

(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2017-521468

(P2017-521468A)

(43) 公表日 平成29年8月3日(2017.8.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 M	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-504034 (P2017-504034)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成27年7月23日 (2015.7.23)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月24日 (2017.3.24)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/CN2015/084886		3 5
(87) 国際公開番号	W02016/011956	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成28年1月28日 (2016.1.28)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2014/083014	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成26年7月25日 (2014.7.25)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み合わせ療法

(57) 【要約】

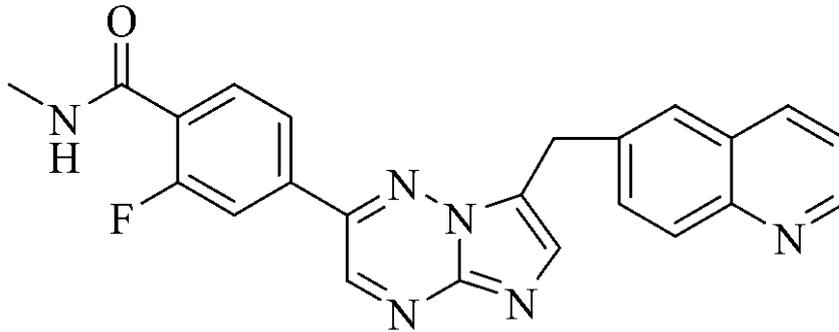
本開示は、増殖性疾患の治療において共同で活性である、(i) INC 280 である MET 阻害剤または医薬的に許容されるその塩または水和物、および(ii) セツキシマブまたはパニツムマブなどのモノクローナル抗体である EGF R 阻害剤の組み合わせを含む医薬的製品、対応する医薬的製剤、使用、方法、プロセス、市販のパッケージおよび関連の実施形態に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 式

【化 1】



10

を有する INC 280 である MET チロシンキナーゼ阻害剤
または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物、

(i i) モノクローナル抗体である EGFR チロシンキナーゼ阻害剤、
および任意選択で

(i i i i) 少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体
を含む、医薬的組み合わせ。

20

【請求項 2】

前記 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が、セツキシマブである、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】

前記 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が、パニツムマブである、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】

前記 INC 280 が、その二塩酸塩形態である、請求項 1、2 または 3 に記載の組み合わせ。

30

【請求項 5】

前記 INC 280 が、二塩酸一水和物塩である、請求項 1、2 または 3 に記載の組み合わせ。

【請求項 6】

(i) および (i i) が、同時に、個別に、または順次投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の組み合わせ。

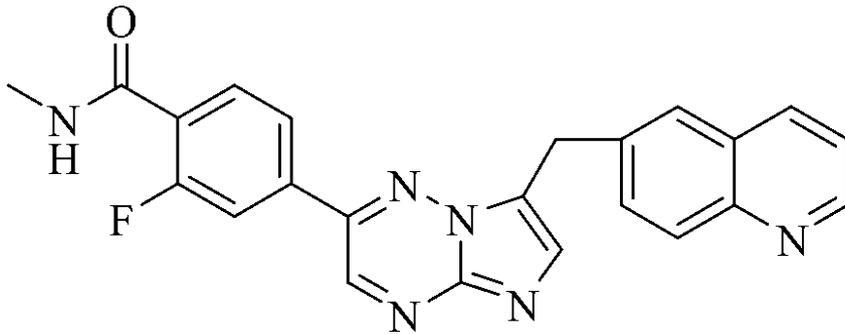
【請求項 7】

EGFR チロシンキナーゼ活性および / または MET チロシンキナーゼ活性媒介疾患、
特に癌を治療する方法であって、

(i) 式

40

【化 2】



10

を有する I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤
または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物、

(i i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤、
および任意選択で

(i i i i) 少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体
を含む、医薬的組み合わせを投与する工程を含む、方法。

【請求項 8】

前記 E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、セツキシマブである、請求項 7 に記載の方法

20

【請求項 9】

前記 E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、パニツムマブである、請求項 7 に記載の方法

【請求項 10】

前記 I N C 2 8 0 が、その二塩酸塩形態である、請求項 7、8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 I N C 2 8 0 が、二塩酸塩一水和物塩である、請求項 7、8 または 9 に記載の方法

【請求項 12】

(i) および (i i) が、同時に、個別に、または順次投与される、請求項 7 から 1 1
のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 13】

癌が、癌腫（例えば、膀胱、乳、子宮頸部、胆管細胞癌腫、結腸直腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺）；筋骨格肉腫（例えば、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫）；軟部組織肉腫（例えば、M F H / 線維肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫）；造血悪性疾患（例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人 T 細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病）；および他の新生物（例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫およびウィルムス腫瘍）である、請求項 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 14】

癌が、非小細胞肺癌（N S C L C）である、請求項 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

癌が、転移性非小細胞肺癌である、請求項 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

癌が、結腸直腸癌（C R C）である、請求項 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

癌が、転移性結腸直腸癌（m C R C）である、請求項 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 18】

癌が、頭頸部癌である、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

癌が、転移性頭部頸部癌である、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

癌が、頭頸部扁平上皮癌腫（HNSCC）である、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

癌が、腫瘍が MET 受容体の活性化を通して抗 EGF R 治療に対して耐性になった患者における mCRC である、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 22】

癌が、腫瘍が MET 受容体の活性化を通して抗 EGF R 治療に対して耐性になった患者における HNSCC である、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

開示の分野

本開示は、増殖性疾患の治療において共同で活性である、(i) MET 阻害剤または医薬的に許容されるその塩または水和物、および (ii) モノクローナル抗体である EGF R (ErbB-1) 阻害剤の組み合わせを含む医薬的組み合わせ (pharmaceutical combination)、例えば製品、対応する医薬的な製剤、使用、方法、プロセス、市販のパッケージならびに関連の実施形態に関する。

20

【背景技術】

【0002】

開示の背景

個々の分子標的に対して作用するように設計された薬物は、しばしば、癌または他の増殖性疾患などの原因（多重遺伝子疾患）として、1つを超える標的を有する疾患と闘うには適切でない。

