

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年1月7日(2010.1.7)

【公表番号】特表2009-515851(P2009-515851A)

【公表日】平成21年4月16日(2009.4.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-015

【出願番号】特願2008-539440(P2008-539440)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/553

C 1 2 N 9/99

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 413/14

【手続補正書】

【提出日】平成21年11月9日(2009.11.9)

【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

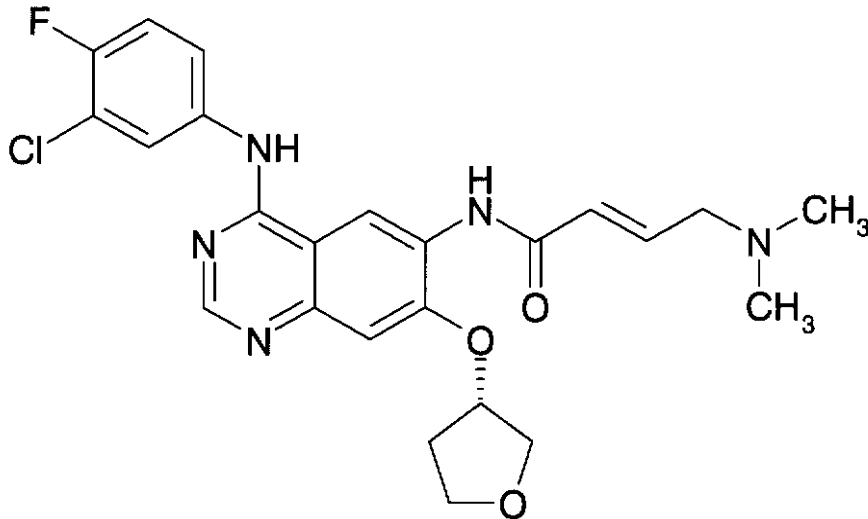
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

所望により薬理学的に許容され得るその酸付加塩、溶媒和化合物、水和物又は多形体の形態にある、治療有効量の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

## 【化 1】



を含む、以下からなる群より選ばれる癌を患う患者の治療用医薬：

- ・頭部及び首の腫瘍：SCC、AC、移行細胞癌、粘膜表皮癌、未分化カルシノーマ；
- ・中枢神経系腫瘍：星状細胞腫、グリア芽細胞腫、髄膜腫、神経鞘腫、シュワン細胞腫、上衣細胞腫、下垂体腫、乏突起細胞腫、髄芽腫；
- ・気管支及び縦隔の腫瘍：
  - 気管支腫瘍：
    - \* 小細胞肺癌 (SCLC)：燕麦細胞肺癌、中間細胞癌、複合燕麦細胞肺癌；
    - \* 非小細胞肺癌 (NSCLC)：SCC、紡錘細胞カルシノーマ、AC、細気管支肺胞性カルシノーマ、大細胞NSCLC、明細胞NSCLC；
  - 中皮腫；
  - 胸腺腫；
  - 甲状腺カルシノーマ：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様；
- ・消化管の腫瘍：
  - 食道癌：SCC、AC、未分化、カルチノイド、肉腫；
  - 胃癌：AC、腺扁平上皮、未分化；
  - 結腸直腸癌：AC、例えばAC、カルチノイド、肉腫の遺伝型；
  - 肛門癌：SCC、移行上皮癌、AC、基底細胞カルシノーマ；
  - 膵癌：AC、例えば腺管及び腺房の癌、乳頭状、腺扁平上皮、未分化、内分泌膵臓の腫瘍；
  - 肝臓カルシノーマ、胆管癌、血管肉腫、肝芽腫；
  - 胆道カルシノーマ：AC、SCC、小細胞、未分化；
  - 胃腸ストローマ腫瘍 (GIST)；
- ・婦人科の癌：
  - 乳癌：AC、例えば、浸潤性管、小葉及び延髄の癌、管状、粘液性癌、パジェットカルシノーマ、炎症性カルシノーマ、原位置での腺管及び小葉カルシノーマ；
  - 卵巣癌：上皮細胞腫、間質腫瘍、胚細胞腫、未分化腫瘍；
  - 子宮頸癌：SCC、AC、混合及び未分化腫瘍；
  - 子宮体癌：AC、SCC、混合、未分化腫瘍；
  - 陰門癌：SCC、AC；
  - 陰癌：SCC、AC；
- ・尿路及び睾丸癌：
  - 睾丸癌：精上皮腫；
  - 非セミノーム性胚細胞腫：奇形腫、胎児細胞カルシノーマ、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、混合、セルトリ及びライディッヒ細胞腫瘍；

