

(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2005-531622

(P2005-531622A)

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005. 10. 20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/17	A 6 1 K 31/17	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/395	A 6 1 K 31/395	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/502	A 6 1 K 31/502	4 C 2 O 6
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-516730 (P2004-516730)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成15年6月27日 (2003. 6. 27)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月24日 (2004. 12. 24)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/006848		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02004/002485	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	60/392, 589	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成14年6月28日 (2002. 6. 28)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管沈静化合物とアルキル化剤を含む腫瘍処置用の組合せ剤

(57) 【要約】

本発明は、(a) 血管沈静化合物、(b) アルキル化剤、(c) 所望により少なくとも 1 種の医薬上許容される担体を含み、同時的、個別的、または逐次的に使用するための腫瘍疾患処置用医薬組合せ剤と、それらの組合せ剤を含む医薬組成物と、腫瘍疾患の処置用薬物を製剤化するためのそれらの組合せ剤の使用と、それらの組合せ剤を、同時的、個別的、または逐次的に使用するために組み合わせた製剤として含む市販用パッケージまたは製品と、温血動物、特にヒトの処置方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 血管沈静化合物および (b) アルキル化剤を含み、活性成分 (a) および (b) が、いずれの場合も、同時的、個別的、または逐次的に使用するために遊離の形または医薬上許容される塩の形で存在する、組合せ剤。

【請求項 2】

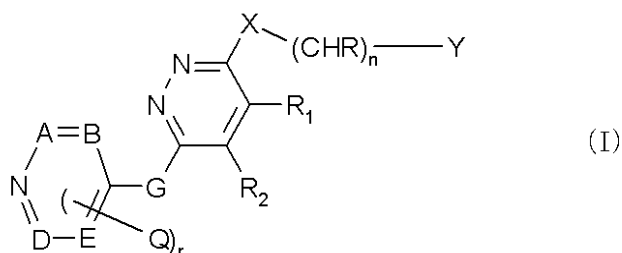
前記アルキル化剤が、アルキルスルホン酸塩、アジリジン、エポキシド、エチレンジミン、メチルメラミン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、イミダゾテトラジノン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポプロマン、プロカルバジンからなる群から選択される請求項 1 に記載の組合せ剤。

10

【請求項 3】

前記血管沈静化合物が、式 I の化合物であり、

【化 1】



20

式中、

r は 0 ~ 2 であり、

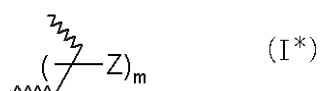
n は 0 ~ 2 であり、

m は 0 ~ 4 であり、

R₁ および R₂ は (i) 低級アルキルまたは、

(ii) 部分化学式 I^{*}

【化 2】



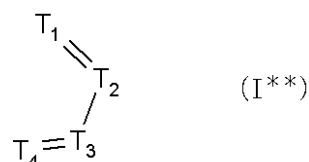
30

で互いに架橋を形成し、

結合は 2 個の末端炭素原子によって行われ、または、

(iii) 部分化学式 I^{**}

【化 3】



40

で互いに架橋を形成し、

式中、環状部 T₁、T₂、T₃、T₄ の 1 個または 2 個は窒素であり、他はいずれの場合も CH であり、結合は T₁ および T₄ によって行われ、

A、B、D、E は、これらのラジカルの 2 個以上が N ではないという条件下で、互いに独立して N または CH であり、

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換された低級アルキレン、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH-、オキサ(-O-)、チア(-S-)

50

、またはイミノ (- NH -) であり、

Q は低級アルキルであり、

R は H または低級アルキルであり、

X はイミノ、オキサ、またはチアであり、

Y は非置換もしくは置換アリール、ピリジル、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり、

Z はアミノ、モノ - もしくは二置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノもしくは N , N ' - 二置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニルもしくはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、2 個以上のラジカル Z が存在するならば同じであるか互いに異なり、

波形線で特徴付けた結合は、存在するならば、単結合または二重結合のいずれかであり、

または 1 個以上の N 原子が酸素原子を保持する、定義した化合物の N - オキシドであり、

または少なくとも 1 個の塩形成基を有するそれらの化合物の塩である請求項 1 または 2 に記載の組合せ剤。

【請求項 4】

前記血管沈静化合物が、PTK787 もしくはその塩であり、アルキル化剤がテモゾロミドもしくはロムスチンである請求項 1 に記載の組合せ剤。

【請求項 5】

腫瘍疾患の処置に使用するための請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤。

【請求項 6】

腫瘍疾患の処置に使用する薬剤を製剤化するための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤の使用。

