

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-508320

(P2020-508320A)

(43) 公表日 令和2年3月19日(2020.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 5 0
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-545745 (P2019-545745)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成30年2月21日 (2018.2.21)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月21日 (2019.8.21)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/054221		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02018/153887		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成30年8月30日 (2018.8.30)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	62/462, 621	(74) 代理人	100094569
(32) 優先日	平成29年2月23日 (2017.2.23)		弁理士 田中 伸一郎
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100103610
(31) 優先権主張番号	62/526, 393		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(32) 優先日	平成29年6月29日 (2017.6.29)	(74) 代理人	100109070
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 須田 洋之
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物 I I I の新しい医学的使用

(57) 【要約】

本発明は、統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群の疾患の治療、精神病初回エピソード(FEP)のようなこれらの疾患の初回エピソードの治療、統合失調症患者の再発減少(REX)のようなこれらの疾患の再発の治療に使用するための化合物III、化合物II Iの多形、並びに化合物III及び/又はその多形を含む医薬組成物に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記

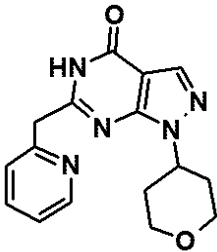
- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は
- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害

10

の治療に使用するための下記化合物III。

20

【化1】



III

【請求項2】

30

下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は
- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害

40

の初回エピソード及び/又は再発の治療に使用するための請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1又は2に記載の使用の阻止/遅延に使用するための請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 4】

減弱精神病症候群の治療に使用するための請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

統合失調症の再発減少治療に使用するための請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

精神病初回エピソードの予防に使用するための請求項1に記載の化合物。

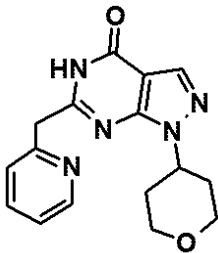
【請求項 7】

別の抗精神病薬による治療に加えて化合物IIIを投与することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項 8】

$\lambda = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンを示す下記結晶性化合物III。

【化 2】

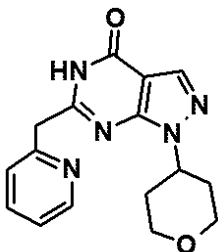


III

【請求項 9】

下記化合物III

【化 3】



III

並びにヒドロキシプロピルセルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群の疾患の治療、精神病初回エピソード(FEP)のようなこれらの疾患の初回エピソードの治療、統合失調症患者の再発減少(REX)のようなこれらの疾患の再発の治療に使用するための化合物III、化合物II Iの多形、並びに化合物III及び/又はその多形を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群には、統合失調症、精神病、他の精神病性障害、及び統合失調型(パーソナリティ)障害が含まれる。さらに統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群には、妄想性障害、減弱精神病症候群、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質・医薬品誘発性精神病性障害、別の医学的状态に起因する精神病性障害、他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、別の精神障害と関連する緊張病(緊張病の特定用語(specifier))、並びに別の医学的状态に起因する緊張病性障害が

10

20

30

40

50

含まれる。

統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群は、妄想、幻覚、解体した思考(会話)、著しく解体した又は異常な運動行動(緊張病を含めて)、自殺念慮、又は陰性症状(すなわち情動表出低下又は意欲消失)、例えば快感消失及び引きこもり等を含めた症状群によって定義される。自殺行為は、命令性幻覚に応じて自分や他人を傷つけることもある。

【0003】

人が精神病エピソードを経験するのは精神病初回エピソードが初めてである。

統合失調症は、世界の人口の約1パーセントを冒している慢性的で重症かつ身体障害性の脳障害である。統合失調症は、男性と女性に等しく発症する。統合失調症は、世界中の全ての民族に同様の割合で生じる。過去数十年間にわたる統合失調症治療の進歩にもかかわらず、この病気は予後不良を随伴し続けている。これらの予後不良は、一部はこの病気の経過における同定及び治療介入の遅れが原因であり、結果として元に戻すことをより困難にしている。

10

World Health Report 2001に公表された世界の疾病負担研究2000(Global Burden of Disease 2000 study)において、統合失調症は、世界レベルで障害生存年数(YLD)7番目の主因であり、全世界的YLDの2.8%を占める。さらに、若年死亡率が原因で失われた平均余命と障害が原因で失われた生産寿命の合計を反映する障害調整生存年数(DALY)は、1560万と推定される。疾病負担研究(Global Burden of Disease Study) 2010では、220を超える疾患の1100の後遺症が研究され：最高の障害ウェイトを有する健康状態は急性統合失調症であった(Salomon JA, Vos T, Hogan D, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Lancet 2012; 380 (9859):2129-2143)。

20

【0004】

一部は確立された疾患のひどい負担の認識が原因のため、療法で重要視することは、今や精神病リスク症候群を定義すること及び精神病発症時の迅速な治療介入に加えてこれらの超高リスク群における精神病への移行を予防できる治療を評価することにシフトしている。精神病初回エピソードの発症前に、該事象のリスクがある人は、減少又は減弱した度合で同様の症状をも示し、今やDSM-V内において「減弱精神病症候群」を示すと分類されている。初回エピソードは、定義的診断症状基準を満たす障害の最初の顕性化である。

減弱精神病症候群からそれらの統合失調症初回エピソードに進行する被験者では、初期安定化後5年以内に80%を超える再発率、及び再発自体の発生は、その後の再発の重要な予測因子となり、その翌年の医療費を三倍にする(Ascher-Svanum et al. BMC Psychiatry 2010, 10:2; <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/2>)。さらに、複数回の再発は、さらなる長期予後不良を伴った(Lieberman, J.A. (1993) Journal of Clinical Psychiatry, 54 (3 SUPPL.), pp. 13-17; Lieberman, J.A., Koreen, A.R., Chakos, M., Sheitman, B., Woerner, M., Alvir, J.Ma.J., Bilder, R. (1996) Journal of Clinical Psychiatry, 57 (SUPPL. 9), pp. 5-9; Andreasen, N.C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., Ho, B.-C. (2013) American Journal of Psychiatry, 170 (6), pp. 609-615)。

30

【0005】

統合失調症の再発は、以前に治療した精神病症状の再発と定義され、それには幻覚、妄想、強くかつ不適切な情動、及び無秩序な思考が含まれ得る。統合失調症の再発は、以下のいずれかとも定義される：精神病のための再入院、又は精神病のための救急室(ER)訪問、臨床的悪化、又は陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale)(PANSS)によって評価される臨床的悪化、又はコロンビア自殺重症度評価尺度(Columbia Suicide Severity Rating Scale)(C-SSRS)によって評価される悪化する自殺念慮及び自殺行為。この病気の経過においてほとんどの統合失調症患者は、急性精神病性増悪によって特徴づけられる複数の再発を経験する(DSM-V)。現在の抗精神病薬は、大多数の患者の統合失調症スペクトラム、他の精神病性障害群又は精神病症状を根絶せず、それらを弱めるだけである(Kapur S (2003) Am. J. Psychiatry 160:13-23; Kapur S (2004) Trends Pharmacol. Sci. 25:402-406)。

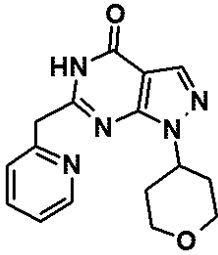
40

50

WO 2009/121919は、強力なPDE9阻害薬としていくつかのピラゾロピリミジノンを開示している。数ある中で、WO 2009/121919は下記化合物IIIを開示している。

【0006】

【化1】



III

【0007】

さらに、WO 2009/121919は、そこに例示した化合物が、いくつかの疾患に関連する認知障害の治療に使用できることを一般的に開示している。

【発明の概要】

【0008】

従って、本発明の根底にある客観的技術的課題は、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は
- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害

の治療(処置)に使用できる原薬を提供することである。

【0009】

統合失調症と関連する認知障害の治療のための化合物IIIを調査するようにデザインされた臨床研究において、驚いたことに、精神悪化として定義される全ての重篤有害事象(SAE、8/8)がプラセボ群(100%のSAE)で起こるのに対していずれの活性群でも起こらないことが分かった(表9参照)。プラセボに比べて、化合物IIIによる抗精神病療法を受けている統合失調症患者の治療は、精神の重篤な有害事象(統合失調症症状の重篤な悪化のための入院)の統計学的に有意であり、臨床的に有意な減少並びに自殺念慮の強度及び発生の減少をもたらした。

【0010】

本発明によれば、驚いたことに、化合物IIIは、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、

- 減弱精神病症候群、
 - 短期精神病性障害、
 - 統合失調症様障害、
 - 統合失調感情障害、
 - 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
 - 精神病性障害、
 - 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
 - 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
 - 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
 - 別の精神障害と関連する緊張病、又は
 - 別の医学的状态に起因する緊張病性障害
- の治療に使用するために必要な上記基準を満たすことが分かった。

10

【 0 0 1 1 】

さらに化合物IIIは、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
 - 統合失調症、
 - 精神病、
 - 統合失調型(パーソナリティ)障害、
 - 妄想性障害、
 - 減弱精神病症候群、
 - 短期精神病性障害、
 - 統合失調症様障害、
 - 統合失調感情障害、
 - 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
 - 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
 - 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
 - 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
 - 別の精神障害と関連する緊張病、又は
 - 別の医学的状态に起因する緊張病性障害
- の初回エピソードの治療に使用可能である。

20

30

【 0 0 1 2 】

さらに化合物IIIは、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
 - 統合失調症、
 - 精神病、
 - 統合失調型(パーソナリティ)障害、
 - 妄想性障害、
 - 減弱精神病症候群、
 - 短期精神病性障害、
 - 統合失調症様障害、
 - 統合失調感情障害、
 - 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
 - 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
 - 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
 - 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
 - 別の精神障害と関連する緊張病、又は
 - 別の医学的状态に起因する緊張病性障害
- の再発の治療に使用可能である。

40

【 0 0 1 3 】

さらに化合物IIIは、下記：

50

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
 - 統合失調症、
 - 精神病、
 - 統合失調型(パーソナリティ)障害、
 - 妄想性障害、
 - 減弱精神病症候群、
 - 短期精神病性障害、
 - 統合失調症様障害、
 - 統合失調感情障害、
 - 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
 - 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
 - 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
 - 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
 - 別の精神障害と関連する緊張病、又は
 - 別の医学的状态に起因する緊張病性障害
- の予防/遅延に使用可能である。

