

(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2020-522568

(P2020-522568A)

(43) 公表日 令和2年7月30日 (2020.7.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/7068 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7068	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 K 31/443 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/443	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2020-516788 (P2020-516788)	(71) 出願人	519427228
(86) (22) 出願日	平成30年6月1日 (2018.6.1)		オドネイト セラピューティクス, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月27日 (2019.12.27)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, スイート 5 1 0 , エグゼクティブ ドライブ 4 7 4 7
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/035653	(74) 代理人	110002572
(87) 国際公開番号	W02018/223029		特許業務法人平木国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成30年12月6日 (2018.12.6)	(72) 発明者	ウェイ, トーマス
(31) 優先権主張番号	62/514, 483		アメリカ合衆国 1 0 0 0 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, アパートメント ピーエイチ, ダブリュ27ティーエイチ ストリート 1 1 4
(32) 優先日	平成29年6月2日 (2017.6.2)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テセタキセル及びカペシタピンの投与スケジュール

## (57) 【要約】

本開示は、転移性乳癌のようながんの患者の治療方法であって、テセタキセル及びカペシタピンをその患者に投与することを含む方法を提供する。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒト患者のがんの治療方法であって、  
21日のサイクルの1日目に、テセタキセルを投与することと、  
前記21日のサイクルの1～14日目に毎日、カペシタピンを投与することと、  
を含む前記方法。

**【請求項 2】**

ヒト患者のがんの治療方法であって、  
21日のサイクルの1日目に、テセタキセルを投与することと、  
カペシタピンを28用量で、1日2回の間隔で投与し、その投与を前記21日のサイク  
ルの1日目に開始することと、  
を含む前記方法。 10

**【請求項 3】**

各サイクルが、前記21日のサイクルの1日目に、1回目の用量のカペシタピンを投与  
し、前記21日のサイクルの15日目に、最後の28回目の用量を投与することを含む、  
請求項2に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記21日のサイクルを少なくとも1回反復することを含む、請求項1～3のいずれか  
1項に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記がんが進行するまで、または許容できない毒性が観察されるまで、前記21日のサ  
イクルを反復することを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。 20

**【請求項 6】**

テセタキセルを投与することが、前記21日のサイクルの1日目に、 $18 \sim 31 \text{ mg} / \text{m}^2$  のテセタキセルを投与することを含む、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 7】**

テセタキセルを投与することが、前記21日のサイクルの1日目に、 $27 \text{ mg} / \text{m}^2$  の  
テセタキセルを投与することを含む、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 8】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、カペシタピ  
ンを1日に2回投与することを含む、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。 30

**【請求項 9】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、 $300 \sim 2,000 \text{ mg} / \text{m}^2$  のカペシタピンを投与することを含む、先行請求項のいずれか1項に  
記載の方法。

**【請求項 10】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、 $1,650 \text{ mg} / \text{m}^2$  のカペシタピンを投与することを含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の  
方法。

**【請求項 11】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、 $825 \text{ mg} / \text{m}^2$  のカペシタピンを1日に2回投与することを含む、請求項10に記載の方法。 40

**【請求項 12】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、 $1,750 \text{ mg} / \text{m}^2$  のカペシタピンを投与することを含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の  
方法。

**【請求項 13】**

カペシタピンを投与することが、前記21日のサイクルの1～14日目に、 $875 \text{ mg} / \text{m}^2$  のカペシタピンを1日に2回投与することを含む、請求項12に記載の方法。

**【請求項 14】**

カペシタピンを投与することが、 $150 \sim 1,000 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含む、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

カペシタピンを投与することが、 $150 \sim 1,000 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含み、その1回目の投与を前記21日のサイクルの1日目に開始し、前記21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

カペシタピンを投与することが、 $825 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含む、請求項14または15に記載の方法。

10

【請求項17】

カペシタピンを投与することが、 $825 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含み、その1回目の投与を前記21日のサイクルの1日目に開始し、前記21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

カペシタピンを投与することが、 $875 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含む、請求項14または15に記載の方法。

【請求項19】

カペシタピンを投与することが、 $875 \text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを28用量、1日2回の間隔で投与することを含み、その1回目の投与を前記21日のサイクルの1日目に開始し、前記21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する、請求項18に記載の方法。

20

【請求項20】

前記患者を以前にタキサンで治療したことがある、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記患者を以前に、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法において、タキサンで治療したことがある、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセルまたはアルブミン結合パクリタキセルである、請求項20または21に記載の方法。

30

【請求項23】

前記がんが、乳癌である、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

前記がんが、局所進行乳癌または転移性乳癌である、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

前記がんが、局所進行乳癌である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記がんが、転移性乳癌である、請求項24に記載の方法。

40

【請求項27】

前記乳癌が、ホルモン受容体陽性である、請求項23～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記患者が以前に、エンドクリン療法を受けたことがある、請求項23～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記乳癌が、エストロゲン受容体陽性である、請求項23～28のいずれか1項に記載の方法。

50

**【請求項 30】**

前記乳癌が、プロゲステロン受容体陽性である、請求項 23 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 31】**

前記乳癌が、HER2 陰性である、請求項 23 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 32】**

前記乳癌が、ホルモン受容体陽性及びHER2 陰性である、請求項 23 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

10

**【0001】****関連出願**

本願は、2017年6月2日に出願された米国特許仮出願第62/514,483号に基づく利益を主張するものである。この仮出願の内容は、参照により、その全体が本明細書に援用される。

