗｔ％～４０ｗｔ％の微結晶性セルロース；
（ｄ）約０．１ｗｔ％～２ｗｔ％のＳＬＳ；
（ｅ）約１ｗｔ％～１０ｗｔ％のＣＳＤ；
（ｆ）約１ｗｔ％～５ｗｔ％のシメチコン；
（ｇ）約１ｗｔ％～１０ｗｔ％のマルトデキストリン；
（ｈ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の香味剤；ならびに
（ｉ）約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の甘味料
のうちの１つまたは複数を含む。
【０１４６】
一部の実施形態では、懸濁液は、固体の重量に基づいて、
（ａ）（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａ；および
（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドン
を含む約１０ｗｔ％～３０ｗｔ％（例えば、約２５ｗｔ％）のアモルファス固体分散体；
（ｂ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％のマンニトール；
（ｃ）約３０ｗｔ％～３２ｗｔ％の微結晶性セルロース；
（ｄ）約０．５ｗｔ％～１ｗｔ％のＳＬＳ；
（ｅ）約４ｗｔ％～５ｗｔ％のＣＳＤ；
（ｆ）約２ｗｔ％～３ｗｔ％のシメチコン；
（ｇ）約３ｗｔ％～８ｗｔ％のマルトデキストリン；
ならびに必要に応じて、保存料、香味剤、甘味料、またはそれらの組合せ
を含む。
【０１４７】
一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、消泡剤のための担体を含む。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、シメチコンのための担体を含む。一部の実施形態では、担体は、デンプンである。一部の実施形態では、担体は、増量剤である。一部の実施形態では、担体は、マルトデキストリンである。一部の実施形態では、担体は、固体の重量に基づいて、約１～１５ｗｔ％で存在する。一部の実施形態では、担体は、固体の重量に基づいて、約１～１０ｗｔ％で存在する。一部の実施形態では、担体は、固体の重量に基づいて、約２～８ｗｔ％で存在する。一部の実施形態では、担体は、固体の重量に基づいて、約４～６ｗｔ％で存在する。一部の実施形態では、担体は、固体の重量に基づいて、約５ｗｔ％で存在する。一部の実施形態では、担体の消泡剤に対する重量比は、約１：９～９：１である。一部の実施形態では、担体の消泡剤に対する重量比は、約１：４～４：１である。一部の実施形態では、担体の消泡剤に対する重量比は、約１：３～３：１である。一部の実施形態では、担体の消泡剤に対する重量比は、約８：３～６：３である。一部の実施形態では、担体の消泡剤に対する重量比は、約７：３である。
【０１４８】
一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の錠剤製剤と生物学的に同等であり、錠剤組成物は、（ｉ）約４０ｗｔ％の化合物Ａおよび（ｉｉ）約６０ｗｔ％のコポビドンを含むアモルファス固体分散体であって、ホットメルト押出物である、アモルファス固体分散体；ならびに１つまたは複数の本明細書に開示される薬学的に許容される添加剤を含む。
【０１４９】
医薬組成物（医薬粉末およびそれら由来の経口製剤を含む）は、医薬剤の薬学的に使用される調製物への処理を容易にする添加剤および補助剤を含む１つまたは複数の生理学的

に許容される担体を使用して製剤化されていてもよい。適正な製剤は、選択された投与の経路に依存する。医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)に見出される。

【０１５０】

薬学的に許容される添加剤は、例えば、医薬剤などの化合物を安定化する、その溶解性を増加させる、またはその吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される薬剤を含有することができる。そのような生理学的に許容される薬剤としては、例えば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースもしくはデキストラン、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸もしくはグルタチオン、キレート化剤、低分子量タンパク質、または他の安定剤もしくは添加剤が挙げられる。生理学的に許容される剤を含む薬学的に許容される添加剤の選択は、例えば、組成物の投与の経路に依存する。調製物または医薬組成物は、自己乳化薬物送達システムまたは自己微小乳化薬物送達システムであり得る。医薬組成物（調製物）はまた、リポソームまたは他のポリマーマトリックスであり得、これらは、その中に、例えば、本発明の化合物が組み込まれ得る。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、作製および投与することが比較的簡単である、非毒性の、生理学的に許容され、代謝可能な担体である。

【０１５１】

医薬組成物（医薬粉末およびそれら由来の経口製剤を含む）は、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液、またはエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョンであってもよい。本明細書に記載される添加剤は、例であり、決して限定するものではない。有効量または治療有効量は、所望の治療効果を生じるのに有効である、単一用量としてまたは一連の用量の部分としてのいずれかで対象に投与される１つまたは複数の医薬剤の量を指す。

【０１５２】

疾患または障害を処置するための本明細書に記載される医薬粉末およびそれら由来の経口製剤の用量は、対象の状態、すなわち、疾患のステージ、疾患によって引き起こされる症状の重症度、全般的な健康状態だけでなく、年齢、性別、および体重、ならびに医療分野の当業者に明らかな他の要因に依存し得る。医薬組成物は、医療分野の当業者によって決定される、処置される疾患に適切な様式で投与され得る。疾患または障害を処置するための医薬剤の使用に関するここでおよび上記で説明された因子に加えて、医薬剤の投与の好適な持続期間および頻度も、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与の方法などの要因によって決定または調整され得る。薬剤の最適な用量は、一般に、実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定され得る。最適な用量は、対象の体格（body mass）、体重、または血液体積に依存し得る。有効な治療を提供するのに十分である最小用量の使用が、通常、好ましい。本明細書に記載される、予防的利益のために投与される場合を含む、医薬剤のための前臨床および臨床研究のデザインおよび実行は、十分に、関連分野の当業者の技能内である。２つまたはそれよりも多くの医薬剤が、疾患または状態を処置するために投与される場合、各医薬剤の最適用量は、異なり得る、例えば、いずれかの薬剤が単剤療法として単独で投与される場合よりも少ない。ある特定の特定の実施形態では、組合せての２つの医薬剤は、相乗的または相加的に作用する場合があり、いずれかの薬剤が、単独で投与される場合よりも少ない量で使用されてもよい。１日あたりに投与され得る医薬剤の量は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～１００ｍｇ／ｋｇ体重の間、例えば、約０．１～１ｍｇ／ｋｇ体重の間、約１～１０ｍｇ／ｋｇ体重の間、約１０～５０ｍｇ／ｋｇ体重の間、約５０～１００ｍｇ／ｋｇ体重の間であってもよい。他の実施形態では、１日あたりに投与され得る医薬剤の量は

、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～１０００ｍｇ／ｋｇ体重の間、約１００～５００ｍｇ／ｋｇ体重の間、または約５００～１０００ｍｇ／ｋｇ体重の間である。１日あたりまたは処置の過程あたりの最適用量は、処置される疾患または障害について異なり得、投与経路および治療レジメンでも変わり得る。

使用中および長期安定性

【０１５３】

一態様では、再構成および使用の間に安定である経口液体懸濁液が本明細書に提供される。一部の事例では、化合物ＡとＰＶＰ－ＶＡもしくはその塩からのアモルファス固体分散体を含む経口液体懸濁液は、再構成直後に、凝集し、および／または粘性のゲルを形成する傾向があり、その結果、液体製剤を正確に測定し、投与することが患者にとって困難になる。驚くべきことに、ある特定の医薬添加剤およびそれらの組合せが、ゲル形成を低減および減速させ、それによって、経口液体懸濁液の使用中の安定性を改善することを発見した。

【０１５４】

一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも１５分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも３０分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも５分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも１０分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも２０分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、懸濁液は、少なくとも２５分間、注射可能性を保持する。一部の実施形態では、注射可能性は、室温で試験される。

【０１５５】

一態様では、長期貯蔵後に安定である固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、固体形態の医薬製剤中の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の量は、ＨＰＬＣによって決定される。

【０１５６】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。

【０１５７】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９０％を保持する。
【０１５８】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、２０±５℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。
【０１５９】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、５±３℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。
【０１６０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で３か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で６か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で１２か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で１８か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。一部の実施形態では、本明細書に記載される固

体形態の医薬製剤（例えば、医薬粉末）は、約４０℃で２４か月間貯蔵した後、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の初期量の少なくとも９５％を保持する。

経口製剤を調製する方法

【０１６１】

ある特定の態様では、本開示は、水性製剤を調製する方法であって、

（ａ）アモルファス固体分散体の固体製剤を用意するステップであって、アモルファス固体分散体が、

（ｉ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩、および

（ｉｉ）１つまたは複数のポリマー

を含む、ステップ；ならびに

（ｂ）固体製剤を水性溶液と接触させるステップ

を含む、方法を提供する。

【０１６２】

一部の実施形態では、固体製剤は、本明細書に開示される医薬粉末である。一部の実施形態では、接触させるステップは、固体製剤を水性溶液と混合して、懸濁液を形成するステップを含む。一部の実施形態では、混合するステップは、固体製剤および水性溶液を振とうして、懸濁液を形成するステップを含む。一部の実施形態では、混合するステップは、固体製剤を水性溶液を含む容器に添加するステップ、および次いで、容器を振とうして、懸濁液を形成するステップを含む。一部の実施形態では、容器は、本明細書に記載される容器である。一部の実施形態では、容器は、すべての方向に振とうされる。一部の実施形態では、混合するステップまたは振とうするステップは、固体製剤のすべてが水性溶液に分散されるまで、継続する。

【０１６３】

一部の実施形態では、混合するステップは、約１０秒～約２４０秒続く。混合するステップは、約１０秒～約６０秒、約６０秒～約１２０秒、約４０秒～約８０秒、または約５０秒～約７０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、約１０秒、約１５秒、約２０秒、約２５秒、約３０秒、約３５秒、約４０秒、約４５秒、約５０秒、約５５秒、約６０秒、約６５秒、約７０秒、約７５秒、約８０秒、約８５秒、約９０秒、約９５秒、約１００秒、約１０５秒、約１１０秒、約１１５秒、または約１２０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、少なくとも１０秒、少なくとも１５秒、少なくとも２０秒、少なくとも２５秒、少なくとも３０秒、少なくとも３５秒、少なくとも４０秒、少なくとも４５秒、少なくとも５０秒、少なくとも５５秒、少なくとも６０秒、少なくとも６５秒、少なくとも７０秒、少なくとも７５秒、少なくとも８０秒、少なくとも８５秒、少なくとも９０秒、少なくとも９５秒、少なくとも１００秒、少なくとも１０５秒、少なくとも１１０秒、少なくとも１１５秒、または少なくとも１２０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、最大で１０秒、最大で１５秒、最大で２０秒、最大で２５秒、最大で３０秒、最大で３５秒、最大で４０秒、最大で４５秒、最大で５０秒、最大で５５秒、最大で６０秒、最大で６５秒、最大で７０秒、最大で７５秒、最大で８０秒、最大で８５秒、最大で９０秒、最大で９５秒、最大で１００秒、最大で１０５秒、最大で１１０秒、最大で１１５秒、または最大で１２０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、６０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、約１２０秒よりも長く続かない。

【０１６４】

一部の実施形態では、振とうするステップは、約１０秒～約２４０秒続く。混合するステップは、約１０秒～約６０秒、約６０秒～約１２０秒、約４０秒～約８０秒、または約５０秒～約７０秒続く。一部の実施形態では、振とうするステップは、約１０秒、約１５秒、約２０秒、約２５秒、約３０秒、約３５秒、約４０秒、約４５秒、約５０秒、約５５秒、約６０秒、約６５秒、約７０秒、約７５秒、約８０秒、約８５秒、約９０秒、約９５

秒、約１００秒、約１０５秒、約１１０秒、約１１５秒、または約１２０秒続く。一部の実施形態では、混合するステップは、少なくとも１０秒、少なくとも１５秒、少なくとも２０秒、少なくとも２５秒、少なくとも３０秒、少なくとも３５秒、少なくとも４０秒、少なくとも４５秒、少なくとも５０秒、少なくとも５５秒、少なくとも６０秒、少なくとも６５秒、少なくとも７０秒、少なくとも７５秒、少なくとも８０秒、少なくとも８５秒、少なくとも９０秒、少なくとも９５秒、少なくとも１００秒、少なくとも１０５秒、少なくとも１１０秒、少なくとも１１５秒、または少なくとも１２０秒続く。一部の実施形態では、振とうするステップは、最大で１０秒、最大で１５秒、最大で２０秒、最大で２５秒、最大で３０秒、最大で３５秒、最大で４０秒、最大で４５秒、最大で５０秒、最大で５５秒、最大で６０秒、最大で６５秒、最大で７０秒、最大で７５秒、最大で８０秒、最大で８５秒、最大で９０秒、最大で９５秒、最大で１００秒、最大で１０５秒、最大で１１０秒、最大で１１５秒、または最大で１２０秒続く。一部の実施形態では、振とうするステップは、６０秒続く。一部の実施形態では、振とうするステップは、約１２０秒よりも長く続かない。

【０１６５】

一部の実施形態では、混合するステップまたは振とうするステップは、徐々に行われる。一部の実施形態では、混合するステップまたは振とうするステップは、５秒、１０秒、１５秒、２０秒、２５秒、または３０秒単位で行われる。一部の実施形態では、混合するステップまたは振とうするステップは、約５秒、約１０秒、約１５秒、約２０秒、約２５秒、または約３０秒単位で行われる。一部の実施形態では、混合するステップまたは振とうするステップは、１５秒単位で（in 15-second increments）行われる。

【０１６６】

一部の実施形態では、方法は、混合も振とうもすることなく、ある期間、容器を放置するステップをさらに含む。一部の実施形態では、期間は、約１分、約２分、約３分、約４分、約５分、約１０分、約１５分、約２０分、約２５分、または約３０分である。

【０１６７】

一部の実施形態では、方法は、容器を反転させるステップ、および懸濁液を混合し続けるステップをさらに含む。一部の実施形態では、容器を反転させるステップ、および約１０秒間～約６０秒間、約２０秒間～約４０秒間、約４０秒間～約８０秒間、または約１５秒間～約４５秒間回転させるステップを含むこと。一部の実施形態では、回転させるステップは、約１０秒間、約１５秒間、約２０秒間、約２５秒間、約３０秒間、約３５秒間、約４０秒間、約４５秒間、約５０秒間、約５５秒間、約６０秒間、約６５秒間、約７０秒間、約７５秒間、または約８０秒間である。

【０１６８】

一部の実施形態では、水性溶液は、高温、または室温近くである。一部の実施形態では、水性溶液は、室温近くである。一部の実施形態では、水性溶液は、約１５℃～約８０℃、約２０℃～約６０℃、または約２０℃～約５０℃の温度を有する。一部の実施形態では、水性溶液は、約１５℃、約２０℃、約２５℃、約３０℃、約３５℃、約４０℃、約４５℃、約５０℃、約５５℃、約６０℃、約６５℃、約７０℃、約７５℃、約８０℃、または約８５℃の温度を有する。一部の実施形態では、水性溶液は、少なくとも１５℃、少なくとも２０℃、少なくとも２５℃、少なくとも３０℃、少なくとも３５℃、少なくとも４０℃、少なくとも４５℃、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℃、または少なくとも８５℃の温度を有する。一部の実施形態では、水性溶液は、最高で１５℃、最高で２０℃、最高で２５℃、最高で３０℃、最高で３５℃、最高で４０℃、最高で４５℃、最高で５０℃、最高で５５℃、最高で６０℃、最高で６５℃、最高で７０℃、最高で７５℃、最高で８０℃、または最高で８５℃の温度を有する。一部の実施形態では、水性溶液は、温水または室温の水である。一部の実施形態では、水性溶液は、温水である。一部の実施形態では、水性溶液は、室温の水である。

【０１６９】

一部の実施形態では、水性溶液の体積は、約５ｍＬ～約２００ｍＬ、約５ｍＬ～１００ｍＬ、約５ｍＬ～５０ｍＬ、約５ｍＬ～２５ｍＬ、約５ｍＬ～２０ｍＬ、約１０ｍＬ～５０ｍＬ、約１０ｍＬ～２５ｍＬ、約２５ｍＬ～５０ｍＬ、約２５ｍＬ～１５０ｍＬ、または約１０ｍＬ～約２０ｍＬである。一部の実施形態では、水性溶液の体積は、約５ｍＬ、約１０ｍＬ、約１５ｍＬ、約２０ｍＬ、約２５ｍＬ、約３０ｍＬ、約３５ｍＬ、約４０ｍＬ、約４５ｍＬ、約５０ｍＬ、約６０ｍＬ、約７０ｍＬ、約８０ｍＬ、約９０ｍＬ、約１００ｍＬ、約１２５ｍＬ、約１５０ｍＬ、約１７５ｍＬ、または約２００ｍＬである。一部の実施形態では、水性溶液の体積は、約１０ｍＬ、約１１ｍＬ、約１２ｍＬ、約１３ｍＬ、約１４ｍＬ、約１５ｍＬ、約１６ｍＬ、約１７ｍＬ、約１８ｍＬ、約１９ｍＬ、または約２０ｍＬである。一部の実施形態では、水性溶液の体積は、約１４ｍＬである。

【０１７０】

一部の実施形態では、方法は、注射器を用いて容器から懸濁液を抜き取るステップをさらに含む。一部の実施形態では、注射器から直接、対象に投与される懸濁液。

【０１７１】

一部の実施形態では、本明細書に開示される水性製剤は、食物とともに、食物を摂取する前に、または食物を摂取した後に投与される。一部の実施形態では、水性製剤は、食物とともに投与される。一部の実施形態では、水性製剤は、対象が食物を摂取する前に投与される。一部の実施形態では、水性製剤は、対象が食物を摂取した後に投与される。

キット

【０１７２】

ある特定の態様では、本開示は、再構成のための本明細書に開示される医薬粉末または医薬組成物を含むキットを提供する。一部の実施形態では、キットにおける医薬粉末または医薬組成物は、本明細書に開示される調製方法を使用して再構成される。

【０１７３】

ある特定の態様では、本開示は、化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法を提供する。

【０１７４】

ある特定の態様では、本開示は、化合物Ａまたはその塩の経口液体懸濁液を調製する方法であって、本明細書に開示される医薬粉末を水性溶液中で再構成するステップを含む、方法を提供する。

【０１７５】

別の態様では、本開示は、対象におけるがんを処置する方法であって、本明細書に開示されるキットにおける固体製剤を再構成するステップ、および再構成された製剤をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法を提供する。本明細書に記載される粉末および液体組成物を含む、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の組成物について、キットおよび製品も記載される。そのようなキットは、１つまたは複数の容器、例えば、バイアル、管、ボトルなどを受け入れるように区切られたキャリア、パッケージ、または容器を含むことができ、容器（複数可）のそれぞれは、固体製剤または液体製剤を含む本明細書に記載される方法で使用される別々の要素の１つを含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、注射器、および試験管が挙げられる。容器は、各種の材料、例えば、ガラスまたはプラスチック（例えば、ＨＤＰＥ）から形成され得る。

【０１７６】

一部の実施形態では、キットは、体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１つまたは複数の容器を含む。一部の実施形態では、キットは、体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１つの容器を含む。一部の実施形態では、キットは、体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１～１０の容器を含む。一部の実施形態では、キットは、体積の測定値を表すマーキングを必要に応じて含む１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の容器を含む。一部の実施形態では、容器は、各使用後に再利用可能である。一部の実施形態では、容器は、使用後に処分できる。

【０１７７】
キットは、それぞれ、本明細書に記載される固体製剤または液体製剤について商業的および使用者の観点から望ましい１つまたは複数のさまざまな材料（例えば、試薬、必要に応じて、濃縮形態の試薬、および／またはデバイス）を有する、１つまたは複数の追加の容器を含むことができる。そのような材料の非限定的な例としては、限定されるものではないが、バッファー、希釈剤、フィルター、針、注射器；キャリア、パッケージ、容器、バイアル、ならびに／または内容物および／もしくは使用のための指示を列挙する管のラベル、ならびに固体製剤または液体製剤と関連する使用のための指示を有する添付文書が挙げられる。一群の指示を含むこともできる。一部の実施形態では、キットは、図１に示される一群の指示を含む。一部の実施形態では、キットは、投与用注射器および／または分散用注射器を含むことができる。一部の実施形態では、キットは、ボトルアダプターを含む。

【０１７８】
ラベルは、容器上にあり得るか、またはそれと関連し得る。ラベルは、ラベルを形成する文字、数字、または他の記号が容器自体に付着される、成形される、またはエッチングされる場合、容器上にあり得、ラベルは、容器をまた保持する入れ物またはキャリア内に存在する場合、例えば、添付文書として、容器と関連付けられ得る。ラベルは、内容物が、特定の治療適用のために使用されるべきであることを示すために使用することができる。ラベルは、例えば、本明細書に記載される方法において、内容物の使用のための指示を示すこともできる。

【０１７９】
一部の実施形態では、キットにおける注射器は、懸濁液を形成するために、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む液体製剤の所定量を容器から移すために使用される。懸濁液は、単回使用のためには、または複数回使用のためにはボトル中で、粉末形態の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を、所定の体積の再構成媒体に分散させることによって調製することができる。患者の個々の用量は、投与用注射器を使用することによって適用することができる。注射器中の懸濁液を、子供の口に直接与えることができる。
ある特定の態様では、本開示は、（ａ）（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩のアモルファス固体分散体の固体製剤であって１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、固体製剤；および（ｂ）固体製剤の水性再構成のための指示を含むキットを提供する。指示の例を図１に示す。一部の実施形態では、水性再構成のための指示は、指示に言及する参考資料の形態である。

【０１８０】
一部の実施形態では、固体製剤は、粉末、顆粒、またはペレットの形態である。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末の形態である。一部の実施形態では、固体製剤は、顆粒の形態である。一部の実施形態では、固体製剤は、ペレットの形態である。一部の実施形態では、固体製剤は、錠剤であり、錠剤は、橙色で、フィルムコーティングされ、楕円形で、片側に「１００」および反対側に「Ｄ１０１」と刻印されている。一部の実施形態では、固体製剤は、粉末形態であり、粉末は、白色からオフホワイトであり、水でさらに再構成されて、２５ｍｇ／ｍＬの濃度の、均一な、香味付けされた白色懸濁液を形成する。

【０１８１】
一部の実施形態では、本開示のキットは、以下：化合物Ａもしくはその薬学的に許容される塩の固体製剤、固体製剤の水性再構成のための指示、ボトル、ボトルキャップ、ボトルアダプター、および／または注射器のうちの１つまたは複数を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の固体製剤、固体製剤の水性再構成のための指示、ボトル、ボトルキャップ、ボトルアダプター、および注射器を含む。注射器は、その中の液体の体積を示すマーキングを有する投与用注射器であり得る。注射器は、必要に応じて、例えば、プラスチックバッグ中で、個々に包まれ得る。一部の実施

形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の固体製剤は、ボトルに含有され、これは、ボトルキャップおよび／またはシールによって密封され得る。一部の実施形態では、ボトルは、少なくとも２５ｍＬ、少なくとも５０ｍＬ、少なくとも７５ｍＬ、少なくとも１００ｍＬ、少なくとも１２５ｍＬ、少なくとも１５０ｍＬ、または少なくとも２００ｍＬの液体体積を含有するように構成される。一部の実施形態では、ボトルは、約２５ｍＬ～約７５ｍＬの液体体積を含有するように構成される。一部の実施形態では、ボトルは、約１５ｍＬ～約５０ｍＬの液体体積を含有するように構成される。一部の実施形態では、ボトルは、約５０ｍＬ～約１５０ｍＬの液体体積を含有するように構成される。一部の実施形態では、ボトルは、約１００ｍＬ～約２００ｍＬの液体体積を含有するように構成される。一部の実施形態では、ボトルアダプターは、ボトルの首にフィットし、注射器の先端をボトルアダプターの孔に挿入することが可能であるように構成される。一部の実施形態では、ボトルアダプターは、注射器が、こぼれたり漏れたりすることなく、ボトルから液体を抜き取ることを可能にするように構成される。一部の実施形態では、本開示のキットは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の１ｍｇ～５０００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約３００ｍｇ～約６００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約１００ｍｇ～約２００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約５００ｍｇ～約１５００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約２００ｍｇ～約８００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約４００ｍｇ～約４５０ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約４００ｍｇ～約５００ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む約４３０ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。一部の実施形態では、キットは、化合物Ａを含む、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、または約６５０ｍｇの固体製剤（例えば、医薬粉末）を含む。

投与

【０１８２】

通常経口または注射用量の、本明細書に記載される薬剤の１つまたは複数の単位用量を有するキットが提供される。そのようなキットは、単位用量を含有する容器、疾患の処置における薬物の使用および付随する利益を記載する情報添付文書、ならびに必要に応じて、組成物の送達のための器具またはデバイスを含み得る。

【０１８３】

化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の固体および液体製剤が本明細書に記載される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の固体および液体製剤は、単位投与として使用される。

【０１８４】

本開示は、単位用量（unit dose）または単位用量（unit doses）を有するキットを提供する。単位用量は、本明細書に開示される固体製剤（医薬粉末）の量を含む。一部の実施形態では、キットは、複数の単位用量を含み、そのそれぞれは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、１つの単位用量を含み、これは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、単一用量を含み、これは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、２つまたはそれよりも多くの単位用量を含み、これは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、１～１０の単位用量を含み、そのそれぞれは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、１～５の単位用量を含み、そのそれぞれは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、キットは、１、２、３、４

、５、６、７、８、９、または１０の単位用量を含み、そのそれぞれは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、単位用量は、小児の用量である。

【０１８５】

一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約９００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約８００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約７００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約６００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約５００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約４００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約３００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約２００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ～約１００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

一部の実施形態では、各単位用量は、約２００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約３００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約４００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約６００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約７００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約８００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約９００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約２００ｍｇ～約９００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約３００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約４００ｍｇ～約７００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約５００ｍｇ～約６００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約４００ｍｇ～約６００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、約３００ｍｇ～約６００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１８６】

一部の実施形態では、各単位用量は、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、少なくとも２５、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、少なくとも１５０ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、少なくとも２５０ｍｇ、少なくとも３００ｍｇ、少なくとも３５０ｍｇ、少なくとも４００ｍｇ、少なくとも４５０ｍｇ、少なくとも５００ｍｇ、少なくとも６００ｍｇ、少なくとも７００ｍｇ、少なくとも８００ｍｇ、少なくとも９００ｍｇ、または少なくとも１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、各単位用量は、最大で２５ｍｇ、最大で５

