

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5225092号  
(P5225092)

(45) 発行日 平成25年7月3日 (2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日 (2013.3.22)

(51) Int. Cl.

F I

|                |                |                  |                |                |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4709</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4709</b> |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/19</b>    | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>9/19</b>    |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>47/40</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>47/40</b>   |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>47/12</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>47/12</b>   |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>   |

請求項の数 7 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-535138 (P2008-535138)  
 (86) (22) 出願日 平成18年10月13日 (2006.10.13)  
 (65) 公表番号 特表2009-511569 (P2009-511569A)  
 (43) 公表日 平成21年3月19日 (2009.3.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/004228  
 (87) 国際公開番号 W02007/110709  
 (87) 国際公開日 平成19年10月4日 (2007.10.4)  
 審査請求日 平成21年9月17日 (2009.9.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/726, 911  
 (32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008  
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム  
 ローゼ・フエンノートシャツプ  
 JANSSEN PHARMACEUTI  
 CA NAAMLOZE VENNOOT  
 SCHAP  
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト  
 ウルンハウトセベーク30  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者 ド・ポレ, ペーター・マリー・ゾエ・ロベ  
 ルト  
 ベルギー・ビー-9000ゲント・ベルク  
 ホウトシヤイデ16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チピファルニブの新規IV調合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

製薬学的に許容される水性キャリア中にチピファルニブとマンニトールとヒドロキシ  
 プロピルーβ-シクロデキストリンを含んでなる静脈内投与のための組成物。

【請求項2】

製薬学的に許容される水性キャリアが水と酸を含む溶液である、請求項1に記載の組  
 成物。

【請求項3】

チピファルニブの濃度が10mg/mlである、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

凍結乾燥された請求項1または2に記載の組成物。

【請求項5】

水と酸を含む溶液が、さらにクエン酸一水和物、リン酸水素二ナトリウムをさらに含む  
 請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

請求項1または2に記載の組成物であって、凍結乾燥され、次いでクエン酸一水和物と  
 リン酸水素二ナトリウムの水溶液で再構成されたことを特徴とする、組成物。

【請求項7】

ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンの濃度が200mg/mlである、請求  
 項1～6のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願との関係】

【0001】

本出願は、2005年10月14日提出の米国暫定特許出願第60/726,911号の利益を請求するものであり、これは完全に、かつすべての目的のために、引用によって本明細書に組み入れられている。

【技術分野】

【0002】

本発明は、静脈内（IV）投与に適したチピファルニブ（tipifarnib）の新規調合物に関する。さらに、本発明は、そのような調合物の使用およびそのような調合物の製造方法および該調合物を患者に投与することによって該患者を処置する方法に関する。

10

【背景技術】

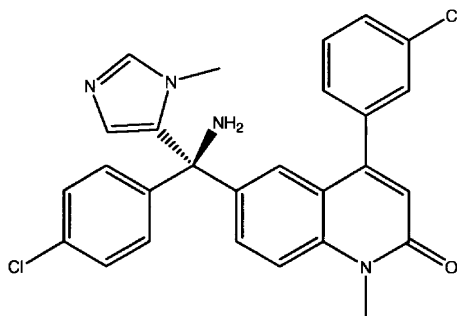
【0003】

チピファルニブは特許文献1に記述されている。チピファルニブの化学名は、（R）－（＋）－6－[アミノ94－クロロフェニル]（1－メチル－1H－イミダゾル－5－イル）メチル]－4－（3－クロロフェニル）－1－メチル－2（1H）キノリノンである。チピファルニブの市販名は、市販名ZARNESTRA<sup>（R）</sup>である。本化合物の絶対立体化学配置は、上記特許出願に記述される実験では決定されなかったが、それがカラムクロマトグラフィーから単離された第2の化合物であったことを示すために、接頭辞「（B）」によって同定された。このようにして得られた化合物は、（R）－（＋）－立体配置を有することが見出だされた。また、その公表コード番号R115777によって言及されるこの化合物は、次に示す構造を有する：

20

【0004】

【化1】



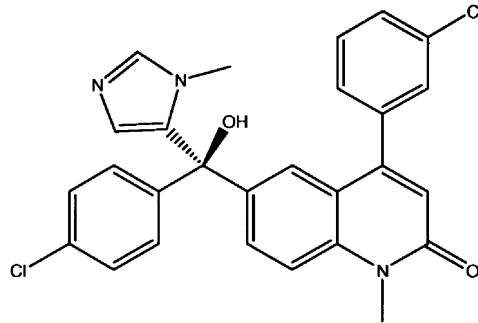
30

チピファルニブは、酸性pHにおいて非常に良好な水溶解度をもつ塩基である。それはR110127に加水分解するが、ここではアミン官能基がヒドロキシ官能基によって置換される。加水分解の割合は酸性条件では最低であるが、非常に速やかに進む。R110127は、次に示す構造を有する：

【0005】

40

## 【化 2】



10

チピファルニブは、インビトロおよびインビボにおいてヒト・ファルネシルトランスフェラーゼ（F T a s e）の強力かつ選択的な非ペプチド模倣競合阻害剤である。この化合物は、インビトロではナノモル濃度において抗増殖効果を有し、そして数例のインビトロとインビボモデルおよび臨床において、単独療法として抗腫瘍効果を有する。チピファルニブの顕著な抗腫瘍効果は、血管形成の抑制、アポトーシスの誘導、および直接的抗増殖を含む。

## 【0006】

ファルネシル化された標的、例えば（限定されるものではないが）、細胞のホメオスタシスおよび増殖に関与している R a s、R h o B、およびホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（P I <sub>3</sub> K）／セリントレオニンキナーゼ A K T は、しばしば、A M L では突然変異または異常調節される。ファルネシル化の阻害は、インビトロで骨髄性白血病細胞の増殖および始原細胞コロニー（p r o g e n i t o r c o l o n y）の形成を防ぐ。がん患者から得られた白血病細胞は、正常の骨髄細胞よりもチピファルニブの増殖抑制効果に対して有意に感受性であった。ファルネシル化の阻害が抗白血病活性をもたらす特定の下流エフェクターの同定は進行中の研究の課題である。チピファルニブは、限定されるものではないが急性髓鞘発生性白血病、脊髓異形成症候群および多発性骨髄腫を含む血液学的悪性腫瘍を有する患者、ならびに限定されるものではないが神経膠芽腫および乳がんを含む固形腫瘍を有する患者において臨床的活性の徴候を示した。

20

## 【0007】

今日まで、数人の研究者が経口投与後のチピファルニブの薬物動態を試験した。チピファルニブの用量増大試験が進行したがんを有する 28 人の患者において実施された。50 ～ 500 m g b . i . d . の用量範囲内では、68 ～ 1458 n g / m l という最高濃度範囲が、経口投与後 2 ～ 5 時間達成された。チピファルニブの血漿濃度における直線的増加が観察された。この研究で観察されたチピファルニブの最低および最高血漿濃度は抗白血病活性の範囲内にあった。

30

## 【0008】

チピファルニブは経口投与に続いて広範に代謝される。ヒト肝細胞を用いるインビトロ研究からのデータは、チピファルニブが直接グルクロン酸抱合を受けることを示した。診断学的インヒビターおよび異種発現系による実験もまた、C Y P 3 A 4 が、他の C Y P 4 5 0 酵素、例えば C Y P 2 C 1 9、C Y P 2 A 6、C Y P 2 D 6 および C Y P 2 C 8 / 9 / 1 0 に較べてチピファルニブについての顕著な代謝経路であることを明らかにした。チピファルニブの代謝物は、数例の前臨床研究においてファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および抗増殖性作用物としては不活性であった。しかしながら、その個々の代謝物の薬物動態はヒトでは研究されなかった。[<sup>14</sup>C] チピファルニブが健康な男性被験者に経口的に投与された後の血漿サンプルにおいて、数種のチピファルニブの代謝物が見出された。これらの代謝物は、酸化的脱メチル、脱アミノ、およびメチル-イミダゾール部分の喪失を介して形成されるチピファルニブおよび代謝物のグルクロニド抱合物を含んだ。親化合物のグルクロン酸抱合は生物変換の主要経路である。しかしながら、この化合物のがん被験者への投与後のチピファルニブの代謝は研究されていない。それに加えて、異

