

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5982020号
(P5982020)

(45) 発行日 平成28年8月31日 (2016. 8. 31)

(24) 登録日 平成28年8月5日 (2016. 8. 5)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/4709	(2006. 01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	9/16	(2006. 01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/48	(2006. 01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38	(2006. 01)	A 6 1 K	47/38

請求項の数 12 外国語出願 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-13685 (P2015-13685)
 (22) 出願日 平成27年1月27日 (2015. 1. 27)
 (62) 分割の表示 特願2010-250815 (P2010-250815)
 の分割
 原出願日 平成22年11月9日 (2010. 11. 9)
 (65) 公開番号 特開2015-78240 (P2015-78240A)
 (43) 公開日 平成27年4月23日 (2015. 4. 23)
 審査請求日 平成27年1月27日 (2015. 1. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/259, 387
 (32) 優先日 平成21年11月9日 (2009. 11. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 309040701
 ワイス・エルエルシー
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨーク州
 ニューヨーク市 イースト・フォーティ
 セカンド・ストリート 2 3 5
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 クリストファー リチャード ディオリオ
 アメリカ合衆国 1 0 9 1 6 ニューヨ
 ーク州 キャンベル・ホール市 ブース・ド
 ライブ 1 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 嘔吐および下痢などの状態を解消または軽減するためのコーティングされた薬物球状体およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

E r b B - 2 陽性乳癌の治療において使用するための、下記：

(i) 全組成物の 7 0 ~ 8 4 重量パーセントを占める、

(a) 3 0 ~ 7 0 重量パーセントの (E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジ
 ン - 2 - イルメトキシ) フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イ
 ル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミドマレイン酸塩；

(b) 2 0 ~ 3 0 重量パーセントの微結晶性セルロース；

(c) 5 ~ 1 5 重量パーセントのポリソルベート、

を含む、球状体粒子；

(i i) 全組成物の 1 ~ 4 重量パーセントを占める、該球状体粒子に塗布されるヒドロ
 キシプロピルセルロースのサブコーティング；ならびに

(i i i) 全組成物の 1 6 ~ 3 0 重量パーセントの、該サブコーティングに塗布される
 腸溶コーティングとしてのメタクリル酸ポリマー、
 の薬学的組成物であって、

該コーティング成分 (i i) および (i i i) が、全組成物の 1 6 ~ 3 0 重量パーセン
 トを占める、組成物。

【請求項 2】

転移性または進行性の E r b B - 2 陽性乳癌の治療において使用するための、請求項 1 に
 記載の組成物。

【請求項 3】

前記 (E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミドマレイン酸塩の重量パーセントが 55 ~ 65 重量パーセントである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 (E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミドマレイン酸塩の重量パーセントが 63 . 6 重量パーセントである、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

前記ポリソルベートの重量パーセントが 7 ~ 10 重量パーセントである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリソルベートの重量パーセントが 9 重量パーセントである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記微結晶性セルロースの重量パーセントが 27 重量パーセントである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

40 mg の経口用量の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 9】

80 mg の経口用量の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

240 mg の経口用量の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

ErbB - 2 陽性乳癌の治療において使用するための、下記：

(i) 全組成物の 85 重量パーセントを占める、

(a) 63 . 64 重量パーセントの (E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミドマレイン酸塩；

30

(b) 27 . 27 重量パーセントの微結晶性セルロース；および

(c) 9 . 09 重量パーセントのポリソルベート、

を含む、球状体粒子；

(i i) 全組成物の 1 . 2 重量パーセントを占める、該球状体粒子に塗布されるヒドロキシプロピルセルロースのサブコーティング；ならびに

(i i i) 全組成物の 16 . 9 重量パーセントの、該サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしてのメタクリル酸ポリマー、
の薬学的組成物であって、

該コーティング成分 (i i) および (i i i) が、全組成物の 15 . 3 重量パーセントを占める、組成物。

40

【請求項 12】

転移性または進行性の ErbB - 2 陽性乳癌の治療において使用するための、請求項 11 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、嘔吐および下痢などの副作用を典型的に伴う薬物の有害作用を軽減または解消するように設計されている経口医薬製剤に関する。特に、本発明は、ネラチニブとして知られている (E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フ

50

フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エンアミドなどの薬物、および薬学的に許容できるその塩を含む経口医薬製剤を対象とする。そのような製剤は、腸溶コーティングを有する球状体粒子を含むカプセル剤および他の剤形として提供される。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、細胞複製を開始する生化学的シグナルの伝達において重要である。タンパク質キナーゼは、ATPから、タンパク質上のチロシン、セリン、スレオニン、またはヒスチジンなどのアミノ酸残基へのリン酸基の転移を触媒する酵素である。これらのタンパク質キナーゼの調節は、増殖および遊走を包含する多種多様な細胞的事象の制御にとって不可欠である。特異的タンパク質キナーゼは、癌 [Traxler, P. M., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279 (1998)]、再狭窄 [Mattsson, E., Trends Cardiovas. Med. 5, 200 (1995); Shaw, Trends Pharmacol. Sci. 16, 401 (1995)]、アテローム性動脈硬化症 [Raines, E. W., Bioessays, 18, 271 (1996)]、血管新生 [Shawver, L. K., Drug Discovery Today, 2, 50 (1997); Folkman, J., Nature Medicine, 1, 27 (1995)]および骨粗鬆症 [Boyce, J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)]を包含する有害状態に関与するとされてきた。受容体チロシンキナーゼの活性を阻害することができる化合物は、哺乳動物における、例えば、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌を包含するがこれらに限定されない癌、多発性嚢胞腎、大腸ポリープ、および脳卒中の治療に有用であることが知られている。