０ｍｇ、最大で１００ｍｇ、最大で１５０ｍｇ、最大で２００ｍｇ、最大で２５０ｍｇ、最大で３００ｍｇ、最大で３５０ｍｇ、最大で４００ｍｇ、最大で４５０ｍｇ、最大で５００ｍｇ、最大で６００ｍｇ、最大で７００ｍｇ、最大で８００ｍｇ、最大で９００ｍｇ、または最大で１０００ｍｇの化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１８７】

一部の実施形態では、毎週の投与を、３日またはそれ未満までに忘れたら、忘れた投与は、可能な限りすぐに行わなければならず、次の投与は、通常の日に行わなければならない。一部の実施形態では、毎週の投与を、３日よりも長く忘れたら、忘れた投与は飛ばさなければならず、次の投与は、通常の日に行わなければならない。一部の実施形態では、投与間に最低４日なければならない。

【０１８８】

一部の実施形態では、用量は、強いまたは中程度のＣＹＰ２Ｃ８阻害剤と共投与されない。一部の実施形態では、用量は、強いまたは中程度のＣＹＰ２Ｃ８誘導剤と共投与されない。一部の実施形態では、用量は、感受性ＣＹＰ３Ａ４基質と共投与されない。一部の実施形態では、用量は、ＢＣＲＰ基質と共投与されない。一部の実施形態では、用量は、妊娠対象に投与されない。一部の実施形態では、用量は、授乳中の対象に投与されない。一部の実施形態では、用量は、肝機能障害を有する対象に投与されない。

がんの処置のための経口製剤

【０１８９】

ある特定の態様では、本開示は、対象におけるがんを処置する方法であって、本明細書に開示される医薬粉末または本明細書に開示される再構成された経口液体製剤を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【０１９０】

ある特定の態様では、本開示は、がんを処置する方法であって、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液を対象に投与して、規定の薬物動態プロファイルを達成するステップを含む、方法を提供する。経口液体懸濁液の投与の間またはその後、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）またはその薬学的に許容される塩の血漿濃度は、検証された生物分析アッセイを用いて決定することができる。例えば、以下の薬物動態（ＰＫ）パラメーターを、適切な場合、計算することができる：最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）および濃度対時間０からｔまでの時間曲線下面積（AUC_{0-t}）。

【０１９１】

ある特定の態様では、本開示は、がんを処置する方法であって、（Ｒ）－２－（１－（６－アミノ－５－クロロピリミジン－４－カルボキサミド）エチル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）チアゾール－５－カルボキサミド（化合物Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液を、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分な量で、対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される固体製剤、例えば、医薬粉末から再構成される。

薬物動態パラメーター

【０１９２】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬ、少なく

とも２５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７５００ｎｇ／ｍＬ、または少なくとも８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、最大で１００ｎｇ／ｍＬ、最大で２００ｎｇ／ｍＬ、最大で３００ｎｇ／ｍＬ、最大で４００ｎｇ／ｍＬ、最大で５００ｎｇ／ｍＬ、最大で１０００ｎｇ／ｍＬ、最大で１５００ｎｇ／ｍＬ、最大で２０００ｎｇ／ｍＬ、最大で２５００ｎｇ／ｍＬ、最大で３０００ｎｇ／ｍＬ、最大で３５００ｎｇ／ｍＬ、最大で４０００ｎｇ／ｍＬ、最大で４５００ｎｇ／ｍＬ、最大で５０００ｎｇ／ｍＬ、最大で５５００ｎｇ／ｍＬ、最大で６０００ｎｇ／ｍＬ、最大で６５００ｎｇ／ｍＬ、最大で７０００ｎｇ／ｍＬ、最大で７５００ｎｇ／ｍＬ、または最大で８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分な量で投与される。

【０１９３】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、約１００ｎｇ／ｍＬ、約２００ｎｇ／ｍＬ、約３００ｎｇ／ｍＬ、約４００ｎｇ／ｍＬ、約５００ｎｇ／ｍＬ、約１０００ｎｇ／ｍＬ、約１５００ｎｇ／ｍＬ、約２０００ｎｇ／ｍＬ、約２５００ｎｇ／ｍＬ、約３０００ｎｇ／ｍＬ、約３５００ｎｇ／ｍＬ、約４０００ｎｇ／ｍＬ、約４５００ｎｇ／ｍＬ、約５０００ｎｇ／ｍＬ、約５５００ｎｇ／ｍＬ、約６０００ｎｇ／ｍＬ、約６５００ｎｇ／ｍＬ、約７０００ｎｇ／ｍＬ、約７５００ｎｇ／ｍＬ、または約８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、好適な範囲内である化合物ＡのＣｍａｘを対象において達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、約１００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、約１００ｎｇ／ｍＬ～約２，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約１００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約２００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約３００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約４００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約５００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約１０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約２，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約３，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約４，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約５，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約６，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、少なくとも約７，０００ｎｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、Ｃｍａｘは、最大で約８，０００ｎｇ／ｍＬである。

【０１９４】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、約１００ｎｇ／ｍＬ～約３００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約１，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約１，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約２，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約２，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約３，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約３，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約４，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ

／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約２，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約３，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約３，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約４，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約３，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約３，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約４，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約２，５００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約３，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約４，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約４，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約３，５００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約４，５００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約４，５００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，０００ｎｇ／ｍＬ～約５，５００ｎｇ／ｍＬ、約５，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約５，０００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，５００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約５，５００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約５，５００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約６，０００ｎｇ／ｍＬ～約６，５００ｎｇ／ｍＬ、約６，０００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約６，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、約６，５００ｎｇ／ｍＬ～約７，０００ｎｇ／ｍＬ、約６，５００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬ、または約７，０００ｎｇ／ｍＬ～約８，０００ｎｇ／ｍＬである化合物ＡのＣｍａｘを対象において達成するのに十分な量で投与される。

【０１９５】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、化合物Ａの規定のＡＵＣレベルを達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、濃度対時間０からｔまでの時間曲線下面積（AUC_{0-t}）またはAUC_{ss}（定常状態ＡＵＣ）は、化合物Ａ、またはその薬学的に許容される塩を投与された対象において測定される。一部の実施形態では、AUC_{0-t}は、AUC_{0-12}（または$AUC_{0-12時間}$）、AUC_{0-24}（または$AUC_{0-24時間}$）、またはAUC_{0-48}（

またはＡＵＣ０－４８時間）である。一部の実施形態では、AUC_{0-t}は、AUC_{0-24}である。一部の実施形態では、ＡＵＣは、ＡＵＣｓｓである。

【０１９６】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、規定の定常状態ＡＵＣ（ＡＵＣｓｓ）を対象において達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡについてのＡＵＣｓｓを対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡについてのＡＵＣｓｓを対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～少なくとも約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～少なくとも約７００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～少なくとも約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、少なくとも約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～少なくとも約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、最大で約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、最大で約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、最大で約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、最大で約１，２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣｓｓは、最大で約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。

【０１９７】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ，４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、または約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡについてのＡＵＣｓｓを対象において達成するのに十分である量で投与される。

【０１９８】
一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約７５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約７５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約８５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約９５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、または約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１，０００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡについてのＡＵＣｓｓを対象において達成するのに十分である量で投与される。

【０１９９】
一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、規定のＡＵＣ$_{0-t}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、ＡＵＣ$_{0-t}$は、ＡＵＣ$_{0-24}$である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも約１０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡについてのＡＵＣ$_{0-24}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも約５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡのＡＵＣ$_{0-24}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、少なくとも約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡのＡＵＣ$_{0-24}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、ＡＵＣ$_{0-24}$は、少なくとも約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～少なくとも約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣ$_{0-24}$は、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣ$_{0-24}$は、少なくとも約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＵＣ$_{0-24}$は、最大で約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである。

【０２００】
一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０

００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、または約５５０，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約６００，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬである化合物ＡのＡＵＣ$_{0-24}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。

【０２０１】

一部の実施形態では、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む経口液体懸濁液は、規定のＡＵＣ$_{0-\infty}$を対象において達成するのに十分である量で投与される。一部の実施形態では、化合物ＡのＡＵＣ$_{0-\infty}$は、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌを含む。一部の実施形態では、化合物ＡのＡＵＣ$_{0-\infty}$は、少なくとも約２５０μｇ・時間／Ｌを含む。一部の実施形態では、化合物ＡのＡＵＣ$_{0-\infty}$は、最大で約１，６００μｇ・時間／Ｌを含む。一部の実施形態では、化合物ＡのＡＵＣ$_{0-\infty}$は、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約３５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約４５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約５５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約６５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約７５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約４５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約５５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約６５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約７５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約３５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約５５０μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約６５０μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約７５０μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約４

５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約４５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約６５０μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約７５０μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約５５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約７５０μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約６５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約８５０μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約７５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約８５０μｇ・時間／Ｌ～約９５０μｇ・時間／Ｌ、約８５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約８５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約８５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約８５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約９５０μｇ・時間／Ｌ～約１，０００μｇ・時間／Ｌ、約９５０μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約９５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約９５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約１，０００μｇ・時間／Ｌ～約１，２５０μｇ・時間／Ｌ、約１，０００μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約１，０００μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、約１，２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，５００μｇ・時間／Ｌ、約１，２５０μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌ、または約１，５００μｇ・時間／Ｌ～約１，６００μｇ・時間／Ｌを含む。

【０２０２】

一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１，５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７５００ｎｇ／ｍＬ、または少なくとも８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、最大で１００ｎｇ／ｍＬ、最大で２００ｎｇ／ｍＬ、最大で３００ｎｇ／ｍＬ、最大で４００ｎｇ／ｍＬ、最大で５００ｎｇ／ｍＬ、最大で１０００ｎｇ／ｍＬ、最大で１，５００ｎｇ／ｍＬ、最大で２０００ｎｇ／ｍＬ、最大で２５００ｎｇ／ｍＬ、最大で３０００ｎｇ／ｍＬ、最大で３５００ｎｇ／ｍＬ、最大で４０００ｎｇ／ｍＬ、最大で４５００ｎｇ／ｍＬ、最大で５０００ｎｇ／ｍＬ、最大で５５００ｎｇ／ｍＬ、最大で６０００ｎｇ／ｍＬ、最大で６５００ｎｇ／ｍＬ、最大で７０００ｎｇ／ｍＬ、最大で７５００ｎｇ／ｍＬ、または最大で８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約１００ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、約１００ｎｇ／ｍＬ、約２００ｎｇ／ｍＬ、約３００ｎｇ／ｍＬ、約４００ｎｇ／

ｍＬ、約５００ｎｇ／ｍＬ、約１０００ｎｇ／ｍＬ、約１，５００ｎｇ／ｍＬ、約２０００ｎｇ／ｍＬ、約２５００ｎｇ／ｍＬ、約３０００ｎｇ／ｍＬ、約３５００ｎｇ／ｍＬ、約４０００ｎｇ／ｍＬ、約４５００ｎｇ／ｍＬ、約５０００ｎｇ／ｍＬ、約５５００ｎｇ／ｍＬ、約６０００ｎｇ／ｍＬ、約６５００ｎｇ／ｍＬ、約７０００ｎｇ／ｍＬ、約７５００ｎｇ／ｍＬ、または約８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。

【０２０３】

一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約７５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約７５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１，５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７５００ｎｇ／ｍＬ、または少なくとも８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約７５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、最大で１００ｎｇ／ｍＬ、最大で２００ｎｇ／ｍＬ、最大で３００ｎｇ／ｍＬ、最大で４００ｎｇ／ｍＬ、最大で５００ｎｇ／ｍＬ、最大で１０００ｎｇ／ｍＬ、最大で１，５００ｎｇ／ｍＬ、最大で２０００ｎｇ／ｍＬ、最大で２５００ｎｇ／ｍＬ、最大で３０００ｎｇ／ｍＬ、最大で３５００ｎｇ／ｍＬ、最大で４０００ｎｇ／ｍＬ、最大で４５００ｎｇ／ｍＬ、最大で５０００ｎｇ／ｍＬ、最大で５５００ｎｇ／ｍＬ、最大で６０００ｎｇ／ｍＬ、最大で６５００ｎｇ／ｍＬ、最大で７０００ｎｇ／ｍＬ、最大で７５００ｎｇ／ｍＬ、または最大で８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約７５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、約１００ｎｇ／ｍＬ、約２００ｎｇ／ｍＬ、約３００ｎｇ／ｍＬ、約４００ｎｇ／ｍＬ、約５００ｎｇ／ｍＬ、約１０００ｎｇ／ｍＬ、約１，５００ｎｇ／ｍＬ、約２０００ｎｇ／ｍＬ、約２５００ｎｇ／ｍＬ、約３０００ｎｇ／ｍＬ、約３５００ｎｇ／ｍＬ、約４０００ｎｇ／ｍＬ、約４５００ｎｇ／ｍＬ、約５０００ｎｇ／ｍＬ、約５５００ｎｇ／ｍＬ、約６０００ｎｇ／ｍＬ、約６５００ｎｇ／ｍＬ、約７０００ｎｇ／ｍＬ、約７５００ｎｇ／ｍＬ、または約８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。

【０２０４】

一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約５０ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約５０ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１，５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７５００ｎｇ／ｍＬ、または少なくとも８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約５０ｍｇの化合

物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、最大で１００ｎｇ／ｍＬ、最大で２００ｎｇ／ｍＬ、最大で３００ｎｇ／ｍＬ、最大で４００ｎｇ／ｍＬ、最大で５００ｎｇ／ｍＬ、最大で１０００ｎｇ／ｍＬ、最大で１，５００ｎｇ／ｍＬ、最大で２０００ｎｇ／ｍＬ、最大で２５００ｎｇ／ｍＬ、最大で３０００ｎｇ／ｍＬ、最大で３５００ｎｇ／ｍＬ、最大で４０００ｎｇ／ｍＬ、最大で４５００ｎｇ／ｍＬ、最大で５０００ｎｇ／ｍＬ、最大で５５００ｎｇ／ｍＬ、最大で６０００ｎｇ／ｍＬ、最大で６５００ｎｇ／ｍＬ、最大で７０００ｎｇ／ｍＬ、最大で７５００ｎｇ／ｍＬ、または最大で８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約５０ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、約１００ｎｇ／ｍＬ、約２００ｎｇ／ｍＬ、約３００ｎｇ／ｍＬ、約４００ｎｇ／ｍＬ、約５００ｎｇ／ｍＬ、約１０００ｎｇ／ｍＬ、約１，５００ｎｇ／ｍＬ、約２０００ｎｇ／ｍＬ、約２５００ｎｇ／ｍＬ、約３０００ｎｇ／ｍＬ、約３５００ｎｇ／ｍＬ、約４０００ｎｇ／ｍＬ、約４５００ｎｇ／ｍＬ、約５０００ｎｇ／ｍＬ、約５５００ｎｇ／ｍＬ、約６０００ｎｇ／ｍＬ、約６５００ｎｇ／ｍＬ、約７０００ｎｇ／ｍＬ、約７５００ｎｇ／ｍＬ、または約８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。

【０２０５】

一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約２５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも約少なくとも１００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約２５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、少なくとも１００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも１，５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも３５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも４５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも５５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも６５００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７０００ｎｇ／ｍＬ、少なくとも７５００ｎｇ／ｍＬ、または少なくとも８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約２５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、最大で１００ｎｇ／ｍＬ、最大で２００ｎｇ／ｍＬ、最大で３００ｎｇ／ｍＬ、最大で４００ｎｇ／ｍＬ、最大で５００ｎｇ／ｍＬ、最大で１０００ｎｇ／ｍＬ、最大で１，５００ｎｇ／ｍＬ、最大で２０００ｎｇ／ｍＬ、最大で２５００ｎｇ／ｍＬ、最大で３０００ｎｇ／ｍＬ、最大で３５００ｎｇ／ｍＬ、最大で４０００ｎｇ／ｍＬ、最大で４５００ｎｇ／ｍＬ、最大で５０００ｎｇ／ｍＬ、最大で５５００ｎｇ／ｍＬ、最大で６０００ｎｇ／ｍＬ、最大で６５００ｎｇ／ｍＬ、最大で７０００ｎｇ／ｍＬ、最大で７５００ｎｇ／ｍＬ、または最大で８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。一部の実施形態では、経口液体懸濁液は、約２５ｍｇの化合物Ａと同等の量でヒト対象に投与される場合、約１００ｎｇ／ｍＬ、約２００ｎｇ／ｍＬ、約３００ｎｇ／ｍＬ、約４００ｎｇ／ｍＬ、約５００ｎｇ／ｍＬ、約１０００ｎｇ／ｍＬ、約１，５００ｎｇ／ｍＬ、約２０００ｎｇ／ｍＬ、約２５００ｎｇ／ｍＬ、約３０００ｎｇ／ｍＬ、約３５００ｎｇ／ｍＬ、約４０００ｎｇ／ｍＬ、約４５００ｎｇ／ｍＬ、約５０００ｎｇ／ｍＬ、約５５００ｎｇ／ｍＬ、約６０００ｎｇ／ｍＬ、約６５００ｎｇ／ｍＬ、約７０００ｎｇ／ｍＬ、約７５００ｎｇ／ｍＬ、または約８０００ｎｇ／ｍＬの化合物Ａの最高観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）を対象において達成するのに十分である。

【０２０６】

対象は、例えば、哺乳動物、ヒト、妊娠女性、高齢者、成人、青年、青年期前の子供、子供、幼児、乳児、新生児（ｎｅｗｂｏｒｎ）、または新生児（ｎｅｏｎａｔｅｓ）であり得る。対象は、患者であり得る。一部の事例では、対象は、ヒトであり得る。一部の事

例では、対象は、子供（例えば、思春期の年齢未満である若いヒト）であり得る。一部の事例では、対象は、乳児であり得る。一部の事例では、対象は、人工栄養の乳児であり得る。一部の事例では、対象は、臨床研究に登録された個体であり得る。一部の事例では、対象は、実験動物、例えば、哺乳動物、またはげっ歯動物であり得る。一部の事例では、対象は、マウスであり得る。一部の事例では、対象は、肥満または過体重の対象であり得る。

対象の年齢

【０２０７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、１８歳よりも若い。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、１週齢～６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、２８日齢～６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、少なくとも６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、少なくとも２８日齢、１か月齢、２か月齢、３か月齢、４か月齢、５か月齢、または６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で２８日齢、１か月齢、２か月齢、３か月齢、４か月齢、５か月齢、または６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、少なくとも１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、１３歳、１４歳、１５歳、１６歳、１７歳、または１８歳である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、少なくとも１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、または１２歳である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、１３歳、１４歳、１５歳、１６歳、１７歳、または１８歳である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、または１２歳である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で２８日齢、１か月齢、２か月齢、３か月齢、４か月齢、５か月齢、６か月齢、７か月齢、８か月齢、９か月齢、１０か月齢、１１か月齢、１２か月齢、２４か月齢、４８か月齢、６０か月齢、７２か月齢、８４か月齢、９６か月齢、１０８か月齢、１２０か月齢、１３２か月齢、１４４か月齢、１５６か月齢、１６８か月齢、１８０か月齢、１９２か月齢、２０４か月齢、または２１６か月齢である。一部の実施形態では、本明細書に記載される対象は、最高で２８日齢、１か月齢、２か月齢、３か月齢、４か月齢、５か月齢、６か月齢、７か月齢、８か月齢、９か月齢、１０か月齢、１１か月齢、１２か月齢、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、１３歳、１４歳、１５歳、１６歳、１７歳、または１８歳である。

【０２０８】

一部の実施形態では、対象は、１つまたは複数の異なるがん処置モダリティで以前に処置されている。一部の実施形態では、対象は、放射線療法、化学療法、または免疫療法のうちの１つまたは複数で以前に処置されている。一部の実施形態では、対象は、１、２、３、４、または５ラインの前治療で処置されている。一部の実施形態では、前治療は、細胞傷害性療法である。

がんおよび腫瘍

【０２０９】

ある特定の態様では、がんを処置する方法であって、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む本明細書に開示される医薬粉末または懸濁液を投与するステップを含む、方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がん、膵臓がん、肺がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、腎臓がん、前立腺がん、消化管がん、黒色腫、子宮頸がん、神経内分泌がん、膀胱がん、神経膠芽腫、および頭頸部がんからなる群から選択されるがんである。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓がんである。ある特定の実施形態では、がんは、卵巣がんである。ある特定の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。ある特定の実施形態では、がんは、乳がんである。ある特定の実施形態では、が

んは、前立腺がんである。ある特定の実施形態では、がんは、肺がんである。ある特定の実施形態では、がんは、黒色腫である。一部の実施形態では、がんは、固形がんである。

【０２１０】

一部の実施形態では、がんは、血液のがんである。一部の実施形態では、がんは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、および皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）からなる群から選択される。

【０２１１】

方法および化合物Ａまたはその塩の医薬組成物は、当技術分野において公知の任意の好適ながんを処置するために使用することができる。本開示の方法によって処置されるがんの非限定的な例としては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎がん（例えば、明細胞癌）、前立腺がん（例えば、ホルモン抵抗性前立腺腺癌）、膵臓腺癌、乳がん、結腸がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）、食道がん、頭頸部の扁平上皮細胞癌、肝臓がん、卵巣がん、子宮頸がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、神経膠腫、白血病、リンパ腫、および他の新生物性悪性腫瘍が挙げられ得る。一部の実施形態では、がんは、低悪性度神経膠腫（ＬＧＧ）、例えば、小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）である。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその塩の医薬組成物は、がんを処置するための最前線の治療として使用される。一部の実施形態では、対象は、がんを処置するための任意の標準治療の治療を以前に受けていない。一部の実施形態では、化合物Ａまたはその塩の医薬組成物は、新たに診断されたがんを処置するために使用される。

【０２１２】

一部の実施形態では、がんは、低悪性度神経膠腫である。一部の実施形態では、がんは、ｐＬＧＧである。一部の実施形態では、ｐＬＧＧは、以下の変異：ＲＡＳ陽性変異、ＲＡＦ陽性変異、ＭＥＫ陽性変異、およびＥＲＫ陽性変異のうちの１つまたは複数を有するとして特定される。一部の実施形態では、ｐＬＧＧは、ＢＲＡＦ変異を有する。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、非Ｖ６００　ＢＲＡＦ変異である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、Ｖ６００　ＢＲＡＦ変異である。一部の実施形態では、対象におけるＢＲＡＦ融合もしくは再編成、またはＢＲＡＦ変異の存在は、処置の前に確認される。一部の実施形態では、対象は、以下の野生型融合：ＫＩＡＡ１５４９：ＢＲＡＦ、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ：ＢＲＡＦ、ＢＣＡＳ１：ＢＲＡＦ、ＫＨＤＲＢＳ２：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ６：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１３１Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ：ＢＲＡＦ、ＣＬＣＮ６：ＢＲＡＦ、ＧＮＡＩ１：ＢＲＡＦ、ＭＲＫＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＩＴ２：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２１：ＢＲＡＦ、ＦＸＲ１：ＢＲＡＦ、ＲＮＦ１３０：ＢＲＡＦ、ＢＲＡＦ：ＭＡＣＦ１、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＰＰＣ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ３：ＲＡＦ１、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、およびＮＦＩＡ：ＲＡＦ１のうちの１つまたは複数を有することが特定される。一部の実施形態では、対象は、ＫＩＡＡ１５４９：ＢＲＡＦ野生型融合を有することが特定される。一部の実施形態では、ｐＬＧＧは、遺伝子融合を有する。一部の実施形態では、がんは、ＲＩＮ２：ＢＲＡＦ遺伝子融合を有するｐＬＧＧである。一部の実施形態では、対象は、以下の遺伝子融合：ＫＩＡＡ１５４９：ＢＲＡＦ、ＡＧＫ：ＢＲＡＦ、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ：ＢＲＡＦ、ＢＣＡＳ１：ＢＲＡＦ、ＫＨＤＲＢＳ２：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ６：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１３１Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ：ＢＲＡＦ、ＣＬＣＮ６：ＢＲＡＦ、ＧＮＡＩ１：ＢＲＡＦ、ＭＲＫＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＩＴ２：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＦＸＲ１：ＢＲＡＦ、ＲＮＦ１３０：ＢＲＡＦ、ＭＡＣＦ１：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＰＰＣ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＣＤ６：ＢＲＡＦ、ＰＰＰ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ７：ＢＲＡＦ、ＰＤＥ１０Ａ：ＢＲＡＦ、ＥＰＢ４１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＯＳＢＰ：ＢＲＡＦ、ＤＡＡＭ１：ＢＲＡＦ、ＴＥＸ４１：ＢＲＡＦ、ＦＯＸＮ３：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＰＰ１：ＢＲＡＦ、ＴＯＭ１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、

