

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6508544号
(P6508544)

(45) 発行日 令和1年5月8日(2019.5.8)

(24) 登録日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709 ZMD
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 7 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2016-571283 (P2016-571283)	(73) 特許権者	513025037
(86) (22) 出願日	平成27年6月5日(2015.6.5)		正大天晴薬業集団股▲ふん▼有限公司
(65) 公表番号	特表2017-527524 (P2017-527524A)		中華人民共和国江蘇省连云港市新浦区巨龍北路8号
(43) 公表日	平成29年9月21日(2017.9.21)	(73) 特許権者	516361923
(86) 国際出願番号	PCT/CN2015/080863		アドベンチェン ラボラトリーズ ナンジン リミテッド
(87) 国際公開番号	W02015/185012		中国 210061 ジャンスウ, ナンジン, ナンジン ニュー アンド ハイ テク ゾーン, ファーマスーティカル アンド バイオロジー インキュベーター ビルディング アントルプルヌールシップ センター, ブロック エイ, ルーム 302
(87) 国際公開日	平成27年12月10日(2015.12.10)	(74) 代理人	100091683
審査請求日	平成29年1月23日(2017.1.23)		弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(31) 優先権主張番号	201410250113.7		最終頁に続く
(32) 優先日	平成26年6月6日(2014.6.6)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

(54) 【発明の名称】腫瘍を治療するための薬用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍を治療するための薬用組成物であって、8～16mgの1-[[[4-[4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-キノリニル]オキシ]メチル]シクロプロパンアミン、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有し、

前記薬用組成物は、一日8～16mgの投与量で、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止するという3週間を1治療サイクルとする方式で患者に投与される、薬用組成物。

【請求項2】

前記薬用組成物は、10～16mgの1-[[[4-[4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-キノリニル]オキシ]メチル]シクロプロパンアミン、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する、請求項1記載の薬用組成物。

【請求項3】

前記薬用組成物は、1回投与量で調製される薬用組成物である請求項1～2のいずれかに記載の薬用組成物。

【請求項4】

前記薬用組成物は、12mgの1-[[[4-[4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-キノリニル]オキシ]メチル]シクロプロパンアミン、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する、請求項1～3のいずれ

10

20

かに記載の薬用組成物。

【請求項 5】

前記薬用組成物は、経口投与に適した錠剤又はカプセルである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の薬用組成物。

【請求項 6】

前記 1 - [[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミン、又はその薬学上受け入れ可能な塩は前記 1 - [[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミン二塩酸塩である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬用組成物。

10

【請求項 7】

前記腫瘍は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腫瘍を治療するための方法、薬用組成物及び薬剤ボックスキットに関し、具体的には、血管新生阻害剤として利用可能な化合物 1 - [[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミンに関する。

20

【背景技術】

【0002】

WO2008112407 は抗腫瘍化合物を開示しており、更に、その調製方法と、これらを活性成分として含有する薬用組成物、及び、蛋白質チロシンキナーゼ関連腫瘍といった血管新生に関する疾病を治療するための方法を開示している。前記化合物は、例えば VEGFr、EGFr、PDGF におけるチロシンキナーゼ活性を抑制可能であるとともに、不可逆的チロシンキナーゼ阻害剤ともなり得る。明細書では更に、前記スピロ置換化合物についての治療計画を開示しており、1日あたりの経口投与量は 0.01 ~ 200 mg / Kg が好ましいとしている。また、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射及び非消化管注射を含む注射による投薬や、点滴技術を用いた投薬による 1日あたり投与量は 0.01 ~ 200 mg / Kg が好ましく、直腸投与量は 1日あたり 0.01 ~ 200 mg / Kg が好ましく、腔内投与量は 1日あたり 0.01 ~ 200 mg / Kg が好ましく、局所投与量は 1日あたり 0.01 ~ 200 mg、且つ 1日 1 ~ 4 回投薬するのが好ましいとしている。また、経皮濃度は、1日あたりの投与量 0.01 ~ 200 mg / Kg を維持するために必要な濃度とすることが好ましく、吸入投与量は 1日あたり 0.01 ~ 200 mg / Kg が好ましいとしている。また、実施例では、カプセル剤、液体製剤を含むスピロの部分置換化合物製剤を開示しており、カプセル剤中の活性成分含有量が 100 mg であるとしている。

30

【0003】

中国特許出願 CN102344438A は、化合物 1 - [[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミンの二塩酸塩における A、B、C 型結晶及びその生成方法を開示している。更に、当該結晶を含有する薬用組成物を開示するとともに、経口投与に適する薬用組成物として、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、丸剤、ペースト、散薬、チンキ剤等を含むが、錠剤及びカプセル剤が好ましいとしている。このうち、錠剤としては、普通錠、分散錠、発泡錠、徐放錠、放出制御錠又は腸溶錠が可能であり、カプセル剤としては、普通カプセル、徐放カプセル、放出制御カプセル又は腸溶カプセルが可能である。これらは、当該分野において公知の一般的な医薬品添加剤を用いることで、通常の方法により作製可能である。また、経口投与用の錠剤及びカプセル剤における単位製剤あたりの活性物質用量は、患者の治療状況や具体的な投与経路に応じて変更せねばならない。