- 性腺外胚細胞腫瘍；
- 前立腺癌：AC、小細胞、SCC；
- 腎細胞癌：AC、例えば、明細胞、乳頭状及び嫌色素細胞カルシノーマ、遺伝型(例えば、フォンヒッペル・リンドウ症候群)、腎芽腫；
- 膀胱癌：移行細胞(尿路上皮性)癌、SCC、AC；
- 尿道癌：SCC、移行細胞癌、AC；
- 陰茎癌：SCC；
- ・内分泌組織の腫瘍：
  - 甲状腺癌：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様カルシノーマ、例えば、MEN症候群；
  - 内分泌臓器の腫瘍；
  - カルチノイド；
  - 褐色細胞腫；

ユーイング肉腫、骨肉腫又は骨原性肉腫、軟骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、中皮肉腫又は中皮腫、線維肉腫、血管肉腫又は血管内皮腫、脂肪肉腫、神経膠腫又は星細胞腫、粘液肉腫、悪性線維性組織球腫、間葉細胞腫又は混合性中胚葉腫瘍、神経芽細胞腫及び明細胞肉腫；

表在拡大型黒色腫、結節性及び悪性黒子型；

イムノサイトーマ、形質細胞腫及び多発(性)骨髄腫；白血病；

- ・ホジキンリンパ腫；
- ・非ホジキンリンパ腫：T-及びB-細胞リンパ腫
  - B-細胞リンパ腫：
    - \* 低及び中悪性度：慢性リンパ球性白血病(CLL)、前リンパ球性白血病(PLL)、小リンパ球性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、プラズマ細胞リンパ腫、外套細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、例えばMALT-リンパ腫；
    - \* 高悪性度：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL、例えば免疫芽細胞及び中心芽細胞変異体)、リンパ芽球、バーキットリンパ腫；
  - T-細胞リンパ腫：
    - \* 低悪性度：T-CLL、T-PLL、菌状息肉腫、セザリー症候群；
    - \* 高悪性度：未分化大細胞、T-免疫芽細胞及びリンパ芽球性；

混合腫瘍、未分化腫瘍及びそれらの転移。

#### 【請求項 2】

治療有効量の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリンジマレートを含む、請求項 1 に記載の医薬。

#### 【請求項 3】

癌が以下からなる群より選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の医薬：

- 頭部及び首の腫瘍：SCC、AC、移行細胞癌、粘膜表皮癌、未分化カルシノーマ；
- 結腸直腸癌、転移又は非転移：AC、例えばAC、カルチノイド、肉腫の遺伝型；
- 膵癌：AC、例えば腺管及び腺房の癌、乳頭状、腺扁平上皮、未分化、内分泌臓器の腫瘍；
- 乳癌、転移又は非転移：AC、例えば、浸潤性管、小葉及び延髄の癌、管状、粘液性癌、パジェットカルシノーマ、炎症性カルシノーマ、原位置での腺管及び小葉カルシノーマ；
- 前立腺癌：AC、小細胞、SCC；
- 胃癌：AC、腺扁平上皮、未分化；
- 卵巣癌；
- 非小細胞肺癌(NSCLC)：SCC、紡錘細胞カルシノーマ、AC、細気管支肺胞性カルシノーマ、大細胞NSCLC、明細胞NSCLC。

#### 【請求項 4】

患者が、活性EGFR突然変異を含む腫瘍を保持することが示された事前選択された癌患者

である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5】

EGFR突然変異が、L858R点突然変異、ELREA配列中の欠失/挿入突然変異、エクソン20におけるT790点突然変異及び二重突然変異、例えば、複合L858R/T790M 突然変異からなる群より選ばれる、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

患者が、活性HER2突然変異を含む腫瘍を保持することが示された事前選択された癌患者である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