ＳＲＧＡＰ３：ＲＡＦ１、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、ＮＦＩＡ－ＲＡＦ１、ＴＭＦ１：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ３：ＲＡＦ１、ＳＯＸ６：ＲＡＦ１、ＢＭＰＲ１Ａ：ＲＡＦ１、ＰＤＺＲＮ３：ＲＡＦ１、ＳＬＭＡＰ：ＲＡＦ１、ＭＡＰ４：ＲＡＦ１、ＢＣＬ６－ＲＡＦ１、ＳＥＰＴ１７：ＢＲＡＦ、ＺＮＦ７６７：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ９１：ＢＲＡＦ、ＤＹＮＣ１／２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＭＺＴ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＤ１８：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１－ＲＡＦ１、ＣＵＬ１：ＢＲＡＦ、ＳＬＣ１２Ａ７：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＭ２４：ＢＲＡＦ、ＡＧＡＰ３：ＢＲＡＦ、ＡＫＡＰ９：ＢＲＡＦ、ＴＡＸ１ＢＰ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＣ２７：ＢＲＡＦ、ＦＫＢＰ１５：ＢＲＡＦ、ＳＫＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＡＲＤＢＰ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ３：ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０：ＢＲＡＦ、ＰＡＰＳＳ１：ＢＲＡＦ、ＦＣＨＳＤ１：ＢＲＡＦ、ＥＲＣ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＫ５ＲＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１７８Ｂ：ＢＲＡＦ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１：ＢＲＡＦ、ＣＥＰ８９：ＢＲＡＦ、ＣＮＴＮＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＥＭＬ４：ＢＲＡＦ、ＫＣＴＤ７：ＢＲＡＦ、ＬＳＭ１４Ａ：ＢＲＡＦ、ＮＦＩＣ：ＢＲＡＦ、ＮＵＤＣＤ３：ＢＲＡＦ、ＰＨＴＦ２：ＢＲＡＦ、ＰＬＩＮ３：ＢＲＡＦ、ＲＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ５：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ６：ＢＲＡＦ、ＴＬＫ２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ５：ＢＲＡＦ、ＫＬＣ１－ＲＡＦ１、ＤＡＡＭ１－ＲＡＦ１、ＺＮＦ４４４－ＲＡＦ１、ＬＲＣＨ３－ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ４－ＲＡＦ１、ＣＴＤＳＰＬ－ＲＡＦ１、ＰＲＫＡＲ２Ａ－ＲＡＦ１、ＣＴＮＮＡ１－ＲＡＦ１、ＭＫＲＮ１－ＲＡＦ１、ＤＹＮＣ１Ｈ１－ＲＡＦ１、ＧＰＨＮ－ＲＡＦ１、ＫＬＨＬ７：ＢＲＡＦ、ＴＡＮＫ：ＢＲＡＦ、ＲＢＭＳ３：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１１４Ａ２：ＢＲＡＦ、ＡＧＧＦ１－ＲＡＦ１、ＥＰＳ１５：ＢＲＡＦ、ＮＵＰ２１４：ＢＲＡＦ、ＢＴＦ３Ｌ４：ＢＲＡＦ、ＧＨＲ：ＢＲＡＦ、ＤＯＣＫ４：ＢＲＡＦ、ＺＣ３ＨＡＶ１：ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１：ＢＲＡＦ、ＭＹＲＩＰ：ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１：ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３：ＢＲＡＦ、ＡＴＧ７：ＢＲＡＦ、ＮＵＢ１：ＢＲＡＦ、ＳＴＲＮ３：ＢＲＡＦ、ＳＴＫ３５：ＢＲＡＦ、ＥＴＦＡ：ＢＲＡＦ、ＳＶＯＰＬ：ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ：ＢＲＡＦ、ＰＰＦＩＢＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＣＬ４５Ａ３：ＢＲＡＦ、ＥＳＲＰ１－ＲＡＦ１、ＡＧＴＲＡＰ：ＢＲＡＦ、ＳＶＩＰ：ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＦ１－ＣＣＤＣ１７６、ＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１、ＥＳＹＴ２：ＢＲＡＦ、ＰＣＢＰ２：ＢＲＡＦおよびＳＡＬＬ２：ＢＲＡＦのうちの１つまたは複数を有する。一部の実施形態では、対象は、ＴＲＩＭ３３：ＢＲＡＦ遺伝子融合を有する。

【０２１３】

一部の実施形態では、対象は、以下の遺伝子融合：ＡＧＫ：ＢＲＡＦ、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ：ＢＲＡＦ、ＢＣＡＳ１：ＢＲＡＦ、ＫＨＤＲＢＳ２：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ６：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１３１Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ：ＢＲＡＦ、ＣＬＣＮ６：ＢＲＡＦ、ＧＮＡＩ１：ＢＲＡＦ、ＭＲＫＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＩＴ２：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＦＸＲ１：ＢＲＡＦ、ＲＮＦ１３０：ＢＲＡＦ、ＭＡＣＦ１：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＰＰＣ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＣＤ６：ＢＲＡＦ、ＰＰＰ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ７：ＢＲＡＦ、ＰＤＥ１０Ａ：ＢＲＡＦ、ＥＰＢ４１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＯＳＢＰ：ＢＲＡＦ、ＤＡＡＭ１：ＢＲＡＦ、ＴＥＸ４１：ＢＲＡＦ、ＦＯＸＮ３：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＰＰ１：ＢＲＡＦ、ＴＯＭ１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、ＮＦＩＡ－ＲＡＦ１、ＴＭＦ１：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ３：ＲＡＦ１、ＳＯＸ６：ＲＡＦ１、ＢＭＰＲ１Ａ：ＲＡＦ１、ＰＤＺＲＮ３：ＲＡＦ１、ＳＬＭＡＰ：ＲＡＦ１、ＭＡＰ４：ＲＡＦ１、ＢＣＬ６－　ＲＡＦ１、ＳＥＰＴ１７：ＢＲＡＦ、ＺＮＦ７６７：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ９１：ＢＲＡＦ、ＤＹＮＣ１／２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＭＺＴ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＤ１８：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１－　ＲＡＦ１、ＣＵＬ１：ＢＲＡＦ、ＳＬＣ１２Ａ７：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＭ２４：ＢＲＡＦ、ＡＧＡＰ３：ＢＲＡＦ、ＡＫＡＰ９：ＢＲＡＦ、ＴＡＸ１ＢＰ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＣ２７：ＢＲＡＦ、ＦＫＢＰ１５：ＢＲＡＦ、ＳＫＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＡＲＤＢＰ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ３：ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０：ＢＲＡＦ、ＰＡＰＳＳ１：ＢＲＡＦ

、ＦＣＨＳＤ１：ＢＲＡＦ、ＥＲＣ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＫ５ＲＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１７８Ｂ：ＢＲＡＦ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１：ＢＲＡＦ、ＣＥＰ８９：ＢＲＡＦ、ＣＮＴＮＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＥＭＬ４：ＢＲＡＦ、ＫＣＴＤ７：ＢＲＡＦ、ＬＳＭ１４Ａ：ＢＲＡＦ、ＮＦＩＣ：ＢＲＡＦ、ＮＵＤＣＤ３：ＢＲＡＦ、ＰＨＴＦ２：ＢＲＡＦ、ＰＬＩＮ３：ＢＲＡＦ、ＲＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ５：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ６：ＢＲＡＦ、ＴＬＫ２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ５：ＢＲＡＦ、ＫＬＣ１－ＲＡＦ１、ＤＡＡＭ１－ ＲＡＦ１、ＺＮＦ４４４－ＲＡＦ１、ＬＲＣＨ３－ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ４－ＲＡＦ１、ＣＴＤＳＰＬ－ＲＡＦ１、ＰＲＫＡＲ２Ａ－ ＲＡＦ１、ＣＴＮＮＡ１－ＲＡＦ１、ＭＫＲＮ１－ＲＡＦ１、ＤＹＮＣ１Ｈ１－ＲＡＦ１、ＧＰＨＮ－ＲＡＦ１、ＫＬＨＬ７：ＢＲＡＦ、ＴＡＮＫ：ＢＲＡＦ、ＲＢＭＳ３：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１１４Ａ２：ＢＲＡＦ、ＡＧＧＦ１－ＲＡＦ１、ＥＰＳ１５：ＢＲＡＦ、ＮＵＰ２１４：ＢＲＡＦ、ＢＴＦ３Ｌ４：ＢＲＡＦ、ＧＨＲ：ＢＲＡＦ、ＤＯＣＫ４：ＢＲＡＦ、ＺＣ３ＨＡＶ１：ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１：ＢＲＡＦ、ＭＹＲＩＰ：ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１：ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３：ＢＲＡＦ、ＡＴＧ７：ＢＲＡＦ、ＮＵＢ１：ＢＲＡＦ、ＳＴＲＮ３：ＢＲＡＦ、ＳＴＫ３５：ＢＲＡＦ、ＥＴＦＡ：ＢＲＡＦ、ＳＶＯＰＬ：ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ：ＢＲＡＦ、ＰＰＦＩＢＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＣＬ４５Ａ３：ＢＲＡＦ、ＥＳＲＰ１－ＲＡＦ１、ＡＧＴＲＡＰ：ＢＲＡＦ、ＳＶＩＰ：ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＦ１－ＣＣＤＣ１７６、ＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１、ＥＳＹＴ２：ＢＲＡＦ、ＰＣＢＰ２：ＢＲＡＦおよびＳＡＬＬ２：ＢＲＡＦのうちの１つまたは複数を有する。

【０２１４】

一部の実施形態では、遺伝子融合は、ＢＲＡＦ融合である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合は、ＡＧＫ：ＢＲＡＦ、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ：ＢＲＡＦ、ＢＣＡＳ１：ＢＲＡＦ、ＫＨＤＲＢＳ２：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ６：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１３１Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ：ＢＲＡＦ、ＣＬＣＮ６：ＢＲＡＦ、ＧＮＡＩ１：ＢＲＡＦ、ＭＲＫＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＩＴ２：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＦＸＲ１：ＢＲＡＦ、ＲＮＦ１３０：ＢＲＡＦ、ＭＡＣＦ１：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＰＰＣ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＣＤ６：ＢＲＡＦ、ＰＰＰ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ７：ＢＲＡＦ、ＰＤＥ１０Ａ：ＢＲＡＦ、ＥＰＢ４１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＯＳＢＰ：ＢＲＡＦ、ＤＡＡＭ１：ＢＲＡＦ、ＴＥＸ４１：ＢＲＡＦ、ＦＯＸＮ３：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＰＰ１：ＢＲＡＦ、ＴＯＭ１Ｌ２：ＢＲＡＦ、５ ＢＲＡＦ ｆｕｓｉｏｎｓ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ１７：ＢＲＡＦ、ＺＮＦ７６７：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ９１：ＢＲＡＦ、ＤＹＮＣ１／２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＭＺＴ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＤ１８：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＵＬ１：ＢＲＡＦ、ＳＬＣ１２Ａ７：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＭ２４：ＢＲＡＦ、ＡＧＡＰ３：ＢＲＡＦ、ＡＫＡＰ９：ＢＲＡＦ、ＴＡＸ１ＢＰ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＣ２７：ＢＲＡＦ、ＦＫＢＰ１５：ＢＲＡＦ、ＳＫＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＡＲＤＢＰ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ３：ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０：ＢＲＡＦ、ＰＡＰＳＳ１：ＢＲＡＦ、ＦＣＨＳＤ１：ＢＲＡＦ、ＥＲＣ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＫ５ＲＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１７８Ｂ：ＢＲＡＦ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１：ＢＲＡＦ、ＣＥＰ８９：ＢＲＡＦ、ＣＮＴＮＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＥＭＬ４：ＢＲＡＦ、ＫＣＴＤ７：ＢＲＡＦ、ＬＳＭ１４Ａ：ＢＲＡＦ、ＮＦＩＣ：ＢＲＡＦ、ＮＵＤＣＤ３：ＢＲＡＦ、ＰＨＴＦ２：ＢＲＡＦ、ＰＬＩＮ３：ＢＲＡＦ、ＲＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ５：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ６：ＢＲＡＦ、ＴＬＫ２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ５：ＢＲＡＦ、ＫＬＨＬ７：ＢＲＡＦ、ＴＡＮＫ：ＢＲＡＦ、ＲＢＭＳ３：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１１４Ａ２：ＢＲＡＦ、ＥＰＳ１５：ＢＲＡＦ、ＮＵＰ２１４：ＢＲＡＦ、ＢＴＦ３Ｌ４：ＢＲＡＦ、ＧＨＲ：ＢＲＡＦ、ＤＯＣＫ４：ＢＲＡＦ、ＺＣ３ＨＡＶ１：ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１：ＢＲＡＦ、ＭＹＲＩＰ：ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１：ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３：ＢＲＡＦ、ＡＴＧ７：ＢＲＡＦ、ＮＵＢ１：ＢＲＡＦ、ＳＴＲＮ３：ＢＲＡＦ、ＳＴＫ３５：ＢＲＡＦ、ＥＴＦＡ：ＢＲＡＦ、ＳＶＯＰＬ：ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ：ＢＲＡＦ、ＰＰＦＩＢＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＣＬ４５Ａ３：ＢＲＡＦ、ＡＧＴＲＡＰ：ＢＲＡＦ、ＳＶＩＰ：ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１：ＢＲＡＦ、ＥＳＹＴ２：ＢＲＡＦ、ＰＣＢＰ２：ＢＲＡＦおよびＳＡＬＬ２：ＢＲＡＦ

から選択される。
【０２１５】
一部の実施形態では、遺伝子融合は、ＲＡＦ１融合である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合は、ＳＲＧＡＰ３：ＲＡＦ１、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、ＮＦＩＡ：ＲＡＦ１、ＴＭＦ１：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ３：ＲＡＦ１、ＳＯＸ６：ＲＡＦ１、ＢＭＰＲ１Ａ：ＲＡＦ１、ＰＤＺＲＮ３：ＲＡＦ１、ＳＬＭＡＰ：ＲＡＦ１、ＭＡＰ４：ＲＡＦ１、ＢＣＬ６：ＲＡＦ１、ＣＵＸ１：ＲＡＦ１、ＫＬＣ１：ＲＡＦ１、ＤＡＡＭ１：ＲＡＦ１、ＺＮＦ４４４：ＲＡＦ１、ＬＲＣＨ３：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ４：ＲＡＦ１、ＣＴＤＳＰＬ：ＲＡＦ１、ＰＲＫＡＲ２Ａ：ＲＡＦ１、ＣＴＮＮＡ１：ＲＡＦ１、ＭＫＲＮ１：ＲＡＦ１、ＤＹＮＣ１Ｈ１：ＲＡＦ１、ＡＧＧＦ１：ＲＡＦ１、ＥＳＲＰ１：ＲＡＦ１、ＧＰＨＮ：ＲＡＦ１、ＲＡＦ１－ＣＣＤＣ１７６およびＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１から選択される。
【０２１６】
一部の実施形態では、対象は、ＣＲＡＦ遺伝子融合を有する。一部の実施形態では、ＣＲＡＦ遺伝子融合は、ＳＲＧＡＰ３：ＲＡＦ１、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、ＮＦＩＡ：ＲＡＦ１、ＴＭＦ１：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ３：ＲＡＦ１、ＳＯＸ６：ＲＡＦ１、ＢＭＰＲ１Ａ：ＲＡＦ１、ＰＤＺＲＮ３：ＲＡＦ１、ＳＬＭＡＰ：ＲＡＦ１、ＭＡＰ４：ＲＡＦ１、ＢＣＬ６：ＲＡＦ１、ＣＵＸ１：ＲＡＦ１、ＫＬＣ１：ＲＡＦ１、ＤＡＡＭ１：ＲＡＦ１、ＺＮＦ４４４：ＲＡＦ１、ＬＲＣＨ３：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ４：ＲＡＦ１、ＣＴＤＳＰＬ：ＲＡＦ１、ＰＲＫＡＲ２Ａ：ＲＡＦ１、ＣＴＮＮＡ１：ＲＡＦ１、ＭＫＲＮ１：ＲＡＦ１、ＤＹＮＣ１Ｈ１：ＲＡＦ１、ＡＧＧＦ１：ＲＡＦ１、ＥＳＲＰ１：ＲＡＦ１、ＧＰＨＮ：ＲＡＦ１、ＲＡＦ１－ＣＣＤＣ１７６またはＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１である。
【０２１７】
一部の実施形態では、がんは、以下の遺伝子融合：ＫＩＡＡ１５４９：ＢＲＡＦ、ＡＧＫ：ＢＲＡＦ、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ：ＢＲＡＦ、ＢＣＡＳ１：ＢＲＡＦ、ＫＨＤＲＢＳ２：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ６：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１３１Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ：ＢＲＡＦ、ＣＬＣＮ６：ＢＲＡＦ、ＧＮＡＩ１：ＢＲＡＦ、ＭＲＫＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＩＴ２：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＦＸＲ１：ＢＲＡＦ、ＲＮＦ１３０：ＢＲＡＦ、ＭＡＣＦ１：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＰＰＣ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＣＤ６：ＢＲＡＦ、ＰＰＰ１ＣＣ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ７：ＢＲＡＦ、ＰＤＥ１０Ａ：ＢＲＡＦ、ＥＰＢ４１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＯＳＢＰ：ＢＲＡＦ、ＤＡＡＭ１：ＢＲＡＦ、ＴＥＸ４１：ＢＲＡＦ、ＦＯＸＮ３：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＰＰ１：ＢＲＡＦ、ＴＯＭ１Ｌ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１０６Ｂ：ＢＲＡＦ、ＳＲＧＡＰ３：ＲＡＦ１、ＱＫ１：ＲＡＦ１、ＦＹＣＯ：ＲＡＦ１、ＡＴＧ７：ＲＡＦ１、ＮＦＩＡ－ＲＡＦ１、ＴＭＦ１：ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ３：ＲＡＦ１、ＳＯＸ６：ＲＡＦ１、ＢＭＰＲ１Ａ：ＲＡＦ１、ＰＤＺＲＮ３：ＲＡＦ１、ＳＬＭＡＰ：ＲＡＦ１、ＭＡＰ４：ＲＡＦ１、ＢＣＬ６－ＲＡＦ１、ＳＥＰＴ１７：ＢＲＡＦ、ＺＮＦ７６７：ＢＲＡＦ、ＣＣＤＣ９１：ＢＲＡＦ、ＤＹＮＣ１／２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ１：ＢＲＡＦ、ＧＴＦ２Ｉ：ＢＲＡＦ、ＭＺＴ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＤ１８：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１：ＢＲＡＦ、ＣＵＸ１－ＲＡＦ１、ＣＵＬ１：ＢＲＡＦ、ＳＬＣ１２Ａ７：ＢＲＡＦ、ＴＲＩＭ２４：ＢＲＡＦ、ＡＧＡＰ３：ＢＲＡＦ、ＡＫＡＰ９：ＢＲＡＦ、ＴＡＸ１ＢＰ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＣ２７：ＢＲＡＦ、ＦＫＢＰ１５：ＢＲＡＦ、ＳＫＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＡＲＤＢＰ：ＢＲＡＦ、ＳＥＰＴ３：ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０：ＢＲＡＦ、ＰＡＰＳＳ１：ＢＲＡＦ、ＦＣＨＳＤ１：ＢＲＡＦ、ＥＲＣ１：ＢＲＡＦ、ＣＤＫ５ＲＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＴＭＥＭ１７８Ｂ：ＢＲＡＦ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１：ＢＲＡＦ、ＣＥＰ８９：ＢＲＡＦ、ＣＮＴＮＡＰ２：ＢＲＡＦ、ＥＭＬ４：ＢＲＡＦ、ＫＣＴＤ７：ＢＲＡＦ、ＬＳＭ１４Ａ：ＢＲＡＦ、ＮＦＩＣ：ＢＲＡＦ、ＮＵＤＣＤ３：ＢＲＡＦ、ＰＨＴＦ２：ＢＲＡＦ、ＰＬＩＮ３：ＢＲＡＦ、ＲＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ５：ＢＲＡＦ、ＳＯＸ６：ＢＲＡＦ、ＴＬＫ２：ＢＲＡＦ、ＺＫＳＣＡＮ５：ＢＲＡＦ、ＫＬＣ１－ＲＡＦ１、ＤＡＡＭ１－ＲＡＦ１、ＺＮＦ４４４－ＲＡＦ１、ＬＲＣＨ３

－ ＲＡＦ１、ＧＯＬＧＡ４－ＲＡＦ１、ＣＴＤＳＰＬ－ＲＡＦ１、ＰＲＫＡＲ２Ａ－ＲＡＦ１、ＣＴＮＮＡ１－ＲＡＦ１、ＭＫＲＮ１－ＲＡＦ１、ＤＹＮＣ１Ｈ１－ＲＡＦ１、ＧＰＨＮ－ＲＡＦ１、ＫＬＨＬ７：ＢＲＡＦ、ＴＡＮＫ：ＢＲＡＦ、ＲＢＭＳ３：ＢＲＡＦ、ＦＡＭ１１４Ａ２：ＢＲＡＦ、ＡＧＧＦ１－ＲＡＦ１、ＥＰＳ１５：ＢＲＡＦ、ＮＵＰ２１４：ＢＲＡＦ、ＢＴＦ３Ｌ４：ＢＲＡＦ、ＧＨＲ：ＢＲＡＦ、ＤＯＣＫ４：ＢＲＡＦ、ＺＣ３ＨＡＶ１：ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１：ＢＲＡＦ、ＭＹＲＩＰ：ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１：ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３：ＢＲＡＦ、ＡＴＧ７：ＢＲＡＦ、ＮＵＢ１：ＢＲＡＦ、ＳＴＲＮ３：ＢＲＡＦ、ＳＴＫ３５：ＢＲＡＦ、ＥＴＦＡ：ＢＲＡＦ、ＳＶＯＰＬ：ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ：ＢＲＡＦ、ＰＰＦＩＢＰ２：ＢＲＡＦ、ＳＣＬ４５Ａ３：ＢＲＡＦ、ＥＳＲＰ１－ ＲＡＦ１、ＡＧＴＲＡＰ：ＢＲＡＦ、ＳＶＩＰ：ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１：ＢＲＡＦ、ＲＡＦ１－ＣＣＤＣ１７６、ＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１、ＥＳＹＴ２：ＢＲＡＦ、ＰＣＢＰ２：ＢＲＡＦまたはＳＡＬＬ２：ＢＲＡＦのうちの１つまたは複数（one more）を有する。

【０２１８】

一部の態様では、本開示は、小児低悪性度神経膠腫（ｐＬＧＧ）を有する対象を処置する方法であって、化合物Ａまたはその塩のアモルファス固体分散体を水性溶液中で再構成するステップ、および薬学的に許容される投薬量の再構成された化合物Ａまたはその塩をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【０２１９】

加えて、本明細書に提供される疾患または状態は、その成長が本開示の処置の方法を使用して阻害され得る難治性または再発悪性腫瘍を含む。一部の実施形態では、本開示の処置の方法によって処置されるがんは、癌、扁平上皮癌、腺癌、肉腫、子宮内膜がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、卵管がん、原発性腹膜がん、結腸がん、結腸直腸がん、肛門生殖器領域の扁平上皮細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、肺がん、非小細胞肺がん、肺の扁平上皮細胞癌、胃がん、膀胱がん、胆嚢がん、肝臓がん、甲状腺がん、喉頭がん、唾液腺がん、食道がん、頭頸部がん、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部の扁平上皮細胞癌、前立腺がん、膵臓がん、中皮腫、肉腫、血液がん、白血病、リンパ腫、神経腫、およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、本開示の方法によって処置されるがんとしては、例えば、癌、扁平上皮癌（例えば、子宮頸管、眼瞼、結膜、膣、肺、口腔、皮膚、膀胱、舌、喉頭、および食道）、および腺癌（例えば、前立腺、小腸、子宮内膜、子宮頸管、大腸、肺、膵臓、食道、直腸、子宮、胃、乳腺、および卵巣）が挙げられる。一部の実施形態では、本開示の方法によって処置されるがんとしては、肉腫（例えば、筋原性肉腫）、白血症、神経腫、黒色腫、およびリンパ腫がさらに挙げられる。一部の実施形態では、本開示の方法によって処置されるがんは、乳がんである。一部の実施形態では、本開示の処置の方法によって処置されるがんは、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）である。一部の実施形態では、本開示の処置の方法によって処置されるがんは、卵巣がんである。一部の実施形態では、本開示の処置の方法によって処置されるがんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、非スピッツォイド皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、がんはである（the cancer is）

【０２２０】

本開示に従って防止および／または処置され得るがんの具体例としては、限定されるものではないが、以下：腎がん、腎臓がん、多形神経膠芽腫、転移性乳がん；乳癌；乳房肉腫；神経線維腫；神経線維腫症；小児腫瘍；神経芽細胞腫；悪性黒色腫；表皮の癌；白血病、例えば、限定されるものではないが、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、例えば、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病および骨髄異形成症候群（myclodysplastic syndrome）、慢性白血病、例えば、限定されるものではないが、慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病；真性赤血球増加症；リンパ腫、例えば、限定されるものではないが、ホジキン病、非ホジキン病；多発性骨髄腫、例えば、限定されるものではないが、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞白血病、

孤立性形質細胞腫および髄外性形質細胞腫；ワルデンストレームマクログロブリン血症；意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；良性単クローン性ガンマグロブリン血症；重鎖病；骨がんおよび結合組織肉腫、例えば、限定されるものではないが、骨の肉腫、骨髄腫骨疾患、多発性骨髄腫、真珠腫誘発性骨の骨肉腫、骨のパジェット病、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫瘍、骨の線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（ａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）（血管肉腫（ｈｅｍａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ））、線維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫、および滑膜肉腫；脳腫瘍、例えば、限定されるものではないが、神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、非グリア腫瘍、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、および原発性脳リンパ腫；乳がん、限定されるものではないが、腺癌、小葉（小細胞）癌、腺管内癌、髄様乳がん、粘液性乳がん、管状乳がん、乳頭状乳がん、パジェット病（若年性パジェット病を含む）および炎症性乳がんが挙げられ；副腎がん、例えば、限定されるものではないが、褐色細胞腫（pheochromocytom）および副腎皮質癌；甲状腺がん、例えば、限定されるものではないが、乳頭状または濾胞性甲状腺がん、甲状腺髄様がんおよび未分化甲状腺がん；膵臓がん、例えば、限定されるものではないが、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、およびカルチノイドまたは膵島細胞腫瘍；下垂体がん、例えば、限定されないが、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症、および尿崩症（diabetes insipius）；眼がん、例えば、限定されるものではないが、眼黒色腫、例えば、虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、および毛様体黒色腫（cilliary body melanoma）、および網膜芽細胞腫；膣がん、例えば、扁平上皮細胞癌、腺癌、および黒色腫；外陰がん、例えば、扁平上皮細胞癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、およびパジェット病；子宮頸がん、例えば、限定されるものではないが、扁平上皮細胞癌、および腺癌；子宮がん、例えば、限定されるものではないが、子宮内膜癌および子宮肉腫；卵巣がん、例えば、限定されるものではないが、卵巣上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞腫瘍、および間質性腫瘍；子宮頸癌；食道がん、例えば、限定されるものではないが、扁平上皮がん、腺癌、腺様嚢胞癌（adenoid cyctic carcinoma）、粘液性類表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、疣状癌、および燕麦細胞（小細胞）癌；胃がん、例えば、限定されるものではないが、腺癌、菌状（ポリープ状）、潰瘍性、表在拡大型、びまん性拡大型、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および癌肉腫；結腸がん；結腸直腸がん、ＫＲＡＳ変異型結腸直腸がん；結腸癌；直腸がん；肝臓がん、例えば、限定されるものではないが、肝細胞癌および肝芽腫、胆嚢がん、例えば、腺癌；胆管癌、例えば、限定されるものではないが、乳頭状（pappillary）、結節性、およびびまん性；肺がん、例えば、ＫＲＡＳ変異型非小細胞肺がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌および小細胞肺がん；肺癌；精巣がん、例えば、限定されるものではないが、胚性腫瘍、精上皮腫、未分化、古典的（定型）、精母細胞性、非セミノーマ、胚性癌、奇形腫癌、絨毛癌（卵黄嚢腫瘍）、前立腺がん、例えば、限定されるものではないが、アンドロゲン非依存性前立腺がん、アンドロゲン依存性前立腺がん、腺癌、平滑筋肉腫、および横紋筋肉腫；陰茎がん（penal cancer）；口腔がん、例えば、限定されるものではないが、扁平上皮細胞癌；基底がん；唾液腺がん、例えば、限定されるものではないが、腺癌、粘液性類表皮癌、および腺様嚢胞癌；咽頭がん、例えば、限定されるものではないが、扁平上皮細胞がん、および疣状；皮膚がん、例えば、限定されるものではないが、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌および黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、悪性黒子黒色腫、末端黒子型黒色腫；腎臓がん、例えば、限定されるものではないが、腎細胞がん、腺癌、副腎腫、線維肉腫、移行上皮がん（腎盂および／または尿管（uterer））；腎臓癌；ウィルムス腫瘍；膀胱がん、例えば、限定されるものではないが、移行上皮癌、扁平上皮細胞がん、腺癌、癌肉腫が挙げられる。加えて、がんとしては、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原性癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌および乳頭腺癌が挙げられる。