【0003】

特異的キナーゼ阻害剤は、(E) - N - (4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エンアミド(ネラチニブ)、4 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル)アミノ] - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キノリン - 3 - カルボニトリル(ボスチニブ)、N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 5 - [(Z) - (5 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3H - インドール - 3 - イリデン)メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド(スニチニブ)、4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - N - [4 - メチル - 3 - [(4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イル)アミノ]フェニル]ベンズアミド(イマチニブ)、4 - [4 - [[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]フェノキシ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド(ソラフェニブ)、N - (3 - エチルフェニル) - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ)、4 - メチル - N - [3 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - [(4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イル)アミノ]ベンズアミド(ニロチニブ)、N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル)メトキシ]フェニル] - 6 - [5 - [(2 - メチルスルホニルエチルアミノ)メチル] - 2 - フリル]キナゾリン - 4 - アミン(ラパチニブ)などの化合物を包含する。多くのキナーゼ阻害剤は、抗腫瘍活性を持ち、したがって、少なくとも部分的に、この受容体の調節解除によって生じる癌などのある疾患状態を治療するのに有用であることが知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第6, 002, 008号

【特許文献2】米国特許第6, 288, 082号

10

20

30

40

50

【特許文献3】米国特許第6,297,258号

【特許文献4】米国特許第6,384,051号

【特許文献5】米国特許第7,399,865号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Traxler, P. M., Exp. Opin. Ther. Patents、8、1599 (1998)

【非特許文献2】Bridges, A. J., Emerging Drugs、3、279 (1998)

【非特許文献3】Mattsson, E., Trends Cardiovas. Med 10
. 5、200 (1995)

【非特許文献4】Shaw, Trends Pharmacol. Sci. 16、401 (1995)

【非特許文献5】Raines, E. W., Bioessays、18、271 (1996)

【非特許文献6】Shawver, L. K., Drug Discovery Today、2、50 (1997)

【非特許文献7】Folkman, J., Nature Medicine、1、27 (1995)

【非特許文献8】Boyce, J. Clin. Invest.、90、1622 (1992) 20

【非特許文献9】A Phase I Study with Neratinib (HKI-272), an Irreversible Pan ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Solid Tumors、Wongら、Clinical Cancer Research April 1、2009 15、2552

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

キナーゼ阻害剤ネラチニブは、低い生物学的利用能および水とアルコールの両方への低い溶解性を有する弱塩基である。ネラチニブのマレイン酸塩形態を包含するネラチニブのある錠剤製剤は、経口剤形でロードすることができる限られた量の活性物質 (< 40 重量パーセント) を提供する。経口剤形においてより多量の活性物質 (> 40 重量パーセント) を可能とする経口投与のためのマレイン酸ネラチニブの製剤を提供することが望ましいであろう。

【0007】

特に、下痢および悪心は、重度であることが多く、ネラチニブの錠剤およびカプセル製剤などのキナーゼ阻害剤の既存経口製剤に関係している。従来の方法により調製されるそのような経口製剤は、ネラチニブの臨床治験で使用されてきて、現在使用されつつあり、それらの臨床治験において重度の嘔吐および下痢を伴ってきた。例えば、A Phase I Study with Neratinib (HKI-272), an Irreversible Pan ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Solid Tumors、Wongら、Clinical Cancer Research April 1、2009 15、2552を参照されたい。同様の副作用は、他のキナーゼ阻害剤の経口製剤に関連して指摘されてきた。したがって、嘔吐および下痢の副作用を軽減または解消する経口投与のためのネラチニブおよび他のキナーゼ阻害剤の製剤を提供することが極めて望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【0008】

30

40

50

本発明は、臨床試験において現在使用されている現在のネラチニブ即時放出錠剤製剤で観察される有害事象（嘔吐、下痢、悪心）を回避するために開発された、典型的にはカプセル形態で典型的にはネラチニブまたは別のキナーゼ阻害剤を含む、改善された薬物含有の経口用の腸溶コーティングされた球状体に関する。即時放出錠剤の経口投与で観察される有害事象は、胃腸系から局所的に生ずると考えられている。経口即時放出錠剤製剤で行われた単回漸増投与（SAD）試験および複数回漸増投与（MAD）試験は、有害事象が局所作用に起因している可能性があることも示している。腸溶コーティングされた製剤によって胃内での薬物の曝露を避けることにより、これらの有害事象を避けることができると考えられている。

【0009】

10

本発明は、経口投与に適している薬学的に許容できる固体組成物であって、活性なキナーゼ阻害剤、例えば、ネラチニブ（ネラチニブのマレイン酸塩形態を包含する）を含有するコーティングされた球状体を含む組成物を提供する。ある実施形態において、腸溶コーティングを有するネラチニブの球状体を含むカプセルが提供される。一部の実施形態において、本発明は、ネラチニブなどの活性なキナーゼ阻害剤のコーティングされた球状体を含むカプセル、錠剤、または他の剤形としての単位剤形を提供する。

【0010】

本発明は、（i）（a）ネラチニブ、ボスチニブ、スニチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、エルロチニブ、ニロチニブおよびラパチニブからなる群から選択される活性成分、および薬学的に許容できるその塩30～70重量パーセント、（b）1つまたは複数の賦形剤20～30重量パーセント、（c）1つまたは複数の湿潤剤5～15重量パーセントを含む球状体粒子（前記球状体粒子は、全組成物の70～83重量パーセントを占める）、（ii）1つまたは複数の薬学的に許容できるセルロースペースのポリマー1～4重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび（iii）前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしての1つまたは複数の薬学的に許容できるポリマー16～30重量パーセント（前記コーティング成分（ii）および（iii）は一緒に、全組成物の17～30重量パーセントを占める）の薬学的に許容できる組成物を提供する。

20

【0011】

本発明は、（i）（a）ネラチニブまたは薬学的に許容できる塩30～70重量パーセント、（b）1つまたは複数の賦形剤20～30重量パーセント、（c）1つまたは複数の湿潤剤5～15重量パーセントを含む球状体粒子（前記球状体粒子は、全組成物の70～83重量パーセントを占める）、（ii）1つまたは複数の薬学的に許容できるセルロースペースのポリマー1～4重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび（iii）前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしての1つまたは複数の薬学的に許容できるポリマー16～30重量パーセント（前記コーティング成分（ii）および（iii）は一緒に、全組成物の17～30重量パーセントを占める）の薬学的に許容できる組成物を提供する。