**【背景技術】****【0002】**

乳癌は、世界的に女性達で最も多く見られるがんであり、毎年、推定170万件が新たに診断される。欧州では、推定512,000件が、新たに診断されており、毎年、約149,000人の女性が、この疾患で死亡し、女性において、がんによる死亡の原因の1位となっている。米国(U.S.)では、推定269,000件が、新たに診断されており、毎年、約41,000人の女性が、この疾患で死亡し、女性において、がんによる死亡の原因の2位となっている。

20

**【0003】**

乳癌では、典型的には、腫瘍の大きさ、腫瘍が浸潤性であるか否か、がんがリンパ節にあるか否か、及びがんが、胸部を越えて、体の他の部分に広がっている(転移している)か否かに基づき、病期(ステージ0~IV)の診断が行われる。局所進行乳癌または転移性乳癌(MBC)の女性の予後は、依然として不良であり、転移性乳癌の5年生存率は、約22%であり、引き続きアンメットメディカルニーズの高い分野となっている。

**【0004】**

30

乳癌は、いくつかの分子サブタイプから構成される不均一な疾患であり、一般に、受容体の状態に基づき、臨床的サブタイプに分類される。標準的な臨床診療で評価する受容体には、エストロゲン受容体(ER)及びプロゲステロン受容体(PR)(これらを合わせてホルモン受容体(HR)という)、ならびにヒト上皮細胞成長因子受容体受容体2(HER2)がある。乳癌は概して、これらの受容体の有無によって分類される。最も多く見られる乳癌の型は、HER2 陰性及びHR 陽性であり、新たに診断される症例の約60~75%を占める。HER2 陽性乳癌、及び3つのすべての受容体を持たないトリプルネガティブ乳癌(TNBC)は、あまり一般的ではなく、HER2 陽性乳癌は、乳癌の約10~25%、トリプルネガティブ乳癌は、乳癌の約10~20%を占める。

**【発明の概要】**

40

**【0005】**

いくつかの態様では、本開示は、ヒト患者のがんの治療方法であって、21日のサイクルの1日目に、そのヒト患者に、 $27\text{ mg/m}^2$ のテセタキセルを投与すること、及びその21日のサイクルの1~14日目に毎日(好ましくは、1日2用量に分割する)、そのヒト患者に、 $1,650\text{ mg/m}^2$ のカペシタピンを投与することを含む方法を提供する。

**【発明を実施するための形態】****【0006】**

いくつかの態様では、本開示は、ヒト患者のがんの治療方法であって、21日のサイクルの1日目に、テセタキセル(例えば、 $18\sim 31\text{ mg/m}^2$ のテセタキセル)を投与す

50

ること、及び28用量のカペシタビン（例えば、 $825\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン）を1日2回の間隔で投与することを含み、そのカペシタビンの投与を、その21日のサイクルの1日目に開始する方法を提供する。いくつかの実施形態では、21日のサイクルの1日目に、 $27\text{ mg/m}^2$ のテセタキセルを投与する。いくつかの実施形態では、1日2回の間隔で投与するカペシタビンの各回の用量は、 $875\text{ mg/m}^2$ である。いくつかの実施形態では、1日2回の間隔で投与するカペシタビンの各回の用量は、 $150\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ である。いくつかのこのような実施形態では、1日2回の間隔で投与するカペシタビンの各回の用量は、 $300\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $450\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $600\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $750\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ または $750\sim 900\text{ mg/m}^2$ である。

10

**【0007】**

いくつかの態様では、本開示は、ヒト患者のがんの治療方法であって、21日のサイクルの1日目に、テセタキセル（例えば、 $18\sim 31\text{ mg/m}^2$ のテセタキセル）を投与すること、及びその21日のサイクルの1～14日目に毎日、カペシタビン（例えば、 $1,650\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン）を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、21日のサイクルの1日目に、 $27\text{ mg/m}^2$ のテセタキセルを投与する。いくつかの実施形態では、21日のサイクルの1～14日目に、 $1,750\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン投与する。いくつかの実施形態では、21日のサイクルの1～14日目に、 $300\sim 2,000\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン投与する。いくつかのこのような実施形態では、21日のサイクルの1～14日目に、 $600\sim 2,000\text{ mg/m}^2$ 、 $900\sim 2,000\text{ mg/m}^2$ 、 $1,200\sim 2,000\text{ mg/m}^2$ 、 $1,500\sim 2,000\text{ mg/m}^2$ または $1,500\sim 1,800\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン投与する。

20

**【0008】**

いくつかの態様では、本開示は、ヒト患者のがんの治療方法であって、21日のサイクルの1日目に、テセタキセル（例えば、 $18\sim 31\text{ mg/m}^2$ のテセタキセル）を投与すること、及びカペシタビン（例えば、 $825\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン）を1日2回の間隔で投与することを含み、そのカペシタビンの1回目の投与を、その21日のサイクルの1日目（例えば晩）に開始し、その21日のサイクルの15日目（例えば朝）に、28回目の投与で終了する方法を提供する。いくつかの実施形態では、21日のサイクルの1日目に、 $27\text{ mg/m}^2$ のテセタキセルを投与する。いくつかの実施形態では、 $825\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン1日2回の間隔で投与し、その1回目の投与を21日のサイクルの1日目に開始し、その21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する。いくつかの実施形態では、 $875\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン1日2回の間隔で投与し、その1回目の投与を21日のサイクルの1日目に開始し、その21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する。いくつかの実施形態では、 $150\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン1日2回の間隔で投与し、その1回目の投与を21日のサイクルの1日目に開始し、その21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する。いくつかのこのような実施形態では、 $300\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $450\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $600\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ 、 $750\sim 1,000\text{ mg/m}^2$ または $750\sim 900\text{ mg/m}^2$ のカペシタビン1日2回の間隔で投与し、その1回目の投与を21日のサイクルの1日目に開始し、その21日のサイクルの15日目に、28回目の投与で終了する。