【0003】

このような疾患と闘うために、1つのアプローチは、単独の多重標的薬物を使用することである。しかし、本明細書で、疾患の兆候に原因として関与した標的が、全て考慮された薬物により攻撃されることが必要とされる。他方では、多重標的薬物は、それらが疾患兆候に関与しない標的にも衝撃を与える可能性があるため、望ましくない副作用に至る可能性がある。

30

【0004】

異なるアプローチは、多重標的薬物として薬物の組み合わせを使用することである。最高の筋書きでは、これは、組み合わせ効率、例えば相乗効果に至る可能性があり、したがって、単独で使用される場合、単剤により引き起こされる副作用の減少を可能にさせる。

【0005】

場合により、このような薬物の構成要素（組み合わせ相手）は、組み合わせ効果を作り出す個別の標的に衝撃を与える可能性があり、したがって単化合物で、および/またはそれらの単独の効果を考慮するときに、それぞれ個々の細胞内で同じ経路または個別の経路で、または個別の組織中の個別の細胞のいずれかで、達成可能であるものの範囲を越えて組み合わせ効果を作り出す可能性がある。代わりに、1つの構成要素は、例えば、排出ポンプなどの阻害により、その標的に別の標的が到達する能力を変える可能性がある。さらに代わりに、組み合わせ相手は、同じ標的の個別の部位に結合しうる。標的のこれらの変異体は、組み合わせに有用であるかもしれないしそうではないかもしれない可能性のある相互作用の型を大いに増大することにより、適切な組み合わせについての検索を結合的に妨害する。

40

50

【0006】

しかし、このような薬物を使用した所望の協力、または相乗性さえ、多くの症例で観察されえなかった。対の数 ($r = 2$) の薬物の組み合わせは、試験される剤の数 n で式 $n! / (r! (n - r)!)$ により増加する (例えば、2000個の剤を試験することは、1, 999, 000個の特有の対の組み合わせをすでに生じるであろう) ので、高い効率を可能にする適切なスクリーニング法が必要である。

【0007】

さらに、任意の組み合わせが考慮される前に、疾患の兆候において原因としてまたは支援的な形で関与する経路、酵素、代謝状態などを同定する重大な要求がある。

【0008】

多くの場合に、所与の疾患が多重遺伝子のものであることはまったく知られてさえいない。

【0009】

したがって、適切な組み合わせおよび量についての検索は、干し草の中で針を見つけ出すことに対応するように適切に記載されうる。

【0010】

癌原遺伝子 $cMET$ (MET) は、チロシンキナーゼ活性を有し、胚発生および外傷治療に必須であるタンパク質、肝細胞成長因子受容体 ($HGFR$) をコードする。肝細胞成長因子 (HGF) 刺激により、 MET は、数種の生物学的応答を誘発し、侵襲的成長に至る。異常な MET 活性化は、腎臓、肝臓、胃、乳、および脳の癌を含めて種々の悪性腫瘍の型での腫瘍成長、新たな血管の形成 (血管新生) および転移を誘発する。多数の MET キナーゼ阻害剤、および代わりに HGF - 誘発 MET ($=HGFR$) 活性化の阻害剤が知られている。正常組織および癌などのヒト悪性腫瘍での $c-MET$ (または $c-MET$ シグナル伝達経路) の生物学的機能は、十分に実証された (Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292)。

【0011】

調節不全の $c-Met$ ($c-MET$) 経路が、腫瘍形成、成長、維持および進行で重要でしばしば原因となる (遺伝子変異の症例で) 役割を果たす (Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26)。 HGF および / または $c-Met$ は、ほとんどのヒト癌の重大な部分で過剰発現され、いっそう攻撃的な疾患、疾患進行、腫瘍転移および患者生存短縮などの乏しい臨床成績にしばしば関連する。さらに、高レベルの $HGF / c-Met$ タンパク質を有する患者は、化学療法および放射性療法にいっそう耐性である。異常な $HGF / c-Met$ 発現に加えて、 $c-Met$ 受容体は、遺伝子変異 (生殖細胞系および体細胞系の両方) および遺伝子増幅を通して癌患者でも活性化されうる。遺伝子増幅および変異は、患者らで報告された最も一般的な遺伝子変異であるが、受容体は、欠失、切断、遺伝子再構築によっても活性化されうる。

【0012】

$c-MET$ が関係づけられる種々の癌としては、限定されないが、癌腫 (例えば、膀胱、乳、子宮頸部 (cervical)、胆管細胞癌腫 (cholangiocarcinoma)、結腸直腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭 (nasopharyngeal)、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺); 筋骨格肉腫 (例えば、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫); 軟部組織肉腫 (例えば、 MFH / 線維肉腫 (fibrosarcoma)、平滑筋肉腫、カボジ肉腫); 造血悪性疾患 (例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病); および他の新生物 (例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫およびウィルムス腫瘍) が挙げられる (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26)。

【0013】

10

20

30

40

50

活性化された c - M E T 経路が、腫瘍形成および進行に寄与し、有効な癌介入として優れた標的でありうるという考えは、おびただしい前臨床試験によりさらに固められてきた (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6): 284-292)。例えば、研究では、t p r - m e t 融合遺伝子、c - m e t の過剰発現および活性化 c - m e t 変異 (集約的に M E T として本明細書で示された) は全て、種々のモデル細胞系統の発癌性形質転換を引き起こし、マウスでの腫瘍形成および転移を生じること示された。さらに重要には、重大な抗腫瘍 (しばしば、腫瘍退行) および抗転移活性は、H G F / c - M E T シグナル伝達を特異的に損なうおよび / または遮断する剤でインビトロおよびインビボで示された。それらの剤としては、抗 H G F

