

【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30年4月26日(2018.4.26)

【公表番号】特表2017-508804(P2017-508804A)
 【公表日】平成29年3月30日(2017.3.30)
 【年通号数】公開・登録公報2017-013
 【出願番号】特願2016-575626(P2016-575626)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/444
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 47/38

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月12日(2018.3.12)

【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】

I D H 1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、被験体における進行した固形腫瘍の治療のための医薬組成物であって、

(a) 固体分散物の一部としての化合物 (S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) もしくはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の結晶形態 1、または前記化合物 1 の結晶形態 2 と；任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と；を含有し、

結晶形態 1 が、8 . 6、13 . 2、15 . 6、18 . 5、19 . 6、20 . 6、21 . 6、26 . 4 及び 27 . 3 ° から選択される 2 角 (± 0 . 2 °) の 1 つ以上の X 線粉末回

折 (X R P D) ピークによって特徴付けられ、結晶形態 2 が、9 . 8、11 . 6、14 . 9、16 . 5、19 . 6、20 . 1、22 . 5、23 . 0、25 . 0 及び 31 . 4 ° から選択される 2 角 (± 0 . 2 °) の 1 つ以上の X 線粉末回折 (X R P D) ピークによって特徴付けられる、

医薬組成物。

【請求項 2】

前記進行した固形腫瘍が、グリオーマ、肝内胆管癌 (I H C C)、軟骨肉腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、及び非小細胞肺癌 (N S C L C) から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

化合物 1 の少なくとも特定の重量 % が結晶である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

化合物 1 の前記特定の重量 % が 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、85 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99 . 5 %、または 99 . 9 % である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

化合物 1 の前記特定の重量 % が 10 % ~ 100 % である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

化合物 1 の特定の重量 % が結晶であり、化合物 1 の残部が化合物 1 のアモルファス形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

化合物 1 が化合物 1 の単結晶形態、または異なる単結晶形態の混合物を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

化合物 1 の少なくとも 90 重量 % が結晶である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

化合物 1 の少なくとも 95 重量 % が結晶である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

化合物 1 の少なくとも 99 重量 % が結晶である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

形態 1 が、8 . 6、15 . 6、18 . 5、20 . 6、21 . 6、及び 26 . 4 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

形態 1 が、8 . 6、15 . 6、18 . 5、及び 21 . 6 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

形態 2 が、9 . 8、11 . 6、19 . 6、22 . 5、23 . 0、及び 31 . 4 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

形態 2 が、9 . 8、11 . 6、19 . 6、及び 23 . 0 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記固体分散物が水溶性ポリマーを含有する、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

前記固体分散物が少なくとも部分的に水溶性であるポリマーを含有する、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

前記ポリマーがセルロースポリマーである、請求項 15 に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

前記進行した固形腫瘍の治療の有効性が、被験体中の 2HG レベルを測定することによってモニタリングされる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の 医薬組成物 であって、

(a) 固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の形態 1、または前記化合物 1 の形態 2 と；任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と；を含有する 医薬組成物 を用いた治療の前及び / または後に被験体が評価され、前記被験体中の 2HG レベルを決定される、前記医薬組成物。

【請求項 20】

前記 2HG レベルが分光分析によって決定される、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

前記分光分析が磁気共鳴に基づく分析を含む、請求項 20 に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

前記分光分析が MRI 及び / または MRS 測定、体液の標本分析、または手術材料の分析を含む、請求項 20 に記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

前記体液が血液、血漿、尿、または脊髄液を含む、請求項 22 に記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

前記手術材料が質量分析によって分析される、請求項 22 に記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

前記質量分析が LC - MS または GC - MS を含む、請求項 24 に記載の 医薬組成物。

【請求項 26】

前記進行した固形腫瘍が IDH 1 の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、前記 IDH 1 変異が、患者中で - ケトグルタル酸から R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2HG) への NADPH 依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力生じさせる、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 27】

前記変異型 IDH 1 が R 132X の変異を有する、請求項 26 に記載の 医薬組成物。

【請求項 28】

前記 R 132X の変異が R 132H、R 132C、R 132L、R 132V、R 132S、及び R 132G から選択される、請求項 27 に記載の 医薬組成物。

【請求項 29】

前記 R 132X の変異が R 132H または R 132C である、請求項 27 に記載の 医薬組成物。

【請求項 30】

前記 医薬組成物 が、固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1、2 および 14 ~ 29 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 31】