40

50

例えば、経口投与用の単位製剤あたりに、便宜上1～100mgの活性物質を含有させてもよいし、好ましくは、3～30mgの活性物質を含有させてもよいとしている。

【0004】

チロシンキナーゼは、タンパク質におけるチロシン残基のリン酸化を触媒する酵素であり、細胞内のシグナル伝達において重要な役割を果たす。チロシンキナーゼは、正常細胞の調節やシグナル伝達、発育に関与し、腫瘍細胞の増殖、分化、転移、アポトーシスとも密接に関連する。受容体チロシンキナーゼの多くは腫瘍の形成に関係しており、細胞外領域の構造の違いによって、上皮成長因子受容体、血小板由来成長因子受容体、血管内皮細胞増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体等に分けられる。現在、中国で販売されているチロシンキナーゼ阻害剤には、メシル酸イマチニブ、リンゴ酸スニチニブ、エルロチニブ塩酸塩、ダサチニブ、ラパチニブニトシル酸塩、ニロチニブ、ゲフィチニブ、塩酸イコチニブがある。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

第一の局面において、本発明は、患者に対し1日あたりの投与量として5～20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8～20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、10～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、比較的好ましくは、10～14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与する腫瘍を治療するための方法を提供する。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、10mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、12mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。

20

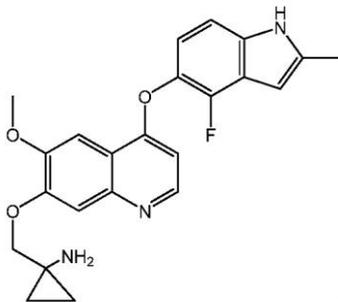
【0006】

このうち、化合物Iの化学名は、1-[[[4-[4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-キノリニル]オキシ]メチル]シクロプロパンアミンであり、以下の構造式で表される。

30

【0007】

【化1】



化合物I

40

【0008】

化合物Iは、遊離塩基形態で投薬してもよいし、その塩、水和物及びプロドラッグ形態で投薬してもよい。当該プロドラッグは、体内で化合物Iの遊離塩基形態に変換される。例えば、化合物Iは、薬学上受け入れ可能な塩形態で投与される。本発明の範囲内であれば、当該分野における公知の方法に基づき、異なる有機酸及び無機酸から塩を生成可能である。

【0009】

一部実施形態では、化合物Iの塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化

50

物Ⅰの一塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物Ⅰの二塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物Ⅰの塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。また、特定の実施形態では、化合物Ⅰの二塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。

【0010】

化合物Ⅰ、又はその薬学上受け入れ可能な塩は複数の経路で投薬可能であり、当該経路としては、経口、非消化管、腹膜内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、バツカル、経鼻、吸入、腔内、眼内、局所投与、皮下、脂肪内、関節内、腹膜内及び髄腔内から選択される経路を含むが、これらに限らない。特定の一の実施形態においては、経口投与が実施される。

【0011】

化合物Ⅰ、又はその薬学上受け入れ可能な塩は、1日あたり1回又は複数回投与可能である。好ましくは、治療上有効な量の化合物Ⅰ、又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回投与する。また、1回投与量又は複数回投与量で投薬可能であり、好ましくは、1回投与量で1日1回投与する。前記投与量水準の化合物Ⅰ、又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回投与することで、患者のコンプライアンスが高まる。一の実施形態では、1日1回投薬するとともに、1回投与量での1日1回投薬を任意に選択してもよい。また、一の実施形態では、1回投与量の経口投与カプセル剤を1日1回投与する。

【0012】

発明者らは、化合物Ⅰ又はその薬学上受け入れ可能な塩の投薬時に、毎日投薬せずとも治療効果を維持可能なことを想定外に発見した。即ち、患者に対し、化合物Ⅰ又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与することで、治療上有効な量の化合物Ⅰを血漿中に提供可能である。

【0013】

上記の間隔を空けた投与には投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、化合物Ⅰ又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回又は複数回投与可能である。例えば、投薬期において、化合物Ⅰ又はその薬学上受け入れ可能な塩を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。このうち、投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2：0.5～5、好ましくは2：0.5～3、比較的好ましくは2：0.5～2、より好ましくは2：0.5～1である。

【0014】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止し、続いて、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止する、というように、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0015】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止し、続いて1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止する、というように、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0016】

一部実施形態では、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止し、続いて1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止する、というように、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0017】

