(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5735742号
(P5735742)
(45)発行日　平成27年6月17日(2015.6.17)　(24)登録日　平成27年4月24日(2015.4.24)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/506 (2006.01)　A61K 31/506
A61P 35/02 (2006.01)　A61P 35/02

請求項の数 4　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願2009-529384(P2009-529384)
(86)(22)出願日　平成19年9月20日(2007.9.20)
(65)公表番号　特表2010-504353(P2010-504353A)
(43)公表日　平成22年2月12日(2010.2.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/078978
(87)国際公開番号　WO2008/036792
(87)国際公開日　平成20年3月27日(2008.3.27)
審査請求日　平成21年7月16日(2009.7.16)
審判番号　不服2013-6129(P2013-6129/J1)
審判請求日　平成25年4月4日(2013.4.4)
(31)優先権主張番号　60/826,622
(32)優先日　平成18年9月22日(2006.9.22)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/828,278
(32)優先日　平成18年10月5日(2006.10.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100194423
弁理士　植竹　友紀子
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　インザ・ガートマン
スイス、ツェーハー－４０５７バーゼル、クララグラーベン１１５番
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＡＢＬチロシンキナーゼ阻害剤でのフィラデルフィア陽性白血病の処置を最適化する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
フィラデルフィア染色体陽性(Ｐｈ＋)白血病の処置のための活性成分としてイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物であって、
（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を処置されたＰｈ＋白血病に罹患しているヒト患者から処置開始より３ヶ月以内に集めた少なくとも１つの血液試料についてイマチニブの血漿トラフレベル(Ｃmin)を測定し；そして
（ｂ）イマチニブの１０００～３０００ng／mLの間のＣminに到達しない患者においてイマチニブの１０００～３０００ng／mLのＣminが達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；
ことにより決定された投与量で使用する、医薬組成物。
【請求項２】
Ｐｈ＋白血病がフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ芽球性白血病(Ｐｈ＋　ＡＬＬ)または慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
活性成分がイマチニブの一メシル酸塩である、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
（ａ）における予定固定量が、イマチニブの一メシル酸塩の１日２００～８００mgの間の経口投与量である、請求項１に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒト患者集団においてフィラデルフィア陽性白血病(Ｐｈ＋白血病)を処置する方法に関する。ある特定の態様において、本発明は、ヒト患者集団において慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)を処置する方法に関する。
【０００２】
ＣＭＬでは、造血幹細胞(ＨＳＣ)における相反的にバランスのとれた染色体転座がＢＣＲ－ＡＢＬハイブリッド遺伝子を産生する。後者は、発癌性Ｂcr－Abl融合タンパク質をコードする。ＡＢＬは、厳密に調節されたタンパク質チロシンキナーゼをコードし、これは、細胞増殖、付着およびアポトーシスを調節する際に基本的な役割を果たすが、ＢＣＲ－ＡＢＬ融合遺伝子は、構成的に活性化されたキナーゼとしてコードされ、これは、ＨＳＣを形質転換して、クローン増殖の調節解除、骨髄間質へ付着する能力の低下を示す表現型を産生し、また突然変異誘発性刺激に対するアポトーシス応答を低下させ、これは、それがより悪性の形質転換を次第に積み重ねることができるようにする。その結果生ずる顆粒球は、成熟リンパ球へとは発達せずに、血流中へと放出され、成熟細胞における欠損および感染に対する感受性の増大をもたらす。Ｂcr－ＡblのＡＴＰ競合的阻害剤は、キナーゼが分裂促進および抗アポトーシス経路（例えば、Ｐ－３キナーゼおよびＳＴＡＴ５）を活性化できないようにし、ＢＣＲ－ＡＢＬ表現型細胞の死をもたらして、それにより、ＣＭＬに対して有効な治療を与えることが記載されている。
【０００３】
２００１年５月に、Ｎ－{５－[４－(４－メチル－ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンのメシル酸塩(メシル酸イマチニブ、ＳＴＩ５７１、グリベック(Glivec)（商標）)は、ＩＦＮ－アルファ療法から利を得られなかった患者におけるＣＭＬの処置に関してＦＤＡにより承認された。２０００年６月には既に、最初のＣＭＬ患者がインターフェロンおよびＳＴＩ５７１の国際的無作為研究(International Randomized Study of Interferon and STI571)(ＩＲＩＳ)に登録された。この大規模な第３相試験は、規模と範囲の両方において類を見ないものであった。ＩＲＩＳの研究者達は、１６カ国で１０００人以上の患者を募集して、グリベックとインターフェロン－アルファとの間で直接比較を行った（S.G. O’Brien, F. Guilhot, R.A. Larson, et al, N. Engl. J. Med. 2003, 348: 994-1004）。イマチニブは１日４００mgの用量で、新たに診断された慢性期におけるＣＭＬ(ＣＭＬ－ＣＰ)の患者に関してＩＦＮ＋Ara－Ｃより優れた有効性を示している。最近、５年間のＩＲＩＳ追跡データは、第一選択のイマチニブを投与された患者のうち８７％の完全細胞遺伝学的応答(ＣＣＲ)の概算累積率および８９％の全生存を示した（Druker BJ, Guilhot F, O’Brien SG, et al on behalf of the IRIS Investigators. Five-Year Follow-up of Imatinib Therapy for Newly Diagnosed Myeloid Leukemia in Chronic-Phase Shows Sustained Responses and High Overall Survival. New Eng J Med 2006; 355:2408-17）。特に、治療開始から１８ヶ月以内にＣＣＲおよび主要分子応答(ＭＭＲ)に達した患者は、６０ヶ月経った時点でも移行または急性転化期へと進行していない。
【０００４】
今なお、慢性ＣＭＬの処置でのメシル酸イマチニブに対する変動する応答は、完全には理解されていない。先の研究は、イマチニブに対する細胞耐性機構に焦点を合わせた。薬物動態のモニタリングは、神経学、心臓病学、および精神医学といったような、様々な医療専門分野において広く使用されるが、臨床腫瘍診療において適用されることは稀である。メシル酸イマチニブで処置されているＣＭＬ患者での薬物動態研究は、イマチニブの血漿トラフ濃度はメシル酸イマチニブの用量と相関するが、体重または体表面はあまり重要ではないことを示した。Pengらは、イマチニブのトラフ血漿濃度を測定して、血漿濃度パラメーターに従いイマチニブのレジメンを調節した（Peng B., Hayes M., Resta, D. et al, J. Clin. Oncol. 2004, 22, 935-942）。Mahonら（Blood. 106(11, Part 1). Nov. 16 2005. 565A）は、その処置レジメンを支持してイマチニブの血中濃度を測定した。

【発明の概要】
【０００５】
本発明は、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤で処置されているヒトＣＭＬ患者での忍容性の問題、有効性の欠如、および再発の危険性を最小限に抑えるまたは回避する方法に関する。ボルドー大学で行われた研究の解析、並びに薬物動態データを新たに診断された慢性期におけるＣＭＬ(ＣＭＬ－ＣＰ)の患者での細胞遺伝学的および分子的応答と相関させているＩＲＩＳ研究データに基づき、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤を使用してのＣＭＬの処置は、本発明により、驚いたことに、特異的最低血漿トラフレベル(Ｃｍｉｎ)が各々の患者一人一人において達成される方法で、個々の患者へ適用するＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤の用量を調節することにより最適化され得ることが見出された。各々の患者に対する個々の調節は、ＩＲＩＳ研究において観測される、同じ用量のＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤を各々の患者へ投与する際のＣｍｉｎ値の高い患者相互変動性(intervariability)から考えて必要である。本発明は、生存の可能性の増大と相関することが示されたＣｍｉｎ下限閾値に基づき、ＣＭＬ患者一人一人に対して個々に応じた処置スケジュールを初めて提供する。
【０００６】
ＣＭＬは、Ｐｈ＋白血病のグループに属する。本明細書中に記載するＣＭＬ患者集団で得られる結果は、Ｐｈ＋白血病のグループ全体へ直接移行され得る。その理由は、Ｐｈ＋白血病の特性的な特徴がＢｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質を引き起こすフィラデルフィア染色体の存在であることからである。後者のタンパク質は、Ｂｃｒ－Ａｂｌ阻害剤全ての標的である。
【０００７】
本明細書中で使用する“Ｐｈ＋ ＡＬＬ”という略語は、フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ芽球性白血病を意味する。
【０００８】
本明細書中で使用する“主要分子応答(ＭＭＲ)”という用語は、好ましくは治療から１２ヶ月後、例えば、メシル酸イマチニブ療法から１２ヶ月後に、リアルタイム定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を使用して末梢血から定量化される、ＢＣＲ－ＡＢＬ転写での３対数減少を意味する。
【０００９】
本明細書中で使用する“完全細胞遺伝学的応答(ＣＣＲ)”という用語は、骨髄穿刺液中の中期にある少なくとも２０または２５の細胞のうち、フィラデルフィア染色体陽性の中期が０％であることを意味する（Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. Molecular remission in chronic myeloid leukemia patients with sustained complete cytogenetic remission after imatinib mesylate treatment. Haematologica 2006;91:162-8）。
【００１０】
本明細書中で使用する“処置方法”という用語はまた、本明細書中で言及する疾患の予防方法、すなわち、本明細書中で言及する疾患の発生を防ぐための、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤を含んでなる医薬組成物の健常患者への予防的投与にも関する。
【００１１】
本明細書中で使用する“用量を調節する”および“...の用量を調節する”という用語は、好ましくは、言及する用量を増大させるまたは減少させることを意味する。より広い意義の本発明において、“用量を調節する”および“...の用量を調節する”という用語は、用量が変わらないままである状態を包含する。
【００１２】
本明細書中で使用する“Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤”という用語は、B.J. DrukerらによりNat. Med. 1996, 2, 561-566に記載されたアッセイで免疫沈降物に対して行われるインビトロでのキナーゼアッセイにおいて、トランスフェクト細胞の溶解物からｃ－ＡｂｌまたはＢｃｒ－Ａｂｌの阻害を０．１μＭ未満のＩＣ$_{50}$値で示す有機化合物に関する。
【００１３】