30

【0012】

本発明は、（i）（a）ネラチニブのマレイン酸塩形態30～70重量パーセント、（b）微結晶性セルロース20～30重量パーセント、（c）ポリソルベート5～15重量パーセントを含む球状体粒子（前記球状体粒子は、全組成物の70～83重量パーセントを占める）、（ii）ヒドロキシプロピルセルロース1～4重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび（iii）前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしてのメタクリル酸ポリマー16～30重量パーセント（前記コーティング成分（ii）および（iii）は一緒に、全組成物の17～30重量パーセントを占める）の薬学的に許容できる組成物を提供する。

40

【0013】

本発明は、ネラチニブを含む有効量のそのような球状体ベースの薬学的に許容できる製剤を対象に投与することを含む、嘔吐および下痢などの副作用を最小限に抑えるか解消し

50

ながら癌を治療するための方法も提供する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

(i)(a)(E)-N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミドまたは薬学的に許容できるその塩30~70重量パーセント、(b)1つまたは複数の賦形剤20~30重量パーセント、(c)1つまたは複数の湿潤剤5~15重量パーセントを含む球状体粒子(前記球状体粒子は、全組成物の70~83重量パーセントを占める)、(ii)1つまたは複数の薬学的に許容できるセルロースベースのポリマー1~4重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび(iii)前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしての1つまたは複数の薬学的に許容できるポリマー16~30重量パーセント(前記コーティング成分(ii)および(iii)は、全組成物の17~30重量パーセントを占める)の薬学的に許容できる組成物。

10

(項目2)

(i)(a)(E)-N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミドマレイン酸塩30~70重量パーセント、(b)微結晶性セルロース20~30重量パーセント、(c)ポリソルベート5~15重量パーセントを含む球状体粒子(前記球状体粒子は、全組成物の70~84重量パーセントを占める)、(ii)ヒドロキシプロピルセルロース1~4重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび(iii)前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしてのメタクリル酸ポリマー16~30重量パーセント(前記コーティング成分(ii)および(iii)は、全組成物の16~30重量パーセントを占める)の薬学的に許容できる組成物。

20

(項目3)

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミドマレイン酸塩の重量パーセントが、55~65である、項目2に記載の組成物。

30

(項目4)

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミドマレイン酸塩の重量パーセントが、63.6である、項目2に記載の組成物。

(項目5)

ポリソルベートの重量パーセントが、7~10である、項目2に記載の組成物。

(項目6)

ポリソルベートの重量パーセントが、約9である、項目2に記載の組成物。

(項目7)

微結晶性セルロースの重量パーセントが、約27である、項目2に記載の組成物。

40

(項目8)

40mgの経口用量の形態である、項目2に記載の組成物。

(項目9)

80mgの経口用量の形態である、項目2に記載の組成物。

(項目10)

240mgの経口用量の形態である、項目2に記載の組成物。

(項目11)

有効量の項目2に記載の組成物を投与することを含む、癌を治療するための方法。

(項目12)

50

(i) (a) ネラチニブ、ボスチニブ、エルロチニブ、スーテント、タイケルブ、4 - アミノ - 3 - シアノキノリン化合物からなる群から選択される活性成分および薬学的に許容できるその塩 30 ~ 70 重量パーセント、(b) 1 つまたは複数の賦形剤 20 ~ 30 重量パーセント、(c) 1 つまたは複数の湿潤剤 5 ~ 15 重量パーセントを含む球状体粒子 (前記球状体粒子は、全組成物の 70 ~ 83 重量パーセントを占める)、(i i) 1 つまたは複数の薬学的に許容できるセルロースペースのポリマー 1 ~ 4 重量パーセントをさらに含む前記球状体粒子に塗布されるサブコーティングおよび (i i i) 前記サブコーティングに塗布される腸溶コーティングとしての 1 つまたは複数の薬学的に許容できるポリマー 16 ~ 30 重量パーセント (前記コーティング成分 (i i) および (i i i) は、全組成物の 17 ~ 30 重量パーセントを占める) の薬学的に許容できる組成物。

10

【図面の簡単な説明】

【 0014 】

【図 1】経口投与後の絶食雄性ビーグル犬における様々なマレイン酸ネラチニブ製剤の薬物動態を要約する図である。

【図 2】健常対象におけるマレイン酸ネラチニブ製剤の単回漸増用量試験における胃腸有害事象の頻度および重症度の比較を要約する図である。

【発明を実施するための形態】

【 0015 】

1. 定義

本明細書において使用されるように、「有効量」の化合物または薬学的に許容できる組成物は、望ましい治療効果および/または予防効果を達成することができる。一部の実施形態において、「有効量」は、タンパク質チロシンキナーゼのモジュレーションに係する障害または状態の 1 つまたは複数の症状を治療するのに十分である、化合物、または化合物を含有する組成物の少なくとも最少量である。ある実施形態において、「有効量」の化合物、または化合物を含有する組成物は、異常なチロシンキナーゼ受容体に係する疾患 (例えば、悪性および良性の腫瘍成長を包含する癌) に伴う症状を治療するのに十分である。

20

【 0016 】

「対象」という用語は、本明細書において使用されるように、哺乳動物を意味し、ヒトおよび家畜 (例えば、ウマ、イヌ、ネコなど) などの動物対象を包含する。

30

【 0017 】

本明細書において使用されるような「患う」または「患っている」という用語は、患者が診断されたか、有すると疑われている 1 つまたは複数の状態を指す。

【 0018 】

「治療する」または「治療している」という用語は、本明細書において使用されるように、障害もしくは状態、または障害もしくは状態の 1 つまたは複数の症状を部分的または完全に軽減し、阻害し、それらの発現を遅延させ、予防し、改善しかつ/または緩和することを指す。