一部実施形態では、上記の方法で化合物Ⅰ又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与することで、患者の血中薬物濃度を100 ng/ml以下とできるだけでなく、薬物蓄積レベルを制御可能となる。更には、治療効果を達成可能であり、様々な腫瘍について有用となる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

一部実施形態において、前記腫瘍は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫を含むが、これらに限らない。

【 0 0 1 9 】

第二の局面において、本発明は、患者に対して化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与する腫瘍を治療するための方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

上記の間隔を空けた投与によれば、治療上有効な量の化合物 I を血漿中に提供可能となる。上記の間隔を空けた投与には、投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を 1 日 1 回又は複数回投与可能である。例えば、投薬期において、化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。

10

【 0 0 2 1 】

前記投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2 : 0.5 ~ 5、好ましくは 2 : 0.5 ~ 3、比較的好ましくは 2 : 0.5 ~ 2、より好ましくは 2 : 0.5 ~ 1 である。

【 0 0 2 2 】

一部実施形態では、2 週間連続投薬後に 2 週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1 日 1 回の投薬を 1 4 日間継続後に 1 4 日間停止し、続いて 1 日 1 回の投薬を 1 4 日間継続後に 1 4 日間停止する、というように、2 週間連続投薬後に 2 週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

20

【 0 0 2 3 】

一部実施形態では、2 週間連続投薬後に 1 週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1 日 1 回の投薬を 1 4 日間継続後に 7 日間停止し、続いて 1 日 1 回の投薬を 1 4 日間継続後に 7 日間停止する、というように、2 週間連続投薬後に 1 週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【 0 0 2 4 】

一部実施形態では、5 日間連続投薬後に 2 日間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1 日 1 回の投薬を 5 日間継続後に 2 日間停止し、続いて 1 日 1 回の投薬を 5 日間継続後に 2 日間停止する、というように、5 日間連続投薬後に 2 日間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

30

【 0 0 2 5 】

一部実施形態では、患者に対し、1 日あたりの投与量として 5 ~ 20 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8 ~ 20 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8 ~ 16 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、10 ~ 16 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、比較的好ましくは、10 ~ 14 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与する。一の実施形態において、1 日あたりの投与量は、10 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1 日あたりの投与量は、12 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1 日あたりの投与量は、14 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1 日あたりの投与量は、16 mg の化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。

40

【 0 0 2 6 】

一部実施形態では、化合物 I の塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物 I の一塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物 I の二塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物 I の塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。また、特定の実施形態では、化合物 I の二塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。

【 0 0 2 7 】

50

化合物 I、又はその薬学上受け入れ可能な塩は複数の経路で投薬可能であり、当該経路としては、経口、非消化管、腹膜内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、バツカル、経鼻、吸入、腔内、眼内、局所投与、皮下、脂肪内、関節内、腹膜内及び髄腔内から選択される経路を含むが、これらに限らない。特定の一の実施形態においては、経口投与が実施される。

【0028】

また、1回投与量又は複数回投与量で投薬可能であり、好ましくは、1回投与量で1日1回投与する。化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回投与することで、患者のコンプライアンスが高まる。一の実施形態では、1日1回投薬するとともに、1回投与量での1日1回投薬を任意に選択してもよい。また、一の実施形態では、1回投与量の経口投与カプセル剤を1日1回投与する。

10

【0029】

一部実施形態では、化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与することで、患者の血中薬物濃度を100 ng/ml以下とできるだけだけでなく、薬物蓄積レベルを制御可能となる。更には、治療効果を達成可能であり、様々な腫瘍について有用となる。

【0030】

一部実施形態において、前記腫瘍は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫を含むが、これらに限らない。

【0031】

第三の局面において、本発明は、患者に対して化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与し、化合物 I の血中薬物濃度が100 ng/ml以下である腫瘍を治療するための方法を提供する。

20

【0032】

上記の治療方法によれば、治療上有効な量の化合物 I を血漿中に提供可能となる。上記の間隔を空けた投与には投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回又は複数回投与可能である。例えば、投薬期において、化合物 I 又はその薬学上受け入れ可能な塩を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。

【0033】

このうち、前記の投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2:0.5~5、好ましくは2:0.5~3、比較的好ましくは2:0.5~2、より好ましくは2:0.5~1である。

30

【0034】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止し、続いて、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止する、というように、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0035】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止し、続いて1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止する、というように、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

40

【0036】

一部実施形態では、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止し、続いて1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止する、というように、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0037】

一部実施形態では、患者に対し、1日あたりの投与量として5~20 mgの化合物 I、

50

又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8～20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、8～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、好ましくは、10～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与し、比較的好ましくは、10～14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を投与する。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、10mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、12mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。一の実施形態において、1日あたりの投与量は、16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩である。

10

【0038】

一部実施形態では、化合物Iの塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物Iの一塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物Iの二塩酸塩形態で投薬がなされる。一部実施形態では、化合物Iの塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。また、特定の実施形態では、化合物Iの二塩酸塩結晶形態で投薬がなされる。