従って、より広い意義において、本発明は、ヒト患者集団において、ＣＭＬまたはＰｈ＋ ＡＬＬといったようなＰｈ＋白血病を処置する方法であって、
（ａ）予定固定量のＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩をＰｈ＋白血病に罹患しているヒト患者へ投与し；
（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を集め；
（ｃ）Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその代謝産物の血漿トラフレベル(Ｃｍｉｎ)ならびにＭＭＲ率を測定し；
（ｄ）例えば、受信者動作特性(ＲＯＣ)曲線解析により、ＭＭＲに関するトラフ血漿濃度の識別可能性を評価して、最適感度および特異性に関するＣｍｉｎ閾値を同定し；そして
（ｅ）段階（ｄ）のもとに得られるＣｍｉｎ閾値と同等またはそれより高いＣｍｉｎが各々の患者一人一人において達成される方法で、該患者集団からの個々の患者、および所望により、Ｐｈ＋白血病に罹患する将来的な患者へ適用するＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；
段階を含んでなる方法に関する。

【００１４】

より具体的には、本発明は、ヒト患者集団においてＣＭＬを処置する方法であって、
（ａ）予定固定量のＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とするヒトＣＭＬ患者へ投与し；
（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を集め；
（ｃ）Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその代謝産物のＣｍｉｎ、さらにはまた、ＭＭＲ率を測定し；
（ｄ）例えば、ＲＯＣ曲線解析により、ＭＭＲに関するトラフ血漿濃度の識別可能性を評価して、最適感度および特異性に関するＣｍｉｎ閾値を同定し；そして
（ｅ）段階（ｄ）のもとに得られるＣｍｉｎ閾値と同等またはそれより高いＣｍｉｎが各々の患者一人一人において達成される方法で、該患者集団からの個々の患者、および所望により、将来的なＣＭＬ患者へ適用するＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；
段階を含んでなる方法に関する。

【００１５】

先に記載した手順により、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブに関するＣｍｉｎ閾値は、約８００ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは約１０００ｎｇ／ｍＬであるはずであると見出された。血漿レベルの上限は、個々の患者において用量制限毒性(ＤＬＴ)を引き起こす血液レベル以下のレベルと密接に対応する。典型的には、観測される上限は、約３５００ｎｇ／ｍＬ、時に約３０００ｎｇ／ｍＬである。

【００１６】

従って、またさらなる態様において、本発明は、ヒト患者において、Ｐｈ＋白血病、とりわけＣＭＬまたはＰｈ＋ ＡＬＬを処置する方法であって、
（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩、例えば、経口一日量４００ｍｇまたは８００ｍｇのイマチニブの一メシル酸塩をＰｈ＋白血病に罹患しているヒト患者へ投与し；
（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を、例えば、処置開始より１２ヶ月以内に集め；
（ｃ）イマチニブのＣｍｉｎを測定し；そして
（ｄ）該患者においてイマチニブの少なくとも８００ｎｇ／ｍＬ、とりわけ約８００～約３５００ｎｇ／ｍＬの間のＣｍｉｎ、好ましくは１０００～約３０００ｎｇ／ｍＬの間のＣｍｉｎが達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；
段階を含んでなる方法に関する。

【００１７】

より広い意義において、本発明は、ヒト患者において、Ｐｈ＋白血病、とりわけＣＭＬまたはＰｈ＋ ＡＬＬを処置する方法であって、該患者においてイマチニブのＣｍｉｎが少な

くとも８００ng／mL、とりわけ約８００～約３５００ng／mLの間に、好ましくはCminが１０００～約３０００ng／mLの間に維持される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する方法を提供する。

【００１８】

より具体的には、本発明は、ヒト患者においてＣＭＬを処置する方法であって、

（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とするヒトＣＭＬ患者へ投与し；

（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を、例えば、処置開始より１２ヶ月、とりわけ開始より３ヶ月、より特には開始より３０日以内に集め；

（ｃ）イマチニブの血漿トラフレベル(Cmin)を測定し；そして

（ｄ）該患者においてイマチニブの少なくとも約８００ng／mL、とりわけ約８００～約３５００ng／mLの間のCminが達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；

段階を含んでなる方法に関する。

【００１９】

後者の方法では、好ましくは、該患者においてイマチニブの約１０００～約３０００ng／mLの間のCmin、より好ましくは約１０００ng／mLのCminが達成される方法で、イマチニブの薬学的に許容され得る塩の用量を調節する。

【００２０】

イマチニブは、シトクロムＰ４５０系を介して代謝を受け、ＣＹＰ３Ａ４は、イマチニブ代謝を担う主要アイソザイムであるが、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｄ６、およびＣＹＰ２Ｃ１９もまた、少しは寄与する。主要代謝産物の１つであるＮ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミン(ＣＧＰ７４５８８)は、血中で観測され、これは、イマチニブと同様の生物活性を有し、また患者において約２０％の親薬物血漿レベルを表す。ＣＹＰ酵素活性の内在的変動性（Wilkinson GR, J Pharmacokinet Biopharm. 1996; 24:475-90）により、患者間の高い変動性がＣＭＬ患者でのイマチニブ暴露において報告されている（Peng BM Hayes M, Resta D, et al. J Clin Oncol. 2004;22:935-42）。ＣＹＰ３Ａ４アイソザイムを阻害するまたは誘導する薬物は、イマチニブの薬物動態に影響を与えることが示されている（Bolton AE, Peng B, Hubert M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:102-106; Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;54:290-294; Smith PF, Bullock JM, Booker BM, et al. Pharmacother. 2004;24(11):1508-1514; Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Clin Pharmacol Thr. 2004;76:323-329）。

【００２１】

従って、別の態様において、本発明は、ヒト患者においてＣＭＬを処置する方法であって、

（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とするヒトＣＭＬ患者へ投与し；

（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を処置開始より１２ヶ月、とりわけ開始より３ヶ月、より特には開始より３０日以内に集め；

（ｃ）Ｎ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミン(ＣＧＰ７４５８８)のCmin値を測定し；そして

（ｄ）該患者においてＮ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンの少なくとも１５０、とりわけ約１５０～約８００ng／mLの間のCmin値が達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；

段階を含んでなる方法を提供する。

【００２２】

後者の方法では、該患者においてＮ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンの約２５０～約７００ng／mLの間のCminが達成される方法で、イマチニブの薬学的に許容され得る塩の用量を調節する。

【００２３】

さらにまた、本発明は、Ph＋白血病の処置のための薬物の製造に関するBcr－Ablチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、

（ａ）予定固定量のBcr－Ablチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩をPh＋白血病に罹患しているヒト患者へ投与し；

（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を集め；

（ｃ）Bcr－Ablチロシンキナーゼ阻害剤またはその代謝産物の血漿トラフレベル(Cmin)、さらにはまた、ＭＭＲ率を測定し；

（ｄ）ＭＭＲに関するトラフ血漿濃度の識別可能性を評価して、最適感度および特異性に関するCmin閾値を同定し；そして

（ｅ）段階（ｄ）のもとに得られるCmin閾値と同等またはそれより高いCminが各々の患者一人一人において達成される方法で、該患者集団からの個々の患者、また所望により、Ph＋白血病に罹患する将来的な患者へ適用するBcr－Ablチロシンキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；

使用に関する。Ph＋白血病は、好ましくはＣＭＬまたはPh＋ ＡＬＬである。少なくとも１つの血液試料は、処置開始より１２ヶ月以内に、とりわけ処置開始より３ヶ月以内に、特に開始より３０日以内に集める。

【００２４】

さらにまた、本発明は、Ph＋白血病の処置のための薬物の製造に関するイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、