前記 医薬組成物 が、化合物 1 の形態 1 を含む、請求項 1 ~ 12 および 18 ~ 29 に記載の 医薬組成物。

【請求項 32】

前記 医薬組成物 が、化合物 1 の形態 2 を含む、請求項 1 ~ 10、13 ~ 14 および 18 ~ 29 に記載の 医薬組成物。

【請求項 33】

前記固体分散物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）およびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）から選択されるポリマーを含む、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記ポリマーがHPMCASである、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記固体分散物が噴霧乾燥分散物である、請求項30および33～34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記固体分散物が約30～70重量%の間の化合物1を含む、請求項30および33～35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記固体分散物が約40～60重量%の間の化合物1を含む、請求項30および33～36のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記固体分散物が約50重量%の化合物1を含む、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記固体分散物が約15～35重量%の間の化合物1を含む、請求項30および33～35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記固体分散物が約25重量%の化合物1を含む、請求項39に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記分散物がアモルファス状分散物である、請求項30および33～40のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記分散物が、界面活性剤をさらに含む、請求項30および33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記界面活性剤がビタミンEトコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（ビタミンE TPGS）である、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記組成物が賦形剤をさらに含む、請求項30および33～43のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記賦形剤が微結晶セルロースである、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

前記組成物が崩壊剤をさらに含む、請求項30および33～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、請求項46に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記組成物が湿潤剤をさらに含む、請求項30および33～47のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項48に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記組成物が流動化剤をさらに含む、請求項30および33～49のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記流動化剤がコロイド状二酸化ケイ素である、請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記組成物が滑沢剤をさらに含む、請求項 3 0 および 3 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 3 0、3 3 ~ 3 5 および 3 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が約 2 5 重量% ~ 約 3 5 重量%の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、約 2 5 重量% ~ 約 3 5 重量%のヒプロメロースアセテートサクシネート (H P M C A S)、約 2 5 重量% ~ 約 3 5 重量%の微結晶セルロース、約 5 重量% ~ 約 7 重量%のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 重量% ~ 約 1 . 5 重量%のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 重量% ~ 約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素および約 0 . 5 重量% ~ 約 2 . 5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含有し、その結果合計 1 0 0 重量%の組成物となる、医薬組成物。

【請求項 5 5】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が約 3 0 重量%の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、約 3 0 重量%のヒプロメロースアセテートサクシネート (H P M C A S)、約 2 9 . 5 重量%の微結晶セルロース、約 6 重量%のクロスカルメロースナトリウム、約 1 重量%のラウリル硫酸ナトリウム、約 2 重量%のコロイド状二酸化ケイ素および約 1 . 5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含有する、医薬組成物。

【請求項 5 6】

前記医薬組成物が錠剤である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 6】

特定の癌細胞中に存在する I D H 1 の変異によって、 α -ケトグルタル酸から R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2 H G) への N A D P H 依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力が生じることが発見された。2 H G の生成は、癌の生成及び進行に寄与するものと考えられている (D a n g , L e t a l , N a t u r e 2 0 0 9 , 4 6 2 : 7 3 9 - 4 4) 。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

また、本明細書では、固体分散物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物も開示される。また、本明細書では、医薬組成物の調製工程も開示される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

(a) 固体分散物の一部としての化合物 (S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1

- (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) もしくはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の形態 1、または前記化合物 1 の形態 2 と ; 任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と ; を含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、I D H 1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、進行した固形腫瘍の治療方法。

(項目 2)

前記進行した固形腫瘍が、グリオーマ、肝内胆管癌 (I H C C)、軟骨肉腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、及び非小細胞肺癌 (N S C L C) から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

化合物 1 の少なくとも特定の重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

化合物 1 の前記特定の重量 % が 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、または 9 9 . 9 % である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

化合物 1 の前記特定の重量 % が 1 0 % ~ 1 0 0 % である、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

化合物 1 の特定の重量 % が結晶であり、化合物 1 の残部が化合物 1 のアモルファス形態である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

化合物 1 が化合物 1 の単結晶形態、または異なる単結晶形態の混合物を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

化合物 1 の少なくとも 9 0 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

化合物 1 の少なくとも 9 5 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0)

化合物 1 の少なくとも 9 9 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

化合物 1 の形態 1 が、図 1 に示されている X 線粉末回折 (X R P D) パターン及び表 1 に示されているデータによって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記単結晶形態が図 1 に示されている、及び表 1 に示されている、1 つ以上のピークによって特徴づけられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記単結晶形態が表 1 に示されているピークのうちの 1 個、または 2 個、または 3 個、または 4 個、または 5 個、または 6 個、または 7 個、または 8 個、または 9 個によって特徴づけられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

形態 1 が、8 . 6、1 5 . 6、1 8 . 5、2 0 . 6、2 1 . 6、及び 2 6 . 4 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

形態 1 が、8 . 6、1 5 . 6、1 8 . 5、及び 2 1 . 6 ° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記化合物 1 の形態 2 が、図 4 に示されている X 線粉末回折 (X R P D) パターン及び