【0039】

化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩は複数の経路で投薬可能であり、当該経路としては、経口、非消化管、腹膜内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、バツカル、経鼻、吸入、腔内、眼内、局所投与、皮下、脂肪内、関節内、腹膜内及び髄腔内から選択される経路を含むが、これらに限らない。特定の一の実施形態においては、経口投与が実施される。

20

【0040】

また、1回投与量又は複数回投与量で投薬可能であり、好ましくは、1回投与量で1日1回投与する。化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を1日1回投与することで、患者のコンプライアンスが高まる。一の実施形態では、1日1回投薬するとともに、1回投与量での1日1回投薬を任意に選択してもよい。また、一の実施形態では、1回投与量の経口投与カプセル剤を1日1回投与する。

【0041】

一部実施形態において、前記腫瘍は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫を含むが、これらに限らない。

30

【0042】

第四の局面において、本発明は、5～20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する薬用組成物を更に提供する。好ましくは、8～20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。好ましくは、8～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。好ましくは、10～16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。比較的好ましくは、10～14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。一の実施形態において、当該薬用組成物は、10mgの化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。一の実施形態において、当該薬用組成物は、12mgの化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。一の実施形態において、当該薬用組成物は、14mgの化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。一の実施形態において、当該薬用組成物は、16mgの化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を含有する。

40

【0043】

化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩は、各種投与経路に適した薬用組成物中に含有可能である。例えば、化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩は、経口、非消化管、腹膜内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、バツカル、経鼻、吸入、腔内、眼内、局所投与（例えば、導管やホルダを使用）、皮下、脂肪内、関節内、腹膜内、髄腔内から選択される経路による投薬に適した薬用組成物中に含有可能である。化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩は、経口投与形態（例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、丸剤、ペースト、散薬）、注射可能形態（例えば、皮下、静脈内、筋肉内及び腹

50

膜内注射剤)、点滴、外用形態(例えば、鼻用スプレー製剤、経皮製剤、軟膏等)、及び座薬(例えば、直腸座薬や腔座薬)を含む薬学上受け入れ可能な各種薬用組成物に配合可能である。これらの薬学上受け入れ可能な各種薬用組成物は、製薬業界において一般的に使用される既知の技術を用いるとともに、製薬業界で一般的に使用される薬学上受け入れ可能な担体を用いて製造される。

【0044】

一の実施形態において、当該薬用組成物は、経口投与に適した固形製剤である。当該組成物としては、例えば、錠剤又はカプセル形態が可能である。特定の一の実施形態において、当該薬用組成物はカプセルである。

【0045】

前記薬用組成物は、1回投与量又は複数回投与量で投薬可能である。一の実施形態において、前記薬用組成物は、1回投与量又は複数回投与量で1日1回投薬可能である。

【0046】

更に、本発明は、1回投与量で調製される薬用組成物を提供し、当該1回投与量には、5~20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。好ましくは、8~20mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有され、好ましくは、8~16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有され、好ましくは、10~16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有され、比較的好ましくは、10~14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。一部実施形態において、当該1回投与量には10mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。一部実施形態において、当該1回投与量には12mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。一部実施形態において、当該1回投与量には14mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。一部実施形態において、当該1回投与量には16mgの化合物I、又はその薬学上受け入れ可能な塩が含有される。

【0047】

なお、別途説明がない限り、ここで記載した化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩には、化合物Iの遊離塩基形態、化合物Iの塩、化合物Iの水和物、化合物Iの塩の水和物が含まれる。使用可能な化合物Iの特定の塩形態としては、安息香酸塩、トルエン-4-スルホン酸及び塩酸塩形態が含まれるが、これらに限らない。

【0048】

一部実施形態において、化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩は、化合物Iの塩酸塩形態である。一部実施形態では、化合物Iの一塩酸塩形態である。一部実施形態では、化合物Iの二塩酸塩形態である。一部実施形態では、化合物Iの塩酸塩結晶形態である。特定の実施形態においては、化合物Iの二塩酸塩結晶形態である。

【0049】

前記薬用組成物は、チロシンキナーゼにより制御される疾病であって、前記チロシンキナーゼの活性伝達経路異常に関するものの治療において任意に適用可能である。一部実施形態では、前記薬用組成物は、VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR3(Flt-4)、c-kit、PDGFR、FGFR1により媒介される疾病の治療に適用可能である。一部実施形態では、前記薬用組成物は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫を含む腫瘍の治療に用いられるが、これらに限らない。

【発明の効果】

【0050】

WO2008112407には1日の経口投与量が開示されているが、長期的に中断することなく投薬した場合、薬物の副作用、特に、重篤な副作用の発生率が深刻化してしまう。結果、投薬を停止せざるを得なくなり、病状の悪化や制御不能が招来される。これに対し、発明者らが想定外に発見したところによれば、本願で述べた投与量の薬用組成物を投与した場合には、治療効果が維持されて効果的に疾病が治療されるほか、間隔を空けて

