(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-504333
(P2008-504333A)
(43)公表日　平成20年2月14日(2008.2.14)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| A61K 31/506 | (2006.01) | A61K | 31/506 | | 4C084 |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A61P | 43/00 | 111 | 4C086 |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P | 35/00 | | |
| A61P 35/02 | (2006.01) | A61P | 35/02 | | |
| A61K 45/00 | (2006.01) | A61K | 45/00 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 16 頁）　最終頁に続く

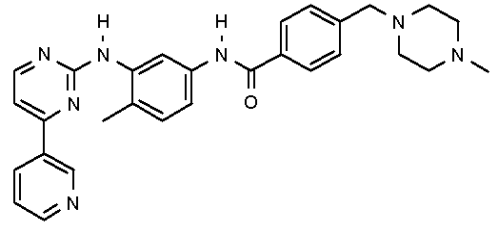
(21)出願番号　特願2007-518546 (P2007-518546)
(86)(22)出願日　平成17年6月30日 (2005.6.30)
(85)翻訳文提出日　平成18年12月28日 (2006.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/007090
(87)国際公開番号　WO2006/012958
(87)国際公開日　平成18年2月9日 (2006.2.9)
(31)優先権主張番号　60/584,825
(32)優先日　平成16年7月1日 (2004.7.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　507002413
ザ・ネザーランド・キャンサー・インスティテュート
The Netherlands Cancer Institute
オランダ、エヌエル－１０６６セーイックス・アムステルダム、プレスマンラーン１２１番、アントーニ・フォン・レーウウェンフーク・ホスピタル
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆

最終頁に続く

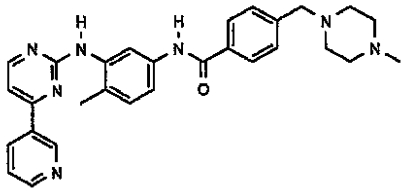
(54)【発明の名称】ＢＣＲＰ阻害剤および４－（４－メチルピペラジン－１－イルメチル）－Ｎ－［４－メチル－３－（４－ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル］－ベンズアミドを含む

(57)【要約】
本発明は、とりわけ癌の進行の遅延または処置において、同時に、個別にまたは連続して使用するための、ＢＣＲＰ阻害剤および式Ｉ
【化１】



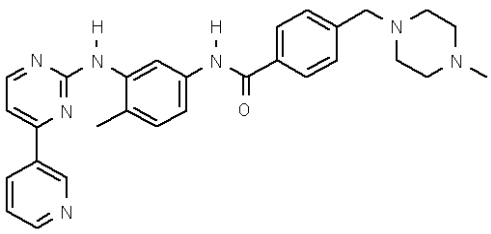
(I)

の化合物Ｉ(ここで、両活性成分はいずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形として存在する)、ならびに所望により少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、組み合わせ剤、およびこの組み合わせ剤を含む医薬組成物に関する。



(I)

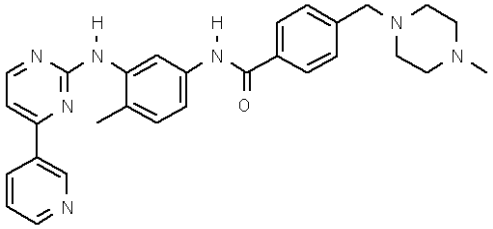
【特許請求の範囲】
【請求項１】
同時に、個別にまたは連続して使用するための、ＢＣＲＰ阻害剤および式Ｉ
【化１】



(I)

の化合物Ｉ（ここで、両活性成分は、いずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形として存在する）、ならびに所望により少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、組み合わせ剤。
【請求項２】
固定された医薬組成物である、請求項１記載の組み合わせ剤。
【請求項３】
ＢＣＲＰ阻害剤が、パントロプラゾール、トリプロスタチンＡ、フミトレモルギンＣ、Ｋｏ１３２、Ｋｏ１３４、Ｋｏ１４３、ＧＦ１２０９１８、キナゾリン－ベースＨＥＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤ＣＩ１０３３、エストロゲンからなる群から選択されることを特徴とする、請求項１または２記載の組み合わせ剤。
【請求項４】
ＢＣＲＰ阻害剤がＧＦ１２０９１８であることを特徴とする、請求項３記載の組み合わせ剤。
【請求項５】
ＢＣＲＰ阻害剤がパントロプラゾールであることを特徴とする、請求項３記載の組み合わせ剤。
【請求項６】
癌の進行の遅延または処置における、同時に、個別にまたは連続して使用するための、請求項１から４のいずれかに記載の組み合わせ剤。
【請求項７】
（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤がパントロプラゾール、トリプロスタチンＡ、フミトレモルギンＣ、Ｋｏ１３２、Ｋｏ１３４、Ｋｏ１４３、ＧＦ１２０９１８、キナゾリン－ベースＨＥＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤ＣＩ１０３３、エストロゲンからなる群から選択される、および、（ｂ）化合物Ｉまたは薬学的に許容されるそれらの塩の癌に対する共同で治療有効量の組み合わせ剤（ここで、上記化合物はまた薬学的に許容されるそれらの塩形として存在し得る）を動物に投与することを含む、癌を有する温血動物の処置法。
【請求項８】
癌に対する治療有効量の請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤、および少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項９】
薬剤耐性癌に対して共同で治療有効量の請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤、および少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、請求項６記載の医薬組成物。
【請求項１０】
癌の進行の遅延または処置のための医薬の製造のための、請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤の使用。
【請求項１１】
癌が薬剤耐性癌であることを特徴とする、請求項１０記載の使用。