【０２２１】

一部の実施形態では、がんは、腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は、固形腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、結腸直腸腫瘍、膵臓腫瘍、肺腫瘍、卵巣腫瘍、肝臓腫瘍、乳房腫瘍、腎臓腫瘍、前立腺腫瘍、神経内分泌腫瘍、消化管腫瘍、黒色腫、子宮頸部腫瘍、膀胱腫瘍、神経膠芽腫、および頭頸部腫瘍からなる群から選択される腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、結腸直腸腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、卵巣腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は、乳房腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は、肺腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、膵臓腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は、黒色腫腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は、遺伝子融合を含むか、またはそれを有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、がんは、がん性腫瘍である。ある特定の実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも部分的に腫瘍を取り除かれている。

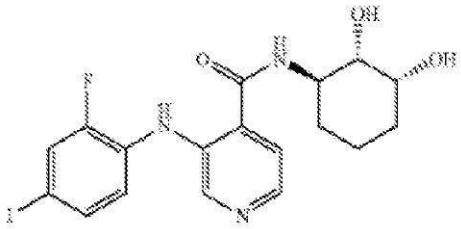
【０２２２】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物で処置される患者または患者の集団は、固形腫瘍を有する。一部の実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫、腎細胞癌、肺がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、胆嚢がん、咽頭がん、肝臓がん、甲状腺がん、胃がん、唾液腺がん、前立腺がん、膵臓がん、またはメルケル細胞癌である。一部の実施形態では、本開示の医薬組成物で処置される患者または患者の集団は、血液がんを有する。一部の実施形態では、患者は、血液がん、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（「ＤＬＢＣＬ」）、ホジキンリンパ腫（「ＨＬ」）、非ホジキンリンパ腫（「ＮＨＬ」）、濾胞性リンパ腫（「ＦＬ」）、急性骨髄性白血病（「ＡＭＬ」）、または多発性骨髄腫（「ＭＭ」）を有する。一部の実施形態では、処置される患者または患者の集団は、卵巣がん、肺がんおよび黒色腫からなる群から選択されるがんを有する。

【０２２３】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物で処置される患者または患者の集団は、ＭＥＫ阻害剤またはＭＡＰＫ阻害剤で以前に処置されていない。一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、ＭＥＫ阻害剤またはＭＡＰＫ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、ＰＤ０３２５９０１、レファメチニブ、ビニメチニブ、ＢＩ－８４７３２５、トラメチニブ、ＧＤＣ－０６２３、Ｇ－５７３、ＣＨ５１２６７６６、ＣＩＰ－１３７４０１および

【化２】



の構造を有する化合物から選択される。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、セルメチニブ、ビニメチニブ、またはピマセルチブである。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、ピマセルチブである。

【０２２４】

一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、ＰＤ０３２５９０１、レファメチニブ、ビニメチニブ、ＢＩ－８４７３２５、トラメチニブ、ＧＤＣ－０６２３、Ｇ－５７３、ＣＨ５１２６７６６、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３５９０１およびＴＡＫ－９３３から選択される。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、ＰＤ０３２５９０１、レファメチニブ、ビニメチニブ、ＢＩ－８４７３２５、トラメチニブ、ＧＤＣ－０６２３、Ｇ－５７３、ＣＨ５１２６７６６、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３５９０１、ＴＡＫ－９３３、およびＣＩＰ－１３７４０１から選択される。

【０２２５】
一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、米国特許第７７７７０５０号、米国特許第８１７８６９３号、米国特許第９５６２０１６号、米国特許第７４２５６３７号、米国特許第８１７８６９３号、米国特許第９１５６７９５号、米国特許第９５６２０１７号、米国特許第７３７８４２３号、米国特許第８７０３７８１号、米国特許第９２９０４６８号に記載されているＭＥＫ阻害剤であり、これらのそれぞれは、それらの全体が参照により本明細書の個々に組み込まれる。
【実施例】
【０２２６】
本発明を、ここに、一般的に記載し、本発明のある特定の態様および実施形態の例示の目的で単に含まれ、決して本発明を限定することを意図するものではない、以下の実施例への参照によってより容易に理解される。
（実施例１）
患者の混和の指示（図１；ステップ１から１２）
【０２２７】
ステップ１において、粉末製剤を含有するボトルを開け、シールを除去する。チャイルドレジスタントキャップ（child-resistant cap）は捨てない。包み紙から経口注射器を取り出す。ステップ２において、カップを温水または室温の水で満たす。冷水を使用しない。ステップ３において、プランジャーを引き上げて、１４ｍＬのマークの上まで水を経口注射器に抜き取る。ステップ４において、カップから経口注射器を取り出す。穏やかにプランジャーを押して、先端からすべての気泡を押し出す。過剰の水を排出し、そのようにして、プランジャーの上部を、注射器の１４ｍＬのマークに合わせる。ステップ５において、１４ｍＬの水をボトルに注入する。キャップをすぐに元に戻し、ボトルを６０秒間、すべての方向に激しく振とうする。粉末が完全に分散するまで、振とうするステップを１５秒単位で継続する。合計で＞２分の時間、振とうしない。粉末が液体に完全に分散したか観察する。ステップ６において、ボトルを反転させ、３０秒間回転させる。チャイルドレジスタントキャップを除去し、固体がボトルの首に付着していないことを確認する。固体がボトルの首に存在する場合、ボトルを再びキャップし、反転させ、さらに１５秒間回転させる。次いで、およそ１分間、ボトルを放置する。ステップ７において、キャップをボトルアダプターで置き換える。それをボトルの首に押し込むことによって、それをボトルに取り付ける。ステップ８において、経口注射器の先端をボトルアダプターに挿入する。注射器の先端は、アダプターのボトルの孔にぴったりとフィットしていなければならない。ステップ９において、注射器を定位置にして、懸濁液を３０秒間回転させ、ボトルを上下逆さまにし、規定の体積プラス１ｍＬの余分を注射器に抜き取る。ステップ１０において、ボトルから経口注射器をはずす。プランジャーを穏やかに押し上げることによって、先端から気泡のみを除去する。ステップ１１において、注射器をボトルに再挿入し、規定の体積に調整する。ステップ１２において、ボトルから注射器を穏やかにはずす。注射器の先端を、頬の内側に寄せて子供の口に入れる。プランジャーを押し下げることによって、薬を口にゆっくりと吹きかける。子供に飲み込ませる。
（実施例２）
パート１　味／嗜好性評価
【０２２８】
この研究の目標は、味および嗜好性の特質（匂い、甘み、苦み、フレーバー、口当たり／食感、および後味）、ならびに化合物Ａのホットメルト押出（ＨＭＥ）再構成用粉末（ＰｆＲ）懸濁液製剤の全体的な受容性を査定することであった。
【０２２９】
パート１は、１２人のボランティアにおいて、すすって吐き出す方法論を使用して、異なるフレーバーおよび甘味料レベルを有するいくつかの化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤の味および嗜好性の特質ならびに全体的な嗜好性を査定するための単一施設非盲検無作為化単一期間６ウェイクロスオーバーデザインであった。１日目の朝に、対象を、６つ

の列（ＡＢＦＣＥＤ、ＢＣＡＤＦＥ、ＣＤＢＥＡＦ、ＤＥＣＦＢＡ、ＥＦＤＡＣＢ、およびＦＡＥＢＤＣ）の１つに無作為化し、２人の対象が各列に割り当てられた。各対象は、無作為化の様式で、以下のレジメンを受けた。（表１および２）

表1．パート1のレジメンの説明

【表１】

	製剤[a]	体積	投与の経路
A	化合物AのHME PfR懸濁液製剤1 (参照;甘味料も香味料もなし)	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食
B	化合物AのHME PfR 懸濁液製剤 2	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食
C	化合物AのHME PfR 懸濁液製剤 3	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食
D	化合物AのHME PfR 懸濁液製剤 4	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食
E	化合物AのHME PfR 懸濁液製剤 5	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食
F	化合物AのHME PfR 懸濁液製剤 6	5 mL	経口(すすって吐き出す)、絶食

[a] レジメンAは、25 mg/mLの化合物Aを含有し、甘味料も香味料も含有しなかった。レジメンB～Fは、異なるフレーバー、甘味料レベルおよび同じ量の化合物Aを含有した。

【０２３０】

パートＩで使用された化合物Ａの薬物製品は、再構成用粉末（ＰｆＲ）剤形として製剤化されていた。このＰｆＲ製剤を、本明細書で使用した。

【０２３１】

薬物製品を、チャイルドレジスタントキャップおよび誘導シールライナーを備えたボトルに、３００ｍｇの活性強度（送達するため）として包装する。これを、表２ｂの香味剤および／または甘味料を含有する水または水性希釈剤で２５ｍｇ／ｍＬの活性濃度に再構成し、注射器を用いて投与する。一例では、ボトルに、３６５ｍｇの化合物Ａを過剰充填して、３００ｍｇの化合物Ａの投与送達を再現可能にする（すなわち、１２ｍＬの２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａ濃度）。化合物ＡのＰｆＲの用量の組成を、基本製剤として、以下の表２ａに提供する。表１の製剤Ａは、表２ａの基本製剤と同じであり、表１の製剤Ｂ～Ｆは、表２ａに示される基本製剤、ならびに表２ｂに示される対応する香味剤および／または甘味料を含有する。

【０２３２】

香味剤／甘味料は、下記の表２ｂに記載されるように、水を用いて薬局で調合される。

表2a．化合物Aの再構成用粉末の組成、300mgのボトル

【表２ａ】

成分	機能	公定書 収載の状況	Wt. %	mg / ボトル
化合物A	活性物質	--	10.0	365.9
コポビドン	可溶化剤	USP-NF/Ph.Eur	15.0	548.8
微結晶性セルロース	増量剤	USP-NF/Ph.Eur	31.1	1138.9
マンニトール	増量剤	USP-NF/Ph.Eur	31.1	1138.9
ラウリル硫酸ナトリウム	可溶化剤	USP-NF/Ph.Eur	0.75	27.4
シメチコンGS	消泡剤	製造業者の CoA[1]	7.5	274.4
コロイド状二酸化ケイ素	分散剤	USP-NF/Ph.Eur	4.5	164.6
合計			100	3659.0

[1]シメチコンについてはUSPモノグラフ、アッセイおよび特定についてはUSPに対して試

験した。

表2b．製剤のためのフレーバーおよび甘味料レベルの説明

【表２ｂ】

レジメン	香味料	レベル (%wt/vol)	甘味料	レベル (%wt/vol)
A	なし	0	なし	0
B	なし	0	スクラロース	0.15%
C	イチゴ	0.4%	スクラロース	0.15%
D	イチゴ	0.4%	スクラロース	0.3%
E	バニラ	0.4%	スクラロース	0.3%
F	バニラ	0.4%	スクラロース	0.15%

（実施例３）

パート２　相対バイオアベイラビリティおよび食物の効果

【０２３３】

この研究の目標は、（１）健康な対象において、化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤のものと比較して、化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤の相対バイオアベイラビリティを決定すること；（２）健康な対象において、化合物ＡのＨＭＥ錠剤および化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤のＰＫプロファイルを査定すること；（３）摂食状態の健康な対象において、化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤の単回投与後の化合物ＡのＰＫプロファイルに対する食物の効果を評価すること；ならびに（４）経口投与後の化合物Ａの安全性および耐容性に対する情報を提供することであった。

【０２３４】

パート２は、１２人のボランティアにおいて、ＨＭＥ錠剤参照製剤と比較して、選択された化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤の相対バイオアベイラビリティを評価するための単一施設非盲検無作為化３期間クロスオーバーデザインであった。化合物ＡのＨＭＥ錠剤曝露に対する食物の効果も調査した。期間１において、対象を、化合物Ａの初回投与の前に、３つのレジメンの列（ＧＨＩ、ＨＩＧ、およびＩＧＨ）の１つに無作為化し、４人の対象を各レジメンの列に割り当てた。各研究期間の１日目に、対象は、表２の以下のレジメンを受けた。

表2．パート2で使用した製剤

【表２】

レジメン	製剤	期間1の用量[a]	期間2および3の用量[a]	投与の経路
G	化合物AのHME錠剤製剤（参照）	300 mg (レジメンG1)	100 mg (レジメンG2)	経口、絶食
H	化合物Aの選択されたHME PfR懸濁液製剤	300 mg (レジメンH1)	100 mg (レジメンH2)	経口、絶食
I	化合物AのHME錠剤製剤	300 mg (レジメンI1)	100 mg (レジメンI2)	経口、摂食

[a] 300mgの投与後の期間1で経験した筋骨格AEに起因して、低減された用量の100 mgを、期間2および期間3において投与した。300mgおよび100mgの用量の間を区別するために、期間1レジメンを、G1、H1、およびI1として特定し、期間2/期間3レジメンを、G2、H2、およびI2として特定した。

【０２３５】

化合物Ａの薬物製品を、臨床研究における使用のために、再構成用粉末（ＰｆＲ）剤形として製剤化した。薬物製品を、チャイルドレジスタントキャップおよび誘導シールライナーを備えたガラスボトルに、３００ｍｇ（活性強度、送達するため）として包装した。これを、水で２５ｍｇ／ｍＬの活性濃度に再構成し、注射器を用いて投与する。ボトルに、４３０ｍｇの化合物Ａを過剰充填し、１４ｍＬの水で再構成して、３００ｍｇの化合物

Ａの投与送達を再現可能にする（すなわち、１２ｍＬの２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａ濃度）。１００ｍｇの用量は、３００ｍｇの用量と同じボトルおよび再構成手順を利用した。２５ｍｇ／ｍＬの４ｍＬのアリコートを、１００ｍｇの用量を提供するために利用した。化合物ＡのＰｆＲの用量の組成を、以下の表４に提供する。

表4．香味付けされた化合物Aの再構成用粉末の組成、100mg(H2レジメン)および300mgボトル(レジメンH1)

【表４】

成分	機能	公定書ステータス	Wt. %	100 mg 用量 (mg /ボトル)	300 mg 用量 (mg /ボトル)
化合物 A	活性物	--	9.738	143.24	429.72
コポビドン	可溶化剤	USP-NF/Ph.Eur	14.675	214.86	644.58
微結晶性セルロース	増量剤	USP-NF/Ph.Eur	30.457	445.90	1337.7
マンニトール	増量剤	USP-NF/Ph.Eur	30.457	445.90	1337.7
ラウリル硫酸ナトリウム	可溶化剤	USP-NF/Ph.Eur	0.734	10.73	32.2
シメチコンGS	消泡剤	製造業者のCoA[1]	7.338	107.43	322.3
コロイド状二酸化ケイ素	分散剤	USP-NF/Ph.Eur	4.403	64.47	193.4
スクラロース粉末	甘味料	USP-NF/Ph.Eur	0.587	8.60	25.8
人工イチゴフレーバー	香味料	製造業者COA	1.565	22.93	68.8
合計			100	1464.07	4392.2

[1]100mg用量を、300mgボトルから供給した。25mg/mLへの再構成後、100mg用量について4mLのアリコートを、300 mg用量についての12mL用量の代わりに投与した。

【０２３６】

対象は、スクリーニング来院（－２８日目～－２日目）時に予備的スクリーニング手順を受けて、研究のパート２に対するその適格性を決定した。各期間は、同じ研究デザインに従った。対象は、すべてのレジメンについて、投与前日（－１日目）の朝に、入院した。

【０２３７】

対象は、最低１０時間の一晩絶食後（レジメンＧおよびＨ、絶食状態）の１日目の朝にまたは標準高脂肪朝食の開始３０分後（レジメンＩ、摂食状態）に、化合物Ａの単一用量を受けた。血液試料を、投与前から投与１２０時間後まで、ＰＫ分析のために、規則的な間隔で収集した。レジメンＨ（絶食状態における選択された化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤）の投与後、対象は、個々におよび内密に、味／嗜好性のアンケートに記入した。

【０２３８】

対象は、投与９６時間後まで（５日目）、臨床ユニットに留まった。対象は、最終ＰＫ試料のために、投与１２０時間後に（６日目）、クリニックに戻った。

【０２３９】

各化合物Ａの用量間に最低１４日のウォッシュアウトが存在した。対象の継続的な福祉を確実にするために、最終投与の７～１０日後に追跡の電話を行った。

【０２４０】

（実施例４）

味／嗜好性および薬物動態の査定

【０２４１】

味／嗜好性の結果（パート１およびパート２のレジメンＨのみ）

【０２４２】

味を、９グレードシステムにおいて、嗜好性の特質（匂い、甘み、苦み、フレーバー、口当たりおよび後味）および全体に対して評価した。パート１およびパート２のレジメンＨの各味／嗜好性の特質についての中央（最小－最大）スコアを、表５に要約する。

表5．異なるレジメンで投与された化合物AのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤の評価のための異なる味/嗜好性の特質の中央(最小-最大)スコア:味/嗜好性分析セット(パート1およびパート2のレジメンHのみ)

【表５】

味の特質	試験処置(0.4%の香味料/スクラロース%)						
	レジメンA (NA:NA)	レジメンB (NA/0.15%)	レジメンC (イチゴ/ 0.15%)	レジメンD (イチゴ/ 0.3%)	レジメンE (バニラ/ 0.3%)	レジメンF (バニラ/ 0.15%)	レジメンH (イチゴ/ 0.15%)
	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)	中央スコア (最小-最大)
匂い	5.0 (1 ~ 6)	5.0 (4 ~ 7)	7.0 (3 ~ 8)	7.0 (6 ~ 8)	7.0 (6 ~ 8)	7.0 (3 ~ 9)	7.0 (5 ~ 9)
甘み	4.0 (1 ~ 6)	6.0 (1 ~ 7)	7.0 (4 ~ 8)	7.0 (3 ~ 8)	7.0 (4 ~ 8)	6.0 (3 ~ 9)	7.0 (4 ~ 8)
苦み	4.0 (1 – 7)	5.0 (3 – 7)	5.5 (4 – 7)	5.0 (4 – 8)	5.5 (5 – 7)	5.0 (2 – 7)	4.5 (2 – 8)
フレーバー	3.0 (1 ~ 6)	5.5 (3 ~ 7)	7.0 (3 ~ 8)	6.5 (3 ~ 8)	6.5 (5 ~ 8)	5.5 (3 ~ 8)	6.5 (4 ~ 8)
口当たり/ テクスチャ	3.0 (1 – 7)	4.0 (1 – 7)	6.0 (1 – 8)	5.5 (2 – 8)	6.0 (2 – 8)	5.0 (2 – 8)	6.0 (1 – 8)
後味	3.0 (1 – 6)	4.0 (1 – 7)	6.0 (2 – 8)	7.0 (4 – 8)	7.0 (2 – 8)	5.0 (3 – 7)	4.0 (2 – 8)
全体	3.0 (1 – 6)	5.0 (1 – 7)	7.0 (3 – 8)	6.0 (3 – 8)	6.5 (4 – 8)	5.5 (3 – 8)	7.0 (3 – 8)

【０２４３】

全体的な味／嗜好性評価を、図５において、積み重ね棒グラフで提示する。

【０２４４】

味／嗜好性分析（パート１）

【０２４５】

参照（レジメンＡ）についての中央スコアは、全体的な受容性を含むすべての味の特質について３．０～５．０の範囲であり、対象が、製品に対するやや嫌い（ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｄｉｓｌｉｋｅ）から中立的な見解を有することを示した。甘味料が添加されたら、嗜好性は、４．０～６．０の範囲の中央スコアで改善し、製品に対するほぼ中立的な見解を示した。異なる甘味料レベルと組み合わせた香味料は、５．０～７．０の中央スコアに増加し、中立からやや好き（ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｌｉｋｉｎｇ）の範囲の受容性を示した。

【０２４６】

群分けに基づいて（グレード１～３：嫌い、グレード４～６：中立、グレード７～９：好き）、７人の対象は、全体的な受容性に基づいて、参照製品について嫌いを示した。これは、甘くした製品について２人の対象まで低減され、各香味付けレジメンについて、１人以下の対象になった。「好き」とスコア付けした対象の最も高い割合を有するレジメンは、７人の対象がこの採点を選択するレジメンＣであった。

【０２４７】

化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤への甘味料単独の添加は、参照製品に対して中程度の改善を提供したが、すべての事例において有意ではなかった。香味料を含む化合物Ａ製剤のそれぞれは、苦みを除いて各味の特質について、参照製品に対して、より頑強な改善を提供した。香味付けレジメン間に明確な好ましさがあると思われなかったが、レジメンＦ（バニラ、低スクラロース）は、最小の改善を示す傾向があった。

【０２４８】

苦みを除いて、フリードマンの検定は、全体的な受容性を含む各味の態様について５％の有意性レベルで、統計学的に有意であり、フレーバー／甘味料レベルの少なくとも１つが、他のレジメンに対して、有意に異なる味スコアを有していたことを示した（全体的な受容性、匂い、甘み、フレーバー、口当たり／食感および後味についてｐ≦０．００１、０．０１３、＜０．００１、＜０．００１、０．０２２および０．０３３）。苦みについて、ｐ値は、０．０５よりも大きく（ｐ＝０．６５０）、苦みスコアについてレジメンの

少なくとも２つの間で有意差がなかったことを示唆した。

【０２４９】

すべてのペアワイズ比較について、対差の中央値（median of the paired differences）は正であり、各フレーバー／甘味料の組合せが、甘味料も香味料も有さない参照と比較した場合に、分析された各味の態様についての受容性および全体的な受容性の改善を示したことを示した。

【０２５０】

味／嗜好性についてのウィルコクソンの符号付き順位検定を使用する味／嗜好性評価の統計分析を、表６に提示する。

表6．ウィルコクソンの符号付き順位検定からの味/嗜好性評価結果:味/嗜好性分析セット(パート1)

【表６】

味の特質	試験処置(0.4%の香味料/スクラロース%)									
	レジメンB (NA/ 0.15%)		レジメンC (イチゴ/ 0.15%)		レジメンD (イチゴ/ 0.3%)		レジメンE (バニラ/ 0.3%)		レジメンF (バニラ/ 0.15%)	
	差 (1)	P値 (2)	差 (1)	P値 (2)	差 (1)	P値 (2)	差 (1)	P値 (2)	差 (1)	P値 (2)
匂い	0.5	0.50	3.0	0.031	3.0	0.031	2.5	0.031	3.0	0.19
甘み	2.0	0.094	3.5	0.004	2.0	0.004	3.0	0.002	2.0	0.047
フレーバー	2.0	0.004	3.0	0.002	3.0	0.004	4.0	0.004	3.0	0.016
口当たり/テクスチャ	0.5	0.055	2.0	0.025	2.0	0.008	2.0	0.008	1.5	0.004
後味	3.0	0.037	3.0	0.021	3.0	0.012	3.0	0.006	2.5	0.012
全体	1.0	0.066	2.0	<0.001	3.0	<0.001	3.0	0.002	1.5	0.006

(1) 各対象についての対差の中央値(試験レジメン- レジメンA)

(2) 中央値の差が0に等しいというヌル仮説下のウィルコクソンの符号付き順位検定からのP値

対象は、5mLの化合物AのHME PfR 経口懸濁液、6つの異なる製剤(レジメンA～F=製剤1～6)を味見した。レジメンA=25 mg/mLの化合物A (甘味料/香味料なし)、レジメンB～F=異なるフレーバー、甘味料レベル濃度 (mg/mL)

【０２５１】

一般に、レジメンＡ（香味料もスクラロースもなし）からの最小の改善は、後味を除いて味の態様にわたって、レジメンＢ（０．１５％のスクラロース）について観察され、改善は、香味料を用いるレジメンと等しかった。レジメンＣ（イチゴ香味料および０．１５％のスクラロース）、レジメンＤ（イチゴ香味料および０．３％のスクラロース）、およびレジメンＥ（バニラ香味料および０．３％のスクラロース）はすべて、参照レジメンＡと比較した場合に、レジメンＦ（バニラ香味料および０．１５％のスクラロース）よりも一般的に大きい改善を伴って、味の態様および全体的な受容性にわたって、類似の改善を提供した。レジメンＦは、レジメンにわたって、レジメンＡと比較して、後味の改善が最小であり、甘味の改善は香味付けなしのレジメンＢと共通して最小であった。

