

(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2019-511547

(P2019-511547A)

(43) 公表日 平成31年4月25日(2019.4.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 2 0 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-554061 (P2018-554061)	(71) 出願人 503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ハ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 1 7 3
(86) (22) 出願日 平成29年4月10日 (2017.4.10)	(74) 代理人 100094569 弁理士 田中 伸一郎
(85) 翻訳文提出日 平成30年10月12日 (2018.10.12)	(74) 代理人 100088694 弁理士 弟子丸 健
(86) 国際出願番号 PCT/EP2017/058552	(74) 代理人 100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(87) 国際公開番号 W02017/178428	(74) 代理人 100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 国際公開日 平成29年10月19日 (2017.10.19)	
(31) 優先権主張番号 62/321, 983	
(32) 優先日 平成28年4月13日 (2016.4.13)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸癌を治療するためのニンテダニブ、トリフルリジンおよびチピラシルの医薬組合せ

(57) 【要約】

本発明は、細胞増殖を伴う疾患、特に転移性結腸直腸癌の治療に有用であり得る医薬組合せであって、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその薬学的に許容される塩と、2' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とを含み、2' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とのモル比が、1 : 0 . 5 である、医薬組合せに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

成分：

(i) 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその薬学的に許容される塩と、

(i i) 2 ' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、

(i i i) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩と

を含む医薬組合せであって、

成分 (i i) 2 ' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、成分 (i i i) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とのモル比が、1 : 0 . 5 である、医薬組合せ。

【請求項 2】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンの薬学的に許容される塩が、そのモノエタンスルホン酸塩形態である、請求項 1 に記載の医薬組合せ。

【請求項 3】

化合物 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの薬学的に許容される塩が、塩酸塩形態である、請求項 1 に記載の医薬組合せ。

【請求項 4】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンのモノエタンスルホン酸塩形態、および化合物 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの塩酸塩形態を含む、請求項 1 に記載の医薬組合せ。

【請求項 5】

成分 (i i) および (i i i) が、両方の成分の同時使用のための混合物を形成する、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 6】

成分 (i) および請求項 5 に記載の混合物が、同時使用、個別使用、または逐次使用のためのものである、請求項 5 に記載の医薬組合せ。

【請求項 7】

放射線療法との併用治療にさらに適合する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 8】

結腸直腸癌の治療における使用のための、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 9】

転移性結腸直腸癌の治療における使用のための、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 10】

フルオロピリミジン、オキサリプラチン、およびイリノテカンベースの化学療法、抗 V E G F 剤、ならびに抗 E G F R 剤を含む利用可能な療法で以前に治療されている、転移性結腸直腸癌 (C R C) の治療における使用のための、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の成分 (i) を、遊離塩基 2 0 0 m g の量で 1 日 2 回投与することを意図する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の成分 (i) を、遊離塩基 1 5 0 m g の量で 1 日 2 回投与することを意図する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の成分 (i) を、遊離塩基 1 0 0 m g の量で 1 日 2 回投与することを意図する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の成分 (i i) を、2 8 日の治療サイクルの 1 日目 ~ 5 日目および 8 ~ 1 2 日目に 1 日 2 回、1 m² 当たり 3 5 m g の遊離塩基の量で投与することを意図し、請求項 1 に記載の成分 (i i i) を、請求項 1 に記載のモル比に従って、成分 (i i) と同時に投与することを意図する、請求項 1 から 1 2 までのいずれか 1 項に記載の医薬組合せ。

10

【請求項 1 5】

結腸直腸癌の治療における併用のための、化合物：

(i v) 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその薬学的に許容される塩と、

20

(v) 2 ' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、

(v i) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩と

であって、化合物 (v) 2 ' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 (i v) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とのモル比が、1 : 0 . 5 である、前記化合物。

【請求項 1 6】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンの薬学的に許容される塩が、そのモノエタンスルホン酸塩形態である、請求項 1 4 に記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

化合物 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの薬学的に許容される塩が、塩酸塩形態である、請求項 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

化合物 (v) および (v i) が、両方の化合物の同時使用のための混合物を形成する、請求項 1 4 から 1 6 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 9】

化合物 (i v) および請求項 1 7 に記載の混合物が、同時使用、個別使用、または逐次使用のためのものである、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

放射線療法との併用治療における使用のための、請求項 1 4 から 1 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

転移性結腸直腸癌の治療における使用のための、請求項 1 4 から 1 9 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

50

フルオロピリミジン、オキサリプラチン、およびイリノテカンベースの化学療法、抗VEGF剤、ならびに抗EGFR剤を含む利用可能な療法で以前に治療されているか、またはその候補とは考えられていなかった、転移性結腸直腸癌(CRC)の治療における使用のための、請求項14から20までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

請求項14に記載の化合物(iv)を、遊離塩基200mgの量で1日2回投与することを意図する、請求項14から21までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

請求項14に記載の化合物(iv)を、遊離塩基150mgの量で1日2回投与することを意図する、請求項14から22までのいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項25】

請求項14に記載の化合物(iv)を、遊離塩基150mgの量で1日2回投与することを意図する、請求項14から22までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

請求項14に記載の化合物(v)を、28日の治療サイクルの1日目～5日目および8～12日目に1日2回、1m²当たり35mgの遊離塩基の量で投与することを意図し、請求項1に記載の化合物(vi)を、請求項14に記載のモル比に従って、化合物(v)と同時に投与することを意図する、請求項14から22までのいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項27】

転移性結腸直腸癌の方法であって、必要とする患者に、
化合物(viii)：3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその薬学的に許容される塩を、
化合物(ix)：2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジンまたはその薬学的に許容される塩、および
化合物(x)：5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩
と組み合わせて投与することを含み、化合物(ix)と化合物(x)とのモル比が1:0.5である、前記方法。

30

【請求項28】

転移性結腸直腸癌を治療する方法であって、それを必要とする患者に、化合物(viii)、化合物(iv)および化合物(x)から本質的になる医薬組合せを投与することを含み、化合物(ix)と化合物(x)とのモル比が1:0.5である、方法。

【請求項29】

転移性結腸直腸癌を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、化合物(viii)、化合物(iv)および化合物(x)からなる医薬組合せを投与することを含み、化合物(ix)と化合物(x)とのモル比が1:0.5である、前記方法。

40

【請求項30】

転移性結腸直腸癌を治療する方法であって、
- 結腸直腸癌の治療を必要とする患者を特定することと、
- 化合物(viii)、化合物(iv)および化合物(x)を含む併用療法で患者を治療することと
を含み、化合物(ix)と化合物(x)とのモル比が1:0.5である、前記方法。

【請求項31】

患者が標準療法に対して難治性または不耐性であった、請求項24から28までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

結腸直腸癌が転移性である、請求項24から29までのいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 3 3】

結腸直腸癌が転移性であり、患者が、フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、抗血管新生阻害剤および抗EGFR抗体（野生型RASの場合）からなる群から選択される標準療法に対して難治性または不耐性であった、請求項 2 4 から 3 0 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞増殖を伴う疾患、より具体的には結腸直腸癌の治療に有用であり得る医薬組合せに関する。本発明はまた、有効量の特定の活性化化合物の同時投与、個別投与もしくは逐次投与、ならびに/または相加効果および/もしくは相乗効果をもたらす割合での放射線療法との併用治療を含む、高いアンメットメディカルニーズを有する疾患の治療方法、ならびに対応する医薬組合せ調製物の製造のためのこれらの特定の化合物および/または放射線療法の併用に関する。