【請求項１２】
癌が慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、および脳の癌からなる群から選択される、請求項１０記載の使用。
【請求項１３】
脳の癌が神経膠腫である、請求項１２記載の使用。
【請求項１４】
該医薬が哺乳類の脳領域への局所投与に適合する、請求項１２または１３記載の使用。
【請求項１５】
癌の進行の遅延または処置における同時の、個別のまたは連続した使用のための指示書とともに（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤および（ｂ）式Ｉの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を活性剤として含む市販パッケージ。
【請求項１６】
さらにＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）阻害剤を含む、請求項１から６のいずれかに記載の組み合わせ剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、同時に、個別にまたは連続して、疾患、特に癌、とりわけ薬剤耐性癌、とりわけ化合物Ｉ耐性癌の処置、または疾患の進行の遅延において使用するための、（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤および（ｂ）化合物Ｉまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組み合わせ剤；癌の進行の遅延、または処置のための医薬の製造のための組み合わせ剤の使用；および癌の予防、進行の遅延、または処置の方法に関する。
【０００２】
本発明は、同時に、個別にまたは連続して、疾患、特に癌の処置、または疾患の進行の遅延に使用するための、（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤、（ｂ）化合物Ｉ、および（ｃ）Ｐ－ｇｐ阻害剤、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む組み合わせ剤に関する。
【０００３】
化合物Ｉは、下記の式Ｉ
【化１】



(I)

を有する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］－ベンズアミドである。
【０００４】
化合物Ｉの遊離塩基、それらの許容される塩およびその製造法は、欧州特許０５６４４０９に開示されている。化合物Ｉの遊離塩基は活性部分に対応している。
【０００５】
化合物Ｉのモノメタンスルホン酸付加塩およびそれらの好ましい結晶形、例えばそのβ結晶形は、１月２８日、１９９９年に公開されたＰＣＴ特許出願ＷＯ９９／０３８５４に記載されている。
【０００６】
化合物Ｉは、Ｂｃｒ／Ａｂｌ－発現慢性骨髄性白血病およびｃ－Ｋｉｔ－発現胃腸間質腫瘍における著しい臨床効力および安全性が証明されている。化合物Ｉまたは薬学的に許

容されるそれらの塩は、前臨床的に血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）－誘導グリア芽腫細胞増殖の効果的な阻害を示した、強い選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。

【０００７】

中枢神経系の原発腫瘍、例えば多形成グリア芽腫および未分化星状細胞腫は、男性および女性の若年成人中、癌関連死のそれぞれ３位および４位の原因である。さらに、原発脳腫瘍は、子供のもっとも一般的な固形腫瘍であり、そして子供における癌での死亡の白血病に次ぐ第２位の原因である。最近、中枢神経系（ＣＮＳ）腫瘍再発および白血病が、全身の緩解の達成および維持の成功の後、慢性的に化合物Ｉを経口投与しているＣＭＬ患者において報告されている。残念ながら、様々な流出トランスポーターを含む巧みな血液脳関門のため、ＣＮＳ腫瘍の処置は、多くの場合脳への抗腫瘍剤の低分配量により制限される。これらのトランスポーターは、脳から濃度勾配に逆らって生物異物を除去し得る、Ｐ－糖タンパク質（ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１）および乳癌耐性タンパク質（ＡＢＣＧ２）を含み、それゆえ、これらの化合物へのＣＮＳ暴露は制限される。ヒトおよび非ヒト霊長類の脳脊髄液への化合物Ｉの制限された浸透が、報告されている。

【０００８】

驚くべきことに、今回、本明細書に記載の組み合わせ剤の投与が、薬剤の局所濃度の上昇をもたらすことが見いだされた。この発見は、本明細書記載の組み合わせ剤が、対応する抗新生物剤単独より癌（例えば抗新生物剤に耐性）の処置に適することを示す。

【０００９】

本発明は、特に、癌、特に脳の癌、とりわけ神経膠腫癌の進行の遅延、または処置のために同時に、個別にまたは連続して使用するための、ＢＣＲＰ阻害剤および化合物Ｉまたは薬学的に許容されるそれらの塩（ここで、両活性成分はいずれの場合にも遊離形または薬学的に許容される塩形として存在する）、ならびに所望により少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせ剤に関する。この組み合わせ剤は、好ましくは組み合わせ製剤または医薬組成物である。

【００１０】

“同時に、個別にまたは連続して使用するための、組み合わせ製剤または医薬組成物”の語は、成分、ＢＣＲＰ阻害剤および化合物Ｉを独立に、または種々の異なる成分量で固定された組み合わせ剤の使用により、すなわち異なる時点でまたは同時に投与できるという意味で、とりわけ“複数パーツのキット”の意味を有する。複数パーツのキットのパーツは、次いで、例えば同時にまたは時間的にずれて、すなわち異なる時点で、そして複数パーツのキットの任意のパーツに関して等間隔または異なる間隔で投与され得る。好ましくは、該時間間隔は、パーツの組み合わせの使用において、処置される疾患または状態に対する効果が、いずれかの成分単独の使用による効果よりも高いように選択する。

【００１１】

本明細書で使用される“進行の遅延”なる用語は、患者が処置を受けていないときよりも、患者への組み合わせ剤の投与により疾患の進行が遅延するまたは進行が見られないことを意味する。

【００１２】

癌と関連して本明細書において使用される“薬剤耐性の”または“薬剤耐性”なる語は、例えば該薬剤の標準レジメンについて設定した投薬量および期間適用する薬剤での処置に対して、耐性である、または耐性になる癌に関する。例えば薬剤耐性癌は、例えば化合物Ｉ処置に耐性であるか、または例えば化合物Ｉが、例えば細胞からの活性薬剤流出のために生体内利用能が低下し、化合物Ｉ処置が該癌に対して有効性が低下するまたは有効でなくなる癌である。

【００１３】

“癌”は、例えば液性および固形腫瘍、例えば慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、脳の癌、例えば中枢神経系の原発腫瘍、例えば神経膠腫、多形成グリア芽腫、未分化星状細胞腫を意味するが、それらに限定されない。