【請求項 7】

腫瘍疾患を有する温血動物を処置する方法であって、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤を、前記腫瘍疾患に対して合わせて治療効果のある量で動物に投与することを含み、前記化合物がそれらの医薬上許容される塩の形で存在することができる方法。

【請求項 8】

腫瘍疾患を有する温血動物における転移の形成を抑制する方法であって、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤を、前記腫瘍疾患に対して合わせて医薬的に効果のある量で患者に投与することを含み、前記化合物がそれらの医薬上許容される塩の形で存在することができる方法。

【請求項 9】

前記腫瘍疾患が神経膠芽細胞腫である請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

血管沈静化合物が、PTK787 もしくはその塩である請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

PTK787 が、毎日 250 ~ 2000 mg の投与量で投与される請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組合せ剤と、少なくとも 1 種の医薬上許容される担体とを腫瘍疾患に対して合わせて治療効果のある量含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤を、腫瘍疾患の処置におけるその同時的、個別的、または逐次的な使用の使用説明書と共に含む市販用パッケージ。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、(a)血管沈静化合物、(b)アルキル化剤、(c)所望により少なくとも1種の医薬上許容される担体を含み、同時的、個別的、または逐次的に使用するための腫瘍疾患処置用医薬組合せ剤 (pharmaceutical combination) ; かかる組合せ剤を含む医薬組成物 ; 腫瘍疾患の処置用薬物を製剤化するためのかかる組合せ剤の使用 ; かかる組合せ剤を、同時的、個別的、または逐次的に使用するために組み合わせた製剤として含む市販用パッケージ (commercial package) または製品 ; ならびに、温血動物、特にヒトの処置方法に関する。

10

【0002】

増殖性疾患の処置に血管沈静化合物を使用することは当分野に既に知られている。“血管内皮成長因子”として知られている血管形成因子は、細胞の受容体と共に、血管系とその成分の成長と分化を制御するネットワークの中心である。(Breier, G.ほか、Trends in Cell Biology 6、454-6 (1996) およびその中に記載されている参考文献を参照されたい。) VEGFは二量体の、ジスルフィド結合した46-kDa糖蛋白質である。VEGF受容体は、透明膜状の受容体チロシンキナーゼである。それらは、7個の免疫グロブリン類似のドメインを有する細胞外ドメインと、細胞内チロシンキナーゼドメインを特徴とする。

【0003】

20

ある種の疾患は、非制御の血管形成、特に増殖性疾患、たとえば、いわゆる固体腫瘍および液状腫瘍 (白血病など) を伴うことが知られている。多くのヒトの腫瘍は高レベルのVEGFとその受容体を発現する。インビボでの腫瘍血管形成因子として、VEGFの役割の直接的な証拠は、VEGF発現またはVEGF活性が抑制された研究から得られた。

【0004】

驚くべきことに、血管沈静化合物とアルキル化剤を含む組合せ剤の抗増殖効果は、いずれの種類の成分も単独で得ることのできる最大効果より大きいことが見出された。

【0005】

したがって、本発明は、(a)血管沈静化合物、好ましくは血管内皮成長因子 (VEGF) の活性を低下させる化合物、(b)アルキル化剤、(c)所望により少なくとも1種の医薬上許容される担体を含む、同時的、個別的、または逐次的に使用するための腫瘍疾患処置用組合せ調製物 (combined preparation) または医薬組成物などの組合せ剤に関し、活性成分 (a) および (b) はいずれの場合にも遊離の形または医薬上許容される塩の形で存在する。

30

【0006】

本明細書に使用する用語“組合せ調製物”は、上記で定義した組合せ剤の構成成分 (a) と (b) を、独立に、または組合せ剤の構成成分 (a) と (b) の異なる区分けされた量に固定した組合せ剤を使用することによって投与することができるという意味で、特に“成分一式”を定義する。したがって、成分一式の成分は、たとえば、同時にまたは経時的にずらして投与する、すなわち、異なる時間および等間隔または異なる間隔で成分一式の任意の成分を投与することができる。時間の間隔は、成分の組み合わせ使用における処置された疾患の効果が、組合せ剤の構成成分 (a) および (b) の任意の一方だけを使用して得られる効果よりも大きくなるように選択することが非常に好ましい。投与すべき総量における組合せ剤の構成成分 (b) に対する組合せ剤の構成成分 (a) の比は、たとえば、処置すべき患者の部分母集団の必要量、または単独の患者の必要量に応じて変化することができ、異なる必要量は、患者の年齢、性、体重等によることができる。少なくとも1つの有益な効果、たとえば、特に組合せ剤の構成成分 (a) と (b) の効果をお互いに増強する相乗作用、たとえば、相乗効果以上の効果、追加の利点の効果、少ない副作用効果、組合せ剤の構成成分 (a) と (b) のいずれか一方または両方の投与では効果のない組み合わせられた治療効果があることが好ましく、組合せ剤構成成分 (a) と (b) の強い