（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩、例えば、経口一日量４００mgまたは８００mgのイマチニブの一メシル酸塩をPh＋白血病に罹患しているヒト患者へ投与し；

（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を処置開始より１２ヶ月以内、とりわけ開始より3ヶ月以内、例えば、開始より３０日以内に集め；

（ｃ）イマチニブの血漿トラフレベル(Cmin)を測定し；そして

（ｄ）該患者においてイマチニブの少なくとも約８００、とりわけ約８００～約３５００ng／mLの間に、特に約１０００～約３０００ng／mLの間のCminが達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調節する；

使用に関する。Ph＋白血病は、フィラデルフィア染色体Ph＋ ＡＬＬ、または好ましくはＣＭＬである。

【００２５】

別の態様において、本発明は、Ph＋白血病の処置のための薬物の製造に関するイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、

（ａ）予定固定量のイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩、例えば、経口一日量４００mgまたは８００mgのイマチニブの一メシル酸塩をPh＋白血病に罹患しているヒト患者へ投与し；

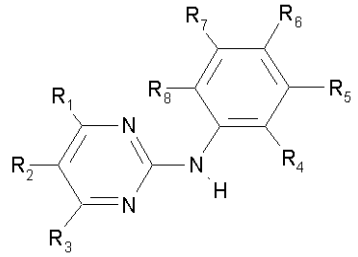
（ｂ）該患者から少なくとも１つの血液試料を処置開始より１２ヶ月以内、とりわけ開始より3ヶ月以内、例えば、開始より３０日以内に集め；

（ｃ）Ｎ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンの血漿トラフレベル(Cmin)を測定し；そして

（ｄ）該患者においてＮ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンの少なくとも約１５０、とりわけ約１５０～約８００ng／mLの間の、好ましくは約２５０～約７００ng／mLの間のCminが達成される方法で、イマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量を調

節する；
使用に関する。
【００２６】
本発明の一態様において、段階（ａ）のもとに本明細書中で言及する予定固定量は、治療上有効な量を表す。
【００２７】
本発明を通して、好ましくは、段階（ａ）において、イマチニブの一メシル酸塩を、例えば、約２００～約８００mgの間の経口一日量で、好ましくは約４００mgの一日量で使用する。
【００２８】
本明細書中に記載する方法は、中間Sokalスコア(ＩＳＳ)を有するＣＭＬ患者にとって特に有益である。ＩＳＳを測定する方法は、当業者に知られている。
【００２９】
本発明の別の重要な態様は、Ｐｈ＋白血病の処置のための薬物の製造に関するイマチニブまたはその薬学的に許容され得る塩、とりわけメシル酸イマチニブの使用であって、該患者においてイマチニブのＣminが少なくとも８００ng／mL、例えば、約１０００ng／mLに維持される方法で、その薬学的に許容され得る塩の用量を調節する使用である。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
【図１】ＲＯＣ曲線解析。ＭＭＲに関するトラフ血漿イマチニブ濃度の識別可能性を評価して、最適感度および特異性に関する血漿閾値を同定するために、受信者動作特性(ＲＯＣ)曲線解析を行った。ＲＯＣ曲線下面積(ＡＵＣ)は、１００２ng／ミリリットルの血漿閾値での最高感度（７６．５パーセント）および特異性（７０．６パーセント）をもって、０．７７５であった。この１００２ng／ミリリットルの閾値は、ＭＭＲの存在と有意に関連した（調節したオッズ比、７．８３；９５パーセント信頼区間、２．５８～２３．７６；Ｐ＜０．００１）。
【図２】ボックスープロットグラフ。ＭＭＲは、主要分子応答（ＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルでの３ログ減少）を意味する。そのグラフは、ＭＭＲをもつ患者（３４人の患者、中央値＝１３５０．２ng／ミリリットル）およびＭＭＲをもたない患者（３４人の患者、中央値＝８８５．５ng／ミリリットル）に関する、中央値付近の分散を示す。各々のボックスを横切る線が中央値である。下端は第１四分位数であって、上端は第３四分位数である。エラーバーは最小値および最大値を表す。下の線は、インビトロでのＢＣＲ－ＡＢＬ陽性の細胞死をもたらすのに必要とされる、４９３．６ng／ミリリットル(１マイクロモル／リットル)の標的濃度を示す。上の線は、ＣＭＬ処置でのトラフイマチニブ濃度に関する１００２ng／ミリリットルの有効血漿閾値を示す。
【図３】メシル酸イマチニブを４００mgの同じ一日量で得る全ての患者でのＩＲＩＳ研究において観測されるイマチニブのＣminレベルの変動性を示す。
【図４】２９日目における一日４００mgでのイマチニブトラフレベルの分布を示す（ｎ＝３５１）。
【図５】体重(ＢＷ)または体表面積(ＢＳＡ)によるイマチニブトラフレベルを示す。
【図６】イマチニブトラフレベルによるＣＣＲまたはＭＭＲを示す（２９日目）。
【図７】ＣＭＬ－ＣＰ患者でのＣＣＲおよび非ＣＣＲの達成に対応する血漿トラフレベルを示す。各々のボックスの上壁および下壁は、第７５および第２５のパーセンタイルを表す。そのボックスより上および下のウィスカー(エラーバー)は第９０および第１０のパーセンタイルを示し、そして点は第９５および第５のパーセンタイルを表す。
【図８】イマチニブＰＫトラフレベル四分位数に基づいてグループ化された無再発生存(ＥＦＳ)を示す。Ｑ１グループは一番下の線で示され、Ｑ２－Ｑ３グループは真ん中の線に対応して、Ｑ４グループは一番上の線で表される。
【００３１】
本発明に有用なＢcr－Ablチロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

［式中、
R_1は、４－ピラジニル；１－メチル－１Ｈ－ピロリル；アミノ－もしくはアミノ－低級アルキル－置換フェニル（ここで、そのアミノ基は各々の場合において、遊離しているか、アルキル化されているか、またはアシル化されている。）；五員環炭素原子で結合した１Ｈ－インドリルもしくは１Ｈ－イミダゾリル；または環炭素原子で結合した、および置換されていない、もしくは窒素原子が酸素で置換されている、非置換ピリジルもしくは低級アルキル置換ピリジルであり；
R_2およびR_3は各々互いに独立して、水素または低級アルキルであり；
基R_4、R_5、R_6、R_7およびR_8のうち１つまたは２つは各々、ニトロ、フルオロ－置換低級アルコキシ、または式（II）：
【化２】

$$-N(R_9)-C(=X)-(Y)_n-R_{10} \quad (II)$$

（式中、
R_9は、水素または低級アルキルであり；
Ｘは、オキソ、チオ、イミノ、Ｎ－低級アルキル－イミノ、ヒドロキシイミノまたはＯ－低級アルキル－ヒドロキシイミノであり；
Ｙは、酸素または基ＮＨであり；
ｎは、０または１であり；そして
R_{10}は、少なくとも５つの炭素原子を有する脂肪族基、または芳香族、芳香族－脂肪族、脂環式、脂環式－脂肪族、複素環式もしくは複素環式－脂肪族基であって、残りの基R_4、R_5、R_6、R_7およびR_8は各々互いに独立して、水素、置換されていない、または遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルで、あるいはモルホリニルで置換されている低級アルキル、または低級アルカノイル、トリフルオロメチル、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ、あるいは遊離もしくはエステル化カルボキシである。）
の基である。］
の化合物、または少なくとも１つの塩形成基を有するそのような化合物の塩である。
【００３２】
式（Ｉ）の化合物は、米国特許出願第５,５２１,１８４号において一般的かつ具体的に開示されており、特に特許請求する化合物および実施例の最終生成物について、この内容は、参照により本特許出願に組み込まれる。式（Ｉ）の化合物に関する先の定義において、その基および記号は、米国特許第５,５２１,１８４号に提供したものと同じ意味を有する。好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、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）である。イマチニブはまた、ＷＯ ０３／０６６６１３に開示されている方法に従って製造することもできる。
【００３３】
本発明の目的のために、イマチニブは、好ましくはその一メシル酸塩の形態で適用される。イマチニブの一メシル酸塩はまた、米国特許第６,８９４,０５１号に開示されている方法に従って製造することもでき、この内容は、参照により本特許出願に組み込まれる。

同様に、その中で開示されている、対応する多形、例えば、結晶変態が含まれる。

【００３４】

先に記載した方法の段階（ａ）において、特に、イマチニブの一メシル酸塩を約２００～約８００mgの間、例えば、４００mgの一日量で経口投与する。イマチニブの一メシル酸塩は、米国特許第５,５２１,１８４号、米国特許第６,８９４,０５１号、米国特許第２００５－０２６７１２５号またはＷＯ ２００６／１２１９４１に記載されているような投薬形態で投与することができる。