40

50

なる投与経路後に起きるであろうチピファルニブ代謝物の蓄積における潜在的差異は、系統的には試験されなかった。

#### 【0009】

さらに、がん患者は、一様に、腫瘍による閉鎖、外科的操作、随伴する口部感染症、有意な味覚倒錯もしくは食欲欠乏、または悪心および嘔吐によって、経口摂取を損なわれている。したがって、静脈内投与のようなその他の投与経路を可能にする調合物に対する要望がなお存在する。

#### 【特許文献1】WO 97/21701

#### 【発明の開示】

#### 【0010】

本発明の目的は、経口投与が問題になる患者のためのチピファルニブの代替投与経路（すなわち、非経口的）を提供することである。本発明の目的は、現状のチピファルニブの1日2回の経口投与に類似する臨床成果を可能にする、チピファルニブへの十分な曝露を与えることができ、連続注入としても、または短期間注入（1時間以下～数時間；1日当たり1回もしくはそれ以上の回数）としても、チピファルニブの投与のための静脈内経路を提供することであった。特に、本発明の目的は、現状のチピファルニブの1日2回の経口投与に類似する曝露を与えることができる、連続注入としても、または1日2回の2時間注入としても、チピファルニブの投与のための静脈内経路を提供することであった。本発明のさらなる目的は、一般のおよび血液学的悪性腫瘍、および特に固形がんにおける処置の方法を提供することである。

#### 【0011】

#### <発明の記述>

本発明は、経口投与が問題になる患者のためのチピファルニブの代替投与経路（すなわち、非経口的）を提供する。本発明の目的は、現状のチピファルニブの1日2回の経口投与に類似する臨床成果を可能にする、チピファルニブの十分な曝露を提供することができる、連続注入としても、または短期間注入（1時間以下～数時間；1日当たり1回もしくはそれ以上の回数）としても、チピファルニブの投与のための静脈内経路を提供することであった。特に、本発明の目的は、現状のチピファルニブの1日2回の経口投与に類似する曝露を与えることができる、連続注入としても、または1日2回の2時間注入としても、チピファルニブの投与のための静脈内経路を提供することであった。

#### 【0012】

本発明のさらなる目的は、静脈内に投与できるチピファルニブの調合物を可能にするために、溶液により可溶化できるチピファルニブの乾燥調合物を提供することである。当業者は、静脈内投与のための調合物に適用できる制約を周知している。多くの制約がこれ以降で議論されるであろう。静脈内に投与される調合物は、あるpHを有する必要がある。静脈中に入れられる溶液は、非常に塩基性であってはならず、また酸性であってもならない。調合物は、血中に入った場合に有害反応を惹起するであろう添加物を含有してはならない。さらにまた、調合物は、有効成分が血中に入ったら溶解したままであるようにされるべきである。この制約のリストは必ずしも全てではない。

#### 【0013】

本発明の調合物は適当な量においてチピファルニブを含む。これらの量は、得られるIV調合物が単一用量投与のために使用されるか、またはそれが連続IV投与のために使用されるかによって異なるであろう。

#### 【0014】

調合物は、好ましくは、さらなる若干のシクロデキストリンまたはその誘導体を含む。他の可溶化剤がまた使用されてもよい。好適なシクロデキストリンはヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンである。他のシクロデキストリンがまた使用されてもよい。

#### 【0015】

場合によっては、マンニトールまたはその他の糖、例えばトレアロース（trealose）またはスクロースが使用されてもよい。マンニトールまたは他の糖は、凍結乾燥さ

10

20

30

40

50

れた材料の迅速溶液を確実にする。マンニトールが存在しない場合、徐々にしか溶解しない若干のゲル様凝集体が観察される。マンニトールの存在により、これらの凝集体は現れないか、またはより少程度に現れる。さらに、マンニトールは、確実に、凍結乾燥された材料の美的外観を改善させる。マンニトールなしでは、凍結乾燥材料は、美的観点からは低い魅力の外観を与えるひび割れを示すことがある。本発明のさらなる目的は、一般のおよび血液学的悪性腫瘍、および特に固形がんにおける処置の方法を提供することである。

#### 【0016】

本発明は、本発明の製薬学的調合物を投与することによって、トランスフォームされた細胞を含む、細胞の異常増殖を抑制する方法を提供する。細胞の異常増殖は、正常な調節機構に依存しない（例えば、接触阻止の欠如）細胞増殖を指す。これは、（1）活性rasがん遺伝子を発現する腫瘍細胞（腫瘍）；（2）rasタンパク質がその他の遺伝子の発がん性変異の結果として活性化される腫瘍細胞；（3）ras活性化が生じる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞：の異常増殖を含む。さらにまた、rasがん遺伝子は、腫瘍細胞増殖に及ぼす直接効果によってインビボで腫瘍の成長に寄与するのみならず、また間接的に、すなわち腫瘍誘導の血管形成を促進することによって寄与することが、文献において示唆された。それ故、薬理的に標的とする変異rasがん遺伝子は、おそらく、腫瘍誘導の血管形成を抑制することによって、部分的に、インビボで固形腫瘍の成長を抑制することができるであろう。

#### 【0017】

また、本発明は、被験者、例えばそのような処置の必要な哺乳動物（より具体的にはヒト）に対して、本発明の本製薬学的調合物を投与することによって腫瘍の成長を抑制する方法を提供する。特に、本発明は、本発明の製薬学的調合物の投与によって活性rasがん遺伝子を発現する腫瘍の成長を抑制する方法を提供する。抑制されてもよい腫瘍の例は、限定されるものではないが、肺がん（例えば、腺がん）、膵臓がん（例えば、外分泌膵臓がん腫のような膵臓がん腫）、結腸がん（例えば、結腸腺がん腫および結腸腺腫のような結腸直腸がん腫）、類リンパ直系の造血性腫瘍（例えば、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫）、骨髄性白血病（例えば、急性髄鞘発生性白血病（AML））、甲状腺（例えば、胞状）がん、脊髄異形成症候群（MDS）、間葉起源の腫瘍（例えば、繊維肉腫および横紋筋肉腫）、黒色腫、奇形がん腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍（例えば、角質乳頭腫）、乳がん腫、腎臓がん腫、卵巣がん腫、膀胱がん腫および表皮がん腫である。

#### 【0018】

また、本発明は、rasタンパク質が遺伝子における発がん性変異の結果として異常に活性化される、すなわち、ras遺伝子自体は、発がん性変異への変異によって発がん性形態に活性化されない、良性および悪性の両増殖性疾患を抑制する方法であって、該抑制が、そのような処置の必要な被験者に対する本明細書に記述される製薬学的調合物の投与によって達成される方法を提供してもよい。例えば、良性の増殖性疾患神経繊維腫症、またはrasがチロシンキナーゼがん遺伝子の変異または過剰発現により活性化される腫瘍は、本発明の製薬学的調合物によって抑制されてもよい。

#### 【0019】

したがって、本発明は、医薬として使用するための本発明の製薬学的調合物ならびに1種以上の前記症状を処置する薬物の製造のための式（I）のこれらの化合物の使用を開示する。

#### 【0020】

##### 用語および定義

より正確な記述を提供するために、本明細書に与えられる若干の量的表現は用語「約」により修飾されない。用語「約」が明確に使用されるか否かは、本明細書で与えられる各数量が実際に与えられた値を指すことが意味され、そしてまた、それが、そのような与えられた値についての実験および／または測定条件による近似値を含む、当業者によって合理的に推定できるような与えられた値への近似値を指すことが意味されると理解される。

## 【0021】

本明細書で使用されるように用語「被験者」は、処置、観察または実験の対象であった、動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを指す。

## 【0022】

本明細書で使用されるように用語「治療学的に有効な量」は、研究者、獣医、医学者または他の臨床医によって探求されつつある、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を惹起する活性化合物または製薬学的作用物の量を意味し、この応答は、処置されつつある疾病または障害の少なくとも1つの症候の緩和および／または処置されつつある疾病または障害の少なくとも1つの症候の頻発および／または重篤度における低下を含む。

10

## 【0023】

用語「立体異性体」は、共有結合された原子の同じ分子式および同じ配列であるが、異なる空間的方向を有する異性体を指す。

## 【0024】

用語「光学異性体」は、それらの基の空間配置においてのみ異なる同一化学構造の異性体を意味する。光学異性体は、異なる方向に偏光面を回転する。用語「光学活性」は、光学異性体が偏光面を回転する程度を意味する。

## 【0025】

用語「ラセミ化合物」または「ラセミ混合物」は、2つの鏡像異性種の等モルの混合物を意味し、ここで、単離された種の各々は、混合物が光学活性を欠くように反対方向に偏光面を回転する。