10

【0014】

さらに化合物IIIは、上記疾患、状態及び症状の初回エピソードの予防/遅延に使用可能である。

さらに化合物IIIは、疾患安定化による統合失調症の治療、再発の重症度の低減による統合失調症の治療、再発予防による統合失調症の治療、再発遅延による統合失調症の治療に使用可能である。

20

さらに化合物IIIは、上記疾患、状態及び症状の治療に使用可能である。

従って化合物IIIは、下記：

- 妄想状態、
- 幻覚、
- 解体した思考(会話)、
- ひどく解体した又は異常な運動行動(緊張病を含めて)、
- 自殺念慮、又は
- 陰性症状

30

の治療に使用可能である。

さらに化合物IIIは、上記症状の初回エピソード及び/又は再発の予防/遅延に使用可能である。

【0015】

第一態様によれば、本発明は、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は

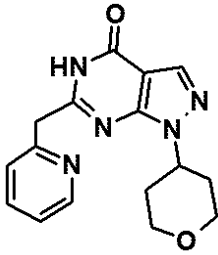
40

50

- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害
の治療に使用するための下記化合物IIIを提供する。

【0016】

【化2】



III

10

【0017】

第二態様によれば、本発明は、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は
- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害

の初回エピソードの治療に使用するための化合物IIIを提供する。

20

30

【0018】

別の態様によれば、本発明は、下記：

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
- 統合失調症、
- 精神病、
- 統合失調型(パーソナリティ)障害、
- 妄想性障害、
- 減弱精神病症候群、
- 短期精神病性障害、
- 統合失調症様障害、
- 統合失調感情障害、
- 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
- 別の医学的状态に起因する精神病性障害、
- 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
- 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
- 別の精神障害と関連する緊張病、又は
- 別の医学的状态に起因する緊張病性障害

の再発の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

40

【0019】

別の態様によれば、本発明は、下記：

50

- 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、
 - 統合失調症、
 - 精神病、
 - 統合失調型(パーソナリティ)障害、
 - 妄想性障害、
 - 減弱精神病症候群、
 - 短期精神病性障害、
 - 統合失調症様障害、
 - 統合失調感情障害、
 - 物質・医薬品誘発性精神病性障害、
 - 別の医学的状態に起因する精神病性障害、
 - 他の特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害群、
 - 不特定統合失調症スペクトラム及び他の精神病性障害、
 - 別の精神障害と関連する緊張病、又は
 - 別の医学的状態に起因する緊張病性障害
- の予防/遅延に使用するための化合物IIIを提供する。

10

【0020】

別の態様によれば、本発明は、上記疾患、状態及び症状の初回エピソード及び/又は再発の予防/遅延に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、疾患安定化による統合失調症の治療、再発の重症度の低減による統合失調症の治療、再発予防による統合失調症の治療、再発遅延による統合失調症の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

20

別の態様によれば、本発明は、統合失調症の再発減少治療に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、抗精神病療法を受けている統合失調症患者の再発減少治療に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、減弱精神病症候群の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、初回エピソード精神病的予防に使用するための化合物IIIを提供する。

30

別の態様によれば、本発明は、減弱精神病症候群を有する個体の初回エピソード精神病的予防に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、上記疾患の症状、状態及び症状の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

【0021】

別の態様によれば、本発明は、下記：

- 妄想状態、
- 幻覚、
- 解体した思考(会話)、
- ひどく解体した又は異常な運動行動(緊張病を含めて)、
- 自殺念慮、又は
- 陰性症状

40

の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、上記症状の初回エピソード及び/又は再発の治療に使用するための化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、上記症状の初回エピソード及び/又は再発の予防/遅延に使用するための化合物IIIを提供する。

【0022】

別の態様によれば、本発明は、別の抗精神病薬による治療に加えて化合物IIIを投与することを特徴とする、先行する態様のいずれか1つに記載の化合物IIIを提供する。

50

別の態様によれば、本発明は、抗精神病薬が、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピソール、オランザピン、パリペリドン、ルラシドン塩酸塩、ハロペリドール、パルミチン酸パリペリドン、ジブラシドン塩酸塩、クエチアピン、ジブラシドン、プロナンセリン、クロルプロマジン塩酸塩、アミスルプリド、ハロペリドールデカノアート、炭酸リチウム、アセナピンマレイン酸塩、スルピリド、クロルプロマジン、フルペンチキソール、デカン酸フルフェナジン、フルペンチキソールデカノアート、フルフェナジン、フルフェナジン塩酸塩、イロペリドン、レボメプロマジン、レボスルピリド、ロキサピン、ルラシドン、ペリシアジン、ペロスピロン塩酸塩、ペルフェナジン、クロザピン、及びピバンペロン塩酸塩から成る群より選択されることを特徴とする、先行する態様のいずれか1つに記載の化合物IIIを提供する。

10

【0023】

別の態様によれば、本発明は、10、25、50又は100mgの化合物IIIが投与されることを特徴とする、先行する態様のいずれか1つに記載の化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、化合物IIIが1日1回又は2回投与されることを特徴とする、先行する態様のいずれか1つに記載の化合物IIIを提供する。

別の態様によれば、本発明は、化合物IIIが経口投与されることを特徴とする、先行する態様のいずれか1つに記載の化合物IIIを提供する。

WO 2009/121919は、化合物IIIaの合成を開示している。今や、驚いたことに別の多形体である化合物IIIbが存在することが分かった。両化合物IIIa及び化合物IIIbは、それぞれ、純粋形で合成可能である。化合物IIIaは、純度>95%(XRPDに基づく化合物IIIaと化合物IIIbとの間の比>95:5)で得られ、同様に化合物IIIbは純度>95%(XRPDに基づく化合物IIIbと化合物IIIaとの間の比>95:5)で得られた。さらに、両化合物IIIa及び化合物IIIbは、その対応するXRPD及びラマンデータを特徴とする。

20

【0024】

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、 $d = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、 $d = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ のいずれか1つ又は全てにピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

30

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、 $d = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、かつそのラマンスペクトルは、 cm^{-1} の波数で表される下記ラマンシフト： 1190 ± 2 、 1401 ± 2 、 1675 ± 2 のいずれか1つ又は全てにピークを含む。

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、純度>75%(XRPDに基づく化合物IIIaと化合物IIIbとの間の比>75:25)を有する。

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、純度>90%(XRPDに基づく化合物IIIaと化合物IIIbとの間の比>90:10)を有する。

40

WO 2009/121919に記載の合成から生じる多形体、すなわち化合物IIIaは、純度>95%(XRPDに基づく化合物IIIaと化合物IIIbとの間の比>95:5)を有する。

【0025】

別の態様によれば、本発明は、 $d = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $6.4 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンを示す化合物IIIbを提供する。

別の態様によれば、本発明は、 $d = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK α 1放射線を用いて測定される下記2値： $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ のいずれか1つ又は全てにピークを含むX線粉末回折パターンを示す化合物IIIbを提供する。

50

セルロース、1~5%(wt/wt)のクロスカルメロースナトリウム、及び0.5~3.5%(wt/wt)のステアリン酸マグネシウムから成る錠剤コアを含む医薬組成物に関する。

【0029】

別の態様によれば、本発明は、8~24%(wt/wt)の化合物III、53~70%(wt/wt)のラクトース水和物、10~20%(wt/wt)のアルファ化デンプン、1~3%(wt/wt)のヒドロキシプロピルセルロース、1~5%(wt/wt)のクロスカルメロースナトリウム、及び0.5~3.5%(wt/wt)のステアリン酸マグネシウムから成る錠剤コアを含む医薬組成物に関する。

別の態様によれば、本発明は、1~30%(wt/wt)の化合物III、50~80%(wt/wt)のラクトース水和物、5~20%(wt/wt)のトウモロコシデンプン、1~3%(wt/wt)のヒドロキシプロピルセルロース、1~5%(wt/wt)のクロスカルメロースナトリウム、及び0.5~3.5%(wt/wt)のステアリン酸マグネシウムから成る錠剤コアを含む医薬組成物に関する。

10

別の態様によれば、本発明は、8~24%(wt/wt)の化合物III、65~75%(wt/wt)のラクトース水和物、5~20%(wt/wt)のトウモロコシデンプン、1~3%(wt/wt)のヒドロキシプロピルセルロース、1~5%(wt/wt)のクロスカルメロースナトリウム、及び0.5~3.5%(wt/wt)のステアリン酸マグネシウムから成る錠剤コアを含む医薬組成物に関する。

本発明の別の態様は、上記疾患、状態及び症状に使用するための、上記定義どおりの医薬組成物に関する。

本発明の別の態様は、上記疾患、状態及び症状の治療方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0030】

20

【図1】化合物IIIaのX線粉末ディフラクトグラムを示す。

【図2】化合物IIIbのX線粉末ディフラクトグラムを示す。

【図3】化合物IIIaのラマンスペクトルを示す。

【図4】化合物IIIbのラマンスペクトルを示す。

【図5】製粉原薬から作製した製剤2のコア錠及びフィルムコート錠50mg(表5及び表6)の溶解プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

一般的定義

本明細書で具体的に定義しない用語には、本開示及び文脈に照らして当業者がそれらに与えることになる意味を与えるものとする。

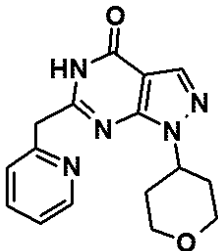
30

化合物III

特に断りのない限り、化合物IIIという用語は、下記構造

【0032】

【化3】



40

【0033】

の任意の多形体の化合物又はその混合物又は医薬的に許容される塩若しくは水和物に関する。

被験者

ヒト患者。

有害事象

有害事象(AE)は、医薬製品を受ける臨床調査患者における、既存状態の増悪を含めたいずれもの有害な医学的出来事と定義された。この事象は、この治療との因果関係を必ずしも

50

有する必要はなかった。

重篤有害事象

重篤有害事象(SAE)は、死に至るか、即座に生命を脅かすか、持続的若しくは著しい身体障害/無能をもたらすか、患者の入院を必要とするか若しくは延長するか、先天異常/出生時欠損であるか、又は適切な医学的判断に基づくと、それが患者を危うくする可能性があり、上記定義にリストした他のアウトカムの一つを予防するために医学的若しくは外科的治療介入を必要とし得る重要な医学的事象である場合にいずれかの他の理由で重篤とみなされることになるいずれものAEと定義された。