40

50

相乗作用があることが非常に好ましい。

【0007】

用語“処置”は、疾患の進行を遅らせる目的で処置が必要な場合に、組合せ剤の構成成分を温血動物に投与することを含む。

【0008】

本明細書に使用する用語“進行の遅れ”は、処置によって腫瘍の成長が少なくとも遅くなり、または抑制されること、および、処置されなかった患者または単剤治療で処置された患者よりも、患者が高い生存率を示すことを意味する。

【0009】

用語“腫瘍疾患”は、任意の新生増殖性疾患、たとえば固体腫瘍、液状腫瘍疾患を意味する。 10

【0010】

本明細書に使用する用語“固体腫瘍疾患”は、特に乳癌、卵巣癌、大腸および一般に胃腸の癌、肺癌、たとえば小胞肺癌、非小胞肺癌、腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、黒色腫などの皮膚癌、頭部および頸部癌または中枢神経系の腫瘍疾患、たとえば、頸部および特に脳腫瘍、さらに星状細胞腫、たとえば神経膠腫を意味する。

【0011】

用語“頭部および頸部癌”は、たとえば口腔癌など、頭部に発症するあらゆる種類の腫瘍疾患を意味する。

【0012】

用語“脳腫瘍”は、あらゆる種類の脳細胞から生じるあらゆる脳癌を意味する。 20

【0013】

用語“神経膠腫”は、神経膠細胞から生じる脳腫瘍を意味し、さらに最も頻繁には、多様な悪性型神経膠芽細胞腫、未分化星状細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、未分化乏星状細胞腫など、星状細胞から生じる脳腫瘍を意味する。

【0014】

本明細書に使用する用語“アルキル化剤”は、アルキルスルホン酸塩、アジリジン、エポキシド、エチレンイミン、メチルメラミン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、イミダゾテトラジノン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール (mitolactol)、ピポプロマン、プロカルバジンを含むがこれらに制限されない。 30

【0015】

本明細書に使用する用語“アルキルスルホン酸塩”は、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン (pivosulfan) を含むが、これらに制限されない。

【0016】

本明細書に使用する用語“アジリジン”は、ベンゾデパ (benzodepa)、カルボコン、メタウレデパ (meturedepa)、ウレデパ (uredepa) を含むが、これらに制限されない。

【0017】

本明細書に使用する用語“エチレンイミンおよびメチルメラミン”は、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロールメラミンを含むがこれらに制限されない。 40

【0018】

本明細書に使用する用語“ナイトロジェンマスタード”は、クロラムブチル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベンビチン (novembichin)、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードを含むが、これらに制限されない。

【0019】

本明細書に使用する用語“ニトロソウレア”は、カルムスチン、クロロゾトシン、シテムスチン (cytemustine)、フォテムスチン、ロムスチン (CCNU)、ニムスチン、ラ 50

ニムスチンを含むがこれらに制限されない。

【0020】

本明細書に使用する用語“イミダゾテトラジノン”は、テモゾロミドおよびミトゾロミド(mitozolomide)を含むが、これらに制限されない。

【0021】

“テモゾロミド”は、米国特許第5,260,291号に記載されている。テモゾロミドは、たとえば、Wang等、J. Org. Chem. 1997、62、7288~7294に良く知られている。テモゾロミドは、TEMODAL(登録商標)、TEMODAR(登録商標)、TEMOXOL(登録商標)の商品名で市販され、たとえば、米国特許第5,942,247号に記載されたように、または能書(package insert)の情報にしたがって投与することができる。用語“ロムスチン”は、たとえば、Johnson P等、J. Med. Chem.、1966、9、892に記載され製剤される化合物を意味する。ロムスチンは、BETULUSTINE(登録商標)の名称で市販され、能書の情報にしたがって投与することができる。

10

【0022】

本明細書に使用する用語“血管沈静化合物”は、VEGFの活性を低減する活性成分、メタロプロテイナーゼ抑制剤、および他の血管沈静効果を有する化合物を含むが、これらに制限されない。