【 0019 】

「治療上活性な薬剤」または「活性な薬剤」とは、予防的および治療的処置を包含する、療法 (例えば、ヒト療法、動物療法) にとって有用である、生物学的に活性な物質を包含する物質を指す。治療上活性な薬剤は、薬物化合物、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成のポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質と結ばれている小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、およびビタミンである有機分子を包含する。治療上活性な薬剤は、疾患、状態、または障害の治療、予防、遅延、軽減または改善のために医薬品として使用される任意の物質を包含する。本発明の製剤において有用な治療上活性な薬剤には、オピオイド受容体アンタゴニスト化合物、オピオイド鎮痛性化合物などがある。治療上活性な薬剤として有用な化合物のさらに詳細な説明は、下に提供される

40

50

。治療上活性な薬剤は、例えば、第二の化合物の効力を増強するか有害作用を軽減することにより、第二の化合物の効果または有効性を高める化合物を包含する。

【0020】

本明細書において使用されるような「単位剤形」は、治療されることになる対象にとって適切な本発明の製剤の物理的に分離した単位を指す。しかしながら、本発明の組成物の全1日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医により決定されるであろうことが理解されるであろう。任意の特定の対象または器官にとっての具体的な有効投与量レベルは、治療されている障害および障害の重症度、用いられる具体的な活性薬剤の活性、用いられる具体的な組成物、対象の年齢、体重、一般的健康、性別および食事、投与の時間、ならびに用いられる具体的な活性薬剤の排泄速度、治療の期間、用いられる具体的な1つまたは複数の化合物と組み合わせるか同時に使用される薬物および/または追加療法を包含する様々な要因、ならびに医学的技術においてよく知られているような要因によって異なるであろう。

10

【0021】

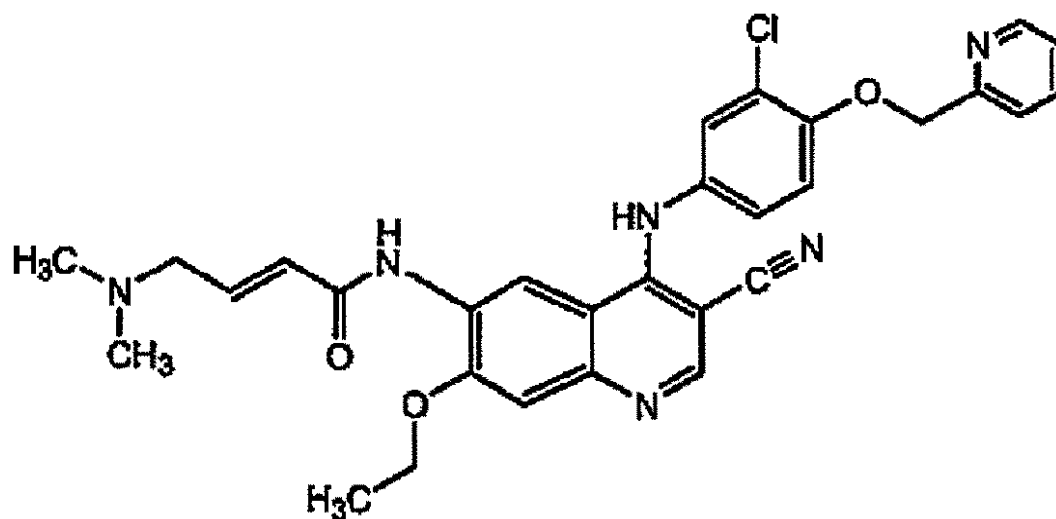
2. 薬学的に許容できる組成物および製剤：

ある実施形態において、本発明は、ネラチニブまたは薬学的に許容できるその塩を含む経口投与のための薬学的に許容できる組成物を提供する。ネラチニブおよびキナーゼ阻害剤として作用することが知られている他の化合物は、とりわけ、米国特許第6,002,008号、第6,288,082号、第6,297,258号、第6,384,051号および第7,399,865号に開示されている。ネラチニブは、化学構造：

20

【0022】

【化1】



30

を有し、遊離塩基として単離されるか、マレイン酸塩などの薬学的に許容できる塩として調製される。ネラチニブは、水への固有の低い溶解性を持つ弱塩基である。

40

【0023】

ある実施形態において、発明された製剤は、腸溶コーティングを有するマレイン酸ネラチニブの球状体粒子を含む。マレイン酸ネラチニブの球状体粒子は、マレイン酸ネラチニブ、その上1つまたは複数の賦形剤および1つまたは複数の湿潤剤の混合物を押し出すことにより調製される。この技法の1つの利点は、従来の湿式造粒法により調製されるマレイン酸ネラチニブの製剤と比較して、発明された球状体粒子を製造するのに比較的少量の賦形剤が必要とされることである。1つまたは複数のセルロースベースのポリマーを含むサブコーティングは、マレイン酸ネラチニブの押し出された球状体粒子に塗布され、次いで、1つまたは複数の薬学的に許容できるアクリルポリマーを含む腸溶コーティングは、

50

マレイン酸ネラチニブのサブコーティングされた球状体粒子にさらに塗布される。本発明の別の利点は、マレイン酸ネラチニブのコーティングされた粒子が、既存の製剤および製剤技法と比較して活性成分マレイン酸ネラチニブの高いローディング（４０～７０重量パーセント、製剤の重量を基準として）を有することである。

【００２４】

ある実施形態において、本発明の製剤は、少なくとも１つの腸溶コーティングを包含する。メタクリル酸およびメタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセテートフタレート、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スクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、アクリル酸エチル／メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー－USNF Type A (Eudragit L (商標))、Type B (Eudragit S (商標))、Type C (Eudragit L100-55 (商標))、Eudragit NE 30D、Eudragit E、Eudragit RL、Eudragit RS、セルロースアセテートトリメリテート、シェラックおよびそれらの組合せの溶液または分散液を包含するがこれらに限定されない任意の腸溶コーティングを本発明において使用することができる。さらに、本発明の製剤において使用される腸溶コーティングは、単一または複数の層として形成させることができる。コーティングの厚さは、当業者により容易に決定することができるが、胃の酸性環境において製剤を保護するのに十分でなければならない。製剤の全重量を基準とした腸溶コーティングの重量パーセントは、１６～２０重量パーセントおよび約１７重量パーセントを包含する１６～３０重量パーセントである。一実施形態において、腸溶コーティングは、Acryl-Eze MP (商標) (メタクリル酸プラス他の成分)を含む。