【００１４】
本明細書で使用される“ＢＣＲＰ阻害剤”なる用語は、乳癌耐性タンパク質の活性を阻害する化合物に関する。該用語は、パントロプラゾール、アスペルギルスフミガーツス（Aspergillus fumigatus）２次代謝産物トリプロスタチンＡ、ＦＴＣと略されるフミトレモルギンＣおよびその誘導体デメトキシ－フミトレモルギンＣアナログ、Ｋｏ１３２、Ｋｏ１３４、Ｋｏ１４３、ＧＦ１２０９１８、キナゾリン－ベースＨＥＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤ＣＩ１０３３、エストロゲン様エストロンおよび１７β－エストラジオール、例えばエストラジオール－１７－β－Ｄ－グルクロニドを含むが、それらに限定されない。
【００１５】
ＧＦ１２０９１８、別名エラクライダー（Elacridar）は、GlaxoWellcome, Research Triangle Park, NCから入手できる。
【００１６】
パントプラゾール（Pantoprazole）、パントゾール（Pantozol）（登録商標）は、Altana Pharma, Hoofddorp, The Netherlandsから入手できる。
【００１７】
本明細書で使用される“Ｐ－ｇｐ阻害剤”なる語は、Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）の活性を阻害する化合物に関する。Ｐ－ｇｐ阻害剤なる語は、ベラパミル、シクロスポリン１．３７、１．３８および１．３９としてＥＰ　０　２９６　１２２の実施例Ｈにそれぞれ記載の、［３’－デスオキシ－３’－オキソ－ＭｅＢｍｔ］$^{1}$－シクロスポリン、［３’－デスオキシ－３’－オキソ－ＭｅＢｍｔ］$^{1}$－［Ｖａｌ］$^{2}$－シクロスポリンおよび［３’－デスオキシ－３’－オキソ－ＭｅＢｍｔ］$^{1}$－［Ｎｖａ］$^{2}$－シクロスポリン、ならびに、ＥＰ　０　３６０　７６０に実施例５２および１（第１化合物）としてそれぞれ記載のシクロ－［Ｐｅｃ－ＭｅＶａｌ－Ｖａｌ－ＭｅＡｓｐ（β－Ｐ－ｔ－Ｂｕ）－ＭｅＩｌｅ－ＭｅＩｌｅ－Ｇｌｙ－ＭｅＶａｌ－Ｔｙｒ（Ｍｅ）－Ｌ－Ｌａｃｔ］およびシクロ－［Ｐｅｃ－ＭｅＶａｌ－Ｖａｌ－ＭｅＡｓｐ－ＭｅＩｌｅ－ＭｅＩｌｅ－Ｇｌｙ－ＭｅＶａｌ－Ｔｙｒ（Ｍｅ）－Ｄ－Ｌａｃｔ］を含むが、それらに限定されない。本発明のすべての局面に関して、好ましくはＥＰ　０　２９６　１２２　（実施例Ｈ）で既知の［３’－デスオキシ－３’－オキソ－ＭｅＢｍｔ］$^{1}$－［Ｖａｌ］$^{2}$－シクロスポリンＡ（またバルスポダール（valspodar）としても既知であり、以後ＰＳＣ８３３と称する））を、Ｐ－ｇｐ阻害剤として使用する。ＰＳＣ８３３は、ＷＯ　９３／２０８３３に記載のガレヌス組成物の形で投与され得る。
【００１８】
該活性成分または薬学的に許容されるそれらの塩は、また水和物の形で使用され得、または結晶化に使用する他の溶媒を含み得る。
【００１９】
コードナンバー、一般名または商標名で同定された活性剤の構造は、現版標準概論“The Merck Index”またはデータベース、例えばPatents International（例えばIMS World Publications）から得られ得る。対応するそれらの内容は、出典明示により本明細書の一部とする。
【００２０】
確立した試験モデルおよびとりわけ本明細書に記載の試験モデルにより、ＢＣＲＰ阻害剤および化合物Ｉ（またはいずれの場合も薬学的に許容されるそれらの塩）の組み合わせ剤が、より有効な癌の進行の遅延または処置をもたらすことを示すことができる。薬理学的活性は、例えば、本質的にラットにおけるまたは下記の臨床試験におけるｉｎ－ｖｉｖｏ試験に従い証明できる。
【００２１】
さらに、本発明は、ＢＣＲＰ阻害剤および化合物Ｉ(ここで、両活性成分は、それぞれの場合、遊離形または薬学的に許容される塩形として存在する)、ならびに所望により少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、同時に、個別にまたは連続して使用する

ための組み合わせ製剤としての組み合わせ製剤に関する。

【００２２】

本発明の目的の１つは、癌、とりわけ薬剤耐性癌の処置に共同で治療有効量の（ｉ）ＢＣＲＰ阻害剤および（ｉｉ）化合物Ｉまたは薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供することである。この組成物において、成分（ｉ）および（ｉｉ）は、１個の組み合わせ単位用量形で、もしくは２個の別々の単位用量形で同時に、順にまたは別々に投与され得る。該単位用量形は、また固定された組み合わせ剤であり得る。

【００２３】

本発明の医薬組成物は既知の方法に従って製造でき、そして治療有効量の薬理学的に活性化合物を単独でまたは１種以上のとりわけ経腸または非経腸適用に適する薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、ヒトを含む哺乳類（温血動物）への経腸、例えば経口または経直腸、および非経腸投与に適するものである。