【 0 0 3 4 】

実験パート

略語のリスト

AE 有害事象

BID bis in die(1日2回投与)

ER 救急室

ESI エレクトロスプレーイオン化

FAS フル・アナリシス・セット

HCl 塩酸

HPMC ヒプロメロース = ヒドロキシプロピルメチルセルロース

HR 高分解能

IDR 固有溶解率 = 固有溶解度

i.v. 静脈内

M モル、モル/L

MedDRA 医薬規制用語集(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities)

ml ミリリットル

MS 質量分析

m/z 質量電荷比

NMR 核磁気共鳴

PDE ホスホジエステラーゼ

qd quaque die(1日1回)

rpm 毎分回転数

RT 室温

SAE 重篤有害事象

TMS テトラメチルシラン

TS 処置セット

wt 質量

XRPD X線粉末回折

【 0 0 3 5 】

化合物IIIの調製及び物理化学的特徴づけ

使用した分析方法の説明

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

ESI質量分析(ESI+)	
機器	QTOF HDMS Synapt(Micromass, Manchester, UK)
機器制御ソフトウェア	Masslynx 4.1
イオン源	ESI + (Lockspray source)
Lockspray/DXC	オン/オフ
キャリブレーション	ギ酸ナトリウム、Leu-Enkephalin lockmass キャリブレーション
分解能MS1(LM/HM)	4.7/15
分解パワー(FWHM)	m/z 312で14935(Wモード)
MCP電圧	1700 V
キャピラリー電圧	+ 3.0 kV
コーン電圧	8 V
衝突エネルギー	2 eV
衝突ガス	アルゴン
原料温度	120°C
脱溶媒和温度	200°C
コーンガス	窒素 48L/時間
脱溶媒和ガス	窒素 600L/時間
サンプル入口	UPLC経由 (Waters Acquity System)
噴霧溶媒流速	300 μ l/分
サンプル濃度	アセトニトリル/水(1:1/v:v)中0.5mg/ml、0.5 μ l注入
試薬	アセトニトリル中0.1%のギ酸(ULC/MS, Biosolve) 水中0.1%のギ酸(ULC/MS, Biosolve)
スキャン範囲	50 - 1000 u
スキャン時間	0.16秒
組み合わせスキャンの数	15
データ閾値	2.0%

10

20

30

【 0 0 3 7 】

¹ H NMR分光法	
機器	Bruker Avance III 600 NMR分光器
周波数	600.38 MHz
ソフトウェア	Bruker TopSpin(登録商標)バージョン3.0
パルスプログラム	zg30
溶媒	DMSO-d6, Sigma Aldrich, Batch MKBT4612V
濃度	15.3mg/0.6ml
温度	27°C
キャリブレーション	テトラメチルシラン(≡TMS: δ =0.00ppm)
掃引幅	12315Hz
サイズ	64K データポイント
パルス幅	30度
緩和遅延	2秒
スキャン数	64
ダミースキャン	2
アポディゼーション	128Kデータポイントまで0で埋める 指数関数的乗算(LB : 1.00Hz)

10

20

【 0 0 3 8 】

¹³ C NMR分光法	
機器	Bruker Avance III 600 NMR 分光器
周波数	150.98 MHz
ソフトウェア	Bruker TopSpin(登録商標)バージョン3.0
パルスプログラム	zgpg30
溶媒	DMSO-d6, Sigma Aldrich, Batch MKBT4612V
濃度	15.3mg/0.6ml
温度	27°C
キャリブレーション	統合尺度(IUPAC Recommendations 2001)
掃引幅	37879 Hz
サイズ	64K データポイント
パルス幅	30度
緩和遅延	10秒
スキャン数	3072
ダミースキャン	4
アポディゼーション	128Kデータポイントまで0で埋める 指数関数的乗算(LB : 1.00Hz)

30

40

【 0 0 3 9 】

X線粉末(XRPD)図

X線粉末ダイアグラムは、MYTHEN検出器を装備したTOE-STADI P-回折計を透過モードで用いて、X線源として単色CuK₁放射線(λ =1.54056 Å、40kV、40mA)を有するCuアノードを用いて作成した。2θ値の標準誤差範囲は±0.2°である。

ラマン分光法

6mmオブティクスを備えるKaiser Optics RXN2分散的ラマンPhATプローブ、レーザーパワー400mW、曝露時間1秒。スペクトル分解能は4cm⁻¹である。

【 0 0 4 0 】

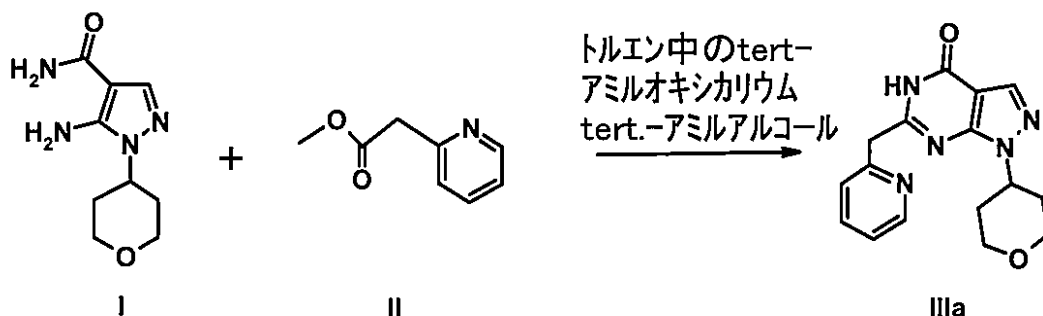
50

化合物IIIの調製

a) 化合物IIIaの調製(粗製、a型) :

【0041】

【化4】



10

【0042】

5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸アミドI(64.0kg、304.4モル)及び2-ピリジン酢酸メチルエステルII(69.1kg、457.1モル)をtert.-アミルアルコール(84kg)に懸濁させ、80~90 に加熱する。tert.-アミルオキシカリウムの溶液(トルエン中25%、230.6kg、457.1モル)を80~90 で加える。滴下ロートをトルエン(84kg)ですすぐ。反応混合物を加熱して還流させる。完全な変換後、混合物を55~65 に冷まし、反応混合物に水(192kg)を加える。相分離後、エタノール(38.0kg)及び酢酸(11.0kg)を水相に55~65 で加える。2回目の酢酸(11.0kg)を55~65 で添加する。滴下ロートをエタノール(25kg)ですすぎ、反応混合物を15~25 に冷却する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水(256kg)で洗浄する。単離物質を最高60 で乾燥させて化合物IIIa(粗製、a型)を得る(75.8~85.3kg、80~90%)。

20

場合により、2回目の酢酸の添加前に化合物IIIaを播くことによって結晶化を惹起することができる。

NMR (^1H , 600 MHz, DMSO- d_6): 12.26 (1H, s), 8.48 (1H, br. d), 8.05 (1H, s), 7.77 (1H, tb), 7.41 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 4.75 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.94 (2H, m), 3.49 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.80 (2H, m).

30

NMR (^{13}C , 150 MHz, DMSO- d_6): 158.4, 158.3, 156.7, 152.0, 149.6, 137.4, 134.5, 124.0, 122.6, 104.7, 66.4, 53.3, 43.3, 32.4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M} + \text{H}]^+$; 312.1465).

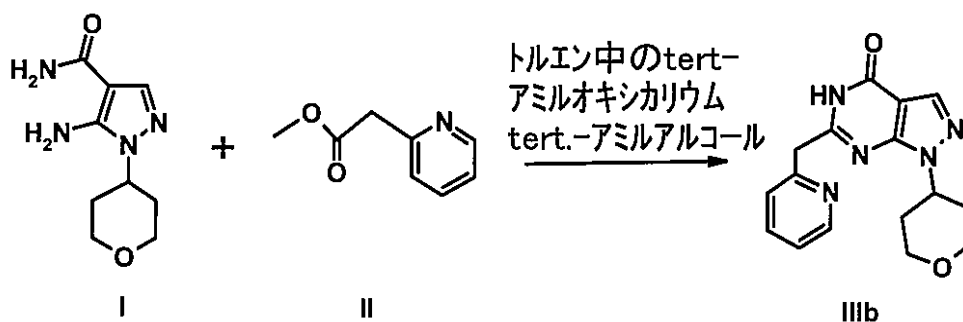
データの特徴づけについては表1及び図1を参照されたい。

【0043】

b) 化合物IIIbの調製(粗製、b型) :

【0044】

【化5】



40

【0045】

5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸アミドI(50.0kg、237.8モル)及び2-ピリジン酢酸メチルエステルII(53.9kg、356.6モル)をtert.-アミルアルコール(65.6kg)に懸濁させ

50

、80～90 に加熱する。tert.-アミルオキシカリウムの溶液(トルエン中25%、180.2kg、356.6モル)を80～90 で加える。滴下ロートをトルエン(43.5kg)ですすぐ。反応混合物を加熱して還流させる。完全な変換後、混合物を55～65 に冷まし、反応混合物に水(150kg)を加える。混合物を15～25 に冷却する。相分離後、エタノール(23.7kg)及び酢酸(17.2kg)を水相に15～30 で加える。懸濁液を15～25 で60分間攪拌する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水(200kg)で洗浄する。単離物質を最高60 で乾燥させて化合物IIIb(粗製、b型)を得る(51.8～59.2kg、70～80%)。

NMR (^1H , 600 MHz, DMSO- d_6): 12.26 (1H, s), 8.48 (1H, br.d), 8.05 (1H, s), 7.77 (1H, tb), 7.41 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 4.75 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.94 (2H, m), 3.49 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.80 (2H, m).

NMR (^{13}C , 150 MHz, DMSO- d_6): 158.4, 158.3, 156.7, 152.0, 149.6, 137.4, 134.5, 124.0, 122.6, 104.7, 66.4, 53.3, 43.3, 32.4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M} + \text{H}]^+$; 312.1465).