【００２５】

ある実施形態において、本発明の製剤は、１つまたは複数のセルロースベースのポリマーを含む少なくとも１つのサブコーティングを包含する。適当なセルロースベースのポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを包含する。製剤の全重量を基準としたサブコーティングの重量パーセントは、１～２重量パーセントおよび約１重量パーセントを包含する１～４重量パーセントである。一実施形態において、サブコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【００２６】

適当な結合剤（「希釈剤」および／または「賦形剤」とも呼ばれる）は、当技術分野において知られている。例えば、適当な結合剤および賦形剤は、デンプン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、サッカリンナトリウム、アセスルファムカリウム、キシリトール、アスパルテム、マンニトール、デンプン、PVP (ポリビニルピロリドン)、低分子量HPMC (ヒドロキシプロピルセルロース)、微結晶性セルロース (MCC)、低分子量HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、低分子量カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリエチレンオキシド、アカシア、デキストリン、スクロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、およびポリメタクリレートを含むが、これらに限定されるものではない。賦形剤は、微結晶性セルロース (MCC)、デンプン、ラクチトール、ラクトース、適当な無機カルシウム塩、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、またはそれらの組合せからなる群から選択される試剤を包含する。一部の実施形態において、結合剤および賦形剤は、製剤の全重量を基準として、約２７．３重量％を包含する約２０重量％～約３０重量％、２５～３０重量％を占める。一部の実施形態において、結合剤は、Avicel PH101 (商標) および Avicel PH102 (商標) を包含するがこれらに限定されない、１つまたは複数のグレードの微結晶性セルロースである。

【００２７】

湿潤剤は、当技術分野においてよく知られており、典型的には、薬物の放出および吸収を容易にする。例示的な湿潤剤は、ポロキサマー、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、セチルアルコール、グリセロール脂肪酸エステル（例えば、トリアセチン、グリセロールモノステアレートなど）、ポリオキシメチレンステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、塩化ベンザルコニウム、ポリエトキシ化ヒマシ油、およびドキュセートナトリウムなど、ならびにそれらの組合せを包含する。一部の実施形態において、湿潤剤は、例えば、Polysorbate 80（商標）、グリセリン、Polysorbate 65（商標）、Polysorbate 60（商標）USP、Polysorbate 40（商標）USP、Polysorbate 20（商標）USP、Octoxynol-9、Nonoxynol-10（商標）USP、Poloxamer 235（商標）、Poloxamer 188（商標）USPを包含するが、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、提供される湿潤剤は、製剤の全重量を基準として、約5重量%～約15重量%、約7重量%～約10重量%、または約9重量%を占める。

【0028】

1つまたは複数の保存剤の添加は、マレイン酸ネラチニブを包含する組成物において特に有用であることがあり、分解および/または沈殿からの保護を提供することがある。適切な保存剤は、当業者に知られており、任意の薬学的に許容できる保存剤を包含する。従来の保存剤は、安息香酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸、プロピルパラベン、メチルパラベン、ブチル化ヒドロキシトルエン、プロピオネート、ソルビン酸カリウム、インディナビルおよびそれらの組合せを包含するが、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、提供される保存剤は、製剤の全重量を基準として、約0.05重量%～約0.25重量%または約0.1重量%を占める。

【0029】

一実施形態によれば、活性成分は、当業者によく知られている単位剤形に製剤化される。ある実施形態において、本発明は、カプセル剤として固体剤形を含む製剤を提供する。一部の実施形態において、単位剤形は、マレイン酸ネラチニブ50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、または500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mgを含有する。一部の実施形態において、単位剤形は、マレイン酸ネラチニブ5mg～500mg、または10mg～450mgを含有する。一部の実施形態において、単位剤形は、40mg、80mg、100mg、120mg、240mg、360mg、または480mgを含有する。一部の実施形態において、単位剤形は、500mgを超えるマレイン酸ネラチニブを含有する。

【0030】

一部の実施形態において、用いられるマレイン酸ネラチニブの有効用量は、用いられる特定の化合物、投与の様式および治療されている状態の重症度に応じて変わることがある。しかしながら、一般に、満足な結果は、本発明の化合物が、場合により1日当たり2～4回の分割投与量か、持続放出形態で与えられる、体重1kg当たり約0.5～約1000mgの1日用量で投与される場合に得られる。全1日用量は、約1～1000mg、好ましくは、約2～500mgであると予測される。内用に適している剤形は、コーティングされた球状体粒子として活性化合物約0.5～1000mgを含む。この用量レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整することができる。例えば、いくつかの分割投

与量を、1日で投与するか、投与量を、治療状況の緊急性により指示されるように比例して低減することができる。

【0031】

癌の治療については、本発明の発明されたマレイン酸ネラチニブ製剤を、他の抗腫瘍物質または放射線療法と組み合わせて投与することができる。これらの他の物質または放射線治療法は、本発明の化合物と同時に、または異なる時間に与えることができる。これらの併用療法は、相乗作用を生じ、改善された有効性をもたらすことがある。例えば、本発明の化合物は、タキソールまたはビンブラスチンなどの有糸分裂阻害剤、シスプラチンまたはシクロホスファミドなどのアルキル化剤、5-フルオロウラシルまたはヒドロキシ尿素などの代謝拮抗剤、アドリマイシンまたはブレオマイシンなどのDNAインターカレーター、エトポシドまたはカンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、アンギオスタチンなどの抗血管新生剤、およびタモキシフェンなどの抗エストロゲン剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0032】