10

20

30

40

50

投薬することで、患者に一定の回復期を与えることが可能となる。結果として、薬物の副作用、特に、重篤な副作用の発生率が大幅に低減するため、薬物の安全性が極めて高まるとともに、患者のコンプライアンスも向上する。

【0051】

前記投与量レベルの薬用組成物を投与するにあたっては、意外なことに、毎日投薬せずとも治療効果を維持可能である。即ち、患者に対し、前記薬用組成物を間隔を空けて投与することで、治療上有効な量の化合物Iを血漿中に提供可能である。

【0052】

上記の間隔を空けた投与には、投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、1日に1回又は複数回の薬用組成物の投与が可能である。例えば、投薬期において薬用組成物を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2：0.5～5、好ましくは2：0.5～3、比較的好ましくは2：0.5～2、より好ましくは2：0.5～1である。

【0053】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止し、続いて、1日1回の投薬を14日間継続後に14日間停止する、というように、2週間連続投薬後に2週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0054】

一部実施形態では、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止し、続いて1日1回の投薬を14日間継続後に7日間停止する、というように、2週間連続投薬後に1週間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0055】

一部実施形態では、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止する。また、一部実施形態では、1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止し、続いて1日1回の投薬を5日間継続後に2日間停止する、というように、5日間連続投薬後に2日間投薬を停止するとの方式を複数回反復する。

【0056】

一部実施形態では、前記薬用組成物を投薬することで、患者の血中薬物濃度を100 ng/ml以下とできるだけでなく、薬物蓄積レベルを制御可能なことから、毒性を効果的に低減させられる。更には、治療効果を達成可能であり、様々な疾病について有用となる。

【0057】

第五の局面において、本発明は更に薬剤ボックスキットを提供する。当該薬剤ボックスキットは本発明の薬用組成物を含み、当該薬用組成物は、化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を含む。更に、当該薬剤ボックスキットは説明書を含み、当該説明書が、当該薬用組成物の使用対象となる疾病状態、当該薬用組成物の保管情報、投薬情報、及び当該薬用組成物をどのように投与するかに関する用法説明、との1又は複数の形態の情報を含む。

【0058】

一部実施形態では、本発明の薬用組成物と、患者に対して前記薬用組成物を間隔を空けて投与するための説明書とを含む薬剤ボックスキットを提供する。上記の間隔を空けた投与には、投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、1日に1回又は複数回の薬用組成物の投与が可能である。例えば、投薬期において薬用組成物を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2：0.5～5、好ましくは2：0.5～3、比較的好ましくは2：0.5～2、より好ましくは2：0.5～1である。

【0059】

第六の局面において、本発明は更に、腫瘍の治療時に化合物I又はその薬学上受け入れ可能な塩を間隔を空けて投与するための使用方法の説明書を含む薬剤ボックスキットを提供する。前記の間隔を空けて投与する使用方法によれば、治療上有効な量の化合物Iを血漿中に提供可能であるとともに、化合物Iの血中薬物濃度が100ng/ml以下となる。

【0060】

上記の間隔を空けた投与には、投薬期と投薬停止期が含まれ、投薬期においては、1日に1回又は複数回の薬用組成物の投与が可能である。例えば、投薬期において薬用組成物を毎日投与した後、投薬停止期において投薬を一定期間停止し、続いて、投薬期、投薬停止期、というように反復する。投薬期及び投薬停止期を日数計算した場合の割合は、2:0.5~5、好ましくは2:0.5~3、比較的好ましくは2:0.5~2、より好ましくは2:0.5~1である。

10

【0061】

前記腫瘍は、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、軟部組織肉腫を含むが、これらに限らない。

【0062】

上記実施形態に関し注意すべき事項として、これら実施形態は開放型と解釈されるべきである。つまり、前記方法は、上記で指定したものの以外の行為を更に包括してもよく、患者に対するその他薬物の活性物質の投与を含む。同様に、別途説明がない限り、前記薬用組成物及びキットはその他の材料を更に含んでもよく、その他薬物の活性物質を含有する。

20

【0063】

本願においては、別途説明がない限り、ここで提示した投与量及び範囲は、いずれも化合物Iの遊離塩基形態の分子量に基づくものである。

【0064】

本願において、前記化合物Iの塩酸塩結晶形態としては、中国特許出願CN102344438Aに開示されるA、B、C型結晶が含まれるが、これらに限らない。このうち、A型及びB型結晶は、基本的には結晶水及びその他溶剤の結晶を含有しない。また、C型結晶は、2つの結晶水を含む結晶である。一部実施形態において、前記化合物Iの二塩酸塩の結晶形態はA型結晶である。