10

【 0 0 1 4 】

癌で樹立された役割に加えて、異常な H G F / M E T シグナル伝達は、アテローム性動脈硬化、肺線維症、腎線維症および再生、肝臓疾患、アレルギー性障害、炎症性および自己免疫性障害、脳血管疾患、心臓血管疾患、臓器移植に関連した状態にも関係づけられる (Ma, H. et al., Atherosclerosis. 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. et al., Lab. Invest. 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-Flores, A.A. et al., Rev. Gastroenterol. Mex. 2004, 69(4)243-250; Morishita, R. et al., Curr. Gene Ther. 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. et al., Endocr. J. 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. et al., Kidney Int. 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. et al., Int. Rev. Cytol. 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18(4)345-348; Koch, A.E. et al., Arthritis Rheum. 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. et al., Circ. Res. 2005, 96(8)823-830; Eguchi, S. et al., Clin. Transplant. 1999, 13(6)536-544)。

20

【 0 0 1 5 】

上皮成長因子受容体 (E G F R、a k a E r b B - 1 ; ヒトにおける H E R 1) は、上皮成長因子ファミリーのリガンドについての受容体である。数種の癌の型は、肺癌、肛門癌、多形神経膠芽腫および主に多くの他の上皮癌などの E G F R 過剰活性または過剰発現に依存することが知られている。

30

【 0 0 1 6 】

癌は、しばしば、例えば、点変異、遺伝子増幅または染色体転座による受容体チロシンキナーゼ (R T K) の遺伝子変異に依存し、それはこれらの R T K の制御されていない活性に至り、したがって発癌性になる。癌細胞の細胞増殖は、これらの異常な R T K の活性による。

【 0 0 1 7 】

得られた増殖性疾患を治療する場合、しばしば、関与した発癌遺伝子 R T K の阻害剤が使用される。しかし、しばしば特定の治療の回数後、使用される薬物に対する耐性が観察される。耐性の 1 つの機構には、治療剤の結合または活性を損なう標的 R T K が関与しうる。別の機構は、主要キナーゼが阻害される場合、癌成長を駆動し続ける代替キナーゼの代償的活性化である。両方の機構の型を網羅する十分に特徴づけられる例は、活性化する E G F R 変異を担持する非小細胞癌 (N S C L C) で上皮成長因子受容体 (E G F R) ゲフィチニブおよびエルロチニブに対する獲得耐性である (Lynch, T. J., et al., N Engl J Med, 350: 2129-2139, 2004; または Paez, J. G., et al., Science, 304: 1497-1500, 2004 を参照されたい)。例えば、M E T 活性化は、M E T 増幅を補償してもよいなどの、H E R 3 などのシグナル分子の下方活性化により E G F R 活性 (阻害による) の喪失を補償しうる、またはそのリガンド肝細胞成長因子は、M E T を活性化しうる (Engelman

40

50

, J. A., et al., Science, 316: 1039-1043, 2007; Yano, S., et al., Cancer Res, 68 : 9479-9487, 2008;およびTurke, A. B., et al., Cancer Cell, 17: 77-88, 2010を参照されたい)。MET - 依存性癌細胞系統（その増殖は、METの活性による）が、リガンド - 誘発EGFR活性化によりMET阻害剤からレスキューされうることも知られている（Bachleitner-Hofmann, T., et al., Mol Cancer Ther, 7: 3499-3508, 2008を参照されたい）。

【0018】

国際公開第2013/149581号パンフレットでは、種々のEGFR阻害剤との種々のcMET阻害剤の組み合わせが開示されている。それは、増殖性疾患の治療において共同で活性である、それぞれ(i)MET阻害剤および(ii)EGFR阻害剤、または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物の組み合わせ、またはそのプロドラッグを含む医薬的製品 (pharmaceutical product)、対応する医薬的製剤、使用、方法、プロセス、市販パッケージおよび関連の実施形態に関する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0019】

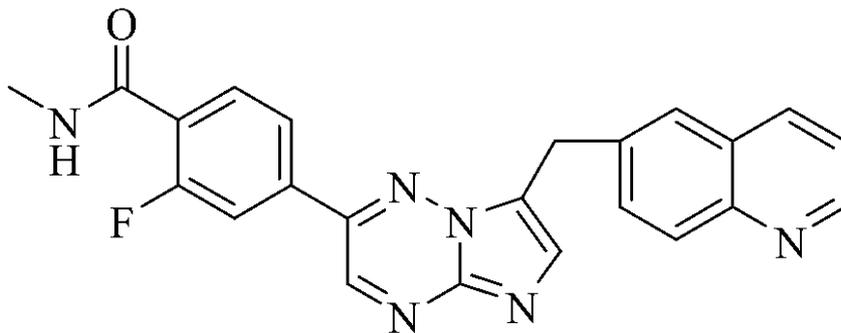
開示の要旨

本開示は、(i)式

【0020】

【化1】

20



30

を有するINC280であるMETチロシンキナーゼ阻害剤
または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物、

(ii)モノクローナル抗体であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤
を含む、医薬的組み合わせに関する。

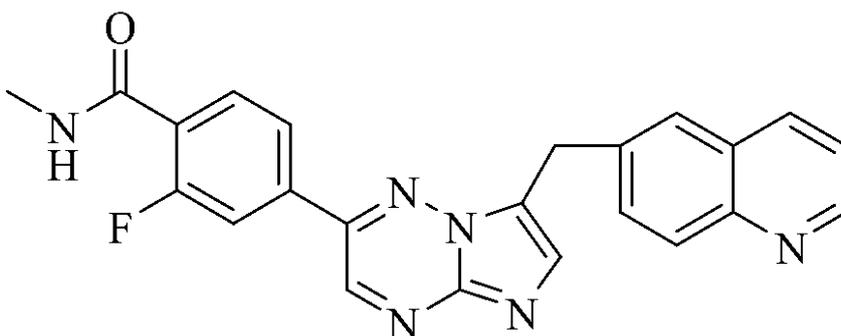
【0021】

本開示は、(i)式

【0022】

【化2】

40



を有するINC280であるMETチロシンキナーゼ阻害剤
または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物、

50

(i i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤、および
 (i i i i) 少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体
 を含む医薬的組み合わせにも関する。

【 0 0 2 3 】

本組み合わせの一実施形態では、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤がセツキシマブである。

【 0 0 2 4 】

本組み合わせの別の実施形態では、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤がパニツムマブである。

