

(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2020-525436

(P2020-525436A)

(43) 公表日 令和2年8月27日(2020.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く

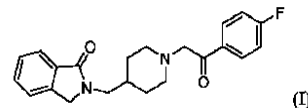
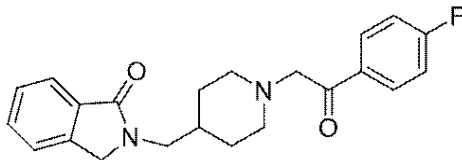
(21) 出願番号	特願2019-570906 (P2019-570906)	(71) 出願人	515201419 ミネルバ・ニューロサイエンシズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02451、ウォルサム、トラペロ・ロード・1601、スイート・284
(86) (22) 出願日	平成30年6月21日 (2018.6.21)	(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月19日 (2020.2.19)	(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/038853	(72) 発明者	ジェイ・サワード アメリカ合衆国02451マサチューセッツ州ウォルサム、トラペロ・ロード1601番、スウィート284
(87) 国際公開番号	W02018/237207		
(87) 国際公開日	平成30年12月27日 (2018.12.27)		
(31) 優先権主張番号	62/523, 204		
(32) 優先日	平成29年6月21日 (2017.6.21)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃耐性制御放出経口剤形

(57) 【要約】

本開示は、化合物 (I) :



(I)

またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含む、胃耐性制御放出剤形、およびその製造に関する。本明細書に開示される新規な剤形は、対象におけるQT延長のリスクを低減すること、およびそれを必要とする対象、例えば、統合失調症を有すると診断された対象における障害を治療すること、CYP2D6 EM遺伝子型を有する統合失調症を有すると診断された対象における陰性症状を治療することにおいて有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i . 約 4 m g から約 1 0 0 m g の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物; ならびに

i i . 少なくとも 1 つの制御放出剤を含む胃耐性制御放出剤形。

【請求項 2】

対象への経口投与の際に、約 1、1.5、2、2.5、3、3.5、または 4 時間から約 22 時間の間に T_{max} を含む化合物 (I) に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、請求項 1 に記載の胃耐性制御放出剤形。

10

【請求項 3】

化合物 (I) の量が、4 m g から 8 m g、8 m g から 16 m g、16 m g から 32 m g、32 m g から 40 m g、40 m g から 64 m g、64 m g から 80 m g、または 80 m g から 100 m g である、請求項 1 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 4】

化合物 (I) の量が、4 m g、5 m g、6 m g、7 m g、8 m g、9 m g、10 m g、11 m g、12 m g、13 m g、14 m g、15 m g、16 m g、17 m g、18 m g、19 m g、20 m g、21 m g、22 m g、23 m g、24 m g、25 m g、26 m g、27 m g、28 m g、29 m g、30 m g、31 m g、32 m g、33 m g、34 m g、35 m g、36 m g、37 m g、38 m g、39 m g、40 m g、41 m g、42 m g、43 m g、44 m g、45 m g、46 m g、47 m g、48 m g、49 m g、50 m g、51 m g、52 m g、53 m g、54 m g、55 m g、56 m g、57 m g、58 m g、59 m g、60 m g、61 m g、62 m g、63 m g、64 m g、65 m g、66 m g、67 m g、68 m g、69 m g、70 m g、71 m g、72 m g、73 m g、74 m g、75 m g、76 m g、77 m g、78 m g、79 m g、80 m g、81 m g、82 m g、83 m g、84 m g、85 m g、86 m g、87 m g、88 m g、89 m g、90 m g、91 m g、92 m g、93 m g、94 m g、95 m g、96 m g、97 m g、98 m g、99 m g、または 100 m g である、請求項 1 に記載の胃耐性制御放出剤形。

20

【請求項 5】

化合物 (I) の量が、4 m g、8 m g、16 m g、24 m g、32 m g、40 m g、64 m g、80 m g、96 m g、または 100 m g である、請求項 1 に記載の胃耐性制御放出剤形。

30

【請求項 6】

化合物 (I) の量が約 32 m g、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物 (I) の AUC_{0-4h} が約 68 時間 * ng / mL 未満である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 7】

化合物 (I) の量が約 32 m g、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物 (I) の C_{max} が、約 16 ng / mL、17 ng / mL、18 ng / mL、19 ng / mL、20 ng / mL、21 ng / mL、22 ng / mL、または 23 ng / mL 未満である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

40

【請求項 8】

化合物 (I) の量が約 32 m g、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物 (I) の AUC_{0-24hr} が、約 75 時間 * ng / mL から約 350 時間 * ng / mL の間または約 100 時間 * ng / mL から約 300 時間 * ng / mL の間である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 9】

化合物 (I) の量が約 32 m g、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物 (I) の BFB - 520 代謝産物に関する血漿薬物動態プ

50

ロファイルが、 3.0 ng/mL 未満、 2.5 ng/mL 未満、 2.0 ng/mL 未満、 1.5 ng/mL 未満または 1.0 ng/mL 未満である C_{max} を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項10】

化合物(I)の量が約 64 mg 、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物(I)の $AUC_{0-4 \text{ h}}$ が、約50、60、70、80、90、100、110、120、または130時間* ng/mL 未満である、請求項1から5のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項11】

化合物(I)の量が約 64 mg 、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物(I)の C_{max} が約 36 ng/mL 未満または約 25 ng/mL 未満である、請求項1から5のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項12】

化合物(I)の量が約 64 mg 、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物(I)の $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ が約200時間* ng/mL から約600時間* ng/mL の間である、請求項1から5のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項13】

化合物(I)の量が約 64 mg 、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物の同等量であり、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿薬物動態プロファイルが、 4.0 ng/mL 未満、 3.5 ng/mL 未満、 3.0 ng/mL 未満、または 2.5 ng/mL 未満である C_{max} を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項14】

コア錠剤および腸溶性コーティングを含む錠剤である、請求項1から13のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項15】

剤形のコア錠剤が、化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、ならびに制御放出剤を含む、請求項14に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項16】

コア錠剤が、充填剤、滑剤、および滑沢剤をさらに含む、請求項15に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項17】

剤形のコア錠剤が、化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、制御放出剤、充填剤、滑剤、および滑沢剤を含む、請求項14に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項18】

コア錠剤中の制御放出剤が、1つまたは複数のヒプロメロースを含む、請求項15から17のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項19】

コア錠剤中の制御放出剤が、(i)約15ミリパルカル秒($\text{mPa}\cdot\text{秒}$)から約100 $\text{mPa}\cdot\text{秒}$ の間の粘度を有する低粘度ヒプロメロースと(ii)約100,000 $\text{mPa}\cdot\text{秒}$ の粘度を有する高粘度ヒプロメロースとの混合物を含み、低粘度ヒプロメロースと高粘度ヒプロメロースのそれぞれが、制御放出または持続放出グレードであり、19.0%から24.0%のメトキシ含量および4.0%から12.0%のヒドロキシプロポキシ含量によってさらに特徴付けられる、請求項15から18のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項20】

コア錠剤中の滑剤が、無水コロイダルシリカである、請求項16または17に記載の胃耐性制御放出剤形。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

コア錠剤中の滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 6 または 1 7 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 2 2】

剤形の腸溶性コーティングが、pH 5.5、6.0 または 6.5 を超える溶解特性を有する少なくとも 1 つのポリマー制御放出剤、および粘着防止剤を含む、請求項 1 4 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 2 3】

剤形の腸溶性コーティングが、可塑剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の胃耐性制御放出剤形。

10

【請求項 2 4】

ポリマー制御放出剤が、Eudragit L30D55 を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 2 5】

粘着防止剤が、Plasacryl HTP20 である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 2 6】

約 7 から約 17 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 4 から約 14 % w/w のヒプロメロース (Metolose (登録商標) 90SH K15M 100 SR)；

約 17 から約 27 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)；

約 25 から約 35 % w/w の微結晶セルロース；

約 13 から約 23 % w/w のラクトースー水和物

約 0.1 から約 4 % w/w の無水コロイダルシリカ；

約 0.1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム；

約 1 から約 10 % w/w の Eudragit L30D55；ならびに

約 0.5 から約 5 % w/w の Plasacryl HTP20

を含む胃耐性制御放出剤形。

20

30

【請求項 2 7】

約 12 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 9 % w/w のヒプロメロース (Metolose (登録商標) 90SH K15M 100 SR)；

約 23 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)；

約 30 % w/w の微結晶セルロース；

約 19 % w/w のラクトースー水和物

約 0.5 % w/w の無水コロイダルシリカ；

約 1 % のステアリン酸マグネシウム；

約 5 % w/w の Eudragit L30D55；ならびに

約 1 % w/w の Plasacryl HTP20

を含む、請求項 2 6 に記載の胃耐性制御放出剤形。

40

【請求項 2 8】

約 7 から約 17 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 4 から約 14 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K15M CR)；

約 17 から約 27 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)；

50

約 2.5 から約 3.5 % w/w の微結晶セルロース；
 約 1.3 から約 2.3 % w/w のラクトース一水和物；
 約 0.1 から約 4 % w/w の無水コロイダルシリカ；
 約 0.1 から約 4 % w/w のステアリン酸マグネシウム；
 約 1 から約 10 % の Eudragit L30D55；
 約 0.5 から約 5 % w/w の Plasacryl HTP20；ならびに
 約 0.5 から約 5 % w/w の Surelease E-7-19040

を含む胃耐性制御放出剤形。

【請求項 29】

約 1.2 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物； 10

約 9 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K15M CR)；
 約 2.3 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)；
 約 3.0 % w/w の微結晶セルロース；
 約 1.9 % w/w のラクトース一水和物；
 約 0.5 % w/w の無水コロイダルシリカ；
 約 1 % w/w のステアリン酸マグネシウム；
 約 5 % w/w の Eudragit L30D55；
 約 1 % w/w の Plasacryl HTP20；ならびに
 約 1 % w/w の Surelease E-7-19040 20

を含む、請求項 28 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 30】

約 7 から約 17 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 4 から約 14 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100LV CR)；
 約 1.7 から約 2.7 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)；
 約 2.5 から約 3.5 % w/w の微結晶セルロース；
 約 1.3 から約 2.3 % w/w のラクトース一水和物 30
 約 0.1 から約 4 % w/w の無水コロイダルシリカ；
 約 0.1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム；
 約 1 から約 10 % w/w の Eudragit L30D55；ならびに
 約 0.5 から約 5 % w/w の Plasacryl HTP20

を含む胃耐性制御放出剤形。

【請求項 31】

約 1.2 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 9 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100LV CR)；
 約 2.3 % w/w のヒプロメロース (Methocel (商標) K100M CR)； 40
 約 3.0 % w/w の微結晶セルロース；
 約 1.9 % w/w のラクトース一水和物；
 約 0.5 % w/w の無水コロイダルシリカ；
 約 0.5 % w/w のステアリン酸マグネシウム；
 約 5 % w/w の Eudragit L30D55；ならびに
 約 1 % w/w の Plasacryl HTP20

を含む、請求項 30 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 32】

約 1.2 % w/w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;
 約 2 3 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 3 0 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 1 9 % w / w のラクトース一水和物 ;
 約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 1 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;
 約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む、請求項 3 0 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 3 3】

約 1 9 から約 2 9 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物 ;

約 4 から約 1 4 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;

約 1 7 から約 2 7 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;

約 1 9 から約 2 9 % w / w の微結晶セルロース ;

約 8 から約 1 8 % w / w のラクトース一水和物

約 0 . 1 から約 4 % w / w の無水コロイダルシリカ ;

約 0 . 1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム ;

約 1 から約 1 0 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに

約 0 . 5 から約 5 % w / w の Plasacryl HTP 2 0

を含む胃耐性制御放出剤形。

【請求項 3 4】

約 2 4 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;

約 2 3 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;

約 2 4 % w / w の微結晶セルロース ;

約 1 3 % w / w のラクトース一水和物 ;

約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;

約 0 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;

約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに

約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0

を含む、請求項 3 3 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 3 5】

約 2 4 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;

約 2 3 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;

約 2 4 % w / w の微結晶セルロース ;

約 1 3 % w / w のラクトース一水和物 ;

約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;

約 1 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;

約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに

約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0

を含む、請求項 3 3 に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 3 6】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物を用いて対象を処置する場合に Q T 延長のリスクを低減する方法であって、請求項 1 から 3 5 のい

10

20

30

40

50

れか一項に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含む、方法。

【請求項 37】

対象における陰性症状を処置する方法であって、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含み、対象が、統合失調症の診断を有する、方法。

【請求項 38】

胃耐性制御放出剤形が 1 日 1 回投与される、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 39】

統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 EM 遺伝子型を有する、請求項 37 または 38 に記載の方法。

10

【請求項 40】

対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

QT 延長のリスクを低減する際の使用のための、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

【請求項 43】

統合失調症の診断を有する対象における陰性症状を処置する際の使用のための、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形。

20

【請求項 44】

1 日 1 回投与される、請求項 42 または 43 に記載の使用のための胃耐性制御放出剤形。

【請求項 45】

統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 EM 遺伝子型を有する、請求項 43 または 44 に記載の使用のための胃耐性制御放出剤形。

【請求項 46】

対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の使用のための胃耐性制御放出剤形。

30

【請求項 47】

対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、請求項 42 から 45 に記載の使用のための胃耐性制御放出剤形。

【請求項 48】

QT 延長のリスクを低減するための医薬の製造における、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形の使用。

【請求項 49】

統合失調症の診断を有する対象における陰性症状の処置のための医薬の製造における、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の胃耐性制御放出剤形の使用。

40

【請求項 50】

胃耐性制御放出剤形が 1 日 1 回投与される、請求項 48 または 49 に記載の使用。

【請求項 51】

統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 EM 遺伝子型を有する、請求項 49 または 50 に記載の使用。

【請求項 52】

対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、請求項 48 から 51 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 53】

対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、請求項 48 から 51 のいずれか一項に

50

記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2017年6月21日に提出した米国仮特許出願第62/523,204号に対する優先権、およびその利益を主張する。その内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示の分野

本開示は、一般的に、1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)として同定された化合物を用いて処置した患者におけるQT延長のリスクを低減する経口胃耐性(GR)制御放出(CR)剤形、および統合失調症および他の疾患を処置するためのこれらの剤形の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

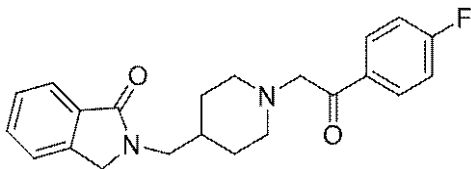
QT間隔は、心室の脱分極から再分極までの持続期間の尺度である。QT延長と称されるQT間隔の延長は、多形性心室頻拍(TdP)を含む心室性不整脈の増加をもたらす。いくつかの薬物がQT延長を誘導することが示されてきたが、新薬の開発は、典型的には、それらのQT延長の可能性についての評価を含む。

【0004】

治験薬である、コード名MIN-101を有するロルペリドン塩酸塩は、統合失調症患者における陰性症状を処置するために、Minerva Neurosciences, Inc. (Waltham, MA)によって開発されている。MIN-101(以前は、CYR-101およびMT-210として知られていた)における有効成分は、化学名1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)を有する。以下の式I:

【0005】

【化1】



(I)

は、遊離塩基[化合物(I)]の構造を示す。

【0006】

その内容が全体として本明細書に組み込まれる、米国特許第9,458,130号に開示された通り、MIN-101を用いて処置された患者におけるQT延長が観察され、化合物(I)の血漿レベル、より詳細には、BFB-520として同定された代謝産物に関連しているようであった。第130号特許は、MIN-101の投与によって誘導されたQT延長が、化合物(I)とBFB-520の最大血漿濃度(C_{max})を、それぞれ、80ng/mL未満と12ng/mL未満とする、調節放出(MR)製剤(modified release formulation)中のこの薬剤を投与することによって低減され得ることを開示する。しかしながら、絶食状態または摂食状態のいずれかにおいて、投与間隔全体を通して化合物(I)の治療有効レベルを維持しながら、MIN-101の経口投与後のQT延長に対する可能性をさらに低減する製剤への需要が存在する。

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本開示は、部分的に、化合物(I)を含む剤形の経口投与後の最初の4時間に、化合物(I)の放出を最小限とすることが、BFB-520の血漿レベルを低く維持するための重要な因子であるという知見に基づく。

【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様では、本開示は、

i. 約2mgから約200mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

10

【0009】

一態様では、本開示は、

i. 約2mgから約200mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約4時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

20

【0010】

一態様では、本開示は、

i. 約4mgから約100mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【0011】

一態様では、本開示は、

i. 約4mgから約100mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約1時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

30

【0012】

一態様では、本開示は、

i. 約4mgから約100mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約1.5時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

40

【0013】

一態様では、本開示は、

i. 約4mgから約100mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約2時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

50

【0014】

一態様では、本開示は、

i . 約 4 m g から約 1 0 0 m g の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ; ならびに

i i . 少なくとも 1 つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約 2 . 5 時間から約 2 2 時間の間に T_{m a x} を含む化合物 (I) に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

【0015】

一態様では、本開示は、

i . 約 4 m g から約 1 0 0 m g の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ; ならびに

i i . 少なくとも 1 つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約 3 時間から約 2 2 時間の間に T_{m a x} を含む化合物 (I) に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

【0016】

一態様では、本開示は、

i . 約 4 m g から約 1 0 0 m g の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ; ならびに

i i . 少なくとも 1 つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約 3 . 5 時間から約 2 2 時間の間に T_{m a x} を含む化合物 (I) に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

【0017】

一態様では、本開示は、

i . 約 4 m g から約 1 0 0 m g の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ; ならびに

i i . 少なくとも 1 つの制御放出剤

を含む胃耐性制御放出剤形であって、

対象への経口投与の際に、約 4 時間から約 2 2 時間の間に T_{m a x} を含む化合物 (I) に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

【0018】

一態様では、本開示は、化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が、4 m g から 8 m g、8 m g から 1 6 m g、1 6 m g から 3 2 m g、3 2 m g から 4 0 m g、4 0 m g から 6 4 m g、6 4 m g から 8 0 m g、または 8 0 m g から 1 0 0 m g である、剤形を提供する。

【0019】

一態様では、本開示は、化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が、4 m g、5 m g、6 m g、7 m g、8 m g、9 m g、1 0 m g、1 1 m g、1 2 m g、1 3 m g、1 4 m g、1 5 m g、1 6 m g、1 7 m g、1 8 m g、1 9 m g、2 0 m g、2 1 m g、2 2 m g、2 3 m g、2 4 m g、2 5 m g、2 6 m g、2 7 m g、2 8 m g、2 9 m g、3 0 m g、3 1 m g、3 2 m g、3 3 m g、3 4 m g、3 5 m g、3 6 m g、3 7 m g、3 8 m g、3 9 m g、4 0 m g、4 1 m g、4 2 m g、4 3 m g、4 4 m g、4 5 m g、4 6 m g、4 7 m g、4 8 m g、4 9 m g、5 0 m g、5 1 m g、5 2 m g、5 3 m g、5 4 m g、5 5 m g、5 6 m g、5 7 m g、5 8 m g、5 9 m g、6 0 m g、6 1 m g、6 2 m g、6 3 m g、6 4 m g、6 5 m g、6 6 m g、6 7 m g、6 8 m g、6 9 m g、7 0 m g、7 1 m g、7 2 m g、7 3 m g、7 4 m g、7 5 m g、7 6 m g、7 7 m g、7 8 m g、7 9 m g、8 0 m g、8 1 m g、8 2 m g、8 3 m g、8 4 m g、8 5 m g、8 6 m g、8 7 m g、8 8 m g、8 9 m g、9 0 m g、9 1 m g、9

10

20

30

40

50

2 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、または100 mgである、剤形を提供する。

【0020】

一態様では、本開示は、化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が、4 mg、8 mg、16 mg、24 mg、32 mg、40 mg、64 mg、80 mg、96 mg、または100 mgである、剤形を提供する。

【0021】

一態様では、本開示は、

i. 約32 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくはは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤を含む、胃耐性制御放出剤形を提供する。

10

【0022】

一態様では、本開示は、

i. 約32 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくはは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤を含む、胃耐性制御放出剤形であって、

対象への投与の際に、約4時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

20

【0023】

一態様では、本開示は、

i. 約64 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくはは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤を含む、胃耐性制御放出剤形を提供する。

【0024】

一態様では、本開示は、

i. 約64 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくはは溶媒和物；ならびに

ii. 少なくとも1つの制御放出剤を含む、胃耐性制御放出剤形であって、

対象への投与の際に、約4時間から約22時間の間に T_{max} を含む化合物(I)に関する血漿薬物動態プロファイルを生じる、剤形を提供する。

30

【0025】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32 mgであり、化合物(I)の AUC_{0-4H} が約68時間*ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0026】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32 mgであり、化合物(I)の C_{max} が約16 ng/mL未満である、剤形を提供する。

40

【0027】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32 mgであり、化合物(I)の C_{max} が約17 ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0028】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32 mgであり、化合物(I)の C_{max} が約18 ng/mL未満である、剤形を提供する。

50

【0029】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の C_{max} が約19ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0030】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の C_{max} が約20ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0031】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の C_{max} が約21ng/mL未満である、剤形を提供する。

10

【0032】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の C_{max} が約22ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0033】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の C_{max} が約23ng/mL未満である、剤形を提供する。

20

【0034】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の AUC_{0-24hr} が約50時間*ng/mLから約400時間*ng/mLの間である、剤形を提供する。

【0035】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の AUC_{0-24hr} が約75時間*ng/mLから約350時間*ng/mLの間である、剤形を提供する。

【0036】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の AUC_{0-24hr} が約75時間*ng/mLから約300時間*ng/mLの間である、剤形を提供する。

30

【0037】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)の AUC_{0-24hr} が約100時間*ng/mLから約300時間*ng/mLの間である、剤形を提供する。

【0038】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約32mgであり、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿薬物動態プロファイルが、3.0ng/mL未満、2.5ng/mL未満、2.0ng/mL未満、1.5ng/mL未満または1.0ng/mL未満である C_{max} を含む、剤形を提供する。

40

【0039】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約64mgであり、化合物(I)の AUC_{0-4H} が約50時間*ng/mL未満である、剤形を提供する。

【0040】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物(I)を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物(I)の量が約64mgであり、化合物(I)の AUC_{0-4H} が約60時間*ng/mL未満である、剤形を提供する。

50

【 0 0 4 1 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 7 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

【 0 0 4 2 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 8 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

【 0 0 4 3 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 9 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

10

【 0 0 4 4 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 1 0 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

【 0 0 4 5 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 1 1 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

20

【 0 0 4 6 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 1 2 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

【 0 0 4 7 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-4H} が約 1 3 0 時間 * n g / m L 未満である、剤形を提供する。

【 0 0 4 8 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の C_{max} が約 3 6 n g / m L 未満または約 2 5 n g / m L 未満である、剤形を提供する。

30

【 0 0 4 9 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の AUC_{0-24hr} が約 2 0 0 時間 * n g / m L から約 6 0 0 時間 * n g / m L の間である、剤形を提供する。

【 0 0 5 0 】

一態様では、本開示は、本明細書に開示された化合物 (I) を含む胃耐性制御放出剤形であって、化合物 (I) の量が約 6 4 m g であり、化合物 (I) の BFB - 5 2 0 代謝産物に関する血漿薬物動態プロファイルが、4 . 0 n g / m L 未満、3 . 5 n g / m L 未満、3 . 0 n g / m L 未満、または 2 . 5 n g / m L 未満である C_{max} を含む、剤形を提供する。

40

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形は、コア錠剤および腸溶性コーティングを含む錠剤の形態中にある。

【 0 0 5 2 】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤は、化合物 (I) 、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物、ならびに制御放出剤を含む。

【 0 0 5 3 】

50

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤は、化合物（I）、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、制御放出剤、充填剤、滑剤、および滑沢剤を含む。

【0054】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤は、化合物（I）、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、制御放出剤、充填剤、滑剤、滑沢剤およびコーティングを含む。

【0055】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤中の制御放出剤は、1つまたは複数のヒプロメロースを含む。

10

【0056】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤中の制御放出剤は、Metolose（登録商標）90SH K15M 100 SR、Metolose（登録商標）90SH 100 SR、Methocel（商標）K100M CR、Methocel（商標）K15M CR、Methocel（商標）K4M CR、およびMethocel（商標）K100LV CR、または等級のものからなる群から選択される1つまたは複数のヒプロメロースを含む。

【0057】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤中の制御放出剤は、（i）約15ミリパスカル秒（mPa・秒）から約100mPa・秒の間の粘度を有する低粘度ヒプロメロースと（ii）約100,000mPa・秒の粘度を有する高粘度ヒプロメロースとの混合物を含み、低粘度ヒプロメロースと高粘度ヒプロメロースのそれぞれが、制御放出または持続放出グレードであり、19.0%から24.0%のメトキシ含量および4.0%から12.0%のヒドロキシプロピル含量によってさらに特徴付けられる。

20

【0058】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤中の滑剤は、無水コロイダルシリカである。

【0059】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形のコア錠剤中の滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

30

【0060】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の腸溶性コーティングは、pH5.5、6.0または6.5を超える溶解特性を有する少なくとも1つのポリマー制御放出剤、および粘着防止剤を含む。

【0061】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の腸溶性コーティングは、可塑剤をさらに含む。

【0062】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の腸溶性コーティングのポリマー制御放出剤は、Eudragit L30D55を含む。

40

【0063】

一実施形態では、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の腸溶性コーティングの粘着防止剤は、Plasacryl HTP20である。

【0064】

一態様では、本開示は、

約7から約17%w/wの化合物（I）、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；

約4から約14%w/wのヒプロメロース（Metolose（登録商標）90SH K15M 100 SR）；

50

約 1.7 から約 2.7 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 2.5 から約 3.5 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 1.3 から約 2.3 % w / w のラクトース-水和物
 約 0.1 から約 4 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 0.1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム ;
 約 1 から約 10 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 0.5 から約 5 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 6 5 】

一態様では、本開示は、
 約 1.2 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Metolose (登録商標) 9 0 S H K 1 5 M 1 0 0 S R) ;
 約 2.3 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 3.0 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 1.9 % w / w のラクトース-水和物
 約 0.5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 1 % のステアリン酸マグネシウム ;
 約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 6 6 】

一態様では、本開示は、
 約 7 から約 1.7 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ;

約 4 から約 1.4 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 5 M C R) ;
 約 1.7 から約 2.7 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 2.5 から約 3.5 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 1.3 から約 2.3 % w / w のラクトース-水和物 ;
 約 0.1 から約 4 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 0.1 から約 4 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;
 約 1 から約 10 % の Eudragit L 3 0 D 5 5 ;
 約 0.5 から約 5 % w / w の Plasacryl HTP 2 0 ; ならびに
 約 0.5 から約 5 % w / w の Surelease E - 7 - 1 9 0 4 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 6 7 】

一態様では、本開示は、
 約 1.2 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 5 M C R) ;
 約 2.3 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 3.0 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 1.9 % w / w のラクトース-水和物 ;
 約 0.5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 1 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;
 約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ;

10

20

30

40

50

約 1 % w / w の P l a s a c r y l H T P 2 0 ; ならびに
 約 1 % w / w の S u r e l e a s e E - 7 - 1 9 0 4 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 6 8 】

一態様では、本開示は、
 約 7 から約 1 7 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；
 約 4 から約 1 4 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 L V C R)；
 約 1 7 から約 2 7 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 M C R)；
 約 2 5 から約 3 5 % w / w の微結晶セルロース；
 約 1 3 から約 2 3 % w / w のラクトース一水和物
 約 0 . 1 から約 4 % w / w の無水コロイダルシリカ；
 約 0 . 1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム；
 約 1 から約 1 0 % w / w の E u d r a g i t L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 0 . 5 から約 5 % w / w の P l a s a c r y l H T P 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 6 9 】

一態様では、本開示は、
 約 1 2 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；
 約 9 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 L V C R)；
 約 2 3 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 M C R)；
 約 3 0 % w / w の微結晶セルロース；
 約 1 9 % w / w のラクトース一水和物；
 約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ；
 約 0 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウム；
 約 5 % w / w の E u d r a g i t L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の P l a s a c r y l H T P 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 7 0 】

一態様では、本開示は、
 約 1 2 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；
 約 9 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 L V C R)；
 約 2 3 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 M C R)；
 約 3 0 % w / w の微結晶セルロース；
 約 1 9 % w / w のラクトース一水和物；
 約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ；
 約 1 % w / w のステアリン酸マグネシウム；
 約 5 % w / w の E u d r a g i t L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の P l a s a c r y l H T P 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 7 1 】

一態様では、本開示は、
 約 1 9 から約 2 9 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物；
 約 4 から約 1 4 % w / w のヒプロメロース (M e t h o c e l (商 標) K 1 0 0 L V C R)；

約 17 から約 27 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 19 から約 29 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 8 から約 18 % w / w のラクトース一水和物
 約 0 . 1 から約 4 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 0 . 1 から約 4 % のステアリン酸マグネシウム ;
 約 1 から約 10 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 0 . 5 から約 5 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 7 2 】

一態様では、本開示は、
 約 24 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;
 約 23 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 24 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 13 % w / w のラクトース一水和物 ;
 約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 0 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;
 約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 7 3 】

一態様では、本開示は、
 約 24 % w / w の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物 ;

約 9 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 L V C R) ;
 約 23 % w / w のヒプロメロース (Methocel (商標) K 1 0 0 M C R) ;
 約 24 % w / w の微結晶セルロース ;
 約 13 % w / w のラクトース一水和物 ;
 約 0 . 5 % w / w の無水コロイダルシリカ ;
 約 1 % w / w のステアリン酸マグネシウム ;
 約 5 % w / w の Eudragit L 3 0 D 5 5 ; ならびに
 約 1 % w / w の Plasacryl HTP 2 0
 を含む胃耐性制御放出剤形を提供する。

【 0 0 7 4 】

一態様では、本開示は、化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および / もしくは溶媒和物を用いて対象を処置する場合に QT 延長のリスクを低減する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含む、方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害 (例えば、統合失調症の陰性症状) を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含み、対象が、障害、例えば、統合失調症の診断を有する、方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害 (例えば、統合失調症の陰性症状) を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への 1 日 1 回の経口投与を含み、対象が、障害、例えば、統合失調症の診断を有する、方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害 (例えば、統合失調症の陰

10

20

30

40

50

性症状)を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含み、対象が、例えば、統合失調症の診断を有し、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有する、方法を提供する。

【0078】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への1日1回の経口投与を含み、対象が、例えば、統合失調症の診断を有し、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有する、方法を提供する。

【0079】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への経口投与を含み(例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgなどの低用量の化合物(I)を含む)、対象が、例えば、統合失調症の診断を有し、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有する、方法を提供する。

10

【0080】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の対象への1日1回の投与を含み(例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgなどの低用量の化合物(I)を含む)、対象が、例えば、統合失調症の診断を有し、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有する、方法を提供する。

20

【0081】

一態様では、本明細書に開示された方法のいずれかについて、対象は、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の経口投与の前に摂食状態にある。

【0082】

一態様では、本明細書に開示された方法のいずれかについて、対象は、本明細書に記載の胃耐性制御放出剤形の経口投与の前に絶食状態にある。

【0083】

一態様では、本開示は、QT延長のリスクを低減する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形を提供する。

30

【0084】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象(例えば、対象は統合失調症の診断を有する)における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形を提供する。

【0085】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象(例えば、対象は統合失調症の診断を有する)における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有する、剤形を提供する。

40

【0086】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象(例えば、対象は統合失調症の診断を有する)における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、低用量の化合物(I)、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgを有する、剤形を提供する。

【0087】

一態様では、本開示は、QT延長のリスクを低減する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、1日1回投与される、剤形を提供する。

【0088】

50

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、1日1回投与される、剤形を提供する。

【0089】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有し、1日1回投与される、剤形を提供する。

【0090】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、低用量の化合物（I）、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgを有し、1日1回投与される、剤形を提供する。

【0091】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、剤形を提供する。

【0092】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、剤形を提供する。

【0093】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有し、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、剤形を提供する。

【0094】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有し、対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、剤形を提供する。

【0095】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、低用量の化合物（I）、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgを有し、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、剤形を提供する。

【0096】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）を処置する際の使用のための本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、低用量の化合物（I）、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、または約16mgを有し、対象が、剤形の経口投与の前

10

20

30

40

50

に絶食状態にある、剤形を提供する。

【0097】

一態様では、本開示は、QT延長のリスクを低減するための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用を提供する。

【0098】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用を提供する。

【0099】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有する、使用を提供する。

10

【0100】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、剤形が、低用量の化合物（I）、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、または約8mgを有する、使用を提供する。

20

【0101】

一態様では、本開示は、QT延長のリスクを低減するための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、胃耐性制御放出剤形が1日1回投与される、使用を提供する。

【0102】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、胃耐性制御放出剤形が1日1回投与される、使用を提供する。

【0103】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 EM遺伝子型を有し、胃耐性制御放出剤形が1日1回投与される、使用を提供する。

30

【0104】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象がCYP2D6 IMまたはPM遺伝子型を有し、剤形が、低用量の化合物（I）、例えば、約4mg、5mg、6mg、7mg、または約8mgを有し、胃耐性制御放出剤形が1日1回投与される、使用を提供する。

40

【0105】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、使用を提供する。

【0106】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造にお

50

る、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 EM 遺伝子型を有し、対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、使用を提供する。

【0107】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 IM または PM 遺伝子型を有し、剤形が、低用量の化合物（I）、例えば、約 4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、または約 8 mg を有し、対象が、剤形の経口投与の前に絶食状態にある、使用を提供する。

10

【0108】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、使用を提供する。

【0109】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 EM 遺伝子型を有し、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、使用を提供する。

20

【0110】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象（例えば、対象は統合失調症の診断を有する）における障害（例えば、統合失調症の陰性症状）の処置のための医薬の製造における、本明細書に開示された胃耐性制御放出剤形の使用であって、統合失調症の診断を有する対象が CYP2D6 IM または PM 遺伝子型を有し、剤形が、低用量の化合物（I）、例えば、約 4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、または約 8 mg を有し、対象が、剤形の経口投与の前に摂食状態にある、使用を提供する。