【0023】

VEGFの活性を低減する活性成分は、特に、VEGF受容体チロシンキナーゼを抑制する化合物、VEGF受容体を抑制する化合物、およびVEGFに結合する化合物からなる群から選択される。VEGFの活性を低減する活性成分は、特に、プロテインおよびモノクロナル抗体などの化合物であって、これらは、国際公開第98/35958号(式Iの化合物を開示している)、国際公開第00/09495号、国際公開第00/27820号、国際公開第00/59509号、国際公開第98/11223号、国際公開第00/27819号、国際公開第01/55114号、国際公開第01/58899号、欧州特許第0769947号に包括的および具体的に開示されており、M. Prewett等、Cancer Research 59、(1999)5209-5218、F. Yuan等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、vol. 93、pp. 14765~14770、1996年12月、Z. Zhu等、Cancer Res. 58、1998、3209~3214、J. Mordenti等、Toxicologic Pathology、vol. 27、no. 1、pp. 14~21、1999に記載されており、これらは国際公開第00/37502号、国際公開第94/10202号に包括的および具体的に開示されており、また、これらは、M. S. O'Reilly等、Cell 79、1994、315~328(Angiostatin(登録商標))、M. S. O'Reilly等、Cell 88、1997、277~285(Endostatin(登録商標))に記載されており、いずれの場合も、特に化合物の請求項、薬剤製剤および作業実施例の最終生成物において、これらの刊行物を引用することによりその発明主題を、本出願の一部とする。同様に、そこに開示されている、対応する立体異性体ならびに対応する結晶変態(crystal modification)、たとえば溶媒和物、多形体が含まれる。本明細書に開示された組合せ剤の活性成分として使用される化合物は、それぞれ上記の文献に記載されたようにして製剤化し投与することができる。

20

30

40

【0024】

本明細書で定義される“メタロプロテイナーゼ抑制剤”は、たとえば、Marimastat(BB-2516)、Prinomastat(AG3340)、Bay 12-9566、BMS-275291、MMI270B、Metastat(NSC 683551)である。

【0025】

本明細書で定義される“血管沈静効果を有する他の化合物”は、特に化合物EMD-121974、ドキソルビシン、パクリタクセル、IM-862、タリドミド(登録商標)

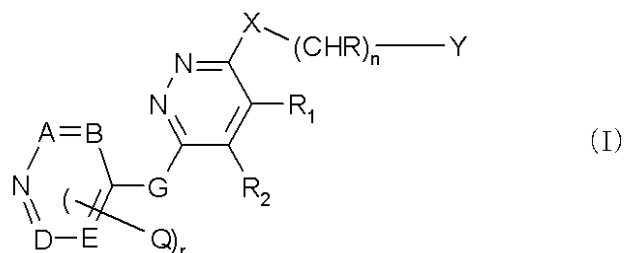
50

、リノマイド（登録商標）、PKC412、AGM-1470、Suraminおよびペントサンポリサルファートに関する。

【0026】

詳細には、本発明は血管沈静化合物が式Iの組合せ剤に関し、

【化1】



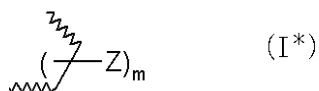
10

式中、 r は 0 ~ 2、 n は 0 ~ 2、 m は 0 ~ 4 であり、

R_1 および R_2 は (i) 低級アルキルまたは、

(ii) 部分化学式 I*

【化2】



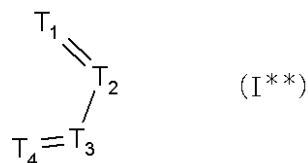
20

で互いに架橋を形成し、

結合は 2 個の末端炭素原子によって行われ、または、

(iii) 部分化学式 I**

【化3】



30

で互いに架橋を形成し、

式中、環状部 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 の 1 個または 2 個は窒素であり、他はいずれの場合も CH であり、結合は T_1 および T_4 によって行われ、

A、B、D、E は、これらのラジカル の 2 個以上が N ではないという条件下で、互いに独立して N または CH であり、

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換された低級アルキレン、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、オキサ ($-O-$)、チア ($-S-$)、またはイミノ ($-NH-$) であり、

Q は低級アルキルであり、

R は H または低級アルキルであり、

X はイミノ、オキサ、またはチアであり、

Y は非置換もしくは置換アリール、ピリジル、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり、

Z はアミノ、モノ - もしくは二置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノもしくは N, N' - 二置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキル

40

50

スルフィニルもしくはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、2 個以上のラジカル Z が存在するならば同じであるか互いに異なり、

波形線で特徴付けた結合は、存在するならば、単結合または二重結合のいずれかであり、または 1 個以上の N が酸素原子を保持する、定義した化合物の N - オキシドであり、または少なくとも 1 個の塩形成基を有するそれらの化合物の塩である。

【0027】

本明細書に使用する用語“PTK787”は、式 I の化合物を意味し、r、n および m は各々 0 であり、R₁ と R₂ は互いに架橋部分化学式 I^{*} を形成し、A、B、D、E は各々 CH であり、G はメチレンであり、X はイミノであり、Y は 4 - クロロフェニルであり、波形線で特徴付けた結合は二重結合である。

10

【0028】

本明細書に開示する組合せ剤の構成成分 (a) および (b) として使用する化合物は、それぞれ上記の文献に記載されたようにして製剤し投与することができる。また、組合せ剤の構成成分 (a) および (b)、およびそれらの塩は、水和物の形で使用することができる、または結晶化のために使用される他の溶媒を含むことができる。

【0029】

さらに、本明細書に記載した活性剤の構造は、標準的概説“メルク・インデックス”の現行版から得ることができ、またはデータベース、たとえば、Patent International (たとえば、IMS World Publications) から得ることができる。その対応する内容を、引用により本明細書の一部とする。当業者であれば、これらの参考文献に基づいて、製造し、標準の試験モデルにおいて、インビトロおよびインビボの両方で医薬的な指示および特性を試験することができる。

20

【0030】

活性成分が各々の場合に遊離した形または医薬上許容される塩の形で存在する、(a) 血管沈静化合物および (b) アルキル化剤と、所望により少なくとも 1 種の医薬上許容される担体とを含む組合せ剤を、以下、本明細書において「本発明の組合せ剤」と呼ぶ。

【0031】

固体腫瘍疾患などの増殖性疾患は、多因子性である。ある種の環境では、異なる活性機構を有する薬剤を組み合わせることができる。しかし、異なる作用様式を有する薬剤の任意の組み合わせを考えても、有利な効果のある組み合わせには必ずしも導かれない。

30

【0032】

さらに驚くべきことは、「本発明の組合せ剤」をインビボで投与すると、「本発明の組合せ剤」に使用される医薬的な活性成分の 1 種だけを用いる単剤治療に比べて、特に相乗作用、たとえば増殖性疾患の進行の遅れに関する、または腫瘍の容積の変化に関する、たとえば抗増殖効果において単により有益であるだけでなく、たとえば、より少ない副作用と死亡率および罹患率の低下においてさらに驚くべき利点をもたらすことが実験的に見出されたことである。さらに、特定の腫瘍の種類によっては、単剤治療では腫瘍容積の減少を達成できない場合に、「本発明の組合せ剤」を使用すると、腫瘍容積の減少を達成することができる。また、「本発明の組合せ剤」は、腫瘍の転移の広がり、および微小転移の成長もしくは発達を防止するのにも適している。「本発明の組合せ剤」は、標準の体系的な治療を受けられなかった患者の進行した癌の処置に特に適している。これは、単剤治療に抵抗を示す種類の癌、または本明細書に開示したものと異なる組合せ剤に耐性を示す癌を有する患者を含む。

40

【0033】

さらなる有益性は、「本発明の組合せ剤」の活性成分はより少ない服用量を使用し、たとえば、服用は少量でよいばかりでなく、少ない回数で服用することができ、または組合せ剤の構成成分単独で観察される副作用の影響を減少させるために使用することができることである。これは処置を受ける患者の要望および要求によるものである。

【0034】

「本発明の組合せ剤」が、本明細書で前に述べた有利な効果をもたらすことは、確立さ

50

れた試験モデルによって示すことができる。関連技術の当業者であれば、それらの有益な効果を立証するために関連する試験モデルを選択することができる。「本発明の組合せ剤」の薬理的な活性は、たとえば、臨床研究または以下に説明する試験手順において示すことができる。