20

## 【0026】

用語「鏡像異性体」は、その鏡像と重ね合わされない立体異性体を意味する。用語「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない立体異性体を意味する。

## 【0027】

用語「キラル分子」は、少なくとも1対の鏡像異性体を有する分子を意味する。これは、それらの鏡像において重ね合わすことができるアキラル分子とは反対である。

## 【0028】

また、キラル分子の2つの別々の鏡像分子は、それらが偏光面を回転する方向に応じて、*levo*（左手側）、*L*と略記、または*dextro*（右手側）、*D*と略記、として知られている。記号「*R*」および「*S*」は立体形成炭素原子の周囲の基の立体配置を表す。

30

## 【0029】

ラセミ混合物から単離された鏡像異性体として富有化された形態物の例は、混合物が左旋性異性体を実質的に含有しない右旋性鏡像異性体を含む。これに関連して、実質的に含有しないは、左旋性異性体が、式：

## 【0030】

## 【数1】

$$\% \text{ 左旋性} = \frac{(\text{マス左旋性})}{(\text{マス右旋性}) + (\text{マス左旋性})} \times 100$$

40

にしたがって、混合物の25%未満、10%未満、5%未満、2%未満または1%未満の範囲において含まれてもよいことを意味する。

## 【0031】

同様に、ラセミ混合物から単離された鏡像異性体として富有化された形態物の例は、混合物が右旋性異性体を実質的に含有しない左旋性鏡像異性体を含む。これに関連して、実質的に含有しないは、右旋性異性体が、式：

## 【0032】

## 【数 2】

$$\% \text{ 右旋性} = \frac{(\text{マス右旋性})}{(\text{マス右旋性}) + (\text{マス左旋性})} \times 100$$

にしたがって、混合物の 25 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、2 % 未満または 1 % 未満の範囲において含まれてもよいことを意味する。

## 【0033】

用語「幾何学的異性体」は、炭素－炭素二重結合、シクロアルキル環または架橋二環式系に対する関係において置換原子の方向で異なる異性体を意味する。炭素－炭素二重結合の各側の置換原子（水素以外の）は、E または Z 配置において存在できる。「E」配置では、置換基は炭素－炭素二重結合との関係で反対側に存在する。「Z」配置では、置換基は炭素－炭素二重結合との関係で同じ側に向けられる。

10

## 【0034】

環系に結合される置換原子（水素以外の）は、cis または trans 配置において存在できる。「cis」配置では、置換基は環の面との関係で同じ側に存在する；「trans」配置では、環の面との関係で反対側に存在する。「cis」および「trans」種の混合物を有する化合物は「cis/trans」と呼ばれる。

## 【0035】

異性体の記述子（「R」、「S」、「E」および「Z」）は原子配置を示し、そして文献において定義されるように使用されるよう意図される。

20

## 【0036】

本発明の化合物は、異性体に特異的な合成によってもまた異性体混合物からの分割されても、個々の異性体として製造できる。慣用の分割技術は、光学的に活性な酸（または塩基）を用いて異性体ペアの各異性体の遊離塩基（または酸）を化合させて光学的に活性な塩を形成させること（続いて、分別晶出および遊離塩基の再生）、適当なキラル補助剤との反応によって異性体ペアの各異性体のエステルまたはアミドを形成させること（続いて、分別晶出またはクロマトグラフィー分離およびキラル補助剤の除去）、または種々の周知のクロマトグラフィー法を用いて中間体または最終生成物のいずれかの異性体混合物を分離することを含む。

## 【0037】

30

さらにまた、本発明の化合物は、1 種以上の多形または無定形結晶形態を有してもよく、そしてそれ自体、本発明の範囲内に包含されることが意図される。さらに、若干の本化合物は水と溶媒和物（すなわち水和物）または通常の有機溶媒と溶媒和物（例えば、エタノール和物などのような有機エステル）を形成してもよく、そしてそれ自体また、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

## 【0038】

次の実施例は、本発明の理解を助けるために記述されるものであり、そしてそれ以降に示される請求項に記述される本発明を、いかなる点においても限定することは意図されず、そしてそのように考えられるべきではない。

## 【実施例】

40

## 【0039】

## 実験の部

## 調合物

凍結乾燥のためのチピファルニブ 10 mg / ml 注射用溶液（調合物 1）

|                       |      |    |
|-----------------------|------|----|
| チピファルニブ               | 10   | mg |
| マンニトール                | 50   | mg |
| 濃塩酸                   | 3.75 | μl |
| ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン | 200  | mg |
| 注射剤のための水 qs ad        | 1000 | μl |

放出 (release) pH = 2.0 ± 0.2

50

チピファルニブ注射用凍結乾燥粉末を再構成するための溶液（調合物2）

|                    |         |     |
|--------------------|---------|-----|
| クエン酸一水和物           | 1. 9 7  | m g |
| 無水リン酸水素二ナトリウム      | 4. 4 4  | m g |
| 注射剤のための水           | q s     | a d |
| 放出pH = 6. 0 ± 0. 5 | 1 0 0 0 | μ l |

【0040】

調合物の調製

調合物1

調合物1の10mlが20mlバイアル中に充填され、そして凍結乾燥される（1バイアル当たり100mgのチピファルニブ）。使用前に、凍結乾燥粉末が調合物2の8. 6mlに溶解されて、チピファルニブ10mg/ml注射溶液（pH～4－5）の10mlを得る。このチピファルニブ10mg/ml溶液は、次に、0. 9%NaCl溶液により所望の濃度（0. 5～2mg/ml）までさらに希釈される。

10

【0041】

調合物1のpH値はチピファルニブの可溶化のために非常に酸性（1）であり、製造中R110127の最小生成を有するためには（2）である（製造は好ましくは低温～10℃で実施される）。

【0042】

ヒドロキシプロピルーβ－シクロデキストリンは、チピファルニブが調合物2により再構成される場合に、それを可溶化するために調合物1に添加される。再構成溶液のpH値は～4. 5である。このpHでは、チピファルニブはヒドロキシプロピルーβ－シクロデキストリンが存在しないと沈殿する。末梢静脈（腕）中への注入中の局部刺激のリスクは、このpH値では許容できるレベルにある。

20

【0043】

ヒトにおける試験中、長時間（例えば、24時間）にわたる投与の場合には若干の血栓性静脈炎が注入の場所に見出された。これはヒドロキシプロピルーβ－シクロデキストリン自体によって惹起され、担体によるものではないであろう。したがって、末梢静脈を介して投与せずに中心静脈を介して投与することが決定された。中心静脈は、注入溶液の混合と希釈が、より迅速かつ高度に実施されるので、非常に高い血中負荷（blood debt）を有する。注入が中心静脈を介して実施される場合、注入溶液のpH値はあまり重要ではないので、調合物2による代わりにWFI（注射用水）により再構成することが決定された。WFIを用いて調合物1の凍結乾燥粉末を再構成することによって得られる溶液のpH値は～3である。再構成溶液は中心静脈を介して投与することができる。

30

【0044】

製造方法

（a）調合物1の製造（10Lバッチ）

- （1）ヒドロキシプロピルーβ－シクロデキストリンの2kgを適当な容器に添加し、
- （2）（1）に500gのマニトールを添加し、
- （3）（2）に8kgの注射用水を添加し、溶解するまで攪拌し、
- （4）（3）に164. 0gの10%HClを添加し、均質に混合し、
- （5）（4）に100gのR115777を添加し、混合して溶解し、
- （6）無菌の0. 22μmフィルターを通して濾過し、
- （7）（6）の10mlを20mlバイアル中に充填する。

40

【0045】

（b）調合物1の凍結乾燥

- （8）バイアルに栓をして、冷温トレイに移し、
- （9）（8）を凍結乾燥機に移し、
- （10）凍結乾燥：－ 凍結：大気圧で－40℃
  - － 一次乾燥：0. 1mbarで10℃
  - － 二次乾燥：0. 01mbarで30℃

50

(11) バイアルの密封 (crimping)。

【0046】

臨床試験

方法および材料

この無作為化されたオープン・ラベルの比較試験は、臨床試験実施規準 (good clinical practice) にしたがって実施された。倫理委員会の承認は試験前に得られ、そして患者は参加することへの彼らの書面で示されたインフォームドコンセントを与えた。