【0111】

よって、一態様では、本開示は、(i) 約 4 mg から約 100 mg の化合物（I）、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、ならびに(ii) 少なくとも1つの制御放出剤を含む胃耐性制御放出経口剤形であって、対象への経口投与の際に、約4から約11時間の間に T_{max} を含む化合物（I）に関する血漿薬物動態（PK）プロファイルを生じる、経口剤形を提供する。ある実施形態では、血漿PKプロファイルにおける化合物（I）の T_{max} は、約5から約10時間の間、約6から約9時間の間、約7から約9時間の間、または約6から約8時間の間にある。

30

【0112】

一部の実施形態では、経口剤形における化合物（I）の量は、4 mg から 8 mg、8 から 16 mg、16 mg から 32 mg、32 mg から 40 mg、40 mg から 64 mg、64 mg から 80 mg、80 mg から 100 mg であり、または約 4 mg、8 mg、16 mg、24 mg、32 mg、40 mg、64 mg、80 mg、96 mg、もしくは 100 mg のいずれかである。

40

【0113】

ある実施形態では、剤形は、約 32 mg の化合物（I）、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a) 約 68 時間 * ng/mL 未満の AUC_{0-4h} ；(b) 約 16 ng/mL、17 ng/mL、18 ng/mL、19 ng/mL、20 ng/mL、21 ng/mL、22 ng/mL、または 23 ng/mL 未満の化合物（I）の C_{max} ；および(c) 約 75 時間 * ng/mL から約 350 時間 * ng/mL の間または約 100 時間 * ng/mL から 300 時間 * ng/mL の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物（I）の

50

BFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、3.0 ng/mL未満、2.5 ng/mL未満、2.0 ng/mL未満、1.5 ng/mL未満または1.0 ng/mL未満である C_{max} を含む。

【0114】

ある実施形態では、剤形は、約4 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約8時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約2.5 ng/mL未満の化合物(I)の C_{max} ; および(c)約12時間 $^*ng/mL$ から35時間 $^*ng/mL$ の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、2.0 ng/mL未満、1.5 ng/mL未満、1.0 ng/mL未満、または0.5 ng/mL未満である C_{max} を含む。

10

【0115】

ある実施形態では、剤形は、約8 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約16時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約5 ng/mL未満の化合物(I)の C_{max} ; および(c)約25時間 $^*ng/mL$ から75時間 $^*ng/mL$ の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、2.5 ng/mL未満、2.0 ng/mL未満、1.5 ng/mL未満、または1.0 ng/mL未満である C_{max} を含む。

20

【0116】

ある実施形態では、剤形は、約16 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約32時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約10 ng/mL未満または約6 ng/mL未満の化合物(I)の C_{max} ; および(c)約50時間 $^*ng/mL$ から150時間 $^*ng/mL$ の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、2.5 ng/mL未満、2.0 ng/mL未満、1.5 ng/mL未満、または1.0 ng/mL未満である C_{max} を含む。

【0117】

ある実施形態では、剤形は、約40 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約80時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約24 ng/mL未満または約20 ng/mL未満の化合物(I)の C_{max} ; および(c)約125時間 $^*ng/mL$ から375時間 $^*ng/mL$ の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、3.5 ng/mL未満、3.0 ng/mL未満、2.5 ng/mL未満、または2.0 ng/mL未満である C_{max} を含む。

30

【0118】

ある実施形態では、剤形は、約64 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約50、60、70、80、90、100、110、120、または130時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約36 ng/mL未満または約25 ng/mL未満の化合物(I)の C_{max} ; および(c)約200時間 $^*ng/mL$ から600時間 $^*ng/mL$ の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物(I)のBFB-520代謝産物に関する血漿PKプロファイルは、4.0 ng/mL未満、3.5 ng/mL未満、3.0 ng/mL未満、または2.5 ng/mL未満である C_{max} を含む。

40

【0119】

ある実施形態では、剤形は、約80 mgの化合物(I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿PKプロファイルは、(a)約160時間 $^*ng/mL$ 未満の AUC_{0-4H} ; (b)約48 ng/mL未満または約40 n

50

g / mL 未満の化合物 (I) の C_{max} ; および (c) 約 250 時間 * ng / mL から 750 時間 * ng / mL の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物 (I) の BFB - 520 代謝産物に関する血漿 PK プロファイルは、4.5 ng / mL 未満、4.0 ng / mL 未満、3.5 ng / mL 未満、または 3.0 ng / mL 未満である C_{max} を含む。

【 0 1 2 0 】

ある実施形態では、剤形は、約 100 mg の化合物 (I)、または同等量のその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含み、血漿 PK プロファイルは、(a) 約 220 時間 * ng / mL 未満の AUC_{0-4H} ; (b) 約 72 ng / mL 未満の化合物 (I) の C_{max} ; および (c) 約 325 時間 * ng / mL から 975 時間 * ng / mL の間の AUC_{0-24hr} をさらに含む。ある実施形態では、化合物 (I) の BFB - 520 代謝産物に関する血漿 PK プロファイルは、5.0 ng / mL 未満、4.5 ng / mL 未満、4.0 ng / mL 未満、または 3.5 ng / mL 未満である C_{max} を含む。

10

【 0 1 2 1 】

上記剤形のいずれかの一部の実施形態では、血漿 PK パラメーターは、単一単位の剤形の 1 日 1 回投与の 2 回目の後に決定された値である。ある実施形態では、PK パラメーターは、3 回目または 4 回目の投与後に決定される。

【 0 1 2 2 】

ある実施形態では、剤形は、約 32 mg の化合物 (I) を含み、対象に投与された場合に、図 1 に示される標的のプロファイルに類似する化合物 (I) に関する血漿薬物動態 (PK) プロファイルを生じる。

20

【 0 1 2 3 】

上記剤形のいずれかの一部の実施形態では、化合物 (I) と代謝産物 BFB - 520 の一方または両方に関する血漿 PK プロファイルは、単一単位の剤形の 1 日 1 回投与の 1 回目、2 回目、3 回目、または 4 回目の後に生じる。

【 0 1 2 4 】

一部の実施形態では、化合物 (I) と代謝産物 BFB - 520 の一方または両方に関する血漿 PK プロファイルは、絶食状態にある対象に投与された場合に生じる。他の実施形態では、化合物 (I) と代謝産物 BFB - 520 の一方または両方に関する血漿 PK プロファイルは、摂食状態にある対象に投与された場合に生じる。

30

【 0 1 2 5 】

ある実施形態では、本開示の制御放出剤形は、約 4 から約 100 mg の化合物 (I) を含み、2 時間の酸段階と 22 時間の緩衝段階を含む 24 時間の 2 段階インビトロ (*in vitro*) 溶解方法を使用して標的のインビトロ溶解プロファイルを生じる。標的のインビトロ溶解プロファイルは、(a) 溶解方法の最初の 2.0 時間に、化合物 (I) の検出可能な放出がないこと、および (b) 16 ~ 19 時間の期間にわたって、剤形における化合物 (I) の総量の少なくとも 80 % が放出することを含む。ある実施形態では、標的のインビトロ溶解プロファイルは、溶解方法の 24 時間までに、剤形における化合物 (I) の量の少なくとも 85 %、90 % または 95 % が放出することを含む。

40

【 0 1 2 6 】

ある実施形態では、標的のインビトロ溶解プロファイルは、以下の開始総量の累積パーセンテージをそれぞれ生じる放出速度で化合物 (I) を放出することをさらに含む：

(i) 2.5 時間までに 0.6 % 未満；

(ii) 3.0 時間までに 0.2 から 7.9 % まで；

(iii) 4 時間までに 2.5 から 19.2 % まで；

(iv) 6 時間までに 12.7 から 34.0 % まで；

(v) 8 時間までに 22.8 から 44.3 % まで；

(vi) 13 時間までに 35.5 から 75.7 % まで；

(vii) 16 時間までに 43.3 から 89.0 % まで；および

(viii) 19 時間までに 59.3 から 96.9 % まで。

50

【0127】

ある実施形態では、標的のインビトロ溶解プロファイルは、以下の開始総量の累積パーセンテージをそれぞれ生じる放出速度で化合物(I)を放出することをさらに含む：

- (i) 2.5時間までに約0.5%未満；
- (ii) 3.0時間までに約2.8から約3.1%まで；
- (iii) 4時間までに約9.0から約11.0%まで；
- (iv) 5時間までに約14.5から約18.0%まで；
- (v) 6時間までに約19.5から約24.5%まで；
- (vi) 8時間までに約30.5から約38.0%まで；
- (vii) 10時間までに約41.5から約51.0%まで；
- (viii) 13時間までに約54.5から約67.0%まで；
- (ix) 14時間までに約58.5から約71.5%まで；
- (x) 15時間までに約61.5から約75.5%まで；
- (xi) 18時間までに約70.0から約86.0%まで；および
- (xii) 21時間までに約77.5から約95.0%まで。

10

【0128】

ある実施形態では、CR剤形は、32mgの化合物(I)を含み、図1に示される標的のプロファイルに、または以下の実施例における表6および7に示される標的のプロファイルに実質的に類似するインビトロ累積溶解プロファイルおよび溶解速度プロファイルを生じる。

20

【0129】

ある実施形態では、標的のインビトロ溶解プロファイルは、以下の開始総量の累積パーセンテージをそれぞれ生じる放出速度で化合物(I)を放出することをさらに含む：

- (xiii) 2時間までに約0.5%未満；
- (xiv) 4時間までに約19から約29%まで；
- (xv) 8時間までに約54から約64%まで；および
- (xvi) 16時間までに約83から約93%まで。

【0130】

ある実施形態では、標的のインビトロ溶解プロファイルは、以下の開始総量の累積パーセンテージをそれぞれ生じる放出速度で化合物(I)を放出することをさらに含む：

30

- (xvii) 2時間までに約0.5%未満；
- (xviii) 4時間までに約24.1%；
- (xix) 8時間までに約59.2%；および
- (xx) 16時間までに約88.6%。

【0131】

上記実施形態のそれぞれにおいて、溶解方法は、好ましくは、以下の実施例に記載の溶解方法に従って行われる。

【0132】

ある実施形態では、CR経口剤形は、コア錠剤および腸溶性コーティングを含む錠剤である。コア錠剤は、所望の量の化合物(I)、制御放出剤、充填剤、滑剤および滑沢剤を含み、腸溶性コーティングは、pH5.5を超える溶解特性を有する少なくとも1つのポリマー制御放出剤、および粘着防止剤を含む。ある実施形態では、腸溶性コーティングは、6.0または6.5を超えるpHで溶解する。

40

【0133】

ある実施形態では、CR経口剤形は、コア錠剤および腸溶性コーティングを含む錠剤である。コア錠剤は、所望の量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物(例えば、MIN-101)、制御放出剤、充填剤、滑剤および滑沢剤を含み、腸溶性コーティングは、pH5.5を超える溶解特性を有する少なくとも1つのポリマー制御放出剤、および粘着防止剤を含む。ある実施形態では、腸溶性コーティングは、6.0または6.5を超えるpHで溶解する。

50

【0134】

一部の実施形態では、コア錠剤中の制御放出剤は、(i)約15ミリパスカル・秒(mPa・秒)から約100mPa・秒の間の粘度を有する低粘度ヒプロメロースと(ii)約100,000mPa・秒の粘度を有する高粘度ヒプロメロースとの混合物を含み、低粘度ヒプロメロースと高粘度ヒプロメロースのそれぞれが、制御放出または持続放出グレードであり、19.0%から24.0%のメトキシ含量および4.0%から12.0%のヒドロキシプロピル含量によってさらに特徴付けられる。ある実施形態では、高粘度ヒプロメロースは、22.0%から24.0%のメトキシ含量および9.5%から11.5%のヒドロキシプロピル含量によって特徴付けられる。ある実施形態では、低粘度ヒプロメロースは、コア錠剤の重量の約10%を含み、高粘度ヒプロメロースは、コア錠剤の重量の約24%を含む。

10

【0135】

ある実施形態では、コア錠剤は、38.4mgの1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)を含み、コア錠剤中の制御放出剤は、(i)信越化学工業株式会社によりMETOLOSE(登録商標) 90SH 100 SR、またはMETHOCEL(商標) K100LV CRとして市販されているヒプロメロース製品の化学的および物理的特徴を有する、9.45%w/wのヒプロメロース;ならびに(ii)Dow Chemical CompanyによりMETHOCEL(商標) K100M CRとして市販されているヒプロメロース製品の化学的および物理的特徴を有する、22.67%w/wヒプロメロースから本質的になる。

20

【0136】

ある実施形態では、剤形は、コア錠剤と腸溶性コーティングとの間に位置する制御放出コーティングをさらに含む。制御放出コーティングは、少なくとも1つの制御放出試薬を含む。ある実施形態では、制御放出コーティングは、制御放出剤としてエチルセルロースを含む半透膜を含む。

【0137】

制御放出コーティングを含む剤形のある実施形態では、コア錠剤は、38.4mgの1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)を含み、コア錠剤中の制御放出剤は、Dow Chemical CompanyによりMETHOCEL(商標) K15M CR、またはMETHOCEL(商標) K100LV CRとして市販されているヒプロメロース製品の化学的および物理的特徴を有する、9.36%w/wのヒプロメロース;ならびにDow Chemical CompanyによりMETHOCEL(商標) K100M CRとして市販されているヒプロメロース製品の化学的および物理的特徴を有する、22.46%のヒプロメロースから本質的になり、制御放出コーティング中の制御放出剤は、ColorconによりSurelease(登録商標) E-7-19040として市販されているエチルセルロース製品の化学的および物理的特徴を有する、0.94%w/wのエチルセルロースから本質的になる。

30

40

【0138】

上記剤形のいずれかの一部の実施形態では、腸溶性コーティングは、(i)Evonik Industries AGによりEUDRAGIT(登録商標) L30D-55として市販されているコポリマーと同じ物理的および化学的特性を有する、4.68%w/wのメタクリル酸とエチルアクリレートとのコポリマーならびに(ii)Evonik Industries AGによりPlasACRYL(商標)として市販されている粘着防止剤の化学的および物理的特徴を有する、0.80%w/wの粘着防止剤の混合物から本質的になる。

【0139】

50

ある実施形態では、本開示の胃耐性CR錠剤は、丸形、楕円形、カプセル形または長方形を有する。ある実施形態では、錠剤は、直径が10mmで曲率半径(R)が10の丸形である。

【0140】

他の態様では、本開示は、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形を製造するためのバッチ組成物およびプロセスを提供する。

【0141】

さらに別の態様では、本開示は、化合物(I)を用いて対象を処置する場合にQT延長のリスクを低減する方法であって、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形を対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0142】

またさらなる態様では、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、統合失調症の陰性症状)を処置する方法であって、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形の患者への1日1回の投与を含む、方法を提供する。一実施形態では、対象、例えば、患者は、統合失調症の診断を有する。ある実施形態では、患者は、統合失調症、CYP2D6高代謝群(EM)遺伝子型の診断を有し、経口剤形は、32mgから64mgの化合物(I)を含む。別の実施形態では、患者は、統合失調症、CYP2D6低代謝群(PM)遺伝子型の診断を有し、胃耐性CR経口剤形は、4mgから16mgの化合物(I)を含む。別の実施形態では、患者は、統合失調症、CYP2D6中間代謝群(IM)遺伝子型の診断を有し、胃耐性CR経口剤形は、8mgから32mgの化合物(I)を含む。

20

【0143】

別の態様では、本開示は、患者における陰性症状を処置するのに使用するための、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形を提供する。ある実施形態では、患者は、統合失調症の診断を有する。ある実施形態では、剤形は、統合失調症の診断を有する患者における陰性症状と認知障害の一方または両方を改善する際の使用を意図する。

【0144】

別の態様では、本開示は、患者における陰性症状を処置するための医薬の調製のための、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形の使用を提供する。ある実施形態では、患者は、統合失調症の診断を有する。

【0145】

別の態様では、本開示は、患者における陰性症状を処置する際にしようするためのキットであって、本明細書に記載の胃耐性CR経口剤形および剤形の使用説明書を含む、キットを提供する。ある実施形態では、説明書は、患者のCYP2D6遺伝子型を決定するために患者を検査するための説明書を含む。ある実施形態では、説明書は、摂食状態または絶食状態にある患者に剤形を投与するための説明書を含む。

30

【0146】

本発明の上記態様および実施形態のすべてにおいて、化合物(I)は、1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)として胃耐性CR経口剤形中に提供される。

40

【0147】

本特許または出願ファイルが、カラーで実行された少なくとも1つの図面を含有する。カラーの図面を有するこの特許または特許出願の公報の複製は、要求と必要な料金の支払いにより特許庁によって与えられるであろう。

【0148】

図面において、例えば、1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-, すなわち、化合物(I)を含む様々な化合物の血漿濃度時間プロファイルを含む様々なグラフが示される。これらの図面では、「MIN-101」または「MIN101」の使用は、遊離塩基、すなわち、化合物(I)を指すことを意図する。

50

【0149】

本開示の以下の詳細な説明と同様に、前述の概要は、添付の図面と併せて読まれる場合によりよく理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0150】

【図1】図1は、従来32mgの調節放出MIN-101錠剤（実施例1に記載される）（「MR 32mg」）によって生じた化合物（I）に関して観察された血漿PKプロファイルと比較した、32mgの化合物（I）を含む胃耐性制御放出剤形（「予測新製剤」）を含む胃耐性制御放出剤形の経口投与によって生じた化合物（I）に関する、例示的な標的の血漿PKプロファイルを示す。時間プロファイルは24時間にわたる。

10

【図2】図2は、化合物（I）に関する標的のインビトロ溶解プロファイル（標的、赤色の曲線）を、本開示の2種の例示的胃耐性CRの32mg錠剤に関して観察された溶解プロファイルと比較し、左のグラフは累積溶解プロファイルを示し、右のグラフは溶解速度プロファイルを示す。時間プロファイルは24時間にわたる。

【図3】図3は、絶食状態または摂食状態にある患者における従来32mgの調節放出MIN-101錠剤（実施例1に記載される）によって生じた化合物（I）に関して観察された血漿PKプロファイルと比較した、摂食状態または絶食状態のいずれかにある対象への、32mgの化合物（I）を含む胃耐性制御放出剤形（「最適製剤」）の経口投与によって生じた化合物（I）に関する別の例示的な標的の血漿PKプロファイルを示す。時間プロファイルは24時間にわたる。

20

【図4】図4は、MR 32mg錠剤を投与された対象に関する化合物（I）の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図5】図5は、GR-01錠剤を投与された対象に関する化合物（I）の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図6】図6は、GR-02錠剤を投与された対象に関する化合物（I）の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図7】図7は、MR 32mg錠剤、GR-01錠剤、またはGR-02錠剤を投与された対象に関する化合物（I）の平均血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは48時間にわたる。

【図8】図8は、MR 32mg錠剤、GR-01錠剤、またはGR-02錠剤を投与された対象に関する化合物（I）の血漿濃度時間プロファイルの増加または減少の速度についてのグラフである。時間プロファイルは8時間にわたる。

30

【図9】図9は、MR 32mg錠剤を投与された対象に関するBFB-520の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図10】図10は、GR-01錠剤を投与された対象に関するBFB-520の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図11】図11は、GR-02錠剤を投与された対象に関するBFB-520の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは36時間にわたる。

【図12】図12は、MR 32mg錠剤、GR-01錠剤、またはGR-02錠剤を投与された対象に関するBFB-520の平均血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは48時間にわたる。

40

【図13】図13は、MR 32mg錠剤、GR-01錠剤、またはGR-02錠剤を投与された対象に関するBFB-520の血漿濃度時間プロファイルの増加または減少の速度についてのグラフである。時間プロファイルは8時間にわたる。

【図14】図14は、1日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、MR 32mg錠剤またはGR-01錠剤（32mg）の1日用量を4回投与した対象に関して予測される化合物（I）の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの対のグラフである。時間プロファイルは96時間にわたる。

【図15】図15は、1日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、MR 32mg錠剤またはGR-01錠剤（32mg）の1日用量を4回投与した対象に関して予測

50

される B F B - 5 2 0 の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 1 6】図 1 6 は、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 1 錠剤の 1 日 6 4 m g (2 × 3 2 m g) の用量を 4 回投与した対象に関して予測される化合物 (I) の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 1 7】図 1 7 は、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 1 錠剤の 1 日 6 4 m g (2 × 3 2 m g) の用量を 4 回投与した対象に関して予測される B F B - 5 2 0 の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 1 8】図 1 8 は、1 日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 2 錠剤 (3 2 m g) の 1 日用量を 4 回投与した対象に関して予測される化合物 (I) の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 1 9】図 1 9 は、1 日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 2 錠剤 (3 2 m g) の 1 日用量を 4 回投与した対象に関して予測される B F B - 5 2 0 の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 2 0】図 2 0 は、1 日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 2 錠剤の 1 日用量を 4 回投与した対象に関して予測される化合物 (I) の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 2 1】図 2 1 は、M R 3 2 m g 錠剤または G R - 0 2 錠剤の 1 日 6 4 m g (2 × 3 2 m g) の用量を 4 回投与した対象に関して予測される B F B - 5 2 0 の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 2 2】図 2 2 は、摂食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する化合物 (I) の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは 3 6 時間にわたる。

【図 2 3】図 2 3 は、絶食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する化合物 (I) の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは 3 6 時間にわたる。

【図 2 4】図 2 4 は、摂食状態または絶食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する化合物 (I) の平均血漿濃度時間プロファイルを比較するグラフである。時間プロファイルは 4 8 時間にわたる。

【図 2 5】図 2 5 は、摂食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する B F B - 5 2 0 の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは 4 8 時間にわたる。

【図 2 6】図 2 6 は、絶食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する B F B - 5 2 0 の血漿濃度時間プロファイルのグラフである。時間プロファイルは 4 8 時間にわたる。

【図 2 7】図 2 7 は、摂食状態または絶食状態にある G R - 0 1 錠剤を投与された対象に関する B F B - 5 2 0 の平均血漿濃度時間プロファイルを比較するグラフである。時間プロファイルは 4 8 時間にわたる。

【図 2 8】図 2 8 は、摂食状態または絶食状態において、1 日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、G R - 0 1 錠剤の 1 日用量 (3 2 m g) を 4 回投与された対象に関して予測された化合物 (I) の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 2 9】図 2 9 は、摂食状態または絶食状態において、1 日目の投与後に観察された実際のデータに基づいて、G R - 0 1 錠剤の 1 日用量 (3 2 m g) を 4 回投与された対象に関して予測された B F B - 5 2 0 の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは 9 6 時間にわたる。

【図 3 0】図 3 0 は、摂食状態または絶食状態において、G R - 0 1 錠剤の 1 日 6 4 m g

10

20

30

40

50

($2 \times 32 \text{ mg}$)の用量を4回投与した対象に関して予測される化合物(I)の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは96時間にわたる。

【図31】図31は、摂食状態または絶食状態において、GR-01錠剤の1日64mg($2 \times 32 \text{ mg}$)の用量を4回投与した対象に関して予測されるBFB-520の定常状態の血漿濃度時間プロファイルの一对のグラフである。時間プロファイルは96時間にわたる。

【発明を実施するための形態】

【0151】

本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形、剤形を製造するためのバルク組成物およびプロセス、ならびに様々な障害および状態に罹患する患者の治療処置のための剤形の使用に関する。

10

【0152】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、対象への経口投与の際に、以前に開示された製剤および/または剤形、例えば、米国特許第9,458,130号に開示されたものと比較してAUC($0-t_{au}$)が維持される一方、化合物(I)およびその代謝産物であるBFB-520の C_{max} が低減する、経口剤形に関する。

【0153】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、対象への経口投与の際に、以前に開示された製剤および/または剤形を用いる以前の研究、例えば、試験された64mgと32mgのいずれの用量でも、統合失調症を有する患者における陰性症状を改善する主要エンドポイントを達成した米国特許第9,458,130号に開示されたものと比較して、同様の化合物(I)のAUCベースの曝露が維持される、経口剤形に関する。

20

【0154】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、対象への経口投与の際に、以前に開示された製剤および/または剤形、例えば、米国特許第9,458,130号に開示されたものと比較して、化合物(I)の $t_{1/2}$ が延長される、経口剤形に関する。

30

【0155】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、対象への経口投与の際に、薬物の安全性を促進するために、対象の血漿中のBFB-520の C_{max} が低減する、経口剤形に関する。

【0156】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、対象への経口投与の際に、以前に開示された製剤および/または剤形、例えば、米国特許第9,458,130号に開示されたものと比較して、BFB-520の C_{max} が約30%以上(例えば、30%、35%、または40%)低減する、経口剤形に関する。

40

【0157】

一実施形態では、対象におけるBFB-520の C_{max} の低減により、以前の研究では、より高用量では観察されたが、より低用量では観察されなかった一時的なQTc増加の可能性の低減が導かれる。一例では、化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む本明細書に記載の新規な胃耐性CR経口剤形の投与は、観察可能なQTc延長をもたらさない。

【0158】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、剤形の投与が観察可能な食事

50

の影響をもたらさない、すなわち、剤形の投与が食事を伴ってまたは伴わずに起こってもよく、その薬物動態特性を変化させない、経口剤形に関する。

【0159】

一実施形態では、本開示は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む新規な胃耐性CR経口剤形であって、化合物(I)を含む剤形が、以前に確立した全体的な安全性および忍容性プロファイルを保持する、経口剤形に関する。

【0160】

本明細書に開示された新規な胃耐性CR経口剤形は、化合物(I)の消化管の下部へのデリバリーを可能とし、予想外に、BFB-520の最大濃度を低減させた。この予想外の薬物動態効果によって、これらの新規な胃耐性CR経口剤形を投与された対象において観察可能なQT延長は生じなかった。

10

【0161】

略語の定義

本明細書で使用される用語は、それらの通常の意味を有し、このような用語の意味は、それらの出現ごとに独立している。前述の内容にもかかわらず、別段記載される場合を除いて、以下の定義を本明細書および特許請求の範囲の全体を通して適用する。

【0162】

化学名、一般名、および化学構造は、同じ構造を説明するために交換可能に使用され得る。化学化合物が、化学構造と化学名の両方を使用して言及され、構造と名称との間にあいまいさが存在する場合、構造が支配するよう理解される。

20

【0163】

本明細書における化合物(I)へのすべての言及は、別段指定されていなければ、その薬学的に許容される塩(MIN-101など)および/または溶媒和物(例えば、水和物を含む)ならびに代替的物理形態のすべてを含む。本明細書に記載されたすべての用量は、別段指定されていなければ、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、水和物)または組成物中の任意の賦形剤の分子量ではなく、化合物(I)の遊離塩基の分子量(366.43g/mol)に基づく。

【0164】

%w/wに基づいて示される、本明細書に記載の経口剤形の構成成分の全量は、別段指定されていなければ、経口剤形の総重量を指す。

30

【0165】

定量的表現の一部としての用語「約(about)」、例えば、「約X」は、Xより10%高いかまたは10%低い任意の値を含み、X-10%からX+10%の間にある任意の数値も含む。よって、例えば、約40gの重量は、36から44gの間の重量を含む。

【0166】

「投与(administration)」は、薬剤、例えば、本明細書に記載の化合物または剤形を対象へと導入することを指す。関連する用語「投与すること(administering)」および「の投与(administration of)」(および文法的同等物)は、医療従事者によって、または対象による自己投与によって対象に投与され得る直接的投与、および/または本明細書に記載の剤形などの薬物を処方するという行為であってもよい間接的投与の両方を指す。例えば、薬物を自己投与するよう患者に指示する、および/または薬物の処方を患者に提供する医師は、薬物を患者に投与している。

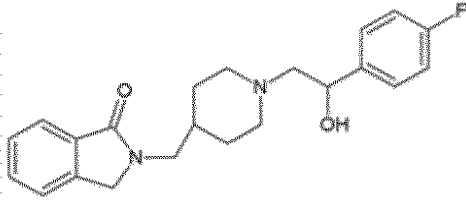
40

【0167】

「BFB-520」は、化合物(I)の代謝産物であり、以下の式IIに示される構造

【0168】

【化 2】



(I I)

を有する。

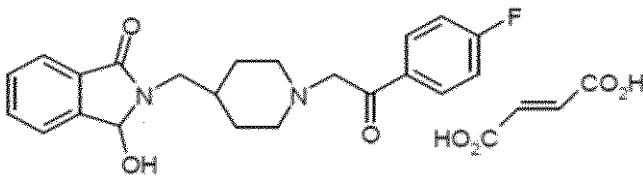
10

【 0 1 6 9 】

「 B F B - 9 9 9 」は、化合物 (I) の代謝産物であり、以下の式 I I I に示される B F B - 9 9 9 のマレイン酸塩の構造：

【 0 1 7 0 】

【化 3】



(I I I)

を有する。

20

【 0 1 7 1 】

「類似する P K プロファイル」は、本開示の剤形の対象への経口投与によって生じる血漿濃度時間プロファイルに関して本明細書で使用する場合、図 1 に示される標的のプロファイルと実質的に類似する血漿濃度時間プロファイルであり、その結果、図 1 において標的の血漿濃度時間プロファイルを生じる化合物 (I) を含む第 1 の剤形および類似する血漿濃度時間プロファイルを生じる化合物 (I) を含む第 2 の剤形が、規制機関によって生物学的に同等であると考えられる、A U C などの P K プロファイルを生じることになる。ある実施形態では、規制機関は、米国食品医薬品局 (U . S . Food および D r u g Administration) である。

30

【 0 1 7 2 】

「 B N S S 」は、簡易陰性症状評価尺度 (B r i e f N e g a t i v e S y m p t o m S c a l e) である。

【 0 1 7 3 】

「含むこと (c o m p r i s i n g) 」または「含む (c o m p r i s e s) 」は、本明細書で記載または特許請求される特定の剤形、組成物、方法またはプロセスに適用される場合、剤形、組成物または方法が、特定の明細書または請求項において記載された要素のすべてを含むが、他の要素を除外しないことを意味する。「から本質的になる (c o n s i s t s e s s e n t i a l l y o f) 」および「から本質的になること (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) 」は、記載または特許請求された組成物、剤形、方法またはプロセスが、組成物、剤形、方法またはプロセスの記載された物理的、薬理的、薬物動態プロファイルまたは治療効果に実質的に影響を及ぼさない他の材料または工程を除外しないことを意味する。「からなる (c o n s i s t s o f) 」および「からなること (c o n s i s t i n g o f) 」は、他の成分および実質的方法またはプロセス工程の微量を超える要素の除外を意味する。

40

【 0 1 7 4 】

「制御放出」または「 C R 」は、本開示の経口剤形に関して本明細書で使用する場合、経口投与後に放出が起こる時間および場所ならびに / または特定の期間をかけた特定の放出速度を含み得る所定のプロファイルに従って、化合物 (I) が剤形から放出されること

50

を意味する。

【0175】

「制御放出剤」は、本開示の経口剤形に関して本明細書で使用する場合、剤形からの化合物（I）の放出をモジュレートする1つまた複数の物質または材料を指す。制御放出剤は、有機のまたは無機の、天然に存在するかまたは合成の材料、例えば、ポリマー材料、トリグリセリド、トリグリセリドの誘導体、脂肪酸および脂肪酸の塩、タルク、ホウ酸ならびにコロイダルシリカであってもよい。

【0176】

「CYP2D6対立遺伝子」は、母集団に存在するCYP2D6遺伝子の100を超える名前のついたバージョンのうちの1つを指し、典型的には、3つのカテゴリー：活性（機能的）、活性の低下（部分的に活性または機能低下）および不活性（非機能的）のうちの1つに分類される。

10

【0177】

活性なCYP2D6対立遺伝子は、*1、*2、*2A、*33、*35、*39、*48、および*53を含む。

【0178】

活性の低下したCYP2D6対立遺伝子は、*9、*10、*17、*29、*41、*49、*50、*54、*55、*59、*69、および*72を含む。

【0179】

不活性CYP2D6対立遺伝子は、*3、*4、*5（欠失）、*6、*7、*8、*11、*12、*13、*14A、*14B、*15、*18、*19、*20、*21、*38、*40、*42、*44、*56、*56A、*56B、および*68を含む。

20

【0180】

「CYP2D6高代謝群（EM）遺伝子型」は、対象に適用される場合、対象が、正常と考えられるCYP2D6代謝活性を生じるCYP2D6を有することを意味する。CYP2D6 EM遺伝子型は、（a）2つの活性なCYP2D6対立遺伝子、（b）1つの活性なCYP2D6対立遺伝子と1つの活性が低下したCYP2D6対立遺伝子、および（c）1つの活性なCYP2D6対立遺伝子と1つの不活性なCYP2D6対立遺伝子との組合せを含む。

30

【0181】

「CYP2D6中間代謝群（IM）遺伝子型」は、対象に適用される場合、対象が、低減したCYP2D6代謝活性を生じるCYP2D6遺伝子型を有することを意味する。CYP2D6 IM遺伝子型は、（a）1つの不活性なCYP2D6対立遺伝子と1つの活性が低下したCYP2D6対立遺伝子、および（c）2つの活性が低下したCYP2D6対立遺伝子との組合せを含む。

【0182】

「CYP2D6 PM遺伝子型」は、対象に適用される場合、対象が、CYP2D6低代謝群遺伝子型に関する陽性の検査結果を有し、よって、CYP2D6活性を有さない傾向にあることを意味する。CYP2D6 PM遺伝子型は、2つの不活性な対立遺伝子である。

40

【0183】

「CYP2D6 UM遺伝子型」は、対象に適用される場合、対象が、CYP2D6超高代謝群遺伝子型に関する陽性の試験結果を有し、よって、平均的CYP2D6活性より高い活性を有する傾向にあることを意味する。CYP2D6 UM遺伝子型は、3つ以上の活性な対立遺伝子である。

【0184】

「腸溶性コーティング」は、本開示の剤形に関して本明細書で使用する場合、化合物（I）を含むコアの周りに存在し、胃の酸性環境では実質的にインタクトなままであるが、腸のpH環境では溶解する、pH依存性材料を指す。