10

【0002】

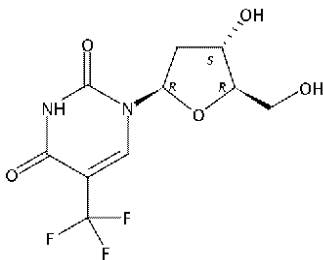
本発明は、より具体的には、化合物ニンテダニブ、すなわち、3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン(化合物A)またはその薬学的に許容される塩と、化合物の混合物(化合物混合物B)またはその薬学的に許容される塩とを含み、放射線療法と組み合わせてもよい、医薬組合せに関する。

20

化合物混合物Bは、2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジン、TFT(CAS 733030-01-8)としても知られているトリフルリジン

【0003】

【化1】



30

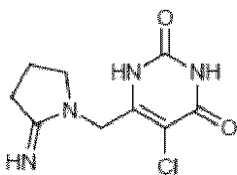
【0004】

と、

チピラシル、すなわち、5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(CAS 183204-74-2)；

【0005】

【化2】



40

との、モル比 1 : 0.5 の混合物である。

【背景技術】

【0006】

化合物 3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン(化合物A)は、特に腫瘍学的疾患、免疫学的成分

50

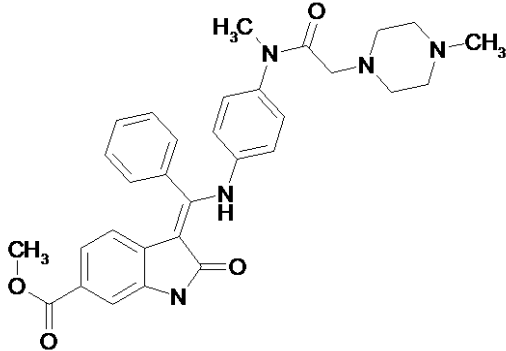
を含む免疫学的疾患もしくは病理学的状態、または線維性疾患の治療のための価値ある薬理学的特性を有する革新的化合物である。

この化合物の化学構造は、式 A として以下に示す。

【 0 0 0 7 】

【 化 3 】

式 A



10

【 0 0 0 8 】

この化合物の塩基形態は WO 0 1 / 2 7 0 8 1 に記載されており、モノエタンスルホン酸塩形態は WO 2 0 0 4 / 0 1 3 0 9 9 に記載されており、種々のさらなる塩形態が WO 2 0 0 7 / 1 4 1 2 8 3 に示されている。免疫学的成分を含む免疫学的疾患または病理学的状態の治療のためのこの分子の使用は、WO 2 0 0 4 / 0 1 7 9 4 8 に記載されており、腫瘍学的疾患の治療のための使用は、WO 2 0 0 4 / 0 9 6 2 2 4 に記載されており、線維性疾患の治療のための使用は、WO 2 0 0 6 / 0 6 7 1 6 5 に記載されている。

20

【 0 0 0 9 】

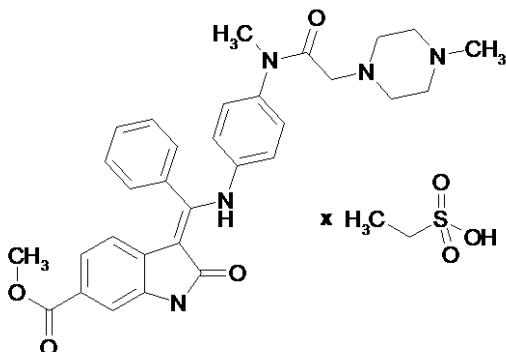
この化合物のモノエタンスルホン酸塩形態は、この塩形態が薬剤としての開発に特に好適である特性を示す。3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノン - モノエタンスルホン酸塩の化学構造は、式 A 1 として以下に示す。

30

【 0 0 1 0 】

【 化 4 】

式 A1



40

【 0 0 1 1 】

前臨床試験では、この化合物は、腫瘍新生血管形成を阻害するメカニズムを介して腫瘍増殖を抑制する、血管内皮増殖因子受容体 (V E G F R)、血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) および線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) の非常に強力な、経口投与可

50

能な阻害剤であることを示している。この化合物は、内皮細胞もしくは平滑筋細胞および周皮細胞におけるシグナル伝達を阻害し、腫瘍血管密度を低下させることを、さらに示している。

【0012】

さらに、この化合物は、現在までに耐性良好な用量で試験したすべてのモデルにおいてインビボ抗腫瘍効果を示す。以下の表は、異種移植モデルおよび同系ラット腫瘍モデルにおけるインビボ抗腫瘍効果試験の結果を示す。

【0013】

【表1】

癌	モデル	有効性
大腸	HT-29 HT-29 大きい腫瘍	T/C 16% @ 100mg/kg/d 腫瘍体積の減少
膠芽腫	GS-9L 同系移植ラット	T/C 32% @ 50mg/kg/d
頭頸部	FaDu	T/C 11% @ 100mg/kg/d
肺(非小細胞)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54% @ 25mg/kg/d T/C 24% @ 50mg/kg/d
卵巣	SKOV3	T/C 19% @ 50mg/kg/d
前立腺(ホルモン依存性)	PAC-120	T/C 34% @ 100mg/kg/d
腎臓	Caki-1	T/C 13% @ 100mg/kg/d
膵臓(トランスジェニックマウス)	Rip-Tag	腫瘍形成妨害

T/Cは対照の腫瘍サイズの減少を%で表す

【0014】

したがって、この化合物は、血管新生または細胞の増殖が関与する疾患の治療に好適である。この化合物は、特発性肺線維症に対して、例えば米国、日本、EUで承認を受けている欧州では、非小細胞肺癌/癌腫(NSCLC)に対する承認も受けている。LUME-Colon1試験と呼ばれる世界的規模の第III相試験では、標準療法に対して難治性であるmCRC患者において、ニンテダニブ単独療法とプラセボとの比較が行われている(NCT02149108)。

【0015】

化合物混合物Bは、TFE、すなわち2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジン(トリフルリジンとしても知られている)と、チピラシル、すなわち5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(CAS183204-74-2)との、モル比1:0.5の混合物である。

【0016】

10

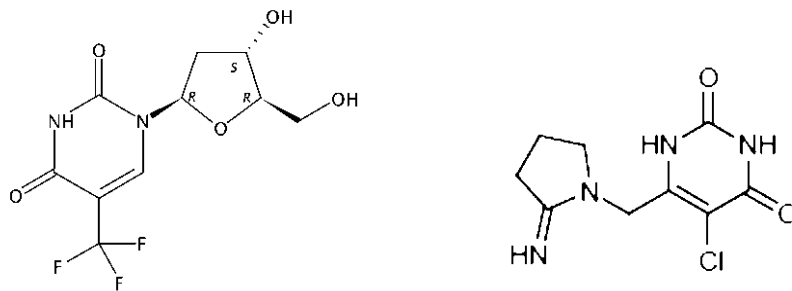
20

30

40

【化5】

式B



10

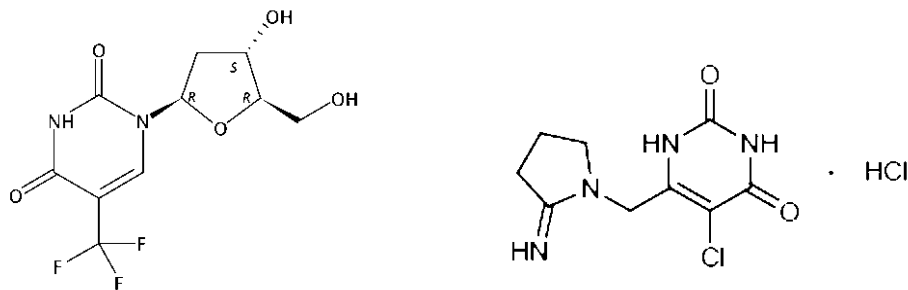
【0017】

より具体的には、化合物混合物B1は、TFTとチピラシル塩酸塩（すなわち、5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン-塩酸塩）との、比1:0.5の混合物である。