30

【0065】

なお、別途説明がない限り、本願の目的のために本明細書及び特許請求の範囲で使用される以下の用語は、次のような意味となる。

【0066】

「薬学上受け入れ可能な」とは、薬用組成物の調製に用いられることをいい、当該薬用組成物が、通常は安全、無毒であり、且つ生物学上又はその他局面の要求を満たすとともに、人類よる薬物使用を受け入れ可能であることを含む。

【0067】

「薬学上受け入れ可能な塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸といった無機酸とともに形成される酸付加塩、又は、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、カプロン酸、エナント酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸二水和物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、tert-ブチル酢酸、ドテシル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸といった有機酸とともに形成される酸付加塩を含むが、これらに限らない。

40

【0068】

50

「患者」とは哺乳動物であり、好ましくはヒトである。一部実施形態では、前記患者とは、標準治療に失敗したか、或いは標準治療を受けていない患者のことをいう。

【0069】

「治療上有効な量」とは、疾病治療のために化合物がヒトに投与される場合に、当該疾病の治療を実現するために十分な量をいう。

【0070】

「治療」とは、治療上有効な量の化合物のあらゆる使用をいい、(1)前記疾病を体験中或いは表出している病理学的或いは症候学的人体における当該疾病の抑制(即ち、前記病理学的及び/又は症候学的進行の阻止)、又は、(2)前記疾病を体験中或いは表出している病理学的或いは症候学的人体における当該疾病の改善(即ち、前記病理学的及び/又は症候学的反転)、を含む。

10

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】図1は、1回投薬の場合、及び2週間連続投薬+1週間投薬停止の場合の血中濃度-時間曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

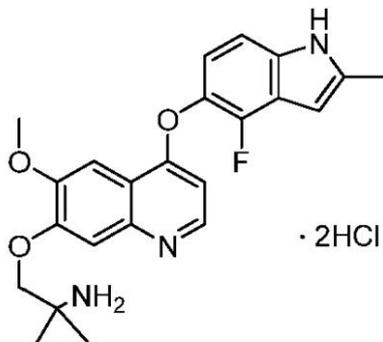
【0072】

実施例1: 1-[[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミンの二塩酸塩

20

【0073】

【化2】



30

【0074】

WO2008112407における実施例24の方法を参照して、1-[[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミンを調整した後、WO2008112407の明細書「塩形態の実施例」の調製方法を参照して、標題の化合物を調製した。

【0075】

実施例2: 1-[[[4 - [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル] オキシ] メチル] シクロプロパンアミンの二塩酸塩(化合物Iの二塩酸塩)を含有するカプセル

40

【0076】

原料名	容量(1000粒)
化合物Iの二塩酸塩	14.16g(化合物Iの12gに相当)
マンニトール	89g
微結晶セルロース	138.4g
ヒドロキシプロピルセルロース	5.9g
ステアリン酸マグネシウム	0.99g

【0077】

化合物Iの二塩酸塩を粉碎し、80メッシュの篩にかけた後、マンニトール、ヒドロキ

50

シプロピルセルロースと均一に混合した。続いて、処方量の微結晶セルロースを加え、均一に混合してから0.8mmの篩にかけた。最後に、処方量のステアリン酸マグネシウムを均一に混合し、カプセルに充填した。

【0078】

化合物Iの二塩酸塩がその他含有量のカプセルについては、上記を参照に、同様の比率及び処方で作製可能である。

【0079】

実施例3：耐性及び初歩的薬効研究

(1) 耐性研究

フェーズIにおける耐性及び初歩的治療効果の研究を、明確に診断済みであり、且つ標準治療に失敗したか、或いは標準治療を受けていない悪性腫瘍患者に適用した。28日間連続投薬を1治療サイクルとし、少なくとも2サイクル投薬するとともに、1日1回5mgの場合と1日1回10mgの場合とで、化合物Iの二塩酸塩カプセルの耐性を観察した。薬物動態研究より、化合物Iの二塩酸塩を連続使用した場合、人体血中における顕著な薬物蓄積が明らかとなった。

10

【0080】

そこで、投薬計画を調整し、明確に診断済みであり、且つ標準治療に失敗したか、或いは標準治療を受けていない悪性腫瘍患者に適用した。2週間連続投薬後に1週間停止するという3週間(21日間)を1治療サイクルとし、少なくとも2サイクル(42日間)継続して、耐性の観察ならびに治療効果の観察を実施した。

20

【0081】

1日1回10mgを投与したところ、3例の患者にグレード3以上の脂肪・アミラーゼ上昇1例、グレードIIの脱力1例を含む副作用がみられた。また、グレードIのその他副作用として、声枯れ2例、下痢・腹痛1例、高血圧1例等がみられた。