50

【0185】

一実施形態では、本開示の剤形において、充填剤は、微結晶セルロース、ラクトースー水和物、ショ糖、グルコース、およびソルビトールからなる群から選択される。

【0186】

「滑剤」は、本明細書で使用する場合、粒子間の凝集を低減させることによって粉末の流れを促進するために使用される物質を指す。一実施形態では、本開示の剤形において、滑剤は、無水コロイダルシリカ、デンプン、およびタルクからなる群から選択される。

【0187】

「滑沢剤」は、本明細書で使用する場合、本開示の剤形の調製において使用される機械内で、成分が粘着するおよび/または凝集塊となるのを妨げる物質を指す。一実施形態では、本開示の剤形において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸 (steric acid)、および植物性ステアリンからなる群から選択される。

10

【0188】

「絶食条件」または「絶食状態」は、対象を説明するために使用される場合、対象が、目的の時点、例えば、本明細書に記載の剤形を投与する時間の前に、少なくとも4時間摂食していないことを意味する。ある実施形態では、絶食状態にある対象は、本明細書に記載の剤形の投与前、6、8、10または12時間のうちの少なくともいずれかの間、摂食していなかった。

【0189】

「摂食条件」または「摂食状態」は、本明細書で対象を説明するために使用される場合、対象が、目的の時点、例えば、本明細書に記載の剤形を投与する時間の前の4時間未満に摂食したことを意味する。ある実施形態では、摂食状態にある対象は、本明細書に記載の剤形の投与前、3、2、1または0.5時間のうちの少なくともいずれかの間、摂食していなかった。

20

【0190】

「胃耐性」または「GR」は、本明細書に記載のCR経口剤形に対して適用される場合、対象の胃内での化合物(I)の放出が、剤形中の化合物(I)の総量の5%、2.5%、1%または0.5%を超えないことを意味する。

【0191】

「MIN-101」は、2-{1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル}-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン ヒドロクロリド ジハイドレートの代替名称を有する、1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)のコード名である。

30

【0192】

「経口剤形」は、本明細書で使用する場合、経口投与に好適である特定の構造、例えば、錠剤またはカプセル剤へと製剤化される、有効成分としての特定量(用量)の化合物(I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物、ならびに不活性成分(賦形剤)を含有する医薬品製品を指す。

【0193】

「薬学的に許容される塩」は、化合物(I)に関して本明細書で使用する場合、化合物(I)の塩形態および存在する1つまたは複数の水分子を有する塩形態の水和物を意味する。このような塩および水和物形態は、化合物(I)の生体活性を保持し、生物学的にまたはその他の場合にも望ましくないものではなく、すなわち、あるとしても、最小限の毒物学的作用を呈する。ある実施形態では、化合物(I)の薬学的に許容される塩は、単一のHCl分子と2つの水分子を有する、すなわち、1H-イソインドール-1-オン, 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-, 塩酸塩、水和物(1:1:2)である。

40

【0194】

「PANS S」は、陽性および陰性症状評価尺度である。

50

【0195】

「薬物動態パラメーター」は、目的の化合物の薬物動態特性を説明する尺度または特徴を意味する。本明細書で使用されるPKパラメーターは以下に定義される。

【0196】

「AUC」は、目的の化合物への曝露の尺度であり、単回用量後のまたは定常状態における濃度 - 時間曲線の積分である、血漿濃度 - 時間曲線下総面積である。AUCは、 $\text{ng} \cdot \text{時間} / \text{mL}$ ($\text{ng} \times \text{時間} / \text{mL}$) の単位で表される。

【0197】

「AUC_(0-4H)」は、単回用量の投与後0時間から4時間のAUCを意味する。

【0198】

「AUC_(0-24H)」は、単回用量の投与後0時間から24時間のAUCを意味する。

【0199】

「AUC_{last}」は、0時間から最後の定量可能な濃度 (C_{last}) までのAUCを意味する。

【0200】

「AUC_(0-tau)」は、0時間から投与間隔の終わりまでのAUCを意味する。

【0201】

「 C_{max} 」は、特定の化合物、例えば、化合物(I)を含む一用量の組成物の投与後に観察されるその化合物の最大(ピーク)血漿濃度を意味する。ある実施形態では、 C_{max} は、2回以上の用量の組成物の後に測定される。ある実施形態では、 C_{max} は、特定の化合物が定常状態に到達した際に測定される。

【0202】

「 C_{min} 」は、特定の化合物、例えば、化合物(I)を含む一用量の組成物の投与後に観察されるその化合物の最小血漿濃度を意味する。ある実施形態では、 C_{max} は、2回以上の用量の組成物の後に測定される。ある実施形態では、 C_{min} は、特定の化合物が定常状態に到達した際に測定される。

【0203】

「 C_{ss} 」は、定常状態の濃度を意味する。

【0204】

「 C_{ave} 」は、時間に対するAUCの比である平均濃度を意味する。

【0205】

「 C_p 」は、特定の化合物、例えば、化合物(I)を含む一用量の組成物の投与後の任意の時間Tにおけるその化合物の血漿濃度を意味する。

【0206】

「 $C_{p(last)}$ 」は、特定の化合物に関するアッセイのために一連の血液試料の最後の採取時に関連して、最後に測定された C_p を意味する。

【0207】

「 $C_{p(T)}$ 」は、特定の時間における C_p を意味し、よって、 $C_{p(4H)}$ と $C_{p(12H)}$ は、それぞれ、4時間における C_p と24時間における C_p を意味する。

【0208】

「H」は時間を意味する。

【0209】

「PK」は薬物動態である。

【0210】

「定常状態」は、目的の特定の化合物、例えば、化合物(I)の吸収速度が化合物の排出速度と等しいことを意味する。

【0211】

「tau」は、投与間隔(H)を意味する。例えば、1日1回の投与では、tauは24Hである。

10

20

30

40

50

【0212】

T_{max} は、単回用量の特定の治療用化合物を含む組成物の投与後であり、かつ2回目の用量の投与前の、その化合物の最大（またはピーク）血漿または血清濃度に対する時間を意味する。

【0213】

V_{max} は、最大吸収速度（mg / 時間）を意味する。

【0214】

「対象」および「患者」は、本明細書において交換可能に使用することができ、任意の年齢のヒトを指す。

【0215】

「治療有効量」は、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む剤形の治療用途に関して本明細書で使用する場合、特定の疾患、疾患の症状、障害もしくは状態を処置、寛解、もしくは予防するために、または検出可能な治療もしくは阻害効果を呈するために十分な遊離塩基 [化合物（I）] の量を意味する。効果は、当技術分野で公知の任意のアッセイ方法によって検出され得る。特定の対象に対する有効量は、対象の体重、サイズ、および健康；状態の性質および程度；ならびにさらなる治療薬が対象に投与されるべきか否かに応じて変わる。所与の状況に対する治療有効量は、臨床医の技術と判断の範囲内にある日常の実験によって決定され得る。

【0216】

「処置する（treat）」、「処置すること（treating）」、「処置（treatment）」および類似用語は、1つまたは複数の特定の疾患の症状に関して本明細書で使用する場合、特定の症状のうちの1つまたは複数改善するための患者の管理およびケアを含み、症状のうちの1つもしくは複数の発症を予防し、症状のうちの1つもしくは複数の頻度、強度もしくは重症度を低減し、さらなる症状の発生を遅延もしくは回避させるのに、またはこれらの治療目的の任意の組合せに対して十分な投与頻度および処置期間での、本明細書に記載の胃耐性制御放出経口剤形の投与を含むことになる。ある実施形態では、本開示の剤形を用いる治療の効果は、ベースラインにおける（例えば、処置の前）対象の症状の重症度と少なくとも1回の処置期間の後の対象の症状を比較することによって評価される。ある実施形態では、処置期間は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間または少なくとも12週間以上である。ある実施形態では、処置される症状は、統合失調症患者または統合失調症ではない患者の少なくとも1種の陰性症状であり、剤形は、32 mg の化合物（I）を含み、投与頻度は1日1回であり、処置期間は少なくとも8週間である。

【0217】

胃耐性制御放出（CR）経口剤形の概要

一実施形態では、本開示は、約4 mg から約100 mg の間の化合物（I）または同等量の化合物（I）の薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む胃耐性CR経口剤形であって、32 mg のCR GR - 01錠剤、32 mg のCR GR - 02錠剤、32 mg のCR GR - 01 / B錠剤、64 mg のCR GR - 01 / B錠剤、32 mg のCR GR - 01 / C錠剤、および64 mg のCR GR - 01 / C錠剤からなる群から選択される。

【0218】

一実施形態では、32 mg のCR GR - 01錠剤は、以下の組成を有する：

10

20

30

40

【表 1】

組成	CR GR-01錠剤		機能
	%w/w	mg/錠剤	
MIN-101 ¹	12.09	38.40	有効成分
ヒプロメロース (Metolose® 90SH 100 SR)	9.45	30.00	制御放出賦形剤
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	22.67	72.00	制御放出賦形剤
微結晶セルロース	29.95	95.10	充填剤
ラクトース一水和物	18.89	60.00	充填剤
無水コロイダルシリカ	0.47	1.50	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.94	3.00	滑沢剤
合計(コア錠剤)	94.47	300.00	
Eudragit L30D55	4.72	15.00	制御放出賦形剤
Plasacryl HTP20	0.80	2.55	粘着防止剤
合計	100.00	317.55	

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1.2

NA : 適用不可

【0219】

一実施形態では、32mgのCR GR-02の錠剤は、以下の組成を有する：

【表 2】

組成	CR GR-02錠剤		機能
	%w/w	mg/錠剤	
MIN-101 ¹	11.98	38.40	有効成分
ヒプロメロース (Methocel™ K15M CR)	9.36	30.00	制御放出賦形剤
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	22.46	72.00	制御放出賦形剤
微結晶セルロース	29.67	95.10	充填剤
ラクトース水和物	18.72	60.00	充填剤
無水コロイダルシリカ	0.47	1.50	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.94	3.00	滑沢剤
合計(コア錠剤)	93.59	300.00	
Eudragit L30D55	4.68	15.00	制御放出賦形剤
Plasacryl HTP20	0.80	2.55	粘着防止剤
Surelease E-7-19040	0.94	3.00	制御放出賦形剤
合計	100.00	320.55	

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1 . 2

NA : 適用不可

【 0 2 2 0 】

—実施形態では、32mg CR GR - 01 / B錠剤は、以下の組成を有する：

【表 3】

組成/成分	GR-01/B-32mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	38.40	12.11
ヒプロメロース (METHOCEL™ K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	96.60	30.42
ラクトース	60.00	18.89
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	1.50	0.47
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

10

20

¹ 適用された塩補正係数 1.2

【0221】

一実施形態では、32mgのCR GR-01/C錠剤は、以下の組成を有する：

【表 4】

組成/成分	GR-01/C-32mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	38.40	12.11
ヒプロメロース (METHOCEL™ K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	95.10	29.95
ラクトース	60.00	18.89
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	3.00	0.94
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

30

40

【0222】

一実施形態では、64mgのCR GR-01/B錠剤は、以下の組成を有する：

【表 5】

組成/成分	GR-01/B-64mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	76.8	24.19
ヒプロメロース (METHOCEL™ K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	77.40	24.37
ラクトース	40.80	12.85
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	1.50	0.47
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

10

20

¹ 適用された塩補正係数 1.2

【0223】

一実施形態では、64mgのCR GR-01/C錠剤は、以下の組成を有する：

【表 6】

組成/成分	GR-01/C-64mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	76.8	24.19
ヒプロメロース (METHOCEL™ K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	75.90	23.91
ラクトース	40.80	12.85
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	3.00	0.94
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

30

40

【0224】

胃耐性制御放出経口剤形の設計および製造

本開示の目的は、約4mgから約100mgの間の化合物(I)または同等量の化合物(I)の薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒和物を含む胃耐性制御放出経口剤形を提供することである。剤形は、対象に経口投与する際に、1回または複数の投与間隔の間に治療有効量の化合物(I)を提供しながら、BFB-520の最大血漿濃度を低減させる、化合物(I)に関する特定の、所望の放出プロファイルを呈するように製剤化される。この所望の放出プロファイルは、2つの方式で達成される：(a)胃排出後、剤形を

50

小腸へと押出すまで化合物 (I) の放出を遅延させ、次いで (b) 約 4 から約 22 時間の間に化合物 (I) に関する T_{max} を含む血漿 PK プロファイルをもたらす速度で、剤形中の化合物 (I) の量の少なくとも約 90%、95% または 100% の持続放出をもたらす。

【0225】

この化合物 (I) のインビボ (*in vivo*) での放出プロファイルは、対象の BFB - 520 の血漿レベルを閾値未満に低減させるよう設計され、これは、QT 延長に関するより高いリスクと相関する。ある実施形態では、閾値は、BFB - 520 に関する C_{max} であり、これは、5.0 ng/mL 未満、4.5 ng/mL 未満、4.0 ng/mL 未満、3.5 ng/mL 未満、3.0 ng/mL 未満、2.5 ng/mL 未満、2.0 ng/mL 未満、1.5 ng/mL 未満、1.0 ng/mL 未満、または 0.5 ng/mL 未満である。

10

【0226】

一部の実施形態では、化合物 (I) に関する血漿 PK プロファイルは、1 つまたは複数のさらなる PK パラメーター、例えば、上記で定義された C_{max} 、 $AUC_{(0-\tau)}$ 、 C_{min} および他の PK パラメーターについてさらに特徴付けられる。これらのさらなる PK パラメーターの一部に関する値は、少なくとも部分的に、剤形中の化合物 (I) の量に依存することが当業者には理解されるであろう。

【0227】

本明細書に記載の剤形によって生じる T_{max} および他の血漿 PK パラメーターに関する値は、対象集団内でいくらかの個体間変動を呈する場合がある。よって、一部の実施形態では、ある特定の血漿 PK パラメーターは、少なくとも 2、4、8、16 以上の対象の集団について決定された平均値として表される。ある実施形態では、集団は、健康なボランティアからなる。ある実施形態では、集団内の各対象は、EM 遺伝子型に関する陽性試験を有する。ある実施形態では、集団内の各対象は、EM 遺伝子型または IM 遺伝子型に関する陽性試験を有する。ある実施形態では、集団内の各対象は、IM 遺伝子型または PM 遺伝子型に関する陽性試験を有する。ある実施形態では、集団内の各対象は、PM 遺伝子型に関する陽性試験を有する。

20

【0228】

化合物 (I) は、関連する科学文献から、またはこの分野の標準的な参照教本から得ることができるような、有機分子の調製ならびに保護基の使用を含む官能基の変換および操作に関する標準的合成方法および手順を使用して合成されてもよい。いずれか 1 つまたはいくつかの供給源に限定されないが、有機合成について認識された参照教本として、Smith、M. B. ; March、J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, および Structure, 5th ed. ; John Wiley & Sons: New York, 2001 ; および Greene、T. W. ; Wuts、P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ; John Wiley & Sons: New York, 1999 が挙げられる。化合物 (I) を調製するための方法は、その内容が全体として本明細書に組み込まれる、米国特許第 7,166,617 号に記載される。

30

40

【0229】

一実施形態では、剤形中で使用される化合物 (I) の薬物原料形態は、分子式 $C_{22}H_{23}FN_2O_2$ 、HCl、 $2H_2O$ および分子量 438.92 を有する、化学名 1H - イソインドール - 1 - オン、2 - [[1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ピペリジニル] メチル] - 2,3 - ジヒドロ - 、塩酸塩、水和物 (1 : 1 : 2) を有する、化合物 (I) の塩酸塩の二水和物である。この化合物 (I) の薬物原料を調製するための方法は、米国特許第 7,166,617 号および同第 9,458,130 号に記載される。特定量の遊離塩基と同等であるこの薬物原料の量は、特定量の化合物 (I) に 1.2 を乗じることによって計算することができ、よって、この薬物原料の 38.

50

4 mg は、32 mg の化合物 (I) と同等である。

【0230】

ある実施形態では、CR 経口剤形の遅延および持続放出特性は、腸溶性コーティング内に、所望の量の化合物 (I)、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは溶媒物を含む持続放出組成物を包むことによってもたらされ得る。

【0231】

持続放出組成物を設計するための様々な物理的および化学的手法が当技術分野で周知である。化合物 (I) を放出して、本明細書に記載のインピボでの血漿 PK プロファイルをもたらすことが可能な任意の持続放出組成物を使用して、本開示の剤形を調製してもよい。ある実施形態では、持続放出組成物は、化合物 (I) の放出をモジュレートする少なくとも1つのポリマー材料を含む。好適なポリマー材料として、これらに限定されないが、架橋ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルデンプン、デンプンおよびそれらの誘導体、アクリル酸およびメタクリル酸ポリマーならびにコポリマー、ポリエステル、ポリ無水物、ポリメチルビニルエーテル/無水物コポリマー、メタクリル酸カリウム-ジビニルベンゼンコポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、ベータシクロデキストリンならびに直鎖状および/または分枝状ポリマー鎖を含有するシクロデキストリン誘導体が挙げられる。一実施形態では、ポリマー材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【0232】

ある実施形態では、低粘度ヒプロメロースおよび高粘度ヒプロメロースの混合物は、持続放出組成物中の制御放出剤として使用される。好適なヒプロメロースの粘度特性は、<http://www.usp.org/usp-nf/official-text/stage-6/ヒプロメロース-2015-11-20> で利用可能な、USP ヒプロメロース Monograph、Official December 1, 2016 に記載されたように、20 で、水中の2重量%溶液中で決定することができる。

20

【0233】

典型的には、pH 感受性ポリマーを含む腸溶性コーティングは、pH が 5.5 を超える水溶液中で溶解し始め、一実施形態では、6.0 を超える pH で水溶液中に溶解し始める。一実施形態では、pH 感受性ポリマーは、6.5 を超える pH で水溶液中に溶解し始める。一実施形態では、pH 感受性ポリマーは、pH 6.7 で水溶液中に溶解し始める。ある実施形態では、摂食状態または絶食状態にある対象に投与された胃耐性 CR 剤形から胃内に放出された化合物 (I) の量はほぼ同じである (例えば、5%未満、2%未満または1%未満の差)。

30

【0234】

腸溶性コーティングの組成および厚みは、典型的には、胃内でその完全性を実質的に維持するために選択され、一方、剤形が胃を離れた後、腸溶性コーティングの実質的すべてを溶解させることが可能になる。ある実施形態では、腸溶性コーティングの実質的すべてが、剤形が胃を離れた後、15分、30分、1時間または2時間以内に溶解する。

【0235】

胃耐性腸溶性コーティングの設計および調製は、製剤化の技術分野で周知である。適切な pKa 範囲を有するポリ酸を使用して、腸溶性コーティングを調製してもよい。好適な腸溶性コーティング材料の非限定例は、重合ゼラチン、シェラック、メタクリル酸コポリマー型 C NF、酪酸フタル酸セルロース (cellulose butyrate phthalate)、フタル酸水素セルロース (cellulose hydrogen phthalate)、プロピオン酸フタル酸セルロース (cellulose propionate phthalate)、酢酸フタル酸ポリビニル (PVAP)、酢酸フタル酸セルロース (CAP)、トリメリト酸酢酸セルロース (CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ジオキシプロピルメチルセルローススクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース

40

50

(C M E C)、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 (H P M C A S)、ならびにアクリル酸ポリマーおよびコポリマー (典型的には、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび / またはメタクリル酸エチルとアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーとから形成される) である。例えば、腸溶性コーティングは、E v o n i k I n d u s t r i e s A G によって E U D R A G I T (登録商標) L 3 0 D - 5 5 として市販されているメタクリル酸とエチルアクリレートに基づくコポリマーを含んでもよい。一実施形態では、コーティングは、(i) 4 . 5 % から 5 . 0 % w / w、または約 4 . 7 % w / w の E U D R A G I T (登録商標) L 3 0 D - 5 5 および (i i) 0 . 8 0 % w / w の P l a s A C R Y L (商標) の混合物を含む。

10

【 0 2 3 6 】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の胃耐性 C R 経口剤形を製造するためのバッチ組成物およびプロセスを提供する。ある実施形態では、32 mg の剤形を製造するためのバッチ組成は、以下の実施例 4 における表 4 に列挙される構成成分を含む。別の実施形態では、32 mg の剤形を製造するためのバッチ組成物は、以下の実施例 4 における表 5、または以下の実施例 4 における表に列挙された構成成分を含む。これらの 32 mg の剤形を製造するのに好適であるプロセスの例は、実施例 4 のフローチャート 1 および 2 に記載される。

【 0 2 3 7 】

分析方法

20

A . インビトロ溶解試験

化合物 (I) を含む提案された胃耐性 C R 経口剤形が化合物 (I) に関する所望のインビボ放出プロファイルおよび血漿 P K プロファイルを生じる可能性を評価するために、以下の実施例に記載されるようにインビトロ溶解試験を実施することができる。

【 0 2 3 8 】

ある実施形態では、剤形は 32 mg を含み、標的のプロファイル、図 1 ならびに以下の表 6 および 7 に示される C R - G R - 0 1 プロファイルまたは C R - G R - 0 2 プロファイルに実質的に類似する累積溶解プロファイルおよび溶解速度プロファイルを生じる。ある実施形態では、実質的に類似するプロファイルにおける各時点での累積溶解量および溶解速度は、表 6 および 7 に示される標的、C R - G R - 0 1 または C R - G R - 0 2 溶解プロファイルにおける対応する時点に対する値の + / - 1 0 % 以内である。

30

【 0 2 3 9 】

B . ヒト血漿中の化合物 (I) および B F B - 5 2 0 の検出

化合物 (I) を含む胃耐性 C R 経口剤形が、化合物 (I) および B F B - 5 2 0 の一方または両方に関して所望の P K プロファイルを生じるか否かを評価するために、目的の化合物の血漿濃度を、単一の対象に対する剤形の投与後の様々な時点において決定することができるが、典型的には、2 人以上の対象の群において決定される。ある実施形態では、P K プロファイルは、少なくとも 8、12、16 または 20 名の対象の群において決定される。ある実施形態では、群は、健康な男性と女性の対象を含む。ある実施形態では、群内の対象の数は、試験経口剤形によって生じる P K プロファイルが、図 1 に示される P K プロファイルに関して、生物学的に同等な P K プロファイルであるか否かの統計的に有意な評価が可能となるよう選択される。

40

【 0 2 4 0 】

M I N - 1 0 1 の 3 つの製剤 [C R 胃耐性 (G R) 製剤の 2 つのプロトタイプ (G R - 0 1 および G R - 0 2) と 1 つのコンパレーターである M R 製剤 (M R 3 2)] の単回経口投与後に、化合物 (I) およびその代謝産物 B F B - 5 2 0 の P K プロファイルを評価するための、オープンラベル、無作為化、3 - 処置配列、3 - 期間研究をスキーム 1 (M I N - 1 0 1) およびスキーム 2 (B F B - 5 2 0) にまとめる。これらの実験の完全な詳細は、実施例の項に見出される。

【 0 2 4 1 】

50

スキーム 1 . M R 3 2、 G R - 0 1、 および G R - 0 2 製剤に関する M I N - 1 0 1 の P K 研究の概要。

【表 7】

MR32 MIN101 データおよびパラメーター(12名の対象から、クロスオーバー)				
C _{MAX}	29,52 ng/ml			
AUC	291,55 H.ng/ml T _{Max} 2,4H			
GRO1 MIN101 相対的バイオアベイラビリティ 対 MR32(12名の対象から、クロスオーバー)				
C _{MAX}	19,59 ng/ml	F=69,9%		
AUC	284,5 H.ng/ml	F=101,3% T _{Max} 6,0H		
GRO2 MIN101 相対的バイオアベイラビリティ 対 MR32(13名の対象から、クロスオーバー)				
C _{MAX}	15,43 ng/ml	F=54,33%		
AUC	253,01 H.ng/ml	F=86,9% T _{Max} 15,2 H		
血漿濃度 MN101の増加速度(V _{max})				
	MR32	GR01	GR02	
V _{Max} ng/ml/H	26,2	11,9	2,9	
速度 Test / MR32	REF	0,45	0,4	

10

【 0 2 4 2 】

スキーム 2 . M R 3 2、 G R - 0 1、 および G R - 0 2 製剤に関する B F B - 5 2 0 の P K 研究の概要。

【表 8】

MR32 BFB-520 データおよびパラメーター(12名の対象から、クロスオーバー)				
C _{MAX}	1,91 ng/ml			
AUC	30,26 H.ng/ml T _{Max} 6,9H			
GRO1 BFB-520 相対的バイオアベイラビリティ 対 MR32(12名の対象、クロスオーバーから)				
C _{MAX}	1,43 ng/ml	F=80,48%		
AUC	27,48 H.ng/ml	F=96,1% T _{Max} 12,5 H		
GRO2 BFB-520 相対的バイオアベイラビリティ 対 MR32(12名の対象、クロスオーバーから)				
C _{MAX}	1,27 ng/ml	F=69,48%		
AUC	27,53 H.ng/ml	F=88,46% T _{Max} 17,5 H		
血漿濃度 BFB-520の増加速度(V _{max})				
	MR32	GR01	GR02	
V _{Max} ng/ml/H	0,84	0,54	0,2	
速度 Test / MR32	REF	0,64	0,24	

30

【 0 2 4 3 】

M I N - 1 0 1 およびその代謝産物 B F B - 5 2 0 の P K プロファイルは、4回の1日1回投与に基づいて、2用量(32 mg および 64 mg)で、M I N - 1 0 1 の3つの製剤[CR胃耐性(GR)製剤の2つのプロトタイプ(GR-01 および GR-02)と1つのコンパレーターであるMR製剤(MR32)]に対して予測された。これらの研究をスキーム3(32 mg)およびスキーム4(64 mg)にまとめる。完全な詳細は、実施例の項に見出される。

40

【 0 2 4 4 】

スキーム 3 . M R 3 2、 G R - 0 1、 および G R - 0 2 製剤(32 mg)に関する M I N - 1 0 1 および B F B - 5 2 0 の 予測血漿濃度の概要。

【表 9】

予測される		32 mg MR32 GR01 および GR02		4日目における血漿濃度		
		MR32	GR01	GR01	GR02	GR02
MIN101	CMaxSS	27.1	20.9 ng/ml	F=76.9%	15.4 ng/ml	F=56.7%
	AUCSS72-96	292.6	287.6 H.ng/ml	F=98.3%	248.3 H.ng/ml	F=84.9%
	CMinSS	3.32	6.46 ng/ml		7.17 ng/ml	
BFB-520	CMaxSS	1.89	1.46 ng/ml	F=77.2%	1.23 ng/ml	F=64.8%
	AUCSS72-96	29.1	26.3 H.ng/ml	F=90.6%	23.6 H.ng/ml	F=81.4%
	CMinSS	0.5	0.66 ng/ml		0.79 ng/ml	

10

【 0 2 4 5 】

スキーム 4 . MR 3 2、GR - 0 1、および GR - 0 2 製剤 (6 4 m g) に関する M I N - 1 0 1 および B F B - 5 2 0 の予測血漿濃度の概要。

【表 1 0】

予測される		64 mg MR32 GR01 および GR02		4日目における血漿濃度		
		2xMR32	2xGR01	2xGR01	2xGR02	2xGR02
MIN101	CMaxSS	54.28	41.77 ng/ml	F=76.9%	30.77 ng/ml	F=56.7%
	AUCSS72-96	585.2	577.6 H.ng/ml	F=98.7%	498.6 ng/ml	F=85.2%
	CMinSS	6.64	12.93 ng/ml		14.35 ng/ml	
BFB-520	CMaxSS	3.79	2.92 ng/ml	F=77.2%	2.45 ng/ml	F=64.8%
	AUCSS72-96	58.1	52.8 H.ng/ml	F=90.8%	47.4 H.ng/ml	F=81.6%
	CMinSS	0.99	1.32 ng/ml		1.58 ng/ml	

20

【 0 2 4 6 】

摂食状態および絶食状態の健康な C Y P 2 D 6 E M の男性および女性対象における GR - 0 1 製剤の P K プロファイル、スキーム 5 (M I N - 1 0 1) およびスキーム 6 (B F B - 5 2 0) にまとめる。研究の 1 部 (GR - 0 1、GR - 0 2、および MR 3 2 製剤における M I N - 1 0 1 およびその代謝産物 B F B - 5 2 0 の P K プロファイルの評価) を完了した対象を元に戻し、摂食状態または絶食状態下でさらに GR - 0 1 の単回経口用量を受けさせ、P K プロファイルを 1 部で得たものと比較して、食事の影響の評価を可能にした (実施例 9 ~ 1 2)。1 部の後には 1 4 ± 2 日のウォッシュアウト期間が存在した。これらの実験の完全な詳細は、実施例の項に見出される。

30

【 0 2 4 7 】

スキーム 5 . 摂食状態および絶食状態における GR - 0 1 製剤に関する M I N - 1 0 1 の P K 研究の概要。

【表 1 1】

GRO1 FED MIN101 (12名の対象、クロスオーバーから)	
CMax	20.89 ng/ml F=108.97% versus FASTED
AUC	269.19 H.ng/ml F=95.14% versus FASTED
TMax	12.5H
GRO1 FASTED MIN101 (12名の対象、クロスオーバーから)	
CMax	19.59 ng/ml
AUC	284.52 H.ng/ml
TMax	6.0 H

40

【 0 2 4 8 】

スキーム 6 . 摂食状態および絶食状態における GR - 0 1 製剤に関する B F B - 5 2 0

50

の P K 研究の概要。

【表 1 2】

GRO1 FED BFB-520 (12名の対象、クロスオーバーから)			
CMax	1,69 ng/ml	F=121,32%	versus FASTED
AUC	30,12 H.ng/ml	F=111,58%	versus FASTED
TMax	18,25 H		
GRO1 FASTED BFB-520 (12名の対象、クロスオーバーから)			
CMax	1,43 ng/ml		
AUC	27,48 H.ng/ml		
TMax	12,5 H		

10

【 0 2 4 9 】

M I N - 1 0 1 およびその代謝産物 B F B - 5 2 0 の P K プロファイルは、摂食状態および絶食状態において、4回の1日1回投与に基づいて、2用量(32mgおよび64mg)で、胃耐性製剤 G R - 0 1 に関して予測された。これらの研究をスキーム7(32mg)およびスキーム8(64mg)にそれぞれまとめる。完全な詳細は、実施例の項に見出される。

20

【 0 2 5 0 】

スキーム7 . 摂食状態および絶食状態における G R - 0 1 (3 2 m g) に関する M I N - 1 0 1 および B F B - 5 2 0 の予測血漿濃度の概要。

【表 1 3】

予測される		32 mg GR01 摂食および絶食		4日目における血漿濃度	
		GR01 FED		GR01 FASTED	
MIN101	CMaxSS	16,7	F=80,0%	20,9	ng/ml
	AUCSS72-96	263,8	F=91,7%	287,6	H.ng/ml
	CMinSS	3,32		6,46	ng/ml
BFB-520	CMaxSS	1,51	F=103,7%	1,46	ng/ml
	AUCSS72-96	29,5	F=109,4%	26,3	H.ng/ml
	CMinSS	1,03		0,66	ng/ml

30

【 0 2 5 1 】

スキーム8 . 摂食状態および絶食状態における G R - 0 1 (6 4 m g) に関する M I N - 1 0 1 および B F B - 5 2 0 の予測血漿濃度の概要。

【表 1 4】

予測される		64mg GR01 摂食および絶食		4日目における血漿濃度	
		GR01 FED		GR01 FASTED	
MIN101	CMaxSS	33,41	F=80,0%	41,77	ng/ml
	AUCSS72-96	527,5	F=91,3%	577,6	H.ng/ml
	CMinSS	16,17		12,93	ng/ml
BFB-520	CMaxSS	3,01	F=103,7%	2,91	ng/ml
	AUCSS72-96	59,0	F=109,1%	54	H.ng/ml
	CMinSS	2,06		1,32	ng/ml

40

【 0 2 5 2 】

B F B - 5 2 0 は、C Y P 2 D 6 によって部分的に代謝されると考えられる。M I N - 1 0 1 の臨床研究では、C Y P 2 D 6 低代謝群は、B F B - 5 2 0 の高い血漿レベルを呈した。よって、ある実施形態では、市販の遺伝子型試験を使用して I M C Y P 2 D 6 遺

50

伝子型または E M C Y P 2 D 6 遺伝子型に割り当てられた対象のみに対して、化合物 (I) を含む試験剤形の経口投与後に、B F B - 5 2 0 に関する $C_{m a x}$ が評価される。ある実施形態では、対象のすべてが、E M C Y P 2 D 6 遺伝子型に割り当てられた。

【 0 2 5 3 】

本開示の経口剤形の経口投与後に、血漿中で生じた化合物 (I) および代謝産物 B F B - 5 2 0 のレベルは、以下に記載する方法によって決定することができる。この方法の変形およびそれに対する改良も同様に用いることができることが期待される。

【 0 2 5 4 】

対象に由来する血液試料を、目的の様々な時点でヘパリンナトリウムチューブに採取する。好適なサンプリングスケジュールとして、以下のものが挙げられる：

- ・ 1 日目 (D 1) : 投与前 ; 1 時間 ; 2 時間 ; 3 時間 ; 4 時間 ; 6 時間 ; 8 時間 ; 1 0 時間 ; 1 2 時間および 1 6 時間 ;
- ・ 2 日目から 6 日目 (D 2 ~ D 6) : 投与前
- ・ 7 日目 (D 7) : 投与前 ; 1 時間 ; 1 時間 ; 2 時間 ; 3 時間 ; 4 時間 ; 6 時間 ; 8 時間 ; 1 0 時間 ; 1 2 時間 ; 1 6 ; 2 4 時間 (D 8) および 4 8 時間 (D 9) 。

【 0 2 5 5 】

血液の遠心分離後、各血漿試料の所望の数のアリコート (典型的には、 2) を、適切な貯蔵容器 (例えば、貯蔵中に起こり得る漏れと乾燥を防ぐために固くキャップをしたポリプロピレンチューブ) 内に用意する。血漿試料を含有する容器を、分析前に、最大 1 カ月間、 - 8 0 ° で保存する。