30

40

**【0009】**

好ましい実施形態では、カペシタビンの1日当たりの用量をその投与日に2分割する。したがって、いくつかの実施形態では、カペシタビン投与することは、21日のサイクルの1～14日目に、カペシタビン1日に2回投与すること（例えば、21日のサイクルの1～14日目に、カペシタビン $825\text{ mg/m}^2$ を1日に2回投与するか、または21日のサイクルの1～14日目に、カペシタビン $875\text{ mg/m}^2$ を1日に2回投与すること）を含む。特定の実施形態では、1日に2回の投与レジメンまたは1日2回の間隔での投与レジメンは、暦日の途中に開始または終了して、そのレジメンの最初の暦日及び／

50

またはそのレジメンの最後の暦日に、1用量のみを投与するようにしてよい。1日2回の投与または1日2回の間隔での投与を用いる特定の実施形態では、最初の投与暦日、例えばその晩に、1用量のみを投与する。特定のこのような実施形態では、最後の投与暦日(28用量のレジメンでは、そのサイクルの15番目の暦日となる)、例えばその朝に、1用量のみを投与する。

#### 【0010】

いくつかの実施形態では、21日のサイクルを1回以上反復して、21日のサイクルを2回、3回、4回、5回以上行うようにする。これらの実施形態によると、21日の各反復サイクル内で、本明細書に記載されているように、テセタキセルを1日目に投与し、カペシタピンを1~14日目に投与する。あるいは、21日の各反復サイクル内で、テセタキセルを1日目に投与してよく、カペシタピンを28用量のカペシタピン(例えば、825mg/m<sup>2</sup>のカペシタピン)として1日2回の間隔で投与してよく、その投与は、21日のサイクルの1日目に開始する。いくつかの実施形態では、がんが進行するまで、または許容できない毒性が観察されるまで、21日のサイクルを反復する。

10

#### 【0011】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている併用療法は、以前、タキサン(例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはナブパクリタキセル)で治療したことのある患者に行う。特定の好ましい実施形態では、本明細書に記載されている併用療法は、以前、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法において、タキサンで治療したことのある患者に行う。特定の実施形態では、患者のがんは、タキサン耐性である(例えば、そのがんは、少なくとも1つのタキサンによる治療に対して耐性である)。特定の実施形態では、そのがんは、過去のタキサン療法を中止してから6カ月未満に再発したものである。特定の実施形態では、そのがんは、過去のタキサン療法を中止してから6~12カ月後に再発したものである。特定の実施形態では、そのがんは、過去のタキサン療法を中止してから12カ月後以降に再発したものである。

20

#### 【0012】

いくつかの実施形態では、そのがんは、MBCのような乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌は、局所進行乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌は、転移性乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌は、HR陽性(ER陽性またはPR陽性など)である。いくつかの実施形態では、患者は、以前、エンドクリン療法を受けたことがある。いくつかの実施形態では、乳癌は、HER2陰性である。いくつかの実施形態では、乳癌は、HR陽性及びHER2陰性である。

30

#### 【0013】

テセタキセル及びカペシタピンは、本明細書に記載されているように、併用療法で効果的に使用し得ることが見出されている。その組み合わせは、併用療法で使用すると、カペシタピン単独よりも高い有効性を発揮できる。例えば、本明細書に開示されている方法によって、無増悪生存期間を延長し、生存期間を延長し、治療奏効を改善し、奏効期間を延長し、及び/または病勢コントロールを改善できる。いくつかの実施形態では、その組み合わせは、カペシタピン単独を投与した場合(例えば、21日のサイクルで14日間連続して毎日、2,500mg/m<sup>2</sup>または2,000mg/m<sup>2</sup>の用量を投与した場合)と少なくとも同じくらい有効であるが、より忍容性の高い安全性プロファイルを有する。本明細書に開示されているような、より忍容性の高い治療レジメンの方が、患者が継続する可能性が高いので、有効である可能性がより高いことがある。

40

#### 【0014】

##### 定義

本明細書で使用する場合、障害または状態を「予防する」治療剤とは、統計見本において、未治療の対照試料と比べて、治療済み試料において、その障害または状態の発症を低減するか、あるいは未治療の対照試料と比べて、その障害もしくは状態の1つ以上の症状の発生を遅延するか、またはその症状の重症度を低減する化合物を指す。したがって、がんの予防には例えば、(例えば、統計的及び/または臨床的に重大な量だけ)予防的治療

50

を受けた患者集団において、未治療の対照集団と比べて、検出可能ながん性増殖の数を減少させること、及び／または治療済み集団において、未治療のコントロール集団と比べて、検出可能ながん性増殖の発現を遅延することが含まれる。

【0015】

「治療」という用語には、予防的治療及び／または治療的治療が含まれる。「予防的治療または治療的治療」は、当該技術分野において認識されており、対象となる組成物のうちの1つ以上の宿主に投与することが含まれる。望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患またはその他の望ましくない状態）の臨床症状の発現前に行う場合には、その治療は、予防的であり（すなわち、望ましくない状態の発現から、宿主を保護する）、その一方で、望ましくない状態の発現後に行う場合には、その治療は、治療的である（すなわち、望ましくない既存の状態またはその副作用を減少させるか、改善するか、または安定化させることを意図している）。