【００２４】

新規医薬製剤は、例えば、約１０％から約１００％、好ましくは８０％、好ましくは約２０％から約６０％の活性成分を含む。経腸または非経腸投与に使用できる組み合わせ治療のための医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセルまたは座薬、およびさらにアンプル剤のような単位用量形である。特記されない限り、既知の方法、例えば慣用の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥方法により精製し得る。したがって、経口使用用医薬製剤は、固体担体と活性成分を組み合わせ、所望により得られた混合物を造粒し、そして所望によりまたは必要ならば、適する賦形剤を添加した後、混合物または顆粒を錠剤または糖衣錠核を得るために処理することにより、得ることができる。

【００２５】

必要な有効量は複数の単位用量の投与により達成できるため、それぞれの用量形の個々の用量に含まれる活性成分（複数も含む）の量は、それ自体が有効量を構成する必要がないことは認識されよう。

【００２６】

特に、本発明の組み合わせ剤の成分のそれぞれの治療有効量は、同時にまたは任意の順で連続して投与され得、そして該成分は、別々にまたは固定された組み合わせ剤として投与され得る。組み合わせ剤の個々の成分は、治療期間中の異なる時間に別々に、または分割したまたは単一の組み合わせ剤形で同時に投与され得る。さらに、用語、投与は、またインビボで選択薬に変化する、いずれかの薬剤のプロドラッグの使用を包含する。本発明は、それゆえ同時のまたは交互の処置のすべてのレジメンを包含するように理解されるべきであり、そして“投与”なる語は、それに応じて解釈されるべきである。

【００２７】

本発明の用量形の好ましい投与経路は、経腸的または好ましくは経口的である。これらの容易な投与のため、錠剤およびカプセルが、もっとも有利な経口用量単位形を代表し、この場合固体医薬担体を明らかに使用する。

【００２８】

組み合わせ治療において使用される活性成分のそれぞれの有効用量は、特定の使用される医薬組成物、投与経路、または処置される状態の重度に依存して変化し得る。通常の医師、臨床医または獣医は、状態の進行を予防、対抗または阻止するために、容易に薬剤の必要な有効量を決定および処方できる。

【００２９】

本発明により、さらに癌（とりわけ抗新生物剤に耐性、例えば化合物Ｉに耐性である癌）の予防、進行の遅延、または処置の方法、および癌（とりわけ抗新生物剤に耐性、例えば化合物Ｉに耐性である癌）の進行の遅延、または処置のための医薬組成物を提供する。該処置は、その処置を必要とする患者に、医薬担体および本発明の組み合わせ剤で各化合物の治療有効量を含む医薬組成物を投与することを含む。

【００３０】

本発明の１つの態様において、本明細書で開示した組み合わせ剤は、癌または本明細書に記載した他の疾患を有する哺乳類、とりわけヒトの脳に局所投与される。この局所投与は、例えば、哺乳類の皮膚下に設置された小ポンプの手段によって達成でき、ここで該ポンプは、例えば連続して、体の特定領域、例えば脳にこの組み合わせ剤を供給するものである。故に、本発明は、また、医薬の製造のための本明細書に記載の組み合わせ剤の使用に関し、ここで、該医薬は特に哺乳類の脳の特定領域への局所投与に適合している。

【００３１】

本発明は、特に、癌、とりわけ抗新生物剤に耐性である癌の処置における使用のための指示書とともに、ＢＣＲＰ阻害剤および化合物Ｉ(両成分ともいずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形である)を共同で治療有効量含む、市販パッケージに関する。

【実施例】

【００３２】

実施例１

材料。パントプラゾール（パントゾール４０ｍｇ　ｉ．ｖ．, Altana Pharma, Hoofddorp, The Netherlands）をオランダ癌研究所より得る。エラクリダー（Elacridar）（ＧＦ１２０９１８）は、Glaxo Wellcome（Research Triangle Park, NC）からの恵与である。この実施例において“化合物Ｉ”は、化合物Ｉメシレートを言及する。

【００３３】

ＭＤＣＫＩＩ単層通過輸送。ＭＤＣＫＩＩ（Madin-Darbyイヌ腎臓株II）細胞を、１０％ウシ胎仔血清および１ｍｌあたりペニシリン／ストレプトマイシン１００単位を添加したダルベッコ改変イーグル培地中で培養する。細胞は、５％ＣＯ２、加湿条件下、３７℃で培養する。安定してヒトＭＲＰ２（ＡＢＣＣ２）、またはマウスＢｃｒｐ１（Ａｂｃｇ２）ｃＤＮＡを発現する、極性化ＭＤＣＫＩＩ細胞は、以前に記載されている（Jonker et al., J. Natl. Cancer. Inst. 2000, 92:1651-56）。経上皮輸送アッセイを、以前に記載のとおり行う（Jonker et al., J. Natl. Cancer. Inst. 2000, 92:1651-56）。

【００３４】

動物。本実施例で使用する動物は、９から１４週齢の、オスＢｃｒｐ１－／－（Ｂｃｒｐ１ノックアウト）、Ｍｄｒ１ａ／１ｂ－／－（Ｍｄｒ１ａ／１ｂノックアウト）および同等な遺伝子背景をもつ野生型マウス（ＦＶＢ）である。マウスは、オランダ制定法に従う協会ガイドラインに従って、飼育および処理する。

【００３５】

薬剤溶液。化合物Ｉおよび［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉ（約３μＣｉ）の混合物を、１．６ｍｇ／ｍｌの最終濃度にＮａＣｌ　０．９％で希釈する。パントプラゾール（パントゾール（登録商標）４０ｍｇ）の１バイアルを、８ｍｇ／ｍｌの最終濃度にＮａＣｌ　０．９％で希釈する。エラクライダーを、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（１０ｇ／Ｌ）／２％　Ｔｗｅｅｎ　８０／Ｈ２Ｏ（０．５：１：９８．５　［ｖｏｌ／ｖｏｌ／ｖｏｌ］、経口投与用）の混合物中、１０ｍｇ／ｍｌで懸濁する。