【 0 2 5 6 】

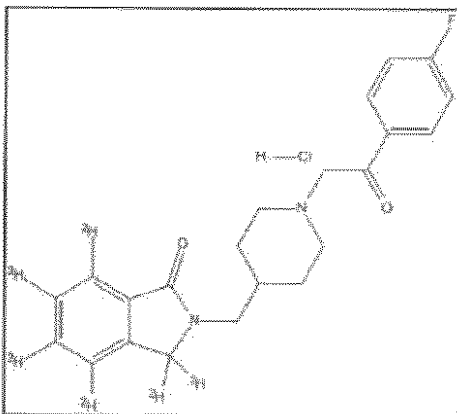
化合物 (I) ならびにその代謝産物 B F B - 5 2 0 および B F B - 9 9 9 を検出および定量するための G L P 検証方法は、血漿試料に由来する化合物 (I) ならびに代謝産物 B F B - 5 2 0 および B F B - 9 9 9 の液 / 液抽出工程後に、質量分析検出 (M S / M S) に連結した液体クロマトグラフィー (L C) 分析を用いる。

【 0 2 5 7 】

分析方法は、血漿試料における M I N - 1 0 1 、 B F B - 5 2 0 および B F B - 9 9 9 と同じ分析手順にかけた 2 つの内部標準 [B F B - 5 2 0 と B F B - 9 9 9 の両方に対して、M I N - 1 0 1 の重水素化アナログ (本明細書において [$^2 H_6$] - M I N - 1 0 1 または M I N - 1 0 1 - d 6 または C Y R - 1 0 1 - d 6 と示される) と B F B - 7 8 4] を使用する。M I N - 1 0 1 - d 6 と B F B - 7 8 4 は、以下の式 I V と V :

【 0 2 5 8 】

【 化 4 】



(I V)

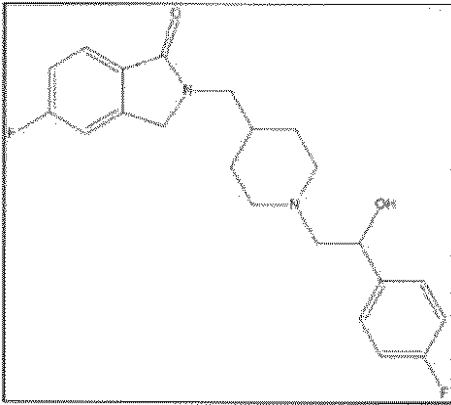
10

20

30

40

【化 5】



(V)

に示される構造を有する。

【0259】

自動モードにおけるデフォルトによってクロマトグラムを処理する。MIN-101、BFB-520、BFB-999および内部標準(IS)のクロマトグラフのピークを、それらの保持時間によって特定した。記録した応答を、MIN-101のMIN-101-d6に対する面積比、およびBFB-520またはBFB-999のBFB-784に対する面積比として表す。

【0260】

血漿におけるこの分析方法の定量(LLoQ)の下限は、MIN-101ならびにその代謝産物BFB-520およびBFB-999に関して、0.25 ng/mLである。

【0261】

分析方法の詳細を以下の実施例7に記載する。この分析方法の変形およびその改良も同様に用いることができることが期待される。

【0262】

処置方法

本開示の胃耐性CR経口剤形は、化合物(I)を用いる処置に影響を受けやすい疾患または状態を処置するのに有用であり得る。限定例としてではなく、化合物(I)は、以下の症状または状態：陰性症状、うつ症状、睡眠障害および認知機能障害のうちの1つまたは複数を有する統合失調症および非統合失調症患者を処置するために有効に使用され得ると考えられる。

【0263】

第2b相の研究では、32 mgおよび64 mgの用量でのMIN-101は、統合失調症を有する患者における陰性症状を急速に、統計的に有意であり、かつ臨床的に意義のある低減を実証した。この第2b相研究において使用された経口剤形は、以下の実施例1において記載される32 mgのMR錠剤と、本質的に同一である64 mgのMR錠剤であった。これらのMR錠剤はいずれも、GRコーティングを有さず、それぞれ、本開示の胃耐性CR経口剤形によって生じたものと異なるインビトロ溶解プロファイルおよび血漿PKプロファイルを生じた。

【0264】

陰性症状は、一般的に、正常な機能の低減を指し、5つの主要なサブドメインを含む：感情鈍麻(感情の平板化、感情表現の鈍麻)、アロギー(会話の貧困)、無気力(意欲の喪失)、アンヘドニア(喜びを経験または期待する能力の低減)および非社会性(社会的撤退)。陰性症状は、十分に文書化され、統合失調症の集中的に研究された側面であるが、このクラスの症状は、例えば、アルツハイマー病および他の認知症、特に、前頭側頭型認知症(FTD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、双極性障害(BPD)、大うつ病性障害(MDD)、パーキンソン病、側頭葉てんかん、脳卒中、および外傷性脳傷害(TBI)を含む他の精神障害および神経障害を有する患者において特定された(例えば、

10

20

30

40

50

Boone et al., J. of Internat. Neuropsychol. Soc., 2003, Vol 9, pages 698 - 709; Bastiaansen, J. et al., J. Autism Dev. Disord. 2011, Vol 41: 1256 - 1266; Getz, K. et al., Am. J. Psychiatry 2002, Vol 159: 644 - 651; Winograd-Gurvich, C. et al., Brain Res. Bulletin, 2006, Vol. 70: 312 - 321; Galynker et al., Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000, Vol 13: 171 - 176; Galynker I, et al., J. Nerv. Ment. Dis 1997, Vol 185: 616 - 621; Chaudhury, S., et al., Indian J. of Neurotrauma 2005, Vol 2: 13 - 21; Ameen, S et al., German J. of Psychiatry 2007を参照のこと)。実際に、早くも2001年には、陰性症状が精神疾患全般に共通することが提唱された(Herbener および Harrow, Schizophrenia Bulletin 2001, Vol. 27: 527 - 537)。さらに、いくつかの集団研究の報告により、一般集団の20~22%が1つまたは複数の陰性症状を有し、陰性症状を有する対象の大多数が、臨床的に診断された精神障害を呈さないと結論付けられた(Werbeloff, N. et al., PLoS ONE 2015, Vol 10: e0119852; Barrantes-Vidal, N., et al., Schizophr. Res. 2010, Vol 122: 219 - 225)。

【0265】

よって、本明細書に記載の胃耐性CR剤形を、1日に1回(QD)、対象に投与する方法によって、対象における少なくとも1つの陰性症状を処置することが、本開示の目的である。ある実施形態では、対象は、統合失調症を有すると診断される。別の実施形態では、対象は、統合失調症の臨床的診断を有さない、すなわち、非統合失調症患者である。

【0266】

本明細書に含まれる本開示の目的として、用語「陰性症状」は、典型的には、統合失調症に関連する主要な陰性症状、PANSS陰性症状下位尺度スコアにおいて測定される陰性症状、五角形構造モデル方法に基づく陰性因子スコア、およびBNSSにおいて測定される陰性症状を含むものと理解されるべきである。

【0267】

ある実施形態では、陰性症状は、5つの主要なサブドメインの陰性症状：感情鈍麻、アロギー、無気力、アンヘドニアおよび非社会性のうちの1つである。各サブドメインの中心の特徴は以下に記載される。

【0268】

感情鈍麻(感情の平板化、感情表現の鈍麻)は、イントネーション(韻律)、表情、手振りおよび身振りを含む声によるまたは非言語的コミュニケーション方式によって現れる感情的表現の強度および範囲の低減によって特徴付けられる。

【0269】

アロギー(会話の貧困)は、発言量の減少、自発語の低減および会話能力の損失によって特徴付けられる。

【0270】

無気力(意欲の喪失)は、特に、必要な場合の仕事、勉強、スポーツ、個人衛生および日々の業務のような目的を持った行動の開始および維持ならびに努力(認知的または身体的)ならびに重要な組織化の欠損、ならびにこのような活動に取り組みたいという希望の欠損によって特徴付けられる。このサブドメインは、アパシーおよび活力の欠如に関連する。

【0271】

アンヘドニア(喜びを経験または期待する能力の低減)は、報酬、レクリエーションの

または他の楽しいな経験に対する展望（「欲」）[動機づけのアンヘドニア（anticipatory anhedonia）]が、経験自体の認識（「満足」）[完了のアンヘドニア（consummatory anhedonia）]よりも著しくかつ一貫して損なわれていることによって特徴付けられる。

【0272】

非社会性（社会的撤退）は、家族および友人のような他者との社会的相互作用への興味、それに対する動機付け、およびその認識の消失、いずれの身体的問題とも無関係な、親密な（性的）関係への興味の損失によって特徴付けられ、子供では、他の子供と遊ぶことへの興味の損失が含まれる場合がある。

【0273】

一部の実施形態では、剤形は、少なくとも1つの陰性症状において改善を実現するのに十分な長さの第1の処置期間、1日に1回、対象に投与される。ある実施形態では、第1の処置期間は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間または少なくとも12週間である。ある実施形態では、剤形を用いて処置された対象における陽性症状は、処置期間の間、安定であり、すなわち、ベースラインと実質的に同じレベルを保持する。ある実施形態では、陰性症状における改善のレベルは、処置の12週間後の、PANSSの5つの因子（五角形構造モデル）の陰性症状因子スコアにおける少なくとも3点の低下である。ある実施形態では、対象の陰性症状スコアは、12週間から少なくとも約24、36または48週間の処置で改善し続ける。PANSS五角形構造モデルは、WHITE L、HARVEY PD、OPLER L、LINDENMAYER J. EMPIRICAL ASSESSMENT OF THE FACTORIAL STRUCTURE OF CLINICAL SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. PSYCHOPATHOLOGY. 1997; 30(5): 263-74に記載される。

【0274】

一部の実施形態では、対象が、第1の処置期間に少なくとも1つの陰性症状における改善を経験する場合、次いで、治療有効量の化合物（I）の投与が、少なくとも12週間、少なくとも24週間、少なくとも48週間、または対象が陰性症状の改善の次に機能的改善を呈すると判定されるまでの第2の処置期間続けられる。ある実施形態では、剤形を用いて処置された対象における陽性症状は、少なくとも第2の処置期間の一部の間、安定であり、すなわち、ベースラインと実質的に同じレベルを保持する。

【0275】

一部の実施形態では、対象は、統合失調症の診断を有する。ある実施形態では、本開示の経口剤形を用いる処置に対して選択される対象は、20以上のベースラインPANSS陰性サブスコアを有する。ある実施形態では、選択された対象は、以下のPANSS項目において4未満のベースラインスコアも有する：興奮、過活動、敵意、疑い深さ、非協力性および衝動制御の欠乏。ある実施形態では、選択された統合失調症の対象は、少なくとも前の1、2または3カ月間に統合失調症の安定した陽性症状を呈したことがあり、少なくとも前の1、2または3カ月間に陰性症状を有したことがある。

【0276】

一部の実施形態では、本開示の胃耐性CR経口剤形を用いて処置される統合失調症の対象は、顕著な陰性症状を有する。ある実施形態では、統合失調症の対象は、対象が、PANSS陰性症状下位尺度項目における少なくとも3つの下位尺度項目において4以上のスコアを有する（中程度）が、PANSS陽性下位尺度項目においては有さない場合に、顕著な陰性症状を有すると定義される。ある実施形態では、対象は、対象が、陽性症状と陰性症状の両方の項目について、項目において4以上のスコアを有する場合に、顕著な陽性症状と顕著な陰性症状の両方を有する。

【0277】

統合失調症患者の最大75%が認知機能障害を患い、上記で議論したMIN-101の第2b相研究により、認知機能における改善が示された。よって、ある態様では、統合失

10

20

30

40

50

調症の診断を有する患者に対する本開示の胃耐性CR経口剤形の投与は、患者の認知機能を改善することを意図する。

【0278】

一部の実施形態では、対象は、以前に、抗精神薬を用いて処置されたことがない。他の実施形態では、対象は、以下のうちの1つまたは複数を経験することにより抗精神薬を用いた以前の処置を中断したことがある：陽性症状の満足な低減、陰性症状に対する不適切な応答、または耐え難い副作用。

【0279】

上記で議論したMIN-101の第2b相研究の副次的アウトカムは、カルガリー統合失調症用うつ評価尺度(CDSS)に関する患者の成績であった。ADDINGTON D、ADDINGTON J、MATICKA-TYNDALE E. ASSESSING DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA: THE CALGARY DEPRESSION SCALE. BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY SUPPLEMENT 1993; (22): 39-44。CDSSは、陽性症状および陰性症状とほとんど重複せず、統合失調症を有する患者のうつの重症度を評価するために推奨される評価尺度となった。第2b相研究では、CDSSによって測定される症状の重症度は、プラセボと比較して、32または64mgのMIN-101を用いた処置後に低減した。この患者コホートにおける陰性症状に関するベースライン処置効果とうつ症状に関するベースライン処置効果の間の相関関係の分析により、これら2つの症状のカテゴリーにおいてMIN-101の効果の間にわずかな相関関係しか存在しないことが実証された。よって、統合失調症患者における陰性症状とうつ症状とに関するMIN-101の効果は、互いに大部分は無関係であり、MIN-101は、統合失調症ではない患者における1つまたは複数のうつ症状を緩和する効力を有する。

【0280】

よって、本開示の別の目的は、本明細書に記載の胃耐性CR剤形を投与する方法によって、それを必要とする対象におけるうつの少なくとも1つの症状を処置することである。ある実施形態では、対象は、統合失調症の診断を有する。ある実施形態では、統合失調症患者におけるうつ症状の改善は、CDSSを使用して測定される。

【0281】

本明細書に記載の胃耐性CR剤形において製剤化される化合物(I)を対象に投与することによって、化合物(I)を用いて処置された対象において、QT延長に対するリスクを低減することが、本開示の別の目的である。ある実施形態では、対象は、薬物に誘導されるQT延長に対して1つまたは複数のリスク因子を有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、QT延長を経験することにより、化合物(I)以外の化合物を用いる以前の処置を中断した。ある実施形態では、対象は、QT延長を経験することにより、化合物(I)を含む異なる剤形を用いる以前の処置を中断した。ある実施形態では、対象は、統合失調症の顕著な陰性症状、統合失調症の顕著な陽性症状と顕著な陰性症状、大うつ病性障害(MDD)、睡眠障害および認知機能障害からなる群から選択される診断を有する。

【0282】

上記処置方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、胃耐性経口剤形は、朝または夕方に投与される。ある実施形態では、剤形は、食事の少なくとも2時間前に投与される。

【0283】

上記処置方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、対象は、12歳以上である。一部の実施形態では、対象は、少なくとも14、16、18、または20歳である。一部の実施形態では、対象は、50、45、40、35または30歳未満である。ある実施形態では、対象は、少なくとも16歳であり、かつ40、35または30歳のいずれかより若い。

【0284】

上記処置方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、剤形は、別の治療剤と組み合わせ

せて対象に投与されてもよい。ある実施形態では、他の治療剤は、CYP2D6の活性を阻害しない。ある実施形態では、対象は、統合失調症を有すると診断され、他の治療剤は抗精神薬である。

【0285】

上記処置方法のうちいずれかの一部の実施形態では、対象は、IM遺伝子型またはおよびEM遺伝子型に割り当てられていてもよい。ある実施形態では、対象は、EM遺伝子型に割り当てられている。

【0286】

上記処置方法のうちいずれかの一部の実施形態では、経口剤形は、32mgの化合物(I)を含んでもよい。ある実施形態では、経口剤形は、以下の表2または表3に列挙された構成成分から本質的になる。

10

【0287】

実施例

【実施例1】

【0288】

MIN-101の第2b相臨床試験で用いた32mgMR錠剤の記載

MR 32mgの錠剤は、外観不良のない丸型(直径10mm、R=10)白色コーティング錠剤として提供される。各錠剤には32mgの化合物(I)が含まれる。MR 32mgの錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表1に記載される。

表1: MR 32mg錠剤の組成

20

【表15】

組成	MR 32mg錠剤		機能
	%w/w	mg/錠剤	
MIN-101 ¹	12.19	38.40	有効成分
ヒプロメロース (Methocel [®] K100LV CR)	9.52	30.00	制御放出賦形剤
ヒプロメロース (Methocel [®] K4M CR)	22.86	72.00	制御放出賦形剤
微結晶セルロース (Avicel PH102)	30.19	95.10	充填剤
ラクトース水和物 (Fast Flo 316)	19.05	60.00	充填剤
無水コロイダルシリカ (Aerosil 200 Pharma)	0.48	1.50	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム (植物由来 Hyqual NF)	0.95	3.00	滑沢剤
合計(コア錠剤)	95.23	300.00	
Sepifilm (LP 770 Blanc)	4.76	15	コーティング剤
合計	100.00	315.00	

30

40

¹ 適用された塩補正係数 1.2

NA: 適用不可

【実施例2】

50

【 0 2 8 9 】

例示的 3 2 m g 胃耐性 C R 錠剤の記載

C R G R - 0 1 錠剤は、外観不良のない丸型（直径 1 0 m m、R = 1 0）錠剤として提供される。各錠剤には 3 2 m g の化合物（ I ）が含まれる。C R G R - 0 1 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 2 に記載される。

表 2 : C R G R - 0 1 錠剤の組成

【 表 1 6 】

組成	CR GR-01錠剤		機能
	%w/w	mg/錠剤	
MIN-101 ¹	12.09	38.40	有効成分
ヒプロメロース (Metolose® 90SH 100 SR)	9.45	30.00	制御放出賦 形剤
ヒプロメロース (Methocel® K100M CR)	22.67	72.00	制御放出賦 形剤
微結晶セルロース (Avicel PH102)	29.95	95.10	充填剤
ラクトース水合物 (Fast Flo 316)	18.89	60.00	充填剤
無水コロイダルシリカ (Aerosil 200 Pharma)	0.47	1.50	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム (植物由来 Hyqual NF)	0.94	3.00	滑沢剤
合計(コア錠剤)	94.47	300.00	
Eudragit L30D55	4.72	15.00	制御放出賦 形剤
Plasacryl HTP20	0.80	2.55	粘着防止剤
合計	100.00	317.55	

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1 . 2

N A : 適用不可

【 実施例 3 】

【 0 2 9 0 】

もう一つの例示的 3 2 m g 胃耐性 C R 錠剤の記載

C R G R - 0 2 錠剤は、外観不良のない丸型（直径 1 0 m m、R = 1 0）錠剤として提供される。各錠剤には 3 2 m g の化合物（ I ）が含まれる。C R G R - 0 2 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 3 に記載される。

表 3 : C R G R - 0 2 錠剤の組成

40

【表 17】

組成	CR GR-02錠剤		機能
	%w/w	mg/錠剤	
MIN-101 ¹	11.98	38.40	有効成分
ヒプロメロース (Methocel [™] K15M CR)	9.36	30.00	制御放出賦形剤
ヒプロメロース (Methocel [™] K100M CR)	22.46	72.00	制御放出賦形剤
微結晶セルロース (Avicel PH102)	29.67	95.10	充填剤
ラクトース水和物 (Fast Flo 316)	18.72	60.00	充填剤
無水コロイダルシリカ (Aerosil 200 Pharma)	0.47	1.50	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム (植物由来 Hyqual NF)	0.94	3.00	滑沢剤
合計(コア錠剤)	93.59	300.00	
Eudragit L30D55	4.68	15.00	制御放出賦形剤
Plasacryl HTP20	0.80	2.55	粘着防止剤
Surelease E-7-19040	0.94	3.00	制御放出賦形剤
合計	100.00	320.55	

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1.2

NA : 適用不可

【実施例 4】

【0291】

CR GR-01およびCR GR-02錠剤のためのバッチ処方

CR GR-01およびCR GR-02錠剤のための代表的バッチサイズは、5, 40, 00錠である。バッチ処方は、下記表4および5に記載される。

【0292】

表4 : CR GR-01錠剤のためのバッチ処方

【表 18】

組成	kg/バッチ
MIN-101	0.206
ヒプロメロース Metolose® 90SH 100SR	0.162
ヒプロメロース Methocel™ K100M CR	0.389
微結晶セルロース	0.514
ラクトース	0.324
無水コロイダルシリカ	0.008
ステアリン酸マグネシウム	0.016
Eudragit L30D55	0.081
Plasacryl HTP 20	0.014
合計	1.714

10

N A : 適用不可

【0293】

表 5 : C R G R - 0 2 錠剤のためのバッチ処方

20

【表 19】

組成	kg/バッチ
MIN-101	0.207
ヒプロメロース Methocel™ K15M CR	0.162
ヒプロメロース Methocel™ K100M CR	0.389
微結晶セルロース	0.514
ラクトース	0.324
無水コロイダルシリカ	0.008
ステアリン酸マグネシウム	0.016
Eudragit L30D55	0.081
Plasacryl HTP 20	0.014
Surelease E-7-19040	0.016
合計	1.731

30

【0294】

表 5 A : G R - 0 1 / B 錠剤のためのバッチ処方 (代表的バッチ処方サイズは、150000錠である。)

40

【表 2 0】

組成	kg/バッチ
MIN-101	5.75
ヒプロメロース Methocel TM K100 LV CR	4.5
ヒプロメロース Methocel TM K100M CR	10.80
微結晶セルロース	14.5
ラクトース	9
無水コロイダルシリカ	0.22
ステアリン酸マグネシウム	0.22
Eudragit L30D55	2.25
Plasacryl HTP 20	0.380
合計	47.63

10

【実施例 5】

【0295】

最適化されたインビトロ溶解方法の開発

臨床研究で使用されたMIN-101 MR32mg錠剤を用いて得られた化合物(I)のPKプロファイルに基づき、インビトロ/インビボ相関関係(IVIVC)手法を提案した。IVIVC手法は、剤形のインビトロ特性とインビボ応答との間の関係を説明する予測的数学モデルとして、FDAによって定義される。この文脈では、このモデルは、MR32mg錠剤のインビトロ溶解と化合物(I)の血漿濃度などのそのインビボ応答との間の関係を指す。IVIVCモデルの主な目的は、予測的インビトロ溶解方法の使用を検証することと、標的の最適化された製剤を選択することであった。IVIVCモデルの妥当性が臨床結果によって確認されると、インビトロ溶解方法を臨床研究に対する代用方法として使用することができる。

20

【0296】

第1に、臨床研究からの化合物(I)に関するすべてのPKデータの分析後に、実施例1において記載したMR32mg錠剤のインビトロ溶解プロファイルを定義した。次いで、この標的のインビトロ溶解プロファイルを使用して、最適化されたインビトロ溶解方法を開発した。この方法を次の実施例に記載する。

30

【0297】

第2に、かつインビトロ溶解方法が期待に十分近いと考えられる場合、胃耐性CR経口剤形の標的のインビトロ溶解プロファイルは、実施例2および3において記載される胃耐性剤形を設計するために定義され、使用される。これらの2つのGR剤形(GR-01およびGR-02)と実施例1のMR32mg錠剤に関する溶解プロファイルは、最適化された溶解方法を使用して生じたものであり、以下の表6および7に示される。

40

【0298】

表6：累積インビトロ溶解プロファイル

【表 2 1】

時間 (時間)	化合物(I)の累積溶解(mg)			
	標的プロファイル	MR 32mg錠剤	GR-01錠剤	GR-02錠剤
0	0	0	0	0
0.5	0	3.2	0	0
1	0	5.0	0	0
2	0	8.4	0	0
2.5	0.2	-	0	0
3	0.9	10.4	2.3	0.1
4	3.2	14.5	5.6	0.9
5	5.2	-	-	2.6
6	7.1	19.4	9.9	4.5
8	11.0	23.1	12.9	8.1
10	14.8	-	-	-
11	-	27	18.2	12.6
13	19.5	28.6	22.0	15.4
14	20.8	-	-	-
15	21.9	-	-	-
16	-	30.1	25.9	18.6
18	25.0	-	-	-
19	-	30.6	28.2	21.1
21	27.6		-	22.8
26	31.6		30.1	24.6

10

20

【 0 2 9 9 】

表 7 : インビトロ溶解速度プロファイル

【表 2 2】

時間(時間)	化合物(I)の溶解率(mg/時間)			
	標的プロファイル	MR 32mg錠剤	GR-01錠剤	GR-02錠剤
0	0	0	0	0
0.5	0	6.4	0	0
1	0	3.7	0	0
2	0	2.7	0	0
2.5	0.4	-	0	0
3	1.5	2.0	2.3	0.1
4	2.3	4.1 ¹	3.3	0.8
5	2.0	2.4 ¹	-	1.7
6	1.9	-	2.2	2
8	1.9	1.9	1.5	1.8
10	1.9	-	-	1.5
11	-	1.3	1.8	-
13	1.6	0.8	1.9	1.4
14	1.3	-	-	-
15	1.2	-	-	-
16		0.5	1.3	1.1
18	1.0	-	-	0.9
19		0.2	0.7	0.9
21	0.9		-	0.9
24	0.8		0.4	

10

20

1 考慮されない

30

【0300】

コンパレーターとして使用されるCR GR-01およびCR GR-02錠剤とMR 32mg錠剤を、臨床研究(MIN-101-C06)において試験し、各剤形の血漿PKプロファイルを評価した。

【実施例6】

【0301】

ヒト血漿中のMIN-101、BFB-520およびBFB-999アッセイのための分析方法

溶媒と試薬の調製

以下に列挙したすべての溶媒と試薬は、分析グレード以上として認識される(文書全体に関係する)

40

容積は例として示され、比率が保たれる場合、異なる容積が調製されてもよい。

希釈溶媒：50/50(v/v)のアセトニトリル/水溶液

500mLのアセトニトリルを500mLの水と混合する。

保存：室温で1カ月

緩衝液：pH9の緩衝溶液

1アンプルのpH緩衝濃縮液(Merck、P/N 109889)の内容物を500mL容積のフラスコに移す。

500mLとなるよう水を用いて満たす。

保存：約+5で1カ月。

緩衝液：1Mの酢酸アンモニウム緩衝液

50

7.7 gの酢酸アンモニウムを100 mLの水を用いて溶解する。

保存：約+5 で3カ月。

移動相：10 mMの酢酸アンモニウム緩衝液

1 Mの酢酸アンモニウム緩衝液10 mLを990 mLの水に添加する。

または、0.77 gの酢酸アンモニウムを1 Lの水を用いて溶解する。

必要であれば脱気する（超音波処理によるかまたは真空下での磁気攪拌による）。

保存：室温で5日間。

再構築溶媒：80 / 20 (v / v)の10 mMの酢酸アンモニウム緩衝液 / アセトニトリル溶液

10 mMの酢酸アンモニウム緩衝液400 mLを100 mLのアセトニトリルと混合する。

または、1 Mの酢酸アンモニウム緩衝液4 mLを396 mLの水および100 mLのアセトニトリルに添加する。

保存：室温で5日間。

針を濯ぐ溶液：80 / 20 (v / v)のアセトニトリル / 水溶液

800 mLのアセトニトリルを200 mLの水と混合する。

必要であれば脱気する（超音波処理によるかまたは真空下での磁気攪拌による）。

保存：室温で1カ月。

針を濯ぐ溶液：65 / 35 (v / v)のアセトニトリル / 水溶液

650 mLのアセトニトリルを350 mLの水と混合する。

必要であれば脱気する（超音波処理によるかまたは真空下での磁気攪拌による）。

保存：室温で1カ月。

カラムを濯ぐ溶液：90 / 10 (v / v)のアセトニトリル / 水溶液

900 mLのアセトニトリルを100 mLの水と混合する。

必要であれば脱気する（超音波処理によるかまたは真空下での磁気攪拌による）。

保存：室温で1カ月。

試料の調製と抽出手順

対照の血漿と血漿試料を室温で解凍し、+4にて1920 gで5分間遠心分離する。

・ 試料の調製

ブランク試薬試料

10 mLのポリプロピレンチューブに：

1. 250 μ Lの水を移す。

ブランクおよびゼロ試料

10 mLのポリプロピレンチューブに：

1. 250 μ Lの対照血漿を移す。

較正用標準物質

1. 5 mLの円錐形ポリプロピレンチューブに：

1. 900 μ Lの対象血漿を移し、

2. 100 μ Lの適切なWSを添加し、

3. ボルテックスにおいて30秒間混合し、

4. 250 μ Lの調製物を10 mLのポリプロピレンチューブに移す。

QC試料

1. 5 mLの円錐形ポリプロピレンチューブに：

1. 900 μ Lの対象血漿を移し、

2. 100 μ Lの適切なQC-WSを添加し、

3. ボルテックスにおいて30秒間混合し、

4. 250 μ Lの調製物を10 mLのポリプロピレンチューブに移す。

検体

10 mLのポリプロピレンチューブに：

1. 250 μ Lの血漿試料を移す。

10

20

30

40

50

20倍希釈した試料 [2]

1. 5 mLの円錐形ポリプロピレンチューブに：

1. 380 μ Lの対照血漿を移し、
2. 20 μ Lの希釈される血漿試料を添加し、
3. ボルテックスにおいて30秒間混合し、
4. 250 μ Lの調製物を10 mLのポリプロピレンチューブに移す。

・ 抽出手順

1. 25 μ Lの希釈溶媒（ブランク試薬試料、ブランク試料）または25 μ LのIS - WS（他の試料）を添加し、

2. pH9の緩衝溶液1 mLを添加し、
3. ボルテックスにおいて10秒間混合し、
4. 4 mLのジエチルエーテルを添加し、
5. 往復振盪器において低速で20分間混合し、
6. +4にて1920 gで10分間遠心分離し、
7. 約-80 のチューブに15分間移し、
8. 有機相（上層）を5 mLのガラス管中に移し、
9. +30にて窒素気流下で蒸発乾固させ、
10. 200 μ Lの再構築溶媒を用いて再構築し、
11. ボルテックスにおいて30秒間混合し、
12. +4にて1920 gで5分間遠心分離し、
13. 最終抽出物をポリプロピレンバイアルに移し、
14. テフロン/シリコン/テフロンセブタムを有するキャップを用いてバイアルを密封し、

10

15. +4にて2500 gで7分間遠心分離し、
16. 分析までオートサンプラー中にバイアルを置く。

または [4]

13. 最終抽出物を2 mLのポリプロピレン96ウェル採取プレート中に移し、
14. 予め穿孔されたシリコンキャップマットを用いてプレートを密封し、
15. +4にて2500 gで7分間遠心分離し、
16. 分析までオートサンプラー中にプレートを置く。

30

【 0 3 0 2 】

【表 2 3】

分析条件

• クロマトグラフ条件

カラムおよびオープン

カラム	Gemini C18 100 x 4.6 mm, 3.0 μm (Phenomenex)	
フィルターまたはガードカラム	C18 4 x 2 mm (Phenomenex)	
カラム温度	+40°C ±5°C	10
カラム濯ぎ溶媒	90/10 (v/v) アセトニトリル/水 溶液	
カラム濯ぎ条件	0.6mL/分にて60分間	

オートサンプラー

注入体積	5 μL (MS感度にしたがって適合させる)
オートサンプラー温度	+5°C

ポンプ

移動相 A	10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液
移動相 B	アセトニトリル

アイソクラティックモード

流速(mL/分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0.6	35	65

検出

検出タイプ	MRM
イオン化型およびモード	ポジティブイオン化モードにおけるESI
前駆イオン	[M+H] ⁺

MRM遷移

分析物	MRM遷移
MIN-101 (CYR-101)	367 > 146
BFB-520	369 > 146
BFB-999	383 > 232
CYR-101-d6	373 > 152
BFB-784	387 > 164

【 0 3 0 3 】

【表 2 4】

- LC装置番号1

説明

装置	タイプ
オートサンプラー	G1367BオートサンプラーおよびG1330Bサーモスタット (Agilent)
LCポンプ	G1311AクォータリポンプおよびG1322Aデガッサ (Agilent)
カラムオープン	G1316Aサーモスタットカラムコンパートメント (Agilent)
検出器	EP10 ⁺ HSID ⁺⁺ (Ionics)

システムケア

ニードル濯ぎ溶媒

80/20 (v/v) アセトニトリル/水の溶液

ニードル濯ぎプログラミング

ステップ	説明
1	フラッシュポートでニードルを15秒間洗浄
2	サンプルからのデフアマウントのドロウ、200 μ L/分、1mmオフセット
3	フラッシュポートでニードルを15秒間洗浄
4	注入
5	リモート・スタートパルス、持続時間10x12.5msec

分析条件

注入体積

5 μ L

ランタイム

6.0 分

保持時間(Rt)

分析物	Rt(分)
MIN-101 (CYR-101)	ca. 2.9
BFB-520	ca. 2.3
BFB-999	ca. 2.4
CYR-101-d6	ca. 2.9
BFB-784	ca. 2.4

【 0 3 0 4 】

10

20

30

【表 2 5】

- LC装置番号3 [5]

説明

装置	タイプ
オートサンプラー	アクイティUPLCサンプルマネジャーFTN (Waters)
LCポンプ	アクイティ UPLC I-Class (Waters)
カラムオープン	アクイティUPLCカラムヒーター (Waters)
検出器	XevoTQ-S (Waters)

システムケア

ニードル濯ぎ溶媒

外部(洗浄) 80/20 (v/v) アセトニトリル/水の溶液

内部(パージ) 65/35 (v/v) アセトニトリル/水の溶液

ニードル濯ぎプログラミング

注入前洗浄:0秒

注入後洗浄:6秒

分析条件

注入体積 0.5 μ L

ランタイム 6.0 分

保持時間 (Rt)

分析物	Rt(分)
MIN-101 (CYR-101)	ca. 3.0
BFB-520	ca. 2.4
BFB-999	ca. 2.4
CYR-101-d6	ca. 2.9
BFB-784	ca. 2.5

10

20

【 0 3 0 5 】

【表 2 6】

• LC装置番号2 [3]

説明

装置	タイプ
オートサンプラー	アクイティ UPLC (Waters)
LCポンプ	
カラムオープン	アクイティUPLC高温カラムヒーター (Waters)
検出器	API 4000 (AB Sciex)

システムケア

ニードル濯ぎ溶媒

強溶媒	80/20 (v/v) アセトニトリル/水の溶液 2000 μ L
弱溶媒	65/35 (v/v) アセトニトリル/水の溶液 4000 μ L

分析条件

注入体積

1 μ L

注入モード

パーシャルループ

ランタイム

6.0 分

保持時間 (R_t)

分析物	Rt(分)
MIN-101 (CYR-101)	ca. 2.9
BFB-520	ca. 2.3
BFB-999	ca. 2.4
CYR-101-d6	ca. 2.9
BFB-784	ca. 2.4

【 0 3 0 6 】

【表 2 7】

データ処理および合格基準

• データ処理 [2]

		MIN-101 (CYR-101)	BFB-520	BFB-999
較正範囲	LLOQ (ng/mL)	0.2500	0.2500	0.2500
	ULOQ (ng/mL)	200.0	50.00	50.00
応答		MIN-101 ピーク面積/ CYR-101-d6 ピーク面積	BFB-520 ピーク面積 / BFB-784 ピーク面積	BFB-999 ピーク面積/ BFB-784 ピーク面積
回帰モデル		1/X ² 加重 単純線形回帰	1/X ² 加重 単純線形回帰	1/X ² 加重 単純線形回帰

【実施例 7】

【 0 3 0 7 】

プロトコール MIN - 1 0 1 C 0 6 の一覧

スポンサー / 会社の名称 : Minerva Neurosciences, Inc.