【０２５２】

味／嗜好性分析（パート２）

【０２５３】

レジメンＨについての全体的な味プロファイルスコアは、同じフレーバーおよび甘味料（イチゴ／０．１５％）を使用したパート１のレジメンＣについてのものと同等であった。

【０２５４】

味／嗜好性の統計的問題

【０２５５】

フリードマンの検定について、対象は、それらが各レジメンについて数値スコアを有していた場合に、すべてのレジメンの比較内にのみ含まれ得る。対象の一部が、少なくとも１つのレジメンについて味の態様を「ＮＡ」（該当なし）とスコア付けしたので、したがって、それらは含まれず、そのため、含まれる対象の数は、味の態様（分析に含まれる対象の数）について減った：匂い（４）、苦み（４）、甘み（９）、フレーバー（１１）および後味（９）。有意な欠損データを有するレジメンについての結果を解釈する場合、ある程度、注意しなければならない。

【０２５６】

味／嗜好性の結論

【０２５７】

全体的な受容性およびすべての味の態様について、味スコアは、甘味料のスクラロース単独の追加または追加で香味料（イチゴまたはバニラ）を含む化合物ＡのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤について、甘味料および香味料の両方の追加で見られるより大きな改善を伴って、有意に改善した。

【０２５８】

薬物動態の結果および分析（パート２）

【０２５９】

図３（Ａ）～３（Ｄ）および表において、３００ｍｇおよび１００ｍｇの用量レベルで絶食状態における参照ＨＭＥ錠剤としての化合物Ａの投与後、T_{max}は、レジメンＧ１のすべての対象について投与後３．００時間で、レジメンＧ２の対象について投与後２．００～５．００時間の間に達し、３．５時間のT_{max}中央値であった。幾何平均$T_{1/2}$は、それぞれ、３００ｍｇおよび１００ｍｇの用量レベルについて、６７．４時間および７３．５時間であった。化合物Ａが、３００ｍｇおよび１００ｍｇの用量レベルで、ＰｆＲ懸濁液（レジメンＨ１およびＨ２）製剤中で投与された場合、T_{max}中央値は、両方のレジメンについて３．０００時間で生じた。幾何平均$T_{1/2}$の推定は、それぞれ、３００ｍｇおよび１００ｍｇの用量レベルについて、８３．１７７時間および６５．３６３時間で、長かった。

【０２６０】

図４（Ａ）～４（Ｄ）および表７において、３００ｍｇ（レジメンＨ１）および１００ｍｇ（レジメンＨ２）の用量レベルで摂食状態におけるＨＭＥ錠剤としての化合物Ａの投与後、T_{max}中央値は、それぞれ、レジメンＩ１およびＩ２について、６．５時間および５．０であった。幾何平均$T_{1/2}$の推定は、それぞれ、レジメンＩ１およびＩ２について、８５．４時間および６１．７時間で、長かった。C_{max}およびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）についての対象間の変動性は、摂食状態で投与された３００ｍｇ錠剤（レジメンＩ１）について、それぞれ、２６．５％および１１．７％のＣＶで、および摂食状態で投与された１００ｍｇ錠剤（レジメンＩ２）について、それぞれ、２３．４％および２０．７％のＣＶで、低～中程度であった。

表7．錠剤および懸濁液製剤として投与された健康な男性および女性ボランティアへの100mgおよび300mgの化合物Aの単回経口投与後の化合物Aについての幾何平均(幾何CV%)血漿薬物動態パラメーター

【表７】

レジメン	G1	H1	I1	G2	H2	I2
用量レベル(mg)	300 mg	300 mg	300 mg	100 mg	100 mg	100 mg
処置	HME 錠剤	HME PIR 懸濁液	HME 錠剤	HME 錠剤	HME PIR 懸濁液	HME PIR 懸濁液
食事状態	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食	摂食
N	N=4	N=4	N=4	N=7	N=8	N=8
パラメーター(単位)						
T_{max}[z] (時間)	3.0 (3.00-3.00)	3.0 (1.50-4.00)	6.5 (4.00-24.00)	3.5 (2.00-5.00) [n=6]	3.0 (1.50-4.00) [n=7]	5.0 (4.0-24.0)
C_{max} (ng/mL)	2620 (24.3)	2470 (11.7)	2870 (26.5)	1180 (21.6) [n=6]	1110 (22.0) [n=7]	910 (23.4)
C_{max}/D (ng/mL/mg)	8.73 (24.3)	8.24 (11.7)	7.42 (1.91)	11.8 (21.6) [n=6]	11.1 (22.0) [n=7]	9.31 (2.19)
AUC(0-24) (ng.時間/mL)	40200 (26.4)	43100 (18.8)	36900 (11.7)	16400 (14.3) [n=6]	16600 (20.2) [n=7]	15300 (21.4)
AUC(0-24)/D (ng.時間/mL/mg)	134 (26.4)	144 (18.8)	123 (13.0)	164 (14.3) [n=6]	166 (20.2) [n=7]	149 (29.6)
AUC(0-120) (ng.時間/mL)	134000 (29.3)	151000 (18.0)	1470000 (11.6)	53500 (15.2) [n=6]	52400 (22.3) [n=7]	52800 (20.8)
AUC(0-120)/D (ng.時間/mL/mg)	445 (29.3)	503 (18.0)	482 (54.9)	535 (15.2) [n=6]	524 (22.3) [n=7]	514 (100)
AUC(0-last) (ng.時間/mL)	133000 (29.4)	151000 (17.9)	1460000 (11.6)	53500 (15.0) [n=6]	52400 (22.3) [n=7]	52800 (20.7)
AUC(0-last)/D (ng.時間/mL/mg)	445 (29.4)	503 (17.9)	479 (53.6)	535 (15.0) [n=6]	524 (22.3) [n=7]	513 (99.6)
AUC(0-inf) (ng.時間/mL)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
AUC(0-inf)/D (ng.時間/mL/mg)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
$T_{1/2}$ (時間)	67.4 (17.2)	83.2 (22.0)	85.4 (39.2)	73.5 (26.0) [n=6]	65.4 (13.2) [n=6]	60.0 (13.6)

【０２６１】

試料採取スケジュールと比べて長い$T_{1/2}$の結果として、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が外挿された領域が大きく（＞２０％）、そのため、ＡＵＣ（０　ｉｎｆ）は、どの対象についても確実に計算されなかった。

【０２６２】

化合物Ａの平均血漿濃度対時間プロファイルを、それぞれ、図６～９において、ｌｏｇ１０／線形スケールで、レジメン（レジメンＨ１およびＧ２、レジメンＨ２およびＧ２、レジメンＩ１およびＧ１、ならびにレジメンＩ２およびＧ２）について示す。

レジメンＧ１（３００ｍｇのＨＭＥ錠剤、絶食）およびレジメンＧ２（１００ｍｇのＨＭ

Ｅ錠剤、絶食）

【０２６３】

３００ｍｇ（レジメンＧ１）および１００ｍｇ（レジメンＧ２）用量レベルで絶食状態における参照ＨＭＥ錠剤としての健康な男性および女性対象への化合物Ａの単回経口投与後、化合物Ａの定量可能な血漿濃度が、レジメンＧ１について最初の時点（投与後０．５時間）から観察され、レジメンＧ２のすべての対象について、投与前（以前の期間からのキャリーオーバーに起因する）に観察された。対象２００５は、その投与前の値（３６．４ｎｇ／ｍＬ）がその対応するC_{max}値（７２４ｎｇ／ｍＬ）の５％超となったので、レジメンＧ２の要約統計量および統計分析から除外した。化合物Ａの最高血漿濃度（C_{max}）は、レジメンＧ１のすべての対象について投与後３．００時間で、レジメンＧ２ではすべての対象について投与後２．００時間～５．００時間の間に達し、３．５０時間のT_{max}中央値であった。

【０２６４】

C_{max}後、血漿濃度は、レジメンＧ１およびＧ２の両方のすべての対象において、多相的方法で低下し、最後の試料採取時点（投与後１２０時間）まで定量可能なままであった。３００ｍｇの用量レベル（レジメンＧ１）で、$T_{1/2}$は、４人の対象すべてについて確実に計算され、５６．７時間～８２．６時間の間の範囲で、６７．４時間の幾何平均であった。１００ｍｇの用量レベル（レジメンＧ２）で、$T_{1/2}$は、要約統計量に含まれた６人の対象すべてについて確実に計算され、５８．３時間～１１３時間の間の範囲で、７３．５時間の幾何平均であった。

【０２６５】

３００ｍｇの用量レベル（レジメンＧ１）で、C_{max}は、２０４０ｎｇ／ｍＬ～３２４０ｎｇ／ｍＬの範囲で、２６２０ｎｇ／ｍＬ（２４．３％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、１０３０００ｎｇ・時間／ｍＬ～１８３０００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、１３３０００ｎｇ・時間／ｍＬ（２９．４％）の幾何平均（幾何平均ＣＶ％）であった。１００ｍｇの用量レベル（レジメンＧ２）で、C_{max}は、１０１０ｎｇ／ｍＬ～１６７０ｎｇ／ｍＬの範囲で、１１８０ｎｇ／ｍＬ（２１．６％）の幾何平均（幾何平均ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、４４０００ｎｇ・時間／ｍＬ～６６９００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、５３５００ｎｇ・時間／ｍＬ（１５．０％）の幾何平均（幾何平均ＣＶ％）であった。両方のレジメンのすべての対象において、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）は、総面積の＞２０％に相当する曲線の外挿部分に起因して、確実に計算できなかった。

レジメンＨ１（３００ｍｇのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液、絶食）およびレジメンＨ２（１００ｍｇのＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液、絶食）

【０２６６】

３００ｍｇ（レジメンＨ１）および１００ｍｇ（レジメンＨ２）用量レベルで絶食状態におけるＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液としての健康な男性および女性対象への化合物Ａの単回経口投与後、化合物Ａの定量可能な血漿濃度が、レジメンＨ１について最初の時点（投与後０．５時間）から観察され、レジメンＨ２の８人の対象のうち７人について投与前に（以前の期間からのキャリーオーバーに起因する）、残りの対象において投与後０．５時間の最初の時点から定量可能な濃度が、観察された。対象２０１０は、その投与前の値（８６．６ｎｇ／ｍＬ）が対応するC_{max}値（１２００ｎｇ／ｍＬ）の５％超となったので、レジメンＨ２の要約統計量および統計分析から除外した。化合物Ａの最高血漿濃度は、レジメンＨ１およびＨ２のすべての対象について投与後１．５０時間～４．００時間の間に達し、両方のレジメンについて３．００時間のT_{max}中央値であった。

【０２６７】

C_{max}後、血漿濃度は、両方のレジメンのすべての対象において、多相的方法で低下し、最後の試料採取時点（投与後１２０時間）まで定量可能なままであった。３００ｍｇの用量レベル（レジメンＨ１）で、$T_{1/2}$は、４人の対象すべてについて確実に計算され、７１．９時間～１１４時間の間の範囲で、８３．２時間の幾何平均であった。１００

ｍｇの用量レベル（レジメンＨ２）で、$T_{1/2}$は、６人の対象について確実に計算され、５７．３時間～７７．５時間の間の範囲で、６５．４時間の幾何平均であった。末端の傾きが確実に決定できなかった場合、これは、許容されない決定係数の結果（すなわち、R^2＜０．９）であった。

【０２６８】

３００ｍｇの用量レベル（レジメンＨ１）で、C_{max}は、２３００ｎｇ／ｍＬ～２９４０ｎｇ／ｍＬの範囲で、２４７０ｎｇ／ｍＬ（１１．７％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、１２７０００ｎｇ・時間／ｍＬ～１８９０００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、１５１０００ｎｇ・時間／ｍＬ（１７．９％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。１００ｍｇの用量レベル（レジメンＨ２）で、C_{max}は、８８４ｎｇ／ｍＬ～１５８０ｎｇ／ｍＬの範囲で、１１１０ｎｇ／ｍＬ（２２．０％）の幾何平均（幾何平均ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、４２５００ｎｇ・時間／ｍＬ～７２５００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、５２４００ｎｇ・時間／ｍＬ（２２．３％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が確実に計算できなかった場合、これは、総面積の＞２０％に相当する曲線の外挿部分および許容されない決定係数の結果（すなわち、R^2＜０．９）に起因した。

レジメンＩ１（３００ｍｇのＨＭＥ錠剤、摂食）およびレジメンＩ２（１００ｍｇのＨＭＥ錠剤、摂食）

【０２６９】

３００ｍｇ（レジメンＩ１）および１００ｍｇ（レジメンＩ２）用量レベルで摂食状態におけるＨＭＥ錠剤としての健康な男性および女性対象への化合物Ａの単回経口投与後、化合物Ａの定量可能な血漿濃度が、レジメンＩ１について最初の時点（投与後０．５時間）から観察され、レジメンＩ２の８人の対象のうち７人について投与前に（以前の期間からのキャリーオーバーに起因する）、残りの対象において０．５時間から定量可能な濃度が、観察された。化合物Ａの最高血漿濃度は、両方のレジメンについて、投与後４．００時間～２４．００時間に達し、それぞれ、レジメンＩ１およびＩ２について６．５０時間および５．００時間のT_{max}中央値であった。

【０２７０】

C_{max}後、血漿濃度は、両方のレジメンのすべての対象において、多相的方法で低下し、最後の試料採取時点（投与後１２０時間）まで定量可能なままであった。３００ｍｇの用量レベル（レジメンＩ１）で、$T_{1/2}$は、４人の対象のうち３人について確実に計算され、５８．９時間～１２５時間の間の範囲で、８５．４時間の幾何平均であった。１００ｍｇの用量レベル（レジメンＩ２）で、Ｔ１／２は、８人の対象のうち７人について確実に計算され、５１．３時間～７７．２時間の間の範囲で、６１．７時間の幾何平均であった。末端の傾きが確実に決定できなかった場合、これは、許容されない決定係数の結果（すなわち、R^2＜０．９）であった。

【０２７１】

３００ｍｇの用量レベル（レジメンＩ１）で、C_{max}は、１６５０ｎｇ／ｍＬ～２８７０ｎｇ／ｍＬの範囲で、２１７０ｎｇ／ｍＬ（２６．５％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、１２４０００ｎｇ・時間／ｍＬ～１５９０００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、１４３０００ｎｇ・時間／ｍＬ（１１．４％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。１００ｍｇの用量レベル（レジメンＩ２）で、C_{max}は、６６７ｎｇ／ｍＬ～１２５０ｎｇ／ｍＬの範囲で、９１０ｎｇ／ｍＬ（２３．４％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）で、あった。ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）は、３４６００ｎｇ・時間／ｍＬ～６６０００ｎｇ・時間／ｍＬの範囲で、５０４００ｎｇ・時間／ｍＬ（２０．７％）の幾何平均（幾何ＣＶ％）であった。総面積の＞２０％に相当する曲線の外挿部分および許容されない決定係数の結果（すなわち、R^2＜０．９）に起因して、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）は、レジメンＩ２の対象２００８についてのみ確実に計算することができ、５７３００ｎｇ・時間／ｍＬの値であった。

【０２７２】

統計結果

【０２７３】

用量比例性の分析

【０２７４】

用量比例性の評価のためのＰＫパラメーターのＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０　ｌａｓｔ）／Ｄの正式な統計分析からの結果を、表８に提示する。

【０２７５】

一般に、曝露の準比例的な増加が、１００ｍｇ～３００ｍｇの用量レベルで、特にピーク曝露レベル（すなわち、Ｃｍａｘ）について見られ、そのため結論は、組み合わされた両方の用量レベルについてではなく、各用量レベルについて別々に提示される。

表8．用量比例性(GMR　90%　CI)

【表８】

検体	G1 対 G2 HME 錠剤	H1 対 H2 HME PfR 懸濁液	I1 対 I2 HME 錠剤摂食
C_{max} (%)	73.79 (56.43, 96.50)	75.71 (58.59, 97.84)	79.48 (59.42, 106.30)
AUC(0-last) (%)	83.13 (64.45, 107.22)	99.66 (75.60, 131.37)	95.78 (76.99, 119.15)

対象は、絶食（レジメンG1/G2およびレジメンH1/H2)または摂食(レジメンI1/I2)で化合物AのHME製剤を受けた。レジメンGおよびI=錠剤製剤、レジメンH=PfR懸濁液製剤。G1/H1/I1=300mg、G2/H2/I2=100mg。結果は、分散分析モデルを使用して、対数変換用量補正PKパラメーターから得た。別々のモデルを、各製剤についてフィットさせ、固定効果としてフィットさせた用量についての用語を含めた。CI=調整幾何平均（adj geo means）の比についての信頼区間;調整幾何平均（adj geo mean）=モデルから調整された幾何平均;試験/参照についての調整幾何平均の比。

【０２７６】

結果は、３００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤（レジメンＧ１、参照）のＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄによって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、１００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤（レジメンＧ２、参照）についてのものの７３．７９％および８３．１３％であったことを示す。この推定と関連する９０％のＣＩは、Ｃｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）についてそれぞれ、（５６．４３％、９６．５０％）および（６４．４５％、１０７．２２％）であった。

【０２７７】

結果は、３００ｍｇの化合物Ａの選択されたＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤（レジメンＨ１）のＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄによって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、１００ｍｇの化合物Ａの選択されたＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤（レジメンＨ２）についてのものの７５．７１％および９９．６６％であったことを示す。この推定と関連する９０％のＣＩは、Ｃｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄについてそれぞれ、（５８．５９％、９７．８４％）および（７５．６０％、１３１．３７％）であった。

【０２７８】

結果は、３００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤摂食（レジメンＩ１）のＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄによって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、１００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤摂食（レジメンＩ２）の７９．４８％および９５．７８％であったことを示す。この推定と関連する９０％のＣＩは、Ｃｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄについてそれぞれ、（５９．４２％、１０６．３０％）および（７６．９９％、１１９．１５％）であった。

【０２７９】

用量補正分析

【０２８０】
化合物Ａについての相対バイオアベイラビリティおよび食物の効果の評価のためのＰＫパラメーターのＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄの正式な統計分析からの結果を、表９に提示する。
表9．化合物Aについての用量補正血漿薬物動態パラメーター - 相対バイオアベイラビリティの評価: 薬物動態分析サブセット (パート2)
【表９】

	試験		参照					
パラメーターを比較	n	平均 (1)	n	平均 (1)	比% (2)	90% CI (3)	P値 (4)	CVw (5)
H対G Cmax/D (ng/mL/mg)	10	10.3	10	10.7	96.04	(82.97,111.17)	0.64	18.40
AUC(0-last)/D(ng.h/mL/mg)	10	529	10	508	104.07	(94.56,114.54)	0.48	12.00
I対G Cmax/D(ng/mL/mg)	11	8.43	10	10.7	78.80	(68.31, 90.91)	0.010	18.40
AUC(0-last)/D(ng.h/mL/mg)	11	494	10	508	97.25	(88.57,106.79)	0.61	12.00

対象は、絶食 (レジメンG1/G2およびレジメンH1/H2)または摂食(レジメンI1/I2)で化合物AのHME製剤を受けた。レジメンGおよびI=錠剤製剤、レジメンH=PfR懸濁液製剤。G1/H1/I1=300mg、G2/H2/I2=100mg。結果は、分散分析モデルを使用して、対数変換用量補正PKパラメーターから得た。別々のモデルを、各製剤についてフィットさせ、固定効果としてフィットさせた用量についての用語を含めた。(1) 平均=モデルからの調整幾何平均、(2) 試験/参照についての調整幾何平均（adj geo means）の比、(3) CI=調整幾何平均（adj geo means）の比についての信頼区間、(4) 比が100%に等しいヌル仮説を用いる両側検定からのp値、(5) CVw=対象内の変動性
相対バイオアベイラビリティ
【０２８１】
結果は、化合物ＡのＨＭＥ ＰｆＲ懸濁液（レジメンＨ）のＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄによって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤（レジメンＧ）についてのものの９６．０４％および１０４．０７％であったことを示す。９０％のＣＩは、真の尺度が、Ｃｍａｘ／Ｄについて８２．９７％未満または１１１．１７％超である可能性は低く、ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄについて９４．５６％未満または１１４．５４％超である可能性は低いことを示唆する。ピーク曝露における処置間の差も、統計学的に有意でなく（ｐ＝０．６４）、全体曝露についても、統計学的に有意でなかった（ｐ＝０．４８）。
食物の効果
【０２８２】
結果は、化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤摂食（レジメンＩ）のＣｍａｘ／ＤおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄによって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤絶食（レジメンＧ）についてのものの７８．８０％および９７．２５％であったことを示す。９０％のＣＩは、真の尺度が、Ｃｍａｘ／Ｄについて６８．３１％未満または９０．９１％超である可能性は低く、ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）／Ｄについて８８．５７％未満または１０６．７９％超である可能性は低いことを示唆する。ピーク曝露における処置間の差は、統計学的に有意であったが（ｐ＝０．０１０）、全体曝露について、統計学的に有意でなかった（ｐ＝０．６１）。
【０２８３】
用量レベルごとの分析
【０２８４】
３００ｍｇの用量レベル
【０２８５】
３００ｍｇの用量レベルの化合物Ａについての相対バイオアベイラビリティの評価のためのＰＫパラメーターのＣｍａｘおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）の正式な統計分析からの

結果を、表１０に提示する。

表10．化合物Aについての血漿薬物動態パラメーター - 300mg用量レベルの相対バイオアベイラビリティの評価: 薬物動態分析サブセット (パート2)

【表１０】

パラメーターを比較	試験 n	試験 平均 (1)	参照 n	参照 平均 (1)	比% (2)	90% CI (3)	P値 (4)
H1 対 G1 Cmax (ng/mL)	3	2520	4	2620	96.42	(69.87, 133.05)	0.84
AUC(0-last) (ng.h/mL)	3	157000	4	133000	117.52	(86.74, 159.23)	0.35
I1 対 G1 Cmax (ng/mL)	4	2170	4	2620	82.94	(61.56, 111.75)	0.28
AUC(0-last) (ng.h/mL)	4	143000	4	133000	107.3	(81.00, 142.15)	0.65

対象は、絶食 (レジメンG1/G2およびレジメンH1/H2)または摂食(レジメンI1/I2)で化合物AのHME製剤を受けた。レジメンGおよびI=錠剤製剤、レジメンH=PfR懸濁液製剤。G1/H1/I1=300mg、G2/H2/I2=100mg。結果は、分散分析モデルを使用して、対数変換用量補正PKパラメーターから得た。別々のモデルを、各製剤についてフィットさせ、固定効果としてフィットさせた用量についての用語を含めた。(1) 平均=モデルからの調整幾何平均、(2) 試験/参照についての調整幾何平均（adj geo means）の比、(3) CI=調整幾何平均（adj geo means）の比についての信頼区間、(4) 比が100%に等しいヌル仮説を用いる両側検定からのp値

【０２８６】

結果は、３００ｍｇの化合物Ａの選択されたＨＭＥ ＰｆＲ懸濁液製剤（レジメンＨ１）のＣｍａｘおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）によって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、３００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤（レジメンＧ１）についてのものの９６．４２％および１１７．５２％であったことを示す。

【０２８７】

結果は、３００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤摂食（レジメンＩ１）のＣｍａｘおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）によって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、３００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤絶食（レジメンＧ１）についてのものの８２．９４％および１０７．３０％であったことを示す。

【０２８８】

１００ｍｇの用量レベル

【０２８９】

１００ｍｇの用量レベルの化合物Ａについての相対バイオアベイラビリティの評価のためのＰＫパラメーターのＣｍａｘおよびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）の正式な統計分析からの結果を、表１１に提示する。

表11．化合物Aについての血漿薬物動態パラメーター - 100mg用量レベルの相対バイオアベイラビリティの評価: 薬物動態分析サブセット (パート2)

【表１１】

パラメーターを比較	試験 n	試験 平均 (1)	参照 n	参照 平均 (1)	比% (2)	90% CI (3)	P値 (4)	CVw (5)
H2 対 G2 Cmax (ng/mL)	7	1130	6	1190	95.17	(82.56, 109.71)	0.53	10.80
AUC(0-last) (ng.h/mL)	7	54300	6	52000	104.40	(89.14, 122.26)	0.62	12.30
I2 対 G2 Cmax (ng/mL)	7	943	6	1190	79.37	(67.76, 92.96)	0.029	10.80
AUC(0-last) (ng.h/mL)	7	51500	6	52000	99.07	(83.14, 118.06)	0.92	12.30

対象は、絶食 (レジメンG1/G2およびレジメンH1/H2)または摂食(レジメンI1/I2)で化合物AのHME製剤を受けた。レジメンGおよびI=錠剤製剤、レジメンH=PfR懸濁液製

剤。G1/H1/I1=300mg、G2/H2/I2=100mg。結果は、分散分析モデルを使用して、対数変換用量補正PKパラメーターから得た。別々のモデルを、各製剤についてフィットさせ、固定効果としてフィットさせた用量についての用語を含めた。(1) 平均=モデルからの調整幾何平均、(2) 試験/参照についての調整幾何平均（adj geo means）の比、(3) CI=調整幾何平均（adj geo means）の比についての信頼区間、(4) 比が100%に等しいヌル仮説を用いる両側検定からのp値、(5) CVw=対象内の変動性

【０２９０】

結果は、１００ｍｇの化合物Ａの選択されたＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤（レジメンＨ２）のC_{max}およびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）によって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、１００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤（レジメンＧ２、参照）についてのものの平均９５％および１０４％であったことを示す。

【０２９１】

結果は、１００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤摂食（レジメンＩ２）のC_{max}およびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）によって測定される化合物Ａのピークおよび全体曝露が、それぞれのＰＫパラメーターについて、１００ｍｇの化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤絶食（レジメンＧ２）についてのものの平均７９％および９９％であったことを示す。

【０２９２】

薬物動態の結論

【０２９３】

絶食状態における１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量のＨＭＥ錠剤製剤としての化合物Ａの単回経口投与後（レジメンＧ）、化合物Ａの吸収は、類似し、それぞれ、３．５０時間および３．００時間のT_{max}中央値であった。

【０２９４】

化合物Ａの排出は、レジメンＧの１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量レベルについて、長く、それぞれ、７３．５時間および６７．４時間の幾何平均$T_{1/2}$であった。