10

【0016】

「併用投与」及び「併用投与する」という語句は、2つ以上の異なる治療用化合物を投与して、事前に投与した治療用化合物がまだ体内で効果を発揮している間に、第2の化合物を投与するようにするいずれかの形態を指す（例えば、2つの化合物は、患者において同時に効果を発揮し、2つの化合物の相乗効果が含まれ得る）。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で投与するか、または別々の製剤で、付随的に（すなわち、実質的に同時に）投与するか、もしくは順次に（すなわち、一方の化合物を最初に投与し、もう一方の化合物を後から投与する）投与できる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、もう一方の化合物から1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間または1週間以内に投与できる。したがって、このような治療を受ける個体は、異なる治療用化合物の複合効果を享受できる。

20

【0017】

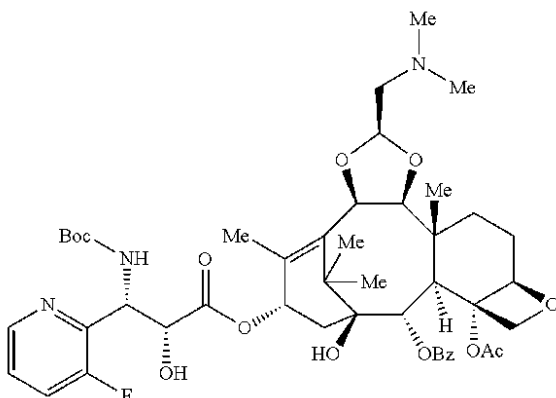
「プロドラッグ」という用語には、生理的条件下で、本発明の治療活性剤に変換される化合物が含まれるように意図されている。プロドラッグを作製する一般的な方法は、生理的条件下で加水分解して、所望の分子をもたらす1つ以上の所定部分を含めることである。別の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたは炭酸塩（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたは炭酸塩）が、本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態では、上に示されている製剤中の本発明の化合物の一部または全部は、対応する好適なプロドラッグ（例えば、本発明の化合物のヒドロキシルが、エステルもしくは炭酸塩として含まれているか、または本発明の化合物に存在するカルボン酸が、エステルとして含まれているプロドラッグ）に置き換えることができる。

30

【0018】

テセタキセルは、下記の構造を有するタキサンである。

【化1】



40

テセタキセル及びその調製物は、米国特許第6,677,456号に記載されており、この特許は、参照により、その全体が援用される。テセタキセルの様々な結晶形態が、米国

50

特許第 7, 4 1 0, 9 8 0 号に記載されており、この特許は、参照により、その全体が本明細書に援用される。

【 0 0 1 9 】

医薬組成物

本発明の組成物及び方法を用いて、治療に必要な個体を治療し得る。特定の実施形態では、その個体は、ヒトである。本発明の組成物または化合物は、投与するときには、好ましくは、例えば、本発明の化合物及び製薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物として投与する。製薬学的に許容可能な担体は、当該技術分野において周知であり、その担体としては、例えば、水もしくは生理緩衝食塩水のような水性溶液、またはグリコール、グリセロール、油（オリーブ油など）もしくは注射可能な有機エステルのようなその他の溶媒もしくはビヒクルが挙げられる。好ましい実施形態では、このような医薬組成物が、ヒトへの投与用、特に、侵襲性の投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射または埋入のような経路）用であるときには、その水性溶液は、パイロジェンフリーであるか、または実質的にパイロジェンフリーである。例えば、薬剤を遅延放出させるか、または 1 つ以上の細胞、組織もしくは器官を選択的に標的とするように、賦形剤を選択できる。本発明の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒剤、再構成用の凍結乾燥剤、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などのような剤形であることができる。本発明の組成物は、経皮送達システム（例えば皮膚パッチ）に存在することもできる。本発明の組成物は、点眼剤のように、局所投与に適する溶液中に存在することもできる。

10

20

【 0 0 2 0 】

製薬学的に許容可能な担体は、例えば、本発明の化合物のような化合物を安定化させるか、化合物の溶解性を向上させるか、または化合物の吸収を高めるように作用する生理学的に許容可能な作用剤を含むことができる。このような生理学的に許容可能な作用剤としては、例えば、グルコース、スクロースもしくはデキストランのような炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオンのような抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質、またはその他の安定剤もしくは賦形剤が挙げられる。製薬学的に許容可能な担体の選択は、生理学的に許容可能な作用剤を含め、例えば、その組成物の投与経路に左右される。本発明の調製物または医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己微少乳化型薬物送達システムであることができる。本発明の医薬組成物（調製物）は、例えば本発明の化合物を中に組み込むことができるリボソームまたはその他のポリマーマトリックスであることもできる。例えばリン脂質またはその他の脂質を含むリボソームは、作製及び投与するのが比較的簡単である無毒性で生理学的に許容可能で代謝可能な担体である。

30

【 0 0 2 1 】

「製薬学的に許容可能な」という語句は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答またはその他の問題もしくは合併症なく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的なベネフィットリスク比に釣り合う化合物、物質、組成物及び／または剤形を指す目的で使用する。

【 0 0 2 2 】

「製薬学的に許容可能な担体」という語句は、本明細書で使用する場合、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入物質のような製薬学的に許容可能な物質、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害ではないという意味で、「許容可能」でなければならない。製薬学的に許容可能な担体として機能できる物質のいくつかの例としては、（ 1 ）ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖、（ 2 ）コーンスターチ及びバレイショデンプンのようなデンプン、（ 3 ）セルロースと、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースのようなその誘導体、（ 4 ）トラガント末、（ 5 ）麦芽、（ 6 ）ゼラチン、（ 7 ）タルク、（ 8 ）カカオ脂及び座薬ワックスのような賦形剤、（ 9 ）ラッカセイ油、綿実油、べに花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油のような油、（ 1 0 ）プロピレングリコールのようなグリコール、（ 1 1 ）グリセリン、ソルビトール、マンニトール