被験薬の名称 : MIN - 1 0 1

研究表題：MIN-101とその代謝産物の2つの胃耐性および1つのコンパレーターである調節放出製剤の薬物動態特性を比較し、それに続く、選択された胃耐性制御放出製剤の食事効果試験のための、CYP2D6高代謝群健康対象における、第1相、オープンラベル、無作為化、3-処置配列、3-期間、単回用量、クロスオーバー研究

目的：

一次：

1部：PK評価

- ・ 健康なチトクロムP450 (CYP) 2D6高代謝群 (EM) の男性および女性対象における、MIN-101の2つの胃耐性および1つのコンパレーターである調節放出 (MR) 製剤の投与後のMIN-101とその主な代謝産物 (BFB-520およびBFB-999) との薬物動態 (PK) プロファイルの評価すること
- ・ 摂食状態において使用するための1つの胃耐性MR製剤を選択すること。

10

2部：食事の効果

- ・ 選択された胃耐性MR製剤が、32mgの単回用量として、健康なCYP2D6 EMの男性および女性対象に投与される場合の、MIN-101およびその主な代謝産物のバイオアベイラビリティに関する食事 (高脂肪、高カロリー食として与えられる) の効果を評価すること。

二次

1部：PK評価

- ・ 健康なCYP2D6 EMの男性および女性対象における、単回用量のMIN-101の安全性および忍容性に関する追加情報を提供すること。
- ・ QT/QTcFを含む心電図 (ECG) パラメーターにおけるMIN-101とその主な代謝産物との血漿レベル間の関係性を評価すること

20

2部：食事の効果

- ・ 絶食状態と比較した、摂食状態における健康なCYP2D6 EMの男性および女性対象における選択されたMR製剤の安全性および忍容性を評価すること。

方法論：

これは、1施設、2部、第1相研究である。

1部：PK評価

1部は、MIN-101の3つの製剤 [CR胃耐性 (GR) 製剤の2つのプロトタイプと1つのコンパレーターであるMR製剤] の単回経口投与後のMIN-101とその主な代謝産物 (BFB-520およびBFB-999) とのPKプロファイルの評価するための、オープンラベル、無作為化、3-処置配列、3-期間研究である。各対象は、3期間にわたって単回用量の各製剤を受けることになる。3つの期間の間には14 ± 2日のウォッシュアウトが存在することになる。

30

全体で、16名の健康なCYP2D6 EMの男性または女性対象 (理想的には等しい性別の分割を有するが、各性別について最低6名を有する) に投与し、12名の評価可能な対象においてデータを確保する。評価可能であるために、対象は3つの製剤のすべてを受け、この研究の1部の一次的目的に関する十分なデータを有さなければならない。評価が実施されるかまたは任意の実験室試料が採取される前に、対象は、この研究に参加するための書面のインフォームドコンセントを提供しなければならない。対象は、スクリーニング期間において、研究適格について評価されることになる。書面のインフォームドコンセントが得られた後、完全な病歴が文書化されることになる。バイタルサイン、ECG (三連)、体重、および身長測定を含む完全な身体検査が行われることになる。血液学、臨床化学および検尿がすべての対象に対して実施されることになる。すべての対象は、スクリーニングから最終投与後90日まで、パートナーとの産児制限について許容される二重障壁法を使用することを希望しなければならない。

40

2部：食事の効果

研究の1部を完了した対象は、元に戻され、摂食状態の下で、選択されたGRプロトタイプのうちの1つのさらなる単回経口用量を受け、1部において得られたものに対するPK

50

特性の比較によって食事の効果の評価が可能となる。2部は、どのGR製剤が使用されるかを決定するために、PKおよび安全性データの検討後に開始することになる。1部が完了した後は14 ± 2日のウォッシュアウト期間が存在することになる。

研究終了または早期休薬の評価を、最後に受けた投与の5～9日後に実施することになる。

対象の数（計画したもの）：

全体で、16名の健康なCYP2D6 EMの男性または女性対象（理想的には等しい性別の分割を有するが、各性別について最低6名を有する）に投与し、12名の評価可能な対象においてデータを確保する。

IMPに関連しない有害事象（AE）のために休薬する対象は、臨床研究の終了時に1部および2部に関する12名の評価可能な対象を確保するために必要とされる場合、置き換えられることになる。IMPに関連するAEにより休薬した対象は置き換えられない。

診断および選択/除外に関する主な基準：

選択基準

対象は、研究に参加するためのスクリーニングの間に以下の選択基準のすべてを満たさなければならない：

1. 少なくとも1つの機能的対立遺伝子（*1、または*2）を有するが非機能的対立遺伝子を有さない[*1および*2、ならびに機能の低下した対立遺伝子（*10、*17または*41）の任意の組合せを意味する]対象として定義される、確認されたCYP2D6高代謝群遺伝子型は、文書化された試験によって許可される

2. 対象は、任意の研究に関連する手順の実施前に、随意の書面のインフォームドコンセントを与える

3. 18から45歳（両端を含む）でなければならない

4. 対象は、以下に示されるように、健康な男性または女性でなければならない：

・ 臨床化学、血液学、および検尿検査が、正常な、許容可能な制限（カリウム、マグネシウム、およびカルシウムを除いて範囲外である場合、除外するのに臨床的に有意であるとみなされなければならない）内にあり、治験薬の最初の投与を受ける21日以内に実施されなければならない

・ 肥満度指数が18から30 kg/m²の間（両端を含む）

・ 仰臥位で5分休憩した後の正常なバイタルサイン：

○ 95 mmHg < 収縮期血圧 < 140 mmHg

○ 50 mmHg < 拡張期血圧 < 90 mmHg

○ 50 bpm < 心拍 < 90 bpm

○ 正常な12誘導ECGは以下のように定義される：P 120 ms、120 ms < PR < 210 ms、QRA < 120 ms、QTc (Fridericia) 430 msec (男性) および 440 msec (女性) (不完全右脚ブロックは許容され得る)

5. 期間1においてIMPを用いる最初の投与前の21日間から研究から解放されるまで（研究後の医学的追跡期間4の終了）、非処方および処方医薬品（ビタミン類および天然またはハーブ療法、例えば、St. John's Wortを含む）を含むすべての医薬品（選択基準6において定義した、許可された産児制限を除く）を控えることに同意する

6. 対象は、以下の産児制限方法を使用することに同意する

出産能力のある女性対象は、研究全体にわたっておよび研究の完了後30日まで、2つの避妊方法を使用する意思を有さなければならない。そのうちの1つは、一貫して正しく使用した場合に結果として、失敗する率の低い（すなわち1年に1%未満）ものとして定義される非常に有効な方法でなければならない。

この研究に対して許容される以下の非常に有効な避妊方法は：

・ 避妊手術（すなわち、女性を対象またはパートナーに対する卵管結紮術/卵管摘除術、子宮摘出術；男性を対象またはパートナーに対する精管切除術）

・ 子宮内避妊器具または子宮内避妊システムの配置

10

20

30

40

50

- ・ ホルモン不妊法（移植、パッチ、注射）

要注意：経口ホルモン不妊法はこの研究において認められていない。

- ・ 対象の好む通常のライフスタイルに則している場合、真の性的禁欲、定期禁欲（例えば、カレンダー法 排卵法、排卵検出法（*symptothermal*）、排卵後法）、治験および休薬の期間の性的禁欲の宣誓は、避妊の許容できる方法ではない

以下の許容可能な方法は、研究中の避妊法の第2の形態として使用することができる：

- ・ 女性の対象に関する障壁法は、殺精子発泡剤、ゲル剤、フィルム、クリーム、または膣坐剤と共に、パートナーのコンドームの使用または対象の閉塞キャップ（ペッサリーまたは子宮頸部/円蓋キャップ）の使用を含む

閉経後（少なくとも1年間の自発的無月経または卵胞刺激ホルモン〔FSH〕が40 IU/mL以上という結果によって確認される少なくとも6カ月の自発的無月経として定義される）の女性の対象は、この研究に適格である。

男性の対象

避妊したかまたは出産能力のないパートナー（同性愛者を含む）を有する男性の対象は、1つの避妊方法を使用することが要求される。これは、精液を介する治験薬へのパートナーの意図しない曝露を防ぐことである（男性の対象では、これは、コンドームであるかまたはパートナーの閉塞キャップ〔ペッサリーまたは子宮頸部/円蓋キャップ〕の使用でなければならない）。

出産能力のあるパートナーを有する男性の対象は、研究の全体を通して、パートナーと1つの避妊の障壁方法（コンドームまたはパートナーの閉塞キャップ〔ペッサリーまたは子宮頸部/円蓋キャップ〕の使用）を使用する意思を有さなければならない。パートナーも、一貫して正しく使用された場合に、結果として失敗する率の低い（すなわち1年に1%未満）ものとして定義される産児制限の非常に有効な方法、例えば、不妊手術、移植、注射、混合経口避妊薬、および子宮内避妊器具を、研究の完了後90日までの間使用しなければならない。対象は、パートナーがこの期間に妊娠した場合、治験責任医師に情報提供することに同意しなければならない。

7. 研究全体において、意思疎通および参加する意思を有し、意思疎通および参加することができなければならない。

8. 研究全体を通して供給される食事をすべて摂食する意思を有すること

除外基準

以下の除外基準のいずれかに合致する対象は、この研究に参加するべきではない：

1. 臨床的に重大な消化管疾患（特に、消化性潰瘍、消化管出血、潰瘍性大腸炎、クローン病または過敏性腸症候群）、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫もしくは精神疾患（特に、臨床的に重大なうつ、希死念慮または自殺未遂の既往歴を有するもの）、または心血管疾患、または治験責任医師の意見において、対象の安全性を危険にさらすかまたは研究結果の妥当性に影響を及ぼす任意の他の状態の病歴

2. 予測した最初の研究日の前の7日間における急性の下痢または便秘。スクリーニングが最初の研究日の前の7日を超えて起こる場合は、この基準は最初の研究日において決定されることになる。下痢は、液体便の通過および/または1日当たり3回を超える排便回数として定義される。便秘は1日おきより高い頻度で便通できないこととして定義される

3. 対象は、研究投与の90日以内に血液を提供するかまたは30日以内に血漿を提供した

4. 男性における通常のアルコール消費量は1週間当たり21単位を超え、女性では1週間当たり14単位を超える（1単位 = 1/2ポイントのビール、40%のスピリット25 mLまたは125 mLのグラスワイン）

5. 対象は、男性では430 msecを超え、女性では440 msecを超えるスクリーニングの読取値または長期QT症候群の個人歴もしくは家族歴によって定義されるボーダーラインまたは長期QTc Fridericia間隔を有する

6. 対象は、試験開始前90日以内に臨床試験に参加したことがある

10

20

30

40

50

7. 妊娠しているか授乳している女性

8. 対象は、- 1日目の前21日以内に、任意の処方医薬品またはビタミンサプリメントを含む医師の処方が必要な（OTC）医薬品を使用したことがある

9. 対象は、試験の前30日以内に、任意の公知のP450 2D6または3A4酵素代替薬（例えば、ベータブロッカー、抗うつ薬、抗精神薬、ある特定の抗生剤、例えば、エリスロマイシン、ケトコナゾール、リファンピシン、トリメトプリムまたはクラリスロマイシン、アルプラゾラムもしくはミダゾラムなどのベンゾジアゼピン、クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン薬、アムロジピンまたはジルチアゼムなどのカルシウムチャネルブロッカー、またはPDE5阻害剤）で処置されたことがある

10. 対象は、研究の前2カ月以内または研究中に、喫煙したかまたはニコチン製品を使用した

11. 対象は、アルコールの乱用もしくは誤使用、非医薬品、医薬品もしくは他の物質（例えば、溶剤）の乱用について、GPまたはカウンセラーからアドバイスを受けたか、言及されたことがある

12. 対象は、HIV、B型肝炎表面抗原（HBsAg）、およびC型肝炎抗体に対する陽性血液スクリーニングを有する

13. アヘン剤、コカイン、エクスタシー、もしくは静脈内アンフェタミンなどの薬物の現在もしくは以前のいずれかの使用および/またはアルコールもしくは薬物の乱用に関する陽性の尿スクリーニング。大麻の必要な際の過去の使用を認める対象は、陰性の薬物乱用検査を有し、少なくとも3カ月間大麻の使用を控えている限り除外されない。

14. 対象は、現在制御不能な介在する疾病（すなわち、活性な感染症）を有するかまたは-1日目の前の最後の30日以内に臨床的に重大な疾病を有したことがある

15. 対象は、研究にエントリーした28日以内に、または消化管手術に対しては研究の前12カ月以内に主要な外科手術を受けたことがある

16. 任意の他の理由で、参加するための適性について、治験責任医師を満足させることができない。

試験製品、投薬量、および投与経路：

1部：

終夜10時間の絶食後、投与日の朝に、治験薬を240mLの炭酸化されていない水と共に投与する。対象は、昼食時に最初の食事を有することになる。対象は、14±2日のウォッシュアウト期間によって隔てられた、無作為化方式の以下の各レジメンの単回経口投与を受ける：

レジメンA：絶食状態において投与されるMR製剤として特定される現在の調節放出製剤（コンパレーター）の32mgのMIN-101

レジメンB：絶食状態において投与されるGR-01：として特定される胃耐性CR製剤の32mgのMIN-101

レジメンC：絶食状態において投与されるGR-02：として特定される胃耐性CR製剤の32mgのMIN-101

2部：

2部では、対象は、摂食状態において、選択された胃耐性CR製剤（GR-01またはGR-02）の1回の経口投与を受ける。

終夜10時間の絶食後、1日目の朝に、対象は、治験薬投与前に、高脂肪高カロリーの朝食を与えられる。対象は、25分以下で食事を消費することになる。食事を完了した後、かつ食事開始の30分後に、治験薬が投与される。

すべての治験薬は、240mLの炭酸化されていない水と共に経口投与される。水は、薬物投与の1時間前と1時間後を除き、所望の通り許可される。

基準療法、投薬量および投与方式：

該当なし。コンパレーターとして使用される現在の調節放出製剤の32mgのMIN-101。

対象の参加期間/研究期間/処置期間：

10

20

30

40

50

選択：

最初の投与期間 1 の前の最大 2 1 日

施設治療：

- 1 日目の朝から 4 つの別個の期間の 4 日目まで

ウォッシュアウト期間：

前の投与期間から 1 4 ± 2 日

研究終了の来院：

最終投与の 7 (± 2 日) 日後

研究全体の長さ (2 1 日のスクリーニング期間を含む) ；

最大 7 8 日。

評価基準

薬物動態：

血漿は、分析まで - 8 0 で保存される。血漿試料を、検証された LC - MS / MS 方法を使用して MIN - 1 0 1 とその代謝産物 BFB - 5 2 0 および BFB - 9 9 9 について分析する。

MIN - 1 0 1 に関する血液試料は、全期間の 1 日目の投与後 0 (投与前)、0 . 2 5、0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、4、5、6、7、8、1 0、1 2、1 4、1 6、2 0、2 4、2 8、3 2、3 6、4 8、6 0、および 7 2 時間で採取される。以下の重要な血漿 PK パラメーターは、非コンパートメント方法を使用して計算される：C_{max}、T_{max}、T_{lag}、部分的 AUC (例えば、AUC_{1 2}、AUC_{2 4})、AUC_{last}、AUC、および t_{1 / 2}。適切であると思われる場合は、追加の PK パラメーターが含まれる場合がある。

PK / PD 評価が存在する際に詳述される ECG

心血管変数に関する効果は、記述統計量と頻度の作表によって評価される。これらの表は、観察された値とベースライン (投与前 ECG がベースラインとして使用される) からの変化とを含み、個体における臨床的に関連する変化の検出が可能となる。

分析される ECG 変数は、QTcF を使用する心拍数に対して補正した心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、および QTc 間隔である。QTcF 値はそれらの絶対値に対して作表され、個々の QTcF 変化を検出するためにベースライン測定値に対しても作表される。

QTcF 間隔およびベースラインからの変化の記述統計量を各スケジュールされた時点においてまとめる。4 5 0 ミリ秒を超える、4 8 0 ミリ秒を超える、または 5 0 0 ミリ秒以上の QTc 間隔を有する対象のパーセントは、3 0 から 5 9 ミリ秒または 6 0 ミリ秒以上のベースラインからの QTcF 間隔の増加を有する対象のパーセントと同様にまとめられる。

ベースライン読取値からの変化である ECG 波形における重要な異常は、報告される (例えば、T 波形態の変化または U 波の出現)。

安全性および忍容性：

有害事象の発生率および臨床的に重大な異常な検査室値、バイタルサイン値および ECG 値は、治験責任医師の観察と対象の報告に基づいて記録される。

統計的考察

試料サイズ：この研究に対する試料サイズは、定量的考察と定性的考察の両方に基づく。以前の EM 対象による単回投与実験では、MIN - 1 0 1 基準製剤に対する血漿 AUC および C_{max} に関する対象間の変動係数 (CV) は、それぞれ、約 3 0 % および 5 0 % であると推定される。したがって、1 2 から 1 6 のコンプリーターの選択された試料サイズは、この研究の目的に対処し、稀な有害事象 (このような事象は MIN - 1 0 1 を用いる処置に起因する傾向にある) の発生を検出するのに十分であるはずである。参加する男性と女性について同数を有するためにあらゆる努力がなされる。

薬物動態：薬物動態パラメーターは、各製剤についておよび各摂食条件に対して選択された MR 間で、平均、標準偏差、平均の標準誤差、変動係数、最小値、中央値、および最大

10

20

30

40

50

値によって、適宜まとめられる。対数変換して得られた血漿の部分的AUC、 AUC_{1-t} 、およびAUCならびに C_{max} の平均値の比率に対する90%信頼区間は、混合効果モデルからの推定最小二乗平均と対象間変動を使用して構築されることになる。

MIN-101とその主な代謝産物との血漿レベル間の関係およびQTCF間隔の変化を含む追加の分析は、必要であると考えられる場合に実施されることになる。

安全性：MIN-117の安全性および忍容性は、個々の値と簡易統計との精査に基づく。処置下で発現した有害事象の発生率は、数とパーセンテージで作表される。臨床検査室、バイタルサイン、およびECGにおける異常は、予め定義された正常範囲に基づき、対象数およびパーセンテージを示す投与群によって作表される。

【0308】

実施例8~11は、MIN-101の3つの製剤[CR胃耐性(GR)製剤の2つのプロトタイプ(GR-01およびGR-02)と1つのコンパレーターであるMR製剤(MR32)]との単回経口投与後に、MIN-101およびその代謝産物BFB-520のPKプロファイルを評価するための、オープンラベル、無作為化、3-処置配列、3-期間研究を詳述する。各対象は、3期間にわたって単回用量の各製剤を受けた。3つの期間の間には 14 ± 2 日のウォッシュアウトが存在した。

【0309】

実施例では、例えば、1H-イソインドール-1-オン、2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-、すなわち、化合物(I)を含む様々な化合物の血漿濃度時間プロファイルを含む様々な表を示す。これらの表において、「MIN-101」または「MIN101」の使用は、遊離塩基、すなわち、化合物(I)を指すことを意図する。

【実施例8】

【0310】

CR GR-01錠剤、CR GR-02錠剤、およびMR32mgカプセル剤(MR32)($t_{au} = 72$ 時間)におけるMIN-101のインビトロ薬物動態分析

MR32-12名の対象(クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 28.34 ng/mL

中央値 T_{max} : 2.00 H

$AUC_{(0-t_{au})}$: $291.55 \text{ ng} \cdot \text{H/mL}$

表8. MR32平均MIN-101血漿濃度およびパラメーター

10

20

30

【表 2 8】

MR32 時間	MR32 MIN-101 血漿濃度		および Sm	AUC _{0-t} CV%
	平均	Sd		
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	6,56	7,42	6,46	113,08
1	19,68	7,24	5,44	36,77
1,5	23,96	7,68	6,33	32,04
2	24,16	7,89	5,97	32,64
2,5	24,68	6,47	5,19	26,24
3	22,06	5,41	4,71	24,54
3,5	20,34	5,38	4,21	26,46
4	19,45	5,61	4,92	28,83
5	21,54	10,08	7,17	46,80
6	15,19	6,89	4,91	45,33
7	11,89	5,89	3,82	49,52
8	10,36	4,69	3,39	45,27
10	12,46	5,94	4,95	47,65
12	12,66	5,64	4,41	44,58
14	10,33	4,86	3,96	47,05
16	7,74	3,14	2,64	40,56
20	4,12	2,26	1,85	54,83
24	3,11	1,62	1,48	52,21
28	2,39	2,24	1,38	93,57
32	1,45	1,42	0,96	97,56
36	0,96	1,15	0,65	119,73
48	0,20	0,35	0,27	176,68
60	0,03	0,12	0,06	346,41
72	0,04	0,13	0,07	346,41
CMax ng/ml	29,52	9,00	6,70	30,48
Tmax H	2,42	1,33	0,99	54,98
AUC _{0-t} H.ng/ml	291,55	66,12	53,61	22,68

10

20

30

図 4 参照。

【 0 3 1 1 】

GR - 0 1 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 8 . 8 2 ng / mL中央値 T_{max} : 4 . 5 0 HAUC_(0-tau) : 2 8 4 . 5 2 ng · H / mL相対的バイオアベイラビリティ 対 MR32 : F% C_{max} : 6 9 . 9 %、F% AUC_(0-tau) : 1 0 1 . 3 %

表 9 . GR - 0 1 個々の MIN - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター

40

【表 29】

GR01 時間	GR01 MEAN MIN-101 血漿濃度 (ng/ml) および AUC _{0-t} (H.ng/ml)											
	1-MIN-101	2-MIN-101	3-MIN-101	5-MIN-101	6-MIN-101	7-MIN-101	8-MIN-101	9-MIN-101	10-MIN-101	11-MIN-101	12-MIN-101	13-MIN-101
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.22	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	6.26	0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.42	0.00	0.00	7.98
2	3.83	5.42	10.68	2.50	0.00	0.00	13.23	0.00	8.71	16.03	0.48	8.14
2.5	15.96	13.82	11.87	12.14	0.00	3.45	12.42	3.00	12.78	24.17	23.30	7.62
3	17.85	17.61	11.10	13.88	0.39	12.78	11.08	24.02	12.98	26.68	28.00	10.13
3.5	16.56	21.53	10.97	12.31	6.52	10.89	10.94	28.19	13.60	26.78	24.01	12.18
4	20.60	19.03	8.23	11.96	16.23	9.53	8.04	22.91	17.64	24.78	22.59	11.30
5	17.05	17.24	6.66	14.68	15.53	8.44	14.90	17.96	12.92	24.46	12.86	12.69
6	15.26	14.41	6.89	13.19	13.39	6.06	12.36	11.72	7.62	19.24	5.64	10.42
7	9.61	11.29	6.28	12.62	10.60	4.71	11.51	13.96	6.70	17.83	9.72	9.08
8	7.46	7.20	5.58	11.86	10.51	3.51	8.19	16.53	13.39	14.16	5.82	8.62
10	4.30	5.10	12.66	11.69	6.19	2.71	18.08	17.00	18.05	8.68	13.19	10.59
12	9.49	5.59	10.24	20.15	7.24	3.05	12.22	13.92	16.31	11.15	13.39	12.47
14	13.11	10.14	12.01	17.73	7.12	3.52	12.65	12.02	14.42	11.67	20.32	6.36
16	10.98	6.35	12.59	16.88	6.40	3.18	7.19	11.26	13.43	13.29	19.44	6.02
20	5.54	3.88	4.69	8.36	4.95	2.65	2.44	7.99	6.52	9.76	5.92	3.23
24	6.57	1.94	3.21	6.73	6.31	2.38	2.90	12.21	3.90	10.97	3.63	7.08
28	4.31	1.64	3.18	2.55	3.91	2.35	1.47	7.67	3.79	10.31	0.54	5.80
32	3.50	1.56	2.73	1.16	3.55	5.90	0.66	3.59	2.79	7.59	0.67	3.46
36	2.37	1.06	1.34	0.54	2.14	12.25	0.00	1.06	0.56	3.73	0.37	3.60
48	1.33	0.73	0.28	0.00	2.04	2.55	0.00	0.00	0.00	0.56	0.00	1.76
60	0.00	0.48	0.00	0.00	1.33	1.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45
72	0.00	0.69	0.00	0.00	0.41	0.44	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27
CMax ng/ml	20.6	21.5	12.7	20.2	15.6	12.8	18.1	28.2	18.1	26.7	28.0	12.7
Tmax H	4.0	3.5	10.0	12.0	5.0	3.0	10.0	3.5	10.0	3.0	3.0	5.0
AUC _{0-t} H.ng/ml	281.6	219.3	230.1	309.7	262.8	257.0	213.8	357.2	289.7	430.4	279.0	283.6
F AUC	84.0	93.6	98.8	172.8	92.0	112.6	80.0	92.5	76.9	143.9	76.0	92.5
F Cmax	65.3	72.9	49.6	110.5	64.2	69.1	74.4	66.4	37.7	116.9	76.9	45.7

10

20

表 10 . GR - 0 1 平均 M I N - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター

【表 3 0】

GR01 時間	GR01 MIN-101 血漿濃度		および Sm	AUC _{0-t} CV%
	平均	Sd		
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,35	1,22	0,65	346,41
1,5	1,25	2,77	1,95	220,78
2	5,75	5,57	4,67	96,91
2,5	11,71	7,46	5,46	63,69
3	15,54	7,84	6,08	50,45
3,5	16,04	7,01	5,89	43,68
4	15,99	6,08	5,27	38,00
5	14,62	4,60	3,26	31,47
6	11,35	4,17	3,35	36,70
7	10,33	3,58	2,64	34,63
8	9,39	3,93	3,25	41,81
10	10,69	5,39	4,42	50,45
12	11,26	4,66	3,48	41,34
14	11,76	4,67	3,33	39,73
16	10,58	4,87	3,96	46,01
20	5,49	2,33	1,85	42,48
24	5,57	3,30	2,58	59,31
28	3,96	2,80	2,04	70,67
32	3,10	2,06	1,50	66,68
36	2,42	3,33	2,05	137,50
48	0,77	0,92	0,77	119,51
60	0,30	0,51	0,40	171,48
72	0,15	0,24	0,20	159,83
CMax ng/ml	19,59	5,74	4,61	29,30
Tmax H	6,00	3,43	3,00	57,19
AUC _{0-t} H.ng/ml	284,52	60,83	41,49	21,38
F AUC	101,30	29,16	20,90	28,79
F Cmax	69,90	23,92	17,04	34,22

10

20

30

図 5 参照。

【 0 3 1 2 】

GR - 0 2 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 5 . 4 3 n g / m L中央値 T_{max} : 1 4 . 0 0 HAUC_(0-tau) : 2 5 3 . 0 1 n g · H / m L相対的バイオアベイラビリティ 対 MR 3 2 : F % C_{max} : 5 4 . 3 3 %、F %AUC_(0-tau) : 8 6 . 9 %

表 1 1 . GR - 0 2 個々のMIN - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター

40

【表 3 1】

GR02 時間	GR02 MEAN MIN-101 血漿濃度 (ng/ml) および AUC _{0-t} (H.ng/ml)												
	1-MIN-101	2-MIN-101	3-MIN-101	4-MIN-101	5-MIN-101	7-MIN-101	8-MIN-101	9-MIN-101	10-MIN-101	11-MIN-101	12-MIN-101	13-MIN-101	14-MIN-101
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.03
2	0.00	0.00	0.41	0.00	0.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.86
2.5	2.13	0.00	1.67	0.00	1.17	1.09	0.00	1.24	2.48	1.02	0.00	2.79	11.97
3	4.71	0.41	2.86	0.00	2.98	1.52	0.66	2.55	2.87	5.06	4.14	2.81	11.48
3.5	6.35	1.16	3.08	0.35	2.16	2.14	1.06	3.14	5.27	11.72	7.24	3.02	14.23
4	8.70	2.20	3.06	1.17	2.19	2.25	1.21	3.45	6.24	12.69	8.58	3.45	12.39
5	8.93	6.06	3.40	3.00	10.46	2.87	2.49	4.07	7.52	14.53	7.76	8.84	11.67
6	7.60	6.39	2.61	2.92	10.83	3.37	1.94	4.24	6.94	11.33	5.09	8.09	8.75
7	5.96	5.09	3.56	5.85	7.32	3.15	2.06	4.82	4.85	10.76	5.23	9.19	8.67
8	5.11	4.28	2.99	5.14	6.40	3.30	2.58	5.76	5.02	6.39	11.43	8.98	10.06
10	4.90	3.27	3.92	5.82	12.63	4.26	3.26	9.25	5.39	10.25	12.96	11.15	15.14
12	15.08	2.81	6.31	9.24	20.26	3.27	6.31	8.07	21.50	17.68	13.88	16.18	25.98
14	11.62	7.94	7.57	10.68	18.73	3.42	3.77	10.16	11.15	16.50	15.37	9.96	29.85
16	9.87	5.79	11.46	7.68	15.69	8.22	2.61	10.94	9.53	9.32	19.54	7.85	19.75
20	10.00	6.27	6.62	3.77	6.34	5.19	0.94	7.50	4.26	8.94	9.83	4.94	6.44
24	9.29	4.59	5.07	5.95	6.69	12.66	0.64	10.97	6.98	7.46	12.76	13.32	3.97
28	8.23	3.21	4.04	4.43	1.64	13.20	0.48	10.56	10.72	6.28	10.99	7.05	3.54
32	8.21	4.06	2.51	3.35	0.44	6.48	0.00	7.92	9.55	3.03	4.75	4.90	1.38
36	4.24	2.75	1.99	2.12	0.00	2.87	0.00	4.57	4.94	1.66	2.00	3.42	0.40
48	1.72	0.93	0.58	0.58	0.00	0.43	0.00	0.91	0.00	0.55	0.29	0.54	0.00
60	0.00	1.34	0.41	0.00	0.00	0.00	0.00	0.65	0.00	0.00	0.00	0.31	0.00
72	0.00	0.28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
CMax ng/ml	15.1	7.9	11.5	10.7	20.3	13.2	6.3	11.0	21.5	17.7	19.5	16.2	29.9
Tmax H	12.0	14.0	16.0	14.0	12.0	28.0	12.0	24.0	12.0	12.0	15.0	12.0	14.0
AUC _{0-t} H.ng/ml	319.8	190.9	183.2	182.0	247.4	233.2	52.0	308.3	275.7	300.5	357.4	298.6	338.9
F AUC	95.4	81.5	78.6	101.6	86.6	102.2	19.3	79.9	73.2	100.5	97.3	97.5	116.3
F Cmax	47.8	26.9	44.0	58.6	70.3	71.4	25.0	25.6	45.0	77.5	53.7	58.3	101.1

10

20

表 1 2 . G R - 0 2 平均 M I N - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター

【表 3 2】

GR02 時間	GR02 MIN-101 血漿濃度			AUC _{0-t}
	平均	Sd	および Sm	
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,16	0,59	0,31	375,28
2	0,68	1,95	1,04	286,76
2,5	1,98	3,29	1,89	166,30
3	3,22	3,03	1,90	94,21
3,5	4,69	4,39	3,38	93,69
4	5,20	4,14	3,38	79,73
5	7,05	3,94	3,24	55,85
6	6,16	3,20	2,68	51,99
7	5,86	2,63	2,09	44,82
8	5,95	2,84	2,19	47,70
10	7,86	4,27	3,79	54,29
12	12,81	7,69	6,62	60,04
14	12,06	7,28	5,35	60,38
16	10,63	5,24	3,98	49,25
20	6,23	2,37	1,75	37,95
24	7,72	4,01	3,23	52,01
28	6,49	4,15	3,47	63,88
32	4,36	2,90	2,24	66,52
36	2,35	1,62	1,26	69,09
48	0,50	0,34	0,29	68,40
60	0,21	0,41	0,30	197,87
72	0,02	0,08	0,04	375,28
CMax ng/ml	15,43	6,70	5,37	43,38
Tmax H	15,23	5,20	3,67	34,12
AUC _{0-t} H.ng/ml	253,01	85,28	65,81	33,71
F AUC	86,94	24,39	16,36	28,05
F Cmax	54,33	23,09	17,99	42,50

10

20

30

図 6 参照。

【 0 3 1 3 】

表 1 3 . M R 3 2、G R - 0 1 および G R - 0 2 の M I N - 1 0 1 血漿濃度の比較

40

【表 3 3】

MR32 GR01およびGR02 平均 MIN-101			
血漿濃度 (ng/ml)			
時間	MR32- 平均	GR01- 平均	GR02- 平均
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	6,56	0,00	0,00
1	19,68	0,35	0,00
1,5	23,96	1,25	0,16
2	24,16	5,75	0,68
2,5	24,68	11,71	1,98
3	22,06	15,54	3,22
3,5	20,34	16,04	4,69
4	19,45	15,99	5,20
5	21,54	14,62	7,05
6	15,19	11,35	6,16
7	11,89	10,33	5,86
8	10,36	9,39	5,95
10	12,46	10,69	7,86
12	12,66	11,26	12,81
14	10,33	11,76	12,06
16	7,74	10,58	10,63
20	4,12	5,49	6,23
24	3,11	5,57	7,72
28	2,39	3,96	6,49
32	1,45	3,10	4,36
36	0,96	2,42	2,35
48	0,20	0,77	0,50
60	0,03	0,30	0,21
72	0,04	0,15	0,02
Max ng/ml	29,5	19,6	15,4
Tmax H	2,4	6,0	15,2
AUC0-t H.ng/ml	291,6	284,5	253,01
F AUC	REF	101,3	86,94
F Cmax	REF	69,9	54,33