【０２９５】

曝露（C_{max}およびＡＵＣ（０－ｌａｓｔ））と関連する対象間の変動性は、両方の用量レベル（レジメンＧ）について、低～中程度で、１５．０％～２９．４％の範囲であった。

【０２９６】

１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量でＰｆＲ懸濁液（試験）製剤（レジメンＨ）として投与された場合、化合物Ａの吸収は、類似し、両方のレジメンについて、３．００時間のT_{max}中央値であった。

【０２９７】

化合物Ａの排出は、レジメンＨの１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量レベルについて、長く、それぞれ、６５．４時間および８３．２時間の幾何平均$T_{1/2}$であった。

【０２９８】

１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量レベルで摂食状態においてＨＭＥ錠剤製剤として投与された場合（レジメンＩ）、化合物ＡについてのT_{max}中央値は、絶食状態において投与された場合よりも遅く生じ、それぞれ、５．００時間および６．５０時間のT_{max}中央値であった。

【０２９９】

レジメンＩの１００ｍｇおよび３００ｍｇの用量レベルについて、化合物Ａの排出は長く、それぞれ、６１．７時間および８５．４時間の幾何平均$T_{1/2}$であった。

【０３００】

一般に、曝露の準比例的な増加は、１００ｍｇ～３００ｍｇの用量レベルで、特にピーク曝露レベルについて見られた。そのため、用量レベル間の曝露の比例的増加は、レジメンＧ、Ｈ、およびＩのそれぞれについて結論付けることができなかった。

【０３０１】

３００ｍｇの用量レベルで、化合物Ａのピークおよび全体的曝露レベルはどちらも、絶食状態において、化合物Ａの選択されたＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤および化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤両方の間で類似したが（懸濁液製剤レベルは、それぞれ、錠剤製剤についてのものの９６．４２％および１１７．５２％であった）、結果は、少数の対象に起因して、注意して考察しなければならない。

【０３０２】

３００ｍｇの用量レベルで、化合物Ａのピークおよび全体的曝露レベルはどちらも、絶食状態と比較して、摂食状態においても化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤の間で類似し（摂食レベルは、それぞれ、絶食レベルについてのものの８２．９４％および１０７．３０％であった）、再び、結果は、少数の対象に起因して、注意して処理しなければならない。

【０３０３】

１００ｍｇの用量レベルで、化合物Ａのピークおよび全体的曝露レベルはどちらも、絶食状態において化合物Ａの選択されたＨＭＥ　ＰｆＲ懸濁液製剤および化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤の両方の間で類似した（懸濁液製剤レベルは、錠剤製剤についてのものの９５．１７％および１０４．４０％であった）。

【０３０４】

１００ｍｇの用量レベルで、化合物Ａのピーク曝露レベルは、絶食状態と比較して、摂食状態において化合物ＡのＨＭＥ錠剤製剤について有意に低かった（摂食レベルは、絶食レベルについてのものの７９．３７％であった）一方で、全体的曝露レベルは、２つの錠剤製剤の間で類似した（摂食レベルは、絶食レベルについてのものの９９．０７％であった）。

（実施例４）

化合物Ａの再構成用粉末（ＰｆＲ）のプロトタイプバッチの安定性

【０３０５】

化合物ＡのＰｆＲのプロトタイプバッチの安定性は、これまでに３か月間収集したデータを用いて、研究中であった。この研究は、初期臨床試験バッチの安定性をサポートし、少なくとも提案された臨床試験（ＱＳＣ２０５１４０）の持続期間継続した。

【０３０６】

プロトタイプバッチを、スクラロースおよびイチゴ香味料の含有を除いて、同じプロセスを使用して製造した。これを、２オンスのＰＥＴボトルに、および２オンスの琥珀色ガラスボトルにも包装した。ボトルサイズは、１ｏｚのガラスボトルおける計画の臨床包装と比較した場合に、最悪の場合（すなわち、最も保護が少ない包装および最大のヘッドスペース）を考慮する。プロトタイプ用の化合物Ａ活性物質充填は、臨床試験材料のために計画された４３０ｍｇ（３００ｍｇを送達するため）に対して６００ｍｇであり、安定性の視点から「最悪の場合」の状態を表すとも考えられる。

（実施例５）

雄カニクイザルへの投与後の化合物Ａの薬物動態

【０３０７】

この研究の目的は、雄カンボジアカニクイザルへの経口投与後の錠剤および複数回用量製剤における化合物Ａの薬物動態を調査するための血漿試料を提供することであった（表１２．１～１２．５）。

表12.1.　群1の製剤:化合物A錠剤の組成、100mg
(フィルムコーティングHME錠剤)

【表１２．１－１】

成分	機能	公定書 収載の状況	mg / 錠剤
化合物A	活性物質	--	100.00
コポビドン	可溶化剤	USP-NF/Ph.Eur	150.00
微結晶性セルロース	増量剤	USP-NF/Ph.Eur	318.75
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	USP-NF/Ph.Eur	50.00
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	USP-NF/Ph.Eur	3.125
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	USP-NF/Ph.Eur	3.125
部分合計			625.00
Opadry® Red 03F45081	フィルムコーティング	供給業者	7.0
Opadry® Yellow 03F42240	フィルムコーティング	供給業者	14.0

【表１２．１－２】

純水(d)	溶媒	USP-NF/Ph.Eur	q.s
	合計		646.00

(a) コーティング後の理論重量増加は、4.2 %である。
(b) コーティング後の理論重量増加は、3.3 %である。
(c) コーティング後の合計理論重量増加は、3.4 %である。
(d)フィルムコーティングの乾燥の間に除去される。
q.s 十分量。

表12.2. 群3の製剤:ポロキサマーを含有する小児懸濁液製剤の組成、100mg

【表１２．２】

成分	機能	組成%	mg / 用量
化合物A	活性物質	20%	100.0
コポビドン	可溶化剤	30%	150.0
NaCMC	増量剤	1.00%	5.0
マンニトール (Partek 100)	増量剤	40.00%	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	3.00%	15.0
ポロキサマー 407 Micro	滑沢剤	1.00%	5.0
Nusil MED-342	消泡剤	5.00%	25.0
合計		100%	500.00 mg

表12.3. 群2および4の製剤: 〉100ミクロンの粒子径を有するより大きいHME粒子径を利用する製剤3および製剤4のための75～150ミクロン範囲のHMEを有する小児懸濁液の組成、100mg

【表１２．３】

成分	機能	組成%	mg/用量
化合物A	活性物質	20%	100.00
コポビドン	可溶化剤	30%	150.00
微結晶性セルロース (PH102)	増量剤	20.75%	103.75
マンニトール (Partek 100)	増量剤	20.75%	103.75
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	3.00%	15.00
ラウリル硫酸ナトリウム	滑沢剤	0.50%	2.50
Nusil MED-342	消泡剤	5.00%	25.00
合計		100.00%	500.0 mg

表12.4. 群5の製剤: 50 mg/mL～25 mg/mLの化合物Aから希釈された群2からの希釈リード小児懸濁液の組成、100mg

【表１２．４－１】

成分	機能	組成%	mg/用量
化合物A	活性物質	10%	100.00
コポビドン	可溶化剤	15%	150.00
微結晶性セルロース (PH102)	増量剤	31.13%	313.30
マンニトール (Partek 100)	増量剤	31.13%	313.30

【表１２．４－２】

コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	4.50%	45.00
ラウリル硫酸ナトリウム	滑沢剤	0.75%	7.50
Nusil MED-342	消泡剤	7.5%	75.00
合計		100.00%	1004.1

表12.5. 群6の製剤:群5の製剤に対する低減されたNusilを有する小児懸濁液5の組成、100mg

【表１２．５】

成分	機能	組成%	mg/用量
化合物A	活性物質	10%	100.00
コポビドン	可溶化剤	15%	150.00
微結晶性セルロース (PH102)	増量剤	32.75%	327.50
マンニトール (Partek 100)	増量剤	32.75%	327.50
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	4.25%	42.50
ラウリル硫酸ナトリウム	滑沢剤	0.75%	7.50
Nusil MED-342	消泡剤	3.0%	45.00
合計		100.00%	1000.0 mg

【０３０８】

群２～６についての最終製剤を、逆浸透脱イオン化（ＲＯＤＩ）水に希釈して、群２～４について５０ｍｇ／ｍＬ、ならびに群５および６について２５ｍｇ／ｍＬの標的濃度での経口投与のための白色の粘性懸濁液を生成した。

【０３０９】

粘度を減少させるために、群２～６についての経口投与製剤を、投与の３０分以内に調製した。投与製剤試料（上、中、および下の３つの１セット、それぞれ０．５ｍＬ）を、用量投与前に各投与製剤から収集した。投与製剤試料を、分析のための輸送まで、－２０℃で貯蔵した。ＤＦ懸濁液が均質になり、ＤＦ試料が採取されたら（通常、ＤＦ調製の開始後の１０～１５分の間）、投与注射器の充填を行った。すべてのＤＦは、ＤＦ調製の開始後の２５分～３０分の間にゲル化を開始した。

【０３１０】
合計で７頭の雄非ナイーブカンボジアカニクイザル（６＋１スペア）を、コロニーから選択した。すべての動物は、投与時に、およそ２．５～３．５ｋｇであった。すべての動物は、投与前に一晩絶食し、食物を、各試験品の投与後、４時間後に戻した。最終研究デザインを、表１３に提示する。
表13．動物試験の研究デザイン
【表１３－１】

群	セッション	雄の数 B *	試験品	用量レベル (mg/動物)	投与濃度 (mg/mL)	投与体積 (mL/動物)	TA投与経路	投与後の洗い流し (mL)
1	1	6	化合物A	100mg (API)	NA	NA	PO (tablet)	10
2	2		化合物AのHME[A]	100mg (API)	50	2	PO	10

【表１３－２】

3	3		化合物A HME[A]	100mg (API)	50	2	PO	10
4	4		化合物A HME[A]	100mg (API)	50	2	PO	10
5	5		化合物A HME[A]	100mg (API)	25	4	PO	10
6	6		化合物A HME[A]	100mg (API)	25	4	PO	10

【０３１１】
各動物を、試験品の投与の１時間前に、６ｕｇ／ｋｇ ＩＭのペンタガストリン（０．０５ｍＬ／ｋｇで０．１２ｍｇ／ｍＬ）で事前処置した。群１について、各動物は、タブレットガンにより錠剤を、続いて、嚥下を容易にするために、注射器により１０ｍＬの水を受けた。残りの群について、各動物は、ＰＯ投与製剤を、続いて、経口強制投与によって１０ｍＬの水を受けた。送達される各投与の量は、１００ｍｇ／動物であった。６回の投与セッションの間に少なくとも７日のウォッシュアウト期間があった。すべての投与は、強制投与チューブが投与後に引き抜かれた直後に逆流（１～２ｍＬの白い泡状の液体）があった動物６００１を除いて、インシデントなく、完了した。
【０３１２】
すべての血液試料（それぞれ０．２５ｍＬ、Ｋ２ＥＤＴＡ抗凝固剤）を、大腿静脈穿刺によって収集した。群１～６について、血液試料を、投与前、経口投与後０．５、１、２、４、６、８、１２、２４、３６、４８、および７２時間で、各動物から収集した。すべての全血試料を、収集直後に湿った氷上に置いて、２２００×ｇ、４℃で１０分間、遠心分離して、収集の３０分以内に血漿を分離した。得られた血漿を、クライオ管に移し、分析のための輸送前にすぐにドライアイス上に置いて公称で－８０℃で貯蔵した（ＲＧＡ２）。
【０３１３】
用量投与および体重のデータを、表１４の表に提示する。投与後、および各試料収集時点で、動物を、任意の臨床的に関連する異常について観察し、すべての動物は、各観察時

に、正常であるようにみえた。

表14．100mg/動物の化合物AのPO投与後のNHPにおける平均PKパラメーター

【表１４－１】

群	$T_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{last} (ng.時間/mL)	AUC_{INF} (ng.時間/mL)	AUC_{INF}/D (時間.kg/mL/mg)	AUC % 外挿(%)
群1	17.0	4.33	16600	474.0	472000	509000	14700	6.8
SD	6.17	1.51	1970	40.1	56400	80800	2640	5.4
群2	14.8	5.33	10500	295	335000	351000	9930	4.4
SD	2.59	3.27	2030	58.5	68700	72500	2200	1.5

【表１４－２】

群3	17.6	4.33	8020	237	244000	261000	7710	7.3
SD	4.23	1.97	2430	77.0	54300	51500	1510	3.7
群4	16.8	10.7	6810	194	285000	311000	8860	8.4
SD	2.96	6.89	2810	84.8	88400	94300	2940	3.4
群5	17.6	4.00	20200	615	551000	596000	18300	7.5
SD	4.64	1.26	3340	88.1	44800	53400	2280	4.4
群6	17.0	5.33	12300	377	395000	417000	12900	5.8
SD	2.80	1.03	2380	72.9	50800	56400	1490	2.3

【０３１４】

化合物Ａは、すべての投与後、すべての投与後血漿試料中で検出可能であった。これは、群２、３、および４について、投与前試料においても検出可能であったが、群１、５、および６について、そうではなかった。

【０３１５】

ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアを使用する非コンパートメントＰＫ分析（ＮＣＡ）を、関連するＰＫパラメーター（C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、ＡＵＣなど）を用いて行った。群５（希釈された活性物質で２５ｍｇ／ｍＬの活性物質（diluted Active at 25 mg/mL active）および増加した固体：ＭＣＣ／マンニトール／ＳＬＳ／ＨＭＥ／Ｎｕｓｉｌ／ＣＳＤ懸濁液）および群６（より低いＮｕｓｉｌ：ＭＣＣ／マンニトール／ＳＬＳ／ＨＭＥ／Ｎｕｓｉｌ／ＣＳＤ懸濁液を有する２５ｍｇ／ｍＬの活性物質の群５の製剤）が、群１（臨床フィルムコーティングＨＭＥ錠剤）と類似の曝露プロファイルを生じたように見える。

【０３１６】

錠剤または可変用量製剤中の化合物Ａは、十分に耐容性を示した。化合物Ａの最も高い曝露は、群５、続いて群１、６、および２において観察され、これらは、群３および４におけるものよりも一見すると高い。

【０３１７】

使用中の安定性

【０３１８】

化合物ＡのＰｆＲ薬物製品を、水で再構成し、注射器によって投与する。ホットメルト押出において使用されるコポビドンの性質に起因して、製剤粘度は増加し、その結果、製品は、再構成の３０分以内に、供給された注射器を使用して投与しなければならない。容器および注射器の組合せは、患者のラベル表示の指示に従って化合物ＡのＰｆＲを再構成

し、次いで、５ｍＬまたは１２ｍＬのアリコートのいずれかを抜き取り、分散させることによって、適格に使用された。ＨＰＬＣにより、１２５ｍｇ用量についてのアッセイは、理論の１０１．８±３．９％で確認され、３００ｍｇ用量についてのアッセイは、理論の９７．８±２．２％で確認された。再構成された溶液の安定性を研究した。アッセイは、２０分の時点で測定され、時間ゼロの２％以内の結果を確認した。材料は、３０分で、依然として注射可能であった。

（実施例６）

例示的な製剤

表15．製剤例5.1

【表１５－１】

構成成分	Wt%

【表１５－２】

化合物AおよびコポビドンのHME固体分散体（重量で2:3）	50
MCC (PH102)	20.75
マンニトール	20.75
Kolliphor 188/407 micro	1.0
CSD	3.0
Nusil MED-342	5.0

表16．調製および試験された製剤の例

【表１６】

ブレンド構成成分	NHP PK 研究製剤			
	群5の製剤	群6の製剤 A3	群3および4の製剤D1およびD2	群2の製剤A
	wt%			
40:60 の化合物A :PVP-VA HME	25.00%	25.00%	50.00%	50.00%
MCC (PH102)	31.10%	33.50%	--	20.75%
マンニトール (Partek 100)	31.10%	33.50%	40.00%	20.75%
SLS	0.75%	0.75%	--	0.50%
CSD	4.50%	4.25%	3.00%	3.00%
Nusil MED-342	7.50%	3.00%	5.00%	5.00%
NaCMC	--	--	1.00%	--
ポロキサマー Micro 407	--	--	1.00%	--

（実施例７）

例示的な製剤

【０３１９】

ＰｆＲにおける製剤ＤＯＥは、製剤因子として、異なる濃度のＳＬＳ［０．２５～０．７５％］、Ｎｕｓｉｌ［１～７．５％］、およびＣＳＤ［１～４．５％］の多変量相互作用を査定した。測定されたアウトプットは、２５ｍｇ／ｍＬの活性物質の再構成された懸濁液に対してであった。以下の特質を測定した：懸濁液の流動性、発泡、ボトル壁への付着、注射可能性、密度および用量回収。これらの製剤を、表１７に提供する。

表17．例示的なDOE製剤

【表１７】

ブレンド構成成分	DoE製剤									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	WT%									
40:60の化合物A: PVP-VA HME	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%
MCC (PH102)	31.38%	33.75%	36.38%	32.88%	33.13%	31.13%	34.38%	36.13%	34.63%	31.13%
マンニトール (Partek 100)	31.38%	33.75%	36.38%	32.88%	33.13%	31.13%	34.38%	36.13%	34.63%	31.13%
SLS	0.25%	0.50%	0.25%	0.75%	0.25%	0.75%	0.75%	0.75%	0.25%	0.75%
CSD	4.50%	2.75%	1.00%	1.00%	1.00%	4.50%	4.50%	1.00%	4.50%	4.50%
Nusil MED-342	7.50%	4.25%	1.00%	7.50%	7.50%	7.50%	1.00%	1.00%	1.00%	7.50%

【０３２０】

ＤＯＥ研究結果を、表１８～２０に提供する。

表18．25mg A/mLでの再構成後のDoE製剤の流動、発泡、および付着の性質のランク付け

【表１８－１】

ID	流動 (1-3)	発泡 (1-3)	付着 (1-3)	注射可能*
1	1	1	2	＞30分
2	1	2	2	＞30分
3	1	2	2	＞30分
4	1	1	2	＞30分
5	1	1	2	＞30分
6	1	1	1-2	＞30分
7	1	2	2	＞30分
8	2	2-3	1-2	＞30分

【表１８－２】

9	1	2	1-2	＞30分
10	1	2	2	＞30分

*最高で〈 15分、〈 30分、〉 30分注射可能
*1 - 粘性なし、泡なし、または側面に付着した凝集物なし。
*2 - わずかにより粘性であるが、依然として流動可能、一部は凝集、またはわずかに泡状 (泡の最上層、体積の1/2未満。
*3 - 高粘性(依然として流動可能)、実質的な凝集物の付着、体積の50%超の実質的な泡。

表19. 25mg A/mLでの再構成後のDoE製剤からの再構成された製剤の用量回収の結果

【表１９】

ID	用量回収 1* (%)	用量回収 2 (%)	用量回収 3 (%)	平均	% RSD
1	NA	106	106	106	0.0
2	NA	108	104	106	2.8
3	NA	109	106	108	2.1
4	NA	111	110	111	0.7
5	101	81	107	104	4.2
6	112	119	109	113	5.1
7	110	106	104	107	3.1
8	110	96	104	103	7.0
9	106	103	106	105	1.7
10	109	107	102	106	3.6

* １２５ｍｇ Ａ［５ｍＬ、２５ｍｇ Ａ/ｍＬ］は、３００ｍｇＡ［１２ｍＬ］調製物から送達された。用量回収は標的に基づいており、投与された懸濁液の実際の重量に対して補正されていない。

表２０．２５ｍｇ Ａ/ｍＬでの再構成後のＤｏＥ製剤の密度測定

【表２０】

ID	測定された密度 反復 1	測定された密度 反復 2	測定された密度 反復 3	平均	% RSD
1	1.12	1.14	1.08	1.11	0.03
2	1.12	1.10	1.10	1.11	0.01
3	1.11	1.08	1.08	1.09	0.02
4	1.12	1.08	1.10	1.10	0.02
5	1.12	1.10	1.08	1.10	0.02
6	1.13	1.12	1.10	1.12	0.02
7	1.13	1.11	1.12	1.12	0.01
8	1.17	1.13	1.10	1.13	0.04
9	1.10	1.11	1.08	1.10	0.02
10	1.10	1.10	1.10	1.10	0.00

【０３２１】

試験されたすべての製剤は、最高で３０分間、注射可能であった。

【０３２２】

密度は、平均で１．１ｇ／ｍＬであり、ＳＬＳ含有量ならびにＳＬＳおよびＮｕｓｉｌ

の間の相互作用因子は、測定された密度に対して統計学的に有意な影響を有していた。

【０３２３】

一部の事例では、正確な投与を達成するために、密度を考慮して懸濁液のレシピおよび濃度を調整することが重要であり得る。表１７で査定されたデザイン空間内で、密度は、製剤パラメーターによってほとんど影響を受けず、１．１ｇ／ｍＬの密度を考慮する懸濁液のレシピへの調整を、このデザイン空間内で、正確な投与のために適用することができた。

（実施例８）

例示的な懸濁液製剤

発泡に対するシメチコン含有量の影響：

【０３２４】

シメチコンレベルを、下記の粉末製剤において、１％、２％および５％ｗｔ／ｗｔで試験した。製剤を水で再構成して、５０ｍｇ／ｍＬの活性懸濁液にした。発泡を、再構成された懸濁液において、外観的に査定した。５％のシメチコンで、有意な発泡は観察されず、２％のシメチコンで、低い発泡が観察され、１％のシメチコンで、有意な発泡が観察された。この研究のために使用した製剤を、表２１に提供する。

表21．ブレンドA1～A3の製剤

【表２１－１】

構成成分	ブレンドA1 (wt%)	ブレンドA2 (wt%)	ブレンドA3 (wt%)

【表２１－２】

化合物A*	50.00%	50.00%	50.00%
MCC (PH102)	20.75%	22.25%	22.75%
マンニトール	20.75%	22.25%	22.75%
SLS	0.50%	0.50%	0.50%
CSD	3.00%	3.00%	3.00%
Nusil MED-342	5.00%	2.00%	1.00%

*化合物Aは、化合物A:PVP-VAの40:60のＨＭＥ固体分散体を指す。

【０３２５】

ＨＭＥ粒子径の影響の評価－懸濁液ブレンドＡ１における性能、シンク溶解。

【０３２６】

懸濁液を、３つの異なるＨＭＥの粒子径範囲を用いて調製した。粉末の物理的性質および視覚的な懸濁液の性質を査定した。すべての懸濁液を、再構成し、Ｔｙｐｏｅ　ＩＩ溶解によって試験し、０．５％のＳＬＳ（ｗ／ｖ）を含む９００ｍＬの体積の０．１ＮのＨＣｌを使用して、３７℃で、１５分間で完全に溶解した。研究のために使用された粒子径の要約および製剤を、表２２および２３に提供する。

表22．ＨＭＥ粒子径の比較

【表２２】

HME 粒子径	タップ/ バルク密度	安息角	懸濁液の均質性の視覚的評価
A. 未改変出発材料	0.39 g/mL 0.50 g/mL	45°	製剤AおよびBについての懸濁液の均質性の視覚的な外観に差はない。 懸濁液Cの粘度に潜在的にわずかな差 。
B. HME 粒子 < 100um	0.42 g/mL 0.55 g/mL	NA	
C. HME 粒子 > 50um	0.40 g/mL 0.55 g/mL	NA	

表２３．ＨＭＥ粒子径の効果のためのブレンドＡ１の基本製剤

【表２３】

構成成分	wt%
化合物 A	50.00%
MCC (PH102)	20.75%
マンニトール	20.75%
SLS	0.50%
CSD	3.00%
Nusil MED-342	5.00%

【０３２７】

製剤スクリーニング－懸濁液ブレンド製剤および最適化。好適なコロイドの性質を有する懸濁液は、表２４に示されるように、５０ｍｇ／ｍＬで、水で再構成された場合に調製することができる。ブレンドＡ～ブレンドＤは、ブレンド中で使用される構成成分において異なる。これらの相違は以下の通りである：ブレンドＡ－ＭＣＣおよびＳＬＳ；ブレンドＢ－ＭＣＣおよびポロキサマー；ブレンドＣ－ＮａＣＭＣおよびＳＬＳ；ならびにブレンドＤ－ＮａＣＭＣおよびポロキサマー。

表２４．製剤の最適化研究において使用されたさまざまなブレンド製剤。

【表２４】

構成成分	ブレンドA	ブレンドB	ブレンドC1	ブレンドC2	ブレンドC3
化合物A	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
MCC (PH102)	20.75%	20.50%	--	--	--
マンニトール	20.75%	20.50%	31.50%	36.50%	40.50%
SLS	0.50%	--	0.50%	0.50%	0.50%
CSD	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Nusil MED-342	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
ポロキサマー Micro 407	--	1.00%	--	--	--
NaCMC	--	--	10.00%	5.00%	1.00%

（実施例９）

製剤の注射可能性の査定

【０３２８】

製剤を、水と混合し、振とうすることによって、５０ｍｇ／ｍＬで調製した。製剤を、１０ｍＬの経口注射器に抜き取り、容易、困難、および注射可能でないのスケールを使用して評価した。表２５は、さまざまなブレンドを使用する注射可能性の査定の結果を提供する。表２６は、この研究のために使用したブレンド製剤を提供する。

【０３２９】
注射可能性の定性的評価
【０３３０】
容易－注射器に容易に抜き取ることができ、気泡を注射器から容易に除去することができ、体積を正確に調整することができる。懸濁液は、容易に分注される。
【０３３１】
困難－注射器に抜き取ることができるが、複数回の試行、かなりの力を必要とし得るか、または抜き取りスピードに依存し得る。気泡は困難であるが、正確な体積を分注することは不可能ではない。懸濁液は、分注することができる。
【０３３２】
注射可能ではない－高い粘度または凝集塊に起因して注射器に抜き取ることができず、注射器に抜き取られると、気泡を、体積の正確な調整を施行することができない。懸濁液は、相当の力なしでは、分注可能ではないことがある。