40

50



及びポリエチレングリコールのようなポリオール、(12)オレイン酸エチル及び라우リン酸エチルのようなエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)パイロジェンフリー水、(17)等張食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)医薬製剤で用いるその他の無毒の適合性物質が挙げられる。

#### 【0023】

医薬組成物(調製物)は、例えば、経口経路(例えば、水性溶液もしくは非水性溶液中の飲薬、もしくは懸濁剤、錠剤、カプセル剤[スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む]、ポーラス剤、散剤、顆粒剤または舌に塗布するパスタ剤としての経路)、口腔粘膜を介した吸収経路(例えば舌下経路)、経肛門、直腸内または経膣経路(例えば、膣坐剤、クリームまたは発泡剤としての経路)、非経口経路(例えば滅菌溶液または懸濁剤としての筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内経路を含む)、経鼻経路、腹腔内経路、皮下経路、経皮経路(例えば、皮膚に塗布するパッチとしての経路)、ならびに局所経路(例えば、皮膚に塗布するクリーム、軟膏剤もしくは噴霧剤、または点眼剤としての経路)を含め、多くの投与経路のいずれかによって、対象に投与できる。本発明の化合物は、吸入用に調合してもよい。特定の実施形態では、化合物は、滅菌水に溶解または懸濁させるだけでもよい。適切な投与経路、及びその投与経路に適する組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号及び同第4,172,896号、ならびに本明細書に引用されている特許に見ることができる。

10

20

#### 【0024】

本発明の製剤は、利便的なことに、単位剤形で供給してよく、製薬分野において周知のいずれかの方法によって調製してよい。単一剤形を作製するために、担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療する被治療者、及び具体的な投与方法に応じて変動することになる。単一剤形を作製するために、担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は概して、治療効果をもたらす、化合物の量となる。概して、この量は、100パーセントのうち、約1パーセント~約99パーセント、好ましくは約5パーセント~約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント~約30パーセントの範囲の活性成分となる。

30

#### 【0025】

これらの製剤または組成物の調製方法は、本発明の化合物のような活性化合物と、担体及び任意に1つ以上の補助的な成分を結び付ける工程を含む。概して、これらの製剤は、本発明の化合物と、液体担体もしくは微粉化した固体担体、またはこれらの両方を均一かつ緊密に結び付け、必要な場合には、その後、その生成物を成形することによって調製する。

#### 【0026】

経口投与に適する本発明の製剤は、カプセル剤(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(香味基剤、通常は、スクロース及びアカシア、もしくはトラガカントを使用する)、凍結乾燥剤、散剤、顆粒剤の形態、水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤としての形態、水中油型もしくは油中水型の液体乳剤としての形態、エリキシル剤もしくはシロップ剤としての形態、香錠(ゼラチン及びグリセリン、もしくはスクロース及びアカシアのような不活性基剤を使用する)の形態、及び/または含嗽剤の形態など(それぞれ、所定量の本発明の化合物を活性成分として含む)であってよい。組成物または化合物は、ポーラス剤、舐剤またはパスタ剤として投与してもよい。

40

#### 【0027】

経口投与用の固体剤形(カプセル剤[スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む]、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など)を調製するためには、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムのような1つ以上の製薬学的に許容可能な

50

担体、及び／または（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び／またはケイ酸のような充填剤もしくは増量剤、（２）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシアのような結合剤、（３）グリセロールのような湿潤剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、バレイショデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤、（５）パラフィンのような溶解遅延化剤、（６）４級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、（７）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤、（８）カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤、（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物のような滑沢剤、（１０）修飾シクロデキストリン及び非修飾シクロデキストリンのような錯化剤、ならびに（１１）着色剤のうちのいずれかと混合する。カプセル剤（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、錠剤及び丸剤の場合には、本発明の医薬組成物は、緩衝剤も含んでよい。ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を用いる軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤でも、同様の種類の固体組成物を充填剤として用いてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【００２８】

錠剤は、任意に１つ以上の補助的な成分とともに、圧縮または成形することによって作製し得る。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、または表面活性剤もしくは分散剤を用いて調製してよい。成形錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製してよい。

#### 【００２９】

本発明の医薬組成物の錠剤と、糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセル）、丸剤、ならびに顆粒剤のようなその他の固体剤形は任意に、割線を入れるか、または腸溶性コーティング及び製剤分野において周知のその他のコーティングのようなコーティング及びシェルとともに調製してよい。これらは、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすための様々な比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／またはマイクロスフィアを用いて、その中の活性成分を徐放または制御放出させるように調合してもよい。これらは、例えば、バクテリア保留フィルターでろ過するか、または使用直前に、滅菌水もしくはいずれかの他の注射可能な滅菌媒質に溶解できる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌し得る。これらの組成物は任意に、不透明化剤含むこともでき、胃腸管の特定の部分のみ、または胃腸管の特定の部分で優先的に、任意に遅延様式で活性成分（複数可）を放出する組成物であってよい。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分は、適切な場合には、上記の賦形剤の１つ以上とともに、マイクロカプセル化形態であってよい。