10

20

30

図 7 参照。

【 0 3 1 4 】

表 1 4 . M R 3 2 、 G R - 0 1 、 および G R - 0 2 の M I N - 1 0 1 血漿濃度の比較 - 増減率

40

【表 3 4】

MR32 およびGR01 平均 MIN101			
血漿濃度 増加および減少速度(ng/ml)/H			
時間	MR32- 速度	GR01- 速度	GR02- 速度
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	26,25	0,00	0,00
1	26,24	0,70	0,00
1,5	8,56	1,80	0,31
2	0,39	9,00	1,05
2,5	1,03	11,92	2,60
3	0,00	7,66	2,48
3,5	0,00	1,00	2,94
4	0,00	0,00	1,02
5	2,09	0,00	1,85
6	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,09
10	1,05	0,65	0,96
12	0,10	0,29	2,48
14	0,00	0,25	0,00
16	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,02	0,37
28	0,00	0,00	0,00
32	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00
VMax (ng/ml)/H	26,2	11,9	2,9
Vmaxの時間	0,50	2,50	3,50
TEST/MR32	REF	0,45	0,11

10

20

30

各時間間隔 (dt) の間、MIN - 101 の血漿濃度 (Cp) は増加または減少する。t = 0 から T_{max} まで、増加率 V_{max} = d (Cp) / dt。V_{max} の後、増加率は減少する。図 8 参照。

40

【実施例 9】

【0315】

CR GR - 01 錠剤、CR GR - 02 錠剤および MR 32 mg カプセル剤 (MR 32) における BFB - 520 のインピボ薬物動態分析 (tau = 72 時間)

MR 32 - 12 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1.77 ng / mL

中央値 T_{max} : 6.00 H

AUC (0 - tau) : 30.26 ng · H / mL

表 15. MR 32 個々の BFB - 520 血漿濃度およびパラメーター

50

【表 3 5】

MR32 時間	MR32 BFB-520 血漿濃度 (ng/ml) および AUCo-t (H.ng/ml)											
	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	5-BFB-520	6-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.56	0.54	0.00	0.30	0.53	0.32	0.28	1.01	0.00	0.00	0.70	0.56
1.5	1.20	0.85	0.58	0.36	0.72	0.61	0.76	1.29	0.43	1.28	1.10	0.50
2	1.24	0.65	0.89	0.62	0.92	0.89	0.99	2.42	0.80	1.41	1.23	0.80
2.5	1.41	0.75	0.97	0.89	1.18	0.88	0.84	2.16	1.19	1.69	1.76	0.79
3	1.37	0.94	0.99	1.18	1.56	1.12	1.10	3.33	1.58	1.93	1.63	0.74
3.5	1.72	1.03	0.81	1.25	1.44	1.20	1.28	2.91	1.57	1.91	1.84	0.84
4	2.03	0.99	0.98	1.38	1.65	1.21	1.38	2.30	1.65	1.77	2.27	0.95
5	1.91	1.10	1.09	0.90	1.84	1.10	1.07	2.55	2.97	2.09	1.81	1.03
6	1.81	1.09	0.83	0.88	1.76	0.96	1.09	2.23	3.13	1.94	1.73	1.10
7	1.91	0.95	0.90	0.90	1.40	0.94	0.89	2.25	2.91	2.10	1.16	1.01
8	1.69	0.92	0.71	0.79	1.60	1.01	1.19	2.63	3.13	1.93	1.42	1.08
10	1.27	1.00	1.09	0.63	1.69	0.73	1.73	1.97	2.76	2.46	1.44	1.01
12	0.73	1.20	0.56	0.84	1.39	0.66	1.42	1.07	2.12	2.63	1.26	0.71
14	0.88	1.06	0.62	1.07	1.30	0.75	1.46	2.63	2.35	2.74	1.37	0.55
16	0.99	0.86	0.54	0.65	0.85	0.58	1.23	1.76	1.53	1.65	1.03	0.51
20	1.43	0.68	0.48	0.58	0.61	0.86	0.70	1.20	0.87	1.40	0.95	0.41
24	0.69	0.39	0.35	0.00	0.35	0.77	0.47	0.67	0.70	0.58	0.63	0.36
28	0.89	0.00	0.31	0.00	0.30	0.44	0.00	0.45	0.45	0.37	0.33	0.61
32	0.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00	0.81
36	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.61
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max ng/ml	2.0	1.2	1.1	1.4	1.8	1.2	1.7	3.3	3.1	2.7	2.3	1.1
Tmax H	4.0	12.0	10.0	4.0	6.0	4.0	10.0	3.0	6.0	14.0	4.0	6.0
AUCo-t H.ng/ml	34.7	20.1	16.7	15.3	27.2	22.6	24.8	44.9	47.2	46.7	34.5	28.5

10

20

【 0 3 1 6 】

表 1 6 . MR 3 2 平均 B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター

【表 3 6】

MR32	MR32 BFB-520 血漿濃度		および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,42	0,29	0,23	68,42
1,5	0,81	0,33	0,28	41,40
2	1,04	0,51	0,36	48,77
2,5	1,21	0,45	0,36	37,60
3	1,46	0,68	0,46	46,84
3,5	1,49	0,58	0,43	38,99
4	1,55	0,48	0,40	31,20
5	1,59	0,67	0,54	42,36
6	1,55	0,69	0,55	44,45
7	1,44	0,68	0,57	47,23
8	1,51	0,75	0,57	49,53
10	1,48	0,66	0,53	44,91
12	1,21	0,63	0,46	52,49
14	1,40	0,77	0,60	54,91
16	1,01	0,44	0,36	43,42
20	0,85	0,34	0,27	40,36
24	0,50	0,22	0,18	44,39
28	0,35	0,26	0,19	75,95
32	0,15	0,26	0,21	168,74
36	0,05	0,18	0,09	346,41
48	0,00			
60	0,00			
72	0,00			
Max ng/ml	1,91	0,80	0,65	41,65
Tmax H	6,92	3,65	3,06	52,84
AUC _{0-t} H.ng/ml	30,26	11,35	9,43	37,51

10

20

30

図 9 参照。

【 0 3 1 7 】

GR - 0 1 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 . 7 7 n g / m L中央値 T_{max} : 6 . 0 0 HAUC_(0-tau) : 2 7 . 4 8 n g · H / m L相対的バイオアベイラビリティ 対 MR 3 2 : F % C_{max} : 8 0 . 4 8 %、F %AUC_(0-tau) : 9 6 . 1 %

表 1 7 . GR - 0 1 個々の BFB - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター

40

【表 3 7】

GR01	GR01 BFB-520 血漿濃度 (ng/ml) および AUC _{0-t} (H.ng/ml)												
	時間	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	5-BFB-520	6-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00
2.5	0.00	0.56	0.43	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.46	0.60	0.28	0.00	0.00
3	0.42	0.71	0.45	0.44	0.00	0.26	0.60	0.60	0.63	0.88	0.53	0.38	0.00
3.5	0.54	1.00	0.50	0.47	0.00	0.38	0.57	1.28	0.74	1.00	0.86	0.43	0.00
4	0.84	1.04	0.49	0.63	0.35	0.39	0.45	1.41	1.08	1.29	0.72	0.51	0.00
5	1.01	0.98	0.39	0.72	0.62	0.51	0.75	1.56	1.13	1.45	0.99	0.51	0.00
6	1.07	1.07	0.43	0.78	0.83	0.54	0.85	1.47	0.85	1.19	0.72	0.54	0.00
7	1.20	1.28	0.37	0.92	0.93	0.51	0.88	1.47	0.71	1.47	0.74	0.50	0.00
8	1.17	1.07	0.44	1.10	1.03	0.68	0.76	1.80	1.37	1.63	1.06	0.74	0.00
10	0.68	0.96	0.68	1.23	0.77	0.33	1.28	1.72	1.84	1.32	1.37	0.99	0.00
12	0.65	0.77	0.55	1.30	0.66	0.32	0.91	1.40	1.74	0.78	2.26	1.08	0.00
14	1.00	0.87	0.72	1.73	0.74	0.43	1.24	1.54	1.82	1.11	1.11	1.05	0.00
16	1.00	0.71	0.53	1.80	0.51	0.43	1.09	1.49	1.80	1.24	1.11	0.95	0.00
20	0.69	0.70	0.63	1.58	0.67	0.40	0.71	1.73	1.13	1.44	1.17	0.58	0.00
24	0.57	0.31	0.43	0.85	0.50	0.00	0.39	1.31	0.57	1.05	0.99	0.58	0.00
28	0.72	0.26	0.50	0.58	0.59	0.00	0.26	1.15	0.92	1.27	0.65	0.58	0.00
32	0.33	0.00	0.28	0.30	0.46	0.44	0.00	0.67	0.62	0.68	0.28	0.43	0.00
36	0.29	0.00	0.00	0.00	0.38	1.10	0.00	0.28	0.00	0.51	0.00	0.42	0.00
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max ng/ml	1.2	1.3	0.8	1.8	1.0	1.1	1.3	1.8	1.8	1.6	2.3	1.1	
Tmax H	7.0	7.0	16.0	16.0	8.0	36.0	10.0	8.0	10.0	8.0	12.0	12.0	
AUC _{0-t} H.ng/ml	23.5	18.6	16.1	31.3	19.7	19.0	19.6	43.8	36.1	40.6	33.7	27.9	
F AUC	67.7	92.5	96.3	204.6	72.3	83.9	79.2	97.6	76.5	86.9	97.7	98.0	
F Cmax	59.0	107.4	75.8	131.0	58.6	90.8	73.6	54.0	58.8	59.7	99.6	97.5	

10

20

【 0 3 1 8】

表 1 8 . G R - 0 1 平均 B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター

【表 3 8】

GR01	GR01 BFB-520	血漿濃度	および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00			
2	0,04	0,10	0,07	233,68
2,5	0,22	0,25	0,22	112,01
3	0,49	0,23	0,17	45,99
3,5	0,65	0,35	0,27	53,37
4	0,77	0,36	0,31	47,35
5	0,89	0,36	0,29	40,77
6	0,87	0,29	0,22	33,50
7	0,94	0,35	0,28	37,58
8	1,07	0,39	0,29	36,81
10	1,10	0,45	0,36	40,79
12	1,04	0,55	0,43	53,43
14	1,11	0,42	0,31	37,58
16	1,08	0,45	0,34	41,52
20	0,96	0,43	0,38	45,29
24	0,63	0,36	0,28	57,32
28	0,63	0,36	0,26	57,90
32	0,37	0,23	0,18	60,48
36	0,25	0,33	0,25	133,52
48	0,03	0,09	0,05	346,41
60	0,00			
72	0,00			
Max ng/ml	1,43	0,43	0,37	30,06
Tmax H	12,50	8,04	5,08	64,32
AUC _{0-t} H.ng/ml	27,48	9,46	8,07	34,41
F AUC	96,10	35,77	18,96	37,22
F Cmax	80,48	24,60	20,65	30,56

10

20

30

図 1 0 参照。

【 0 3 1 9 】

GR - 0 2 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 . 1 3 n g / m L中央値 T_{max} : 1 6 . 0 0 HAUC_(0-tau) : 2 7 . 5 3 n g · H / m L相対的バイオアベイラビリティ 対 MR 3 2 : F % C_{max} : 6 9 . 4 8 %、F %AUC_(0-tau) : 8 8 . 4 6 %

表 1 9 . GR - 0 2 個々の BFB - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター

40

【表 3 9】

GR02 時間	GR02 BFB-520												
	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	4-BFB-520	5-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520	14-BFB-520
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.44
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.66
3.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.76
4	0.38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.08
5	0.35	0.00	0.00	0.00	0.32	0.00	0.00	0.27	0.27	1.37	0.35	0.35	0.75
6	0.53	0.38	0.00	0.00	0.49	0.00	0.00	0.28	0.42	1.47	0.36	0.45	0.75
7	0.54	0.29	0.00	0.00	0.41	0.29	0.00	0.27	0.39	1.64	0.49	0.58	0.79
8	0.47	0.32	0.00	0.25	0.57	0.25	0.00	0.51	0.42	1.85	0.57	0.69	0.79
10	0.47	0.35	0.25	0.36	0.62	0.34	0.00	0.74	0.51	1.82	1.12	1.07	1.14
12	0.88	0.00	0.41	0.52	0.94	0.36	0.35	0.74	1.28	2.25	0.80	1.09	1.99
14	1.00	0.33	0.51	0.68	1.26	0.36	0.41	0.98	1.28	2.46	1.26	1.16	2.25
16	1.01	0.39	0.59	0.62	1.40	0.52	0.37	1.26	1.22	2.38	1.37	1.03	2.31
20	1.08	0.54	0.79	0.59	1.25	0.76	0.26	1.43	0.71	2.42	1.64	0.80	1.38
24	0.81	0.44	0.55	0.49	0.76	0.95	0.00	0.68	0.61	1.75	1.39	0.69	0.84
28	0.97	0.47	0.56	0.56	0.48	1.22	0.00	1.00	0.93	1.74	1.04	0.87	0.59
32	0.82	0.34	0.31	0.33	0.00	1.14	0.00	1.03	1.21	0.70	0.59	0.61	0.33
36	0.47	0.32	0.00	0.00	0.00	0.66	0.00	0.65	0.64	0.41	0.32	0.46	0.00
48	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max ng/ml	1.1	0.6	0.8	0.7	1.4	1.2	0.4	1.4	1.3	2.4	1.6	1.2	2.3
Tmax H	20.0	20.0	20.0	14.0	16.0	28.0	14.0	20.0	12.0	14.0	20.0	14.0	16.0
AUC0-t H.ng/ml	30.0	11.5	12.3	12.5	21.8	23.8	6.1	31.9	31.4	61.4	38.8	32.9	43.5
F AUC	86.6	57.0	73.3	81.9	80.3	105.2	24.8	71.1	66.6	131.5	112.6	116.5	143.7
F Cmax	53.1	53.3	72.2	49.2	79.9	100.6	23.9	42.9	41.0	89.3	72.3	104.8	120.8

10

20

【 0 3 2 0】

表 2 0 . G R - 0 2 平均 B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター

【表 4 0】

GR02	GR01 BFB-520 血漿濃度 および			AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00			
2	0,00			
2,5	0,03	0,13	0,07	375,28
3	0,07	0,20	0,13	280,02
3,5	0,11	0,27	0,19	254,72
4	0,21	0,40	0,29	191,24
5	0,31	0,40	0,27	130,19
6	0,39	0,42	0,28	106,04
7	0,44	0,45	0,30	102,76
8	0,52	0,49	0,31	94,19
10	0,68	0,51	0,41	75,52
12	0,90	0,68	0,51	75,73
14	1,07	0,70	0,53	65,30
16	1,11	0,69	0,54	61,68
20	1,06	0,59	0,47	55,93
24	0,77	0,45	0,31	59,06
28	0,80	0,45	0,34	55,61
32	0,57	0,41	0,33	71,69
36	0,30	0,28	0,24	92,16
48	0,02	0,00		
60	0,00			
72	0,00			
Max ng/ml	1,27	0,63	0,47	49,77
Tmax H	17,54	4,46	3,56	25,42
AUC _{0-t} H.ng/ml	27,53	15,99	12,65	58,08
F AUC	88,46	33,92	27,56	38,35
F Cmax	69,48	29,58	24,00	42,56

10

20

30

図 1 1 参照。

【 0 3 2 1】

表 2 1 . MR 3 2、GR - 0 1、および GR - 0 2 の BFB - 5 2 0 血漿濃度の比較

40

【表 4 1】

MR32 GR01および GR02 平均 BFB-520			
血漿濃度 (ng/ml)			
時間	MR32-平均	GR01-平均	GR02-平均
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00
1	0,42	0,00	0,00
1,5	0,81	0,00	0,00
2	1,04	0,04	0,00
2,5	1,21	0,22	0,03
3	1,46	0,49	0,07
3,5	1,49	0,65	0,11
4	1,55	0,77	0,21
5	1,59	0,89	0,31
6	1,55	0,87	0,39
7	1,44	0,94	0,44
8	1,51	1,07	0,52
10	1,48	1,10	0,68
12	1,21	1,04	0,90
14	1,40	1,11	1,07
16	1,01	1,08	1,11
20	0,85	0,96	1,06
24	0,50	0,63	0,77
28	0,35	0,63	0,80
32	0,15	0,37	0,57
36	0,05	0,25	0,30
48	0,00	0,03	0,02
60	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00
CMax ng/ml	1,9	1,4	1,27
Tmax H	6,9	12,5	17,5
AUC0-8 H.ng/ml	9,7	4,5	1,66
AUC0-12 H.ng/ml	15,4	8,8	4,4
AUC0-t H.ng/ml	30,3	27,5	27,5
F AUC	REF	96,1	88,5
F Cmax	REF	80,5	69,5

10

20

30

図 1 2 参照。

【 0 3 2 2】

表 2 2 . MR 3 2、GR - 0 1、および GR - 0 2 の BFB - 5 2 0 血漿濃度の比較 - 増減率

40

【表 4 2】

MR32 GR01およびGR02 平均 BFB-520			
時間	血漿濃度 増加および減少速度 (ng/ml)/H		
	MR32-速度	GR01-速度	GR02-速度
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00
1	0,84	0,00	0,00
1,5	0,77	0,00	0,00
2	0,46	0,09	0,00
2,5	0,34	0,35	0,07
3	0,49	0,54	0,07
3,5	0,07	0,31	0,07
4	0,11	0,24	0,20
5	0,04	0,13	0,10
6	0,00	0,00	0,08
7	0,00	0,07	0,04
8	0,07	0,13	0,08
10	0,00	0,01	0,08
12	0,00	0,00	0,11
14	0,10	0,04	0,09
16	0,00	0,00	0,02
20	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,00	0,00
28	0,00	0,00	0,01
32	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00
VMax (ng/ml)/H	0,84	0,54	0,20
Vmaxの時間	1,00	3,00	4,00
TEST/MR32	REF	0,64	0,24

10

20

30

各時間間隔 (dt) の間、BFB-520 の血漿濃度 (Cp) は増加または減少する。t = 0 から T_{max} まで、増加率 V_{max} = d(Cp) / dt。V_{max} の後、増加率は減少する。図 13 参照。

40

【実施例 10】

【0323】

MR32 および GR-01 錠剤 (32 および 64 mg) の定常状態における MIN-101 および BFB-520 の予測された血漿濃度

【0324】

表 23 . MR32 および GR-01、32 mg 錠剤の定常状態における MIN-101 の予測された血漿濃度

【表 4 3】

MR32およびGR01 定常状態における平均MIN-101 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR01 SS
72	3,32	6,45
72,5	9,68	6,20
73	22,62	6,30
73,5	26,74	6,96
74	26,78	11,23
74,5	27,14	16,97
75	24,39	20,59
75,5	22,54	20,89
76	21,96	20,58
77	23,38	18,91
78	16,83	15,30
79	13,34	13,96
80	11,89	12,95
82	13,49	13,53
84	13,66	14,02
86	10,97	13,80
88	8,24	12,32
92	4,44	6,75
96	3,32	6,46
CMaxSS ng/ml	27,1	20,9
CMinSS	3,32	6,46
TmaxSS H	2,50	3,5
AUC72-96 H.ng/ml	292,6	287,6
F AUC	REF	98,3
F Cmax	REF	76,9

10

20

30

図 1 4 参照。

【 0 3 2 5 】

表 2 4 . M R 3 2 および G R - 0 1、3 2 m g 錠剤の定常状態における B F B - 5 2 0 の
予測された血漿濃度

【表 4 4】

MR32およびGR01 定常状態における平均BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR01 SS
72	0,50	0,66
72,5	0,44	0,63
73	0,81	0,60
73,5	1,15	0,57
74	1,35	0,58
74,5	1,48	0,72
75	1,70	0,97
75,5	1,71	1,10
76	1,89	1,42
77	1,74	1,27
78	1,66	1,21
79	1,54	1,24
80	1,66	1,46
82	1,53	1,31
84	1,26	1,29
86	1,41	1,25
88	1,03	1,19
92	0,85	1,03
96	0,50	0,66
CMaxSS ng/ml	1,89	1,46
CMinSS	0,50	0,66
TmaxSS H	4,00	8,00
AUC72-96 H.ng/ml	29,1	26,3
F AUC	REF	90,6
F Cmax	REF	77,2

10

20

30

図 1 5 参照。

【 0 3 2 6 】

表 2 5 . M R 3 2 および G R - 0 1 、 6 4 m g 錠剤の定常状態における M I N - 1 0 1 の
予測された血漿濃度

【表 4 5】

MR32およびGR01 64mg 定常状態における MIN101 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR01 SS
72	6,64	12,90
72,5	19,36	12,40
73	45,24	12,60
73,5	53,47	13,93
74	53,55	22,46
74,5	54,28	33,94
75	48,77	41,18
75,5	45,07	41,77
76	43,93	41,17
77	46,76	37,82
78	33,65	30,60
79	26,69	27,92
80	23,78	25,90
82	26,97	27,06
84	27,31	28,05
86	21,94	27,61
88	16,49	24,64
92	8,89	13,49
96	6,64	12,93
CMaxSS ng/ml	54,28	41,77
CMinSS	6,64	12,93
TmaxSS H	2,50	3,50
AUC72-96 H.ng/ml	585,2	577,6
F AUC	REF	98,7
F Cmax	REF	76,9

10

20

30

図 1 6 参照。

【 0 3 2 7 】

表 2 6 . M R 3 2 および G R - 0 1 、 6 4 m g 錠剤の定常状態における B F B - 5 2 0 の
予測された血漿濃度

【表 4 6】

MR32およびGR01 64mg 定常状態における BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR01 SS
72	0,99	1,32
72,5	0,88	1,27
73	1,63	1,20
73,5	2,31	1,13
74	2,69	1,16
74,5	2,96	1,45
75	3,40	1,93
75,5	3,41	2,19
76	3,79	2,84
77	3,48	2,54
78	3,33	2,41
79	3,07	2,48
80	3,32	2,92
82	3,05	2,62
84	2,51	2,57
86	2,83	2,49
88	2,05	2,37
92	1,70	2,05
96	0,99	1,32
CMaxSS ng/ml	3,79	2,92
CMinSS	0,99	1,32
TmaxSS H	4,00	8,00
AUC72-96 H.ng/ml	58,1	52,8
F AUC	REF	90,8
F Cmax	REF	77,2

10

20

30

図 1 7 参照。

【実施例 1 1】

【0 3 2 8】

MR32およびGR-02錠剤(32および64mg)の定常状態におけるMIN-101およびBFB-520の予測された血漿濃度

【0 3 2 9】

表 2 7 . MR32およびGR-02、32mg錠剤の定常状態におけるMIN-101の予測された血漿濃度

40

【表 4 7】

MR32およびGR02 定常状態における平均MIN-101 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR02 SS
72	3,32	8,26
72,5	9,68	7,88
73	22,62	7,46
73,5	26,74	7,23
74	26,78	7,37
74,5	27,14	8,32
75	24,39	9,22
75,5	22,54	10,37
76	21,96	12,08
77	23,38	11,87
78	16,83	10,49
79	13,34	9,74
80	11,89	10,56
82	13,49	10,66
84	13,66	15,38
86	10,97	13,87
88	8,24	12,09
92	4,44	7,17
96	3,32	8,27
CMaxSS ng/ml	27,1	15,4
CMinSS	3,32	7,17
TmaxSS H	2,50	12
AUC72-96 H.ng/ml	292,6	248,3
F AUC	REF	84,9
F Cmax	REF	56,7

10

20

30

図 1 8 参照。

【 0 3 3 0 】

表 2 8 . M R 3 2 および G R - 0 2 、 3 2 m g 錠剤の定常状態における B F B - 5 2 0 の
予測された血漿濃度

【表 4 8】

MR32およびGR02 定常状態におけるBFB-520		
血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR02 SS
72	0,50	0,79
72,5	0,44	0,76
73	0,81	0,72
73,5	1,15	0,67
74	1,35	0,63
74,5	1,48	0,63
75	1,70	0,63
75,5	1,71	0,63
76	1,89	1,04
77	1,74	0,75
78	1,66	0,78
79	1,54	0,78
80	1,66	1,10
82	1,53	0,92
84	1,26	1,20
86	1,41	1,22
88	1,03	1,23
92	0,85	1,13
96	0,50	0,79
CMaxSS ng/ml	1,89	1,23
CMinSS	0,50	0,79
TmaxSS H	4,00	16,00
AUC72-96 H.ng/ml	29,1	23,6
FAUC	REF	81,4
FCmax	REF	64,8

10

20

30

図 1 9 参照。

【 0 3 3 1】

表 2 9 . M R 3 2 および G R - 0 2、6 4 m g 錠剤の定常状態における M I N - 1 0 1 の
予測された血漿濃度

【表 4 9】

MR32およびGR02 64mg 定常状態における MIN101 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR02 SS
72	6,64	16,53
72,5	19,36	15,77
73	45,24	14,93
73,5	53,47	14,45
74	53,55	14,75
74,5	54,28	16,64
75	48,77	18,44
75,5	45,07	20,74
76	43,93	24,16
77	46,76	23,75
78	33,65	20,98
79	26,69	19,49
80	23,78	21,12
82	26,97	21,32
84	27,31	30,77
86	21,94	27,73
88	16,49	24,18
92	8,89	14,35
96	6,64	16,53
CMaxSS ng/ml	54,28	30,77
CMinSS	6,64	14,35
TmaxSS H	2,50	12,00
AUC72-96 H.ng/ml	585,2	498,6
F AUC	REF	85,2
F Cmax	REF	56,7

10

20

30

図 2 0 参照。

【 0 3 3 2】

表 3 0 . M R 3 2 および G R - 0 2 、 6 4 m g 錠剤の定常状態における B F B - 5 2 0 の
予測された血漿濃度

【 0 3 3 3】

【表 5 0】

MR32およびGR02 64mg 定常状態における BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	MR32SS	GR02 SS
72	0,99	1,58
72,5	0,88	1,52
73	1,63	1,43
73,5	2,31	1,35
74	2,69	1,27
74,5	2,96	1,26
75	3,40	1,26
75,5	3,41	1,27
76	3,79	2,07
77	3,48	1,50
78	3,33	1,57
79	3,07	1,57
80	3,32	2,20
82	3,05	1,83
84	2,51	2,40
86	2,83	2,44
88	2,05	2,45
92	1,70	2,25
96	0,99	1,58
CMaxSS ng/ml	3,79	2,45
CMinSS	0,99	1,58
TmaxSS H	4,00	16,00
AUC72-96 H.ng/ml	58,1	47,4
F AUC	REF	81,6
F Cmax	REF	64,8

10

20

30

図 2 1 参照。

【 0 3 3 4】

実施例 1 2 - 1 5 は、摂食および絶食状態の健康な CYP2D6 EM 男性および女性対象における GR - 0 1 製剤の PK プロファイルの評価（またはその予測）を詳述する。研究のパート1を完了した対象（GR - 0 1、GR - 0 2、および MR 3 2 製剤における MIN - 1 0 1 およびその代謝物 BFB - 5 2 0 の PK プロファイルの評価）は、戻って、PK 特性をパート1（実施例 9 ~ 1 2）で得られた特性と比較することにより、食物効果の評価を可能にするように、摂食または絶食条件下で GR - 0 1 の単回経口投与をさらに受けた。パート1の後、1 4 ± 2 日間のウォッシュアウト期間があった。

40

【 実 施 例 1 2】

【 0 3 3 5】

摂食対絶食状態の対象における CR GR - 0 1 錠剤中の MIN - 1 0 1 のインビボ薬物動態分析（ $t_{au} = 72$ 時間）

摂食状態 - 1 2 名の対象（クロスオーバー）

幾何平均 C_{max} : 1 9 . 7 0 ng / mL

T_{max} : 1 2 . 0 0 H

$AUC(0 - t_{au})$: 2 6 9 . 1 9 ng · H / mL

50

【0336】

表31 . CR GR - 01 個々のMIN - 101 血漿濃度およびパラメーター (摂食状態)

【表51】

GR01 時間	GR01 摂食 MIN-101 血漿濃度 (ng/ml)およびAUC _{0-t} (H,ng/ml)												
	1-MIN-101	2-MIN-101	3-MIN-101	4-MIN-101	5-MIN-101	6-MIN-101	7-MIN-101	8-MIN-101	9-MIN-101	10-MIN-101	11-MIN-101	12-MIN-101	13-MIN-101
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	6.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	11.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.11
3.5	0.00	0.00	11.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.61
4	0.00	0.00	14.38	0.00	0.00	0.29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.83
5	0.00	0.00	14.05	23.02	0.00	12.75	0.00	0.00	0.53	0.00	0.00	0.00	6.91
6	0.00	18.46	13.78	13.78	0.00	16.81	0.00	0.00	23.86	0.00	0.00	0.00	6.14
7	0.00	18.93	12.89	10.82	0.00	11.65	0.00	0.00	18.16	15.83	0.00	0.00	5.15
8	0.00	12.77	6.36	9.89	0.00	10.59	0.00	0.00	17.78	14.65	0.00	0.00	4.24
10	3.52	7.72	3.99	11.82	0.00	7.97	0.00	23.19	14.80	11.23	0.00	0.00	6.86
12	35.98	6.41	9.71	6.41	19.91	13.62	0.00	8.39	14.32	12.39	24.84	12.40	12.40
14	12.33	3.95	7.26	2.94	11.75	13.61	0.00	5.32	16.35	17.47	12.74	8.83	8.83
16	14.86	9.72	10.01	1.55	8.72	8.89	0.00	6.30	20.47	12.39	7.55	0.04	0.04
20	7.18	4.51	4.76	0.52	6.95	9.42	4.24	5.28	11.74	11.61	14.00	4.23	4.23
24	6.70	2.72	5.92	0.00	12.81	5.57	10.84	30.76	9.83	10.33	26.27	6.75	6.75
28	7.17	2.40	4.48	0.00	18.56	5.20	5.81	16.53	5.52	7.82	21.35	4.34	4.34
32	6.56	2.19	2.84	0.00	10.82	3.49	2.32	10.29	3.17	3.44	14.17	3.32	3.32
36	5.97	1.15	1.61	0.00	5.35	2.19	0.92	3.93	1.80	1.85	6.78	2.42	2.42
48	1.66	0.39	0.90	0.00	1.57	0.67	0.00	0.83	0.50	0.47	0.91	0.59	0.59
60	0.00	0.00	0.35	0.00	0.63	0.33	0.00	0.00	0.31	0.00	0.00	0.36	0.36
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
CMax ng/ml	36.0	18.9	14.4	23.0	19.9	16.8	10.8	30.8	23.9	17.5	26.3	12.4	12.4
Tmax H	12.0	7.0	4.0	5.0	12.0	6.0	24.0	24.0	6.0	14.0	24.0	12.0	12.0
AUC _{0-t} H,ng/ml	305.0	177.2	241.3	108.5	347.8	272.9	92.2	367.3	359.7	303.5	444.8	210.2	210.2
FAUC	108.3	80.8	104.8	35.0	132.3	106.2	43.1	102.8	124.2	70.5	159.4	74.1	74.1
F Cmax	174.7	87.9	113.6	114.2	127.4	131.5	60.0	109.1	132.2	65.5	93.8	97.7	97.7

10

20

【0337】

表32 . CR GR - 01 平均MIN - 101 血漿濃度およびパラメーター (摂食状態)

30

【表 5 2】

GR01	GR01 摂食 MIN-101	血漿濃度	および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00			
2	0,00			
2,5	0,57	1,96	1,04	346,41
3	1,44	3,53	2,40	245,26
3,5	1,55	3,69	2,59	238,14
4	1,79	4,42	2,94	246,80
5	4,77	7,77	6,27	162,90
6	7,74	9,01	8,00	116,41
7	7,77	7,71	6,91	99,30
8	6,36	6,59	5,65	103,62
10	7,58	6,94	5,20	91,54
12	13,70	9,54	6,71	69,63
14	9,38	5,54	4,66	59,09
16	8,88	5,51	3,86	62,03
20	7,04	3,93	3,13	65,89
24	10,71	9,09	6,31	84,89
28	8,26	6,76	5,27	81,78
32	5,22	4,30	3,50	82,42
36	2,83	2,17	1,79	76,52
48	0,71	0,52	0,39	73,23
60	0,16	0,22	0,19	133,11
72	0,03	0,09	0,05	346,41
CMax ng/ml	20,89	7,48	5,91	35,83
Tmax H	12,50	7,65	6,00	61,16
AUC _{0-t} H.ng/ml	269,19	107,53	86,11	39,95
FAUC	95,14	36,15	28,68	38,00
F Cmax	108,97	31,40	23,32	28,81

10

20

30

図 2 2 参照。

【 0 3 3 8 】

絶食状態 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 8 . 8 2 n g / m L中央値 T_{max} : 4 . 5 0 HAUC_(0-tau) : 2 8 4 . 5 2 n g · H / m L

表 3 3 . C R G R - 0 1 個々の M I N - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター (絶食状態)