【0047】

チピファルニブは、100mg 経口錠剤または100mg のチピファルニブおよび2.0g のヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン (HPβCD) を含有するバイアル中の凍結乾燥粉末のいずれかとして供給された。凍結乾燥粉末は、静脈内注入直前に調合物2により再構成される。この一定分量が0.9% NaCl において希釈され、そして適当な注入ラインをもつ注射器ドライバーを通して投与された。

10

【0048】

研究被験者

治癒療法を受け入れる余地のない (not amenable)、病理学的に確認されたがんを有する年齢18歳以上の男性および女性がこの研究のために選ばれる資格があった。患者はECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status  $\leq 2$  を有することが要求された。他の要件、研究開始前少なくとも4週 (ニトロソ尿素またはマイトマイシンCでは6週) の照射療法および／または化学療法の不在および栄養の合理的状態を維持するための十分な経口摂取を含んだ。

20

【0049】

患者は、彼らが、好中球カウント  $< 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板カウント  $< 100,000/\text{mm}^3$ 、血清ビリルビン  $> 2.0\text{mg}/\text{dl}$ 、トランスアミナーゼ 制定正常値 (institutional normal) の上限の  $> 5$  倍、またはクレアチニン  $> 1.5\text{mg}/\text{dl}$  によって判定されるような有意に異常な血液学的状態を有する場合は除外された。プロトンポンプ・インヒビター (例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール) の共存投与は、チピファルニブの経口投与期間中は許されなかった (これは、いかなる潜在的妨害をも避けるために、PK評価が実施された場合、サイクル1においてのみだった)。損傷された胃の酸度または上部胃腸 (GI) 管の偏位により薬物の吸収を妨害しそうなGI管の手術を受けた患者は、選ばれる資格はなかった。研究者の意見で、この研究に参加するための障害を構成するであろうすべての共存する疾病、具体的には等級  $\geq 2$  の抹消神経病の存在は、また患者を不適格にさせた。

30

【0050】

研究計画

本研究の第1 (用量-決定) 相の目的は、十分に許容される静脈内処置プログラム (regimen) を同定することであった。この処置プログラムは、健康な男性ボランティアにおける絶対生物利用度の予備試験的決定に基づいて、臨床的に適切な経口用量 (200mg) の50%~60%と同等であろうことが期待された。3人の被験者の第1コホートは、次のような中断することのないチピファルニブの4日連続の処置：第1~4日における2時間静脈内注入 b. i. d. として30mg、続いて第5~8日における経口投与 b. i. d. として200mg、続いて第9~12日における連続静脈内注入として1日当たり60mgを受けた。同様に、3人の被験者の第2コホートは、チピファルニブの類似の4日処置プログラム：2時間静脈内注入 b. i. d. として60mg、続いて経口投与 b. i. d. として200mg、続いて連続静脈内注入として1日当たり120mgを受けた。前記の各々4日の経口または i. v. 処置の間にはウォッシュアウト (wash out) はなかった。

40

【0051】

50

コホートの第2および第3被験者は、第1の被験者が、用量制限毒性 (dose-limiting toxicity) (DLT) なしに最初の静脈内および経口投与 (すなわち、8日間) を終了した時点でのみ出発されねばならなかった。第1または第2コホートのいずれかの3被験者の1人においてDLTが起きた場合には、3人の補助被験者がそのコホートに加えられる必要があった。1人以上の被験者がDLTを経験した場合 (第1の3被験者か、または拡大された6被験者のコホートのいずれかにおいて)、用量増大は終了され、そしてそのコホートの他の被験者は、同じ用量においてそれらの療法を完了しなければならなかった。

#### 【0052】

本研究の第2 (i. v. 一経口のブリッジング (bridging)) 相は、患者の別のグループにおいて完了された。選ばれた2時間および連続静脈内処置プログラム (前での用量決定相からの) に続くチピファルニブへの全身性曝露が、200mg b. i. d. 経口処置プログラム後の曝露に比較された。ブリッジング相は、用量決定相の第2コホートの少なくとも2被験者が21日目までDLTのないことが観察された場合に開始された。全24被験者が、潜在的な連鎖効果を説明するために、選ばれた静脈内処置プログラムにおける2つの処置順序の1つに対して1:1比で無作為に割り当てられた。

10

#### 【0053】

順序 (sequence) 1: 第1~4日における2時間の静脈内注入として投与される100mg b. i. d.、続いて第5~8日における200mgの経口錠剤、次いで第9~12日における連続4日の静脈内注入として投与される200mg/日。

20

#### 【0054】

順序2: 第1~4日における連続4日の静脈内注入として投与される200mg/日、続いて第5~8日における200mgの経口錠剤、次いで第9~12日における2時間の静脈内注入として投与される100mg b. i. d.。

#### 【0055】

チピファルニブの経口用量は、食物の摂取直後に与えられる必要があった。チピファルニブの注入は、前腕の末梢静脈を介するか、または比較的高用量では中心ラインを介して投与された。

#### 【0056】

##### 血漿のサンプリングおよびアッセイ

30

用量決定およびブリッジングの両相において、薬動学上のサンプリングは、各処置の4日目の朝 (morning) の用量の開始から10時間の間実施された。全血液サンプルが、経口投与直前、および投与後0.5、1、2、3、4、6、8および10時間に採取された。2時間静脈内注入では、血液サンプルは、投薬直前、および投薬後1、2 (すなわち、注入終了直前)、2.25、3、4、6、8および10時間に採取された。血液サンプルは、連続静脈内注入の開始直前、および開始後2、4、6、8および10時間に採取された。

#### 【0057】

各PKサンプルについて血液の最小7mlが収集された。全血液サンプルは直ちに氷上に置かれ、そして収集2時間以内に遠心 (10分、1000xg) された。分離された血漿は、アッセイされるまで直ちに-18℃以下で凍結された。

40

#### 【0058】

血漿サンプルは室温で解凍され、そして個々のサンプルは、既に公表された方法を用いてチピファルニブについて分析された。ヒト血漿の1ml分量に対して、内部標準 (R121550、構造類似体) の200ngがスパイク (spike) された。NaOH (0.1M) 1mlを添加後、サンプルはイソアミルアルコール10%を含有するヘプタン4mlで2回抽出された。合わせた有機相は、HCl (2M) 2mlで逆抽出された。濃アンモニアでアルカリ化した後、水相が、イソアミルアルコール5%を含有するヘプタン5mlで1回抽出された。この抽出液は窒素下65℃で蒸発され、そして残渣が注入溶媒 (酢酸アンモニウム0.01M/アセトニトリル/メタノール; 50/25/25) の10

50

0  $\mu$ l に溶解された。15  $\mu$ l の抽出液が、波長 240 nm での UV 検出 (Agilent) を備えた HPLC 中に注入された。分離は、3  $\mu$ m C18 BDS-Hypersil (Alltech) を充填された 10 cm x 4.6 mm クロマトグラフィーカラムにおいて実施された。溶出は、最初は、関心のある化合物の溶出まで 0.01 M 酢酸アンモニウム/アセトニトリル (52/48) において無勾配で、続いて、90% アセトニトリルまでの勾配によって 0.8 ml/min の流速において実施された。総行程時間は 14 分であった。アッセイは範囲 2.00 ~ 5000 ng/ml において評価された。

#### 【0059】

チピファルニブの代謝物、特に R130525、R107252 および R104209 が LC-MS/MS を用いて決定された。これらの代謝物の化学構造は、図 11 において表される。グルクロン酸抱合された代謝物の存在を決定するために、血漿サンプルがまた、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*)  $\beta$ -グルクロニダーゼ (Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany) による脱抱合の後に分析された。サンプル調製は次の記述のとおりであった：0.2 ml のヒト血漿の一定分量または希釈された脱抱合血漿サンプルの 1.0 ml の一定分量が、各 5 ng における 3 種の内部標準：チピファルニブと R130525 のために使用される、安定な同位元素で標識された化合物、R198838、および R101763 と R104209 のために使用される、2 種の構造類似体、R107252 および R121704、それぞれの混合物によりスパイクされた。0.1 M NaOH の 1 ml を添加後、サンプルは、10% のイソアミルアルコールを含有するヘプタン 3 ml で 2 回抽出された。合わせた有機画分は窒素下で蒸発され、そして残渣が、メタノール 100  $\mu$ l および 0.002 M 酢酸アンモニウム 100  $\mu$ l の混合液において再構成された。クロマトグラフィー分離は、C<sub>18</sub> BDS-Hypersil 3  $\mu$ m (3.2 mm I.D. x 50 mm) カラムにおいて実施された。注入容量は 25  $\mu$ l であった。無勾配の移動相は、0.002 M ギ酸アンモニウム (ギ酸により pH 4) / アセトニトリル (44/56) からなり、0.5 ml/min でポンプ送出された。検出は、Turboionspray イオン化 (陽イオン方式) によるタンデム質量分析によって実施された。次の質量遷移が、種々の化合物および内部標準をモニターするために使用された：チピファルニブ：489.1  $\rightarrow$  407.1；R198838：492.1  $\rightarrow$  407.1；R130525：475.1  $\rightarrow$  393.1；R101763：394.0  $\rightarrow$  139.0；R104209 + R107252：408.0  $\rightarrow$  139.0；および R121704：422.1  $\rightarrow$  139.0。アッセイは、脱抱合後、各代謝物については範囲 0.50 ~ 1250 ng/ml およびチピファルニブについては 10.0 ~ 25000 ng/ml において評価された。