3. 合剤および併用投与：

ある実施形態において、本発明の組成物、およびその製剤は、本明細書に記載されているような1つまたは複数の障害を治療するために単独で投与することができ、あるいは、本明細書に記載されているような1つまたは複数の障害を治療するのに有用な1つまたは複数の他の活性な薬剤と組み合わせて（同時か順次にかかわらず）投与することができる。したがって、本発明の組成物、またはその製剤は、1つまたは複数の活性な薬剤と同時に、それに先立って、またはその後に投与することができる。

20

【0033】

ある実施形態において、本発明の組成物は、マレイン酸ネラチニブの他に1つまたは複数の他の活性な薬剤を包含する。一部の実施形態において、本発明の製剤は、別の抗癌化合物とマレイン酸ネラチニブの両方を含む。

【0034】

本発明の組合せ組成物中に存在する追加の1つまたは複数の活性な薬剤の量は、典型的には、唯一の治療剤として活性な薬剤を含む組成物で通常投与されるであろう量と同じ程度であろう。本発明のある実施形態において、追加の活性な薬剤の量は、唯一の治療剤としてその化合物を含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲であろう。

30

【0035】

4. 本発明の組成物の用途およびキット：

提供される組成物、およびその製剤は、癌を含む状態の治療において有用でもある。

【0036】

さらに他の実施形態において、本発明の組成物、およびその製剤の使用の獣医学的応用（例えば、家畜、例えば、ウマ、イヌ、ネコなどの治療）が提供される。したがって、ヒト対象について上で議論されたものに類似した獣医学的応用における提供される製剤の使用が企図されている。

【0037】

本発明の組成物、およびその製剤を、併用療法において用いることができること、すなわち、本発明の組成物、またはその製剤を、1つまたは複数の他の望ましい治療剤または医学的手順と同時に、それに先立って、またはその後に投与することができることも理解されるであろう。組合せレジメンにおいて用いるための特定の併用療法（治療剤または手順）は、望ましい治療剤および/または手順ならびに達成されることになる望ましい治療効果の適合性を考慮に入れるであろう。用いられる療法が、同じ障害にとって望ましい効果を達成することができること（例えば、ある製剤を、同じ障害を治療するのに使用される別の化合物と同時に投与することができること）、または用いられる療法が、異なる効果（例えば、任意の有害作用の制御）を達成することができることも理解されるであろう。本明細書において使用されるように、特定の疾患、または状態を治療または予防するために通常投与される追加の治療用化合物は、「治療されている疾患、または状態にとって

40

50

適切である」として知られている。

【0038】

他の実施形態において、本発明の組成物、およびその製剤、ならびに単位剤形は、癌の治療において有用な医薬品を包含するがそれに限定されない医薬品の調製において有用である。

【0039】

さらに、本発明の組成物、およびその製剤、ならびに容器（例えば、ホイルまたはプラスチック包装、または他の適当な容器）を含む医薬用のパックおよび／またはキットが本発明により包含される。場合により、そのようなキットには、使用説明書もさらに提供される。

10

【0040】

本明細書に記載されている本発明をより完全に理解するために、下記の実施例を示す。これらの実施例は、例示目的のみのためであり、どのような形でも本発明を制限すると解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0041】

本発明の態様の各々のすべての特徴は、必要な変更を加えて、すべての他の態様に当てはまる。

実施例

【実施例1】

【0042】

20

腸溶コーティングされた球状体粒子としてのマレイン酸ネラチニブの調製。

ステップ1．マレイン酸ネラチニブ球状体粒子の調製（押し出し／球状化法を使用する）：

マレイン酸ネラチニブ（140g）およびAvicel PH101（60g）を3分にわたってプラスチック容器中でバグブレンドし、Hobartミキサー中に移した。内容物を30秒にわたって乾式混合した。Polysorbate-80（商標）溶液（0.25% w/w）を調製した。次いで、この溶液100gを、内容物を継続的に混合しながら、少しずつ増やしてHobartミキサーに加えた。湿塊が得られた。湿塊を、40rpmのフィーダー速度および80rpmのかき混ぜ機速度に設定されたNica Extruderに通して押し出した。小さな押出物が得られた。次いで、押出物を900rpmの速度に設定されたNica Spheronizer中で3分にわたって球状化させた。球状体を、2.5%（範囲：2～3%）の最終含水率までトレイ乾燥した。球状体を、18メッシュ（1000ミクロン）および35メッシュ（500ミクロン）スクリーンのカットまで篩にかけた。スクリーニングされた球状体材料（35メッシュスクリーン上に残っている）を、サブコーティングステップで使用した。

30

【0043】

ステップ2．ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）によるマレイン酸ネラチニブ球状体粒子のサブコーティング：球状体を、ボトムWusterスプレー付きの流動床プロセッサ中にロードした。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの15% w/w溶液、3cpsを調製した。50° ± 5 の入口温度を使用してヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）溶液を塗布した。このプロセスを、1.2%（範囲：1～4%）の重量増加まで行った。次いで、球状体を、15分にわたって流動床中で乾燥した。

40

【0044】

ステップ3．Acryl-Eze MPによるサブコーティングされたマレイン酸ネラチニブ球状体粒子の腸溶コーティング：

HPMCでコーティングされた球状体を、ボトムWusterスプレー付きの流動床プロセッサ中にロードした。20% 固形物含量のAcryl-Eze MP（商標）溶液を調製し、腸溶コーティング溶液を、32° ± 3 の入口温度を使用して塗布した。このプロセスを、16.9%（範囲：16～30%）の重量増加が得られるまで行った。腸溶コーティングされた球状体を、15分にわたって流動床中で乾燥した。次いで、球状体を

50

プラスチック容器中に保存した。

【 0 0 4 5 】

ステップ 4 . コーティングされたマレイン酸ネラチニブ球状体粒子のカプセル調製：

腸溶コーティングされた球状体を、必要とされる強度に従って H P M C カプセルに充填する。腸溶コーティングされた球状体の抗力は、1 カプセルあたりに充填されることになる量を決定した。