表25．経時的なさまざまな化合物Aブレンドの注射可能性の査定(0分～60分)
【表２５－１】

製剤	T_0	30分	45分	60分
A [MCC, SLS]	容易	容易	注射可能ではない	

【表２５－２】

B [MCC, ポロキサマー]		容易		注射可能ではない
C3 [NaCMC, SLS]		容易	困難	注射可能ではない
D1 [NaCMC, ポロキサマー]		容易		注射可能ではない

表26．注射可能性の研究において使用されたさまざまなブレンド製剤
【表２６】

構成成分	ブレンドA	ブレンドB	ブレンドC1	ブレンドC3	ブレンドD1
化合物A	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
MCC (PH102)	20.75%	20.50%	--	--	--
マンニトール	20.75%	20.50%	31.50%	40.50%	40.00%
SLS	0.50%	--	0.50%	0.50%	--
CSD	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Nusil MED-342	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
ポロキサマー Micro 407	--	1.00%	--	--	1.00%
NaCMC	--	--	10.00%	1.00%	1.00%

（実施例１０）
製剤の使用中の安定性
【０３３３】
薬物製品が、再構成後であったが、抜き取るおよび分注する前に安定であることを確認

するために、使用中の研究を実施した。発泡または抜き取りの容易さに対するゲル化の任意の効果が、より大きい体積で最大化されるので、１２ｍＬの用量を、この実験についての「最悪の場合」とみなした。データは、少なくとも５分間、再構成されたＰｆＲの安定性を示し、薬物製品の特徴が、したがって、意図される使用のために適正であることを実証する。

【０３３４】

化合物ＡのＰｆＲの合計で１２のボトルを、それらを、注射器に用量を抜き取る前に５分間休ませたことを除いて、患者指示（patient instruction）に従って再構成した。試料のそれぞれについて、再構成された懸濁液の外観、ｐＨ、分注した懸濁液の重量および注射可能性の容易さを測定した。結果は、化合物ＡのＰｆＲが、再構成後に少なくとも５分間安定であることを示す。

【０３３５】

加えて、通常の使用の間に起こり得る変動を修正する場合の再構成手順の頑強性を特徴付けるために、実験を行った。評価されるパラメーターは、振とう時間に対する変動、および再構成のために使用される水の温度を含んでいた。

【０３３６】

これらの研究からの結果は、水温（５℃～４０℃）、および振とう時間（推奨時間の５０％～２００％）に対する製剤の頑強性を示した。

（実施例１１）

例示的な製剤のＰｆＲ調製の最適化

【０３３７】

以下の因子を試験した：

【０３３８】

水の種類：脱イオン水対水道水

【０３３９】

水温：冷水（５℃）対温水（３８℃）

【０３４０】

水添加の速度：遅い添加対ボーラス添加

【０３４１】

水添加後および混合する前の保持時間

【０３４２】

振とう持続期間および激しさ

（実施例１２）

製剤の長期安定性

【０３４３】

２５℃／６０％のＲＨで６か月のデータおよび４０℃／７５％のＲＨで６か月のデータが、ＰＥＴおよびガラスボトル中のＰｆＲについて利用可能である。２５℃／６０％のＲＨで３か月のデータおよび４０℃／７５％のＲＨで３か月のデータが、ガラスボトル中のＰｆＲについて利用可能である。

【０３４４】

試験された特質は、外観（固体および再構成）、アッセイ、関連物質、再構成された懸濁液のｐＨ、再構成時間および注射可能性、エナンチオマー含有量、溶解および水分含量の微生物限度、ならびにＸＲＰＤによる物理的形態の確認を含んでいた。代表的な安定性研究では、新たな分解物は、いずれの条件でも検出されなかった。加えて、すべての試験結果は、試験された製品の品質の特質についての規定の許容基準を満たした。

（実施例１３）

例示的な製剤およびＰＫ研究

【０３４５】

水性懸濁液製剤中の化合物Ａのアモルファス固体分散体を、雄ＣＤ－１マウスに経口強制投与により投与して、化合物Ａの血漿曝露を評価した。有機溶媒（ＰＥＧ４００）に溶

解された化合物Ａ結晶原薬の薬物動態（ＰＫ）を使用して、この研究における比較対照群としても含まれる、溶液製剤を生成した。マウス血漿中の化合物Ａの濃度を、適格なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ方法を用いて定量した。

【０３４６】

研究デザイン

【０３４７】

各経口投与群は、３匹の雄ＣＤ－１マウスからなっていた。投与時に、動物は、０．０２９７～０．０３７６ｋｇの間の体重であった。動物は、この研究において、経口投与前に絶食させなかった。対応する投与ビヒクル中の化合物Ａ原薬を、ＣＤ－１マウスに、ポリプロピレン強制投与チューブを使用して、経口経路によって投与した。一連の血液試料を、投与後０．２５、０．５０、１、４、８および２４時間に収集した。一連の血液試料を、投与後０．２５、０．５０、１、４、８時間に、尾静脈からまたは別の承認された方法で収集した。最後の血液収集は、投与後２４時間に、心穿刺により収集した。

【０３４８】

血液試料を、生存中研究プロトコール（in-life study protocol）に従ってK_2ＥＤＴＡ管に収集し、すぐに湿った氷上に置き、次いで、血漿調製のために、３５００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。すべての血漿試料を、９６ウェルストリップ管ラックに置き、血漿の分析まで、冷凍庫で貯蔵した。

最後の血液収集の直後に、脳組織を、各動物について収集した。

各組織を、事前に秤量した管に収集し、組織試料の重量を決定した。試料を、急速凍結し、試料の処理および分析前に－７０℃で貯蔵するまで、ドライアイス上で保った。表２７は、マウスにおける化合物Ａの経口投与のための研究デザイン、およびマウスＰＫパラメーターの要約を提供する。

表27．群1～4についての化合物Aによる単回経口投与マウスPK(雄CD1マウス、CRL)(元のプロトコールはn=4であった;CRLによる誤差、n=3投与)、ならびに平均T_{max}（時間)、平均C_{max}（ng/ml)、および平均AUC_{last}（時間・ng/ml)

【表２７】

群	N*	試験品	真の用量 (mg/kg)	投与濃度 (mg/mL)	投与体積 (mL/kg)	平均 T_{max} (時間)	平均 C_{max} (ng/ml)	平均 AUC_{last} (時間×ng/ml)
1	3	化合物A API	50	10	5	8	18,300	299,520
2	3	25%化合物A:75%のHPMCAS SDD	50	10	5	5.33	11,960	188,243
3	3	40%化合物A:60%のHPMCAS SDD	50	10	5	4	15,833	254,145
4	3	40%化合物A:60%のPVPVA HME	50	10	5	6.67	21,110	347,554

* 動物は、この研究で絶食させなかった; PK試料について一連の採血

API=医薬品有効成分; PEG=ポリエチレングリコール; HPMC=ヒドロキシプロピルメチルセルロース;PVP= ポリビニルピロリドン; SDD=噴霧乾燥分散液;HME=ホットメルト押出

【０３４９】

薬物動態研究

【０３５０】

非コンパートメント薬物動態（ＮＣＡ）分析を、Ｐｈｏｅｎｉｘ Ｐｌａｔｆｏｒｍ（バージョン８．３．１またはそれよりも先、Ｃｅｒｔａｒａ Ｉｎｃ．、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ、ＮＪ ０８５４０）中のＷｉｎＮｏｎｌｉｎモジュールを使用して、血漿濃度データに対して行った。計算を、薬物動態分析における名目上の試料採取時間を使用して行っ

た。すべての薬物動態パラメーターおよび要約統計量を、小数点第２位まで報告されるＴｍａｘを除いて、３桁の有効数字まで報告する。

【０３５１】

Ｃｍａｘ：観察ピーク血液／血漿濃度

【０３５２】

Ｔｍａｘ：観察ピーク血液／血漿濃度に達するまでの時間

【０３５３】

ｋｅｌ：対数血漿濃度対時間曲線の見かけの終末相における、選択された時点の線形回帰分析によって決定される消失速度定数（報告しない）

【０３５４】

ｔ１／２：ｌｎ（２）／ｋｅｌとして計算される見かけの終末半減期

【０３５５】

ＭＲＴ：薬物分子が身体中に存在する平均時間

【０３５６】

ＡＵＣ０－ｌａｓｔ：線形台形法によって計算される、血漿濃度対０から最後の定量可能な濃度までの時間曲線下面積

【０３５７】

ＡＵＣ０－ｉｎｆ：ＡＵＣ０－ｌａｓｔ＋Ｃｌａｓｔ／ｋｅｌとして計算される、血漿濃度対０時間から無限大までの時間曲線下面積

【０３５８】

水性懸濁液ビヒクル中のいくつかのアモルファス化合物Ａ固体分散体の経口投与後の化合物Ａの薬物動態パラメーターを、表２８に要約する。雄ＣＤ－１マウスにおける化合物Ａの経口吸収は、それほど迅速ではなかく、投与後４～８時間の範囲の平均Ｔｍａｘであった。血漿終末消失半減期（ｔ１／２）は、４つの処置群の間で類似し、９．５４～１２．７時間の範囲であった。血漿Ｃｍａｘは、処置群１～４について、それぞれ、１８．３±１．５１、１２．０±２．７７、１５．８±１．６３および２１．１±１．３８μｇ／ｍＬであった。血漿ＡＵＣ０－ｌａｓｔは、群１～４について、それぞれ、３００±２４．７、１８８±４４．４、２５４±２５．０、および３４８±１６．７時間・μｇ／ｍＬであった。

表28. 雄CD-1マウスにおける50 mg/kgの単一用量の経口投与後のDAY101の平均血漿PK(平均±SD、n=3)

【表２８】

投与群	群1	群2	群3	群4
試験品	DAY101 API	25%のAPI:75%のHPMCAS, SDD	40%のAPI:60%のHPMCAS, SDD	40%のAPI:60%のPVPVA, HME
投与ビヒクル	100%のPEG400	DI水	DI水	水中の0.5%のメチルセルロース(w/v)
PKパラメーター				
C_{max} (μg/mL)	18.3 ± 1.51	12.0 ± 2.77	15.8 ± 1.63	21.1 ± 1.38
T_{max} (時間)	8.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31	4.00 ± 0.00	6.67 ± 2.31
$t_{1/2}$ (時間)	12.7 ± 2.30	12.2 ± 6.46	9.54 ± 0.327	10.9 ± 2.06
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•時間/mL)	300 ± 24.7	188 ± 44.4	254 ± 25.0	348 ± 16.7
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•時間/mL)	407 ± 20.4	253 ± 61.0	309 ± 32.8	446 ± 48.0
MRT_{last} (時間)	9.42 ± 0.573	8.87 ± 1.28	8.51 ± 0.15	9.01 ± 0.480

【０３５９】

５０ｍｇ／ｋｇで水性懸濁液製剤中で投与された３つの化合物Ａアモルファス固体分散

体のうち、最も高い血漿曝露（C_{max}およびAUC_{0-last}）は、群４の原薬を使用して達成され（４０％のＡＰＩ：６０％のＰＶＰＶＡ、ＨＭＥ）、これは、群１の溶液製剤（１００％のＡＰＩ、ＰＥＧ４００）の比較対照よりも高かった。最も低い血漿曝露は、群２の固体分散体（２５％のＡＰＩ：７５％のＨＰＭＣＡＳ、ＳＤＤ）で観察された。群間の全体曝露の差は、２倍未満である。

（実施例１４）

化合物Ａを使用する処置についての処置スケジュール、組み入れおよび除外基準。

【０３６０】

これは、ＲＡＦが変化した再発もしくは進行性ＬＧＧまたは進行固形腫瘍を有する小児および若年成人患者における化合物Ａ単剤療法の安全性および有効性を査定する多施設非盲検フェーズ２研究である。

【０３６１】

研究は、３つのアームを含む。アーム１：活性化ＢＲＡＦ変化を有するＬＧＧを有する患者のための化合物Ａ処置。アーム２：アーム１への登録の完了後および化合物Ａの規制当局の承認前に、活性化ＲＡＦ変化を有するＬＧＧを有する患者のための化合物Ａ処置。アーム３：活性化ＲＡＦ融合を有する進行固形腫瘍を有する患者のための化合物Ａ処置。

【０３６２】

化合物Ａ（錠剤または液体製剤で利用可能）を、疾患進行または許容されない毒性の非存在下、４２０ｍｇ／m^2（６００ｍｇを超えない）の用量で、経口で、毎週１回（２８日サイクルの１、８、１５、および２２日目）、投与する。患者は、２６サイクルの計画された期間、処置され、その後、患者は、化合物Ａを継続するか、または任意のポイントで、ドラッグホリデイ中断期間に入ることを選ぶことができる。

【０３６３】

臨床評価を、サイクル（Ｃ）１の（Ｄ）１および１５日目、Ｃ２～２６のＤ１、次いで、研究の終了（ＥＯＳ）まで３回のサイクルごとに実施する。放射線医学的な評価を、アーム１および２についてＥＯＳまで３サイクルごとに、ならびにアーム３について、１２か月間は２サイクルごと、次いで、ＥＯＳまで３サイクルごとに実施する。疾患進行のＸ線検査の証拠を有する患者は、それらが継続的な処置から臨床利益を得られている場合、化合物Ａによる処置を継続することが可能であり得る。アーム１の６０人の査定可能な患者の計画試料サイズは、両側０．０５レベルでの検定に基づいて、化合物Ａの真の基礎ＯＲＲが４０％であると仮定すると、２１％のヌル全奏効率（ＯＲＲ）を拒絶する８８％の検出力を提供する。６０人のうち少なくとも２０人（０．３３）の結果が、統計学的に有意である。

【０３６４】

組み入れ基準は以下を含み得る：（ａ）初期診断または再発のいずれかで組織病理学的に検証されたＲＡＦ変化ＬＧＧ（アーム１／２）または進行固形腫瘍（アーム３）を有する、年齢が６か月～２５歳（図２に定義された基準による）；（ｂ）少なくとも１ラインの全身前治療およびＸ線検査の進行の確定した証拠；（ｃ）査定可能および／または測定可能な疾患（処置の開始の２８日以内に行われるイメージング）：アーム１（ＬＧＧ）：Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｉｎ Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（ＲＡＮＯ）基準によって定義される少なくとも１つの測定可能な病変；アーム２（ＬＧＧ拡張）：ＲＡＮＯ基準によって定義される査定可能（一次元で測定可能な病変、明確に定義されない縁（margin）を有する塊、または１０ｍｍ未満の最大垂直直径を有する病変のいずれか）および／または測定可能な疾患；ならびにアーム３（進行固形腫瘍）：Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１によって定義される少なくとも１つの測定可能な病変；（ｄ）少なくとも５０のＫａｒｎｏｆｓｋｙ（年齢≧１６歳）またはＬａｎｓｋｙ（年齢＜１６歳）パフォーマンススコア；（ｅ）任意の以前の外科手術および以前の抗がん化学療法の急性毒性効果からの完全な回復、ならびに定義されたウォッシュアウト期間を受けている；（ｆ）以前の抗がん療法からの慢性毒性が安定化していなければならない；（ｇ）利用

可能なアーカイブ腫瘍組織試料または新鮮な生検；ならびに／あるいは（ｈ）適切な臓器機能。

【０３６５】

除外基準は以下を含み得る：（ａ）ヒストン変異、ＩＤＨ１／２変異、ＦＧＦＲ変異または融合、ＭＹＢＬ変化、ＮＦ１体細胞または生殖細胞変異を含む、分子活性を活性化することが追加で以前に公知であるか、またはそれが予想される；（ｂ）Ｘ線検査で再発またはＸ線検査で進行性疾患なしの臨床進行の症状；（ｃ）神経線維腫症１型の既知のまたは疑われる診断；（ｄ）安全なプロトコール参加を妨げる可能性がある、研究中の原発性悪性腫瘍以外の任意の主要疾患の病歴；（ｅ）中心性漿液性網膜症もしくは網膜静脈閉塞症、またはいずれかについてのリスク因子と考えられるベースラインで存在する眼疾患；（ｆ）Ｃ１Ｄ１前１４日以内の大手術；（ｇ）臨床的に有意な活動性心血管疾患；（ｈ）任意の他の治験処置研究に登録されている；（ｉ）活動性の全身の細菌、ウイルス、または真菌感染症；（ｊ）悪心および嘔吐≧米国国立がん研究所有害事象共通用語規準ｖ５．０のグレード２、補給を必要とする吸収不良、または化合物Ａの適切な吸収を不可能にする重大な腸もしくは胃の切除；（ｋ）適切な処置にもかかわらず神経学的な不安定さ；（ｌ）強いＣＹＰ２Ｃ８阻害剤または誘導剤（許容されるとして特定されたもの以外）による現在の処置。ＣＹＰ２Ｃ８の基質である医薬は許容されるが、注意して使用しなければならない；（ｍ）妊娠または授乳中；（ｎ）感受性ＣＹＰ３Ａ４基質（ホルモン避妊薬を含む）による現在の処置。ＣＹＰ３Ａ４の基質である医薬は許容されるが、注意して使用されなければならない；ならびに／あるいは（ｏ）ＢＣＲＰ基質による現在の処置。ＢＣＲＰの基質である医薬は許容されるが、注意して使用されなければならない。

【０３６６】

アーム１の目標は、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）公知の活性化ＢＲＡＦ変化を有する再発性または進行性ＬＧＧを有する患者におけるトボラフェニブの有効性を査定する；（ｂ）ＬＧＧを有する患者におけるトボラフェニブの安全性および耐容性を評価する；（ｃ）有効性および安全性を含む、ＰＫおよび薬物効果の間の関係を決定する；（ｄ）ＱＴ間隔およびＥＣＧパラメーターに対するトボラフェニブの効果を査定する；（ｅ）処置する治験責任医師の応答評価に基づいてＯＲＲを評価する；（ｆ）ＩＲＣによって決定されるＲＡＰＮＯ－ＬＧＧ基準に基づいてＯＲＲを評価する；（ｇ）ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ基準に基づいてＩＲＣによって、ならびにＲＡＮＯ基準に基づいて治験責任医師によって決定されるＰＦＳの持続期間を査定する；（ｈ）ＩＲＣ（ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ）、および治験責任医師（ＲＡＮＯのみ）によって決定されるＤＯＲを査定する；（ｉ）ＩＲＣ（ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ）および治験責任医師（ＲＡＮＯのみ）によって決定されるＴＴＲを査定する：（ｊ）ＩＲＣ（ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ）および治験責任医師（ＲＡＮＯのみ）によって決定される臨床有用率を査定する；（ｋ）ＢＣＶＡアウトカムの変化を査定する；ならびに／または（ｌ）以前の地域の研究室のＢＲＡＦ分子プロファイリングと、査定している中央のＢＲＡＦ変化アッセイとの一致を査定する。

【０３６７】

アーム１のエンドポイントは、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）ＲＡＮＯ基準に従ってＩＲＣによって決定されるＯＲＲ；（ｂ）ＡＥおよび検査の異常の種類、頻度、および重症度；（ｃ）トボラフェニブのＰＫプロファイル；（ｄ）ベースラインからの変化（Δ）ＱＴｃＦ；ΔＰＲ；ΔＱＲＳ；ΔＨＲ；ＥＣＧ波形形態；（ｅ）ＲＡＮＯ基準によるＯＲＲ；（ｆ）ＲＡＰＮＯ－ＬＧＧ基準によるＯＲＲ；（ｇ）処置された患者におけるトボラフェニブの開始後の進行または死亡までの時間；（ｈ）ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ基準による確認された応答を有する患者における応答の長さ；（ｉ）ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ基準による最初の応答までの時間；（ｊ）トボラフェニブの開始後、１２か月またはそれよりも長く持続するＣＲ、ＰＲ、またはＳＤのＢＯＲを有する患者の割合；（ｋ）各眼についてのＢＣＶＡのベースラインからの変化（ｌｏｇＭＡＲとして変換）、ならびに／あるいは（ｌ）アーカイブ組織から得られた細胞の分子分析。

【０３６８】

アーム２の目標は、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）ＬＧＧを有する患者におけるトボラフェニブの安全性および耐容性を評価する；（ｂ）ＩＲＣおよび治験責任医師（ＲＡＮＯのみ）によって決定されるＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ－ＬＧＧ基準により、ＯＲＲを決定する、ならびに（ｃ）アーム１について記載されたようにして、ＰＦＳ、ＤＯＲ、ＴＴＲ、臨床有用率、ＰＫおよび薬物効果の間の関係、ならびにＱＴ間隔およびＥＣＧパラメーターに対するトボラフェニブの効果を査定する。

【０３６９】

アーム２のエンドポイントは、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）ＡＥおよび検査の異常の種類、頻度、および重症度；（ｂ）ＲＡＮＯおよびＲＡＰＮＯ－ＬＧＧ基準によるＯＲＲ；ならびに／または（ｃ）アーム１について記載される通り。

【０３７０】

アーム３の目標は、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）ＲＡＦ融合を活性化することが公知かまたはそれが予想されるものを有する再発性または進行性の進行固形腫瘍を有する患者におけるトボラフェニブの予備的有効性を査定する；（ｂ）進行固形腫瘍を有する小児患者におけるトボラフェニブの安全性および耐容性を評価する；（ｃ）ＰＫおよび薬物効果の間の関係、ならびにＱＴ間隔およびＥＣＧパラメーターに対するトボラフェニブの効果を査定する；（ｄ）治験責任医師の評価に基づいてＯＲＲを決定する；（ｅ）ＰＦＳ、ＤＯＲ、ＴＴＲ、および臨床有用率を査定する；ならびに／あるいは（ｆ）以前の地域の研究室のＲＡＦ分子プロファイリングと、査定している中央のＲＡＦ変化アッセイとの一致を査定する。

【０３７１】

アーム３のエンドポイントは、以下の１つまたは複数を含み得る：（ａ）ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従ってＩＲＣによって決定されるＯＲＲ；（ｂ）ＡＥおよび検査の異常の種類、頻度、および重症度；（ｃ）アーム１について記載される通り；（ｄ）ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従って治験責任医師によって評価されるＯＲＲ；（ｅ）アーカイブ組織から得られた細胞の分子分析。

【０３７２】

ＡＥ、有害事象；ＢＣＶＡ、最良矯正視力；ＢＯＲ、最良総合効果；ＣＲ、完全奏効；ＤＯＲ、奏効持続期間；ＥＣＧ、心電図；ＨＲ、心拍数；ＩＲＣ、独立画像判定委員会（independent radiology review committee）；ＬＧＧ、低悪性度神経膠腫；ＯＲＲ、全奏効率、ＰＦＳ、無増悪生存期間；ＰＫ、薬物動態；ＰＲ、部分奏効；ＱＴｃＦ、Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａの式による心拍数について補正されたＱＴ間隔；ＲＡＮＯ、神経腫瘍学における応答評価（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｉｎ Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）；ＲＡＰＮＯ、小児神経腫瘍学における応答評価（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｉｎ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）；ＲＥＣＩＳＴ、固形腫瘍効果判定基準（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ）；ＳＤ、安定疾患；ＴＴＲ、応答までの時間。

（実施例１５）

例示的な製剤

【０３７３】

開示される化合物Ａの粉末製剤の例示的な単位用量組成物を、下記の表２９Ａに示す。表２９Ａの例示的な製剤を、水中で再構成し、例えば、約２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａを含有する液体懸濁液を得た。

表29A. 例示的な粉末製剤

【表２９Ａ】

	300 mg ボトル		薬学的機能
	ボトルあたりの mg	% w/w	
化合物A	429.72	9.784	活性物質
コポビドン (Kollidon VA 64)	644.57	14.675	物理的安定性/可溶化剤
微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	1337.73	30.457	増量剤
マンニトール	1337.73	30.457	増量剤
ラウリル硫酸ナトリウム	32.24	0.734	可溶化剤
シメチコン (Liveo Q7-2243 LVA)	96.67	2.201	消泡剤
マルトデキストリン (Maltrin QD M500)	225.63	5.137	シメチコンのための担体
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil 200)	193.39	4.403	流動促進剤
スクラロース粉末	25.78	0.587	甘味料
人工イチゴフレーバー	68.74	1.565	香味料
合計	**4392.2**	**100**	

【０３７４】

開示される化合物Ａの粉末製剤の単位用量組成物を、下記の表２９Ｂおよび２９Ｃに示す。表２９Ｂおよび表２９Ｃの製剤を、水中で再構成して、例えば、約２５ｍｇ／ｍＬの化合物Ａを含有する液体懸濁液を得ることができる。

【０３７５】

表29B. 例示的な粉末製剤

【表２９Ｂ－１】

	F-29B-1	F-29B-2	F-29B-3	F-29B-3	F-29B-3
構成成分	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w

【表２９Ｂ－２】

化合物A	5-15	5-15	5-15	5-15	5-15
コポビドン (Kollidon VA 64)	5-20	5-10	10-20	5-15	15-20
微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	25-35	25-30	20-30	20-35	15-30
マンニトール	25-35	25-30	20-30	20-25	25-35
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-1.0	0.5-0.75	0.5-0.6	0.1-1.0	0.2-0.8
シメチコン (Liveo Q7-2243 LVA)	0.5-2.0	1.0-2.0	0.5-1.0	0.25-0.75	0.5-1.0
マルトデキストリン (Maltrin QD M500)	2.0-8.0	5.0-8.0	3.0-5.0	2.0-5.0	2.0-3.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil 200)	1.0-5.0	1.0-3.0	2.0-3.0	2.0-5.0	2.5-3.5
スクラロース粉末	0.1-1.0	0.5-1.0	0.25-0.50	0.75-1.0	0.25-0.75
人工イチゴフレーバー	0.5-1.5	0.5-1.0	0.25-1.0	0.1-0.5	0.75-1.5

表２９Ｃ．例示的な粉末製剤

【表２９Ｃ－１】

F-29C-1 構成成分 **(% w/w)**	**F-29C-2** 構成成分 **(% w/w)**	**F-29C-3** 構成成分 **(% w/w)**	**F-29C-4** 構成成分 **(% w/w)**	**F-29C-5** 構成成分 **(% w/w)**
化合物A (5-15)	化合物A (5-15)	化合物A (5-15)	化合物A (5-15)	化合物A (5-15)
ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (10-20)	ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (10-20)	ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (10-20)	ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (10-20)	ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (10-20)
カルボキシメチルセルロースナトリウム (25-35)	微結晶性セルロース (25-35)	微結晶性セルロース (25-35)	微結晶性セルロース (25-35)	カルボキシメチルセルロースナトリウム (25-35)
マンニトール (25-35)	マンニトール (25-35)	マンニトール (25-35)	カルボキシメチルセルロースナトリウム (25-35)	マンニトール (25-35)
ラウリル硫酸ナトリウム (0.5-1.0)	ドデシル硫酸ナトリウム (0.5-1.0)	ラウリル硫酸ナトリウム (0.5-1.0)	ラウリル硫酸ナトリウム (0.5-1.0)	ポロキサマー (0.5-4.0)
シメチコン (0.5-2.0)	シメチコン (0.5-2.0)	シメチコン (0.5-2.0)	シメチコン (0.5-2.0)	シメチコン (0.5-2.0)
マルトデキストリン (2.0-8.0)	マルトデキストリン (2.0-8.0)	ポリデキストロース (2.0-8.0)	マルトデキストリン (2.0-8.0)	マルトデキストリン (2.0-8.0)

【表２９Ｃ－２】

コロイド状二酸化ケイ素 (1.0-5.0)	二酸化ケイ素 (1.0-5.0)	二酸化ケイ素 (1.0-5.0)	二酸化ケイ素 (1.0-5.0)	コロイド状二酸化ケイ素 (1.0-5.0)
スクラロース粉末 (0.1-1.0)	スクラロース粉末 (0.1-1.0)	サッカリン (0.1-1.0)	スクラロース粉末 (0.1-1.0)	スクラロース粉末 (0.1-1.0)
イチゴフレーバー (0.5-1.5)	イチゴフレーバー (0.5-1.5)	バニラフレーバー (0.5-1.5)	サクランボフレーバー (0.5-1.5)	サクランボフレーバー (0.5-1.5)

（実施例１６）

例示的な処置スケジュール

【０３７６】

有害反応のための例示的な投薬量低減を、表３０（錠剤）および表３１（液体製剤／経口懸濁液用粉末）に提供する。

表30　有害反応のための例示的な投薬量低減

(錠剤)

【表３０】

BSA (m^2)	第1の用量低減 (mg)	第2の用量低減 (mg)
0.3	経口懸濁液(表31を参照されたい)	
0.4		
0.5		
0.6		
0.7		
0.8		
0.9-1.0	300 (3 x 100 mg)	200 (2 x 100 mg)
1.1-1.2	400 (4 x 100 mg)	300 (3 x 100 mg)
1.3-≥1.9	500 (5 x 100 mg)	400 (4 x 100 mg)

表31　有害反応のための例示的な投薬量低減

(液体製剤/経口懸濁液用粉末)

【表３１】

BSA (m^2)	第1の用量低減 (mg)	第2の用量低減 (mg)
0.3	4	3
0.4	5	4
0.5	7	5
0.6	8	6
0.7-0.8	10	8
0.9	12	10
1.0	14	11
1.1	15	12
1.2	17	13
1.3	18	15
1.4-≥1.9	20	16

有害反応のための例示的な投薬量改変は表３２にある。

表32　有害反応のための例示的な投薬量改変

【表３２】

ADRの重症度[a]	用量改変
皮膚毒性*[警告および使用上の注意(5.1)を参照されたい]*	
• グレード3または4	改善まで控える。 低減された用量で再開する。
光過敏性*[警告および使用上の注意(5.2)を参照されたい]*	
• 不耐性のグレード2	改善まで控える。 低減された用量で再開する。
ADR *[有害反応(6.1)を参照されたい]*	
• 不耐性のグレード2	改善まで控える。 低減された用量で再開する。
• グレード3	
• グレード4	改善まで控える。 低減された用量で再開する。 中止を考える。

[a] 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI CTCAE)バージョン5.0.