#### 【0060】

##### チピファルニブタンパク質結合分析

チピファルニブは、不斉炭素原子において [<sup>14</sup>C] により特異的に標識された。7 ml の血液サンプルが、4 日目のチピファルニブの連続静脈内注入の開始後 4 時間に 24 人の患者から採取された。血漿サンプルは、500 ng/ml における [<sup>14</sup>C] -チピファルニブにより強化された。強化された血漿サンプルが、同一の macro-1 Teflon セルと Diachema 10.17 透析膜 (MW カットオフ 10,000) を備えた Diachema システムにおいて、37°C で 4 時間、0.067 M リン酸バッファー、pH 7.17 に対する平衡透析にかけられた。放射能レベルは、平衡透析の前後に強化された血漿の 2 並列の一定分量 100  $\mu$ l について、および透析後にメタノールと混合された透析セルのバッファー・コンパートメントの内容物の 1000  $\mu$ l の 2 並列一定分量について、Packard Tri-Carb 1900 TR 液体シンチレーション分光計で測定された。総タンパク質濃度は、比色ビュレット法、キット Roche Diagnostics 1929917 により決定された。アルブミン濃度は、比色プロモクレゾールグリーン法、キット Roche Diagnostics 1970909 により決定された。 $\alpha_1$ -酸性糖タンパク質濃度は、免役比濁法、キット Roche Diagnostics 1557602 により決定された。すべてこれらの試験は Roch

e Hitachi Molecularアナライザーにおいて実施された。

#### 【0061】

未結合チピファルニブのフラクション ( $f_u$ ) は、透析セルのバッファー ( $C_u$ ) および血漿 (C) コンパートメントの放射能測定によって決定されるように、総濃度 (C) に対する未結合濃度 ( $C_u$ ) の比として計算された:  $F_u = C_u / C$ 。

結合フラクション  $f_b = 1 - f_u$ 。

#### 【0062】

##### 非区分 (noncompartmental) 薬物動態分析

各投与期間の4日目の朝用量の開始から10時間の間のチピファルニブの個々の血漿濃度-時間データが、プログラムWinNonlinバージョン3.1 (Pharsight Corporation, Cary, NC) を用いて非区分方法によって分析された。時間0~10時間からの濃度-対-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-10h}$ ) は、直線台形法を用いて計算された。最大血漿濃度 ( $C_{max}$ )、定常状態における血漿濃度 ( $C_{ss}$ 、連続静脈内注入についてのみ) および最高血漿濃度に達する時間 ( $t_{max}$ ) は観察された値であった。経口投与後のチピファルニブの生物利用度は、

$[AUC_{po} \times DOSE_{iv} / (AUC_{iv} \times DOSE_{po})] \times 100\%$   
にしたがって、 $AUC_{0-10h}$  値に基づいて計算された。

#### 【0063】

##### 統計学的解析

人口統計学的情報は、中間値、最小値および最大値として総括された。チピファルニブおよびその代謝物の薬動学的データもまた記述統計学を用いて総括された。全3処置に関する薬物動態サンプルが得られた被験者からの、経口および静脈内投与後のチピファルニブに対する全身性曝露 (血漿  $C_{max}$  および  $AUC_{0-10h}$ ) がANOVAを使用して評価された。チピファルニブ  $C_{max}$  および  $AUC_{0-10h}$  についての静脈内注入 (試験) 対経口投与 (参考) の最小平方平均比の周囲の点 (point) 推定値および対応する90%信頼区間が計算された。解析は、SASバージョン6.12統計学的ソフトウェアプログラム (SAS Institute, Cary, NC) を用いて対数変換された薬動学的パラメーターに関して実施された。

#### 【0064】

##### 臨床評価

完全な患者の病歴が採られ、そして身体検査 (生命徴候を含む)、血液学的試験および臨床化学試験が、基準線においておよび処置中に実施された。心臓血管安全性を評価するために、12リード (twelve-lead) E. C. G. が、スクリーニング、Cycle 1および治療の終わりにおいて記録された。目標の腫瘍応答はこの研究の主要目標ではなかったけれども、適当な測定値を得て応答を調査するために、1つの試みがなされた。すべての有害事象および臨床的に関連する実験室の異常は、Common Toxicity Criteria (CTCバージョン2.0) にしたがって格付けされた。

#### 【0065】

##### 結果

##### 被験者の素因

32人の被験者 (10人の男性および22人の女性) の全部が登録された; 6被験者は用量決定相に、そして26被験者はブリッジング相に関与した。この研究における31人の被験者は、進展した固形腫瘍をもつと診断された。1人の被験者は高リスクの脊髄異形成症候群を有した。ブリッジング相では、12被験者が、無作為に、処置順序 1 (2時間の静脈内注入 b. i. d. / 経口投与 b. i. d. / 連続静脈内注入) を受けるように割り当てられ、そして14被験者が、処置順序 2 (連続静脈内注入 / 経口投与 b. i. d. / 2時間の静脈内注入 b. i. d.) を受けた。処置順序 1に無作為化された1被験者は、プロトコル違反のために4日目に研究から撤収され、そして処置順序 2の1被験者は、疾病の進行に関連する肝不全により8日目に撤収された。

#### 【0066】

本研究に募集された32人の被験者の人口統計学的データは、表1（図1）において総括されている。患者の年齢は35～70才にわたり、体重範囲は48～92kgであり、そして身長範囲は149～176cmであった。コホート3（ブリッジング相）の2つの無作為化群の間には明らかな差異は存在しなかった。

#### 【0067】

##### チピファルニブの静脈内用量の決定

第1コホートは、2時間静脈内注入として1日2回30mg、続いて経口投与として1日2回200mgおよび連続静脈内注入として1日当たり60mgの4日のチピファルニブ処置プログラムを受けた3被験者からなった。平均して、2時間静脈内注入として30mg b. i. d. および連続静脈内注入として1日当たり60mgについてのAUC<sub>0-10h</sub>に基づくチピファルニブの全身性曝露は、これらの個人によって受けられた200mgの経口用量後の曝露に較べて、それぞれ約64%および59%低かった（表II～IV）（図2～4）。静脈内投与後の用量制限毒性は観察されなかった。したがって、静脈内投与用量は次の用量レベルまで増大された。

#### 【0068】

第2コホートでは、3人のさらなる被験者が、2時間静脈内注入として1日2回60mg、続いて連続内注入として1日当たり120mgの4日処置プログラムを受けた。これらの静脈内処置プログラム後の全身性曝露は、200mgの経口用量後の曝露に較べて、それぞれ約47%および46%低かった（表II～IV）（図2～4）。再び、DLTはこのコホートでは観察されなかった。これらの結果に基づいて2時間注入として投与された100mg、および200mg/日の連続注入の1日2回処置プログラムが、経口ブリッジング研究に対して静脈内について選ばれた。

#### 【0069】

##### チピファルニブの血漿薬物動態

予期されたように、チピファルニブ血漿濃度－時間プロフィルの形は、投与経路および投薬処置プログラムにより異なった（図1）。チピファルニブの最高血漿濃度は、経口投与および2時間静脈内注入後に明らかであった。反対に、連続静脈内注入は、明らかなピークのない薬物投与中の比較的一定した血漿濃度を生じた。