【0018】

【化6】

式B1



20

30

Future Oncol. (2016) 12(2), 153-163およびExpert Review of Clinical Pharmacology (2016), Vol. 9, No. 3, 355-365を参照のこと。

【0019】

化合物混合物B（より正確には、化合物混合物B1）は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、およびイリノテカンベースの化学療法、抗VEGF生物学的製剤、ならびにRAS野生型の場合、抗EGFRモノクローナル抗体で以前に治療を受けている、転移性結腸直腸癌患者の治療のために、商標名Lonsurf（登録商標）（Taiho Pharmaceutical Co., Ltd）およびlabコードTAS-102で、米国で承認されている。

40

【0020】

この承認は、多施設、二重盲検、プラセボ対照第III相試験（TPU-TAS-102-301）における全生存期間（OS）の改善の実証に基づくものであった。以前治療を受けている転移性結腸直腸癌患者計800人を、トリフルリジン/チピラシル（N=534）プラスベストサポータティブケア（BSC）または対応プラセボ（N=266）プラスBSCを受けるように、ランダムに（2:1）割り当てた。主な適格基準には、過去4週間においてECOG 0~1であること、脳転移のないこと、排液が必要な腹水のないこと、が含まれていた。患者に、トリフルリジン/チピラシル（トリフルリジン成分に基づく）、または対応プラセボ35mg/m²を、疾患の進行または許容されない毒性にいたるまで、各28日間サイクルの1日目~5日目および8~12日目に1日2回、経口投

50

与した。

【0021】

統計的に有意なOSの改善が実証された[層別ログランク検定、HR 0.68(95%CI: 0.58, 0.81)、 $p < 0.001$]。トリフルリジン/チピラシルおよびプラセボ群では、中央値OSはそれぞれ7.1および5.3か月であった。PFSは、ランダムに割り当てられてトリフルリジン/チピラシルを投与された患者においても改善した[層別ログランク検定、HR 0.47(95%CI: 0.40, 0.55)、 $p < 0.001$]。

トリフルリジン/チピラシルの推奨用量およびスケジュールは、 35 mg/m^2 (トリフルリジン成分に基づく)を、疾患の進行または許容できない毒性にいたるまで、各28日サイクルの1日目~5日目および8~12日目に1日2回、朝食後および夕食後1時間以内に、経口投与することである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明の一実施形態は、成分

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその薬学的に許容される塩と、

(ii) 2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、

(iii) 5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩と

を含む医薬組合せであって、

成分(ii) 2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、成分(iii) 5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩とのモル比が、1:0.5である、医薬組合せである。

【0023】

本発明のさらなる好ましい実施形態は、化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンの薬学的に許容される塩が、そのモノエタンスルホン酸塩形態である、先行する段落の医薬組合せである。

本発明のさらなる好ましい実施形態は、化合物5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの薬学的に許容される塩が、塩酸塩形態である、先行する段落のいずれか1つの医薬組合せである。

【0024】

好ましいのは、成分(ii)および(iii)が、両方の成分の同時使用のための混合物を形成する、先行する段落のいずれか1つに記載の医薬組合せである。なおより好ましいのは、成分(i)および本段落の混合物が逐次使用のためのものである、先行する段落のいずれか1つに記載の医薬組合せである。

本発明のさらなる好ましい実施形態は、放射線療法との併用治療にさらに適合する、先行する段落のいずれか1つの医薬組合せである。

好ましいのは結腸直腸癌、より好ましいのは転移性結腸直腸癌、なおより好ましいのは標準療法に対して難治性または不耐性である転移性結腸直腸癌の治療における使用のための、先行する段落のいずれか1つに記載の医薬組合せである。標準療法は、好ましくは、フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、抗血管新生阻害剤および抗EGFR抗体(野生型RASの場合)からなる群から選択される。

本発明のさらなる好ましい実施形態は、成分(i)を、遊離塩基100mgの量で1日

10

20

30

40

50

2回、より好ましいのは遊離塩基150mgの量で1日2回、最も好ましいのは遊離塩基200mgの量で1日2回投与することを意図する、先行する段落のいずれか1つの医薬組合せである。

【0025】

本発明の最も好ましい実施形態は、成分(i i)を、28日の治療サイクルの1日目～5日目および8～12日目に1日2回、1m²当たり35mgの遊離塩基の量で投与することを意図し、成分(i i i)を、(i i) : (i i i)のモル比1 : 0.5に従って、成分(i i)と同時に投与することを意図する、前パラグラフのいずれか1つの医薬組合せである。成分(i i)および(i i i)が、両方の成分の同時使用のための混合物を形成することが非常に好ましい。さらにより好ましいのは、成分(i)および本段落の混合物が逐次使用のためのものである医薬組合せである。

10

【0026】

本発明のさらなる実施形態は、結腸直腸癌の治療における併用のための、化合物(i v) 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその薬学的に許容される塩と、(v) 2' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、(v i) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とであって、化合物(v) 2' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ウリジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物(i v) 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル)メチル]ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩とのモル比が、1 : 0.5である、化合物である。

20

【0027】

本発明のさらなる実施形態は、転移性結腸直腸癌を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、化合物(v i i i) : 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその薬学的に許容される塩を、化合物(i x) : 2' - デオキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ウリジンまたはその薬学的に許容される塩、および化合物(x) : 5 - クロロ - 6 - [(2 - イミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与することを含み、化合物(i x)と化合物(x)とのモル比が1 : 0.5である、方法である。

30

【0028】

本発明のさらなる実施形態は、転移性結腸直腸癌を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、化合物(v i i i)、化合物(i x)および化合物(x)から本質的になる医薬組合せを投与することを含み、化合物(i x)と化合物(x)とのモル比が1 : 0.5である、方法である。

40

本発明のさらなる実施形態は、転移性結腸直腸癌を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、化合物(v i i i)、化合物(i v)および化合物(x)からなる医薬組合せを投与することを含み、化合物(i x)と化合物(x)とのモル比が1 : 0.5である、方法である。

本発明のさらなる実施形態は、転移性結腸直腸癌を治療するための方法であって、
 - 結腸直腸癌の治療を必要とする患者を特定することと、
 - 化合物(v i i i)、化合物(i v)および化合物(x)を含む併用療法で患者を治

50

療することと

を含み、化合物 (i x) と化合物 (x) とのモル比が 1 : 0 . 5 である、方法である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 9 】

【図 1】第 1 相試験における、全患者の現在の臨床経過を示す図である。青色、赤色および緑色のバーは、200mg、150mg および 100mg のニンテダニブの投与を表す。PD は進行を意味し、PR は部分奏効を意味し、SD は安定を意味し、DILI は肝酵素上昇を意味し、+ は死を意味する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 0 】