表 2 に示されているデータによって特徴づけられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 17)

形態 2 が、図 4 に示されている、及び表 2 に示されている、1 つ以上のピークによって特徴づけられる、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

形態 2 が表 2 に示されているピークのうちの 1 個、または 2 個、または 3 個、または 4 個、または 5 個、または 6 個、または 7 個、または 8 個、または 9 個によって特徴づけられる、項目 16 に記載の方法。

(項目 19)

形態 2 が、9.8、11.6、19.6、22.5、23.0、及び 31.4° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、項目 16 に記載の方法。

(項目 20)

形態 2 が、9.8、11.6、19.6、及び 23.0° の 2 角で同定されるピークによって特徴付けられる、項目 11 に記載の方法。

(項目 21)

前記固体分散物が水溶性ポリマーを含有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 22)

前記固体分散物が少なくとも部分的に水溶性であるポリマーを含有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 23)

前記ポリマーがセルロースポリマーである、項目 21 に記載の方法。

(項目 24)

前記進行した固形腫瘍の治療の有効性が、被験体中の 2HG レベルを測定することによってモニタリングされる、項目 21 に記載の方法。

(項目 25)

(a) 固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、または前記化合物 1 の形態 1、または前記化合物 1 の形態 2 と；任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体と；を含有する医薬組成物を用いた治療の前及び/または後に被験体が評価される項目 1 に記載の方法であって、前記方法が前記被験体中の 2HG レベルを決定することを含む、前記方法。

(項目 26)

前記 2HG レベルが分光分析によって決定される、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記分光分析が磁気共鳴に基づく分析を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記分光分析が MRI 及び/または MRS 測定、体液の標本分析、または手術材料の分析を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 29)

前記体液が血液、血漿、尿、または脊髄液を含む、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記手術材料が質量分析によって分析される、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記質量分析が LC-MS または GC-MS を含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記進行した固形腫瘍が IDH1 の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、前記 IDH1 変異が、患者中で - ケトグルタル酸から R(-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2HG) への NADPH 依存型還元を触媒するための酵素の新規な能力生じさせる、項目 1 に記載の方法。

(項目 33)

前記変異型 IDH1 が R132X の変異を有する、項目 32 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記 R 1 3 2 X の変異が R 1 3 2 H、R 1 3 2 C、R 1 3 2 L、R 1 3 2 V、R 1 3 2 S、及び R 1 3 2 G から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 R 1 3 2 X の変異が R 1 3 2 H または R 1 3 2 C である、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記方法が、固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記方法が、化合物 1 の形態 1 を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記方法が、化合物 1 の形態 2 を、それを必要とする被験体に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 5 8

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 5 8 】

(a) 固体分散物の一部としての化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と、任意選択的な (b) 1 種以上の薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とするグリオーマ、肝内胆管癌 (I H C C)、軟骨肉腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、または非小細胞肺癌 (N S C L C) などの進行した固形腫瘍の治療方法が提供される。ある実施形態では、治療するべきグリオーマ、肝内胆管癌 (I H C C)、軟骨肉腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、または非小細胞肺癌 (N S C L C) などの進行した固形腫瘍は、IDH1 の変異対立遺伝子によって特徴付けられ、IDH1 の変異は患者の中の - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存型還元を触媒する酵素の新規な能力を生じさせる。この実施形態の 1 つの態様では、変異型 IDH1 は R 1 3 2 X 変異を有する。この実施形態の 1 つの態様では、R 1 3 2 X 変異は、R 1 3 2 H、R 1 3 2 C、R 1 3 2 L、R 1 3 2 V、R 1 3 2 S 及び R 1 3 2 G から選択される。別の態様では、R 1 3 2 X 変異は R 1 3 2 H または R 1 3 2 C である。また別の態様では、R 1 3 2 X 変異は R 1 3 2 H である。

【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 6 0

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 6 0 】

理論に拘束されるものではないが、出願人は、IDH1 の変異によって - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存型還元を触媒する酵素の新規な能力を生じさせる IDH1 の変異対立遺伝子、特に IDH1 の R 1 3 2 H 変異は、それらの細胞の特性または体内での位置に関係なく、全ての種類の癌のサブセットを特徴付けると考えている。そのため、化合物、及び本発明の 1 つの態様の方法は、そのような活性を与える、特に IDH1 R 1 3 2 H または R 1 3 2 C 変異を与える IDH1 の変異対立遺伝子の存在をそれぞれ特徴とする、グリオーマ、肝内胆管癌 (I H C C)、軟骨肉腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、または非小細胞肺癌 (N S C L C) などの進行

した固形腫瘍の治療に有用である。