【実施例 2】

【 0 0 4 6 】

例示的なマレイン酸ネラチニブ製剤。

【 0 0 4 7 】

【表 1】

成分	カプセル中の腸溶コーティングされた球状体	
	% W/W組成	範囲
コーティングされていない球状体		
マレイン酸ネラチニブ	63.64 (52.63遊離塩基と同等)	-
微結晶性セルロース(Avicel PH 101)	27.27	20-30%
ポリソルベート-80	9.09	5-15%
合計	100	-
サブコーティング		
ヒプロメロース、3cps	1.2%重量増加	1-4%
腸溶コーティング		
Acryl-Eze MP (メタクリル酸プラス他の成分)	16.9%重量増加	16-30%

【実施例 3】

【 0 0 4 8 】

マレイン酸ネラチニブのコーティングされた球状体製剤の薬物動態評価

経口投与のための発明されたマレイン酸ネラチニブ製剤および 2 つの他のマレイン酸ネラチニブ製剤を、表 1 および図 1 に要約されるように、6 頭の絶食雄性ビーグル犬 (1 0 . 2 ~ 1 5 . 7 k g) において評価した。

【 0 0 4 9 】

10

20

30

【表 2】

製剤 (バッチ)	SAN	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{lag} (hr)	AUC _{0-t} ^a (hr*ng/ mL)	AUC _{0-∞} (ng*hr/ mL)	t _{1/2} (hr)	C _{max} / 投与量	AUC _{0-t} / 投与量
マレイン酸 ネラチニブ の腸溶コー ティングさ れた球状体	4	7.62	102	6.0	0.5	1543	1605	9.8	13.3	203
	5	6.61	69.6	6.0	0.0	1154	1187 NC	9.2 NC	10.5	175
	6	5.11	16.2	2.0	0.0	326			3.17	64.0
	平均値	6.44	62.5	4.7	0.2	1008	1396	9.5 (n=2)	9.01	147
	± SD	±1.27	±43.2	±2.3	±0.3	±622	(n=2)	2)	±5.25	±73.3
マレイン 酸ネラチ ニブの湿 式造粒さ れた錠剤	1	7.77	15.0	2.0	0.5	434	NC	NC	1.93	55.9
	2	6.35	56.6	6.0	0.0	1404	1598	14.9 ^b	8.91	221
	3	5.56	10.1	2.0	0.0	132	155	8.4	1.81	23.8
	4	7.41	75.2	4.0	0.0	1029	1059	9.4	10.1	139
	5	6.67	26.9	1.0	0.0	339	NC	NC	4.03	50.8
	6	5.13	80.5	6.0	0.0	1213	1270	10.9	15.7	236
	平均値	6.48	44.0	3.5	0.1	759	1021	10.9	7.09	121
	± SD	±1.02	±30.8	±2.2	±0.2	±523	±618	±2.8	±5.49	±92.0

a. 値は、最後の観察された濃度－時間点までの面積を表す

表 1. 個別および平均 (±SD) の血漿マレイン酸ネラチニブ製剤

単回経口投与 (80mg) 後の絶食雄性ビーグル犬における薬物動態パラメーター

【0050】

投与から 0 (投与前)、0.5、1、2、4、6、8、12、24 および 48 時間後に血液サンプルを採取し、血漿を分離してマレイン酸ネラチニブ含量についてアッセイした。経口錠剤投与後の個別のイヌの血漿マレイン酸ネラチニブ濃度 - 時間プロファイルを、ノンコンパートメント薬物動態分析 (WinNonlin, Model 200) に供した。下記の薬物動態パラメーターを各イヌについて決定し、記述統計値: AUC、C_{max}、t_{max} および t_{1/2} を算出した。投与量正規化 AUC 値は、個別のイヌの体重に対して投与量を正規化することにより算出した。高い変動性が、経口投与後のマレイン酸ネラチニブの C_{max} および AUC 値において観察された。腸溶コーティングされた球状体からのマレイン酸ネラチニブの C_{max} および AUC 値は、臨床治験において使用されるマレイン酸ネラチニブの他の錠剤製剤から観察されるものと定性的に類似している。

【0051】

カプセル製剤中のマレイン酸ネラチニブの腸溶コーティングされた球状体の経口生物学的利用能 (21%) は、クリニックにおいて現在使用されている他の HKI マレイン酸塩錠剤製剤 (17%) よりもわずかに高かった。腸溶コーティングされた球状体制剤の遅延時間の増加に加えて、C_{max} および T_{max} は、そのようなマレイン酸ネラチニブ錠剤製剤と比較して有意に高い。

【実施例 4】

【0052】

マレイン酸ネラチニブ製剤についての有害作用の比較

腸溶コーティングされている球状体カプセル剤の形態である本発明のマレイン酸ネラチニブ製剤は、臨床のマレイン酸ネラチニブ錠剤製剤の湿式造粒された錠剤と比較して、有

10

20

30

40

50

害事象（嘔吐、下痢、悪心）を回避する。実施例 3 に要約されている試験における有害事象を表 2 に示す。

【 0 0 5 3 】

【表 3】

表 2. 絶食雄性ビーグル犬へのマレイン酸ネラチニブ錠剤の単回 I V または経口投与後の胃腸管関連作用の発生

処置	SAN	観察	発生のおおよその時間
臨床試験において使用されるマレイン酸ネラチニブ錠剤製剤	6	嘔吐	投与後約6時間
	6	嘔吐	投与後約8時間
	4	水様便	投与後約8時間
	5	水様便	投与後約12時間

10

【 0 0 5 4 】

嘔吐 / 水様便が、湿式造粒されたマレイン酸ネラチニブ錠剤製剤について観察され、一方、発明されたマレイン酸ネラチニブ製剤の投与は、嘔吐 / 水様便の発生をもたらさなかった。