#### 【００３０】

経口投与に有用な液体剤形としては、製薬学的に許容可能な乳剤、再構成用の凍結乾燥剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、活性成分に加えて、例えば、水またはその他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルのような可溶化剤及び乳化剤、ならびにこれらの混合物のような、当該技術分野において広く用いられている不活性希釈剤を含んでよい。

#### 【００３１】

本発明の経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、

香味剤、着色剤、矯臭剤及び保存剤のようなアジュバントも含むことができる。

【0032】

懸濁剤は、本発明の活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤を含んでよい。

【0033】

直腸内投与、経膣投与または尿道投与用の本発明の医薬組成物の製剤は、坐剤として供給してよく、その坐剤は、1つ以上の活性化合物と、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、座薬ワックスまたはサリチル酸塩を含む1つ以上の好適な非刺激性の賦形剤または担体を混合することによって調製してよく、その坐剤は、室温では固体であるが、体温では液体であるので、直腸腔または膣腔内で融解して、活性化合物を放出することになる。

10

【0034】

口内投与用の本発明の医薬組成物の製剤は、含嗽剤、口腔噴霧剤または口腔軟膏剤として供給してよい。

【0035】

上記の代わりに、または上記に加えて、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤまたはその他の腔内器具による送達用に調合できる。このような器具による送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸または腸に送達するのに特に有用であり得る。

20

【0036】

経膣投与に適する製剤としては、当該技術分野において適切であることが知られているような担体を含む膣坐剤、タンポン、クリーム、ゲル剤、パスタ剤、発泡剤または噴霧剤も挙げられる。

【0037】

局所投与または経皮投与用の剤形としては、散剤、噴霧剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ及び吸入剤が挙げられる。本発明の活性化合物は、滅菌条件下で、製薬学的に許容可能な担体、及び必要となり得るいずれかの保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合してよい。

【0038】

軟膏剤、パスタ剤、クリーム及びゲル剤は、活性化合物に加えて、動物性脂肪、植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはこれらの混合物のような賦形剤を含んでよい。

30

【0039】

散剤及び噴霧剤は、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物のような賦形剤を含むことができる。加えて、噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタン及びプロパンなどの揮発性の非置換炭化水素のような慣用的な噴射剤を含むことができる。

【0040】

経皮パッチには、本発明の化合物の身体への送達を制御するという追加の利点がある。このような剤形は、本発明の活性化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製できる。吸収促進剤を用いて、化合物が皮膚を透過する量を増大させることもできる。このような透過の速度は、速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させるかのいずれかによって制御できる。

40

【0041】

点眼製剤、眼軟膏剤、散剤、液剤なども、本発明の範囲内と企図されている。例示的な点眼製剤は、米国特許出願公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号及び同第2005/004074号、ならびに米国特許第6,583,124号に記載されており、これらの内容は、参照により、本

50

明細書に援用される。所望の場合、液体点眼製剤は、涙液、房水もしくは硝子体液と類似の特性を有するか、またはこのような体液と適合する。好ましい投与経路は、局所投与（例えば、点眼剤のような局所投与、またはインプラントによる投与）である。

#### 【0042】

「非経口投与」及び「非経口投与する」という語句は、本明細書で使用する場合、経腸投与以外の投与方法、及び通常は注射による局所投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内及び胸骨内の注射及び注入が挙げられるが、これらに限らない。非経口投与に適する医薬組成物は、1つ以上の製薬学的に許容可能な無菌性の等張な水性溶液、非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳剤、または使用直前に、滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成し得る滅菌粉末と組み合わせて、1つ以上の活性化化合物を含み、この組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を、意図されている被投与者の血液と等張化する溶質、懸濁化剤または増粘剤を含み得る。

10

#### 【0043】

本発明の医薬組成物で使用し得る好適な水性担体及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びこれらの好適な混合物、オリーブ油のような植物油、ならびにオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング材を用いること、分散剤の場合には、所要の粒径を維持すること、及び界面活性剤を用いることによって維持できる。

20

#### 【0044】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のようなアジュバントを含んでもよい。微生物の作用の予防は、各種の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含めることによって実現し得る。糖、塩化ナトリウムなどのような等張化剤を組成物に含めるのが望ましいこともある。加えて、注射可能な医薬形態の吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのように、吸収を遅延させる作用剤を含めることによって延長し得る。

#### 【0045】

いくつかのケースでは、薬物の作用を延長するためには、皮下注射または筋肉内注射による薬物の吸収を遅くするのが望ましい。これは、水難溶性である結晶性物質または無定形物質の液体懸濁剤を用いることによって実現し得る。したがって、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては、結晶のサイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬の吸収の遅延は、その薬物を油のビヒクルに溶解または懸濁させることによって実現する。

30

#### 【0046】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中の対象化合物からなるマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製する。ポリマーに対する薬物の比率、及び用いる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御できる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（アンハイドライド）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、身体の組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入することによっても調製される。

40

#### 【0047】

本発明の方法で使用する際には、活性化化合物は、それ自体を投与することも、製薬学的に許容可能な担体と組み合わせて、活性成分を例えば0.1～99.5%、より好ましくは0.5～90%含む医薬組成物として投与することもできる。

#### 【0048】

導入方法は、充電式または生分解性の器具によって提供してもよい。様々な徐放性のポリマー器具が開発されており、近年、タンパク質性のバイオ医薬品を含め、薬物の送達制御について、インビボで試験が行われている。生分解性ポリマー及び非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を用いて、特定の標的部位で

50

化合物を持続放出するためのインプラントを形成できる。

【0049】

医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対する毒性を伴うことなく、特定の患者、組成物及び投与方法において所望の治療奏効を達成するのに有効である活性成分量が得られるように変更し得る。