既に上述のように、本発明は、有効量の化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および有効量の化合物混合物 B またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組合せに関する。

本明細書で定義する本発明の組合せ治療は、前記治療の個々の成分の同時投与、逐次投与または個別投与によって達成され得る。本明細書で定義する組合せ治療は、単独療法として適用されてもよく、または本発明の組合せ治療に加えて外科手術または放射線療法、または追加の化学療法剤または標的剤を伴ってもよい。外科手術は、本明細書に記載の組合せ治療の投与前、投与中または投与後の部分的または完全な腫瘍切除の段階を含んでいてもよい。

本発明の別の態様によれば、本発明の治療方法の効果は、単独で使用する前記治療の各成分、すなわち、単独で使われる化合物および電離放射線それぞれの効果を足したものと、少なくとも同等であると予想される。

本発明の別の態様によれば、本発明の治療方法の効果は、単独で使われる前記治療の各成分、すなわち、単独で使われる化合物および電離放射線それぞれの効果を足したもののよりも大きいと予想される。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の態様によれば、本発明の治療方法の効果は、相乗効果であると予想される。組合せ治療は、その効果が、例えば、反応の程度、反応の持続時間、反応速度、安定化速度、安定化の持続時間、疾患の進行までの時間、無増悪生存期間または全生存期間によって測定され、組合せ治療の成分のある成分または他の成分を、従来の用量で投与することで達成可能な効果よりも治療的に優れている場合に、相乗効果をもたらすものとして定義される。例えば、組合せ治療の効果は、その効果が、ある成分単独で達成可能な効果よりも治療上優れている場合、相乗的である。さらに、組合せ治療の効果は、ある成分単独では反応しない（または反応が不十分な）患者群において有益な効果が得られる場合、相乗的である。さらに、組合せ治療の効果は、成分の 1 つがその従来の用量で投与され、他の成分が用量を減量して投与され、その治療の効果が、例えば、反応の程度、反応の持続時間、反応速度、安定化速度、安定化の持続時間、疾患の進行までの時間、無増悪生存期間または全生存期間によって測定され、組合せ治療の成分を従来の用量で投与することで達成可能な効果と同等である場合に、相乗効果をもたらすものとして定義される。

【 0 0 3 2 】

特に、反応の程度、反応の持続時間、反応速度、安定化速度、安定化の持続時間、疾患の進行までの時間、無増悪生存期間または全生存期間のうちの 1 つまたは複数を損なうことなく、特に、反応の持続時間を損なうことなく、各成分の従来の用量を使用する場合に生じる副作用よりも副作用が少なく、および / またはより面倒な副作用を伴わずに、成分のうちの 1 つの従来の用量を減らすことができる場合、相乗効果が存在するとみなされる。

【 0 0 3 3 】

本発明の利点は、以下のメカニズムのうちの 1 つまたは複数を含むこの医薬組合せで治療した癌患者のための臨床的利益の改善の可能性である：

2 つの異なる抗癌原理および標的構造の組合せによって媒介される相加的または相乗的

10

20

30

40

50

抗腫瘍効果：化合物 A 1 は、腫瘍脈管構造（内皮細胞、周皮細胞および平滑筋細胞）を標的にして腫瘍（再）増殖および転移性拡散を抑制する；化合物混合物 B 1 は、デノボ DNA 合成経路と相互作用する細胞傷害性混合物である。正常細胞とは異なり、癌細胞は遺伝的に不安定であり、不正確に複製される。腫瘍が進行するにつれて、この遺伝的不安定性により、異なる生物学的特徴を有する腫瘍細胞の亜集団がもたらされる。化合物混合物 B 1 のような抗腫瘍治療は、腫瘍組織の大半を終結させることもできるが、最終的に、若干の細胞クローンは難治性になる。治療感受性細胞が死滅した後、耐性細胞が再び急速に分裂して、治療に本来的に耐性である腫瘍を回復させることができる。したがって、化合物 A 1 および化合物混合物 B 1 の記載された組合せを用いて、癌の増殖および拡散を促進する異なる原理を同時に標的化することによって、一次腫瘍耐性および二次腫瘍耐性ならびに腫瘍逃避のリスクを低下させる。このようなアプローチの妥当性は、種々の固形および血液系ヒト悪性腫瘍における組合せおよび集学的治療において立証されているが、本発明の組合せ目的、すなわち化合物 A 1 および化合物混合物 B 1 の組合せについては立証されていない。本発明に関して重要な点は、化合物 A 1 が、悪性細胞と比較して、自然突然変異および耐性発生が起こりにくい、腫瘍脈管構造の遺伝的に安定な細胞に主に作用するという事実であり得るさらに、化合物混合物 B 1 の 1 つの成分であるチピラシル H C 1 は、チミジンホスホリラーゼ（TP、チミジン：ホスフェートデオキシ - D - リボシルトランスフェラーゼ（*thymidine phosphatase*））を阻害することによって、TP による T F T の分解を減少させることにより T F T の半減期を改善する機能を有するとともに、抗血管新生特性も有する。TP は、血小板由来内皮細胞増殖因子（PD - E C G F）と同一であり、内皮細胞遊走および血管新生を含むメカニズムによってインビボで増殖を促進することができる。TP はまた、低酸素誘導アポトーシスから細胞を保護する、*Future Oncol.* (2016) 12(2), 153-163 および *Expert Review of Clinical Pharmacology* (2016), *Vol.* 9, No. 3, 355-365 pages 156-157 および 357 を、それぞれ参照のこと。

第 I / I I 相試験の結果

化合物 A 1 と化合物混合物 B 1 との組合せの有効性および安全性を評価するための第 I / I I 相試験を開始した。

【0034】

方法：主な適格基準は、フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、抗血管新生阻害剤および抗 E G F R 抗体（野生型 R A S の場合）に対して難治性または不耐性であり、以前レゴラフェニブおよび化合物混合物 B 1 治療を受けていない、少なくとも 1 つの測定可能な病変を有し E C O G パフォーマンスステータスは 0 または 1 である、転移性結腸直腸癌患者であった。第 I 相部分は、化合物混合物 B 1 は固定用量（4 週ごとに 1 ~ 5 日目および 8 ~ 12 日目における 1 日 2 回の T F T の量に基づく $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）で、化合物 A 1（レベル 1 で毎日 1 日 2 回の 150 mg 、レベル 2 で毎日 1 日 2 回の 200 mg ）の「3 + 3」コホートベースの用量漸増デザインにおいて推奨される第 I I 相用量（R P 2 D）を決定するために設計した。

（1 サイクルは 28 日間で、化合物 A 1（ 150 mg または 200 mg ）を、1 日 2 回経口投与し、化合物混合物 B 1（ mg / m^2 ）を、1 日 2 回、1 ~ 5 日目および 8 ~ 12 日目に経口投与し、2 週間休止する。）

【0035】

第 I I 相部分の主要エンドポイントは、R P 2 D で組合せ投与を受けた患者の、16 週間における治験担当者が評価した無増悪生存期間（P F S）率であった。一段階二項分布デザインを用いて、この試験では、54 人の患者を要し、治験担当者が評価した 16 週間の無増悪生存期間（P F S）率は、有望とみなされる 40% と許容できないとみなされる 25%（アルファ = 0.1、ベータ = 0.2）であった。副次エンドポイントには、全生存期間（O S）、P F S、客観的奏効率、疾患制御率、安全性、薬物動態パラメーターが含まれていた。第 I I 相部分への登録は、2016 年 1 月に始まった。臨床試験情報：U M I N 0 0 0 0 1 7 1 1 4。