【実施例 5】

【 0 0 5 5 】

健常対象の単回投与マレイン酸ネラチニブ臨床試験において観察される胃腸有害事象の概要

20

臨床試験では、192名の健常対象に5回のマレイン酸ネラチニブの単回投与を行った。有害事象が観察され、以下の通り分類された：

- グレード 1 胃腸有害事象（G I A E）約 25 % ~ 40 %
- グレード 2 胃腸有害事象（G I A E）約 15 %

【 0 0 5 6 】

グレード 1 および 2 の胃腸有害事象は、健常対象の臨床試験において観察される有害事象として優位を占めた。さらなる試験において、2つの異なる単回投与量レベル（400 mg および 800 mg）における健常対象データは、ネラチニブが、図 2 に要約されているように、局所作用による胃腸有害事象を生じることを示唆している。実際に、絶食の 400 mg と 800 mg の間の胃腸有害事象の頻度および重症度は、観察された有害事象の平準化で、投与量（C m a x でも A U C でもなく）により最も有意に影響を受けた。結果は、有害事象が胃腸系から局所的に生じることを示した。

30

【実施例 6】

【 0 0 5 7 】

癌患者の複数回投与マレイン酸ネラチニブ臨床試験において観察される胃腸有害事象

癌患者（400名を超える患者）においてマレイン酸ネラチニブ（単剤および組合せ）を使用する6つの異なる複数回投与臨床試験も、胃腸有害事象が、癌患者の臨床試験において観察される有害事象として優位を占めることを示した。癌患者の臨床試験における有害事象が観察され、以下の通り分類された：

40

- 悪心、嘔吐、下痢、脱水症、食欲不振（約 95 %）
- 無力症、疲労（約 30 ~ 60 %）
- 発疹（約 20 ~ 25 %）
- A L T、A S T 上昇（< 10 %）

【実施例 7】

【 0 0 5 8 】

胃腸耐容性に対するケトコナゾールの同時投与の効果

曝露試験を行い、胃腸耐容性がマレイン酸ネラチニブの全身曝露と関係しているかどうかを決定した。結果は、胃腸耐容性（下痢）が全身曝露と関係していないことを示した。

【 0 0 5 9 】

50

【表 4】

パラメーター (幾何平均)	240mgネラチニブ	240mgネラチニブ+ケト コナゾール
Cmax (ng/ml)	55.32 [51.5]	201 [164]
AUC _t (hr*ng/ml)	835 [727]	4355 [3527]
AUC _∞ (hr*ng/ml)	903 [802]	4660 [3796]

10

【 0 0 6 0 】

胃腸有害事象を報告した対象

【 0 0 6 1 】

【表 5】

	%	%
胃腸障害	31.8	30.4

20

【実施例 8】

【 0 0 6 2 】

延長放出マレイン酸ネラチニブ製剤

【 0 0 6 3 】

【表 6】

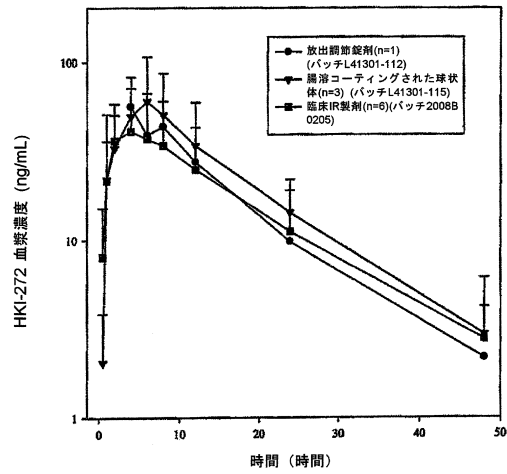
成分	カプセル中の放出調節球状体
	% W/W組成
コーティングされていない球状体	
マレイン酸ネラチニブ	63.64 (52.63遊離塩基と同等)
微結晶性セルロース(Avicel PH 101)	27.27
ポリソルベート-80	9.09
合計	100
サブコーティング	
ヒプロメロース、3cps	1.2%重量増加
放出調節コーティング	
Surelease (エチルセルロース水性分散液)	10%重量増加

30

40

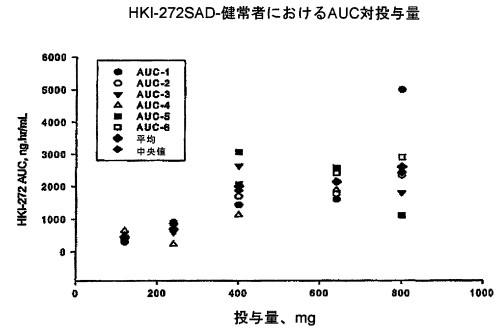
【図 1】

図 1. 経口製剤投与（投与量：80mg）後の絶食雄性ビーグル犬における平均（+SD）血漿ネラチニブ濃度-時間プロファイル



【図 2】

図 2. 健康対象におけるマレイン酸ネラチニブの単回漸増投与試験における胃腸有害事象の頻度および重症度



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 J 3/02 (2006.01) A 6 1 J 3/02 B

(72)発明者 ユージーン マーフィ
 アメリカ合衆国 1 2 5 5 0 ニューヨーク州 ニュバーグ市 サード・ストリート 5 0 9
 (72)発明者 スリプリア ヴェンカタ ラマナ ラオ
 アメリカ合衆国 0 7 4 3 0 ニュージャージー州 マフワフ市 リラック・レーン 6 1 7
 (72)発明者 シエド マザファー シャフ
 アメリカ合衆国 3 3 4 4 6 フロリダ州 デルレイ・ビーチ市 ダブル・イーグル 1 5 8 9 7
 (72)発明者 マジャ ヴェンクル - ジョンシック
 アメリカ合衆国 1 0 9 3 0 ニューヨーク州 ハイランド・ミルズ市 クリフサイド・コート
 1 1

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特開昭54-119021(JP,A)
 特開平04-036237(JP,A)
 特表2006-504734(JP,A)
 中国特許出願公開第101185633(CN,A)
 特表2011-516611(JP,A)
 特表2009-536203(JP,A)
 特表2007-507553(JP,A)
 特開2011-098964(JP,A)
 国際公開第2006/093353(WO,A1)
 Clinical Cancer Research, 2009年 4月, Vol.15, No.7, p.2552-2558

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 4 4
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)