【 0 0 2 5 】

本組み合わせの一実施形態では、I N C 2 8 0 は、その二塩酸塩の形態である。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、I N C 2 8 0 は、その二塩酸塩一水和物塩の形態である。

【 0 0 2 7 】

本組み合わせの一実施形態では、M E T チロシンキナーゼ阻害剤および E G F R チロシンキナーゼ阻害剤は、同時に、個別にまたは順次 (sequentially) 投与される。

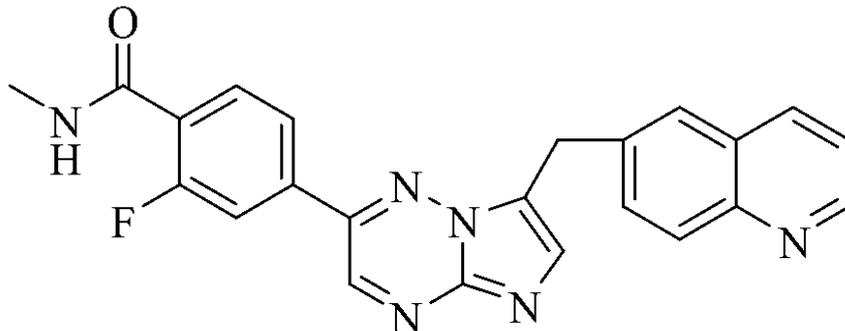
【 0 0 2 8 】

本開示は、E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療する方法であって、

(i) 式

【 0 0 2 9 】

【 化 3 】



を有する I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤
 または医薬的に許容されるその塩もしくは水和物、

(i i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤、および
 (i i i i) 任意選択で、少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体
 を含む医薬的組み合わせを投与する工程を含む、方法にも関する。

【 0 0 3 0 】

本方法の一実施形態では、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤がセツキシマブである。

【 0 0 3 1 】

本方法の別の実施形態では、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、パニツムマブである。

【 0 0 3 2 】

本方法の一実施形態では、I N C 2 8 0 がその二塩酸塩形態である。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、I N C 2 8 0 が二塩酸一水和物塩の形態である。

【 0 0 3 4 】

本方法の一実施形態では、M E T チロシンキナーゼ阻害剤および E G F R チロシンキナーゼ阻害剤は、同時に、個別にまたは順次投与される。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

本方法の一実施形態では、癌が、癌腫（例えば、膀胱、乳、子宮頸部、胆管細胞癌腫、結腸直腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺）；筋骨格肉腫（例えば、骨肉腫、骨膜肉腫、横紋筋肉腫）；軟部組織肉腫（例えば、MFH / 線維肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫）；造血悪性疾患（例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病）；および他の新生物（例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫およびウィルムス腫瘍）からなる群から選択される。

【0036】

本方法の一実施形態では、癌が非小細胞肺癌（NSCLC）である。

【0037】

本方法の別の実施形態では、癌が転移性非小細胞肺癌である。

【0038】

本方法の別の実施形態では、癌が結腸直腸癌（CRC）である。

【0039】

本方法の別の実施形態では、癌が転移性結腸直腸癌（mCRC）である。

【0040】

本方法の別の実施形態では、癌が頭頸部癌である。

【0041】

本方法の別の実施形態では、癌が転移性頭頸部癌である。

【0042】

本方法のさらに別の実施形態では、癌が頭頸部扁平上皮癌腫（HNSCC）である。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】図1は、HGFが、HNSCC癌細胞系統でのセツキシマブの抗増殖効果をレスキューした（支援した（rescue））ことを示す。

【図2】図2は、セツキシマブおよびINC280が、HNSCC癌細胞系統で、HGFの存在下で相乗的であったことを示す。

【図3】図3は、HGFが、CRC癌細胞系統でのセツキシマブの抗増殖効果をレスキューしたことを示す。

【図4】図4は、セツキシマブおよびINC280が、CRC癌細胞系統で、HGFの存在下で相乗的であったことを示す。

【図5】図5は、試験のフェーズIb用量増大パートが、成人c-MET陽性およびK/NRAS WT mCRCおよびc-MET陽性HNSCC患者で行われる方法を示す。

【図6】図6は、HGFが、HNSCC癌細胞系統でのパニツムマブの抗増殖効果をレスキューしたことを示す。

【図7】図7は、HGFが、CRC癌細胞系統でのパニツムマブの抗増殖効果をレスキューしたことを示す。

【図8】図8は、パニツムマブおよびINC280が、種々の癌細胞系統でのHGFの存在下で相乗的であったことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0044】

開示の詳細な説明

第一の実施形態による本開示は、(i) INC280であるMET阻害剤または医薬的に許容される塩および(ii)モノクローナル抗体であるEGFR阻害剤（例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ）および少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む、医薬的組み合わせ（例えば、組み合わせ製品（combination product））に関する。

【0045】

本開示は、(i) INC280であるMET阻害剤または医薬的に許容される塩および(ii)モノクローナル抗体であるEGFR阻害剤（例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ）を含む医薬的組み合わせ（例えば、組み合わせ製品）にも関する。

10

20

30

40

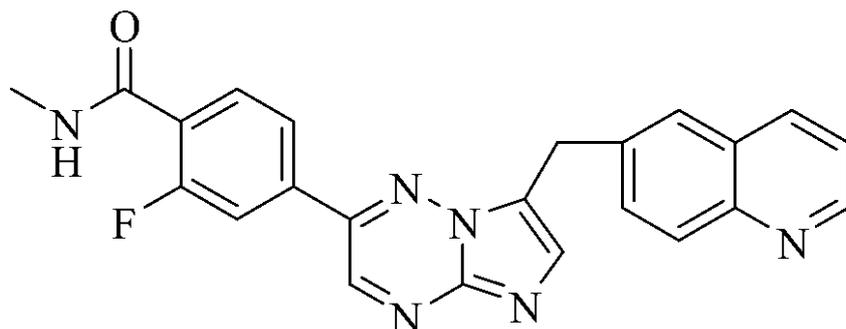
50

【 0 0 4 6 】

I N C 2 8 0 の化合物名は、式

【 0 0 4 7 】

【 化 4 】



10

を有する 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドである。I N C 2 8 0 は、国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 4 1 5 7 号パンフレット、実施例 7 に開示されている。I N C 2 8 0 の塩形態の非限定的な例は、二塩酸形態およびジベンゼンスルホン酸塩である。特に、I N C 2 8 0 は、二塩酸一水和物塩 (米国特許第 8 , 4 2 0 , 6 4 5 号明細書にも記載される) の形態でありうる。I N C 2 8 0 は、カプマチニブ (capmatinib) であるその I N N によっても知られている。