【0082】

1日1回16mgを投与したところ、3例の患者について、第2サイクルの2週目投薬時に、グレードIIIの血圧上昇と脱力が1例ずつみられた。また、当群の研究プロセスにおいてみられたその他の副作用としては、グレードIIの高血圧1例、甲状腺機能低下2例、ALT上昇1例、グレードIのトリアシルグリセリド上昇2例、下痢・腹痛2例、手足症候群1例、声枯れ1例等があった。

30

【0083】

1日1回12mgを投与し、化合物Iの二塩酸塩カプセルの耐性及び初歩的治療効果を引き続き観察した。当群で計18例(うち5例は群から排除)の患者につき観察したところ、投薬過程においていずれにも異なるレベルの副作用がみられた。重篤度はグレード1~2であり、グレード3以上の副作用の発生はみられなかった。なお、具体的には以下がみられた。

血液脂質：トリアシルグリセリドの上昇8例、総コレステロールの上昇7例

肝機能：総ビリルビンの上昇4例、ALTの上昇4例、ASTの上昇5例、クレアチニンの上昇1例

皮膚毒性：手足の皮膚反応6例、皮疹4例

40

内分泌系：甲状腺機能の低下7例、甲状腺機能の亢進2例、アミラーゼの上昇3例、CK-MBの上昇2例

病状：脱力6例、声枯れ4例、下痢6例、眩暈・頭痛2例、歯痛3例、筋肉痛3例、吐き気・食欲不振3例、耳鳴り・発熱・不眠各1例

その他：高血圧5例、血尿5例、蛋白尿5例、WBCの低下3例

【0084】

(2) 投薬による初歩的治療効果について

12mg投与量群については、投薬中のものが計13例あり、このうち最長投薬期間は11サイクル、最短投薬期間は4サイクルであった。投薬を中止した5例の被験者のうち、3例は2サイクル終了後のPD評価(疾病の進行)により群から排除した。また、1例

50

は6サイクル終了後のPDにより群から排除、1例は4サイクル終了後のSD評価（疾病の安定）（小）及び5サイクル終了後のSAE（重篤な副作用事件）により群から排除した。

【0085】

（3）病例に対する総体的治療効果について

投与量10mg時に、一部被験者において腫瘍の縮小がみられた。

【0086】

また、1日1回12mgを2週間連続投与後に1週間停止した群については18例の患者が存在したが、うち1例は治療効果評価時期に達していなかった。また、残り17例の患者のうち、1例にはターゲット病巣が存在せず、評価不能であった。このほか、PR（部分奏功）（9.1%）が1例、SD（小）（72.7%）が11例、SD（大）（9.1%）が1例、PD（9.1%）が3例であった。また、病勢コントロール率（DCR）は76.5%であり、PR+SD（小）も70%以上に達していた。

10

【0087】

このうち、軟部組織肉腫については、被験者計8例のうち、4サイクル終了後の腫瘍評価がPRのものが1例、SDのものが4例、PDのものが3例であった。また、甲状腺髄様癌については、被験者計6例のうち、評価不能が1例、SD（小）が4例、PDが1例であった。軟部組織肉腫の臨床的有用率は62%、甲状腺髄様癌の有用率は80%以上であった。

【0088】

化合物Iの二塩酸塩カプセルでは、2週間連続投与後に1週間停止するとの投薬計画を採用した結果、全体として耐性が非常に良好であり、副作用もグレード1又は2であった。また、治療効果については、化合物Iの二塩酸塩は様々な腫瘍の治療において有用であった。

20

【0089】

実施例4：薬物動態研究

実施例3で耐性研究に参加した固形腫瘍の被験者全てについて、化合物Iの二塩酸塩カプセルにおける薬物動態パラメータを概算すべく、血中薬物濃度を監視測定した。

【0090】

（1）1回投薬時の薬物動態

試験開始後、条件を満たす被験者に化合物Iの二塩酸塩カプセルを1回服用させて、1回投薬時の薬物動態研究を実施した。3つの投与量群（10mg、16mg、12mg）計19名の被験者について血中薬物濃度を検出した。図1の左側に、各投与量群の平均血中濃度-時間曲線を示す。また、これを元に概算した薬物動態パラメータを表1に示す。

30

【0091】

化合物Iの薬物動態パラメータ

【0092】

【表 1】

薬物動態パラメータ	Mean (RSD%)		
	10mg/人 (n=4)	12mg/人 (n=11)	16mg/人 (n=4)
C_{max} (ng/ml)	6.07 (45.2)	11.3 (32.7)	16.1 (12.7)
C_{max} /投与量	43.4 (45.3)	64.6 (34.9)	57.6 (8.65)
T_{max} (h; p.o)	6.75 (50.4)	8.73 (69.3)	10.0 (95.2)
AUC_{0-t_h} (ng · h/ml)	327 (31)	938 (33.1)	1328 (25.9)
AUC /投与量	2300 (19)	5401 (37)	4710 (15)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)	570 (36)	1164 (34)	1719 (25.4)
$t_{1/2}$ (h)	88.9 (22)	92.0 (13.3)	96.7 (15.0)
MRT (h)	142 (20)	162 (26)	163 (20.5)