10

20

30

40

50

【0036】

主な選択基準：

- 1) 文書での同意がある
- 2) 20歳以上である
- 3) 組織診または細胞診で結腸または直腸の腺癌（虫垂癌を除く）であることが確認され、K R A S 検査を実施した。
- 4) 以前の化学療法は、疾患進行または有害事象によって中止した。
- 5) レゴラフェニブによる前治療はない。
- 6) E C O G パフォーマンスステータスは0または1
- 7) 適切な経口摂取 10
- 8) R E C I S T による測定可能な疾患である
- 9) 登録前の14日以内に適切な臓器機能を有する。
 - a. ヘモグロビン 9.0 g / d
 - b. 好中球数： 1,500 / mm³
 - c. 血小板数： 100,000 / mm³
 - d. 肝転移がない場合、A S T / A L T U L N x 1.5およびT - B i l U N L
肝転移がある場合、A S T / A L T U L N x 2.5およびT - B i l U N L
 - e. 血清クレアチニン： 1.5 mg / d L
- 10) 妊娠力がある女性は、登録前の7日間以内の妊娠検査で陰性でなければならない。
治験薬の投与から6か月後までの間、効果的な避妊法を使用する意思がある患者。 20
- 11) 患者はプロトコルに従う意思能力がある。

【0037】

主な除外基準：

- 1) 以下の重篤な合併症を有する。
 - a. 同時活動性の癌
 - b. C N S 転移
 - c. コントロールできない感染症
 - d. コントロールできない胸水、腹水、または心嚢液
 - e. 腸閉塞、間質性肺炎、腎不全、肝不全または脳血管障害
 - f. コントロールされていない糖尿病 30
 - g. コントロールされていない高血圧
 - h. 登録前の6か月以内の心筋梗塞、重度狭心症またはNew York Heart Association Class IIIまたはIV
 - i. 胃腸出血
 - j. H B s 抗原、H C V 抗体またはH I V 抗体が陽性
 - k. 免疫抑制療法が必要
 - l. コントロールされていない精神病または精神的症状発現
- 2) 以下の治療を受けている
 - a) 登録前の4週間以内の主要な手術療法。
 - b) 登録前の3週間以内の化学療法。 40
 - c) 登録前の4週間以内に広範囲の放射線療法、または登録前の2週間以内に限定的な範囲の放射線療法。
 - d) 登録前の4週間以内の他の治験薬。
- 3) T A S - 1 0 2 またはニンテダニブによる前治療
- 4) 前治療による有害事象がC T C A E Grade 2以上であり、回復していない
- 5) 登録前の14日以内に輸血またはG - C S F
- 6) 登録前の7日以内の重篤な腎機能障害、または尿蛋白2+以上。
- 7) 1年以内の血栓塞栓事象または重篤な肺愁訴
- 8) 未治癒の創傷または外傷性骨折
- 9) 出血傾向または抗血栓薬投与 50

10) 妊娠中または授乳中の女性

11) 治験担当者が何らかの理由で試験参加に不相当と判断した患者

【0038】

結果

図1を参照のこと。第1相で9人の患者を検査した。患者1～3に150mgのニンテダニブ投与を、患者4～9に200mgの投与を計画した。用量は患者1、2および6について調整した：患者1および2に、最初の2か月間に1回、100mgのニンテダニブを投与し、患者6に、最初の2か月間に2回、まず200mg～150mgを投与し、患者を試験登録した後、2か月目～4か月目に150mg～100mgを投与した。患者1、2および5は2～6か月後に進行し、死亡した。しかし、9人の患者のうち6人は、少なくとも4か月間疾患が安定し、患者8は実際に部分奏効を示した。

10

【0039】

【表2】

表1:有効性評価(第I相部分)

治験実施施設	SSID	ステータス	開始日	画像による評価(8w)	画像による評価(16w)	最良効果	RASステータス
NCCE	0001	休止中(24週PD)	2015年8月31日	SD (-5.0%)	SD (+18.6%)	SD	MT
JFCR	0002	死亡(2016年1月27日)	2015年9月3日	SD (+2.0%)	NTLによる中止 PD 3サイクル終了 (TL:-1.0%)	SD	WT
NCCE	0003	投薬中	2015年9月3日	SD (-3.0%)	SD (-4.9%)	SD	MT
NCCE	0004	投薬中	2015年10月8日	SD (-0.0%)	SD (-4.0%)	SD	MT
Shikoku	0005	休止中(16週PD)	2015年10月15日	SD (+1.7%)	PD	SD	WT
Shikoku	0006	投薬中	2015年10月22日	SD (-20.6%)	SD (-28%)	SD	MT
JFGR	0007	投薬中	2015年11月26日	SD (-5.1%)	SD (+6%)	SD	MT
NCCE	0008	投薬中	2015年11月26日	PR (-30.5%)	SD (-25.0%)	PR	MT
NCCE	0009	投薬中	2015年11月27日	SD (-10.0%)	SD (-10.0%)	SD	WT

20

30

40

SD:安定、PR:腫瘍退縮、PD:腫瘍進行

【0040】

【表 3】

表2:患者特性(第II相部分)

第2相部分 N=26	
性別	
男性	18
女性	8
年齢(年)	中央値64.5 (44~77)
パフォーマンスステータス	
0	21
1	5
診断	
結腸	16
直腸	10
(K)RASステータス	
野生型	10
変異型	16
BSA	
>1.7	13
1.5~1.7	9
<1.5	4

10

20

【 0 0 4 1 】

【表 4】

表3:有効性評価(第2相部分)

SSID	ステータス	画像による評価 (8週)	画像による評価 (16週)	最良効果
0010	投薬中	SD (-25.0%)	未実施	SD
0011*	投薬中	SD (+2.3%)	未実施	SD
0012 (DILI)**	PD	PD	未実施	PD
0013	投薬中	SD (-4.8%)	未実施	SD
0014	PD	PD	未実施	PD
0015	投薬中	SD (+6.6%)	未実施	SD
0016	PD	PD	未実施	PD
0017	投薬中	SD (+5.3%)	未実施	SD
0018*	投薬中	未実施	未実施	
0019	投薬中	未実施	未実施	
0020	投薬中	未実施	未実施	
0021	投薬中	未実施	未実施	
0022	投薬中	未実施	未実施	
0023	投薬中	未実施	未実施	
0024	投薬中	未実施	未実施	
0025	投薬中	未実施	未実施	
0026	投薬中	未実施	未実施	
0027	投薬中	未実施	未実施	
0028	PD (C1D36)	-	-	PD (脳転移 要治療)
0029	投薬中	未実施	未実施	
0030	投薬中	未実施	未実施	
0031*	投薬中	未実施	未実施	
0032	投薬中	未実施	未実施	
0033	投薬中	未実施	未実施	
0034	投薬中	未実施	未実施	
0035*	投薬中	未実施	未実施	

*BSA<1.5、** DILI(BSA 1.52)

5人の患者は安定を示したが、4人は治療にもかかわらず16週目前に進行した。

登録されたすべての35人の患者のうちの5人の患者は、少なくともニンテダニブ1回の用量を減らす必要があった。

【0042】

【表 5】

全登録患者数、N=35	理由
1回の用量減量 (N=4)	DILI(サイクル1)、N=3 下痢 グレード2*(サイクル1) N=1
2回の用量減量 (N=1)	DILI(サイクル1、サイクル4)