20

【 0 0 4 8 】

本開示のさらなる実施形態は、組み合わせ相手 (i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ) および (i i) I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤または医薬的に許容されるその塩、および任意選択で少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体材料を含む、E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌に対して共同して治療的に有効である量を含む組み合わせ (例えば、組み合わせ製品) を提供する。

【 0 0 4 9 】

さらなる実施形態は、E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療するための発明性の組み合わせ (例えば、組み合わせ製品) の使用に関する。

30

【 0 0 5 0 】

さらなる実施形態は、E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療するための薬品または医薬的製品の製造のための、(i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ) および (i i) I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤または医薬的に許容されるその塩の組み合わせの使用に関する。

【 0 0 5 1 】

E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療する上で使用するための (i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ) および (i i) I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤、または医薬的に許容されるその塩を含む組み合わせも提供される。

40

【 0 0 5 2 】

さらなる実施形態は、(i) モノクローナル抗体である E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ) および (i i) I N C 2 8 0 である M E T チロシンキナーゼ阻害剤または医薬的に許容されるその塩の組み合わせで、E G F R チロシンキナーゼ活性および / または M E T チロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療する方法に関する。

50

【0053】

さらなる実施形態は、EGFRチロシンキナーゼ活性および/またはMETチロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌の治療のための方法であって、上記方法は、温血動物、特にヒトなどのそれを必要とする対象に、(i)モノクローナル抗体であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ)および(ii)INC280であるMETチロシンキナーゼ阻害剤または医薬的に許容されるその塩を含む、有効量の組み合わせ、または組み合わせ製品を投与する工程を含む方法に関する。

【0054】

また本開示のさらなる実施形態は、特に、EGFRチロシンキナーゼ活性および/またはMETチロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌の治療で、同時の、個別のまたは順次のその使用のための(特に、共同で活性であるための)、特にEGFRチロシンキナーゼ活性および/またはMETチロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌の治療で使用するための指示と一緒に、本明細書に記載される本開示による組み合わせ製品を含む、医薬的製品または市販パッケージに関する。

10

【0055】

本開示のさらなる実施形態は、本開示による組み合わせ(例えば、組み合わせ製品)の調製のための、(i)モノクローナル抗体であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ)および(ii)INC280であるMETチロシンキナーゼ阻害剤、または医薬的に許容されるその塩の使用に関する。

【0056】

以下の定義は、この前後に記載される実施形態で、1つ、1つより多くのまたは全ての一般特性または発現を置換するために使用されうるいっそう特定の実施形態の一般特性または発現を示し、したがってさらに特定の実施形態に至る。

20

【0057】

モノクローナル抗体であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の非限定的な例としては、セツキシマブおよびパニツムマブが挙げられる。

【0058】

セツキシマブ(商品名:アービタックス(Erbix))は、転移性結腸直腸癌、転移性非小細胞肺癌および頭頸部癌の治療のために使用される上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤である。セツキシマブは、製薬会社Bristol-Myers Squibb and Eli Lilly and Companyにより米国で、および製薬会社Merck KGaAにより欧州で、製造および配送される、静脈内注入により付与されるキメラ(マウス/ヒト)モノクローナル抗体である。

30

【0059】

パニツムマブ(ABX-EGFとして公式的に知られている)は、上皮成長因子受容体(ヒトにおけるEGF受容体、EGFR、ErbB-1およびHER1としても知られている)に特異的な十分なヒトモノクローナル抗体である。パニツムマブは、Amgenにより製造され、Vectibixとして市販されている。

【0060】

治療される癌は、癌腫(例えば、膀胱、乳、子宮頸部、胆管細胞癌腫、結腸直腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺);筋骨格肉腫(例えば、骨肉腫、骨膜肉腫、横紋筋肉腫);軟部組織肉腫(例えば、MFH/線維肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫);造血悪性疾患(例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病);および他の新生物(例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫およびウィルムス腫瘍)からなる群から選択されうる。

40

【0061】

癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)でありうる。

【0062】

癌は、転移性非小細胞肺癌でありうる。

50

【 0 0 6 3 】

癌は、結腸直腸癌（C R C）でありうる。

【 0 0 6 4 】

癌は、転移性結腸直腸癌（m C R C）でありうる。

【 0 0 6 5 】

癌は、頭頸部癌でありうる。

【 0 0 6 6 】

癌は、転移性頭頸部癌でありうる。

【 0 0 6 7 】

癌は、頭頸部扁平上皮癌腫（H N S C C）でありうる。

10

【 0 0 6 8 】

本開示の組み合わせは、特に、その腫瘍が、M E T受容体の活性化を通して抗E G F R治療に対して耐性になった適切なm C R CおよびH N S C C患者でありうる。

【 0 0 6 9 】

本開示により有用な化合物は、中間体または最終化合物で生じる原子の全てのアイソトープも含みうる。アイソトープとしては、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子のものが挙げられる。本開示の化合物に組み込むことができるアイソトープの例は、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素のアイソトープが挙げられる。本開示の種々のアイソトープで標識した化合物、例えば ^3H 、 ^{13}C 、および ^{14}C などの放射性アイソトープが組み込まれるものが組み込まれる。このようなアイソトープで標識された化合物は、代謝試験（好ましくは、 ^{14}C を用いて）、反応動態試験（例えば、 ^2H または ^3H を用いて）、検出または画像技術[例えば、薬物または基質組織分布アッセイを含めた、ポジトロン放出断層撮影法（P E T）または単光子放射型コンピュータ断層撮影法（S P E C T）]、または患者の放射性活性治療で有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、P E TまたはS P E C T試験について特に好ましい可能性がある。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などの重いアイソトープでの置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または投与量要件の減少から生じる特定の治療利点を与うる。本開示のアイソトープで標識された化合物は、スキームでまたは実施例で開示される手順および、容易に利用可能なアイソトープで標識された試薬を非アイソトープで標識された試薬に置換することにより下に記載される調製を行うことにより一般に調製することができる。