#### 【0070】

最大血漿濃度は、4日連続のチピファルニブの200mg b. i. d. の経口投与の約2時間後に観察された（表IV）（図4）。t<sub>max</sub>の範囲は、29被験者では0.5～3時間であった；1被験者は8時間目に最大濃度を有した。b. i. d. 経口投薬4日の後、算術平均C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-10h</sub>値（±SD、n=24）は、それぞれ994±487ng/mlおよび3990±1671ng・h/mlであった。

#### 【0071】

チピファルニブのより高い血漿濃度は、200mg経口用量に較べて、100mg用量が2時間静脈内注入として与えられた場合に観察された（表IV）（図4）。平均して、チピファルニブが、経口的に投与された（200mg b. i. d.）場合よりも2時間静脈内注入として投与された（100mg b. i. d.）場合に、C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-10h</sub>値は、それぞれ48.0%および19.3%高かった（表IV）（図4）。90%信頼区間の上限は、生物学的等価の80%～125%の範囲の外側にあった。経口投与後の曝露に対して、2時間静脈内注入後に観察された比較的高い曝露は、臨床的に有意であることが期待されない。

#### 【0072】

4日目の平均AUC<sub>0-10h</sub>値は、経口投与（200mg b. i. d.）および連続静脈内注入（1日当たり200mg）の両方後では類似していた（表V）（図5）。90%信頼区間の下限は、80%～125%の範囲の内に入った；しかしながら、上限は、この範囲をやや超えて広がった（表V）（図5）。AUC<sub>0-10h</sub>によって測定されたように、総全身性曝露に関しては、連続注入による投薬効果は、経口経路による投薬効果に類似していた。しかしながら、プロフィルの形は、最高チピファルニブ濃度が、連続注

入後には明らかでなかった点で異なった。

#### 【0073】

用量一標準化後に、経口錠剤調合物（経口対2時間 i. v.）の平均絶対生物利用度は46.3%であった。同様に、経口錠剤調合物（経口対連続静脈内注入）の平均絶対生物利用度は40.9%であった。

#### 【0074】

チピファルニブに対する全身性曝露は、連続静脈内注入（200mg/日）または2時間静脈内注入（100mg b. i. d.）としての投与後に同等であった。再び、血漿濃度－時間プロフィルの形における違いにも拘らず、平均AUC<sub>0-10h</sub>値は類似していた。90%信頼区間の上限および下限（81.1%～100.3%）は、80%～125%の範囲の内にあった。

10

#### 【0075】

総括すれば、投薬後の10時間の間の血漿AUC<sub>0-10h</sub>によって測定されるようなチピファルニブの全身性曝露は、この化合物が経口錠剤（200mg b. i. d.）として、2時間静脈内注入（100mg b. i. d.）によって、または連続静脈内注入（200mg/日）によって投与された場合には同等であった。平均AUC<sub>0-10h</sub>値の狭い範囲が、3処置を越えて観察された（3990～4487 ng・h/ml）。2時間静脈内注入は、プロフィルの形が考慮される場合、経口投与に一層よく類似していた。

#### 【0076】

##### 血漿中のチピファルニブのタンパク質結合

20

チピファルニブは、分析された全サンプルにおいて血漿タンパク質に広く結合されていた（図2）。平均遊離（未結合）フラクションは、連続静脈内注入の開始後4時間に採取された血漿サンプルにおいて0.62%（範囲0.45～0.88%）であった。未結合チピファルニブのフラクションは、211 ng/ml～812 ng/mlの範囲で総薬物血漿濃度とは独立していた。経口投与後または2時間静脈内注入後に採取された被験者サンプルからのタンパク質結合に関するデータは得られていない。しかしながら、4日間の200mg b. i. d. 経口投与後の中央血漿濃度は、10時間の用量期間中、159 ng/ml～788 ng/mlの範囲にある。

#### 【0077】

血清アルブミン、 $\alpha_1$ -酸性糖タンパク質、および総タンパク質の平均濃度（範囲）は、それぞれ、4.1 g/100 ml（3.1～4.7 g/ml）、131 mg/100 ml（90～218 mg/100 ml）、および6.8 g/100 ml（4.7～7.9 g/ml）であった。

30

#### 【0078】

##### 血漿中のチピファルニブの代謝物

チピファルニブ代謝物の血漿薬物動態が、経口錠剤（200mg b. i. d.）、2時間静脈内注入（60および100mg b. i. d.）または連続静脈内注入（120および200mg/日）として4日投与後、4、8および12日目に分析された。分析された代謝物は、R130525、R101763、R104209、チピファルニブ－グルクロニド、R130525－グルクロニド、およびR104209－グルクロニドを含んだ。これらの代謝物の化学構造は、Garner RCらによって例証された。全身性循環において観察された主要代謝物はR130525およびチピファルニブ－グルクロニドであった（図3）。静脈内経路において決定されたチピファルニブの主要および少代謝物は、経口投与におけるそれらと同一であった。

40

#### 【0079】

一般に、チピファルニブ－グルクロニド代謝物に対する全身性曝露（C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-10h</sub>）は、静脈内に投与されたチピファルニブ用量における増大とともに増大した（表VI）（図6）。並列で比較すると、12日目のチピファルニブ－グルクロニド代謝物への曝露は、それ以前の11日の投与からは増大しなかった（データ未掲載）。チピファルニブに対してチピファルニブ－グルクロニドについてのAUC<sub>0-10h</sub>値の平

50

均比率は経口投与では18.6、100mg 2時間静脈内注入では7.5、そして200mg 連続静脈内注入では8.6であった。全体的に、血漿中の親化合物に対するグルクロニドの濃度比は、静脈内投与に較べて、チピファルニブの経口投与後には、より高かった。このことは、多分、経口経路を介する投与に関連する肝臓の一次通過効果（first-pass effect）（すなわち、全身性吸収前の親化合物の損失）によるものであろう。

#### 【0080】

R130525代謝物に対する全身性曝露（ $C_{max}$  および  $AUC_{0-10h}$ ）は、静脈内に投与されたチピファルニブ用量における増大とともに増大した（表VII）（図7）。チピファルニブに対してR130525についての $AUC_{0-10h}$ 値の平均比率は経口投与では1/5、そして2時間静脈内注入および連続静脈内注入では約1/10であった。

10

#### 【0081】

200mg チピファルニブの経口投与後のチピファルニブの他の代謝物もまた、血漿において測定され、これらは、R101763（ $C_{max}$ ：14.8 ng/ml、 $AUC_{0-10h}$ ：101 ng·h/ml）、R104209（ $C_{max}$ ：69.7 ng/ml、 $AUC_{0-10h}$ ：447 ng·h/ml）、R130525-グルクロニド（ $C_{max}$ ：53.0 ng/ml、 $AUC_{0-10h}$ ：320 ng·h/ml）、R101763-グルクロニド（ $C_{max}$ ：12.0 ng/ml、 $AUC_{0-10h}$ ：63.9 ng·h/ml）、およびR104209-グルクロニド（ $C_{max}$ ：64.0 ng/ml、 $AUC_{0-10h}$ ：434 ng·h/ml）を含んだ。これらの代謝物の濃度は、R130525およびチピファルニブ-グルクロニドの濃度よりも著しく低かった。静脈内投与後のこれらの代謝物への曝露は、経口投与後の曝露よりも低かった。

20

#### 【0082】

##### 臨床評価

全被験者が毒性について評価可能であった。1被験者は、研究のために不適格であることが分かった；有害な事象が報告されなかったので、3日後に撤回された。1被験者は、脊髄異形成症候群を有した。この被験者は、用量の減少および遅延によって管理される、グレード3～4の好中球減少期間を有した。血小板カウントは正常に留まった。有意な非血液学的毒性は観察されなかった。

30

#### 【0083】

グレード3または4の薬物関連血液学的毒性、好中球減少は、9/30の患者において観察された（30%）。熱性好中球減少が1患者において報告された（3%）。主な薬物関連の非血液学的毒性、主としてグレード1は、疲労（60%）、嘔気（40%）、食欲不振（20%）、嘔吐（17%）および下痢（13%）であった。静脈炎は、IVボラス（bolus）が末梢静脈接近を介して与えられた場合にすべて、3被験者において観察され；IVボラスが中心静脈を使用して与えられた場合には、これは観察されなかった。

#### 【0084】

31人の被験者が有効性について評価可能であった：MDSを有する被験者は、8カ月間、血液学的改善（MDSにおける応答に関するInternational Working Group基準に対するようなヘモグロビンにおける持続性増加）を有した。目標の腫瘍応答は観察されず、そして14被験者は少なくとも6カ月間安定した疾病を有した。