【0035】

適切な臨床研究は、たとえば、再発性神経膠芽細胞腫の患者に対する無作為式、二重盲式、プラセボコントロールの平行研究、および投与量漸増研究である。プラセボコントロール研究は、特に、活性成分を使用する単剤治療の効果と、「本発明の組合せ剤」を使用する治療を比較して、特に「本発明の組合せ剤」の活性成分の相乗作用を立証するのに適している。それらの主な最終目的は、鎮痛用途、効能状態、「生命の質」のスコア、疾患の進行時間、罹患率、死亡率、または単剤治療と比べて安定疾患数の増加に対する効果とすることができる。また、動的コントラスト強化MRIの形での腫瘍の評価も「本発明の組合せ剤」の効果を測定する適切な手段である。適切な研究設計において、患者は、式Iの化合物を毎日連続して500～2000mg、たとえば、500、1000、1500、または2000mgのPTK787または偽薬の投与に加えて、たとえばテモゾロミドを、28日毎に5日間連続して毎日50～250mg/m²、たとえば、毎日200mg/m²または偽薬の投与を受ける。

10

【0036】

増殖性疾患に対して合わせて治療効果のある量で「本発明の組合せ剤」を含む医薬組成物を提供することは本発明の一つの目的である。この組成物において、組合せ剤の構成成分(a)と(b)は、1単位投与量の形に混合した形、または2単位投与量に分離した形で、一緒に、交互に、または、分離して投与することができる。単位投与量の形は一定の組み合わせとすることができる。

20

【0037】

本発明による医薬組成物は、それ自体が周知の方法で製剤化することができ、ヒトを含む哺乳動物(温血動物)へ、少なくとも1種の医薬的に活性な組合せ剤構成成分の治療上有効な量を単独で含む、または、特に経口または非経口投与に適した、1種以上の医薬上許容される担体と組み合わせる含む、経口または直腸などの腸溶性、または非経口投与に適した組成物である。

【0038】

新規な医薬組成物は、たとえば、活性成分を、約10%～約100%、好ましくは約20%～約60%含む。経口または非経口投与用薬剤の製剤は、たとえば、糖衣錠、錠剤、カプセル、または座薬およびさらにアンプルなどの単位投与形態である。特に示さない限り、これらはそれ自体が周知の方法、たとえば、従来の混合、顆粒形成、糖衣、溶解または凍結乾燥法によって製剤される。各投与形態の個々の投与量に含まれる組合せ剤の構成成分の単位含有量は、複数の投与単位の投与で必要な有効量に到達できるので、それ自体で有効量を含む必要はない。

30

【0039】

詳細には、「本発明の組合せ剤」の組合せ剤の各構成成分の医薬的に有効な量は、同時にまたは逐次的に、任意の順序で投与することができ、成分は分離してまたは一定の組み合わせで投与することができる。たとえば、本発明による腫瘍疾患の処置方法は、(i)第1の組合せ剤構成成分を遊離または医薬的な基準に合う塩の形での投与、(ii)第2の組合せ剤構成成分を遊離または医薬的な基準に合う塩の形での投与を、同時にまたは逐次的に、任意の順序で、合わせて医薬的に有効な量、好ましくは相乗作用に有効な量、たとえば本明細書に説明した量に相当する毎日の投与量を含むことができる。「本発明の組合せ剤」の個々の組合せ剤構成成分は、治療のクールの間異なる時間、または分割もしくは単一組合せ剤の形で同時に投与することができる。さらに、投与の用語は、上記の構成成分にインビボで変換される組合せ剤構成成分をプロドラッグとして使用することを包含する。したがって、本発明は、同時的または交互処置のそれらの投与方式のすべてを包含するものと理解すべきであり、用語“投与する”はそうのように解釈すべきである。

40

50

【 0 0 4 0 】

「本発明の組合せ剤」に使用される組合せ剤構成成分の各々の有効な投与量は、使用される特定の化合物または医薬組成物、投与様式、処置の状況、処置状況の重度に応じて変化することができる。したがって、「本発明の組合せ剤」の投与方式は、投与の経路および患者の腎機能と肝機能を含む様々な要因に応じて選択される。通常の医師、臨床医、獣医であれば、病状の進行を防止し、阻止し、抑止するために必要な単一活性成分の量を容易に決定し処方することができる。活性成分の濃度を毒性なく効果を生む範囲内にする上で、その精度を最適化するには、目標部位で利用可能となる活性成分の動力学に基づく投与方式が必要である。これは、活性成分の分布、平衡、および排泄を考慮することを含む。

10

【 0 0 4 1 】

「本発明の組合せ剤」は腫瘍の成長を抑制する。好ましい本発明の一実施形態において、「本発明の組合せ剤」で処置すべき疾患は固体腫瘍疾患であり、脳腫瘍が好ましく、神経膠芽細胞腫、特に再発性神経膠芽細胞腫がさらに好ましい。