*支持療法にもかかわらず8日間以上連続して、DILI:薬物誘発肝障害

10

3人の患者がTAS-102の1回の用量減量を必要とした

【表 6】

全登録患者数、N=35	理由
1回の用量減量 (N=3)	血小板減少症 4(サイクル4) N=1 食欲不振 グレード2*(サイクル4) N=1 疲労 グレード2*(サイクル4) N=1

*用量減量が、治験担当者の判断で安全性を考慮して必要とみなされた。

20

【0043】

肝酵素上昇は、1人の患者を除くすべての患者において、最初の治療経過中に生じた。2回目のDILIは、ウルソデオキシコール酸による経口投薬を、肝酵素が数か月間正常限度内に保たれたために中断した後に発生した(第1相の患者番号6)。第2相部分では、肝酵素の上昇は1人の患者でのみ生じた。これらの肝酵素上昇は、完全に可逆的であり、治療中断後の1~2週間で回復した。これらの肝酵素上昇は、ビリルビンの増加を示さなかった。2人の患者に重篤な有害事象が発生した。ある症例で治療との因果関係が否定された。別の症例では、TAS-102(食欲不振)と因果関係があった。したがって、20人以上の患者の登録の継続は、ニンテダニブ(1日2回200mg)の用量およびTAS-102(1日2回mg/m²、1~5日目、8~12日目)を用いて、良好であった。

30

【0044】

TAS-102単独:

第III相二重盲検法RECURSE試験では、難治性のmCRC患者800人を、2:1の比率で、ベストサポータティブケアプラスTAS-102(n=534)またはプラセボ(n=266)を受けるように無作為抽出した。患者の年齢の中央値は63歳であり、大多数(60%~63%)は4以上の事前の選択治療を受けていた。すべての患者は、以前にフルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、およびペバシズマブ投与を受け、52%がEGFR阻害剤投与を受けていた。約20%の患者が、レゴラフェニブによる前治療を受けていた。

TAS-102は35mg/m²で1日2回、食事とともに5日間、2日間の休止を伴って2週間投与し、その後14日間の休止期間を置いた。このプロトコルでは、最大3回の、それぞれ5mg/m²の用量減量が可能であった。この試験のプライマリーエンドポイントは、OSであり、セカンダリーエンドポイントは、PFS、全奏効率(ORR)、および疾患制御率(DCR)に焦点を当てた。

40

【0045】

RECURSE試験では、TAS-102投与を受けたmCRC患者の全生存期間の中央値は、プラセボ投与群で5.3か月であったのに対し、7.1か月であった(HR、0.68; P<.0001)。TAS-102群の無増悪生存期間(PFS)の中央値は2か月であり、これに対しプラセボ群では1.7か月であった(HR、0.48; P<.0001)。

50

【 0 0 4 6 】

ORRはTAS-102では1.6%であり、これは1人の患者の全寛解および一部の患者の部分奏効からなる。プラセボ群ではORRは0.4%であった(P=.29)。TAS-102で治療した患者の42.4%が、6週間で安定を達成した。DCR(部分奏効、全寛解、安定)は、TAS-102で44%、プラセボで16%であった(P<.001)。((詳細は<http://www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-tas-102-for-advanced-colorectal-cancer#sthash.YcFYkV5S.dpuf>を参照のこと))。

【 0 0 4 7 】

本発明による試験：

第I相部分の9人中6人の患者、すなわち60%を超える患者は、安定を示すか、またはさらに最大4か月の腫瘍退縮を示したことを強調しなければならない。したがって、この組合せは、ニンテダニブまたはTAS-102単独と比較して、有効性の改善を示している。患者が他の治療(フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、抗血管新生阻害剤および抗EGFR抗体)に対して難治性または不耐性であるという事実を考慮すると、この効力は非常に顕著である。

10

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態

本発明による組合せの化合物の、既に上述したものよりさらに薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩を含み得る。そのような酸付加塩としては、例えば、ハロゲン化水素または硫酸もしくはリン酸、またはトリフルオロ酢酸、クエン酸もしくはマレイン酸などの薬学的に許容されるアニオンを与える無機または有機酸との塩が挙げられる。さらに、薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるカチオンを与える無機または有機塩基で形成されていてもよい。このような無機または有機塩基との塩としては、例えばナトリウムまたはカリウム塩などのアルカリ金属塩およびカルシウムまたはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩が挙げられる。

20

本発明によれば、その組合せの化合物は、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を好適なものとして使用して、配合することができる。本発明の範囲内で使用することができる化合物A1およびB1の両方に好適な製剤は、これらの化合物に関連する文献および特許出願に既に記載されている。これらの製剤は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 4 9 】

本発明によるさらに好ましい実施形態において、式A1の化合物の製剤は、好ましくは脂質担体、増粘剤および流動促進剤/可溶化剤を含む活性物質の脂質懸濁液であり、最も好ましくは、脂質担体は、トウモロコシ油グリセリド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エタノール、グリセロール、グリコフロール、マクロゴールグリセロールカプリロカプレート(macrogol glycerol caprylocaprate)、マクロゴールグリセロールリノレート(macrogol glycerol linoleate)、中鎖脂肪酸部分グリセリド、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、ポリオキシルひまし油、ポリオキシル硬化ヒマシ油、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、精製大豆油、トリアセチン、トリエチルシトレート、またはその混合物から選択され、増粘剤は、コロイド状シリカまたはベントナイトなどのオレオゲル形成賦形剤、または例えばポリオキシル硬化ヒマシ油、硬化植物油マクロゴールグリセロール-ヒドロキシステアレート、マクロゴールグリセロール-リシノレートまたはハードファットなどの高粘度の親油性または両親媒性の賦形剤から選択され、流動促進剤/可溶化剤は、レシチンから選択され、好ましくはマクロゴールグリセロール-ヒドロキシステアレートまたはマクロゴールグリセロール-リシノレートから選択される、1つまたは複数のマクロゴールグリセロールをさらに含んでもよい。脂質懸濁液製剤は、文献から知られている製剤生産の従来の方法によって調製することができる、すなわち、所定の順序で所定の温度で成分を混合することによって均質化された懸濁液を得る

40

50

。

【 0 0 5 0 】

上記の製剤は、好ましくは、医薬カプセル、好ましくは、例えば可塑剤としてのグリセロールを含むことを特徴とする、軟質ゼラチンカプセル、または硬質ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルに組み込むことができ、シーリングまたはバンディングを伴ってもよい。カプセル医薬剤形は、文献から既知の、カプセルを生産する従来の方法によって調製することができる。軟質ゼラチンカプセルは、例えば、Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff または Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition, pages 404-419, 1976に記載された「回転金敷手順」などの、文献から既知の、軟質ゼラチンカプセルを生産する従来の方法、または、例えば Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986.に記載されているような他の手順によって調製することができる。

10

上記定義の製剤または上記定義のカプセルは、活性物質 0.1 mg ~ 20 mg / kg 体重の用量範囲、好ましくは活性物質 0.5 mg ~ 4 mg / kg 体重の用量範囲で使用することができる。活性物質の量は、遊離塩基として計算する。