【００３５】

本発明に有用である、さらに適当なＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤は、米国特許第２００６－０１４２５７７号、ＷＯ ２００４／００５２８１、ＷＯ ２００５／１２３７１９、ＷＯ ２００６／０３４８３３およびＷＯ ２０００／６２７７８に開示されている。後者の特許出願は、ダサチニブ(ＢＭＳ ３５４８２５)を開示している。本発明の一態様では、本明細書中に記載する方法において、ダサチニブをＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤として使用する。

【００３６】

本明細書中に記載する方法の段階（ｂ）のもとに必要とされる、ＣＭＬ患者から血液試料を集めることは、技術水準である標準的な手順により成し遂げることができる。イマチニブおよびＮ－{５－[４－(ピペラジノ－メチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジン－アミンの血漿トラフレベルＣminの測定に関する適当な手順は、R. Bakhtiar RらによりJ Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Mar 5;768(2):325-40に記載された。

【００３７】

実施例

次の実施例は、説明のためのものであって、本明細書中に記載する本発明の範囲を限定するためのものではない。その実施例は、本発明を実施する方法を提唱することのみを意図するものである。各々の実施例において使用する、医薬組成物の重量パーセントで表される成分量を以下に示す。

【実施例１】

【００３８】

実施例１　－　ボルドー研究の研究設計、統計解析および結果

患者

研究に含まれる患者は、慢性期または移行期におけるＣＭＬであった。彼らは、ボルドー大学病院センターの血液学および血液疾患研究部門（ボルドー大学のＣＨＵ）並びにベルゴニー研究所、地域癌センターにおいて追跡した。全ての患者を標準的な用量のメシル酸イマチニブ（すなわち、慢性期または移行期のＣＭＬを患う患者に関して各々１日１回４００mgまたは６００mg）で少なくとも１２ヶ月間経口処置した。その研究集団において、トラフ血漿イマチニブ濃度と処置に対する応答との間の関連性を試験するために、血液試料採集を２００４年６月～２００６年３月の間に行った。除外基準は、１年前未満のメシル酸イマチニブ療法の開始、メシル酸イマチニブ療法前またはその間の急性転化、トラフ濃度制限時間外に行った血液採集、処置に対する悪いコンプライアンス、Ｂｃｒ－Ａｂｌのキナーゼドメインでの遺伝子突然変異の同定であった。

【００３９】

治療に対する応答の定量化

骨髄中期の従来型細胞遺伝学的解析を使用して、メシル酸イマチニブ療法に対する細胞遺伝学的応答を評価した。細胞遺伝学的応答者は、ＣＣＲを有する者、すなわち、骨髄穿刺液中の中期にある少なくとも２５の細胞のうち、フィラデルフィア染色体陽性の中期が０％である者として定義した（Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. Haematologica 2006;91:162-8）。リアルタイム定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応アッセイを使用して、ＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルを評価し、また分子応答を定量化した（Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. 上記参照）。簡単に言えば、ＥＤＴＡ抗凝固処理末梢血を集

めて、ＲＮＡ抽出を行った後、リアルタイム定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を行った。標準的な方法を使用して、全てのＲＮＡを患者の末梢血細胞から抽出した。結果の調和に関して最近提案された勧告に従って、ＢＣＲ－ＡＢＬ転写の定量化を行った（Hughes TP, Deininger M, Hochhaus A, et al. Blood 2006;108:28-37）。従って、その結果は、ＡＢＬ遺伝子を遺伝子対照として使用し、そしてＢＣＲ－ＡＢＬ／ＡＢＬのパーセントとして表すことにより提供した。慢性期のＣＭＬ患者４０人において何らかの処置前に集めた血液からＢＣＲ－ＡＢＬ／ＡＢＬの比率を測定することにより、標準化ベースラインを計算した。各々の試料に関して、このベースラインを使用して、ＢＣＲ－ＡＢＬ転写減少を判定して評価した。ＭＭＲは、メシル酸イマチニブ療法から１２ヶ月後の、少なくとも3ログのＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルでの減少として定義した（Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. N Engl J Med 2003;349:1423-32）。

【００４０】

トラフ血漿イマチニブ濃度の定量化

イマチニブ血漿定量化のための血液試料を、最終薬物投与から２１～２７時間の間に定常状態で集めた。エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析に連結させた高速液体クロマトグラフィーを使用して、トラフ血漿イマチニブ濃度を測定した（Titier K, Picard S, Ducint D, et al. Ther Drug Monit 2005;27:634-40. [Erratum, Ther Drug Monit 2005;27:810.]）。メシル酸イマチニブの純粋な基準試料およびその内部標準(イマチニブ－Ｄ８)は、Novartis（Rueil-Malmaison, France）から恵与された。試料調製は、液－液抽出から成り、血漿２００マイクロリットルから行った。次いで、抽出物５マイクロリットルをクロマトグラフシステムへと注入した。高速液体クロマトグラフィー装置は、Masslynx（商標）ソフトウェアにより操作されるAlliance（商標）2690分離モジュール（Waters, Milford, MA, USA）から成った。イマチニブおよびイマチニブ－Ｄ８を、アセトニトリル－ギ酸緩衝液のグラジエントを用いて逆相カラム（X-Terra（商標）RP18, [１００×２.１ミリメータ、５マイクロメータ], Waters）で分離した。総ラン時間解析は、流速０.３ミリリットル／分で６分であった。タンデム質量分析（QuattroMicro（商標）, Waters, Milford MA, USA）をエレクトロスプレーイオン化インターフェースと共に陽イオンモードで使用して、イマチニブ定量化を行った。イマチニブおよびその内部標準に関してコーン電圧を４０ボルトに設定し、またその２つの化合物に関して衝突エネルギーを３０電子ボルトに設定した。イマチニブおよびイマチニブ－Ｄ８を多重反応モニタリング推移で検出した。イマチニブを定量化するために、ｍ／ｚ ４９４.２→３９４.１反応（イマチニブ）に対応するピーク面積をｍ／ｚ ５０２.２→３９４.１反応（内部標準）のものと比較して測定した。イマチニブの同定を別の特異的多重反応モニタリング推移：ｍ／ｚ ４９４.２→２１７.２により確認した。

【００４１】

統計解析

定量的変数に関しては、スチューデントのt検定またはウィルコクソン順位検定を適切なときには使用して、２つのグループの間で平均の比較を行った。２つ以上のグループの存在下では、分散解析またはクラスカルーウォリス検定を使用した。定性的変数に関しては、χ^2 検定または正確なフィッシャー検定を適切な場合に使用して、割合の比較を行った。定常状態で、トラフ血漿イマチニブ濃度における変動性を次のパラメーターで表した：平均トラフ血漿濃度、標準偏差(ＳＤ)、変動係数、中央値、第１および第３四分位数、トラフ血漿濃度を測定した最大値および最小値。

【００４２】

引き続き、ＣＣＲおよびＭＭＲに関して、応答者グループおよび応答しなかった患者グループを彼らの平均トラフ血漿イマチニブ濃度に関して比較した。可能性のある関連性をＭＭＲと次の変数との間で調査した：年齢およびSokalスコアといったような定量的特徴；並びに性別、Sokalリスクグループ、メシル酸イマチニブ療法を開始する移行期のＣＭＬ、メシル酸イマチニブ処置を施す前のインターフェロンの投与、メシル酸イマチニブの

一日量レベルといったような定性的特徴。ＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルとメシル酸イマチニブ処置開始日から分子解析日までの範囲時間との間の関係を評価した。

【００４３】

ＭＭＲに関するトラフ血漿イマチニブ濃度の識別可能性を評価して、最適感度および特異性に関する血漿閾値を同定するために、ＲＯＣ曲線解析を年齢および性別で調節した多変量ロジスティック回帰モデルで行った。結果を調節したオッズ比；９５パーセント信頼区間；ワルド検定のＰ値として表した。

【００４４】

両側Ｐ値を統計検定に関して報告した（Ｐ＜０.０５は、有意性を示した。）。ＳＡＳソフトウェア（バージョン９.１，Cary，NC，USA）を使用して、全ての解析を行った。

【００４５】

調査に含まれる患者

９５人のＣＭＬ患者がその研究への参加を考慮された。急性転化にあることが見出されたことから、１人の患者を除外した。血液採集が不適切であった、すなわち、血液採集をトラフイマチニブ濃度の測定に関する制限時間外に行ったことから、２４人の患者を除外した。イマチニブ療法に対する悪いコンプライアンスが認められたことから、１人の患者を除外した：この患者は、血液学的に応答せず、また１０ng／ミリリットル以下のイマチニブ血漿レベルを有していた。Ｇ２５０Ｅ突然変異がＢcr－Ablのキナーゼドメインで同定されたことから、１人の患者を除外した。最終的に、６８人のＣＭＬ患者が調査に含まれた。５０人の患者および１８人の患者を各々１日１回４００mgおよび６００mgのイマチニブで処置した。