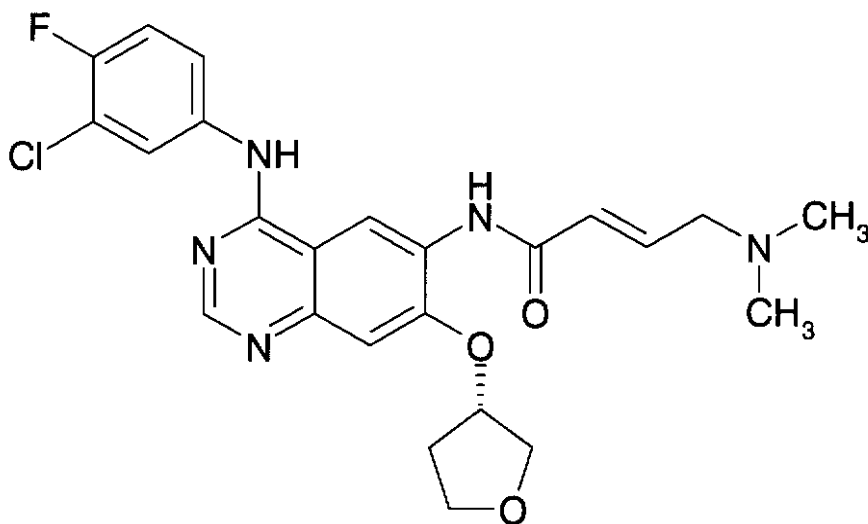
【請求項 7】

HER2突然変異が、M774\_A775insAYVM突然変異である、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

所望により薬理学的に許容され得るその酸付加塩、溶媒和化合物、水和物又は多形体の形態にある4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

【化 2】



の、以下からなる群より選ばれる癌を患う患者の治療用医薬の製造のための使用：

- ・頭部及び首の腫瘍：SCC、AC、移行細胞癌、粘膜表皮癌、未分化カルシノーマ；
- ・中枢神経系腫瘍：星状細胞腫、グリア芽細胞腫、髄膜腫、神経鞘腫、シュワン細胞腫、上衣細胞腫、下垂体腫、乏突起細胞腫、髄芽腫；
- ・気管支及び縦隔の腫瘍：
  - 気管支腫瘍：
    - \* 小細胞肺癌(SCLC)：燕麦細胞肺癌、中間細胞癌、複合燕麦細胞肺癌；
    - \* 非小細胞肺癌(NSCLC)：SCC、紡錘細胞カルシノーマ、AC、細気管支肺胞性カルシノーマ、大細胞NSCLC、明細胞NSCLC；
  - 中皮腫；
  - 胸腺腫；
  - 甲状腺カルシノーマ：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様；
- ・消化管の腫瘍：
  - 食道癌：SCC、AC、未分化、カルチノイド、肉腫；
  - 胃癌：AC、腺扁平上皮、未分化；
  - 結腸直腸癌：AC、例えばAC、カルチノイド、肉腫の遺伝型；
  - 肛門癌：SCC、移行上皮癌、AC、基底細胞カルシノーマ；
  - 膵癌：AC、例えば腺管及び腺房の癌、乳頭状、腺扁平上皮、未分化、内分泌膵臓の腫瘍；