10

【0093】

化合物 I の二塩酸塩カプセルを経口投与した場合、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は平均 8 (4 ~ 10) 時間であり、服用から 240 時間 (10 日) 後の血中薬物濃度は最高血中濃度 (C_{max}) の約 1 / 10 となった。最高血中濃度 (C_{max}) の値は、投与量の増加に伴い上昇した。また、化合物 I は半減期 ($t_{1/2}$) が長く (80 ~ 100 h)、尿排出量は経口投与量の 1 % に満たなかった。

20

【0094】

(2) 連続投薬時の薬物動態

条件を満たす被験者に 1 回服薬させ、1 回投薬時の薬物動態を監視測定した。続いて、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた後に、連続投薬時の薬物動態研究を開始した。2 週間の連続投薬と 1 週間の投薬停止とを 1 治療サイクルとして、少なくとも 2 サイクルにつき連続して監視測定した。3 つの投与量群 (10 mg、16 mg、12 mg) 計 21 名の被験者に化合物 I の二塩酸塩カプセルを服用させ、血中薬物濃度を監視測定した。図 1 の右側に、各投与量群の平均血中濃度 - 時間曲線を示す。また、これを元に概算した薬物動態パラメータを下記の表 2 に示す。

30

【0095】

図 1 の右側から明らかなように、上記の 1 日あたり投与量で 2 週間連続投薬し、1 週間停止した場合、血中薬物濃度は投薬から 14 日後にピーク値に達した。また、後続のサイクルで投薬後、血中薬物濃度は 100 ng/ml 以下に制御され、薬物蓄積レベルをコントロール可能であった。更には、様々な腫瘍の治療において有用であった。

【0096】

2 週間連続投薬 + 1 週間投薬停止方式を用いた場合に概算された化合物 I の薬物代謝パラメータ

【0097】

【表 2】

薬物動態パラメータ	平均 (RSD%)		
	10mg/人 (n=3)	12mg/人 (n=15)	16mg/人 (n=3)
C_{max} (ng/mL)	64.9 (44.5)	67.0 (29.0)	93.1 (29.3)
C_{max} /投与量	388 (45)	361 (32)	300 (31)
$AUC_{0-43日}$ (ng · h/mL)	1545 (56)	1500 (27)	2212 (35)
AUC /投与量	9234 (56)	8272 (32)	7109 (36)

40

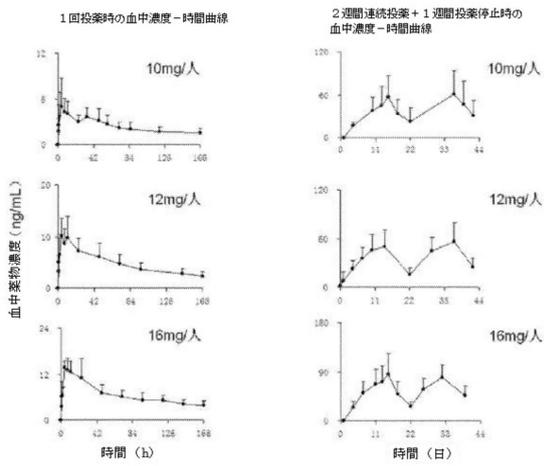
【0098】

なお、当業者にとっては、本発明の精神又は範囲を逸脱することなく、本発明の方法、薬用組成物、キットについて各種の修正及び変形が可能であることは明らかである。従っ

50

て、本発明はその修正及び変形を包含しており、これらが添付の特許請求の範囲及び等価の方案の範囲に含まれていればよい。

【 図 1 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100179316
弁理士 市川 寛奈
- (72)発明者 王善春
中国 2 2 2 0 0 6 江蘇省連云港市新浦区巨龍北路8号
- (72)発明者 王訓強
中国 2 2 2 0 0 6 江蘇省連云港市新浦区巨龍北路8号
- (72)発明者 顧紅梅
中国 2 2 2 0 0 6 江蘇省連云港市新浦区巨龍北路8号
- (72)発明者 董平
中国 2 2 2 0 0 6 江蘇省連云港市新浦区巨龍北路8号
- (72)発明者 徐宏江
中国 2 2 2 0 0 6 江蘇省連云港市新浦区巨龍北路8号

審査官 参鍋 祐子

- (56)参考文献 特表2010-521743(JP, A)
特表2012-529484(JP, A)
View of NCT01924195 on 2013_12_06, 2013年, [online], [平成29年9月27日検索],
インターネット<https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01924195/2013_12_06>
View of NCT01833923 on 2013_09_16, 2013年, [online], [平成29年9月27日検索],
インターネット<https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01833923/2013_09_16>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/4709

A61K 9/20

A61K 9/48

A61P 35/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)