【００４６】

患者間でのトラフ血漿イマチニブ濃度における変動性

メシル酸イマチニブの各々の一日量レジメン（４００mgおよび６００mg）に関してのトラフ血漿イマチニブ濃度における変動を表１.１に示す。これらのイマチニブ濃度は、１８１から２９４７ng／ミリリットルまで非常に変動し、ある一定の一日量に関してのトラフ血漿イマチニブ濃度において、先に記載した高い変動性を被験者間で確認した（Peng B，Hayes M，Resta D，et al. J Clin Oncol 2004;22:935-42）。

【表１】

表１.１ 患者間（ｎ＝６８）★でのトラフ血漿イマチニブ濃度における変動性

	中央値付近の分散			中央値	Ｑ２５†	Ｑ７５‡	最小値	最大値
一日量レベル	平均値	ＳＤ§	ＣＶ¦					
400mg	1058	557	52.6	997	722	1285	181	2947
600mg	1444	710	49.2	1315	902	1629	603	2922

★ トラフ血漿イマチニブ濃度における変動のパラメーターをng／ミリリットルで表して、メシル酸イマチニブの各々の一日量レジメン：４００mg（５０人の患者）および６００mg（１８人の患者）に関して報告する。これらのデータは、研究に含まれる６８人のＣＭＬ患者において、定常状態で行う（エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析に連結させた高速液体クロマトグラフィーを使用しての）血液試料採取の解析から得られる。

† Ｑ２５は、第１四分位数である。

‡ Ｑ７５は、第３四分位数である。

§ ＳＤは、標準偏差である。

¦ ＣＶは、パーセントで表す変動係数である。

【００４７】

イマチニブに対する応答による患者の特性

調査に含まれる６８人のＣＭＬ患者のうち、５６人は、少なくとも１年の処置後にＣＣ

Ｒを達成した。平均(±ＳＤ)トラフ血漿イマチニブ濃度は、ＣＣＲをもつ患者（５６人の患者）およびＣＣＲをもたない患者（１２人の患者）各々において、１１２３．３±６１６．６ng／ミリリットルおよび６９４．２±５５６．０ng／ミリリットルであった（Ｐ＝０．０２）。分子応答に関して、ＭＭＲをもつ者またはもたない者として分類された、６８人のＣＭＬ患者の主要特性を表１．２に要約する。平均トラフ血漿イマチニブ濃度は、ＭＭＲをもたないグループ（８６９．３±４２７．５ng／ミリリットル、Ｐ＜０．００１）よりＭＭＲをもつグループ（１４５２±６４９．１ng／ミリリットル）において有意に高かった。ＭＭＲをもつ患者またはもたない患者の間でのメシル酸イマチニブの一日量における有意差は見出されなかった。その上、イマチニブに対するＭＭＲは、次の特徴とは関係していなかった：臨床データ（年齢、性別）、メシル酸イマチニブ療法を開始する移行期のＣＭＬ、メシル酸イマチニブ処置を施す前のインターフェロンの投与。さらにまた、処置に対するＭＭＲは、メシル酸イマチニブ療法の開始と分子解析との間に経過する時間とは統計上関連していなかった：平均(±ＳＤ)値は、ＭＭＲをもつグループおよびもたないグループ各々において、９８６．５±４２７日および９６６．５±５６０日であった（Ｐ＝０．８７）。４つの患者グループを（クラスカル－ウォリス検定を使用して）彼らの分子解析日により比較した：メシル酸イマチニブ処置開始より５６０日以内（１６人の患者）、メシル酸イマチニブ処置開始後５６０日から９００日の間（１８人の患者）、メシル酸イマチニブ処置開始後９００日から１３２５日の間（１７人の患者）、１３２５日以上（１７人の患者）。その検定は、その４つのグループの間ではＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルにおける有意差がなかったことを示した（Ｐ＝０．４８）。従って、我々の調査では、分子応答率は時間依存性のものではなかった。

【表２】

表１．２ イマチニブ療法に対する分子応答による患者の特性

特性	MMR★なし		MMRあり		P値†
	No. ‡	データ§	No.	データ	
定量的特徴					
トラフ血漿イマチニブ濃度¦	34	869.3±427.5	34	1452.1±649.1	＜0.001
年齢	34	50.7± 13.6	34	51.7± 13.7	0.76
Sokalスコア	32	0.9± 0.4	33	1.0± 0.4	0.33
定性的特徴					
性別					0.09
男性	24	70.6	17	50.0	
女性	10	29.4	17	50.0	
Sokalリスクグループ					0.69
＜0.8	15	44.1	14	41.2	
［0.8－1.2］	12	35.3	11	32.4	
＞1.2	5	14.7	8	23.5	
移行期のＣＭＬ					0.58
いいえ	26	76.5	24	70.6	
はい	8	23.5	10	29.4	
イマチニブ前のインターフェロン					0.62
いいえ	15	44.1	13	38.2	
はい	19	55.9	21	61.8	
イマチニブの一日量					1.00
400mg	25	73.5	25	73.5	
600mg	9	26.5	9	26.5	

★ ＭＭＲは、主要分子応答（ＢＣＲ－ＡＢＬ転写レベルでの３ログ減少）を意味する。６８人のＣＭＬ患者の主要特性をＭＭＲをもつ者またはもたない者に分類する。

†Ｐ値を、定量的変数に関してはスチューデントのt検定、また定性的変数に関してはχ^2検定を使用して評価した。

‡No.は、患者数である。

§データは、定量的特徴に関する平均値（±標準偏差）である。データは、定性的特徴に関するパーセントでの割合である。

¦ トラフ血漿イマチニブ濃度をng／ミリリットルで表す。

【００４８】

主要分子応答に関するトラフ血漿イマチニブ閾値

濃度－効果ＲＯＣ曲線解析は、ＭＭＲに関するトラフ血漿イマチニブ濃度の識別可能性を試験した（図１）。後半に関して、ＲＯＣ曲線下面積は、イマチニブ１００２ng／ミリリットルの血漿閾値での最高感度（７６．５パーセント）および特異性（７０．６パーセント）をもって、０．７７５であった。この１００２ng／ミリリットルの閾値は、ＭＭＲの存在と有意に関連した（調節したオッズ比、７．８３；９５パーセント信頼区間、２．５８～２３．７６；Ｐ＜０．００１）。トラフ血漿イマチニブ濃度のボックスープロットは、ＭＭＲをもつ患者（３４人の患者、中央値＝１３５０．２ng／ミリリットル）およびＭＭＲをもたない患者（３４人の患者、中央値＝８８５．５ng／ミリリットル）に関する、中央値付近の分散を示した（図２）。ＭＭＲをもつグループでは、３４人の患者のうち２６人の患者（７６．５パーセント）が１００２ng／ミリリットルを超えるトラフ血漿イマチニブ濃度を有しており、またインビトロでのＢＣＲ－ＡＢＬ陽性の細胞死をもたらすのに必要とされる、初めに記載した標的濃度である、４９３．６ng／ミリリットル(１マイクロモル／リットル)以下のトラフ血漿イマチニブ濃度を有する患者はいなかった。ＭＭＲをもたないグループでは、３４人の患者のうち２４人の患者（７０．６パーセント）が１００２ng／ミリリットルの閾値以下のトラフ血漿イマチニブ濃度を有し、また４９３．６ng／ミリリットル(１マイクロモル／リットル)以下のトラフ血漿イマチニブ濃度を有する患者