20

30

【 0 0 7 0 】

さらに、より重いアイソトープ、特に重水素（すなわち、 ^2H またはD）での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または投与量要件の減少または治療指数での改善から生じる特定の治療利点を与うる。この場面での重水素は、式（I）の化合物の置換基とみなされることが理解される。このようなより重いアイソトープ、特に重水素の濃度は、アイソトープ富化因子により定義されうる。本明細書で使用される場合、用語「アイソトープ富化因子」は、特定のアイソトープのアイソトープ存在比と天然存在度の間の比を意味する。本開示の化合物の置換基は、重水素を示す場合、このような化合物は、少なくとも3500（各指定重水素原子で52.5%重水素組み込み）、少なくとも4000（60%重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%重水素組み込み）、少なくとも5000（75%重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%重水素組み込み）、少なくとも6000（90%重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%重水素組み込み）、少なくとも6600（99%重水素組み込み）または少なくとも6633.3（99.5%重水素組み込み）の各指定重水素原子についてアイソトープ富化因子を有する。本開示の化合物で、特定のアイソトープとして特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定なアイソトープを表すことが意味される。特に明記しない限り、位置が、「H」または「水素」として特に指定される場合、その位置は、その天然存在度アイソトープ

40

50

組成物で水素を有することが理解される。したがって、本開示の化合物で、重水素（D）として特異的に指定される任意の原子は、例えば、上に示される範囲で、重水素を表すことが意図される。

【0071】

本開示による組み合わせ製品の一部を形成する、アイソトープで標識されたMETおよび/またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤化合物は、当業者に知られる従来の技術により、または先に使用された非標識試薬の代わりに適切なアイソトープで標識された試薬を使用して、付随の実施例および調製で記述されるものと類似のプロセスにより一般に調製されうる。

【0072】

本開示実施形態は、本明細書に記載される開示による有用な化合物の医薬的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、存在する酸または塩基部分をもつ塩形態に変換することにより修飾される開示化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例としては、限定されないが、鉱酸またはアミンなどの塩基残渣の有機酸塩；アルカリまたはカルボン酸などの酸残渣の有機塩等が挙げられる。本開示の医薬的に許容される塩としては、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が挙げられる。本開示の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基または酸部分を含有する親化合物から合成されうる。一般に、このような塩は、水中または有機溶媒中、またはその2つの混合物中の、化学両論的量の適切な塩基または酸とこれらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製されうる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性溶媒が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見られ、その各々は、その全体を参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0073】

INC280の好ましい塩は、塩酸塩、特に二塩酸塩形態である。

【0074】

本明細書において、語句「医薬的に許容される」は、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症なしに、妥当な利益/リスク比で釣り合った、確実な医療上の判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織に接触して使用するために適している、それらの化合物、物質、組成物および/または剤形を指すために使用される。

30

【0075】

本開示による有用な化合物（=それぞれ、本開示による組み合わせ、特に組み合わせ製品に含まれるか、または任意選択で、さらに、下に定義される別の補助剤、すなわち、全て活性成分も含めて、本開示により使用される）、ならびにそれらの医薬的に許容される塩は、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物、例えば水和物としても存在しうる。これら全ての変異体、ならびにその任意の単独のもの、または2つ以上から全て未満のそのような変異体の組み合わせは、本発明の組み合わせ製品に含まれる化合物、例えば、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤および/またはMETチロシンキナーゼ阻害剤が明記される場合、本明細書に包含され、読み取られる。

40

【0076】

上記および下記の第一の実施形態による本開示は、上記組み合わせ相手および少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む、医薬的組み合わせ、特に、医薬的組み合わせ製品に関する。

【0077】

「組み合わせ（combination）」は、組み合わせ使用のための指示と共に、またはなしに個別の相手の製剤を、または組み合わせ製品を指す。このように、組み合わせ相手は、互いに独立に販売もされ、それらの組み合わせ使用のための指示のみが、パッケージ備品、例えばリーフレットなど、または例えば、特に、下で定義される通りに共同で活性であ

50

るために、同時または順次の使用のための医師および医療従事者に提供される他の情報（例えば、口頭による通報、書面による通報など）で提供される場合、完全に個別の医薬的剤形（pharmaceutical dosage form）または医薬的組成物でありうる。

【0078】

「組み合わせ製品」は、1つの単位剤形での固定された組み合わせ、またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤およびMETチロシンキナーゼ阻害剤（および任意選択で、さらにさらなる組み合わせ相手（例えば、下で説明され、「補助剤」とも称される他の薬物））が、時間間隔内に独立に、同時に、または個別に投与されうる場合、特に、これらの時間間隔は、組み合わせ相手が、共同（＝結合）、例えば、相乗効果を示すことを可能にする組み合わせ投与のためのパーツのキットのいずれかを含む。本明細書で利用される場合、用語「同時投与」または「組み合わせ投与」などは、それを必要とする単独対象（例えば、患者）に対して選択された組み合わせ相手の投与を包含することが意図され、剤が、同じ投与経路によりおよび/または同時に必ずしも投与されない治療レジメンを含むことが意図される。したがって本明細書で使用される場合、用語「組み合わせ製品」は、1つより多い活性成分の混合または組み合わせから生じる医薬的製品を意味し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせ（組み合わせてもよい）の両方が挙げられる。

10

【0079】

用語「固定された組み合わせ（fixed combination）」は、活性成分、例えばEGFRチロシンキナーゼ阻害剤およびMETチロシンキナーゼ阻害剤が、両方とも単一実体または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。他の用語では、活性成分は、1剤形で、例えば1錠剤で、または1カプセル剤で存在する。