【００３６】

薬剤投与および分析。すべてのマウスに、［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉを１２．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈投与する。該試験は、７個の異なる試験群を含む：

１．野生型コントロールマウス、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ０．９％をｉ．ｖ．投与；

２．Ｂｃｒｐ１ノックアウトマウス、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ０．９％をｉ．ｖ．投与；

３．Ｍｄｒ１ａ／１ｂノックアウトマウス、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ０．９％をｉ．ｖ．投与；

４．野生型マウス、化合物Ｉ投与２時間前にエラクライダー（１００ｍｇ／ｋｇ）（１９）をｐ．ｏ．投与；

５．野生型マウス、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）をｉ．ｖ．投与；

６．Ｂｃｒｐ１ノックアウトマウス、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）をｉ．ｖ．投与；
７．Ｍｄｒ１ａ／１ｂノックアウトマウス、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）をｉ．ｖ．投与。

【００３７】

血液サンプル（３０μｌ）を、化合物Ｉ投与後５、１５、３０、６０、９０および１２０分に尾静脈から採る。最後のサンプル採取時点後に、動物をメトキシフルランで麻酔し、それらの残った血液を心臓穿刺により採取し、そして臓器を頸椎脱臼により殺した後に取り出す。凝血を、血液サンプル採取時のヘパリン化毛細管の使用により防止する。血液サンプルの血漿画分を５分間３０００ｇで遠心した後回収する。臓器を４％（ｗｔ／ｖｏｌ）ＢＳＡ中ホモジナイズする。血漿サンプルおよび組織ホモジェネート中の放射能を、液体シンチレイションカウンターで測定する（Tri-Carb. 2100 CA Liquid Scintillation analyzer, Canberra Packard, Groningen, The Ntherlands）。

【００３８】

薬物動力学および統計分析。化合物Ｉのｉ．ｖ．投与後の薬物動態学的パラメーターは、ソフトウウェアパッケージＭＷ／Ｐｈａｒｍ（ＭＥＤＩ／ＷＡＲＥ，バージョン３．０２）を使用して非コンパートメント法により計算される。血漿濃度－時間曲線下面積を、０から１２０分で線形対数台形法を使用して計算する。該計算は、式Ｃｌ＝用量／ＡＵＣにより計算される。両側無対スチューデントｔ検定は、２個のデータセット間の異なる統計的有意性の評価を使用する。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として表す。差が、ｐ＜０．０５のとき、統計的有意性があるとみなす。

【００３９】

結果および考察

ＭＤＣＫＩＩ単層通過した化合物Ｉの輸送。Ｂｃｒｐ１による化合物Ｉの輸送を、ＭＤＣＫＩＩ－Ｂｃｒｐ１およびＭＤＣＫＩＩ親細胞（１５）において試験する。Ｐ－ｇｐ（１２）の何らかの関与を除くために、Ｐ－ｇｐ阻害剤ゾスクイダー（zosuquidar）（５μＭ）を加える（１８）。Ｂｃｒｐ１による化合物Ｉの１および１０μＭの有効な輸送（１時間あたり約２０％の正味の能動輸送）があり、これは１０μＭ以上の濃度で飽和できる。化合物Ｉは、ＭＲＰ２により輸送されない（データは示していない）。

【００４０】

インビトロでの化合物ＩのＢｃｒｐ１－介在輸送における、パントプラゾールおよびエラクライダーの効果。１μＭの化合物Ｉの輸送に対するパントプラゾールおよびエラクライダーの効果を、またＭＤＣＫＩＩトランスフェクト細胞において試験する。パントプラゾールの効果を試験する実験において、Ｐ－ｇｐ阻害剤ゾスクイダー（５μＭ）をＰ－ｇｐの何らかの関与を除くために加える。パントプラゾールおよびエラクライダーは、化合物ＩのＢｃｒｐ１－介在輸送を阻害する（データは示していない）。

【００４１】

マウスの化合物Ｉクリアランスにおける Ｂｃｒｐ１の役割。［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉ（１２．５ｍｇ／ｋｇ）を、Ｂｃｒｐ１－／－（Ｂｃｒｐ１ノックアウト）、Ｍｄｒ１ａ／１ｂ－／－（Ｐ－ｇｐノックアウト）および野生型マウスに投与し、そして１２０分間にわたる総放射線濃度による血漿中の化合物Ｉの濃度測定後にクリアランスを決定する。Ｂｃｒｐ１ノックアウトマウスにおいて、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、コントロールマウス（ｐ＜０．０１）と比較して１．６倍減少する。Ｐ－ｇｐノックアウトマウスにおいて、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、コントロールマウス（ｐ＜０．０１）と比較して１．２５倍減少する。これらの結果は、マウスにおける化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスにおいて、Ｂｃｒｐ１が重要な役割を有すること、そしておそらくＰ－ｇｐよりも顕著な役割を有することを示す。

【００４２】

マウスの化合物Ｉクリアランスにおける Ｐ－ｇｐおよび Ｂｃｒｐ１阻害剤の効果。［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉ（１２．５ｍｇ／ｋｇ）を、エラクライダーで、またはパントプラゾール