が７人（２０．６パーセント）いた。
【実施例２】
【００４９】
実施例２　－　ＩＲＩＳ研究データの解析
この研究では、最初の一ヶ月間処置した後（２９日目）の定常状態でのイマチニブの血漿トラフレベルが、ＣＭＬ患者での長期臨床応答に関して有意な予後的共変動であることを証明した。
【００５０】
イマチニブ暴露の変動性は、臨床的意義を有する。ＣＣＲの達成は、ＣＭＬでの臨床的有益性に関する有効代替物および初期抗白血病有効性の適当な基準である。ＣＣＲ患者内でのＣＣＲおよびＭＭＲまでの時間は、四分位数にグループ化された異なるイマチニブ血漿暴露をもつ患者の間で有意に差があった（Ｐ＜０．０２５）。１年でＣＣＲを達成する患者は、一ヶ月後、ＣＣＲを達成していない患者より高いイマチニブの定常状態濃度を有していた。全Cmin値は、統計上、その研究の間にＣＣＲを達成した患者においてより有意に高かった（平均１００９ng／mL 対 ８１２ng／mL）。従って、イマチニブトラフレベルを１０００ng／mLないしはそれ以上で維持することがＣＣＲにとって重要であろう。この結果は、実施例１において見出される約１００ng／mLの閾値と一致する。
【００５１】
この解析において、我々は、最初の一ヶ月間およびその後の数ヶ月間の間は両方とも、患者がイマチニブ療法に対する順守を維持すると仮定した。しかしながら、患者はこの試験の間に投薬記録を提出したが、これは未知の変数である。療法に対する順守は、薬物動態解析の正確性および有効性に対する重要な決定要因であるが、このよくモニターされた臨床研究において、イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の血漿レベルは、２９日目に定常状態であったと仮定するのが妥当であった。この研究に登録された患者は、生命にかかわる疾患であって、処置の初期段階－比較的よく許容される薬物であるイマチニブの一日量を服用する大きな動機がある時点にいると新たに診断された。この研究でのイマチニブに対する高レベルの非順守は、ほとんどの患者に関してあり得なかった。イマチニブ処置治療群に登録された５５３人の患者のうち、約２０％の患者は、臨床的理由から一日量６００－８００mgまでの用量増加を有し、用量増加までの中位時間は、２２ヶ月間であった（データを示さず）。イマチニブに対する非順守は、ＣＭＬ患者において実証されており、臨床応答および臨床応答とＰＫトラフ暴露との間の相関関係に影響を与えている。
【００５２】
我々は、ＭＭＲ率とイマチニブ暴露との間の相関関係を見出した。概算ＭＭＲ率は、低イマチニブレベルでの患者においてより有意に低かった；イマチニブレベル＜６４７ng／mLでは、全患者の概算２５％しか１年でＭＭＲを達成しなかったが、より高いイマチニブレベルでは、患者の４０％が１年以内にその応答を達成した。４年までに、Ｑ４における患者の８０％（および四分位(ＩＱ)範囲内の患者の７２％）に比べて低い定常状態（２９日目）のイマチニブレベルにもかかわらず、Ｑ１における患者の概算５３％がＭＭＲを達成した。ＭＭＲは、長期有効性および生存に関する予測である。ＭＭＲを欠く患者は、疾患進行率を増大させている。従って、低イマチニブ定常状態レベルでの患者に関する初期用量調節は、長期有効性を改善するであろう。
【００５３】
ＣＣＲおよびＭＭＲ応答率に加えて、統計上、有意差は達成されなかったが、イマチニブＰＫトラフレベルは、無再発生存(ＥＦＳ)と幾分相関するように見えた。その無再発生存は、他の処置の利便性、処置期間より後期での患者内用量増加等といったような、多くの様々な要因と混同されがちな複雑な事象である。それにもかかわらず、低いイマチニブトラフレベルをもつ患者は、より高いイマチニブレベルをもつ患者より低いＥＦＳを有する傾向にある。予想通り、イマチニブ暴露は、中止率と相関した。下位四分位点における患者は、四分位間および上位四分位点より最も高い中止率を有していた。興味深いことに、中止理由の１つは、不満足な治療効果と関係しており、このことは、臨床応答(ＣＣＲ

またはＭＭＲ)とイマチニブ四分位数濃度との間の相関解析から得られた結果と一致した。

【００５４】

我々の報告は、定常状態でのイマチニブトラフレベルを記載する。主要活性代謝産物であるＣＧＰ７４５８８に関して、同様の結果が観測された。しかしながら、その代謝産物のイマチニブ暴露への寄与が比較的小さい（＜２０％）ことを考慮すると、血漿中の親薬物の測定は、生物活性に関する主要活性成分を表す。もしイマチニブの代謝が、例えば、ＣＹＰ誘導剤または阻害剤により変えられたなら、イマチニブおよび代謝産物の両方の測定が必要となるであろう。

【００５５】

結論として、最初の一ヶ月間標準的な４００mg用量で処置した後に測定したイマチニブ定常状態血漿暴露は、長期細胞遺伝学的応答および分子応答と相関した。年齢、性別、および身体サイズを含め、患者人口統計は、暴露の患者間の大きな変動性を考慮するイマチニブ血漿暴露に対して僅かな影響しか及ぼさない。血漿トラフレベルを約１０００ng／mLないしはそれ以上の平均集団濃度で維持することは、慢性期のＣＭＬ患者におけるＣＣＲおよびＭＭＲ応答、無病生存、並びに満足な治療有効性にとって重要であろう。薬物吸収、代謝、および処方された薬剤間での相互作用といったような、イマチニブ暴露に影響を与えるであろう要因はいずれも、それによって、最大の治療的有益性を達成する能力に影響を及ぼすであろう。治療の間のイマチニブ血液暴露に関する情報は、有益な手段として機能する可能性を有し、また予測的バリデーションに値する。

【００５６】

方法

この解析に含まれる患者は、ＩＲＩＳ試験に登録されており、またイマチニブを４００mg／日で用いる初期処置に無作為に割り当てられた。年齢、性別、体重、体表面積、さらにはまた、予後を含め、イマチニブに対して無作為に選ばれた５５３人全ての患者に関する研究設計および患者特性は、先に記載されている（O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. N Eng J Med. 2003;348:994-1004）。

【００５７】

研究集団におけるＣＣＲ率（試験した少なくとも２０のうち、Ph＋中期細胞が０％として定義した。）および以前にＣＣＲを達成した被験者における主要分子応答（ＭＭＲ、標準化ベースラインからのＢＣＲ－ＡＢＬ／ＢＣＲ比での≧３ログの減少として定義した。）は、先に報告された（O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al., 上記参照）。

【００５８】

この実施例は、それらの３５１人の患者に利用可能なＰＫ測定をもって焦点を合わせる。無再発生存(ＥＦＳ)を５年まで評価して、臨床試験への登録から次の事象のいずれかまで測定した：何らかの原因による死亡、ＭＭＲの喪失、完全血液学的応答の喪失、または移行もしくは急性転化期への進行。生きている患者を最後の経過観察で生存に関して検閲した。ＣＣＲを５年まで評価した。ＭＭＲの達成を処置開始後２４ヶ月までしか解析しなかったが、これは、その時点後のデータが限定されていることによるものである。他の処置治療群に対するクロスオーバー、有害事象、不満足な治療効果、および（研究薬物（ＢＭＴ）をもはや必要としない異常な手順、プロトコル違反、被験者の同意撤回、経過観察に対する無関心、および死亡を含め）他の理由に関して、（利用可能なＰＫ情報をもつ）患者の傾向および５年処置後の中止理由を表にした。

【００５９】

薬物動態試料解析

血液試料を集めた後、イマチニブを２日目（すなわち、初回投与から２４時間後）に投与して、２９日目（定常状態トラフレベル）に再び投与した。イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の血漿濃度を液体クロマトグラフィーおよびタンデム質量分析(spectronomy)(ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ)により測定した。定量化限界は、イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の両方に関して5ng／mlであった；アッセイは、十分に確認された（Bakhtiar R, Lohne J,

Ramos L, Khemani L, Hayes M, Tse F; J Chromatog B Anal Technol Biomed Life Sci. 2002;768:325-40）。正確性および精度は、定量化下限で１０４％±６％、また全濃度範囲４－１０,０００ng／mlにわたり９９％±５％～１０８％±５％であった。

【００６０】

データ解析

初回投与後および定常状態でのイマチニブおよびその代謝産物のトラフ血漿濃度(Cmin値)を解析して、ＣＣＲおよびＭＭＲが含まれる臨床応答、さらにはまた、処置から２年および５年後の患者の傾向で、相関解析を遡及的に行った。年齢、性別、体重および体表面積とＰＫトラフレベルの相関関係を評価した。イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の両方の２日目および２９日目での血漿トラフレベルを４つの四分位数へとグループ化した。下位四分位点(Ｑ１)には、最低観測濃度値をもつ患者の２５％でのデータが含まれるが、四分位点Ｑ２およびＱ３は各々、２５％以下および半数濃度以上に及ぶ。上位四分位点(Ｑ４)には、最高濃度値をもつ患者の２５％が含まれる。そのデータの中央５０％、すなわち、Ｑ１およびＱ４を除いては、全ての解析に組み合わされて、中間四分位点(ＩＱ)と共同で呼ばれる。これらの３つのグループ(Ｑ１、ＩＱおよびＱ４)を層別化に適宜使用した。カプラン・マイヤー法を使用して、細胞遺伝学的応答率および分子応答率を概算し、また層をログランク検定により試験的に(exploratively)比較した。トラフレベルと人口統計学的変数との間の相関関係をスピアマンの順位相関係数によって評価した。

【００６１】

結果

人口統計並びにイマチニブおよびその代謝産物の血漿トラフレベル

薬物動態データは、合計３５１人の患者（男性２２１人および女性１３０人）から利用可能であった。平均体重は、男性に関して８５.９±１６.８(ＳＤ)kg（中央値：８３.６、および範囲：５２.９～１６３.３）、また女性に関して７２.４±１８.１kg（中央値：６８.９、および範囲：４０.０～１３３.０）であった。体表面積(ＢＳＡ)は、男性に関して２.０±０.２m^2（中央値：２.０、および範囲：１.５３～２.８）、また女性に関して１.８±０.２m^2（中央値：１.７５、および範囲：１.３５～２.５４）であった。その集団の年齢中央値は、５０歳（範囲：１８～７０歳）であった。ＰＫ副次研究において評価可能な試料を有していた３５１人の患者のうち、２３８人（６７.８％）は研究を継続し、１０人（２.８％）はクロスオーバーし、１１３人（３２.２％）は、不満足な治療効果（ｎ＝５１、１４.５％）、有害事象（ｎ＝１５、４.３％）、死亡（ｎ＝６、１.７％）、骨髄移植（ｎ＝１１、３.１％）、同意撤回（ｎ＝１５、４.３％）、または異常な手順、プロトコル違反、追跡不能、もしくは管理上の問題といったような他の理由（ｎ＝１５、４.３％）から、研究でのイマチニブを中止した。