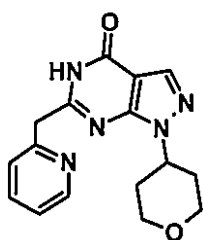
データの特徴づけについては表2及び図2を参照されたい。

【0046】

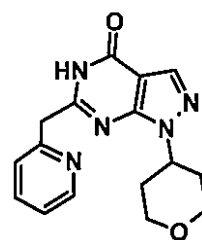
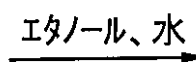
c) 結晶化による化合物IIIaの調製(未製粉、a型) :

【0047】

【化6】



ピラゾロピリミジノン、粗製(a型又はb型)
(IIIa又はIIIb)



ピラゾロピリミジノン、未製粉(a型)
(IIIa)

【0048】

化合物IIIa又はIIIb(粗製、a型又はb型)(44.5kg、142.9モル)をエタノール(474kg)と水(13.4kg)に懸濁させる。混合物を加熱して還流させて45分間攪拌する。溶液を72～78 に冷まして研磨濾過する。フィルターをエタノール(54kg)ですすぐ。混合物を58～65 に冷ます。場合により、58～65 への冷却後に化合物IIIa(a型)を播くことによって結晶化を惹起することができる。混合物を0～10 に冷却する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキをエタノール(70kg)で洗浄する。単離物質を最高60 で乾燥させて化合物IIIa(未製粉、a型)を得る(37.8～42.3kg、85～95%)。

NMR (^1H , 600 MHz, DMSO- d_6): 12.26 (1H, s), 8.48 (1H, br.d), 8.05 (1H, s), 7.77 (1H, tb), 7.41 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 4.75 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.94 (2H, m), 3.49 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.80 (2H, m).

NMR (^{13}C , 150 MHz, DMSO- d_6): 158.4, 158.3, 156.7, 152.0, 149.6, 137.4, 134.5, 124.0, 122.6, 104.7, 66.4, 53.3, 43.3, 32.4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M} + \text{H}]^+$; 312.1465).

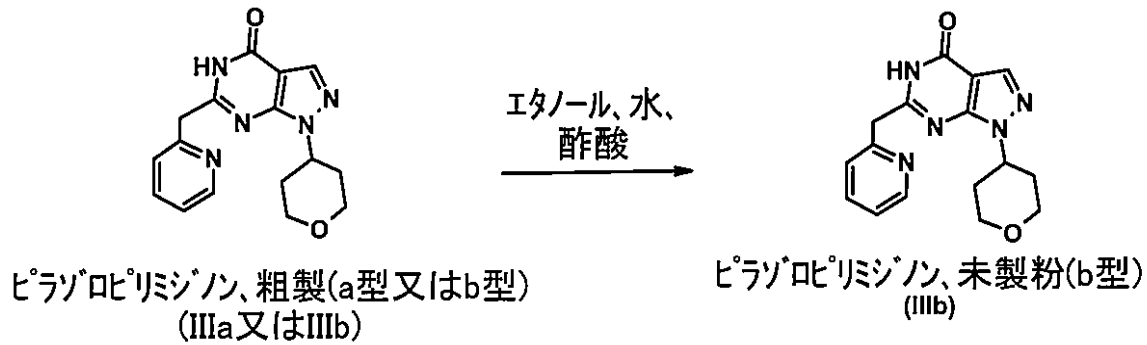
データの特徴づけについては表1及び図1を参照されたい。

【0049】

d) 結晶化による化合物IIIbの調製(未製粉、b型) :

【0050】

【化7】



10

【0051】

化合物IIIa又はIIIb(粗製、a型又はb型)(2.2kg、7.1モル)をエタノール(4.4L)と水(7.7L)に室温で懸濁させる。内部温度を15~25 に維持しながら水酸化ナトリウム水溶液(45%、691g、7.7モル)をポンプにより加える。ポンプを水(1.1L)ですすぎ、反応混合物を室温で35分間攪拌する。内部温度を15~25 に維持しながら酢酸(515g、8.4モル)をポンプにより加える。ポンプをエタノール(1.1L)ですすぎ、反応混合物を室温で75分間攪拌する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水(8.8kg)で洗浄する。単離物質を最高60 で乾燥させて化合物IIIb(未製粉、b型)を得る(2.0kg、92%)。

NMR (^1H , 600 MHz, DMSO- d_6): 12.26 (1H, s), 8.48 (1H, br. d), 8.05 (1H, s), 7.77 (1H, tb), 7.41 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 4.75 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.94 (2H, m), 3.49 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.80 (2H, m).

20

NMR (^{13}C , 150 MHz, DMSO- d_6): 158.4, 158.3, 156.7, 152.0, 149.6, 137.4, 134.5, 124.0, 122.6, 104.7, 66.4, 53.3, 43.3, 32.4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M} + \text{H}]^+$; 312.1465).

データの特徴づけについては表2及び図2を参照されたい。

【0052】

e) 化合物IIIaの微粒子化プロセス

微粒子化は、パイロットプラント対向ジェットミル140AFG(Hosokawa-Alpine AG, Augsburg)を用いて、化合物IIIa(未製粉、a型)については下記プロセスパラメーターを適用して行なった。

30

【0053】

製粉圧[パール]	分級機速度[rpm]	用量[kg/時間]	噴射圧[パール]
5.0	3500	15.0	1

【0054】

$x_{90} < 28 \mu\text{m}$ の観点から粒径分布を達成した。分析レーザー回折/乾式分散のためにSympatecを使用した。

40

【0055】

粗製化合物III(a型又はb型)及び未製粉化合物III(a型又はb型)のそれぞれの固体特性外観

固体状では、化合物IIIa及びIIIbは白色微結晶性物質である。

結晶化度及び多形性

化合物IIIaは、図1のX線粉末回折ダイアグラム及び図3のラマンスペクトルから分かるように高度に結晶性である。

X線粉末反射及び強度(標準化)を表1に示す。

【0056】

【表1】

表1		
2 θ [°]	d値[Å]	強度I/I ₀ [%]
7.66	11.54	28
8.96	9.86	52
10.39	8.50	34
13.06	6.78	13
14.27	6.20	6
14.70	6.02	38
15.22	5.82	12
15.35	5.77	6
16.40	5.40	6
17.33	5.11	100
17.89	4.95	43
18.89	4.70	17
19.14	4.63	28
19.50	4.54	6
20.26	4.38	6
20.89	4.25	63
21.25	4.18	76
22.33	3.98	7
22.85	3.89	53
23.31	3.81	62
23.75	3.74	37
24.05	3.70	14
24.97	3.56	45
25.97	3.43	10
26.30	3.39	8
26.44	3.37	8
26.95	3.31	23
27.09	3.29	25
27.35	3.26	10
28.04	3.18	6

10

20

30

【0057】

40

上表1中、値「2 [°]」は、度での回折角を表し、d値[]は、格子面間の での特定距離を表す。

結晶性化合物IIIaは、x線粉末ダイアグラムにおいて、とりわけ、特性値2 = 17.3° ± 0.2° (100%相対強度)、21.3° ± 0.2° (76%相対強度)、20.9° ± 0.2° (63%相対強度)、23.3° ± 0.2° (62%相対強度)、22.9° ± 0.2° (53%相対強度)、9.0° ± 0.2° (52%相対強度)、25.0° ± 0.2° (45%相対強度)、17.9° ± 0.2° (43%相対強度)、14.7° ± 0.2° (38%相対強度)、23.8° ± 0.2° (37%相対強度)、10.4° ± 0.2° (34%相対強度)、7.7° ± 0.2° (28%相対強度)、19.1° ± 0.2° (28%相対強度)、27.1° ± 0.2° (25%相対強度)、27.0° ± 0.2° (23%相対強度)(図1のダイアグラム、表1中の最も顕著なピーク)を有することを特徴とする。

50

化合物IIIaは、x線粉末ダイアグラムにおいて値 $2\theta = 7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ に強い特有の反射を有することを特徴とする。

化合物IIIa(粗製、a型)及び特定量の化合物IIIb(粗製、b型)を含有する混合物の比は、周囲条件下での28カ月の貯蔵後に変化しなかった。

ラマンスペクトル(特性吸収帯)[cm^{-1}] : 1190 ± 2 、 1401 ± 2 及び 1675 ± 2 。

化合物IIIbは、図2のX線粉末回折ダイアグラム及び図4のラマンスペクトルから分かるように高度に結晶性である。

X線粉末反射及び強度(標準化)を表2に示す。

【 0 0 5 8 】

【表 2】

表2		
$2\theta [^\circ]$	d値[Å]	強度 I/I_0 [%]
6.38	13.84	60
10.36	8.53	41
11.45	7.72	6
12.85	6.88	41
14.71	6.02	5
15.40	5.75	11
15.66	5.66	21
17.65	5.02	61
18.35	4.83	52
19.22	4.61	11
20.81	4.26	100
21.08	4.21	99
21.64	4.10	76
22.46	3.96	29
22.54	3.94	24
23.03	3.86	57
24.05	3.70	14
25.21	3.53	45
25.73	3.46	9
25.87	3.44	7
26.67	3.34	25
27.20	3.28	27
27.83	3.20	4
29.38	3.04	14
29.53	3.02	20
30.24	2.95	9

10

20

30

40

【 0 0 5 9 】

上表2中、値「 $2\theta [^\circ]$ 」は、度での回折角を表し、d値[Å]は、格子面間の距離での特定距離を表す。

化合物IIIbは、x線粉末ダイアグラムにおいて、とりわけ、特性値 $2\theta = 20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ (100%相対強度)、 $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ (99%相対強度)、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ (76%相対強度)、 $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ (60%相対強度)、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ (57%相対強度)、 $25.2^\circ \pm 0.2^\circ$ (45%相対強度)、 10.4°

50

$\pm 0.2^\circ$ (41%相対強度)、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ (41%相対強度)、 $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$ (29%相対強度)、 $27.2^\circ \pm 0.2^\circ$ (27%相対強度)、 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ (25%相対強度)(図2のダイアグラム、表2中の最も顕著なピーク)を有することを特徴とする。

化合物IIIbは、x線粉末ダイアグラムにおいて値2 = $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ に強い特有の反射を有することを特徴とする。

ラマンスペクトル(特性吸収帯)[cm^{-1}] : 1182 ± 2 、 1394 ± 2 及び 1663 ± 2 。

【0060】

医薬組成物の例

本発明の医薬組成物は、化合物III、IIIa若しくはIIIb又はその混合物及びヒドロキシプロピルセルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムを含有するコアを含み、さらに前記コアを覆うフィルムコーティングを含む経口投与用錠剤である。