【0050】

所定の投与量レベルは、特定の化合物、または用いる化合物、そのエステル、塩もしくはアミドの組み合わせの活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物（複数可）の排泄速度、治療期間、用いる特定の化合物（複数可）と併用する他の薬物、化合物及び／または物質、治療する患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態及び過去の病歴、ならびに医療分野で周知の類似の要因を含む様々な要因に左右されることになる。

10

【0051】

「治療有効量」とは、所望の治療効果を誘発するのに充分である化合物濃度を意味する。

【0052】

概して、本発明の組成物及び方法で用いる活性化合物の1日当たりの好適な用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量である化合物量となる。このような有効用量は概して、上記の要因に左右されることになる。

【0053】

所望の場合、活性化合物の1日当たりの有効用量は、1日を通じて、適切な間隔で別々に投与する1回、2回、3回、4回、5回、6回以上のサブ用量として、任意に単位剤形で投与してもよい。本発明の好ましい実施形態では、活性化合物は、投与日に、1日当たり1回または2回投与してもよい。

20

【0054】

特定の実施形態では、本発明の方法を単独で用いてもよく、または投与する化合物を別の種類の治療剤と併用的に用いてもよい。

【0055】

本発明は、本発明の組成物及び方法で、本発明の化合物の製薬学的に許容可能な塩を使用することを含む。特定の実施形態では、企図されている本発明の塩としては、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩またはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限らない。特定の実施形態では、企図されている本発明の塩としては、L-アルギニン塩、ベネタミン塩、ベンザチン塩、ベタイン塩、水酸化カルシウム塩、コリン塩、デアノール塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、2-(ジエチルアミノ)エタノール塩、エタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ヒドラバミン塩、1H-イミダゾール塩、リチウム塩、L-リシン塩、マグネシウム塩、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン塩、ナトリウム塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩及び亜鉛塩が挙げられるが、これらに限らない。特定の実施形態では、企図されている本発明の塩としては、Na、Ca、K、Mg、Znまたはその他の金属の塩が挙げられるが、これらに限らない。特定の実施形態では、企図されている本発明の塩としては、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、2,2-ジクロロ酢酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、2-オキシグルタル酸塩、4-アセトアミド安息香酸塩、4-アミノサリチル酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、L-アスコルビン酸塩、L-アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、(+)-ショウノウ酸塩、(+)-カンファー-10-スルホン酸塩、カプリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサノ酸塩)、カプリル酸塩(オクタン酸塩)、炭酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタン-1,2-ジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩、ゲンチシン酸塩、D-グルコヘプトン酸塩、D-グルコン酸塩、D-グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビ

30

40

50

オン酸塩、ラウリン酸塩、マレイン酸塩、L-リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、L-ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、L-酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びウンデシレン酸塩が挙げられるが、これらに限らない。

#### 【0056】

製薬学的に許容可能な酸付加塩は、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどとの各種溶媒和物として存在することもできる。このような溶媒和物の混合物を調製することもできる。このような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来であることも、調製もしくは結晶化の溶媒に特有であることも、またはこのような溶媒に偶発的なものであることもできる。

10

#### 【0057】

湿潤剤、乳化剤、ならびにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、また、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、矯臭剤、保存剤及び抗酸化剤も、本発明の組成物に存在することができる。

#### 【0058】

製薬学的に許容可能な抗酸化剤の例としては、(1)アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどのような水溶性抗酸化剤、(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなどのような油溶性抗酸化剤、及び(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などのような金属キレート剤が挙げられる。

20

#### 【実施例】

#### 【0059】

これまで概ね説明してきた本発明は、下記の実施例を参照することによって、さらに容易に理解されることになり、それらの実施例は、本発明の特定の態様及び実施形態を例示する目的で含まれているに過ぎず、本発明を限定するようには意図されていない。

30

#### 【0060】

##### 実施例1：臨床試験

進行疾患に対する化学療法レジメンを1回以下受けたことがあるとともに、ネオアジュバント療法、アジュバント療法または転移性療法において、タキサンを投与されたことのあるHER2陰性、HR陽性MBCの患者(適応の場合には、CDK4/6阻害剤とともに、またはCDK4/6阻害剤なしで、エンドクリン療法を受けたはずである)を募集して、2つの治療アームの1つに無作為に分ける。

#### 【0061】

アーム1の患者は、21日のサイクルの1日目に $27\text{ mg/m}^2$ のテセタキセルで治療し、21日のサイクルの1~14日目に、 $1,650\text{ mg/m}^2$ のカペシタピンで治療する( $825\text{ mg/m}^2$ で1日に2回)。患者において、疾患が進行するか、または許容できない毒性が観察されるまで、治療を21日のサイクルで継続する。

40

#### 【0062】

アーム2の患者は、21日のサイクルの1~14日目に、 $2,500\text{ mg/m}^2$ のカペシタピンで治療する( $1,250\text{ mg/m}^2$ で1日に2回)。患者において、疾患が進行するか、または許容できない毒性が観察されるまで、治療を21日のサイクルで継続する。

#### 【0063】

この試験の一次的な評価項目は、独立した検討委員会が判断した場合の無増悪生存率である。二次的な評価項目には、全生存率、客観的奏効率、病勢コントロール率及び患者から報告される転帰が含まれる。