【００６２】

初回４００mg投与後、イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の２４時間トラフ濃度は各々、５１７.７±３６９.６ng／mLおよび８２.７±４７.４ng／mLであった。２９日目で、イマチニブおよびＣＧＰ７４５８８のトラフ濃度は各々、９７９.０±５２９.６ng／mLおよび２４１.９±１０５.５ng／mLであった；親薬物に対する代謝産物の濃度比は、０.２６８±０.０８５（ｎ＝３５１）であった。同じ被験者に関する２日目および２９日目でのトラフレベルに基づき、定常状態に対する蓄積比は、イマチニブに関して２.２１±１.１５、またＣＧＰ７４５８８に関して３.３８±１.５４であると概算された。定常状態でのイマチニブのトラフ濃度分布を図４に示す。解析に関して第４四分位数に含まれる、２９日目のトラフレベルが＞２０００ng／mlである患者は１９人いた。

【００６３】

イマチニブの血漿トラフレベルは、恐らく、性別間の体重差（１８.７％）により、女性でのほうが男性より僅かに高かった（各々、１０７８±５１４.５ng／mL 対 ９２１±５３０.８ng／mL、また１７.２％の差があった）。代謝産物ＣＧＰ７４５８８の血漿トラフレベルは同様のパターンに従ったが、代謝産物／親薬物の比率は、男性および女性において同じであった。図５に示すように、イマチニブの定常状態トラフレベルと体重（r^2

＝０．０１５）およびＢＳＡ（ｒ^2＝０．０３８）との間には弱い相関関係があった。体重とトラフレベルとの間の単純直線関係を仮定すると、４０kgから１２０kgまでの体重増加は、トラフレベルにおいて約２８０ng／mlの概算減少をもたらすであろう。トラフレベル（または代謝産物／親薬物の比率）と患者年齢（ｒ^2＝０．０２）との間にもまた弱い相関関係があった。再び直線関係の簡素化仮定を行うと、年齢が２０歳から７０歳まで上昇するにつれて、イマチニブのトラフレベルは２９５ng／mlまで増大した。しかしながら、血漿トラフレベルにおける個体間の大きな変動性により、年齢、性別、およびＢＷまたはＢＳＡの、イマチニブトラフ暴露に対するこれらの効果は、臨床的に有意ではない可能性がある。

【００６４】

ＰＫ暴露の臨床応答との相関関係

表２．１に、イマチニブ、ＣＧＰ７４５８８、および四分位数によりグループ化されたそれらの比率の定常状態トラフレベルを載せる。Ｑ２およびＱ３におけるトラフ暴露をＩＱとして組み合わせて、集団の中央５０％を表した。図６（上のパネル）は、５年でのＣＣＲ応答率が異なるイマチニブトラフレベル四分位数間で有意に差があった（Ｐ＜０．０２５）ことを示す。その差は、主にＱ１グループでのより低いＣＣＲ率（ｐ＝０．００５、Ｑ１ 対 他のもの）に起因する。定常状態血漿暴露レベルに関して、同様の傾向が２年でのＭＭＲ率に観測された。統計上、有意差は３つの個々の四分位数グループ間では達成されなかった（ｐ＝０．０８）が、Ｑ１における患者は、組み合わせた他のグループより低いＭＭＲ率を有していた。ＣＣＲを最終的に達成した患者でのイマチニブトラフレベルは、ＣＣＲを達成しなかった患者より有意に高く、各々、１００９±５４４ng／mL 対 ８１２±４０９ng／mLであった（ｐ＝０．０１、図７）。ＰＫ暴露における有意差は、それらのＭＭＲ応答者とＭＭＲ非応答者との間では観測されなかった。その後のデータは制限されることにより、ＭＭＲ率の統計解析を２４ヶ月まで行った。

【００６５】

イマチニブトラフレベルに関して、無再発生存(ＥＦＳ)の傾向にあるらしく、ＥＦＳは、Ｑ１グループでのほうが他の四分位数より比較的低かった。しかしながら、統計上、有意差は利用可能なデータセットで達成されなかった（図８）。同様の傾向が、患者の傾向（または中止）とＰＫトラフレベル間の相関関係に観測された（表２．３）。２年処置後、継続中の患者数は、ＩＱおよびＱ４グループでの８４．３％および８９．５％と比較して、Ｑ１グループでは７５．９％と低かった。５年処置後、継続中の患者数は、Ｑ１、ＩＱ、およびＱ４に関して、各々、５８．６％、７２．５％、および７６．７％であった。主な中止理由は、２年処置後、Ｑ１、ＩＱ、およびＱ４において、各々、１０．３％、６．２％、および４．７％、また５年処置後、各々、１８．４％、１４．６％、および８．１％、不満足な治療効果と関係しているらしい。有害事象または死亡に関係した中止率は、２年処置後または４年処置後のどちらかの異なる四分位数グループ間で同様であった。他の処置治療群（インターフェロン治療群）に対してクロスオーバーした患者は、Ｑ１およびＩＱグループでの各々４．６％および３．４％と比較して、Ｑ４グループではいなかった。クロスオーバーは、大抵、処置を開始した後の最初の１年または２年以内に起こった。

【００６６】

親薬物および代謝産物レベルが高度に相関した（０．７６、スピアマンの相関係数）ことから、臨床応答(ＣＣＲ、ＭＭＲまたは生存)または患者の傾向もまた、代謝産物ＣＧＰ７４５８８のトラフレベルと相関した。初回投与後のトラフ血漿レベルもまた、ＣＣＲおよびＭＭＲ応答との相関関係を示したが、定常状態でのトラフレベルほど予測的なものではないらしかった。

【００６７】

【表３】

表２．１ 四分位数によるイマチニブおよびＣＧＰ７４５８８の定常状態トラフレベル（平均(±ＳＤ)[範囲])

29日目のデータ	全体 N=351	四分位数1 N=87	四分位数2および3 N=178	四分位数4 N=86
イマチニブ (ng/mL)	979(±529.6) [153, 3910]	490(±119.7) [153, 644]	889(±148.2) [647, 1170]	1661(±602.0) [1180, 3910]
CGP74588 (ng/mL)	242(±105.5) [50.2, 841]	153(±48.5) [50.2, 322]	236(±65.8) [105, 455]	343(±126.1) [160, 841]
CGP74588/ イマチニブ	0.27(±0.085) [0.11, 0.84]	0.32(±0.106) [0.15, 0.84]	0.27(±0.068) [0.11, 0.51]	0.21(±0.052) [0.13, 0.36]

【００６８】

【表４】

表２．２ 異なる定常状態イマチニブトラフレベル四分位数でのＣＣＲおよびＭＭＲ率（％）

結果	四分位数1 (N=87)	四分位数2および3 (N=178)	四分位数4 (N=86)
CCR(%[95% CI]) 1年 2年 4年	 59[48, 70]* 73[63, 83] 81[71, 91]	 71[64, 78] 80[73, 86] 87[81, 93]	 73[63, 83] 84[75, 92] 89[82, 96]
CCRをもつ患者でのMMR(%) 1年 2年 4年	 43[28, 59] 63[49, 78] 65[50, 80]	 56[47, 66] 78[69, 86] 83[75, 91]	 55[41, 68] 86[76, 96] 90[81, 100]
CCRまでの時間(月[95% CI])	8.3[2.7, 56.9]	5.7[2.7, 50.4]	5.6[2.8, 55.3]
CCRをもつ患者でのMMRまでの時間(月)	16.7[2.8, 59.0]	11.5[2.7, 59.0]	12.2[2.8, 52.4]

【００６９】

【表５】

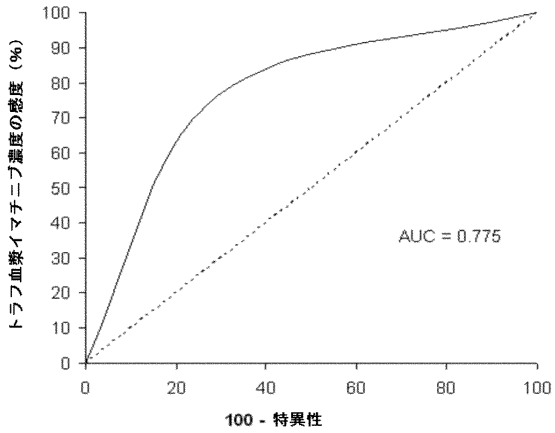
表２.３ 定常状態イマチニブトラフレベルに基づいてグループ化された２年および５年後の患者の傾向