上記定義のカプセルは、好適なガラス容器もしくは可撓性プラスチック容器、またはアルミニウムパウチまたは二重ポリ袋に包装することができる。

担体システム（製剤）、軟質ゼラチンカプセル、バルク包装材料、および製造プロセスの以下の例は、本発明の例示であり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定すると解釈するべきではない。

20

【 実施例 】

【 0 0 5 1 】

担体システム（製剤）、軟質ゼラチンカプセル、バルク包装材料、および化合物 A 1 の脂質懸濁製剤の調製のための製造プロセスの例

実施例 1 ~ 10 すべてにおいて、活性物質は 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンモノエタンシルホン酸塩（化合物 A 1）である。

30

【 0 0 5 2 】

(例 1)

脂質ベース担体システム

【 表 7 】

製剤	A	B	C
成分	[%]	[%]	[%]
活性物質	43.48	43.48	43.48
トリグリセリド、中鎖脂肪酸	28.70	37.83	38.045
ハードファット	27.39	18.26	18.26
レシチン	0.43	0.43	0.215
計(フィルミックス (Fillmix))	100.00	100.00	100.00

40

【 0 0 5 3 】

(例 2)

追加の界面活性剤を伴う脂質ベース担体システム

50

【表 8】

成分	[%]
活性物質	42.19
トリグリセリド、中鎖脂肪酸	41.77
ハードファット	12.66
Cremophor RH40	2.95
レシチン	0.42
計(フィルミックス)	100.00

10

【 0 0 5 4 】

(例 3)

親水性の担体システム

【表 9】

成分	[%]
活性物質	31.75
グリセロール85%	3.17
精製水	4.76
マクロゴール600	58.10
マクロゴール4000	2.22
計(フィルミックス)	100.00

20

【 0 0 5 5 】

(例 4)

50mgの活性物質(遊離塩基)含有軟質ゼラチンカプセル

30

【表 1 0】

成分	機能	製剤A 1カプセル当 たりのmg	製剤B 1カプセル当 たりのmg	製剤C 1カプセル当 たりのmg
活性物質	活性成分	60.20	60.20	60.20
トリグリセリド、 中鎖脂肪酸	担体	40.95	53.70	54.00
ハードファット	増粘剤	38.25	25.50	25.50
レシチン	湿潤剤/流 動促進剤	0.60	0.60	0.30
ゼラチン	皮膜形成剤	72.25	72.25	72.25
グリセロール85%	可塑剤	32.24	32.24	32.24
二酸化チタン	着色剤	0.20	0.20	0.20
酸化鉄A	着色剤	0.32	0.32	0.32
酸化鉄B	着色剤	0.32	0.32	0.32
計カプセル重量		245.33	245.33	245.33

10

20

【 0 0 5 6】

(例 5)

1 0 0 m g の活性物質含有軟質ゼラチンカプセル

【表 1 1】

成分	機能	製剤A 1カプセル当 たりのmg	製剤B 1カプセル当 たりのmg	製剤C 1カプセル当 たりのmg
活性物質	活性成分	120.40	120.40	120.40
トリグリセリド、 中鎖脂肪酸	担体	81.90	107.40	106.8
ハードファット	増粘剤	76.50	51.00	51.00
レシチン	湿潤剤/流 動促進剤	1.20	1.20	1.80
ゼラチン	皮膜形成剤	111.58	111.58	111.58
グリセロール85%	可塑剤	48.79	48.79	48.79
二酸化チタン	着色剤	0.36	0.36	0.36
酸化鉄A	着色剤	0.06	0.06	0.06
酸化鉄B	着色剤	0.17	0.17	0.17
計カプセル重量		440.96	440.96	440.96

30

40

【 0 0 5 7】

(例 6)

1 2 5 m g の活性物質含有軟質ゼラチンカプセル

【表 1 2】

成分	機能	製剤A 1カプセル当 たりのmg	製剤B 1カプセル当 たりのmg	製剤C 1カプセル当 たりのmg
活性物質	活性成分	150.50	150.50	150.50
トリグリセリド、 中鎖脂肪酸	担体	102.375	134.25	133.5
ハードファット	増粘剤	95.625	63.75	63.75
レシチン	湿潤剤/流 動促進剤	1.50	1.50	2.25
ゼラチン	皮膜形成剤	142.82	142.82	142.82
グリセロール85%	可塑剤	62.45	62.45	62.45
二酸化チタン	着色剤	0.47	0.47	0.47
酸化鉄A	着色剤	0.08	0.08	0.08
酸化鉄B	着色剤	0.22	0.22	0.22
計カプセル重量		556.04	556.04	556.04

10

20

【 0 0 5 8 】

(例 7)

150mgの活性物質含有軟質ゼラチンカプセル

【表 1 3】

成分	機能	製剤A 1カプセル当 たりのmg	製剤B 1カプセル当 たりのmg	製剤C 1カプセル当 たりのmg
活性物質	活性成分	180.60	180.60	180.60
トリグリセリド、 中鎖脂肪酸	担体	122.85	161.10	160.20
ハードファット	増粘剤	114.75	76.50	76.50
レシチン	湿潤剤/流 動促進剤	1.80	1.80	2.70
ゼラチン	皮膜形成剤	142.82	142.82	142.82
グリセロール85%	可塑剤	62.45	62.45	62.45
二酸化チタン	着色剤	0.47	0.47	0.47
酸化鉄A	着色剤	0.08	0.08	0.08
酸化鉄B	着色剤	0.22	0.22	0.22
計カプセル重量		626.04	626.04	626.04

30

40

【 0 0 5 9 】

(例 8)

200mgの活性物質含有軟質ゼラチンカプセル

【表 1 4】

		製剤A	製剤B	製剤C
成分	機能	1カプセル当 たりのmg	1カプセル当 たりのmg	1カプセル当 たりのmg
活性物質	活性成分	240.80	240.80	240.80
トリグリセリド、 中鎖脂肪酸	担体	163.30	214.80	216.00
ハードファット	増粘剤	153.50	102.00	102.00
レシチン	湿潤剤/流 動促進剤	2.40	2.40	1.20
ゼラチン	皮膜形成剤	203.19	203.19	203.19
グリセロール85%	可塑剤	102.61	102.61	102.61
二酸化チタン	着色剤	0.57	0.57	0.57
酸化鉄A	着色剤	0.90	0.90	0.90
酸化鉄B	着色剤	0.90	0.90	0.90
計カプセル重量		868.17	868.17	868.17

10

20

【 0 0 6 0 】

(例 9)

上記の例 1 ~ 4 の軟質ゼラチンカプセルを包装するためのバルク包装材料は、アルミニウムパウチまたは二重ポリ袋であってもよい。

(例 1 0)

以下では、活性物質の脂質懸濁剤の調製のための製造プロセスおよびカプセル化のためのプロセスについて説明する。

【 0 0 6 1 】

a : ハードファットおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドの一部を、処理ユニットにて予混合する。続いてレシチン、残りの中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび活性物質を加える。懸濁液を混合し、均質化し、脱気し、最後に篩い分けして製剤（フィルミックス）を生産する。

30

b . ゼラチン塩基性成分塊を混合し、高温で溶解させる。次いで、対応する色と追加の水を加えて混合し、着色ゼラチン塊を作製する。

c . 封入機を調整した後、回転金敷プロセスを用いて、フィルミックスおよび着色ゼラチン塊を軟質ゼラチンカプセルに加工する。このプロセスは、例えば、Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ffに記載されている。

d . カプセル化後、ここでは固着防止剤として使用する少量の P h o s a l (登録商標) 5 3 M C T を含むアセトンで変性させたエタノールを用いて、潤滑剤中鎖脂肪酸トリグリセリドの痕跡を、カプセル表面から除去する。