40

【表 5 3】

GR01 時間	GR01 絶食 平均 MIN-101 血漿濃度 (ng/ml) および AUC _{0-t} (H.ng/ml)											
	1-MIN-101	2-MIN-101	3-MIN-101	5-MIN-101	6-MIN-101	7-MIN-101	8-MIN-101	9-MIN-101	10-MIN-101	11-MIN-101	12-MIN-101	13-MIN-101
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.22	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	6.26	0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.42	0.00	0.00	7.98
2	3.83	5.42	10.68	2.50	0.00	0.00	13.23	0.00	8.71	16.03	0.48	8.14
2.5	15.95	13.82	11.87	12.14	0.00	3.45	12.42	3.00	12.78	24.17	23.30	7.62
3	17.95	17.61	11.10	13.88	0.39	12.78	11.08	24.02	12.98	26.68	28.00	10.13
3.5	15.56	21.53	10.97	12.31	6.52	10.89	10.94	28.19	13.60	25.78	24.01	12.18
4	20.60	19.03	8.23	11.96	15.23	9.53	8.04	22.91	17.54	24.78	22.59	11.30
5	17.05	17.24	6.06	14.68	15.63	8.44	14.90	17.95	12.92	24.46	12.88	12.69
6	15.26	14.41	6.89	13.19	13.39	6.06	12.36	11.72	7.62	19.24	5.64	10.42
7	9.61	11.29	6.28	12.62	10.60	4.71	11.51	13.95	6.70	17.83	9.72	9.08
8	7.46	7.20	5.88	11.88	10.51	3.51	8.19	16.53	13.39	14.16	5.82	8.52
10	4.30	5.10	12.66	11.69	6.19	2.71	18.08	17.00	18.05	8.68	13.19	10.59
12	9.45	5.59	10.24	20.15	7.24	3.05	12.22	13.92	16.31	11.15	13.39	12.47
14	13.11	10.14	12.01	17.73	7.12	3.52	12.65	12.02	14.42	11.67	20.32	6.36
16	10.98	6.35	12.59	16.88	6.40	3.18	7.19	11.25	13.43	13.29	19.44	6.02
20	5.54	3.88	4.69	8.36	4.95	2.65	2.44	7.99	6.52	9.76	5.92	3.23
24	5.67	1.94	3.21	6.73	6.31	2.38	2.90	12.21	3.90	10.97	3.63	7.08
28	4.31	1.64	3.18	2.55	3.91	2.35	1.47	7.67	3.79	10.31	0.54	5.80
32	3.50	1.56	2.73	1.16	3.55	5.90	0.66	3.59	2.79	7.59	0.67	3.46
36	2.37	1.06	1.34	0.54	2.14	12.25	0.00	1.06	0.56	3.73	0.37	3.60
48	1.33	0.73	0.26	0.00	2.04	2.55	0.00	0.00	0.00	0.56	0.00	1.76
60	0.00	0.46	0.00	0.00	1.33	1.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45
72	0.00	0.69	0.00	0.00	0.41	0.44	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27
CMax ng/ml	20.6	21.5	12.7	20.2	15.6	12.8	18.1	28.2	18.1	26.7	28.0	12.7
Tmax H	4.0	3.5	10.0	12.0	5.0	3.0	10.0	3.5	10.0	3.0	3.0	5.0
AUC _{0-t} H.ng/ml	281.6	219.3	230.1	309.7	262.8	257.0	213.8	357.2	289.7	430.4	279.0	283.6

10

20

【0339】

表 3 4 . CR GR - 0 1 平均 MIN - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター (絶食状態)

【表 5 4】

GR01	GR01 絶食	MIN-101	血漿濃度	および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm		CV%
0	0,00	0,00	0,00		0,00
0,25	0,00	0,00	0,00		0,00
0,5	0,00	0,00	0,00		0,00
1	0,35	1,22	0,65		346,41
1,5	1,25	2,77	1,95		220,78
2	5,75	5,57	4,67		96,91
2,5	11,71	7,46	5,46		63,69
3	15,54	7,84	6,08		50,45
3,5	16,04	7,01	5,89		43,68
4	15,99	6,08	5,27		38,00
5	14,62	4,60	3,26		31,47
6	11,35	4,17	3,35		36,70
7	10,33	3,58	2,64		34,63
8	9,39	3,93	3,25		41,81
10	10,69	5,39	4,42		50,45
12	11,26	4,66	3,48		41,34
14	11,76	4,67	3,33		39,73
16	10,58	4,87	3,96		46,01
20	5,49	2,33	1,85		42,48
24	5,57	3,30	2,58		59,31
28	3,96	2,80	2,04		70,67
32	3,10	2,06	1,50		66,68
36	2,42	3,33	2,05		137,50
48	0,77	0,92	0,77		119,51
60	0,30	0,51	0,40		171,48
72	0,15	0,24	0,20		159,83
CMax ng/ml	19,59	5,74	4,61		29,30
Tmax H	6,00	3,43	3,00		57,19
AUC _{0-t} H.ng/ml	284,52	60,83	41,49		21,38

10

20

30

図 2 3 参照。

【 0 3 4 0 】

表 3 5 . C R G R - 0 1 平均 M I N - 1 0 1 血漿濃度およびパラメーター（摂食対絶食状態）

40

【表 5 5】

GR01 食物効果		平均 MIN-101	
MIN101	血漿濃度 (ng/ml)		
時間	GR01 摂食	GR01 絶食	
0	0,00	0,00	
0,25	0,00	0,00	
0,5	0,00	0,00	
1	0,00	0,35	
1,5	0,00	1,25	
2	0,00	5,75	
2,5	0,57	11,71	
3	1,44	15,54	
3,5	1,55	16,04	
4	1,79	15,99	
5	4,77	14,62	
6	7,74	11,35	
7	7,77	10,33	
8	6,36	9,39	
10	7,58	10,69	
12	13,70	11,26	
14	9,38	11,76	
16	8,88	10,58	
20	7,04	5,49	
24	10,71	5,57	
28	8,26	3,96	
32	5,22	3,10	
36	2,83	2,42	
48	0,71	0,77	
60	0,16	0,30	
72	0,03	0,15	
Max ng/ml	20,9	19,6	
Tmax H	12,5	6,0	
AUC0-t H.ng/ml	269,2	284,5	
F AUC	95,14	REF	
F Cmax	108,97	REF	

10

20

30

【0341】

摂食対絶食状態におけるGR-01錠剤中のMIN-101の相対的バイオアベイラビリティ:

F% C_{max}: 108.97%

F% AUC(0-tau): 95.14%

図24参照。

【実施例13】

【0342】

摂食対絶食状態の対象におけるCR GR-01錠剤中のBFB-520のインビボ薬物動態分析(tau=72時間)

絶食状態-12名の対象(クロスオーバー)

幾何平均C_{max}: 1.54 ng/mL

中央値T_{max}: 18.00 H

AUC(0-tau): 30.12 ng·H/mL

40

50

【0343】

表36. CR GR-01 個々のBFB-520血漿濃度およびパラメーター（摂食状態）

【表56】

GR01 時間	GR01 摂食 BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)およびAUC _{0-t} (H.ng/ml)												
	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	4-BFB-520	5-BFB-520	6-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.5	0.00	0.00	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27
5	0.00	0.00	0.64	0.46	0.00	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32
6	0.00	0.46	0.76	0.61	0.00	1.19	0.00	0.00	0.90	0.00	0.00	0.00	0.34
7	0.00	0.90	1.09	0.64	0.00	1.28	0.00	0.00	1.19	1.00	0.00	0.00	0.38
8	0.00	1.06	0.83	0.90	0.00	1.53	0.00	0.00	1.54	1.77	0.00	0.00	0.42
10	0.00	1.08	0.70	1.07	0.00	1.44	0.00	0.51	1.57	1.74	0.00	0.67	0.67
12	1.48	0.52	0.69	0.79	0.79	1.82	0.00	1.14	1.50	1.64	1.08	0.67	0.67
14	1.56	0.46	0.62	0.52	0.97	2.20	0.00	1.51	2.06	2.53	1.38	0.83	0.83
16	1.03	0.79	0.76	0.39	0.87	1.69	0.00	1.26	2.13	2.28	0.95	0.95	0.95
20	0.87	0.86	0.64	0.00	1.15	2.15	0.00	1.43	2.36	2.86	0.83	0.72	0.72
24	0.66	0.58	0.46	0.00	1.02	1.15	0.89	2.95	1.88	1.88	1.25	0.41	0.41
28	1.14	0.48	0.63	0.00	1.75	1.13	0.81	2.46	1.42	1.93	1.86	0.56	0.56
32	0.89	0.30	0.32	0.00	1.31	0.90	0.43	2.35	0.74	0.95	1.36	0.43	0.43
36	0.60	0.00	0.00	0.00	0.90	0.58	0.00	0.95	0.36	0.60	0.78	0.34	0.34
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max ng/ml	1.6	1.1	1.1	1.1	1.8	2.2	0.8	2.9	2.4	2.7	1.9	0.9	0.9
Tmax H	14.0	10.0	7.0	10.0	28.0	14.0	28.0	24.0	20.0	20.0	28.0	16.0	16.0
AUC _{0-t} H.ng/ml	24.4	17.5	18.0	8.2	34.9	43.7	6.8	49.2	45.6	55.8	34.4	22.9	22.9
FAUC	104.2	94.2	112.0	26.1	177.5	230.2	34.5	112.5	126.5	137.5	102.1	82.0	82.0
F Cmax	130.3	84.3	132.0	59.3	179.1	199.6	63.4	163.9	128.4	162.9	82.5	79.1	79.1

10

20

【0344】

表37. CR GR-01 平均BFB-520血漿濃度およびパラメーター（摂食状態）

30

【表 5 7】

GR01	GR01 摂食 BFB-520	血漿濃度	および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
1,5	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
2	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
2,5	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
3	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
3,5	0,03	0,09	0,05	346,41
4	0,06	0,15	0,10	244,57
5	0,19	0,30	0,25	159,98
6	0,35	0,43	0,36	120,06
7	0,54	0,53	0,48	98,36
8	0,67	0,69	0,60	102,84
10	0,73	0,65	0,54	88,88
12	1,01	0,53	0,43	52,69
14	1,22	0,78	0,65	64,14
16	1,08	0,67	0,50	61,50
20	1,14	0,86	0,68	75,79
24	1,01	0,78	0,54	77,24
28	1,18	0,72	0,59	61,16
32	0,83	0,63	0,46	75,80
36	0,42	0,36	0,31	85,11
48	0,02			
60	0,00			
72	0,00			
Max ng/ml	1,69	0,73	0,61	43,32
Tmax H	18,25	7,56	6,42	41,41
AUC _{0-t} H.ng/ml	30,12	16,26	13,82	53,98
FAUC	111,58	55,50	37,75	49,74
FCmax	121,32	46,86	39,66	38,63

10

20

30

図 2 5 参照。

【 0 3 4 5 】

絶食状態 - 1 2 名の対象 (クロスオーバー)

幾何平均 C_{max} : 1 . 3 2 n g / m L中央値 T_{max} : 1 2 . 5 HAUC_(0-t_{au}) : 2 7 . 4 8 n g · H / m L

表 3 8 . C R G R - 0 1 個々の B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター (絶食状態)

40

【表 5 8】

GR01 時間	GR01 絶食 BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)およびAUC _{0-t} (H _{ng/ml})											
	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	5-BFB-520	4-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00
2.5	0.00	0.56	0.43	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.46	0.00	0.28	0.00
3	0.42	0.71	0.45	0.44	0.00	0.26	0.60	0.60	0.63	0.88	0.53	0.38
3.5	0.54	1.00	0.50	0.47	0.00	0.38	0.57	1.28	0.74	1.00	0.86	0.43
4	0.84	1.04	0.48	0.63	0.35	0.39	0.45	1.41	1.08	1.29	0.72	0.51
5	1.01	0.98	0.39	0.72	0.62	0.51	0.75	1.56	1.13	1.45	0.99	0.61
6	1.07	1.07	0.43	0.78	0.83	0.54	0.85	1.47	0.85	1.19	0.72	0.64
7	1.20	1.28	0.37	0.92	0.93	0.51	0.88	1.47	0.71	1.47	0.74	0.80
8	1.17	1.07	0.44	1.10	1.03	0.68	0.76	1.80	1.37	1.63	1.06	0.74
10	0.68	0.96	0.68	1.23	0.77	0.33	1.28	1.72	1.84	1.32	1.37	0.99
12	0.65	0.77	0.65	1.30	0.66	0.32	0.91	1.40	1.74	0.78	2.26	1.06
14	1.00	0.87	0.72	1.73	0.74	0.43	1.24	1.54	1.82	1.11	1.11	1.05
16	1.00	0.71	0.83	1.80	0.61	0.43	1.09	1.49	1.80	1.24	1.11	0.95
20	0.69	0.70	0.83	1.58	0.67	0.40	0.71	1.73	1.13	1.44	1.17	0.68
24	0.57	0.31	0.43	0.85	0.50	0.00	0.39	1.31	0.57	1.05	0.89	0.58
28	0.72	0.26	0.50	0.58	0.59	0.00	0.28	1.15	0.92	1.27	0.65	0.58
32	0.33	0.00	0.28	0.30	0.46	0.44	0.00	0.67	0.62	0.68	0.28	0.43
36	0.29	0.00	0.00	0.00	0.38	1.10	0.00	0.28	0.60	0.51	0.00	0.42
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max ng/ml	1.2	1.3	0.8	1.8	1.0	1.1	1.3	1.8	1.8	1.6	2.3	1.1
Tmax H	7.0	7.0	16.0	16.0	8.0	36.0	10.0	8.0	10.0	8.0	12.0	12.0
AUC _{0-t} H _{ng/ml}	23.5	18.6	16.1	31.3	19.7	19.0	19.6	43.8	36.1	49.6	33.7	27.9

10

20

【0 3 4 6】

表 3 9 . C R GR - 0 1 平均 B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター (絶食状態)

【表 5 9】

GR01	GR01 BFB-520 血漿濃度		および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00			
2	0,04	0,10	0,07	233,68
2,5	0,22	0,25	0,22	112,01
3	0,49	0,23	0,17	45,99
3,5	0,65	0,35	0,27	53,37
4	0,77	0,36	0,31	47,35
5	0,89	0,36	0,29	40,77
6	0,87	0,29	0,22	33,50
7	0,94	0,35	0,28	37,58
8	1,07	0,39	0,29	36,81
10	1,10	0,45	0,36	40,79
12	1,04	0,55	0,43	53,43
14	1,11	0,42	0,31	37,58
16	1,08	0,45	0,34	41,52
20	0,96	0,43	0,38	45,29
24	0,63	0,36	0,28	57,32
28	0,63	0,36	0,26	57,90
32	0,37	0,23	0,18	60,48
36	0,25	0,33	0,25	133,52
48	0,03	0,09	0,05	346,41
60	0,00			
72	0,00			
Max ng/ml	1,43	0,43	0,37	30,06
Tmax H	12,50	8,04	5,08	64,32
AUC _{0-t} H.ng/ml	27,48	9,46	8,07	34,41
F AUC	96,10	35,77	18,95	37,22
F Cmax	80,48	24,60	20,65	30,56

10

20

30

図 2 6 参照。

【 0 3 4 7 】

表 4 0 . C R G R - 0 1 平均 B F B - 5 2 0 血漿濃度およびパラメーター (摂食対絶食状態)

40

【表 6 0】

GR01	GR01 BFB-520	血漿濃度		および	AUC _{0-t}
時間	平均	Sd	Sm		CV%
0	0,00				
0,25	0,00				
0,5	0,00				
1	0,00				
1,5	0,00				
2	0,04	0,10	0,07		233,68
2,5	0,22	0,25	0,22		112,01
3	0,49	0,23	0,17		45,99
3,5	0,65	0,35	0,27		53,37
4	0,77	0,36	0,31		47,35
5	0,89	0,36	0,29		40,77
6	0,87	0,29	0,22		33,50
7	0,94	0,35	0,28		37,58
8	1,07	0,39	0,29		36,81
10	1,10	0,45	0,36		40,79
12	1,04	0,55	0,43		53,43
14	1,11	0,42	0,31		37,58
16	1,08	0,45	0,34		41,52
20	0,96	0,43	0,38		45,29
24	0,63	0,36	0,28		57,32
28	0,63	0,36	0,26		57,90
32	0,37	0,23	0,18		60,48
36	0,25	0,33	0,25		133,52
48	0,03	0,09	0,05		346,41
60	0,00				
72	0,00				
Max ng/ml	1,43	0,43	0,37		30,06
Tmax H	12,50	8,04	5,08		64,32
AUC _{0-t} H.ng/ml	27,48	9,46	8,07		34,41
F AUC	96,10	35,77	18,95		37,22
F Cmax	80,48	24,60	20,65		30,56

10

20

30

【 0 3 4 8 】

摂食対絶食状態における GR - 0 1 錠剤中の BFB - 5 2 0 の相対的バイオアベイラビリティ :

40

F % C_{max} : 1 2 1 . 3 2 %

F % AUC (0 - t a u) : 1 1 1 . 5 8 %

図 2 7 参照。

【 実 施 例 1 4 】

【 0 3 4 9 】

GR - 0 1 錠剤 (3 2 m g) 中の定常状態における MIN - 1 0 1 および BFB - 5 2 0 の血漿濃度に対する予測された食物効果

数値計算前の平均血漿濃度時間曲線からの排出勾配の決定

MIN - 1 0 1

摂食状態 : K_e = 0 . 1 1 9 / 時間

50

絶食状態： $K_e = 0.082 / \text{時間}$

BFB - 520 :

摂食状態：フリップフロップ期中 14 時間 ~ 28 時間 $K_e = 0.014 / \text{時間}$; 吸収後 $K_e = 0.233 / \text{時間}$

絶食状態：フリップフロップ期中 14 時間 ~ 28 時間 $K_e = 0.005545 / \text{時間}$; 吸収後 $K_e = 0.1586 / \text{時間}$

【0350】

表 41 . GR - 01、32 mg 錠剤の定常状態における MIN - 101 の予測された血漿濃度 (摂食および絶食状態)

【表 61】

10

GR01 32mg 摂食および絶食、定常状態におけるMIN-101		
MIN101	血漿濃度 (ng/ml)	
時間	GR01 摂食 SS	GR01 絶食 SS
72	11,45	6,45
72,5	10,70	6,20
73	10,09	6,30
73,5	9,50	6,96
74	8,95	11,23
74,5	9,00	16,97
75	9,39	20,59
75,5	9,04	20,89
76	10,46	20,58
77	11,04	18,91
78	13,30	15,30
79	12,71	13,96
80	11,83	12,95
82	11,04	13,53
84	16,70	14,02
86	11,53	13,80
88	10,57	12,32
92	8,09	6,75
96	11,45	6,46
CMaxSS ng/ml	16,7	20,9
CMinSS	8,09	6,46
TmaxSS H	12,00	3,5
AUC72-96 H.ng/ml	263,8	287,6
FAUC	91,7	REF
FCmax	80,0	REF

20

30

40

図 28 参照。

【0351】

表 42 . GR - 01、32 mg 錠剤の定常状態における BFB - 520 の予測された血漿

50

濃度（摂食および絶食状態）

【表 6 2】

GR01 32mg 摂食および絶食、定常状態におけるBFB-520			
BFB-520		血漿濃度 (ng/ml)	
時間	GR01摂食 SS	GR01 絶食	SS
72	1,03	0,66	
72,5	1,02	0,64	
73	1,01	0,62	10
73,5	1,00	0,60	
74	0,99	0,63	
74,5	0,99	0,79	
75	0,98	1,04	
75,5	1,00	1,18	
76	1,25	1,41	
77	1,13	1,38	
78	1,29	1,33	20
79	1,46	1,38	
80	1,51	1,45	
82	1,26	1,37	
84	1,43	1,29	
86	1,43	1,26	
88	1,21	1,19	
92	1,19	1,02	
96	1,03	0,66	
CMaxSS ng/ml	1,51	1,45	30
CMinSS	1,03	0,66	
TmaxSS H	8,00	8,00	
AUC72-96 H.ng/ml	29,5	27,0	
F AUC	109,4	REF	
F Cmax	103,7	REF	

図 2 9 参照。

【実施例 1 5】

【0 3 5 2】

GR - 0 1 錠剤 (6 4 m g) 中の定常状態における M I N - 1 0 1 および B F B - 5 2 0 の血漿濃度に対する予測された食物効果

数値計算前の平均血漿濃度時間曲線からの排出勾配の決定

M I N - 1 0 1

絶食状態： $K_e = 0.119 / \text{時間}$ 絶食状態： $K_e = 0.082 / \text{時間}$

B F B - 5 2 0 :

摂食状態：フリップフロップ期中 1 4 時間 ~ 2 8 時間 $K_e = 0.014 / \text{時間}$; 吸収後 $K_e = 0.233 / \text{時間}$

10

20

30

40

50

絶食状態：フリップフロップ期中 14 時間～28 時間 $K_e = 0.005545 / \text{時間}$;
 吸収後 $K_e = 0.1586 / \text{時間}$

【0353】

表 43 . GR - 01、64 mg 錠剤の定常状態における MIN - 101 の予測された血漿濃度（摂食および絶食状態）

【表 63】

GR01 64mg 摂食および絶食、定常状態におけるMIN-101			
MIN101		血漿濃度 (ng/ml)	
時間	GR01摂食 SS	GR01 絶食	SS
72	22,91	12,90	
72,5	21,41	12,40	
73	20,17	12,60	
73,5	19,01	13,93	
74	17,91	22,46	
74,5	18,00	33,94	
75	18,78	41,18	
75,5	18,08	41,77	
76	20,92	41,17	
77	22,08	37,82	
78	26,60	30,60	
79	25,42	27,92	
80	23,65	25,90	
82	22,08	27,06	
84	33,41	28,05	
86	23,05	27,61	
88	21,14	24,64	
92	16,17	13,49	
96	22,91	12,93	
CMaxSS ng/ml	33,41	41,77	
CMinSS	16,17	12,93	
TmaxSS H	12,00	3,50	
AUC72-96 H.ng/ml	527,5	577,6	
F AUC	91,3	REF	
F Cmax	80,0	REF	

10

20

30

40

図 30 参照。

【0354】

表 44 . GR - 01、64 mg 錠剤の定常状態における BFB - 520 の予測された血漿濃度（摂食および絶食状態）

【表 6 4】

GR01 64mg 摂食および絶食、定常状態におけるBFB-520		
BFB-520 血漿濃度 (ng/ml)		
時間	GR01 摂食 SS	GR01 絶食 SS
72	2,06	1,32
72,5	2,04	1,28
73	2,02	1,24
73,5	2,00	1,21
74	1,99	1,26
74,5	1,97	1,58
75	1,95	2,09
75,5	1,99	2,37
76	2,50	2,82
77	2,27	2,77
78	2,57	2,66
79	2,92	2,76
80	3,01	2,91
82	2,51	2,75
84	2,87	2,57
86	2,86	2,52
88	2,42	2,37
92	2,38	2,03
96	2,06	1,32
CMaxSS ng/ml	3,01	2,91
CMinSS	2,06	1,32
TmaxSS H	8,00	8,00
AUC72-96 H.ng/ml	59,0	54,1
FAUC	109,1	REF
F Cmax	103,7	REF

10

20

30

図 3 1 参照。

【実施例 1 6】

40

【0 3 5 5】

3 2 m g 胃耐性 C R タブレット (G R 0 1 / B - 3 2 m g) の説明

C R G R - 0 1 / B 錠剤は、外観不良のない丸型 (直径 1 0 m m および R = 1 0) 錠剤として供給される。各錠剤には 3 2 m g の化合物 (I) が含まれる。

C R G R - 0 1 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 4 5 に記載される。

【0 3 5 6】

表 4 5 : C R G R - 0 1 / B 3 2 m g 錠剤の組成

【表 6 5】

組成/成分	GR-01/B-32mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	38.40	12.09
ヒプロメロース (METHOCEL [®] K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel [®] K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	96.67	30.42
ラクトース	60.00	18.89
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	1.50	0.47
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.62	100.00

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1.2

【実施例 17】

【0357】

64 mg 胃耐性 CR タブレット (GR 01 / B - 64 mg) の説明

CR GR - 01 / B 錠剤は、外観不良のない丸型 (直径 10 mm および R = 10) 錠剤として供給される。各錠剤には 64 mg の化合物 (I) が含まれる。CR GR - 01 / B 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 46 に記載される。

【0358】

表 46 : CR GR - 01 / B 64 mg 錠剤の組成

【表 6 6】

組成/成分	GR-01/B-64mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	76.8	24.14
ヒプロメロース (METHOCEL [®] K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel [®] K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	77.40	24.37
ラクトース	40.80	12.85
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	1.50	0.47
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

10

20

¹ 適用された塩補正係数 1.2

【実施例 18】

30

【0359】

GR-0132mg 錠剤、GR-01/B32mg 錠剤、および GR-01/B64mg 錠剤の比較

【0360】

表 47：錠剤組成：GR01 対 GR01/B

【表 6 7】

組成/成分	GR01-32mg		GR01/B-32mg		GR01/B-64mg	
	mg/錠剤	% (w/w)	mg/錠剤	% (w/w)	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	38.40	12.09	38.40	12.09	76.8	24.14
ヒプロメロース (Metolose® 90SH 100 SR)	30.00	9.45				
ヒプロメロース (METHOCEL™ K100LV CR)			30.00	9.45	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel™ K100M CR)	72.00	22.67	72.00	22.67	72.00	22.67
微結晶セルロース	95.10	29.95	96.60	30.42	77.40	24.37
ラクトース	60.00	18.89	60.00	18.89	40.80	12.85
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47	1.50	0.47	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	3.00	0.94	1.50	0.47	1.50	0.47
Eudragit L30D55	15.0	4.72	15.0	4.72	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80	2.55	0.80	2.55	0.80
合計	317.55	5.53	317.55	100.00	317.55	100.00

10

20

30

¹ 適用された塩補正係数 1.2

【実施例 19】

【0361】

安定性データ実験：GR-01およびGR-01/B32mg錠剤の比較

「不純物A」、「2-異性体」、および「PMIC」は、MIN-101の製造プロセスからの不純物を意味する。

【0362】

表48: 25 / 60%RHにおける安定性データ

40

【表 6 8】

製品名:	MIN-101		製品メーカー:Amatsi Aquitaine			
強度:	32mg		APIメーカー:PCAS			
保存条件:	25 °C/60% RH		容器封栓:TEKNIFLEX® VPOA 10200およびアルミニウムブリスターパック			
試験	安定性間隔(月)					
	開始	1	3	6	9	12
	GR01錠剤					
関連物質(%)						
不純物A	<LOQ	0.02	0.03	0.04	0.03	<LOQ
2-異性体	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02	<LOQ	<LOQ
PMIC	0.08	0.13	0.18	0.20	0.24	0.26
不特定不純物	各	各	RRT0.67 :	RRT0.67 :	RRT	RRT
	<0.1%	<0.1%	0.11	0.12	0.67 :	0.67 :
					0.12	0.15
合計不純物	0.15	0.29	0.46	0.51	0.52	0.59
	GR01/B錠剤					
関連物質(%)						
不純物A	ND	ND	ND	ND		
2-異性体	0.07	0.07	0.07	0.07		
PMIC	0.09	0.11	0.15	0.16		
不特定不純物	各	各	各<0.1%	各<0.1%		
	<0.1%	<0.1%				
合計不純物	0.26	0.29	0.37	0.38		

10

20

30

【 0 3 6 3 】

表 4 9 : 4 0 ° C / 7 5 % R H における安定性データ

【表 6 9】

製品名:	MIN-101	製品メーカー:Amatsi Aquitaine		
強度:	32mg	APIメーカー:PCAS		
保存条件:	25 °C/60% RH	容器封栓:TEKNIFLEX® VPOA 10200およびアルミニウム ブリスターパック		
試験	安定性間隔(月)			
	開始	1	3	6
G R 0 1 錠剤				
関連物質(%)				
不純物A	<LOQ	0.04	0.06	0.08
2-異性体	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
PMIC	0.08	0.27	0.44	0.77
不特定不純物	各<0.1%	RRT0.67=0.12	RRT0.67 :0.18	RRT0.67 :0.24
合計不純物	0.15	0.57	0.94	1.46
G R 0 1 / B 錠剤				
関連物質(%)				
不純物A	ND	ND	ND	ND
2-異性体	0.07	0.07	0.07	0.06
PMIC	0.09	0.23	0.34	0.52
不特定不純物	各<0.1%	各<0.1%	RRT 0.67 :0.11	RRT 0.67 :0.15
合計不純物	0.26	0.51	0.71	1.00

10

20

30

【実施例 2 0】

【0 3 6 4】

G R - 0 1 / B 錠剤のインビトロ溶解特性

【0 3 6 5】

表 5 0 : G R - 0 1 / B 錠剤の溶解特性

【表 7 0】

試験	方法	合格基準
溶解(%)	HPLC	記録結果(±10%)
2時間		0.0 %
4時間		24.1 %
8時間		59.2 %
16時間		88.6 %

40

【実施例 2 1】

50

【 0 3 6 6 】

3 2 m g 胃耐性 C R 錠剤 (G R - 0 1 / C - 3 2 m g) の説明

C R G R - 0 1 / C 錠剤は、外観不良のない丸型 (直径 1 0 m m 、 R = 1 0) 錠剤として供給される。各錠剤には 3 2 m g の化合物 (I) が含まれる。C R G R - 0 1 / C 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 5 1 に記載される。

【 0 3 6 7 】

表 5 1 : C R G R - 0 1 / C 3 2 m g 錠剤の組成

【 表 7 1 】

組成/成分	GR-01/C-32mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	38.40	12.11
ヒプロメロース (METHOCEL [®] K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel [®] K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	95.10	29.95
ラクトース	60.00	18.89
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	3.00	0.94
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

10

20

30

40

【 実施例 2 2 】

【 0 3 6 8 】

6 4 m g 胃耐性 C R 錠剤 (G R - 0 1 / C - 6 4 m g) の説明

C R G R - 0 1 / C 錠剤は、外観不良のない丸型 (直径 1 0 m m 、 R = 1 0) 錠剤として供給される。各錠剤には 6 4 m g の化合物 (I) が含まれる。C R G R - 0 1 / C 錠剤の成分と定量的組成の完全な記述は、以下の表 5 3 に記載される。

【 0 3 6 9 】

表 5 3 : C R G R - 0 1 / C 6 4 m g 錠剤の組成

【表 7 2】

組成/成分	GR-01/C-64mg	
	mg/錠剤	% (w/w)
MIN-101 ¹	76.8	24.19
ヒプロメロース (METHOCEL [®] K100LV CR)	30.00	9.45
ヒプロメロース (Methocel [®] K100M CR)	72.00	22.67
微結晶セルロース	75.90	23.91
ラクトース	40.80	12.85
無水コロイダルシリカ	1.50	0.47
ステアリン酸マグネシウム	3.00	0.94
Eudragit L30D55	15.0	4.72
Plasacryl HTP20	2.55	0.80
合計	317.55	100.00

10

20

30

40

50

【0370】

均等物および参照による組込み

本開示の剤形、組成物および方法は、ある特定の好ましい実施形態に言及して本明細書に記載されている。しかしながら、それに関する特定の变形は、本明細書に示された開示に基づいて、当業者に明らかであるため、本開示はそれらに限定されるものとみなされるべきではない。

【0371】

別段定義されていなければ、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、この開示が属する技術分野における当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および特許請求の範囲において、単数形は、文脈がそうでないことを明確に示していなければ、複数も含む。

【0372】

本開示の記載の少なくとも一部は、本開示の明確な理解に適切な要素に焦点を当てるために簡潔化されているが、一方、明確化のために、当業者が認識するであろう他の要素もまた本開示の一部を構成し得ることが排除されていることが理解されるべきである。しかしながら、このような要素は当技術分野で周知であるため、かつこれらは本開示のより十分な理解を必ずしも容易にしないため、このような要素の記載は本明細書において提供されない。

【0373】

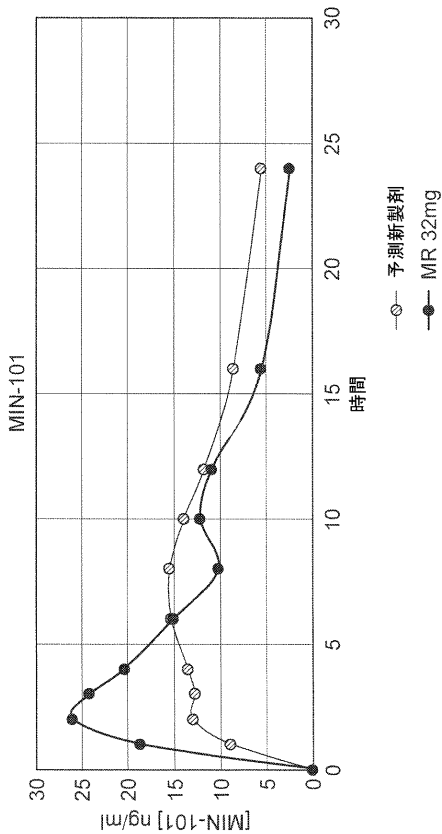
さらに、方法が、本明細書に示される特定の順序の工程に依拠しない程度に、請求項に記載された工程の特定の順序は、その請求項に関する限定として解釈されるべきではない

。 【 0 3 7 4 】

本明細書で引用されるすべての特許、特許出願、参照文献および刊行物は、それらの全体として示されているかのように、参照により十分かつ完全に組み込まれる。このような文書は、本開示の先行技術であることの自認ではない。