【0061】

製剤1の例

【0062】

【表3】

用量強度	10mg	25mg	50mg
薬物負荷(%、wt/wt)	16	8	16
成分	[mg/tab]	[mg/tab]	[mg/tab]
化合物III(ジェット製粉)	10.000	25.000	50.000
ラクトース-水和物	36.875	209.375	184.375
アルファ化デンプン	12.500	62.500	62.500
ヒドロキシプロピルセルロース	1.250	6.250	6.250
クロスカルメロースナトリウム	1.250	6.250	6.250
ステアリン酸マグネシウム	0.625	3.125	3.125
小計：コア錠	62.500	312.500	312.500

【0063】

【表4】

用量強度	10mg	25mg	50mg
	[mg/tab]	[mg/tab]	[mg/tab]
コア錠	62.500	312.500	312.500
フィルムコート*	2.500	7.500	7.500
合計：フィルムコート錠	65.000	320.000	320.000

* 意図した色に基づいて、フィルムコートは、様々な、一般的な量のヒプロメロース、プロピレングリコール、タルク、二酸化チタン、及び酸化鉄から成る。

【0064】

製剤2の例(表5及び表6に示す)

【 0 0 6 5 】

【表 5】

表5 製剤2の錠剤コアの組成				
用量強度	10mg	25mg	50mg	全て
薬物負荷(%wt/wt)	11.76	11.76	11.76	11.76
成分	[mg/tab]	[mg/tab]	[mg/tab]	[%wt/wt]
化合物III(ジェット製粉)	10.000	25.000	50.000	11.76
ラクトース水和物	62.250	155.625	311.250	73.24
トウモロコシデンプン	8.500	21.250	42.500	10.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.700	4.250	8.500	2.00
クロスカルメロースナトリウム	1.700	4.250	8.500	2.00
ステアリン酸マグネシウム	0.850	2.125	4.250	1.00
小計：コア	85.000	212.5	425.000	100.00

10

【 0 0 6 6 】

【表 6】

表6 フィルムコート錠製剤2の組成			
用量強度	10mg	25mg	50mg
	[mg/tab]	[mg/tab]	[mg/tab]
コア錠	85.000	212.5	425.000
フィルムコート*	3.000	5.500	9.000
合計：フィルムコート錠	88.000	218.000	434.000

20

30

* 意図した色に基づいて、フィルムコートは、様々な、一般的な量のヒプロメロース、プロピレングリコール、タルク、二酸化チタン、及び酸化鉄から成る。

【 0 0 6 7 】

記載製剤の速くて完全な溶解特性の一例として、コア錠及びフィルムコート錠50mg(錠剤5と錠剤6を比較されたい)の溶解プロファイルを図5に示す。

化合物III、IIIa若しくはIIIb又はその混合物をヒドロキシプロピルセルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムと共に含む医薬組成物は、全ての用量強度について同レベルへの薬物負荷調整をもたらし、pH4より高い生理的に適切なpH範囲における化合物I IIの低い固有溶解率に関わらず錠剤の高速溶解を果たすことができる。

40

このことは、顆粒を適切な錠剤サイズ及び錠剤質量で全ての用量強度に圧縮できるので、顆粒のより柔軟な使用法をもたらす。異なる有効成分含量(dosage strength)の区別を可能にする着色フィルムコートを添加することができる。

製剤1及び製剤2は、化合物IIIa若しくは化合物IIIb又はその混合物のどれかをそれぞれ使用することによって得ることができる。

【 0 0 6 8 】

フィルムコート錠の製造：

A) 使用材料

【 0 0 6 9 】

【表7】

表7 必要とされる賦形剤グレードの説明	
成分	特に好ましいグレード/タイプ (薬局方USP/NF、Ph.Eur.、JP仕様に加えて)
ラクトース水和物	結晶性、微細
トウモロコシデンプン	追加仕様なし
アルファ化デンプン	追加仕様なし
ヒドロキシプロピルセルロース	追加仕様なし
クロスカルメロースナトリウム	追加仕様なし
ステアリン酸マグネシウム	比表面積約2~10m ² /g

10

【0070】

B) 使用機器

本発明の医薬組成物の調製プロセスでは下記機器を使用した。

製剤1は、下記機器を用いて作製するのが好ましい：

- ・造粒液用のプロペラミキサーを備えた混合容器；
- ・高せん断ミキサー/造粒機(例えば異なるスケールのGlatt VG又はDiosna型)+ウェットスクリーンマシン(例えばAlexanderwerk)+流動床乾燥機(例えば異なるスケールのGlatt GPCG又はGlatt WSG型)；
- ・ドライスクリンマシン(例えばQuadro Comil)；
- ・フリーフォールブレンダー(例えばServolift又はコンテナミキサー)；
- ・シングルパンチ又はロータリー錠剤プレス機(例えば供給業者Fette、又はKorsch、又はKilianから)；
- ・フィルムコーティング懸濁液用のプロペラミキサー及び/又はホモジナイザーを備えた混合容器；
- ・フィルムコーター(すなわち穿孔コーティングドラムを備えたフィルムコーター)。

20

30

【0071】

製剤2は、下記機器を用いて作製するのが好ましい：

- ・造粒液用のプロペラミキサーを備えた混合容器；
- ・流動床造粒機/乾燥機(例えば異なるスケールのGlatt GPCG又はGlatt WSG型)；
- ・ドライスクリンマシン(例えばQuadro Comil)；
- ・フリーフォールブレンダー(例えばServolift又はコンテナミキサー)；
- ・シングルパンチ又はロータリー錠剤プレス機(例えば供給業者Fette、又はKorsch、又はKilianから)；
- ・フィルムコーティング懸濁液用のプロペラミキサー及び/又はホモジナイザーを備えた混合容器；
- ・フィルムコーター(すなわち穿孔コーティングドラムを備えたフィルムコーター)。

40

【0072】

C) プロセスの説明：

造粒液

第1工程として湿式造粒プロセス用の造粒液を調製する。約10~90 の精製水を適切な混合容器に充填する。次にヒドロキシプロピルセルロース又はヒプロメロース等の結合剤を混ぜ入れ、この分散液を必要ならば室温に冷ます。必要ならば、この液体を一晩置いておき(溶液の完全性/脱気)、使用前に攪拌する。必要ならば、いずれの減量をも精製水で補う。この造粒液の乾物(固形分)は、好ましくは4~7%の範囲内である(wt/wt、2~10%、wt/wtの実現可能性を想定する)。

50

製剤1も製剤2も高せん断造粒又は流動床造粒により作製可能である。各製剤について好ましい作製プロセスを後述するが、どちらの機器を用いても各製剤の作製は妥当な薬物製品をもたらす。造粒プロセスの選択は、利用可能な機器及び経済的意思決定によって決まる。

【0073】

高せん断造粒プロセス

(製剤1の作製に好ましい)

高せん断造粒のために所要量の化合物III活性成分(用量強度によって決まる)、ラクトース水和物、トウモロコシデンブun又はアルファ化デンブun、及びマンニトール(任意的)を高せん断ミキサー/造粒機のプロダクトボウルに充填してから、羽根車及びチョッパーブレードを用いて約3~4分間均一に混合する。次に、この造粒液を手又は噴霧ノズルのどちらかで添加し、湿塊を再び羽根車及びチョッパーブレードを用いて約2~3分間造粒する。高せん断ミキサー/造粒機の吐出し後に湿潤顆粒を3.0mmメッシュサイズの篩に通して湿式選別して大きい凝集体を破壊する。湿式選別された材料を通常の流動床乾燥機(又は代わりに箱形乾燥機)に移して約60~90の入口空気温度で乾燥させる。顆粒が乾燥すると、結果として生じる乾燥顆粒の水分活性は0.6未満になる。乾燥顆粒を次にComil選別機の助けを借りて乾式選別する。選別された顆粒を適切なフリーフォールブレンダー、例えばコンテナミキサーに充填し、引き続いてクロスカルメロースナトリウム(架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)及びステアリン酸Mgを添加し、均一になるまで合計10~20分間、好ましくは15分間、10rpmの混合速度で混ぜる。

10

20

【0074】

流動床造粒プロセス

(製剤2の作製に好ましい)

流動床湿式造粒プロセスのために所要量の化合物III活性成分(用量強度及び製剤変化によって決まる)、ラクトース水和物、トウモロコシデンブun又はアルファ化デンブun、及びマンニトール(任意的)を流動床造粒機のプロダクトボウルに充填してから流動床造粒機のチャンバー内で均一に混合する。次に、流動床造粒機のチャンバー内での造粒のため約60~90、好ましくは75~85の入口空気温度で造粒液の目標量が噴霧されるまで噴霧することによって造粒液を加える。造粒工程の完了後、顆粒を同チャンバー内で約60~90の入口空気温度にて乾燥させる。顆粒は乾燥すると、結果として生じる乾燥顆粒の水分活性は0.6未満になるが、さらにこれらの顆粒の圧縮特性はより低い含水量によって改善される。次にComil選別機を用いて乾燥顆粒を乾式選別する。選別された顆粒を適切なフリーフォールブレンダー、例えばコンテナミキサーに充填する。クロスカルメロースナトリウム(架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)及びステアリン酸Mgをどちらも一緒に又は順次添加し、均一になるまで合計10~20分間、好ましくは15分間、10rpmの混合速度でどれも一緒に又は順次ブレンドする。

30

【0075】

圧縮

最終錠剤化ブレンドを適切な錠剤プレス機(例えばロータリープレス機)で適切道具を用いて、化合物III錠剤の所要用量強度のそれぞれの目標質量まで圧縮する(例えば10mg錠剤の場合:6mmの円形;両凸;斜縁あり、又は5.5mmの円形;両凸;斜縁あり、25mg錠剤の場合:8mmの円形;両凸;斜縁あり又は12×5.9mmの横長形状、50mg錠剤の場合:14×6.8mmの横長形状又は12×5.9mmの横長形状)。

40

意図した薬物溶解プロファイル及び製品特性を達成するためには様々な道具の寸法に適した所定の硬度仕様に従わなければならない。約1.5MPaの引張強度をもたらすように全ての投薬量の錠剤を圧縮する。この引張強度強度は、USP/NFに与えられた方程式に従う全ての投薬量に適した個々の硬度仕様に交換される。