結果	四分位数1 (N=87) n(%)	四分位数2および3 (N=178) n(%)	四分位数4 (N=86) n(%)
2年後の傾向			
継続中の患者数	66(75.9)	150(84.3)	77(89.5)
他の処置治療群に対するクロスオーバー	4(4.6)	6(3.4)	0(0)
処置の中止 1. 不満足な効果 2. 有害事象 3. 死亡 4. 他のもの*	 9(10.3) 3(3.4) 0 9(10.3)	 11(6.2) 5(2.8) 3(1.7) 9(5.1)	 4(4.7) 2(2.3) 1(1.2) 2(2.3)
5年後の傾向			
継続中の患者数	51(58.6)	129(72.5)	66(76.7)
他の処置治療群に対するクロスオーバー	4(4.6)	6(3.4)	0(0)
処置の中止 1. 不満足な効果 2. 有害事象 3. 死亡 4. 他のもの*	 16(18.4) 4(4.6) 1(1.1) 15(17.2)	 26(14.6) 5(2.8) 4(2.2) 14(7.9)	 7(8.1) 6(7.0) 1(1.2) 6(7.0)

＊他のものには、研究薬物（ＢＭＴ）をもはや必要としない異常な手順、プロトコル違反、被験者の同意撤回、追跡不能、管理上の問題が含まれる。

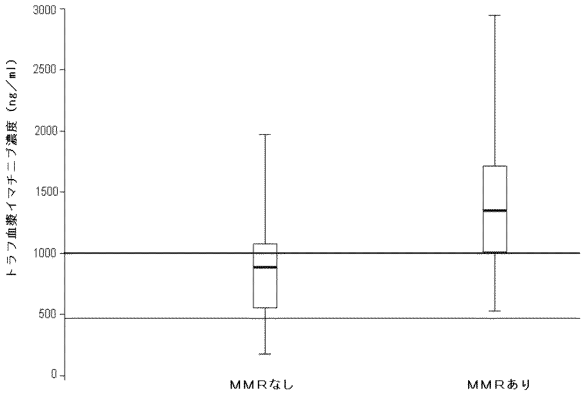
【図１】

Fig. 1



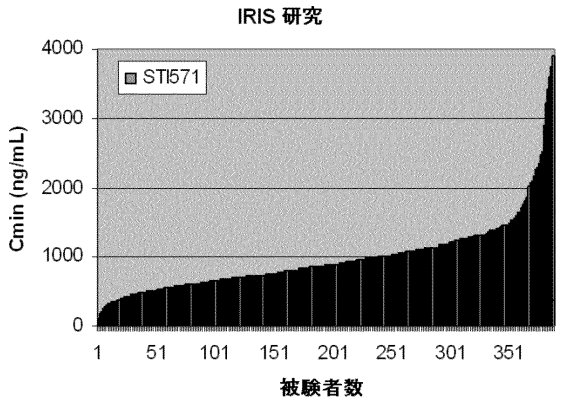
【図２】

Fig. 2



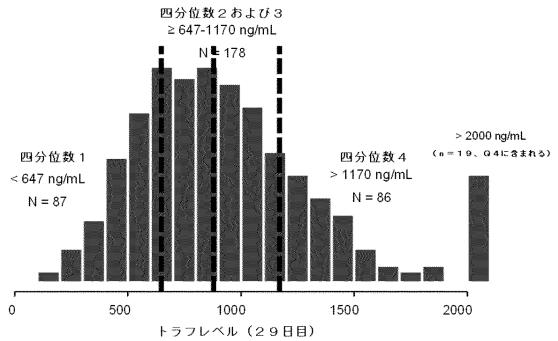
【図３】

Fig. 3



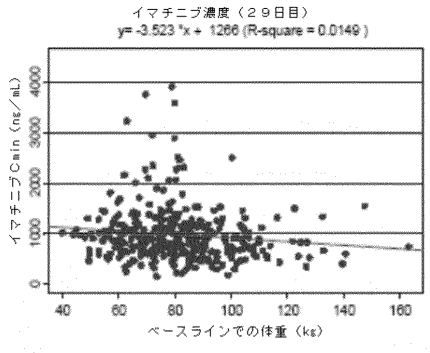
【図４】

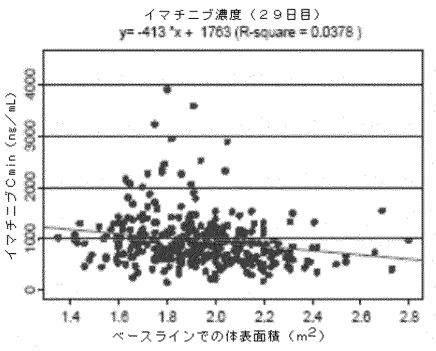
Fig. 4



【図５】

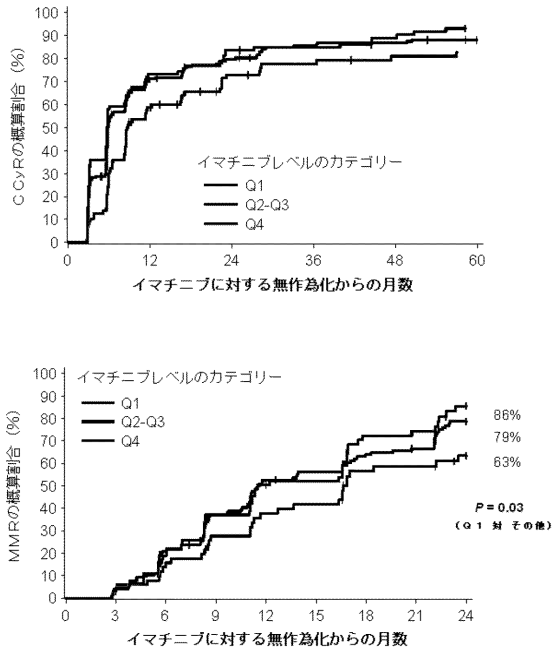
Fig. 5





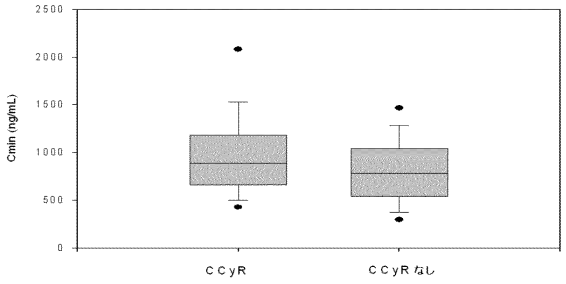
【図６】

Fig. 6



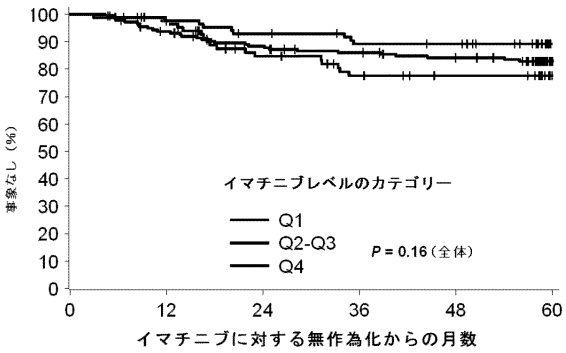
【図７】

Fig. 7



【図８】

Fig. 8



フロントページの続き

(72)発明者 フランコワーグザヴィエ・マオン
フランス、エフ－３３０００ボルドー、リュ・コンディヤ６番
(72)発明者 マチュー・モリマール
フランス、エフ－３３０７６ボルドー、リュ・レオーセニャ１４６番、デパートメント・オブ・クリニカル・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー、ユニバーシティ・ヴィクトール・セガレン・ボルドー２
(72)発明者 ステファーヌ・ピカール
フランス、エフ－３３０７６ボルドー、リュ・レオーセニャ１４６番、デパートメント・オブ・クリニカル・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー、ユニバーシティ・ヴィクトール・セガレン・ボルドー２
(72)発明者 ヤンフェン・ワン
アメリカ合衆国０７９３２ニュージャージー州フローハム・パーク、カイス・ロード７番

合議体
審判長 村上 騎見高
審判官 増山 淳子
審判官 前田 佳与子

(56)参考文献 Ｊ． ＣＬＩＮＩＣＡＬ ＯＮＣＯＬＧＹ，２００４年，ＶＯＬ．２２， ＮＯ．５，Ｐ．９３５－９４２
ＣＬＩＮ．ＰＨＡＲＭＡＣＯＫＩＮＥＴ．，２００５年，ＶＯＬ．４４， ＮＯ．９，Ｐ．８７９－８９４

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/506
A61P 35/02