で、またはコントロールとして溶媒のみのいずれかで前処理したマウスにｉ．ｖ．投与する。エラクライダーで前処理した野生型マウスにおける、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、コントロールマウス（ｐ＜０．０５）と比較して１．５倍減少し、そしてＢｃｒｐ１ノックアウトおよびＰ－ｇｐノックアウトマウスにおけるクリアランスと有意な差ではない（データは示していない）。パントプラゾールで前処理したマウスにおける、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、コントロールマウス（ｐ＜０．００１）と比較して１．７倍減少する。パントプラゾールと共投与したＢｃｒｐ１ノックアウトマウスにおける、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、野生型マウス（ｐ＜０．００１）と比較して１．７倍減少し、そしてコントロールＢｃｒｐ１ノックアウトマウスと有意な差がない。パントプラゾールで前処理したＰ－ｇｐノックアウトマウスにおける、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスは、コントロールマウス（ｐ＜０．００１）と比較して１．７倍減少し、そしてコントロールＰ－ｇｐノックアウトマウス（ｐ＜０．００１）と比較して１．４倍減少する（データは示していない）。これらの結果は、化合物Ｉとパントプラゾールの投与が、Ｂｃｒｐ１の競合により化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスを低下させることを示す。概して、これらのデータはＰ－ｇｐおよびＢＣＲＰ阻害剤の共投与が、ノックアウトマウスで得られた結果と一致して、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与のクリアランスを低下させることを示す。

【００４３】

マウスの脳への化合物Ｉの浸透におけるＢｃｒｐ１の効果。化合物Ｉの脳内濃度は、化合物Ｉのｉ．ｖ．投与２時間後に回収した、全脳ホモジェネート中、放射能測定により測定する。化合物Ｉが低ＣＮＳ分配を有するため、脳脈管間隙における化合物Ｉの脳内濃度（すなわちｔ＝２時間で血漿濃度の１．４％）を、全脳ホモジェネート中にみられる脳内濃度から引く。投与２時間後で、ＡＵＣが血漿濃度よりも脳への全化合物Ｉ暴露を良く反映しているため、化合物Ｉの脳への浸透は、ｔ＝２時間での化合物Ｉの脳内濃度を、血漿ＡＵＣ（０－２時）に関して計算することにより決定する。図４に示すとおり、Ｂｃｒｐ１ノックアウトマウスにおける、化合物Ｉの脳への浸透はコントロールマウス（ｐ＜０．０１）と比較して２．５倍増加し、一方Ｐ－ｇｐノックアウトマウスにおいて、これは３．６倍増加する（ｐ＜０．０１）。これらの結果は、血液－脳バリアーにおけるＢｃｒｐ１の存在は、化合物Ｉの脳への浸透を制限するが、Ｐ－ｇｐよりも小さい程度であることを示す。

【００４４】

マウスの脳への化合物Ｉの浸透に対するＰ－ｇｐおよびＢｃｒｐ１阻害剤の効果。図４に示す通り、野生型マウスにおけるＰ－ｇｐおよびＢＣＲＰ阻害剤エラクライダーの共投与は、コントロールマウス（ｐ＜０．０５）と比較して４．２倍、Ｂｃｒｐ１ノックアウトマウス（ｐ＝０．０８）と比較して１．７倍、およびＰ－ｇｐノックアウトマウス（ｐ＝０．４５）と比較して１．２倍、化合物Ｉの相対的な脳への浸透を増加した。エラクライダーの単一用量でのＰ－ｇｐ阻害が、約７０－８０％（１９）であるということを考慮すると、化合物Ｉの脳への浸透におけるＢｃｒｐ１の役割は、Ｐ－ｇｐノックアウトマウスにおける１．２倍増加により示唆されるよりも恐らく重要である。したがって、エラクライダーの共投与は、血液脳関門でのＰ－ｇｐおよびＢｃｒｐ１両方の阻害により、化合物Ｉの脳への浸透を有効に増加させる。パントプラゾール処理した野生型マウスにおける化合物Ｉの脳への浸透は、コントロールマウス（ｐ＜０．０５）（図１）と比較して１．８倍増加する。パントプラゾール処理したＰ－ｇｐ　ノックアウトマウスにおいて、化合物Ｉ脳への浸透は、コントロール野生型マウス（ｐ＜０．０１）と比較して４．７倍、およびコントロールＰ－ｇｐノックアウトマウス（ｐ＜０．０５）と比較して１．３倍増加する。したがって、Ｐ－ｇｐが存在しないとき、パントプラゾールによるＢｃｒｐ１のさらなる阻害が、さらに化合物Ｉの脳への浸透を増加する。パントプラゾールで処理したＢｃｒｐ１ノックアウトマウスにおいて、化合物Ｉの脳への浸透は、コントロールマウス（ｐ＜０．０５）と比較して２．３倍増加し、そしてコントロールＢｃｒｐ１ノックアウトマウスと有意差はない。これらの結果は、パントプラゾールの投与が、Ｐ－ｇｐ阻害では

なくＢｃｒｐ１の阻害により、マウスの脳への化合物Ｉの浸透を増加させることを示唆する。これは、パントプラゾールが化合物ＩのＢｃｒｐ１－介在クリアランスを阻害することを示すという結果と一致する。結論として、我々の結果は、Ｐ－ｇｐ以外に、またＢｃｒｐ１が、化合物Ｉの薬物動力学および脳への浸透において重要な役割を有することを示す。化合物Ｉの脳への浸透は、Ｐ－ｇｐおよび／またはＢＣＲＰ阻害剤、例えばエラクライダーおよびパントプラゾールの共投与により改善され得る。この結果は、Ｂｃｒｐ１およびＰ－ｇｐの両方の阻害が、化合物Ｉの脳への浸透を増加するためＰ－ｇｐ単独の阻害より有効な可能性があることを示唆する。再発性グリア芽腫を有する患者における化合物Ｉメシレートの最初の多施設フェーズＩＩ試験についての最近の報告が、有望な抗腫瘍活性を示すため、ＢＣＲＰおよびＰ－ｇｐ阻害剤の共投与は化合物Ｉメシレートの悪性神経膠腫への送達を改良し得る。それゆえ、Ｂｃｒｐ１およびＰｇｐ阻害剤と組み合わせた経口化合物Ｉの臨床試験は保証されている。