- 肝臓カルシノーマ、胆管癌、血管肉腫、肝芽腫；
  - 胆道カルシノーマ：AC、SCC、小細胞、未分化；
  - 胃腸ストローマ腫瘍(GIST)；
  - ・婦人科の癌：
    - 乳癌：AC、例えば、浸潤性管、小葉及び延髄の癌、管状、粘液性癌、パジェットカルシノーマ、炎症性カルシノーマ、原位置での腺管及び小葉カルシノーマ；
    - 卵巣癌：上皮細胞腫、間質腫瘍、胚細胞腫、未分化腫瘍；
    - 子宮頸癌：SCC、AC、混合及び未分化腫瘍；
    - 子宮体癌：AC、SCC、混合、未分化腫瘍；
    - 陰門癌：SCC、AC；
    - 膣癌：SCC、AC；
  - ・尿路及び睾丸癌：
    - 睾丸癌：精上皮腫；
    - 非セミノーム性胚細胞腫：奇形腫、胎児細胞カルシノーマ、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、混合、セルトリ及びライディッヒ細胞腫瘍；
    - 性腺外胚細胞腫瘍；
    - 前立腺癌：AC、小細胞、SCC；
    - 腎細胞癌：AC、例えば、明細胞、乳頭状及び嫌色素細胞カルシノーマ、遺伝型(例えば、フォンヒッペル・リンドウ症候群)、腎芽腫；
    - 膀胱癌：移行細胞(尿路上皮性)癌、SCC、AC；
    - 尿道癌：SCC、移行細胞癌、AC；
    - 陰茎癌：SCC；
  - ・内分泌組織の腫瘍：
    - 甲状腺癌：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様カルシノーマ、例えば、MEN症候群；
    - 内分泌臓器の腫瘍；
    - カルチノイド；
    - 褐色細胞腫；
- ユーイング肉腫、骨肉腫又は骨原性肉腫、軟骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、中皮肉腫又は中皮腫、線維肉腫、血管肉腫又は血管内皮腫、脂肪肉腫、神経膠腫又は星細胞腫、粘液肉腫、悪性線維性組織球腫、間葉細胞腫又は混合性中胚葉腫瘍、神経芽細胞腫及び明細胞肉腫；
- 表在拡大型黒色腫、結節性及び悪性黒子型；
- イムノサイトーマ、形質細胞腫及び多発(性)骨髄腫；白血病；
- ・ホジキンリンパ腫；
  - ・非ホジキンリンパ腫：T-及びB-細胞リンパ腫
    - B-細胞リンパ腫：
      - \* 低及び中悪性度：慢性リンパ球性白血病(CLL)、前リンパ球性白血病(PLL)、小リンパ球性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、プラズマ細胞リンパ腫、外套細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、例えばMALT-リンパ腫；
      - \* 高悪性度：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL、例えば免疫芽細胞及び中心芽細胞変異体)、リンパ芽球、バーキットリンパ腫；
    - T-細胞リンパ腫：
      - \* 低悪性度：T-CLL、T-PLL、菌状息肉腫、セザリー症候群；
      - \* 高悪性度：未分化大細胞、T-免疫芽細胞及びリンパ芽球性；
- 混合腫瘍、未分化腫瘍及びそれらの転移。

#### 【請求項 9】

以下からなる群より選ばれる癌を患う患者の治療用医薬の製造のための、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリンジマレーートの使用；

- ・頭部及び首の腫瘍：SCC、AC、移行細胞癌、粘膜表皮癌、未分化カルシノーマ；

- ・中枢神経系腫瘍：星状細胞腫、グリア芽細胞腫、髄膜腫、神経鞘腫、シュワン細胞腫、上衣細胞腫、下垂体腫、乏突起細胞腫、髄芽腫；
  - ・気管支及び縦隔の腫瘍：
    - 気管支腫瘍：
      - \* 小細胞肺癌(SCLC)：燕麦細胞肺癌、中間細胞癌、複合燕麦細胞肺癌；
      - \* 非小細胞肺癌(NSCLC)：SCC、紡錘細胞カルシノーマ、AC、細気管支肺胞性カルシノーマ、大細胞NSCLC、明細胞NSCLC；
    - 中皮腫；
    - 胸腺腫；
    - 甲状腺カルシノーマ：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様；
  - ・消化管の腫瘍：
    - 食道癌：SCC、AC、未分化、カルチノイド、肉腫；
    - 胃癌：AC、腺扁平上皮、未分化；
    - 結腸直腸癌：AC、例えばAC、カルチノイド、肉腫の遺伝型；
    - 肛門癌：SCC、移行上皮癌、AC、基底細胞カルシノーマ；
    - 膵癌：AC、例えば腺管及び腺房の癌、乳頭状、腺扁平上皮、未分化、内分泌膵臓の腫瘍；
    - 肝臓カルシノーマ、胆管癌、血管肉腫、肝芽腫；
    - 胆道カルシノーマ：AC、SCC、小細胞、未分化；
    - 胃腸ストローマ腫瘍(GIST)；
  - ・婦人科の癌：
    - 乳癌：AC、例えば、浸潤性管、小葉及び延髄の癌、管状、粘液性癌、パジェットカルシノーマ、炎症性カルシノーマ、原位置での腺管及び小葉カルシノーマ；
    - 卵巣癌：上皮細胞腫、間質腫瘍、胚細胞腫、未分化腫瘍；
    - 子宮頸癌：SCC、AC、混合及び未分化腫瘍；
    - 子宮体癌：AC、SCC、混合、未分化腫瘍；
    - 陰門癌：SCC、AC；
    - 陰癌：SCC、AC；
  - ・尿路及び睾丸癌：
    - 睾丸癌：精上皮腫；
    - 非セミノーム性胚細胞腫：奇形腫、胎児細胞カルシノーマ、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、混合、セルトリ及びライディッヒ細胞腫瘍；
    - 性腺外胚細胞腫瘍；
    - 前立腺癌：AC、小細胞、SCC；
    - 腎細胞癌：AC、例えば、明細胞、乳頭状及び嫌色素細胞カルシノーマ、遺伝型(例えば、フォンヒッペル・リンドウ症候群)、腎芽腫；
    - 膀胱癌：移行細胞(尿路上皮性)癌、SCC、AC；
    - 尿道癌：SCC、移行細胞癌、AC；
    - 陰茎癌：SCC；
  - ・内分泌組織の腫瘍：
    - 甲状腺癌：乳頭状、濾胞性、未分化、髄様カルシノーマ、例えば、MEN症候群；
    - 内分泌膵臓の腫瘍；
    - カルチノイド；
    - 褐色細胞腫；
- ユーイング肉腫、骨肉腫又は骨原性肉腫、軟骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、中皮肉腫又は中皮腫、線維肉腫、血管肉腫又は血管内皮腫、脂肪肉腫、神経膠腫又は星細胞腫、粘液肉腫、悪性線維性組織球腫、間葉細胞腫又は混合性中胚葉腫瘍、神経芽細胞腫及び明細胞肉腫；
- 表在拡大型黒色腫、結節性及び悪性黒子型；
- イムノサイトーマ、形質細胞腫及び多発(性)骨髄腫；白血病；