【0076】

フィルムコーティング

安定かつ消費者に優しい製品を達成するため、特に投薬過誤を防止するための製品区別

50

のためには錠剤コアに着色フィルムコーティングを施さなければならない。この目的で、精製水を適切な混合容器に充填し、プロペラ又は高せん断攪拌機の助けを借りてプロピレングリコール、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶かすことによってコーティング懸濁液を調製する。次の工程で、必要に応じて(着色フィルム錠の場合)二酸化チタン、タルク、黄色酸化鉄及び/又は赤色酸化鉄の水性スラリーをフィルム形成ポリマー溶液に注ぎ入れて攪拌する。このコーティング懸濁液の乾物は、10~15%、好ましくは約12~13%の範囲内である。同一又は化学的に同等の成分を含有するすぐに使える乾燥混合物から懸濁液を調製してもよい。

【0077】

上記調製錠剤コアを適切なフィルムコーター(すなわち穿孔パンとトップスプレーステムを備え、或いは穿孔パンとトップスプレーステムを有する36インチ(91cm)のパンを備えたAccela Cota、あまり好ましくないのはパンコーターである)に充填し、約60~70の入口空気温度で、好ましくは65 で約40~50 以上の温度まで予熱する。このプロダクト温度に到達後に1つ以上のスプレーノズルの助けを借りてノズルデザイン、生産スケール及び噴霧速度に応じて約1~5パールの噴霧圧でコア上にコーティング懸濁液を噴霧する。約40~80 、好ましくは60 の入口空気温度で約20~600g/分(バッチサイズ並びにドラム速度及び他の操作条件によって決まる)の噴霧速度。高品質のフィルムコートを達成するためには噴霧中のプロダクト温度を40~50 のレベルで制御かつ維持することが重要である。噴霧完了後、必要に応じてフィルムコート錠を乾燥させてから40 以下、好ましくは約30 に冷ました後に機器から取り出す。フィルムコーティングの全プロセス時間は1~4時間の範囲内であるが(噴霧速度及びバッチサイズによって決まる)、他のプロセス持続時間も実現可能である。

10

20

【0078】

製剤1及び2のフィルムコート錠は、それぞれ、迅速かつ非常にpH依存様式で、化合物III活性成分を放出し、60分未満内に完全放出が起こり、主要フラクション(80%超)の放出は45分未満内に起こる。本発明に従って、活性成分の溶解速度上昇が達成される(図5)。パドル法(USP/NF及びPh.Eur.装置2による)の溶解試験条件を用いて50rpm及びpH6.8(900mLの0.05Mリン酸緩衝液)で少なくとも80%又は80%超の薬物負荷が典型的に45分後、さらに典型的には30分後、最も典型的には15分後に溶解する(図5)。

工業プロセスによって作られる錠剤の品質に基づいて、製剤2の製造には化合物IIIaの使用が好ましい。

30

製剤1及び製剤2は、両方とも有用な医薬組成物である。

【0079】

臨床試験

疾患再発の予防：研究デザイン、患者の選択基準、統計手法

自殺傾向を含め、再発を特徴づける症状の増悪減少に関して、統合失調症患者の認知障害の改善におけるプラセボと比べた化合物IIIの有効性を示すため以下に開示する臨床試験をデザインした。全ての患者は、安定的な抗精神病治療中だった(表8参照)。この研究は多国籍、多施設、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較試験だった。

調査対象医薬

化合物III(10、25及び50mg)並びに釣り合う用量のプラセボをフィルムコート錠として供給した(製剤1)。

調査対象母集団

後述するように安定的な抗精神病治療中の合計で516名の統合失調症患者(表8)をこの試験に向けてランダム化した。

40

【0080】

【表 8】

表 8 併用抗精神病療法のための抗精神病薬

療法基本語 被験者数 [N(%)] 任意の前/併用療法 [N(%)]	化合物 III 10mg QD		化合物 III 25mg QD		化合物 III 50mg QD		化合物 III 100mg QD		プラセボ		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
抗精神病薬	87	(100.0)	85	(98.8)	85	(100.0)	86	(100.0)	173	(100.0)	515	(99.8)
アリピプラゾール	22	(25.3)	19	(22.4)	20	(23.5)	27	(31.4)	39	(22.5)	127	(24.6)
リスペリドン	18	(20.7)	17	(20.0)	19	(22.4)	15	(17.4)	37	(21.4)	106	(20.5)
クエチアピン fumarate 塩	21	(24.1)	15	(17.6)	15	(17.6)	17	(19.8)	32	(18.5)	100	(19.4)
オランザピン	13	(14.9)	21	(24.7)	22	(25.9)	8	(9.3)	30	(17.3)	94	(18.2)
パリペリドン	2	(2.3)	2	(2.4)	8	(9.4)	6	(7.0)	8	(4.6)	26	(5.0)
ルラシドン 塩酸塩	3	(3.4)	2	(2.4)	5	(5.9)	3	(3.5)	8	(4.6)	21	(4.1)
ハロペリドール	2	(2.3)	4	(4.7)	1	(1.2)	5	(5.8)	8	(4.6)	20	(3.9)
パルミチン酸パリペリドン	4	(4.6)	2	(2.4)	2	(2.4)	3	(3.5)	8	(4.6)	19	(3.7)
ジプラシドン 塩酸塩	3	(3.4)	4	(4.7)	1	(1.2)	4	(4.7)	5	(2.9)	17	(3.3)
クエチアピン	2	(2.3)	3	(3.5)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.2)	9	(1.7)
ジプラシドン	2	(2.3)	2	(2.4)	1	(1.2)	2	(2.3)	2	(1.2)	9	(1.7)
プロナンセリン	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.5)	1	(1.2)	3	(1.7)	8	(1.6)
クロルプロマジン 塩酸塩	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.3)	3	(1.7)	7	(1.4)
アミスルプリド	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(2.3)	6	(1.2)
ハロペリドールデカノアート	0	(0.0)	2	(2.4)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.2)	6	(1.2)
炭酸リチウム	2	(2.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	6	(1.2)
アセナピン maleate 塩	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	4	(0.8)
スルピリド	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	4	(0.8)
クロルプロマジン	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
フルペンチキソール	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.4)

10

20

30

40

療法基本語	化合物 III 10mg QD		化合物 III 25mg QD		化合物 III 50mg QD		化合物 III 100mg QD		プラセボ		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
デカノ酸フルフェナジン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.6)	2	(0.4)
フルペンチキソールデカノア ート	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
フルフェナジン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
フルフェナジン塩酸塩	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
イロペリドン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
レボメプロマジン	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
レボスルピリド	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
ロキサピン	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ルラシドン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
ペリシアジン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
ペロスピロン塩酸塩	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
ペルフェナジン	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ピパンペロン塩酸塩	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

10

20

30

40

50

【0081】

選択基準

下記臨床臨床的特徴を有する、統合失調症の確定診断(精神障害の診断と統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)、第5版(DSM-V)に従って)を受けた患者:

- 1)少なくとも8週間臨床的に安定かつ患者の病気の残遺(非急性)状態である
- 2)現在の抗精神病薬物療法及び併用向精神薬物療法が下記基準を満たさなければならない

:

a)現在の非定型(第二世代)抗精神病薬物療法(任意の認可剤形で)に関して維持され
 b)及びランダム化前に少なくとも8週間現用量に関して維持され、及び/又は
 c)ランダム化前に少なくとも6カ月間安定用量で治療された場合、少なくとも6カ月間、
 場合により抗コリン薬と併用される現在の定型(第一世代)抗精神病薬物療法及び現用量に
 関して維持され、及び/又は

d)ランダム化前少なくとも8週間、抗コリン薬、抗てんかん薬及びリチウム以外の現在の
 の併用向精神薬物療法並びに現用量に関して維持される。抗てんかん薬及びリチウムは、
 ランダム化の少なくとも6カ月前に開始する場合に許容される。

3)幻覚及び妄想について「中程度の」重症度評価しか持たない(陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale)(PANSS) - 陽性症状幻覚様行動項目スコア 4及び
 妄想項目スコア 4)

4)陽性形式的思考伝播障害(positive formal thought disorder)について「中程度の」重症度
 評価しか持たない(PANSS - 陽性症状思考解体(Conceptual Disorganization)項目スコア 4)

5)最小レベルの錐体外路症状(Simpson-Angusスケール総スコア<6)及び最小レベルのうつ
 症状(PANSS - 一般的精神病理症候群うつ状態項目スコア 4)を持つ。

【0082】

除外基準

1)2つより多くの抗精神病薬物療法(2つより多くの剤形を含めて)で治療された患者 20

2)過去2年間にいずれかの自殺行為(すなわち実際の自殺企図、中断された自殺企図、中止
 された自殺企図、又は自殺準備行動若しくは行為)

3)過去3カ月間にコロンビア自殺重症度評価尺度(Columbia Suicidal Severity Rating Scale)(C-SSRS)の4型又は5型のいずれかの自殺念慮(すなわち意図はあるが具体的計画のない
 活発な自殺思考、又は計画及び意図のある活発な自殺思考)

4)症候性及び不安定な/制御されない胃腸、肝臓、腎臓、呼吸器、心血管、代謝、免疫、
 血液又はホルモン障害の病歴又は診断

5)中枢神経系の疾患(限定するものではないが、いずれの種類の発作、脳卒中又は統合失
 調症以外のいずれの精神障害も含まれる)

【0083】

ランダム化

上記基準に基づいて本試験に適格な患者を5つの研究群(プラセボqd、10mg qd、25mg qd
 、50mg qd、及び100 mg qd)の1つに2:1:1:1:1の比でランダムに割り当てた後、12週間治
 療した。

評価変量

主要有効性エンドポイント及び重要な副次有効性エンドポイント並びに主要安全性エン
 ドポイント及び副次安全性エンドポイントの結果を以下に要約する。

有効性エンドポイント

この試験の主要エンドポイントは、12週間の治療後に統合失調症における認知機能の改
 善のための測定と治療研究(Measurement and Treatment research to Improve Cognition
 in Schizophrenia)(MATRICS)コンセンサス認知機能評価バッテリー(Consensus Cognitiv
 e Battery)(MCCB)複合スコアによって測定される認知機能のベースラインからの変化であ
 る。重要な副次有効性エンドポイントは、12週間の治療後に統合失調症認知評価尺度(Sch
 izophrenia Cognition Rating Scale)(SCoRS)の全般的評点によって測定される毎日の機
 能的能力のベースラインからの変化である。 40