（実施例１６）

例示的な投与方法

【０３７７】

化合物Ａの粉末製剤を、水で再構成し、得られた懸濁液を、経口で、または投与用注射器を備えた経鼻もしくは胃栄養チューブにより経腸で投与する。

【０３７８】

初回の化合物Ａの用量を調製する前に、使用のための指示を参照する。

【０３７９】

混和および投与のさらなる例を、図１０および１１に示す。

【０３８０】

（実施例１８）

懸濁液安定性

【０３８１】

化合物Ａの再構成のための再構成粉末の懸濁液安定性（または注射可能性）を、再構成後に試料を反復期間中（for iterative lengths of time）、放置することによって行った。これは、ある期間の後に「ゲル化」するＰｆＲ製剤の傾向に起因して、再構成された製剤がどのくらいの期間で、もはや正しく使用できなくなるかを決定するために行った。

【０３８２】

試料用量を試料ボトルから抜き取ることができなくなると、その時点で、失敗となる。

【０３８３】

本明細書に開示される製剤の懸濁液安定性を、１０分、１５分および２０分で試験した。

【図面】

【図１－１】

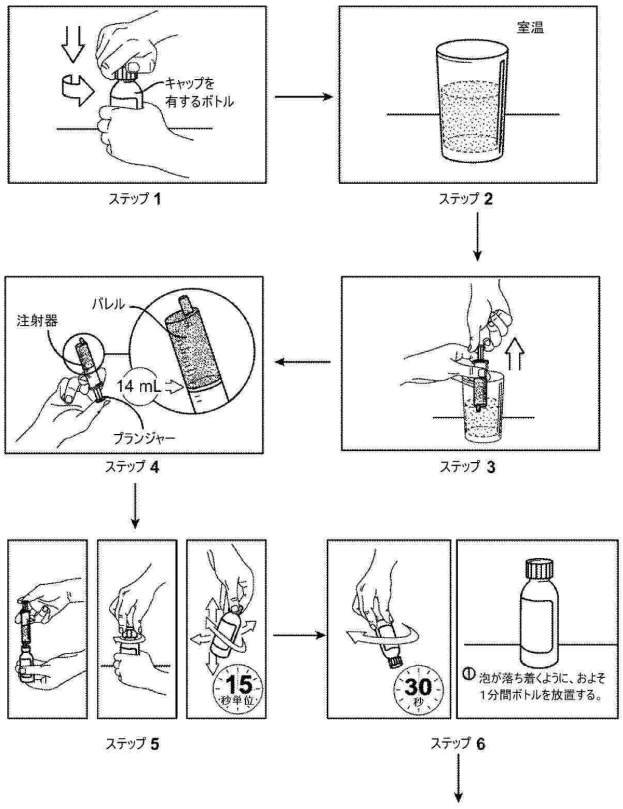


FIG. 1

【図１－２】

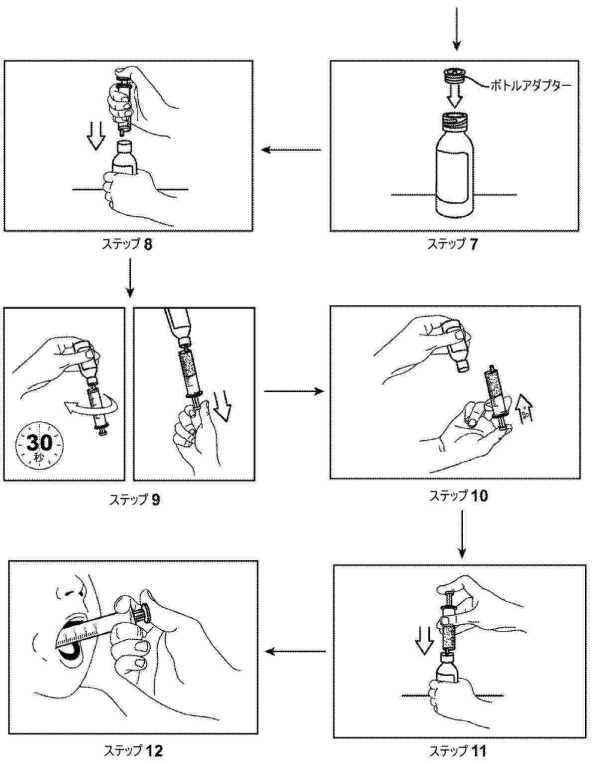


FIG. 1（続き）

【図２】

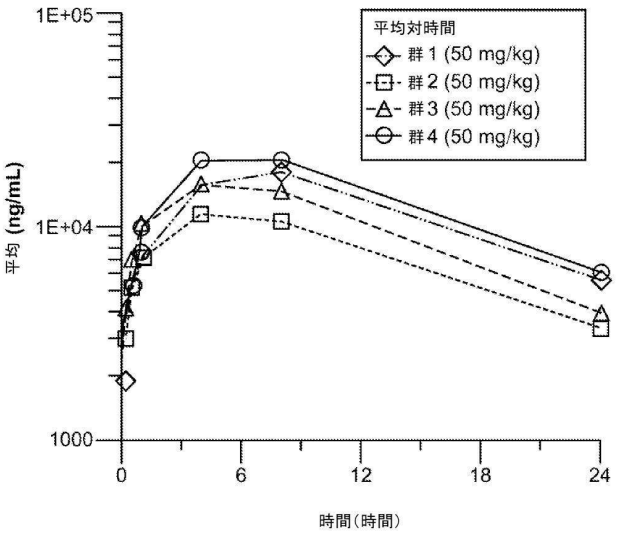


FIG. 2

【図３】

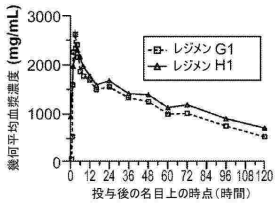


FIG. 3A

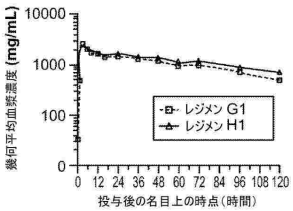


FIG. 3B

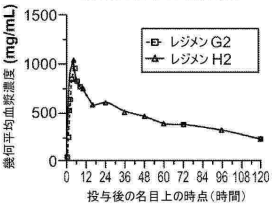


FIG. 3C

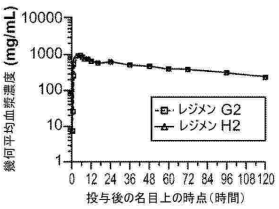


FIG. 3D

【図４】

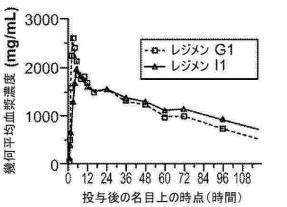


FIG. 4A

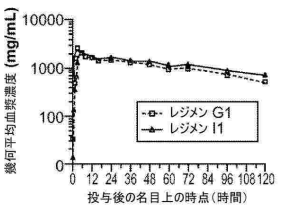


FIG. 4B

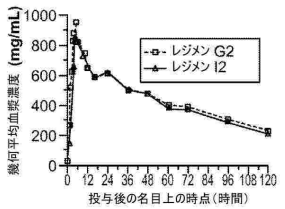


FIG. 4C

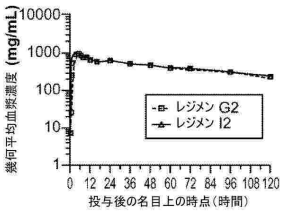


FIG. 4D

【図５】

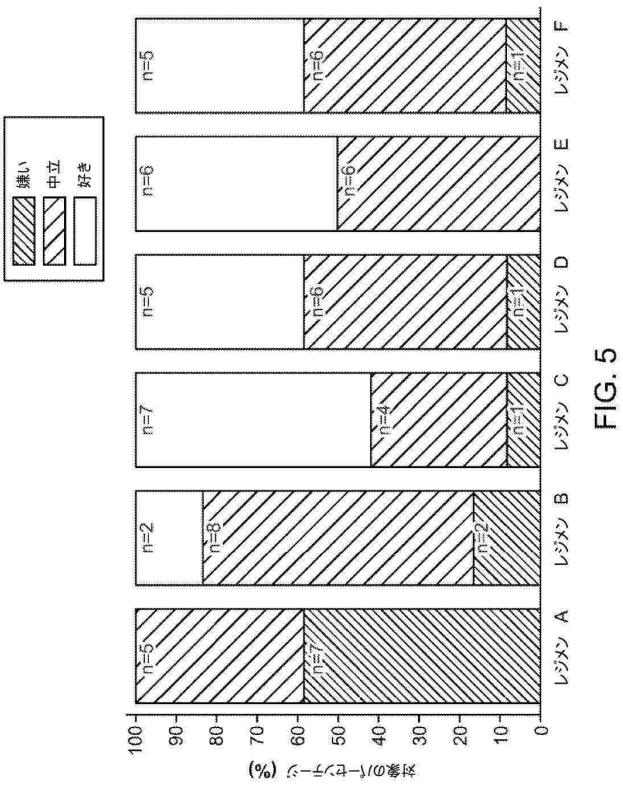


FIG. 5

【図６】

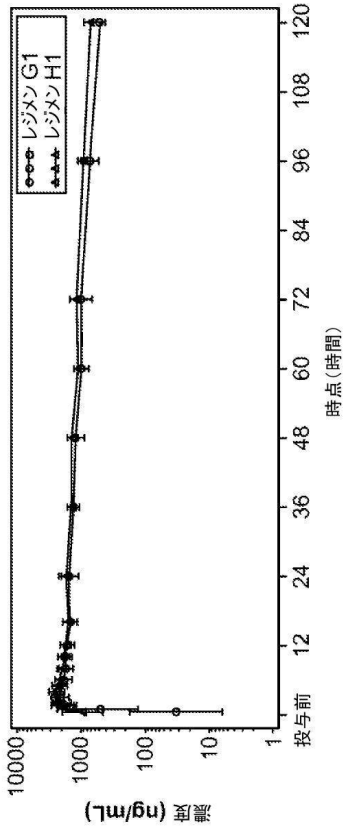


FIG. 6

【図７】

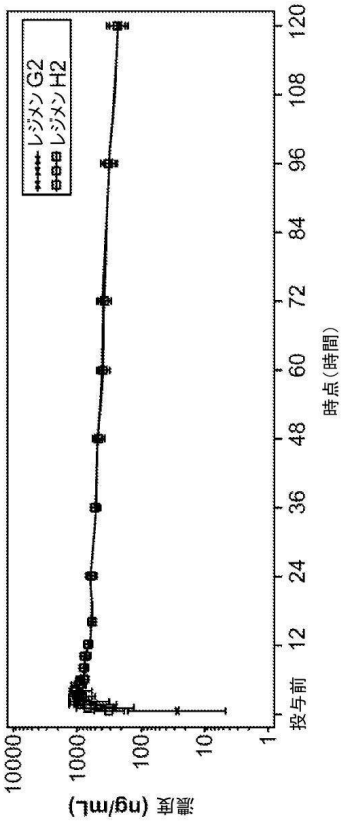


FIG. 7

【図８】

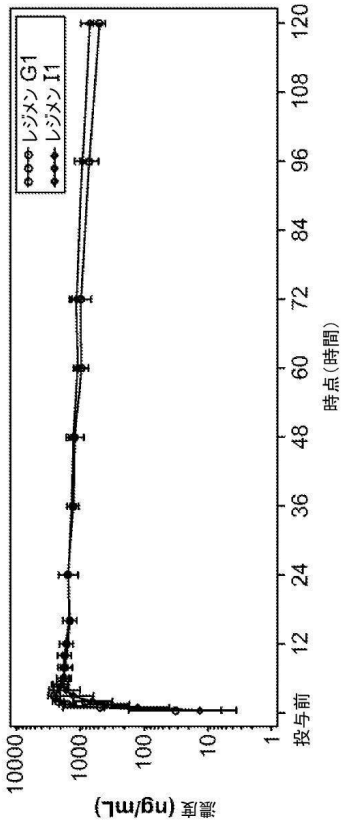


FIG. 8

【図９】

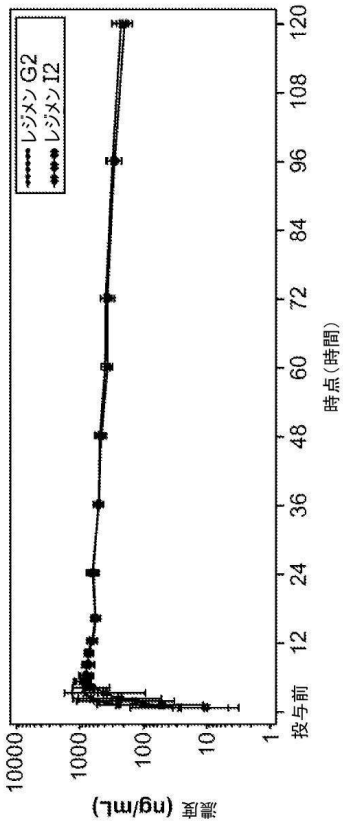


FIG. 9

【図１０－１】

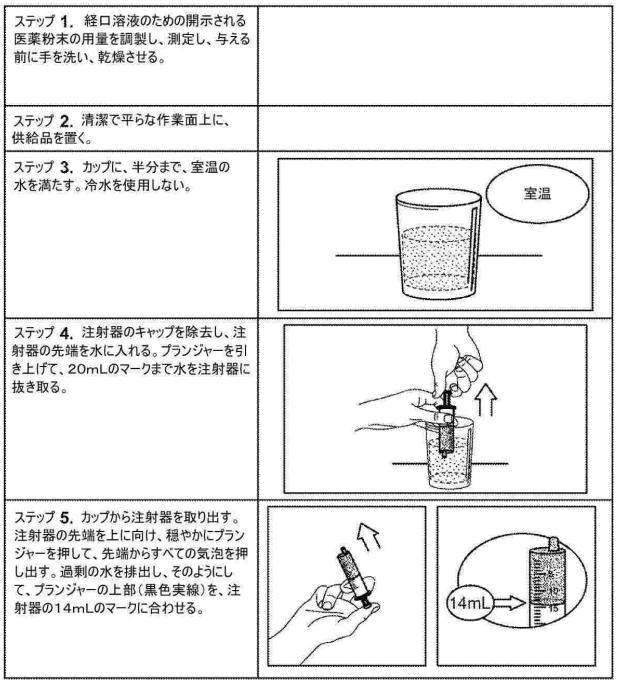


FIG. 10

【図１０－２】



FIG. 10 (続き1)

【図１０－３】

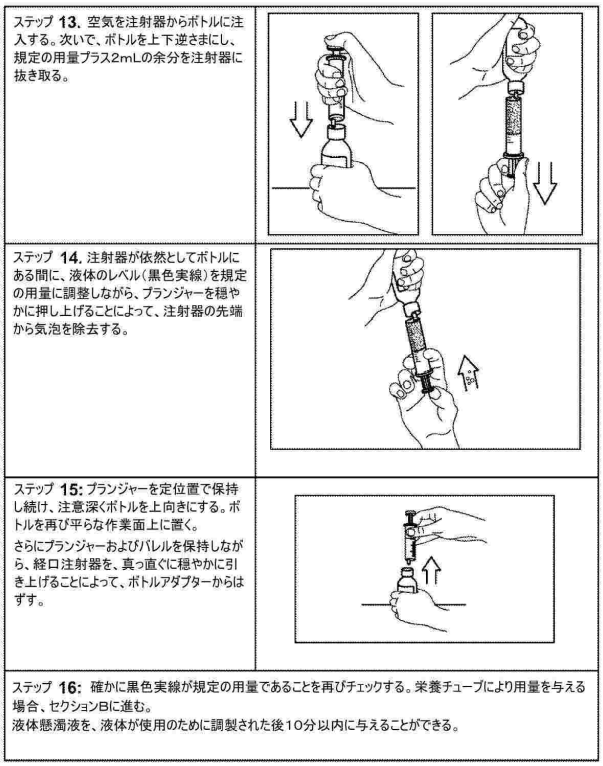


FIG. 10 (続き2)

【図１０－４】

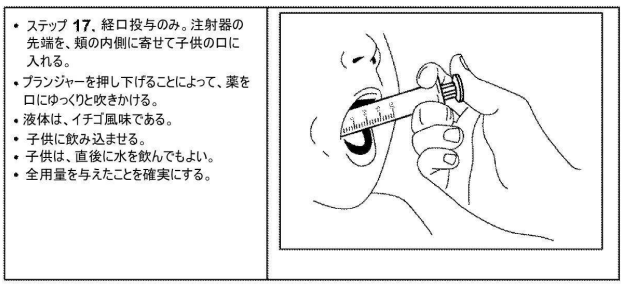


FIG. 10 (続き3)

【図１１】

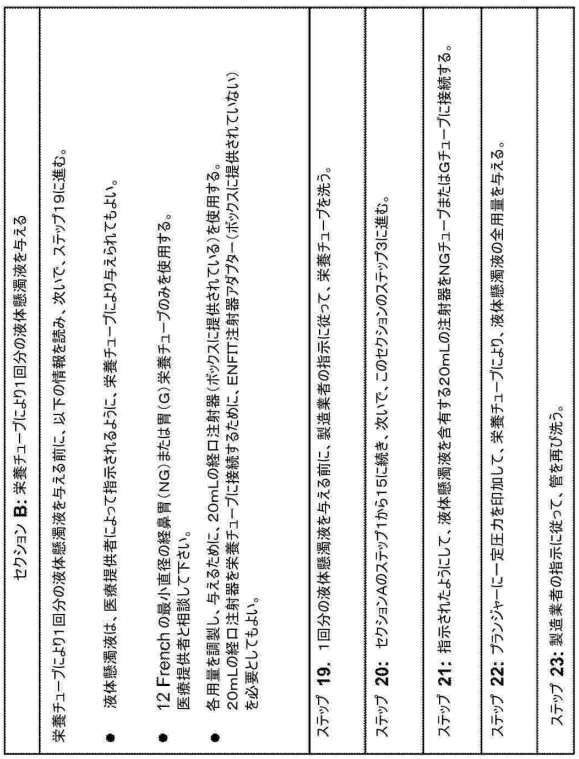

セクション B: 栄養チューブにより1回分の液体懸濁液を与える
栄養チューブにより1回分の液体懸濁液を与える前に、以下の情報を読み、次いで、ステップ19に進む。
液体懸濁液は、医療提供者によって指示されるように、栄養チューブにより与えられてもよい。
12 Frenchの最小直径の経鼻胃(NG)または胃(G)栄養チューブのみを使用する。
医療提供者と相談して下さい。
各用量を調製し、与えるために、20mLの経口注射器(ボックスに提供されている)を使用する。
20mLの経口注射器を栄養チューブに接続するために、ENFIT注射器アダプター(ボックスに提供されていない)
を必要としてもよい。
ステップ 19. 1回分の液体懸濁液を与える前に、製造業者の指示に従って、栄養チューブを洗う。
ステップ 20: セクションAのステップ1から15に続き、次いで、このセクションのステップ3に進む。
ステップ 21: 指示されたようにして、液体懸濁液を含有する20mLの注射器をNGチューブまたはGチューブに接続する。
ステップ 22: プランジャーに一定圧力を印加して、栄養チューブにより、液体懸濁液の全用量を与える。
ステップ 23: 製造業者の指示に従って、管を再び洗う。

FIG. 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/22430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/506; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 45/06; A61P 35/00 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. A61K 31/506; A61K 9/1635; A61K 9/2009; A61K 9/2027; A61K 9/2095; A61K 45/06; A61P 35/00
ADD. A61K 2300/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/108616 A1 (DOT THERAPEUTICS-1 INC.) 03 June 2021; Paragraph [0056]; claims 1, 11, 30, 31, 35, and 49	1-6, 50, 60-64, 92, 97-101, 130, 135, 138-146, 163
Y	HYE-IN KIM ET AL. "Development and Evaluation of a Reconstitutable Dry Suspension to Improve the Dissolution and Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Celecoxib" pages 1-14. Pharmaceutics. Vol. 10, No. 140. 29 August 2018; Abstract; page 2, second paragraph; DOI: 10.3390/pharmaceutics10030140	1-6, 50, 61, 62/61, 63/62/61, 64/62/61, 97-101, 138-146
Y	WO 2005/123076 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC:) 29 December 2005; Page 7; page 20; page 28; claim 68	50, 60-64, 92, 130, 163
Y	PETER DE BLANK ET AL. "Management of Pediatric Low-Grade Glioma" pages 21-27. Current Opinion in Pediatrics. Vol. 31, No.1. February 2019; Page 44; Fig. 2; DOI: 10.1097/MOP.0000000000000717.	135, 163
Y	KAREN C. THOMPSON ET AL. "Characterization of an Extemporaneous Liquid Formulation of Lisinopril" pages 69-74. American Journal of Health System Pharmacy. Vol. 60, No. 1. 01 January 2003; Second paragraph; DOI: 10.1093/ajhp/60.1.69	143-146
A	US 10,081,621 B2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 25 September 2018; Abstract; claim 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
24 July 2023 (24.07.2023)	AUG 31 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/22430

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 7-49, 51-59, 65-91, 93-96, 102-129, 131-134, 136-137, 147-162, 164-172
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	
Ａ６１Ｋ	*47/40*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/40	
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

,MC,ME,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,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,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 コーソン， ドナルド ティー.
アメリカ合衆国 コロラド ８０５１６， エリー， コットンウッド プレイス ２２４４
(72)発明者 プレイ， マイケル
アメリカ合衆国 コロラド ８０３０５， ボールダー， ジャドソン ドライブ １４９０
(72)発明者 スミシー， ダン
アメリカ合衆国 オレゴン ９７７０３， ベンド， スパロウ ホーク サークル ６２５７８
(72)発明者 ウォルド， ランディ
アメリカ合衆国 オレゴン ９７７０３， ベンド， エヌダブリュー ヘミングウェイ ストリート ２４４２
(72)発明者 シュレシンジャー， エリカ ビー.
アメリカ合衆国 オレゴン ９７７５９， シスターズ， キャンプ ポルク ロード ６９３８９

Ｆターム（参考） 4C076 AA22 AA30 AA31 AA36 BB01 DD29 DD38 DD57 EE06 EE12 EE16 EE23A EE27 EE30 EE32 EE33 EE38 EE39 FF02 FF39 FF52 FF68
4C086 AA01 AA02 BC82 GA07 GA08 GA10 GA16 MA02 MA03 MA05 MA23 MA36 MA41 MA43 MA52 NA10 ZB26