- ・ホジキンリンパ腫；
  - ・非ホジキンリンパ腫：T-及びB-細胞リンパ腫
    - B-細胞リンパ腫：
      - \* 低及び中悪性度：慢性リンパ球性白血病(CLL)、前リンパ球性白血病(PLL)、小リンパ球性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、プラズマ細胞リンパ腫、外套細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、例えばMALT-リンパ腫；
      - \* 高悪性度：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL、例えば免疫芽細胞及び中心芽細胞変異体)、リンパ芽球、バーキットリンパ腫；
    - T-細胞リンパ腫：
      - \* 低悪性度：T-CLL、T-PLL、菌状息肉腫、セザリー症候群；
      - \* 高悪性度：未分化大細胞、T-免疫芽細胞及びリンパ芽球性；
- 混合腫瘍、未分化腫瘍及びそれらの転移。

【請求項 10】

癌が以下からなる群より選ばれる、請求項 8 又は 9 に記載の使用：

- 頭部及び首の腫瘍：SCC、AC、移行細胞癌、粘膜表皮癌、未分化カルシノーマ；
- 結腸直腸癌、転移又は非転移：AC、例えばAC、カルチノイド、肉腫の遺伝型；
- 膵癌：AC、例えば腺管及び腺房の癌、乳頭状、腺扁平上皮、未分化、内分泌膵臓の腫瘍；
- 乳癌、転移又は非転移：AC、例えば、浸潤性管、小葉及び延髄の癌、管状、粘液性癌、パジェットカルシノーマ、炎症性カルシノーマ、原位置での腺管及び小葉カルシノーマ；
- 前立腺癌：AC、小細胞、SCC；
- 胃癌：AC、腺扁平上皮、未分化；
- 卵巣癌；
- 非小細胞肺癌(NSCLC)：SCC、紡錘細胞カルシノーマ、AC、細気管支肺胞性カルシノーマ、大細胞NSCLC、明細胞NSCLC。

【請求項 11】

患者が、活性EGFR突然変異を含む腫瘍を保持することが示された事前選択された癌患者である、請求項 8 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

EGFR突然変異が、L858R点突然変異、ELREA配列中の欠失/挿入突然変異、エクソン20におけるT790点突然変異及び二重突然変異、例えば、複合L858R/T790M 突然変異からなる群より選ばれる、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

患者が、活性HER2突然変異を含む腫瘍を保持することが示された事前選択された癌患者である、請求項 8 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

HER2突然変異が、M774\_A775insAYVM突然変異である、請求項 13 に記載の使用。