【図面の簡単な説明】

【００４５】

【図１】マウスにおける［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉ（１２．５ｍｇ／ｋｇ）の脳への浸透。コントロール野生型マウス（ＷＴ）は、［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉのｉ．ｖ．投与３分前、ＮａＣｌ　０．９％のｉ．ｖ．投与で処理する。Ｂｃｒｐ１ノックアウト（ｋ．ｏ．）およびＰ－ｇｐノックアウト（ｋ．ｏ．）マウスは、ｉ．ｖ．　ＮａＣｌ　０．９％（コントロール）で前処理し、そしてコントロールマウスと比較して、化合物Ｉの脳への浸透におけるＰ－ｇｐと関連したＢｃｒｐ１の役割を同定する。ＷＴマウスは、［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉのｉ．ｖ．投与２時間前に、ｐ．ｏ．エラクライダー（ＧＦ１２０９１８）（１００ｍｇ／ｋｇ）で処理し、そしてコントロールＷＴマウスとコントロールＢｃｒｐ１　ｋ．ｏ．およびコントロールＭｄｒ１ａ／１ｂ　ｋ．ｏ．マウスを比較し、化合物Ｉの脳への浸透におけるＰ－ｇｐおよびＢＣＲＰ阻害剤の効果を測定する。［$^{14}$Ｃ］化合物Ｉのｉ．ｖ．投与３分前に、ＷＴ、Ｂｃｒｐ１　ｋ．ｏ．およびＭｄｒ１ａ／１ｂ　ｋ．ｏ．マウスは、ｉ．ｖ．パントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ　１２０ｍｇ／ｍ２）で処理し、そしてコントロールと比較して化合物Ｉの脳浸透におけるプロトンポンプ阻害剤パントプラゾールの効果を測定する。上記マウス群は、図１の棒グラフ１から７によって表される。１、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ　０．９％のｉ．ｖ．投与する野生型コントロールマウス。２、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ　０．９％のｉ．ｖ．投与するＢｃｒｐ１ノックアウトマウス。３、化合物Ｉ投与３分前にＮａＣｌ　０．９％のｉ．ｖ．投与するＭｄｒ１ａ／１ｂノックアウトマウス。４、化合物Ｉ投与２時間前にエラクライダー（１００ｍｇ／ｋｇ）（１９）のｐ．ｏ．投与する野生型マウス。５、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）を投与する野生型マウス。６、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）を投与するＢｃｒｐ１ノックアウトマウス。７、化合物Ｉ投与３分前にパントプラゾール（４０ｍｇ／ｋｇ）（１５）を投与するＭｄｒ１ａ／１ｂノックアウトマウス。ｙ軸は、化合物Ｉの脳への浸透×$10^{-3}$ｈ$^{-1}$を提供する。投与２時間後、血漿および全脳組織ホモジェネートを回収し、そして放射線測定を行う。各試験群のｔ＝２時間での脳での濃度対血漿ＡＵＣ（０－２時間）比として計算した脳への浸透をプロットする（脳での濃度は、脳脈管間隙に対して補正する、すなわちｔ＝２時間で血漿濃度の１．４％）。結果は、平均±ＳＤ（ｎ＝３）として表す。

【図１】

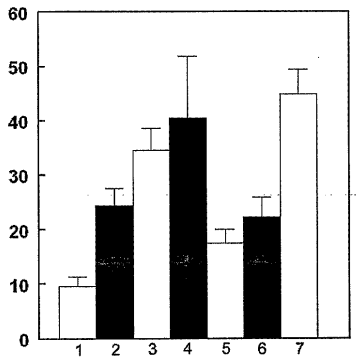
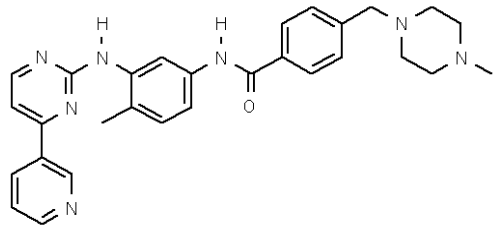



Figure 1

【手続補正書】
【提出日】平成19年1月5日(2007.1.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
同時に、個別にまたは連続して使用するための、ＢＣＲＰ阻害剤および式Ｉ
【化１】



(I)

の化合物Ｉ（ここで、両活性成分は、いずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形として存在する）、ならびに所望により少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、組み合わせ剤（ただし、ＢＣＲＰ阻害剤が化合物Ｉでない）。
【請求項２】
固定された医薬組成物である、請求項１記載の組み合わせ剤。
【請求項３】

ＢＣＲＰ阻害剤が、パントロプラゾール、トリプロスタチンＡ、フミトレモルギンＣ、Ｋｏ１３２、Ｋｏ１３４、Ｋｏ１４３、ＧＦ１２０９１８、キナゾリン－ベースＨＥＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤ＣＩ１０３３、エストロゲンからなる群から選択されることを特徴とする、請求項１または２記載の組み合わせ剤。

【請求項４】

ＢＣＲＰ阻害剤がＧＦ１２０９１８であることを特徴とする、請求項３記載の組み合わせ剤。

【請求項５】

ＢＣＲＰ阻害剤がパントロプラゾールであることを特徴とする、請求項３記載の組み合わせ剤。

【請求項６】

癌の進行の遅延または処置における、同時に、個別にまたは連続して使用するための、請求項１から４のいずれかに記載の組み合わせ剤。

【請求項７】

（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤がパントロプラゾール、トリプロスタチンＡ、フミトレモルギンＣ、Ｋｏ１３２、Ｋｏ１３４、Ｋｏ１４３、ＧＦ１２０９１８、キナゾリン－ベースＨＥＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤ＣＩ１０３３、エストロゲンからなる群から選択される、および、（ｂ）化合物Ｉまたは薬学的に許容されるそれらの塩の癌に対する共同で治療有効量の組み合わせ剤（ここで、上記化合物はまた薬学的に許容されるそれらの塩形として存在し得る）を動物に投与することを含む、癌を有する温血動物の処置法。