40

e . 初期乾燥は回転乾燥機を用いて行う。最終乾燥工程のために、カプセルをトレイ上に置く。乾燥は 1 5 ~ 2 6 、低い相対湿度で実施する。

f . 変形または漏出カプセル分離するためにカプセルの 1 0 0 % 目視検査を実施した後、カプセルをサイズ選別し、アセトンで変性させたエタノールを用いてさらに洗浄する。

g . 最後に、カプセルは、オフセット印刷技術またはインクジェット印刷技術を用いてインプリントする。あるいは、カプセルインプリントは、カプセル化工程 c の前にゼラチンバンドをインプリントする技術であるリボン印刷技術を用いて作製することができる。

化合物 B 1 (T A S - 1 0 2 、 L o n s u r f (登録商標)) は、既知の臨床診療に従

50

って投与することができる。

【0062】

投与量およびスケジュールは、特定の疾患状態および患者の全体的な状態に応じて変わることがある。投与量およびスケジュールはまた、本発明の併用治療に加えて、1つまたは複数の追加の化学療法剤が使用する場合には、変わることがある。スケジュールリングは、特定の患者を治療している開業医が決定することができる。

【0063】

放射線療法は、臨床放射線療法における既知の診療に従って実施することができる。電離放射線の線量は、臨床放射線療法での使用において知られている線量である。使用する放射線療法としては、例えば、線、X線の使用、および/または放射性同位体からの放射線の指向性送達が挙げられる。他の形態のDNA損傷因子、例えばマイクロ波およびUV照射も本発明に含まれる。例えば、X線は、1日1.8~2.0Gyの照射量で、週5日で5~6週間照射することができる。通常、全分割照射量は45~60Gyの範囲にある。単一のより大きな照射量、例えば5~10Gyを、放射線療法のコースの一部として実施することができる。術中に単一照射を実施してもよい。超分割放射線療法を使用して、少量のX線の照射をある期間にわたって定期的に、例えば数日間にわたって1時間当たり0.1Gyで実施することができる。放射性同位元素の線量範囲は大きく異なり、同位体の半減期、放出される放射線の強度およびタイプ、ならびに細胞による取り込みに依存する。

10

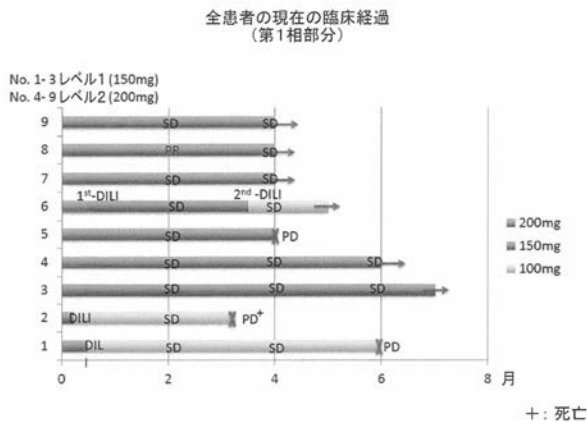
【0064】

特定の疾患状態の治療的または予防的治療に必要とされる各治療の用量サイズは、治療を受ける宿主、投与経路および治療を受ける病気の重篤度に依存して必然的に変化するのであろう。したがって、最適な投与量は、特定の患者を治療している開業医が決定することができる。例えば、毒性を低下させるために、組合せ治療の成分の上記用量を減量することが必要であるか、または望ましいことがある。

20

【図1】

Figure 1



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/058552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/496 A61K31/513 A61K31/7072 A61K45/06 A61P35/00 A61P35/04 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	NORHIKO SUZUKI ET AL: "Effect of a novel oral chemotherapeutic agent containing a combination of trifluridine, tipiracil and the novel triple angiokinase inhibitor nintedanib, on human colorectal cancer xenografts", ONCOLOGY REPORTS, 27 October 2016 (2016-10-27), XP055375498, ISSN: 1021-335X, DOI: 10.3892/or.2016.5208	1-7, 10-19, 22-24,29
Y,P	the whole document, in particular figure 3 ----- -/--	8,9,20, 21, 25-28,30
<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
26 May 2017		07/06/2017
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 Albrecht, Silke

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/058552

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ROBERT J. MAYER ET AL: "Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 372, no. 20, 14 May 2015 (2015-05-14), pages 1909-1919, XP055375459, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1414325 the whole document, in particular figures 1,2 and page 1914</p> <p>-----</p>	1-30
Y	<p>K. MROSS ET AL: "Phase I Study of the Angiogenesis Inhibitor BIBF 1120 in Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 1, 22 December 2009 (2009-12-22), pages 311-319, XP055375536, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0694 the whole document, in particular figure 1</p> <p>-----</p>	1-30
Y	<p>WO 2015/034032 A1 (TAIHO PHARM CO LTD) 12 March 2015 (2015-03-12) claims; examples & EP 3 042 669 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 13 July 2016 (2016-07-13)</p> <p>-----</p>	1-30
Y	<p>HILBERG FRANK ET AL: "BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy", CANCER RESEARCH - PROCEEDINGS OF THE 106TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, 2015 APR 18-22; PHILADELPHIA, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 68, no. 12, 15 June 2008 (2008-06-15), pages 4774-4782, XP008111436, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307 page 4778, column 2, paragraph 2 - page 4780, column 1, paragraph 1 & Hilberg ET AL: "Supplementary data", Cancer Research, vol. 68, no. 12, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 1-7, XP055375529, Table S1</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-30

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/058552

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AWASTHI NIRANJAN ET AL: "Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: the evidence to date", ONCOTARGETS AND THERAPY,, vol. 8, 8 December 2015 (2015-12-08), pages 3691-3701, XP002763618, page 3692, column 2, paragraph 3 - page 3694, column 1, paragraph 1 page 3698 - 3699, chapter "Nintedanib in CRC" -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/058552

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015034032 A1	12-03-2015	AU 2014316030 A1	28-04-2016
		EP 3042669 A1	13-07-2016
		JP W02015034032 A1	02-03-2017
		KR 20160050026 A	10-05-2016
		TW 201536319 A	01-10-2015
		US 2016193241 A1	07-07-2016
		WO 2015034032 A1	12-03-2015

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 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 H 19/073 (2006.01)	C 0 7 H 19/073	

(81) 指定国 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, 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, TZ

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72) 発明者 ヴラッサク ソートキン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 久保木 恭利

千葉県柏市柏の葉 6 - 5 - 1 国立がん研究センター東病院 先端医療科内

(72) 発明者 佐藤 暁洋

千葉県柏市柏の葉 6 - 5 - 1 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門内

(72) 発明者 吉野 孝之

千葉県柏市柏の葉 6 - 5 - 1 国立がん研究センター東病院 消化管内科内

F ターム(参考) 4C057 BB02 DD01 LL15 LL19

4C063 AA01 BB03 CC29 DD04 EE01

4C086 AA01 AA02 BC42 BC50 EA17 GA07 GA12 GA13 GA14 MA03

MA04 NA05 NA14 ZA66 ZB26 ZC75

4C204 BB01 CB03 DB13 DB30 EB03 FB01 GB21