【 0 0 4 2 】

本発明によれば、好ましい組合せ剤構成成分は (a) テモゾロミドもしくはロムスチン、および (b) 式 I の化合物である。

【 0 0 4 3 】

式 I の好ましい化合物は、PTK787である。PTK787はその琥珀酸塩の形で使用されるのがさらに好ましい。

20

【 0 0 4 4 】

「本発明の組合せ剤」に使用されている組合せ剤の構成成分が、単一薬剤として市販されている形で使用される場合、それらの投与量および投与のモードは、特に指示のないかぎり、それぞれの市販されている薬剤の能書に提供される情報によることができる。

【 0 0 4 5 】

式 I の化合物、特に PTK787 の投与量は、温血動物が成人のヒトであれば、約 250 ~ 2000 mg / 日が好ましく、約 500 ~ 1500 mg / 日がさらに好ましく、750 ~ 1250 mg / 日、たとえば 1000 mg / 日が最も好ましい。

【 0 0 4 6 】

テモゾロミドは、28日のサイクル当たり連続して5日のサイクルで、1回の投与量が50 ~ 300 mg / m² / 日であることが好ましく、200 mg / m² / 日が最も好ましい。既に化学療法を受けている患者には、処置は一般に150 mg / m² / 日から開始する。

30

【 0 0 4 7 】

ロムスチンは、6週間おきに1回、60 ~ 180 mg / m² の単一投与量投与することが好ましく、130 mg / m² の投与量が好ましい。

【 0 0 4 8 】

「本発明の組合せ剤」は組み合わせた製剤または医薬組成物とすることができる。

【 0 0 4 9 】

本発明は、腫瘍疾患を有する温血動物を処置する方法に関し、腫瘍疾患に対して合わせて治療効果のある量で動物に「本発明の組合せ剤」を投与することを含み、組合せ剤の構成成分はそれらの医薬上許容される塩の形で存在することができる。さらに、処置は外科治療または放射線治療を含むことができる。

40

【 0 0 5 0 】

さらにまた、本発明は、腫瘍疾患、特に固体腫瘍疾患を有する温血動物における転移の形成を抑制する方法も提供し、前記腫瘍疾患に対して合わせて治療上効果のある量で患者に「本発明の組合せ剤」を投与することを含み、化合物はそれらの医薬上許容される塩の形で存在することもできる。

【 0 0 5 1 】

さらに、本発明は、腫瘍疾患の処置、および腫瘍疾患の処置のための薬剤の製剤に「本

50

発明の組合せ剤」を使用することに関する。

【 0 0 5 2 】

さらに、本発明は、腫瘍疾患の処置用薬剤を製剤化するための血管沈静化合物と共に、本明細書で上述したアルキル化剤、好ましくはテモゾロミド、またはロムスチンを使用することに関する。

【 0 0 5 3 】

さらに、本発明は、活性成分として「本発明の組合せ剤」を含む市販用パッケージを、腫瘍疾患の処置におけるその同時的、個別的、または逐次的な使用の使用説明書と共に提供する。

【 実施例 1 】

【 0 0 5 4 】

組織学的に確認された再発性神経膠芽細胞腫を有する患者に、PTK787を毎日1000mg連続して投与するのに加えて、28日ごとに5日間連続して1日当たり50mg/m²のテモゾロミド投与したとき、処置の第3サイクルの間に疾患の安定化が観察された。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/495 A61K31/4188 A61K31/17 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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 practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MA JIANGUO ET AL: "Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470" CANCER RESEARCH, vol. 61, no. 14, 15 July 2001 (2001-07-15), pages 5491-5498, XP002258075 ISSN: 0008-5472 abstract page 5497, left-hand column, paragraph 2 -page 5498, left-hand column, paragraph 1 --- -/--</p>	1,2,5-8, 12,13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06848