安全性エンドポイント

主要安全性エンドポイントは以下のとおりである。

- ・有害事象(AEs)/重篤な有害事象(身体検査、生命徴候、心電図検査及び臨床検査の異常
 を含めて)の発生

- ・特定関心事のプロトコル特異的有害事象の発生

50

- ・ PANSSによって評価される疾患状態の劇的悪化
 - ・ コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)によって評価される自殺傾向
- 福次安全性エンドポイントはPANSSによって評価される精神病理症状の変化である。

【 0 0 8 4 】

統計手法

二段階様式で統計解析を行なった。段階1の解析は、70%の患者が12週の治療期間を完了した後に行ない、段階1の解析用患者の70%から30%の患者をランダムに選択した。段階1の解析は、ケンブリッジ神経心理学的検査バッテリー(Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)(CANTAB)のエンドポイントを探索する目的での内部パイロット研究とみなし、一方で段階2は、段階1から選択された主要エンドポイントを正式に検査するための確証的段階とみなした。試験遂行の適応は行なわず、2つの段階で統計解析計画が異なるだけだった。この報告は段階2の解析の結果を要約する。

2つの解析セットを使用した。治療セット(TS)は、ランダム化され、少なくとも1用量の研究薬物で治療された全ての患者から成り；このセットは安全性結果の解析に使用した。完全解析セット(FAS)は、少なくとも1用量の研究薬物で治療され、ベースラインと、少なくとも1つのベースライン以降の治療による有効性測定(MCCB又はCANTAB)の測定値とを有する全てのランダム化患者から成った。FASは両段階の主要解析に用いた。段階1の解析のためには、FAS定義を満たす患者のみを含め、当該患者から、各群のために予め定義された数に基づいてランダムに120名の患者を選択した。

段階2では、12週間の治療後に、制限付き最尤法(restricted maximum likelihood)に基づく、反復測定値を有する混合効果モデル(mixed effects model with repeated measurements)(MMRM)を用いて、選択されたCANTABエンドポイントのベースラインからの変化について主要有効性エンドポイントを解析した。

安全性パラメーター及び他の有効性パラメーターのために記述統計学を用いた。

【 0 0 8 5 】

結果

驚いたことに、疾患悪化(すなわち統合失調症、精神病性障害)のための入院についての精神医学的SAEの8/8(100%)に重篤な精神医学的有害事象と自殺傾向の両方の著しい不均衡、及び入院に至る自殺傾向がプラセボ群では認められたのに対して化合物IIIを投与したいずれの群でも認められなかった(表9)。

これらのSAEは、地理的領域にわたって、いくつかの異なる抗精神病薬物を摂取する男性でも女性でもプラセボ群の被験者に起こった。

【 0 0 8 6 】

10

20

30

【 表 9 】

表 9 治療による重篤な有害事象を有する被験者の頻度 [N(%)]、プライマリー器官別大分類及び基本語-TS

器官別大分類 / 基本語	化合物 III 10mg		化合物 III 25mg		化合物 III 50mg		化合物 III 100mg		プラセボ		総計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
被験者数	87	(100.0)	85	(100.0)	85	(100.0)	86	(100.0)	173	(100.0)	516	(100.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(4.6)	8	(1.6)
統合失調症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.9)	5	(1.0)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.6)
精神病性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)

百分率は、分母としての治療毎の被験者の総数を用いて計算する。
報告のために用いた MedDRA バージョン：19.0
1 被験者が 1 より多くの SAE を有したので、精神障害の和は合計 8 になる。

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

これらの結果は、化合物 III の投与によって自殺念慮、統合失調症、統合失調症の再発及び精神病性障害をうまく治療できることを示している。

さらに、精神病初回エピソードの予防 / 遅延及び / 又は減弱精神病症候群の治療のため
の下記臨床試験によって、上記適応症における有効性を支持することができる。

【 0 0 8 8 】

50

精神病初回エピソードにつながる症状の予防：研究デザイン、患者の選択基準、統計手法
 精神病初回エピソードの予防に関しては、計画を立てる際に以下に開示する臨床試験を行なって、DSM-Vに定義される減弱精神病症候群の診断基準を満たす患者における1日2回(BID)50mgの52週間の治療の間、経口錠剤として与えた化合物IIIの有効性、安全性及び耐容性をプラセボと比較して評価する。この研究は、精神病初回エピソードを予防する際にプラセボを超える化合物IIIの優位性のみならず、認知能力及び機能的能力の改善をも示すようにデザインされる。

この研究は、多国籍、多施設、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較デザインである。

【0089】

研究医薬

化合物III(50mg)及び釣り合う用量のプラセボをフィルムコート錠(製剤2)として供給する。

調査対象母集団

DSM-Vで精神病リスクシンドローム(SIPS)に関する構造化インタビューによって決定される減弱精神病症候群(APS)に関する診断基準を満たす 16歳及び 30歳の患者を、北米前駆症状縦断研究(North American Prodromal Longitudinal Study)(NAPLS)コンソーシアムが開発したアルゴリズムを用いてスクリーニングして、今後52週間以内に精神病に転換するリスクが35%より高いと予測される個体を選択する。

選択基準

- 1)DSM-Vに定義どおりに、かつスクリーニング時に管理されていたSIPSによって決定される減弱精神病症候群に関する診断基準、並びにデオテープによるSIPSインタビュー後に中央格付委員会(Central Rating Committee)によって確認される診断を満たす。
- 2)スクリーニング時に今後52週間以内に精神病に転換するリスクが35%より高いことを示すNAPLSリスクカリキュレータースコア 0.20。
- 3)抗精神病薬未投与であるか又は現在抗精神病薬を摂取している患者。抗精神病薬を摂取している場合、試験中は用量を減らす(又は完全に中断する)ことができるが、精神病症状の顕著な悪化がない限り、用量を増やすことはできない。
- 4)同意/承認時に年齢 16歳及び 30歳(地域衛生当局により許容される場合)。

【0090】

除外基準

- 1)DSM-Vに従う精神病症状を有する統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、双極性障害I若しくはII、又は大うつ病性障害という現在又は過去の診断。
- 2)過去2年間のいずれかの自殺行為(すなわち実際の自殺企図、中断された自殺企図、中止された自殺企図、又は自殺準備行動若しくは行為)。
- 3)過去3カ月間のコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)の4型又は5型のいずれかの自殺念慮(すなわち意図を有するが具体的計画のない活発な自殺思考、又は計画及び意図を有する活発な自殺思考)。
- 4)中枢神経系の既知疾患(限定するものではないが、いずれの種類の発作又は脳卒中も含まれる)。
- 5)顕著な頭部損傷の病歴(>5分の意識不明)。
- 6)重篤な発達障害、精神遅滞(実証IQ<70)、認知障害、又は排他的に向精神物質からの中毒症に関連する急性弱毒症状という診断。

【0091】

ランダム化

上記基準に基づく試験に適格な患者を2つの研究群の1つに1:1比でランダムに割り当て(1日2回のプラセボ、及び1日2回の50mg)、52週間の治療を追跡調査し得る。

評価変量

主要有効性エンドポイント及び重要な副次有効性エンドポイント並びに主要安全性エンドポイント及び副次安全性エンドポイントの結果を以下に要約する。

10

20

30

40

50

有効性エンドポイント

主要エンドポイント：

主要エンドポイントは、52週間の時間枠内における精神病初回エピソードまでの時間である。

精神病初回エピソードは以下のように定義される：

精神病性範囲にある1つ以上の下記陽性症状(前駆症状の評価尺度(SOPS)基準)(レベル6で格付けされる)：

- ・異常な思考内容 / 妄想着想
- ・疑い深さ / 被害観念
- ・誇大的態度
- ・知覚異常 / 幻覚
- ・解体したコミュニケーション

及びいずれかの症状が著しく解体しているか若しくは危険であるか又は過去1カ月にわたって4日 / 1週間の平均頻度で上記症状の1つが1日に少なくとも1時間起こった。

或いは

精神病症状の悪化のための進行中の抗精神病薬の用量の新たな処方又は増加。

精神病初回エピソードの発症時は、前駆症状の評価尺度(SOPS)インタビューにおいて記録された評価者の最良推定値を用いて又は患者が新たな処方若しくは増加した用量の抗精神病薬を摂取し始めたときに定義される。

【 0 0 9 2 】

福次エンドポイント：

- ・24及び52週間の治療後の統合失調症認知評価尺度(Cognition Rating Scale)(SCoRS)の総スコアによって測定される毎日の機能的能力のベースラインからの変化
- ・24及び52週間の治療後の統合失調症における認知機能の改善のための測定と治療研究(MATRICES)コンセンサス認知機能評価バッテリー(MCCB)の神経認知機能複合スコアのベースラインからの変化
- ・52週間の治療後における陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)の陽性項目スコア、陰性項目スコア、及び総スコアのベースラインからの変化。

【 0 0 9 3 】

安全性エンドポイント

主要安全性エンドポイントは以下のとおりである。

- ・有害事象(AEs) / 重篤な有害事象(身体検査、生命徴候、心電図検査及び臨床検査の異常を含めて)の発生
- ・特定関心事のプロトコル特異的有害事象の発生
- ・PANSSによって評価される疾患状態の劇的悪化
- ・コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)によって評価される自殺傾向

福次安全性エンドポイントはPANSSによって評価される精神病理症状の変化である。

【 0 0 9 4 】

統計手法

精神病初回エピソードまでの時間の主要エンドポイントについては、層別コックス比例ハザードモデル(stratified Cox proportional hazards model)における両側検定10%有意水準での治療効果についてワルド検定によってハザード比の同一性を調べることになる。このモデルは、唯一の共変量として治療効果を含み、NAPLSリスクカリキュレータースコア及び抗精神病薬のベースライン使用によって層別化される。制限付き最尤法(restricted maximum likelihood)(REML)に基づく、反復測定値を有する混合効果モデル(MMRM)を用いてベースラインからの福次変化を解析することになる。