50

## 【 0 0 6 4 】

## 実施例 2：臨床試験

進行疾患に対する化学療法レジメンを 1 回以下受けたことがあるとともに、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法において、タキサンを投与されたことのある H E R 2 陰性、H R 陽性 M B C の患者（適応の場合には、C D K 4 / 6 阻害剤とともに、または C D K 4 / 6 阻害剤なしで、エンドクリン療法を受けたはずである）を募集して、2 つの治療アームの 1 つに無作為に分ける。

## 【 0 0 6 5 】

アーム 1 の患者は、2 1 日のサイクルである。そのサイクルの 1 日目に、 $27 \text{ mg / m}^2$  のテセタキセルを投与する。1 日当たり（例えば、2 4 時間の期間当たり） $1,650 \text{ mg / m}^2$  を分割用量（1 回当たり  $825 \text{ mg / m}^2$ ）で投与し、1 回目の用量の  $825 \text{ mg / m}^2$  は、1 日目の晩に投与し、最後の用量は、1 5 日目の朝に投与する。患者において、疾患が進行するか、または許容できない毒性が観察されるまで、治療を 2 1 日のサイクルで継続する。

10

## 【 0 0 6 6 】

アーム 2 の患者は、1 日当たり（例えば、2 4 時間の期間当たり） $2,500 \text{ mg / m}^2$  のカペシタビンによって、分割用量（1 回当たり  $1,250 \text{ mg / m}^2$ ）で治療し、1 回目の用量の  $1,250 \text{ mg / m}^2$  は、1 日目の晩に投与し、最後の用量は、2 1 日のサイクルの 1 5 日目の朝に投与する。患者において、疾患が進行するか、または許容できない毒性が観察されるまで、治療を 2 1 日のサイクルで継続する。

20

## 【 0 0 6 7 】

この試験の一次的な評価項目は、独立した検討委員会が判断した場合の無増悪生存率である。二次的な評価項目には、全生存率、客観的奏効率、病勢コントロール率及び患者から報告される転帰が含まれる。

## 【 0 0 6 8 】

## 参照による援用

本明細書で言及されているすべての文献及び特許は参照により、個々の各文献または特許が参照により援用されることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、その全体が本明細書に援用される。矛盾がある場合には、本明細書におけるいずれの定義も含め、本願が優先されるものとする。

30

## 【 0 0 6 9 】

## 均等物

当業者は、本明細書に記載されている化合物及びその使用方法の多くの等価物を認識したり、単なる日常的な実験を用いて確認できたりするであろう。このような均等物は、本発明の範囲内であるとみなし、下記の請求項に網羅される。当業者は、本明細書に記載されている実施形態を組み合わせたものがいずれも、本発明の範囲内であることも認識するであろう。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/035653
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC (2018.01) A61K 31/337, A61K 31/706800, A61P 35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2018.01) A61K 31/337, A61K 31/706800, A61P 35/00 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 practicable, search terms used) Databases consulted: Google Patents, PubMed, Google Scholar, Derwent Innovation Search terms used: tesetaxel, taxol, taxane, capecitabine, combination, dose regimen, breast cancer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Phase 1B Study of an All-Oral Chemotherapy Regimen, Tesetaxel Plus Capecitabine, in Patients with Advanced Solid Tumors"; ASCO Annual Meeting 2012, <a href="https://meetinglibrary.asco.org/record/69361/poster">https://meetinglibrary.asco.org/record/69361/poster</a> (MARTIN MG ET AL.) 04 Jun 2012 (2012/06/04) whole document	1-9,12-15,18,19,23-27,29-32
Y	whole document	10,11,16,17,20-22,28
X	"Tesetaxel, a new oral taxane, in combination with capecitabine: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced solid tumors"; Cancer Chemotherapy Pharmacology 2011 Dec; 68(6):1565-73. Epub 2011 May 6 doi: 10.1007/s00280-011-1639-3. (SAIF MW ET AL) 06 May 2011 (2011/05/06) abstract	1-9,23
Y	abstract	10-22,24-32
X	"Novel oral taxane therapies: recent Phase I results"; Clinal Investigation (Lond). 2013; 3(4):333-341. PubMed PMID: 26146540 DOI: 10.4155/cli.13.18. (Flores JP, Saif MW) 02 Jul 2015 (2015/07/02) p. 337-339	1-9,12-15,18,19,23-27,29-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent 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 06 Aug 2018		Date of mailing of the international search report 08 Aug 2018
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jenusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer SHAPIRA Elena Telephone No. 972-2-5657823



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2018/035653
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	p.337-339	10, 11, 16, 17, 20-22, 28
Y	"Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy"; Current Oncology 2012 Apr;19(2):91-105. doi: 10.3747/co.19.1024. (AYOUB JP ET AL.) 19 Apr 2012 (2012/04/19) whole document	1-32

## フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 タン, ケヴィン

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, ミュアランズ ドライブ 6 5 0 5

(72)発明者 クロール, スチュー

アメリカ合衆国 9 4 6 1 0 カリフォルニア州, オークランド, サンタ レイ アベニュー 6 6 0

(72)発明者 レムキー, ジョン, ジー.

アメリカ合衆国 9 2 0 6 7 カリフォルニア州, ランチョ サンタ フェ, カーレ キャンポズ コ 5 9 6 8

(72)発明者 ブファイファー, スティーブン

アメリカ合衆国 9 3 0 1 0 カリフォルニア州, カマリロ, ダイヤモンド ドライブ 8 1 3

(72)発明者 ヴァシルカ, ジェフ

アメリカ合衆国 1 1 7 8 6 ニューヨーク州, ショアハム, バレンタイン ロード 2 3

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC17 EA17 GA02 GA08 GA16 MA02 MA04 NA05

NA06 ZB26 ZC51