【請求項８】

癌に対する治療有効量の請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤、および少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項９】

薬剤耐性癌に対して共同で治療有効量の請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤、および少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、請求項６記載の医薬組成物。

【請求項１０】

癌の進行の遅延または処置のための医薬の製造のための、請求項１から５のいずれかに記載の組み合わせ剤の使用。

【請求項１１】

癌が薬剤耐性癌であることを特徴とする、請求項１０記載の使用。

【請求項１２】

癌が慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、および脳の癌からなる群から選択される、請求項１０記載の使用。

【請求項１３】

脳の癌が神経膠腫である、請求項１２記載の使用。

【請求項１４】

該医薬が哺乳類の脳領域への局所投与に適合する、請求項１２または１３記載の使用。

【請求項１５】

癌の進行の遅延または処置における同時の、個別のまたは連続した使用のための指示書とともに（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤および（ｂ）式Ｉの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を活性剤として含む市販パッケージ（ただし、（ａ）ＢＣＲＰ阻害剤が化合物Ｉでない）。

【請求項１６】

さらにＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）阻害剤を含む、請求項１から６のいずれかに記載の組み合わせ剤。

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/007090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2004/032925 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; ST. JUDES CHILDREN'S RESEARCH HOSPI) 22 April 2004 (2004-04-22)<br>page 1, paragraph 2 | 1-16 |
| X | US 2004/109888 A1 (PUN SUZIE HWANG ET AL)<br>10 June 2004 (2004-06-10)<br>page 1, paragraph 6<br>page 9, paragraph 103 | 1-16 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 12 June 2006 | 12/07/2006 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31–70) 340–3016 | Heller, D |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/007090

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | OZVEGY-LACZKA CSILLA ET AL: "High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter." MOLECULAR PHARMACOLOGY. JUN 2004, vol. 65, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 1485-1495, XP002375517 ISSN: 0026-895X abstract | 1-16 |
| X | LAHN M ET AL: "The role of protein kinase C-alpha (PKC-alpha) in malignancies of the gastrointestinal tract" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 40, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 10-20, XP004480083 ISSN: 0959-8049 title page 10, paragraph 1 | 1-16 |
| X | WO 99/03854 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; ZIMMERM) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application page 1, lines 6-16 | 1-16 |
| P,X | BREEDVELD ET AL: "Use of P-glycoprotein and BCRP inhibitors to improve oral bioavailability and CNS penetration of anticancer drugs" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 27, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 17-24, XP005245872 ISSN: 0165-6147 cited in the application the whole document | 1-16 |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/007090

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2004032925 A | 22-04-2004 | AU 2003273986 A1 | 04-05-2004 |
| | | JP 2006504721 T | 09-02-2006 |
| US 2004109888 A1 | 10-06-2004 | NONE | |
| WO 9903854 A | 28-01-1999 | AT 251152 T | 15-10-2003 |
| | | AU 740713 B2 | 15-11-2001 |
| | | AU 8975998 A | 10-02-1999 |
| | | BR 9810920 A | 15-08-2000 |
| | | CA 2296604 A1 | 28-01-1999 |
| | | CN 1264375 A | 23-08-2000 |
| | | DE 69818674 D1 | 06-11-2003 |
| | | DE 69818674 T2 | 12-08-2004 |
| | | DK 998473 T3 | 02-02-2004 |
| | | EP 0998473 A1 | 10-05-2000 |
| | | ES 2209194 T3 | 16-06-2004 |
| | | HK 1028599 A1 | 30-04-2004 |
| | | HU 0003230 A2 | 28-06-2001 |
| | | ID 24093 A | 06-07-2000 |
| | | JP 3276359 B2 | 22-04-2002 |
| | | JP 2001510192 T | 31-07-2001 |
| | | NO 20000227 A | 17-01-2000 |
| | | NZ 502295 A | 21-12-2001 |
| | | PL 338129 A1 | 25-09-2000 |
| | | PT 998473 T | 27-02-2004 |
| | | RU 2208012 C2 | 10-07-2003 |
| | | SK 432000 A3 | 12-06-2000 |
| | | TR 200000060 T2 | 21-09-2000 |
| | | TW 491845 B | 21-06-2002 |
| | | US 6894051 B1 | 17-05-2005 |
| | | ZA 9806362 A | 22-01-1999 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード（参考） |
|---|---|---|
| | Ａ６１Ｐ 43/00 １２１ | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
(72)発明者 パウリーネ・ブレードフェルト
オランダ、エヌエル－５２２３エルデー・デン・ボッシュ、フェルレンフデ・スタテンラーン３１番
(72)発明者 グレタ・チプリアーニ
イタリア、イ－５１０３０ピストイア、ヴィア・チェサーレ・パヴェーゼ６番
(72)発明者 ディック・プライム
オランダ、エヌエル－１０６６デーエル・アムステルダム、ローウェスウェッヒ１３８番
(72)発明者 ヨハネス・ヘンリクス・マティアス・スヘレンス
オランダ、エヌエル－３６２８ヘーセー・コッケンヘン、ラーフ・ニーウコープ１０番
(72)発明者 オラフ・ファン・テリンヘン
オランダ、エヌエル－１０５７テーセー・ザーンダム、プレドルーデ９３番
(72)発明者 ピーテル・ルーラント・ウィーリンハ
オランダ、エヌエル－１０５６デーセー・アムステルダム、ホーフトウェッヒ３６４－３番

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC022 ZC751
4C086 BC50 GA07 GA08 GA12 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC02 ZC75

(54)【発明の名称】ＢＣＲＰ阻害剤および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］－ベンズアミドを含む、組み合わせ剤