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BROWDER T ET AL: "ANTIANGIOGENIC SCHEDULING OF CHEMOTHERAPY IMPROVES EFFICACY AGAINST EXPERIMENTAL DRUG-RESISTANT CANCER" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 60, no. 7, 1 April 2000 (2000-04-01), pages 1878-1886, XP001026181 ISSN: 0008-5472 abstract ----	1,5-8, 12,13
X	NEWTON H B: "NOVEL CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF BRAIN CANCER" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 9, no. 12, 2000, pages 2815-2829, XP001058143 ISSN: 1354-3784 page 2819, left-hand column, paragraph 2 ----	1,2,5-9, 12,13
X	MEHTA M ET AL: "Brain tumor committee" INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, PERGAMON PRESS, US, vol. 51, no. 3, 2001, pages 11-18, XP002197215 ISSN: 0360-3016 page 13, right-hand column, paragraphs 4,5 page 15, left-hand column, paragraph 3 page 16, left-hand column, paragraph 5 ----	1,2,5-9, 12,13
Y	US 6 258 812 B1 (TRAXLER PETER ET AL) 10 July 2001 (2001-07-10) column 2, line 5 column 10, line 62 -column 11, line 22 ----	1-13
Y	ROSEN L S: "Angiogenesis inhibition in solid tumors." CANCER JOURNAL (SUDBURY, MASS.) UNITED STATES 2001 NOV-DEC, vol. 7 Suppl 3, November 2001 (2001-11), pages S120-S128, XP009019149 ISSN: 1528-9117 abstract page 126, left-hand column, line 3-23 ----- -/-	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KATO TETSURO ET AL: "Enhanced suppression to tumor growth by combination of angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl)fumagillol (TNP-470) and cytotoxic agents in mice" CANCER RESEARCH, vol. 54, no. 19, 1994, pages 5143-5147, XP001155647 ISSN: 0008-5472 abstract	1-13
Y	TEICHER B A ET AL: "COMPARISON OF SEVERAL ANTIANGIOGENIC REGIMENS ALONE AND WITH CYTOTOXIC THERAPIES IN THE LEWIS LUNG CARCINOMA" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 38, no. 2, 1996, pages 169-177, XP000973352 ISSN: 0344-5704 abstract	1-13
Y	BOCCI G ET AL: "Antitumor activity of SU5416 in association with gemcitabine in vitro and in mice bearing MIA PaCa-2 human pancreas adenocarcinoma" PANCREAS, vol. 21, no. 4, November 2000 (2000-11), page 432 XP009019148 The Joint Meeting of the American Pancreatic Association and International Association of Pancreatol; Chicago, Illinois, USA; November 01-05, 2000 ISSN: 0885-3177 the whole document	1-13
X,P	WO 02 090346 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS A) 14 November 2002 (2002-11-14) page 20 -page 21, paragraph 1	1,3,5-8, 10-13
X,P	WO 03 031440 A (SCHERING CORP ;PHARMA COPEIA INC (US)) 17 April 2003 (2003-04-17) page 59 -page 60 claims 47-50	1,3,5-8, 10-13
X,P	WO 02 076926 A (SCHERING CORP ;PHARMA COPEIA INC (US)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 22, line 30 -page 24, line 5 claims 26-38	1-13
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	<p>LIN BORIS ET AL: "The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment" CANCER RESEARCH, vol. 62, no. 17, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 5019-5026, XP002258076 ISSN: 0008-5472 the whole document -----</p>	1-13

International Application No. PCT/EP 03 06848

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claim 1 relates to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely vasculostatic compound.

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds defined in claims 3-4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/06848

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/06848

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6258812	B1	10-07-2001	AU 731852 B2	05-04-2001
			AU 6621898 A	08-09-1998
			BR 9807685 A	21-03-2000
			CN 1251097 T	19-04-2000
			CZ 9902853 A3	17-11-1999
			WO 9835958 A1	20-08-1998
			EP 0970070 A1	12-01-2000
			HU 0001046 A2	28-04-2001
			JP 2001508800 T	03-07-2001
			NO 993888 A	11-10-1999
			NZ 337064 A	27-04-2001
			PL 335113 A1	10-04-2000
			SK 109699 A3	13-03-2000
			TR 9901953 T2	21-10-1999
			US 2003191129 A1	09-10-2003
			US 2002091261 A1	11-07-2002
			ZA 9801155 A	13-08-1998
WO 02090346	A	14-11-2002	WO 02090346 A1	14-11-2002
WO 03031440	A	17-04-2003	WO 03031440 A1	17-04-2003
WO 02076926	A	03-10-2002	WO 02076926 A1	03-10-2002
			US 2003097004 A1	22-05-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
// C 0 7 D 401/06	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 401/06	

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI,NO
,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 マーガレット・ハン・ドゥーガン

アメリカ合衆国 1 1 3 7 7 ニューヨーク州ウッドサイド、6 4 ストリート 4 4 - 4 2 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC28 DD12 EE01
4C084 AA20 MA02 NA05 ZA442 ZB212 ZB261 ZB271 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC41 CB05 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05 ZA44
ZB21 ZB26 ZB27 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA26 KA01 MA02 MA04 NA05 ZA44 ZB21 ZB26
ZB27 ZC75