40

#### 【0085】

##### 検討

「用量-決定」相の目的は、1日2回経口的に投与される200mgに較べて、類似の曝露を生じるであろうチピファルニブの静脈内用量処置プログラムを同定することであった。より一般的に言えば、本目的は、現存の経口投与と類似の効果を与えるのに十分な曝露を提供できる静脈内用量およびスケジュールを同定することであった。低用量の静脈内

50

処置プログラムによる第1および第2コホートでは、チピファルニブに対する全身性曝露は、200mg経口投与のそれよりもかなり低かった。これらの低用量処置プログラム後の用量制限毒性の不在を考慮して、最終静脈内投与用量は、本研究の「ブリッジング」相において、2時間注入としては100mg b. i. d.、そして連続注入としては200mg/日に増大された。

#### 【0086】

平均して、チピファルニブが、経口錠剤(200mg b. i. d.)、2時間静脈内注入(100mg b. i. d.)または連続静脈内注入(200mg/日)として投与された場合には、チピファルニブに対する曝露( $AUC_{0-10h}$ )は同等であり、かつ狭い範囲(3990~4487 ng·h/ml)内に入った。2つの静脈内注入処置プログラムのプロフィルの形が考慮される場合、2時間注入が、より密に経口投与を模倣した。

#### 【0087】

200mgチピファルニブ b. i. d. 用量の経口投与後の平均  $C_{max}$  および  $AUC_{0-10h}$  値は、それぞれ、994 ng/ml および 3990 ng·h/ml であった。これは、チピファルニブの150-および300-mgが1日2回経口的に投与された場合の従来の研究とよく一致している(それぞれ、443および974の平均  $C_{max}$  ; それぞれ、2495および4674 ng·h/ml の  $AUC_{0-10h}$  値)。

#### 【0088】

摂食条件下で投与されたチピファルニブ錠剤の平均経口生物利用度は、46.3%(2時間静脈内注入 b. i. d. に対して)および40.9%(連続静脈内注入に対して)であった。これらの結果は、血漿サンプルが最終薬物投与後の10時間にのみ収集されたので、絶対経口生物利用度の近似値を表している。しかしながら、チピファルニブが、食物とともに投与された場合に、比較的良好な生物利用度を有することは明白である。

#### 【0089】

ヒトにおける従来の研究は、チピファルニブが広範な代謝を受け、そして無変化の親化合物は血漿において比較的少量の構成物であることを示した。経口投与後、無変化のチピファルニブの濃度は、沈降されなかったサンプルでは総放射能濃度よりも平均42倍低く、そして除タンパクされたサンプルでは約8倍低かった。無変化の薬物は、尿中に排泄されず、そして投与された経口用量の7%未満がチピファルニブとして便において回収された。よく合致した結果が本研究において得られた。チピファルニブ-グルクロニドの血漿  $AUC_{0-10h}$  値は、チピファルニブのそれよりも3~30倍高かった。チピファルニブは、その構造においてアミノおよびケト基を保有するので、直接抱合が期待できる。重要なことには、NIH 3T3 H-ras細胞系およびファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ酵素を用いるインビトロの研究は、チピファルニブのグルクロニド代謝物がファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤ではないことを示した。酸化的生物変換を介して生成されるチピファルニブの他の代謝物が患者の血漿において測定され、これらは、R130525およびR104209およびそれらのそれぞれグルクロン酸抱合物、および本研究および従来の研究におけるR101763を含んだ。しかしながら、これらの代謝物の濃度は、チピファルニブの濃度よりも低かった。

#### 【0090】

チピファルニブの2種の顕著な代謝物、グルクロン酸抱合物およびN-脱アルキル化種R130525への曝露は、投与されたチピファルニブの静脈内用量における増加とともに増加した。これらの経路は、研究された用量範囲内では明らかに飽和されていない。各投与経路後のR130525への相対的曝露は匹敵していた。反対に、グルクロン酸抱合された代謝物の血漿濃度は、静脈内投与後よりも経口投与後に約2倍高かった。経口投与後の肝臓における一次通過代謝中のより広範なグルクロン酸抱合が、チピファルニブ-グルクロニドの相対的濃度におけるこの経路に依存する差異についてのもっとも可能性のある説明である。さらに、本研究において同定された代謝物は、投与経路には依存しなかった。この結果はまた、各代謝物への曝露における一次通過代謝の代謝物に特異的な劇的影響を示している。

## 【0091】

この試験におけるがん被験者でのエキスピボ測定から得られたチピファルニブの血漿タンパク質結合の値は、5人の健康な人の血漿サンプルによるインビトロ実験から得られた値（99.22%結合）に非常に接近している。このインビトロ研究では、これらの健康な被験者からのブランク血漿サンプルが、1000 ng/mlの<sup>14</sup>C-チピファルニブにより強化され、そして測定操作は現試験において使用されたものと同じであった。また、チピファルニブのインビトロでの血漿タンパク質結合は、100～5000 ng/mlの範囲において総チピファルニブ濃度には依存しなかった。

## 【0092】

結論として、2時間静脈内処置プログラムからの血漿濃度-時間プロファイルは、経口投与からのプロファイルに密接に類似していた。チピファルニブに対する全身性曝露は、100 mgが2時間静脈内注入として1日2回与えられるか、あるいは200 mgが経口経路により与えられる場合には、投薬後の最初の10時間は同等であった。異常な有害事象は静脈内チピファルニブには伴われなかった。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0093】

【図1】「表1」：研究に参加している患者の人口統計学的データの総括。

【図2】「表2」：2時間の静脈内注入b.i.d.として投与後の平均（±SD）チピファルニブ血漿C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-10h</sub>値。

【図3】「表3」：連続静脈内注入として投与後の平均（±SD）チピファルニブ血漿C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-10h</sub>値。

【図4】「表4」：チピファルニブに対する全身性曝露：2時間の静脈内注入対経口投薬。

【図5】「表5」：チピファルニブに対する全身性曝露：連続静脈内注入対経口投薬。

【図6】「表6」：経口投与、2時間静脈内注入および連続静脈内注入後のチピファルニブ-グルクロニドの平均（±SD）血漿薬動学的パラメーター。

【図7】「表7」：経口投与、2時間静脈内注入および連続静脈内注入後のR13052の平均（±SD）血漿薬動学的パラメーター。

【図8】3種の4日処置プログラムの連続的投与の後のチピファルニブの平均（±SD）血漿濃度-時間プロファイル。

【図9】チピファルニブの遊離フラクションと総血漿濃度との間の相関関係。

【図10】3種の4日処置プログラムの連続的投与の後のチピファルニブおよび誘導される代謝物の平均（±SD）血漿濃度-時間プロファイル。

10

20

30

【図 1】

表I. 人口統計学的データの総括

| 処置群       | 用量-決定相            |                   | ブリッジング相            |                    | 計                  |
|-----------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|           | コホート1             | コホート2             | コホート3              | コホート3              |                    |
| パラメーター    | (n=3)             | (n=3)             | 順序1<br>(n=12)      | 順序2<br>(n=14)      | (N=32)             |
| 性別, n (%) |                   |                   |                    |                    |                    |
| 男         | 1 (33.3)          | 1 (33.3)          | 3 (25.0)           | 5 (35.7)           | 10 (31.3)          |
| 女         | 2 (66.7)          | 2 (66.7)          | 9 (75.0)           | 9 (64.3)           | 22 (68.8)          |
| 年齢, yrs   |                   |                   |                    |                    |                    |
| 中央値       | 47                | 66                | 61                 | 58.5               | 61                 |
| 最小値-最大値   | 46-67             | 65-69             | 47-68              | 35-70              | 35-70              |
| 体重, kg    |                   |                   |                    |                    |                    |
| 中央値       | 59.5 <sup>1</sup> | 68.5 <sup>1</sup> | 58 <sup>3</sup>    | 62 <sup>3</sup>    | 61 <sup>6</sup>    |
| 最小値-最大値   | 52-67             | 57-80             | 48-92              | 48-88              | 48-92              |
| 身長, cm    |                   |                   |                    |                    |                    |
| 中央値       | 171 <sup>2</sup>  | 160 <sup>2</sup>  | 165.5 <sup>4</sup> | 164.5 <sup>5</sup> | 164.5 <sup>7</sup> |
| 最小値-最大値   | 171-171           | 160-160           | 149-174            | 150-176            | 149-176            |
| 人種, n (%) |                   |                   |                    |                    |                    |
| 白人        | 2 (66.7)          | 3 (100)           | 12 (100)           | 13 (92.9)          | 30 (93.8)          |
| 黒人        | 1 (33.3)          | 0                 | 0                  | 1 (7.1)            | 2 (6.3)            |

<sup>1</sup> n=2, <sup>2</sup> n=1, <sup>3</sup> n=11, <sup>4</sup> n=10, <sup>5</sup> n=12, <sup>6</sup> n=26, <sup>7</sup> n=24.