20

【0080】

用語「固定されていない組み合わせ（non-fixed combination）」は、活性成分が、両方とも個別の実体として同時に、共にまたは順次、特定の時間制限なしに、患者に投与され、このような投与が、患者の体で治療上有効なレベルの2つの化合物を提供することを意味する。後者は、カクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも適用される。したがって用語「固定されていない組み合わせ」は、本明細書で定義される通りの組み合わせ相手（i）EGFRチロシンキナーゼ阻害剤および（ii）METチロシンキナーゼ阻害剤（さらに存在する場合、さらなる1つまたは複数の補助剤）は、互いに独立に、または際立った量の組み合わせ相手との様々な固定された組み合わせの使用により、すなわち、同時にまたは様々な時点で投与されうるが、ここで組み合わせ相手が、互いに独立に販売もされる全体的に個別の医薬的剤形または医薬的製剤としても使用されうる、それらの組み合わせた使用の可能性の指示（複数可）のみは、パッケージ備品、例えばリーフレットなどで、または例えば、医師および医療従事者に提供される他の情報で、提供される意味で特に「パーツのキット」をこのように定義する。その後、独立の製剤またはパーツのキットのパーツは、例えば、同時にまたは経時的にずらして投与されうる、すなわちパーツのキットの任意のパートについて異なる時点で、および等しいまたは異なる時間間隔で投与されうる。非常に好ましくは、パーツの組み合わせた使用での治療疾患での効果は、組み合わせ相手（i）および（ii）のいずれか1つのみの使用により得られるであろう効果より大きい、したがって共同で活性であるように、時間間隔は選択される。組み合わせ調製物で投与されるべき組み合わせ相手（ii）に対する組み合わせ相手（i）の総量の比は、例えば、治療されるべき患者亜母集団の必要、または様々な必要性が、患者の年齢、性別、体重などによる可能性がある単独患者の必要に対処するために、変動されうる。

30

40

【0081】

本開示は、EGFRチロシンキナーゼ活性および/またはMETチロシンキナーゼ活性介在疾患、特に癌を治療する方法での併用のための（i）INC280であるMET阻害剤または医薬的に許容されるその塩および（ii）モノクローナル抗体であるEGFR阻害剤にも関する。

50

【0082】

任意の実施形態での組み合わせ相手 (i) および (ii) は、好ましくは製剤化されるか、または共同で (予防的にまたは特に治療的に) 活性であるように使用される。これは、特に、少なくとも1つの有益効果があることを意味し、例えば、組み合わせ相手 (i) および (ii) の相互増強の効果、特に相乗作用、例えば、相加効果を超える効果、追加の有利な効果 (例えば、単化合物のいずれでも見いだされないさらなる治療効果)、少ない副作用、組み合わせ相手 (i) および (ii) の一方または両方の非効果的な投与量での組み合わせ治療効果、および非常に好ましくは組み合わせ相手 (i) および (ii) の明瞭な相乗作用があることを意味する。例えば、用語「共同で (治療的に) 活性化」は、それらが、好ましくは、温血動物、特にヒトで、治療され、なお (好ましくは相乗的) 相互作用 (共同治療効果) を示すような時間間隔で、化合物を、個別にまたは順次与えることを意味しうる (経時的にずらした形、特に順序特異的な形で)。共同治療効果は、中でも、血中濃度に続いて決定でき、両方の化合物が、少なくとも特定の時間間隔の間に治療されるヒトの血液中に存在するが、これは、それらの化合物が同時に血液中に存在しないが、化合物が共同で活性である場合を除外しないことを示す。

10

【0083】

このようにして、本開示は、組み合わせ調製物または医薬的に固定された組み合わせなどの、同時の、個別のまたは順次の使用のための組み合わせ製品、またはこのような調製物および組み合わせの組み合わせに関係する。

20

【0084】

本開示の組み合わせ療法では、本開示により有用な化合物は、同じまたは異なる製造業者らにより製造および/または製剤化されうる。さらに、組み合わせ相手は、(i) 医師らに組み合わせ製品を売り出す前に (例えば、本開示の化合物および他の治療剤を含むキットの場合に) ; (ii) 投与の直前に医師ら自身により (または医師の指示の下に) ; (iii) 患者ら自身で、例えば本開示の化合物および他の治療剤の順次投与の間に組み合わせ療法に集められうる。

【0085】

特定の実施形態では、上記方法のいずれかが、さらに1つまたは複数の他の (例えば、第三の) 補助剤、特に、化学療法剤を投与する工程を含む。

【0086】

したがって、本開示は、さらなる実施形態で、治療上有効な量の (i) モノクローナル抗体であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤および (ii) INCB280であるMETチロシンキナーゼ阻害剤または医薬的に許容されるその塩、ならびに少なくとも1つの第三の治療上活性化剤 (補助剤)、例えば別の化合物 (i) および/または (ii) または異なる補助剤を含む、組み合わせ製品、特に医薬的組成物に関する。追加の補助剤は、好ましくは抗癌剤; 抗炎症剤からなる群から選択される。

30

【0087】

この場合でも、本開示による対応する製品を形成する組み合わせ相手は、固定された医薬的組成物を形成するために混合されうるか、またはそれらは、個別にまたは対で (すなわち、他の薬物物質の前に、と同時に、または後に) 投与されうる。

40

【0088】

本開示による組み合わせ製品は、他に、またはそれに加えて、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的介入またはこれらの組み合わせと組み合わせて癌療法として特に投与されうる。長期療法は、上述の通り、他の治療戦略の場面でアジュバント療法である場合と同様に等しく可能である。他の可能性のある治療は、例えばリスクのある患者での腫瘍退行後の患者の状態を維持する治療、または化学防御療法でさえである。

【0089】

補助剤として可能性のある抗癌剤 (例えば、化学療法について) としては、限定されないが、アロマターゼ阻害剤; 抗エストロゲン剤; トポイソメラーゼI阻害剤; トポイソメラーゼII阻害剤; 微小管活性化化合物; アルキル化化合物; ヒストンデアセチラーゼ阻害