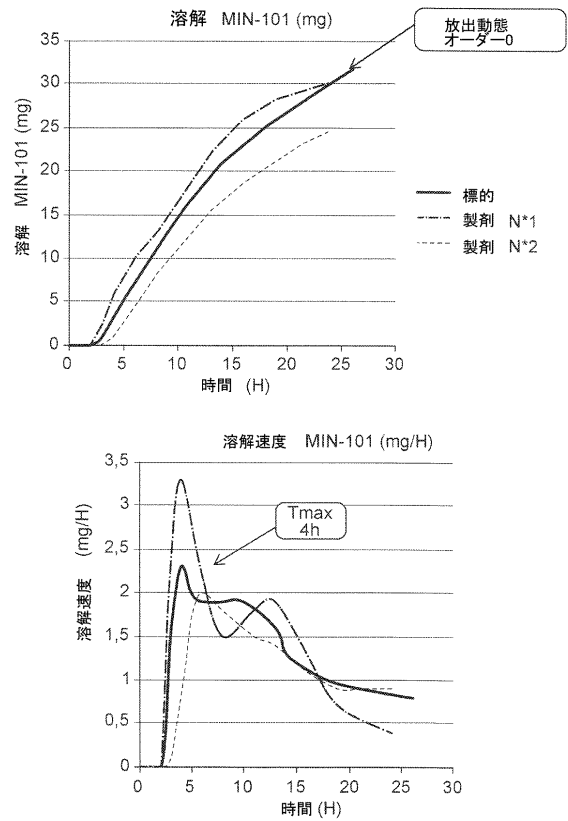
【 図 1 】

1/31



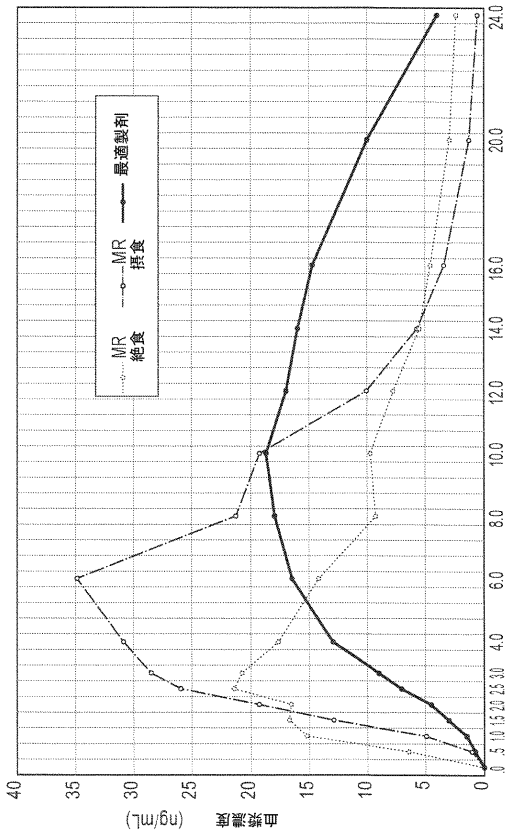
【 図 2 】

2/31



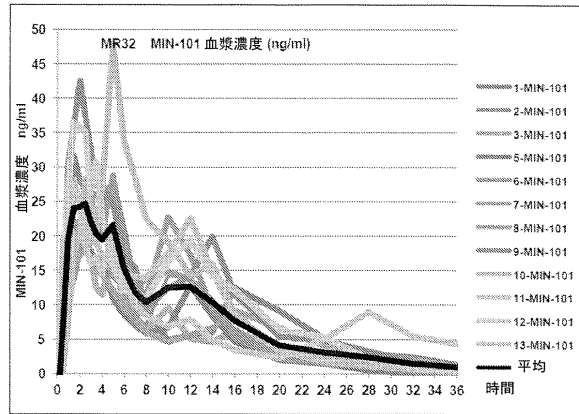
【 図 3 】

3/31



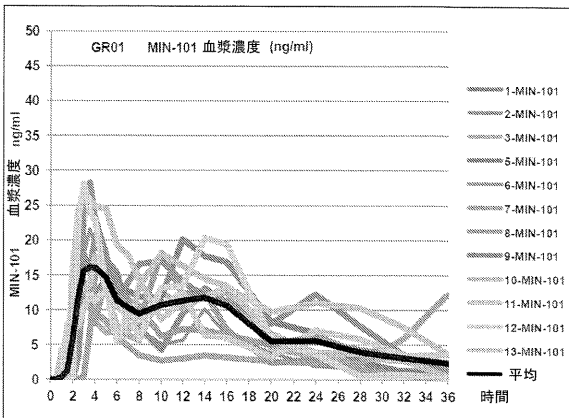
【 図 4 】

4/31



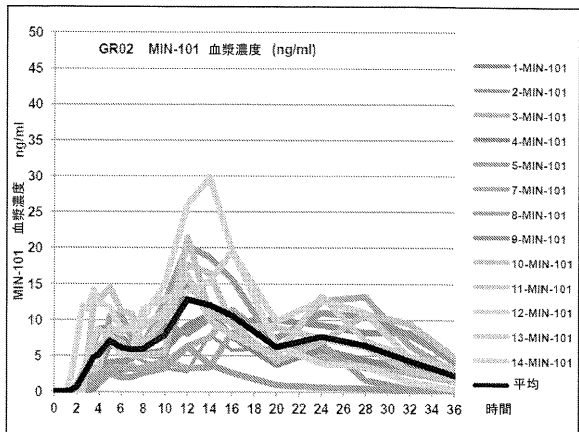
【 図 5 】

5/31



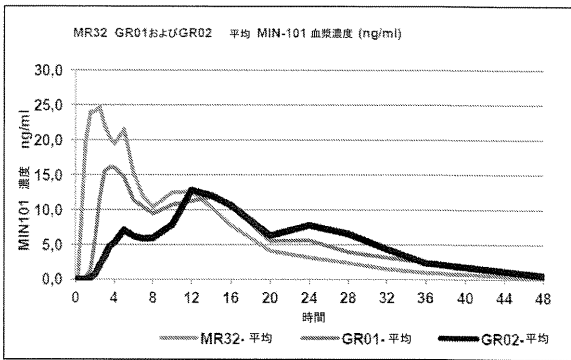
【 図 6 】

6/31



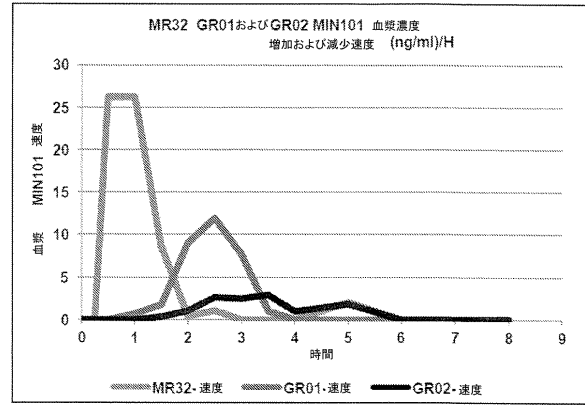
【 図 7 】

7/31



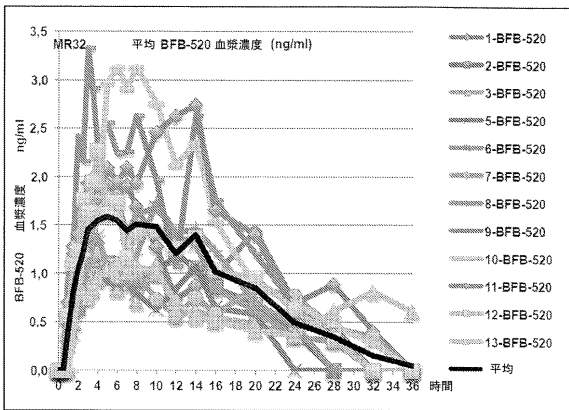
【 図 8 】

8/31



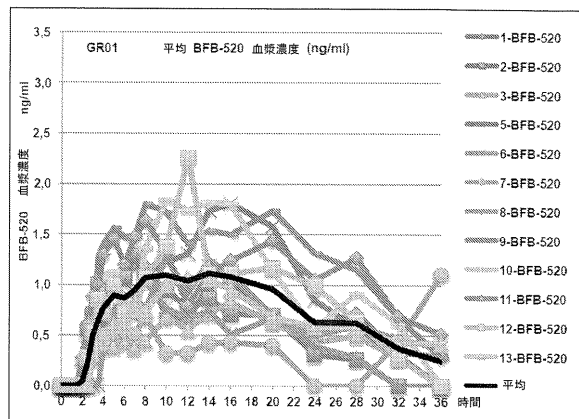
【 図 9 】

9/31



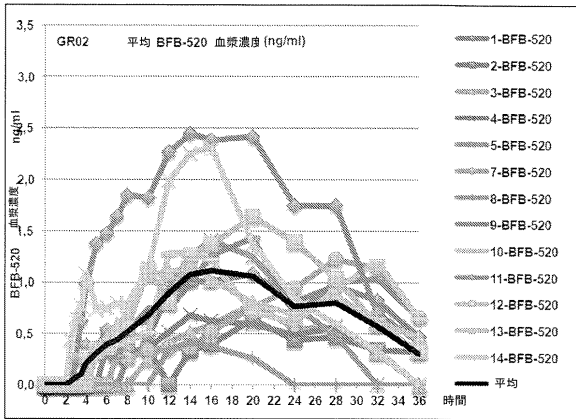
【 図 10 】

10/31



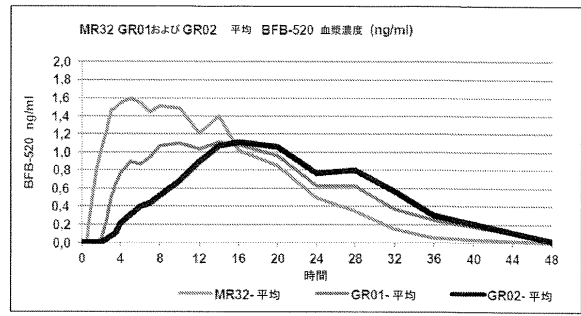
【 図 1 1 】

11/31



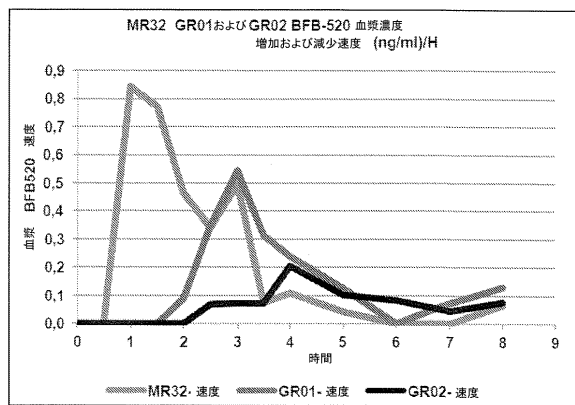
【 図 1 2 】

12/31



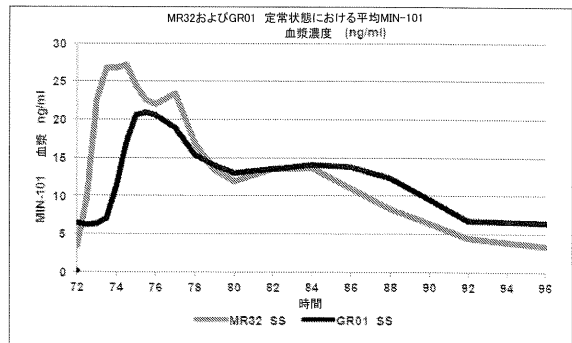
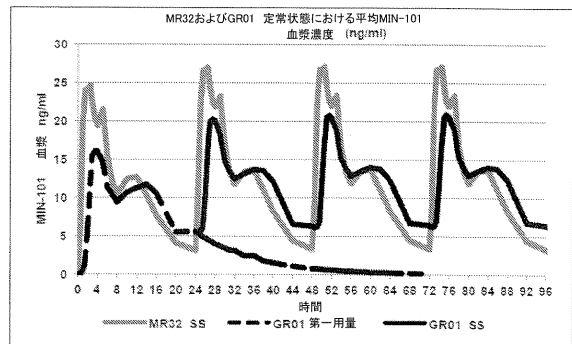
【 図 1 3 】

13/31



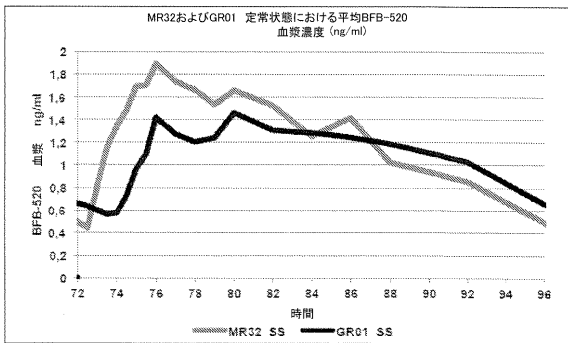
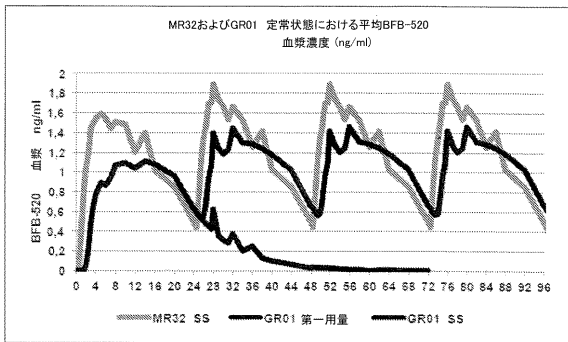
【 図 1 4 】

14/31



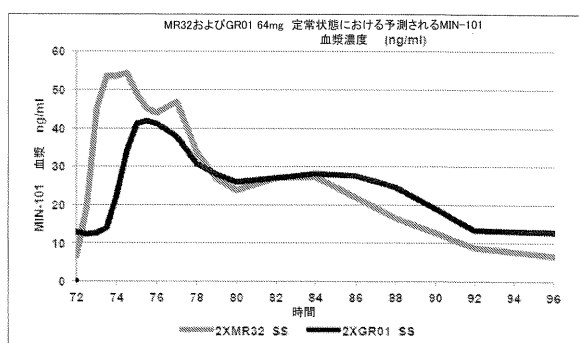
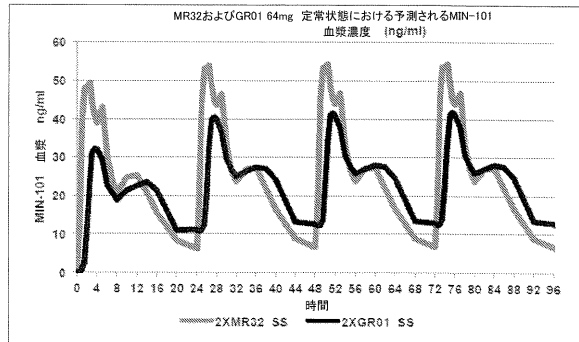
【 図 1 5 】

15/31



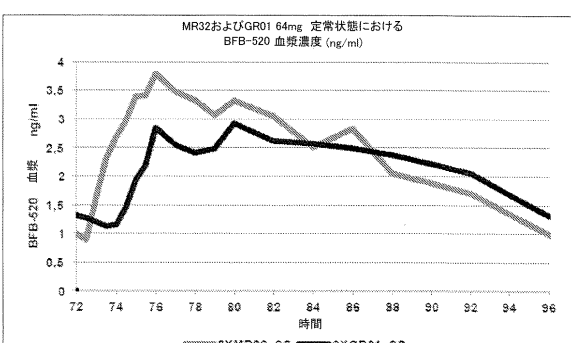
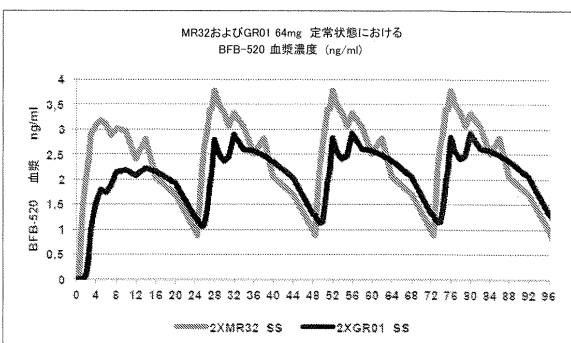
【 図 1 6 】

16/31



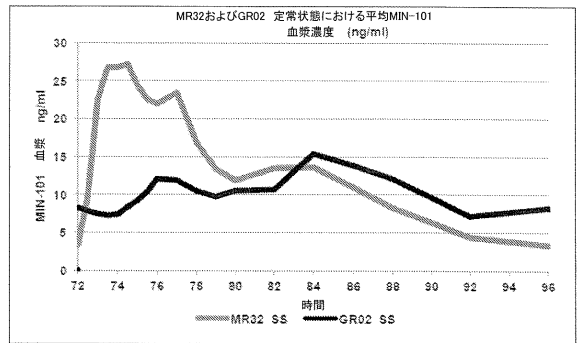
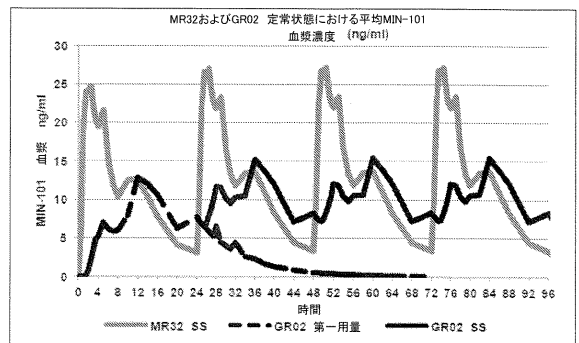
【 図 1 7 】

17/31



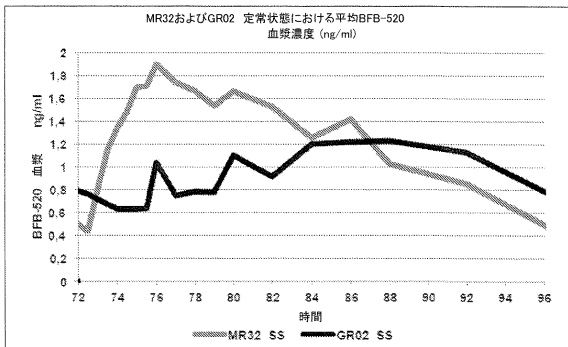
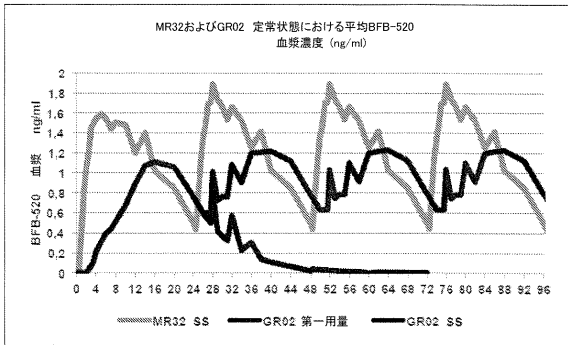
【 図 1 8 】

18/31



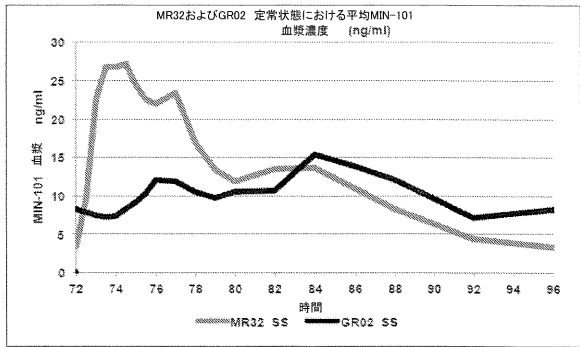
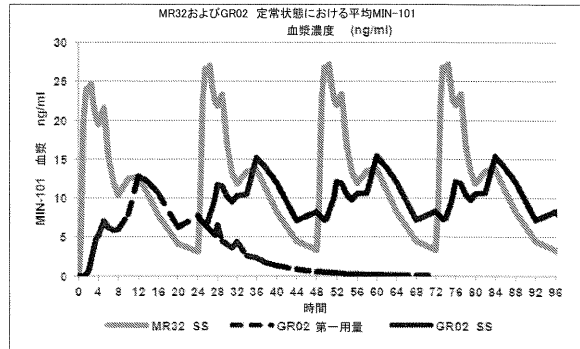
【 図 19 】

19/31



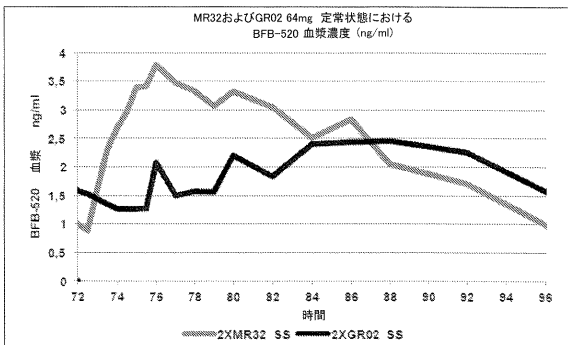
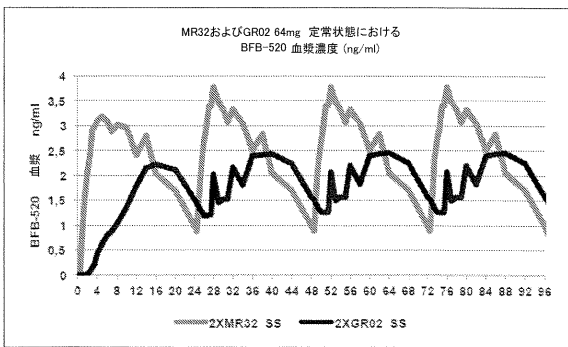
【 図 20 】

20/31



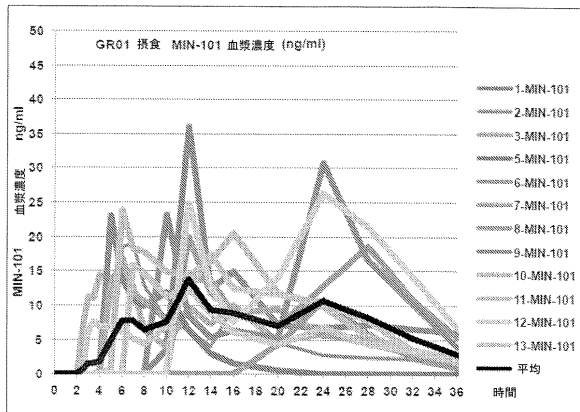
【 図 21 】

21/31



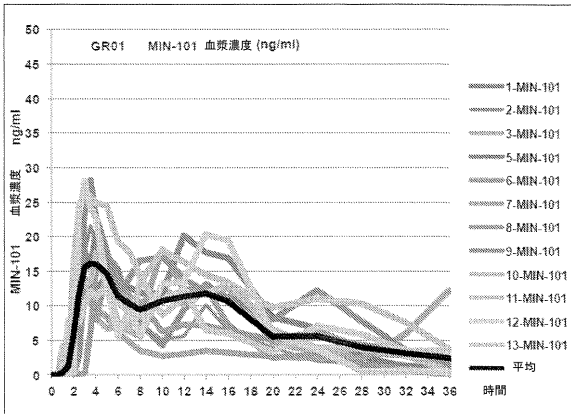
【 図 22 】

22/31



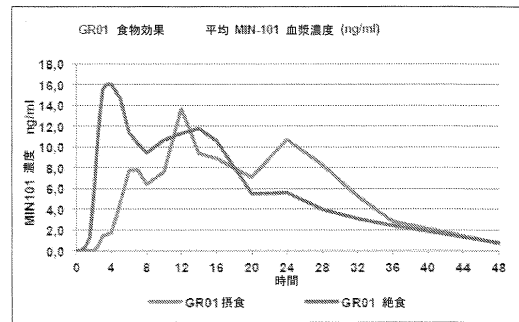
【 図 2 3 】

23/31



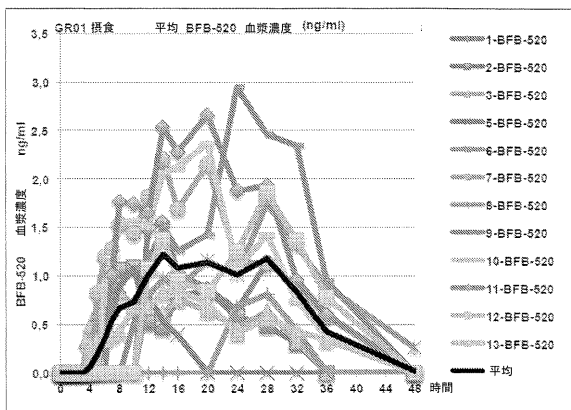
【 図 2 4 】

24/31



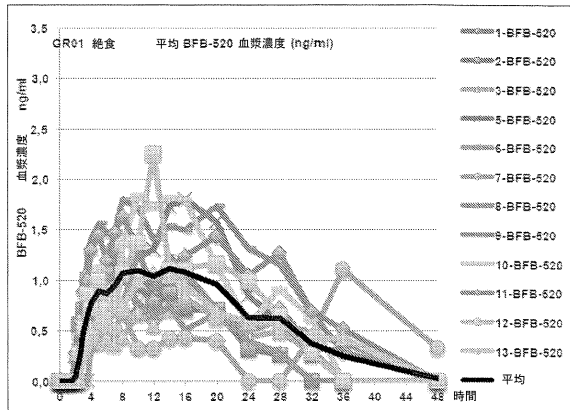
【 図 2 5 】

25/31



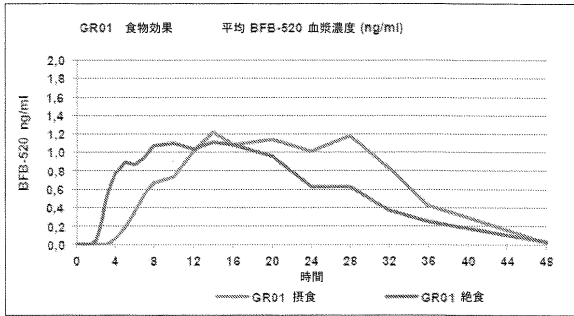
【 図 2 6 】

26/31



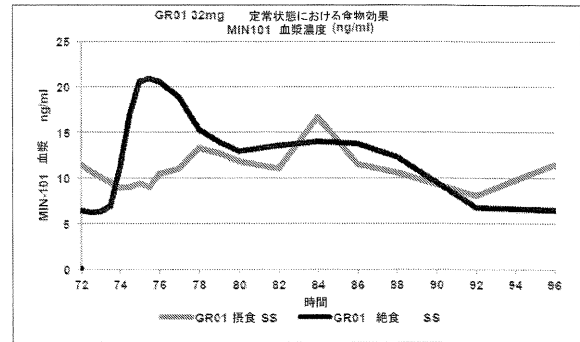
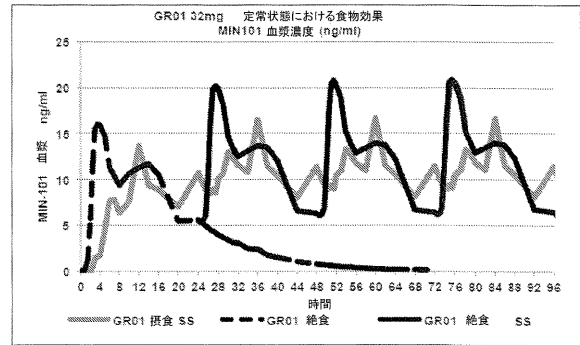
【 図 2 7 】

27/31



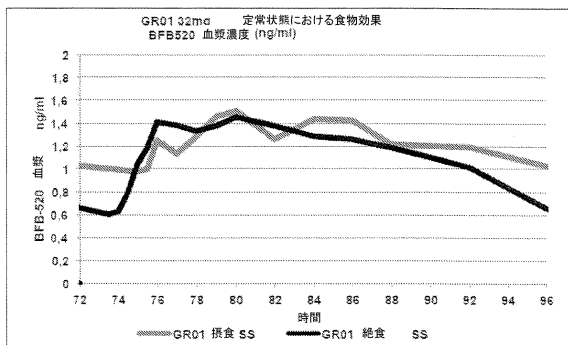
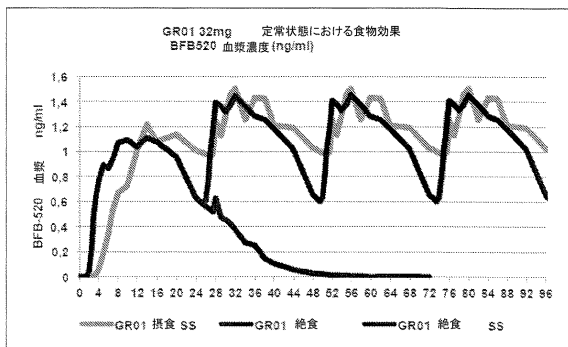
【 図 2 8 】

28/31



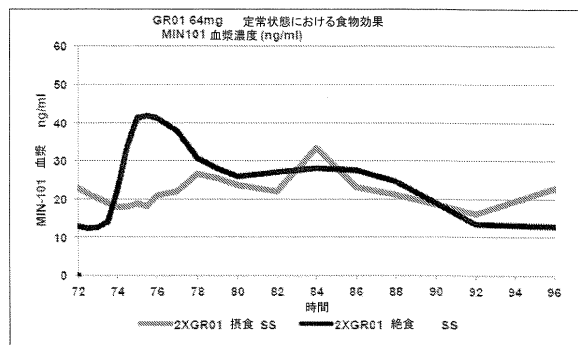
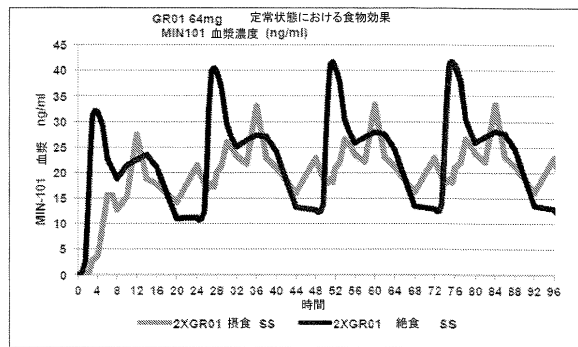
【 図 2 9 】

29/31



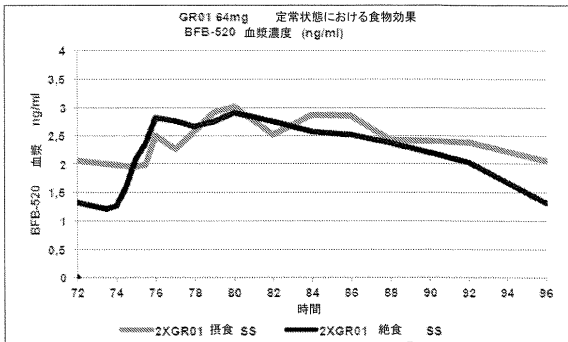
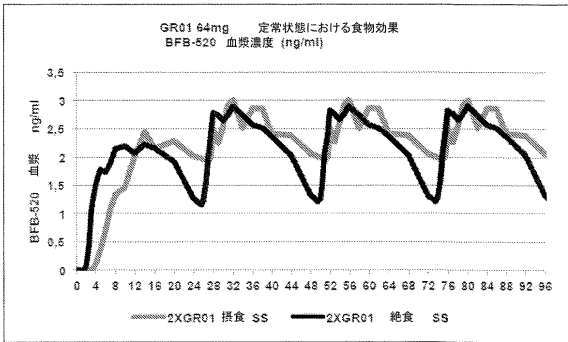
【 図 3 0 】

30/31



【 図 3 1 】

31/31



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/038853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/454 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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/152597 A1 (LUTHRINGER REMY [US] ET AL) 2 June 2016 (2016-06-02) the whole document	1-53
Y	----- SINGH DEEP HUSSAN ET AL: "A review on recent advances of enteric coating", IOSR JOURNAL OF PHARMACY, INTERNATIONAL ORGANIZATION OF SCIENTIFIC RESEARCH, IN, vol. 2, no. 6, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 5-11, XP002743136, ISSN: 2319-4219, DOI: 10.9790/3013-2610511 the whole document ----- -/--	1-53
<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 "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
4 September 2018		13/09/2018
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 Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/038853

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S. KAMEL: "Pharmaceutical significance of cellulose: A review", EXPRESS POLYMER LETTERS, vol. 2, no. 11, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 758-778, XP055224467, DOI: 10.3144/expresspolymlett.2008.90 abstract	1-53
A	----- WO 2012/012543 A1 (CYRENAIC PHARMACEUTICALS INC [US]; LUTHRINGER REMY HENRI [CH]; PELLEGR) 26 January 2012 (2012-01-26) the whole document -----	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/038853

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016152597 A1	02-06-2016	AU 2015355226 A1	08-06-2017
		BR 112017011555 A2	09-01-2018
		CA 2968977 A1	09-06-2016
		CL 2017001376 A1	16-02-2018
		CN 107567444 A	09-01-2018
		EA 201791226 A1	29-09-2017
		EP 3227273 A1	11-10-2017
		JP 2018501217 A	18-01-2018
		KR 20170106310 A	20-09-2017
		PE 16462017 A1	13-11-2017
		PH 12017501007 A1	18-12-2017
		SG 11201704332Y A	29-06-2017
		TW 201632511 A	16-09-2016
		US 2016152597 A1	02-06-2016
		US 2017042877 A1	16-02-2017
		US 2018153871 A1	07-06-2018
		WO 2016089766 A1	09-06-2016

WO 2012012543 A1	26-01-2012	BR 112013001302 A2	04-07-2017
		CA 2805904 A1	26-01-2012
		CN 103108548 A	15-05-2013
		CN 107007603 A	04-08-2017
		EP 2595485 A1	29-05-2013
		JP 2013531073 A	01-08-2013
		JP 2016199578 A	01-12-2016
		JP 2018065829 A	26-04-2018
		KR 20130129906 A	29-11-2013
		RU 2013107378 A	27-08-2014
		TW 201211022 A	16-03-2012
		US 2013274290 A1	17-10-2013
		US 2016354357 A1	08-12-2016
		WO 2012012543 A1	26-01-2012

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 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	

(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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72) 発明者 レミ・リュトランジェ
スイス 1 2 0 7 ジュネーブ、リュ・ドゥ・ジャルゴナン 2 番
- (72) 発明者 サンドラ・ウェルネ
フランス 6 7 5 4 0 オストヴァルド、アレ・ドゥ・ラ・ロズリエール 4 番
- (72) 発明者 ナディネ・ノエル
フランス 6 8 2 1 0 ギルドウィラー、リュ・プランシパル 2 4 番
- (72) 発明者 エマニュエル・ジョルジ
フランス 6 8 0 0 0 コルマール、アヴニユ・デュ・ジェネラル・ドゥ・ゴール 4 ウ番、ペペエール
エス
- F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC10 DD07 EE01
4C076 AA36 AA45 BB01 CC01 DD29C DD41C DD67 EE11J EE11M EE31
EE32J EE32M
4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 GA12 MA02 MA03 MA05 MA35 MA52
NA03 NA11 NA12 ZA18