【図 2】

表II. 2時間静脈内注入b. i. d. として投与後の平均(±SD)チピファルニブ血漿 C<sub>max</sub> および AUC<sub>0-10h</sub> 値

| パラメーター                                | 30 mg<br>n=3 | 60 mg<br>n=3 | 100 mg<br>n=24 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|----------------|
| C <sub>max</sub> , ng/mL <sup>a</sup> | 408 ± 81     | 702 ± 281    | 1382 ± 605     |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL        | 1430 ± 308   | 2122 ± 1063  | 4487 ± 1344    |

<sup>a</sup> 2時間静脈内注入の終了直前のチピファルニブの血漿濃度

【図 5】

表V. チピファルニブに対する全身性曝露: 連続静脈内注入対経口投薬

| パラメーター <sup>c</sup>            | 経口 b.i.d.<br>200 mg<br>n=24 | 連続 i.v.<br>注入<br>200 mg/日<br>n=25 | 比率<br>(%) <sup>b</sup> | 90% 信頼区間                   |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                                |                             |                                   |                        |                            |
| t <sub>max</sub> , h           | 2.0                         | -                                 | -                      | -                          |
| C <sub>max</sub> , ng/mL       | 994 ± 487                   | -                                 | -                      | -                          |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL | 3990 ± 1671                 | 4449 ± 1931                       | 109.1 <sup>d</sup>     | (93.6, 127.1) <sup>d</sup> |

<sup>b</sup> 100倍された、経口投与のLSMEANに対する2時間静脈内注入のLSMEANとして計算された比率<sup>c</sup> 示された平均±SD値 (t<sub>max</sub> 値は中央値である)<sup>d</sup> 連続静脈内注入および経口投与b. i. d. についての完全PKサンプリングを有した被験者(n=24)のみがこの分析に含まれた

【図 6】

表VI. 経口投与、2時間静脈内注入および連続静脈内注入後のチピファルニブ-グルクロニドの平均(±SD)血漿薬動学的パラメーター

| パラメーター                              | 経口 b.i.d.<br>200 mg<br>(n=27) | 2時間iv注入b.i.d.<br>60 mg<br>(n=3) | 連続iv注入<br>100 mg<br>(n=24) | 120 mg/日<br>(n=3) | 200 mg/日<br>(n=25) |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
|                                     |                               |                                 |                            |                   |                    |
| t <sub>max</sub> , h <sup>a</sup>   | 3.3                           | 2.3                             | 3.1                        | -                 | -                  |
| C <sub>max</sub> , ng/mL            | 9136±4644                     | 2908±1794                       | 4190±1552                  | -                 | -                  |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL      | 67716±40638                   | 22172±15911                     | 31731±13337                | 24612±21565       | 35507±18130        |
| AUC <sub>0-10h</sub> 比 <sup>b</sup> | 18.6±9.8                      | 9.7±2.2                         | 7.5±3.3                    | 10.1±5.0          | 8.6±4.0            |

<sup>a</sup> t<sub>max</sub> 値は中央値である<sup>b</sup> AUC<sub>0-10h</sub> 比: 代謝物/チピファルニブ

【図 3】

表III. 連続静脈内注入として投与後の平均(±SD)チピファルニブ血漿 C<sub>ss</sub> および AUC<sub>0-10h</sub> 値

| パラメーター                                  | 60 mg/日<br>n=3 | 120 mg/日<br>n=3 | 200 mg/日<br>n=25 |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 平均 C <sub>ss</sub> , ng/mL <sup>a</sup> | 154 - 175      | 204 - 230       | 333 - 641        |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL          | 1640 ± 782     | 2155 ± 872      | 4449 ± 1931      |

<sup>a</sup> 0~10時間に観察されたチピファルニブの平均血漿濃度

【図 4】

表IV. チピファルニブに対する全身性曝露: 2時間静脈内注入対経口投薬

| パラメーター <sup>c</sup>            | 経口 b.i.d.<br>200 mg<br>n=24 | 2-h i.v. b.i.d.<br>100 mg<br>n=24 | 比率<br>(%) <sup>b</sup> | 90% 信頼区間                    |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                                |                             |                                   |                        |                             |
| t <sub>max</sub> , h           | 2.0                         | -                                 | -                      | -                           |
| C <sub>max</sub> , ng/mL       | 994 ± 487                   | 1382 ± 605 <sup>d</sup>           | 148.0                  | (122.1, 179.4)              |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL | 3990 ± 1671                 | 4487 ± 1344 <sup>e</sup>          | 119.3 <sup>f</sup>     | (100.5, 141.6) <sup>f</sup> |

<sup>b</sup> 100倍された、経口投与のLSMEANに対する2時間静脈内注入のLSMEANとして計算された比率<sup>c</sup> 示された平均±SD値 (t<sub>max</sub> 値は中央値である)<sup>d</sup> 2時間静脈内注入の終了直前のチピファルニブの血漿濃度<sup>e</sup> n=22<sup>f</sup> 2時間静脈内注入b. i. d. および経口投与b. i. d. についての完全PKサンプリングを有した被験者(n=22)のみがこの分析に含まれた

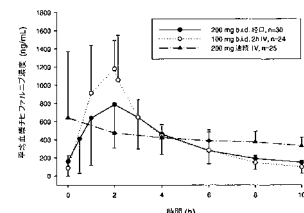
【図 7】

表VII. 経口投与、2時間静脈内注入および連続静脈内注入後のR130525の平均(±SD)血漿薬動学的パラメーター

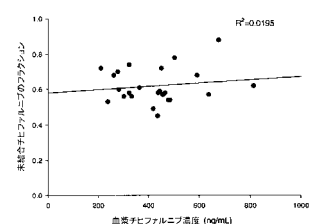
| パラメーター                              | 経口 b.i.d.<br>200 mg<br>(n=27) | 2時間iv注入b.i.d.<br>60 mg<br>(n=3) | 連続iv注入<br>100 mg<br>(n=24) | 120 mg<br>(n=3) | 200 mg<br>(n=25) |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
|                                     |                               |                                 |                            |                 |                  |
| t <sub>max</sub> , h <sup>a</sup>   | 2.0                           | 2.3                             | 2.3                        | -               | -                |
| C <sub>max</sub> , ng/mL            | 133±66                        | 29.2±14.2                       | 62.8±26.1                  | -               | -                |
| AUC <sub>0-10h</sub> , ng·h/mL      | 753±382                       | 176±113                         | 364±157                    | 179±108         | 339±135          |
| AUC <sub>0-10h</sub> 比 <sup>b</sup> | 0.2±0.07                      | 0.079±0.019                     | 0.084±0.034                | 0.078±0.028     | 0.08±0.026       |

<sup>a</sup> t<sub>max</sub> 値は中央値である<sup>b</sup> AUC<sub>0-10h</sub> 比: 代謝物/チピファルニブ

【図 8】



【図 9】





フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00  
C 0 7 D 401/06 (2006.01) C 0 7 D 401/06

(72)発明者 ドリース, ウイリ・アルベルト・マリア・カルロ  
ベルギー・ビー—2 3 3 0メルクスプラス・モレンジイデ1 7  
(72)発明者 フランソワ, マルク・カレル・ジョゼフ  
ベルギー・ビー—2 9 5 0カペレン・ジニアラーン1 6  
(72)発明者 パルマー, ペーター・アルベルト  
ベルギー・ビー—3 1 4 0ケールベルゲン・エミールオブデベークラーン2 7

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 0 5 2 0 0 5 (WO, A 1)  
特表平1 0 - 5 1 1 4 0 5 (JP, A)  
特開2 0 0 3 - 3 2 1 3 6 4 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9  
A 6 1 K 9 / 1 9  
A 6 1 K 4 7 / 1 2  
A 6 1 K 4 7 / 4 0  
A 6 1 P 3 5 / 0 0  
A 6 1 P 3 5 / 0 2  
C 0 7 D 4 0 1 / 0 6  
CAplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)