10

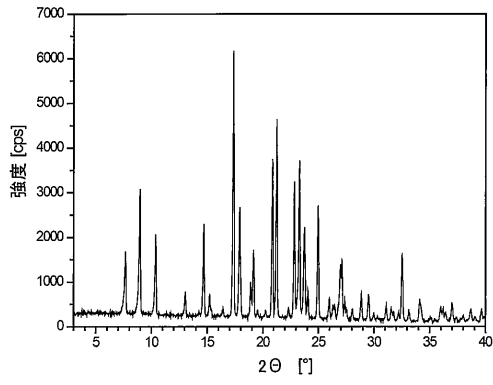
20

30

40

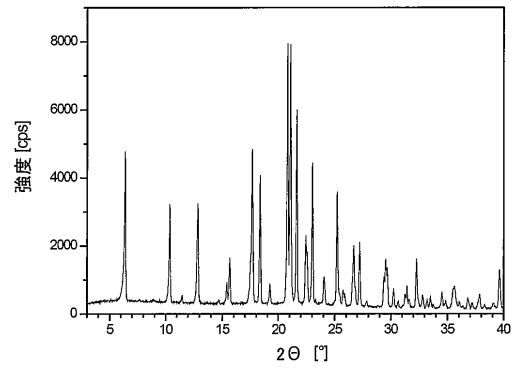
【 図 1 】

FIGURE 1: 化合物 IIIA の X 線粉末ディフラクトグラム



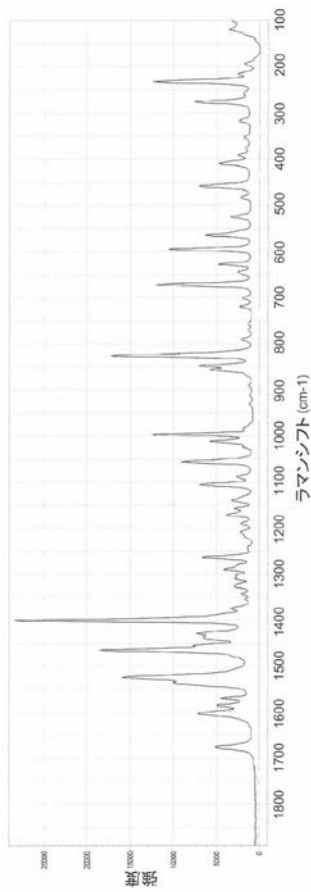
【 図 2 】

FIGURE 2: 化合物 IIIB の X 線粉末ディフラクトグラム



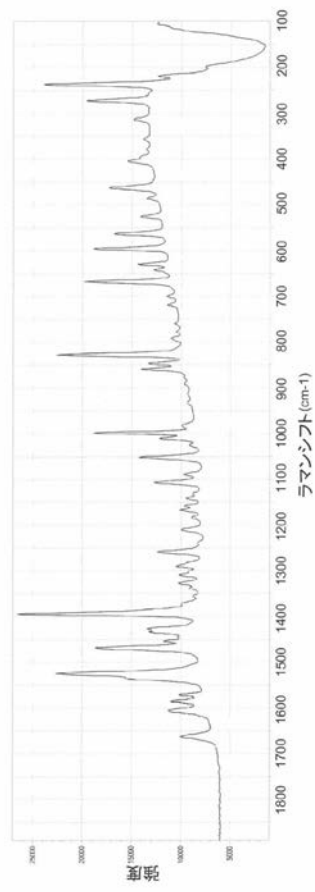
【 図 3 】

FIGURE 3: 化合物 IIIA のラマンスペクトル



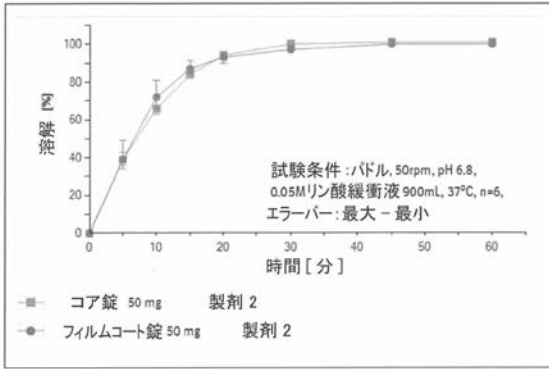
【 図 4 】

FIGURE 4: 化合物 IIIB のラマンスペクトル



【 図 5 】

FIGURE 5: 製粉原薬から作製した製剤 2 のコア錠及びフィルムコート錠 50MG の溶解プロファイル



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/054221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/519 C07D487/04 A61P25/18 ADD.		
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) A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/121919 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GIOVANNINI RICCARDO [DE]; DOERNER-CIOSS) 8 October 2009 (2009-10-08) cited in the application	1-3
Y	abstract page 127, line 20 - line 30 page 220; example 51 claims 21-22	1-9
X	WO 2010/112437 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GIOVANNINI RICCARDO [DE]; DORNER-CIOSSE) 7 October 2010 (2010-10-07)	1-3
Y	abstract page 55, line 15 - page 56, line 4 page 161; example 51 claims 12-19	1-9
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 April 2018		Date of mailing of the international search report 20/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Damiani, Federica

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/054221

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/019724 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; COFRE VICTORIA [US]; CONVERSO ANTONELLA [US]) 2 February 2017 (2017-02-02) abstract page 1, line 5 - line 6 page 11, line 3 - line 24 -----	1-9
Y	WO 2017/019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; CONVERSO ANTONELLA [US]; RODZINAK KEVIN J [U]) 2 February 2017 (2017-02-02) abstract page 9 - page 10 claim 1 -----	1-9
Y	WO 2013/110768 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 1 August 2013 (2013-08-01) abstract page 2 - page 3 page 11, line 22 - page 12, line 6 page 24 - page 25 page 34 - page 62 claims 5-7 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/054221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2009121919 A1	08-10-2009	AR 071577 A1	30-06-2010		
		AU 2009232017 A1	08-10-2009		
		CA 2716410 A1	08-10-2009		
		CN 101983199 A	02-03-2011		
		CO 6321264 A2	20-09-2011		
		CY 1117626 T1	26-04-2017		
		DK 2300478 T3	20-06-2016		
		EA 201001518 A1	30-06-2011		
		EC SP10010506 A	30-10-2010		
		EP 2300478 A1	30-03-2011		
		ES 2573330 T3	07-06-2016		
		HK 1149549 A1	25-09-2015		
		HR P20160683 T1	15-07-2016		
		HU E027771 T2	28-10-2016		
		IL 207710 A	26-02-2015		
		JP 5391264 B2	15-01-2014		
		JP 2011516454 A	26-05-2011		
		KR 20100138991 A	31-12-2010		
		MA 32201 B1	01-04-2011		
		NZ 588245 A	26-10-2012		
		PE 17562009 A1	14-12-2009		
		PL 2300478 T3	30-09-2016		
		SG 189706 A1	31-05-2013		
		TW 201002712 A	16-01-2010		
		UA 105362 C2	12-05-2014		
		US 2011184000 A1	28-07-2011		
		US 2014073641 A1	13-03-2014		
		UY 31748 A	10-11-2009		
		WO 2009121919 A1	08-10-2009		
		WO 2010112437 A1	07-10-2010	AR 076171 A1	26-05-2011
				AU 2010230290 A1	01-09-2011
				BR P11011533 A2	29-03-2016
				CA 2757231 A1	07-10-2010
CN 102365285 A	29-02-2012				
CO 6501182 A2	15-08-2012				
DK 2414363 T3	27-01-2014				
EA 201101395 A1	29-06-2012				
EC SP11011386 A	30-11-2011				
EP 2414363 A1	08-02-2012				
ES 2460019 T3	13-05-2014				
HK 1163105 A1	17-07-2015				
HR P20140312 T1	09-05-2014				
JP 5542196 B2	09-07-2014				
JP 2012522027 A	20-09-2012				
KR 20120003868 A	11-01-2012				
MA 33152 B1	01-03-2012				
MY 156377 A	15-02-2016				
NZ 594567 A	20-12-2013				
PE 05052012 A1	09-05-2012				
PT 2414363 E	26-02-2014				
RS 53167 B	30-06-2014				
SG 174964 A1	28-11-2011				
SI 2414363 T1	30-04-2014				
TN 2011000493 A1	27-03-2013				
TW 201100426 A	01-01-2011				
US 2011082137 A1	07-04-2011				
US 2014350025 A1	27-11-2014				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/054221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		UY 32531 A	29-10-2010
		WO 2010112437 A1	07-10-2010

WO 2017019724	A1	02-02-2017	NONE

WO 2017019723	A1	02-02-2017	NONE

WO 2013110768	A1	01-08-2013	AU 2013213603 A1
			24-07-2014
			AU 2017200886 A1
			02-03-2017
			CN 104093720 A
			08-10-2014
			CN 107082783 A
			22-08-2017
			CO 7020913 A2
			11-08-2014
			CR 20140361 A
			11-11-2014
			DO P2014000175 A
			31-08-2014
			EP 2807163 A1
			03-12-2014
			EP 3178820 A1
			14-06-2017
			HK 1199879 A1
			24-07-2015
			PH 12014501695 A1
			20-10-2014
			SG 11201403909R A
			30-10-2014
			US 2015045348 A1
			12-02-2015
			US 2016213674 A1
			28-07-2016
			US 2017081333 A1
			23-03-2017
			WO 2013110768 A1
			01-08-2013

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
A 6 1 K 31/4515 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/4515	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 33/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 33/00	
	C 0 7 D 487/04	1 4 3

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72) 発明者 サンド マイケル スティーブン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレーション ヴィピー アイピー リーガル内

(72) 発明者 ローゼンブロック ホルガー

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 173 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 ジョバンニーニ リカルド

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 173 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 アダチ マサシ

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 173 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 ベツェマイアー ボド

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 173 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 ブロッドマン トビアス

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 173 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン

- クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 カマタ タカユキ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 カワバタ ヨウヘイ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 伊藤 正紀
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 マルクカルト ダニエル イェンス
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 中谷 学
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 ヴェルトマン ウルリケ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング コーポレート パテント内
- F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 GG03 HH02 HH04
 4C076 AA36 BB01 CC01 CC29 DD28H DD29H DD38H DD41 EE30 EE32
 EE32H FF68 GG13 GG14 GG16
 4C086 AA01 AA02 BC07 BC21 BC50 BC80 BC92 CB06 CB09 CB30
 DA26 GA07 GA10 GA12 HA02 HA16 MA01 MA03 MA04 MA05
 MA35 MA52 NA06 NA14 ZA18 ZC02 ZC75