50

剤；細胞分化プロセスを誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする／減少させる化合物；抗血管新生化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答修飾因子；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；造血悪性疾患（hematologic malignancies）の治療で使用される化合物；Flt-3の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物；Hsp90阻害剤；キネシン紡錘タンパク質阻害剤；MEK阻害剤；ロイコボリン；EDG結合剤；抗白血病化合物；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤；血管新生抑制ステロイド；副腎皮質ステロイド；他の化学療法化合物（下に定義されるとおりの）；光感受性化合物が挙げられる。

10

【0090】

さらに、代わりにまたは加えて、本開示による組み合わせ製品は、手術、電離放射線、光力学療法、インプラントを含めた他の腫瘍治療アプローチとの、例えば、副腎皮質ステロイド、ホルモンとの組み合わせで使用されうるか、それらは、放射線増感剤として使用されうる。

【0091】

本明細書で使用される場合、用語「アロマターゼ阻害剤」は、エストロゲン生成物を阻害する化合物、すなわち、それぞれ、基質アンドロステジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールへの変換に関する。その用語は、限定されないが、ステロイド、特にアタメスタン（atamestane）、エキセメスタンおよびホルメスタン、および特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド（rogletimide）、ピリドグルテチミド（pyridoglutethimide）、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールが挙げられる。

20

【0092】

本明細書で使用される場合、用語「抗エストロゲン」は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果を拮抗する化合物に関する。その用語は、限定されないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンが挙げられる。

30

【0093】

本明細書で使用される場合、用語「抗アンドロゲン」は、アンドロゲンホルモンの生物学的効果を阻害する能力がある任意の物質に関し、限定されないが、例えば、米国特許第4,636,505号明細書で開示される通りに製剤化されうるピカルタミド（CASODEX）が挙げられる。

【0094】

本明細書で使用される場合、用語「ゴナドレリンアゴニスト」としては、限定されないが、アバレリックス、ゴセリンおよび酢酸ゴセリンが挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「トポイソメラーゼI阻害剤」としては、限定されないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシン（camptothecin）およびそのアナログ、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合PNU-166148（国際公開第99/17804号パンフレット中の化合物A1）が挙げられる。

40

【0095】

本明細書で使用される場合、用語「トポイソメラーゼII阻害剤」としては、限定されないが、ドキシソルピシン（リボソーム製剤、例えば、CAELYXを含めて）、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシンなどのアントラサイクリン、アントラキノンであるミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシシン（podophyllotoxine）であるエトポシドおよびテニポシドが挙げられる。

【0096】

用語「微小管活性化化合物」は、微小管安定化、微小管不安定化化合物およびマイクロチ

50

ユーブリン重合阻害剤に関し、限定されないが、タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル、ピンカルカロイド、例えばピンプラスチン、特に硫酸ピンプラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビン、ディスコデルモリド、コルヒチン (cochicine) およびエポチロンならびにその誘導体、例えばエポチロン B もしくは D またはその誘導体が挙げられる。

【0097】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル化化合物」としては、限定されないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア (BCNU またはギリアデル (Gliadel)) が挙げられる。

【0098】

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC 阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖活性を保有する化合物に関する。これには、国際公開第 02/22577 号パンフレットで開示されている化合物、特に N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] エチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドおよび医薬的に許容されるその塩が挙げられる。それは、さらに特にスペロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) が挙げられる。酪酸ナトリウムおよびスペロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) などのヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤の活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして知られる酵素の活性を阻害する。特異的 HDAC 阻害剤としては、MS 275、SAHA、FK 228 (以前には FR 901228)、トリコスタチン A および米国特許 6,552,065 号明細書で開示されている化合物、特に N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドまたは医薬的に許容されるその塩 および N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) { 2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、または医薬的に許容されるその塩、特に乳酸塩が挙げられる。

【0099】

用語「抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤」としては、限定されないが、5 - フルオロウラシルまたは 5 - FU、カペシタビン、ゲムシタビン、5 - アザシチジンおよびデシタビンなどの DNA 脱メチル化化合物、メトトレキセートおよびエダトレキセート、ならびにペメトレキセドなどの葉酸アンタゴニストが挙げられる。

【0100】

本明細書で使用される場合、用語「プラチン化合物」としては、限定されないが、カルボプラチン、cis - プラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンが挙げられる。

【0101】

本明細書で使用される場合、用語「タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする / 減少させる化合物」または「タンパク質または脂質ホスファターゼ活性」または「さらなる抗血管新生化合物」としては、限定されないが、c - M e t チロシンキナーゼおよび / またはセリンおよび / またはチロシンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、

a) PDGFR の活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物などの血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、特に PDGF 受容体を阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU 101、SU 6668 および GFB - 111 ;

b) IGF - IR の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物などのインスリン様成長因子受容体 I (IGF - IR) の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、特に国際公開第 02/092599 号パンフレットに開示されている化合物などの IGF - I 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、または IGF - I 受容体の細胞

10

20

30

40

50

外ドメインを標的とする抗体またはその成長因子；

c) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、またはエフリンキナーゼファミリー阻害剤；

d) Ax1受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物；

e) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物；

f) Kit / SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、例えばイマチニブ；

g) c - Kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物などのC - kit受容体チロシンキナーゼ - (PDGFRファミリーの一部)の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、特にc - Kit受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) c - Ablファミリーのメンバーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、それらの遺伝子融合製品(例えば、BCR - Ablキナーゼ)および変異体、例えばc - Ablファミリーメンバーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物およびそれらの遺伝子融合製品、例えばN - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ(AMN107)；PD180970；AG957；NSC680410；Parkedavisから得られるPD173955；またはダサチニブ(BMS - 354825)

i) タンパク質キナーゼC(PKC)のメンバーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物ならびにRafファミリーのセリン/トレオニンキナーゼ、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/AktおよびRas/MAPKファミリーメンバーのメンバー、および/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーであり、特に米国特許第5,093,330号明細書で開示されるそれらのスタウロsporin誘導体、例えばミドスタウリン；さらなる化合物の例としては、例えば、UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、Bryostatatin1、Perifosine；Ilmofosine；RO318220およびRO320432；GO6976；Isis3521；LY333531/LY379196；国際公開第00/09495号パンフレットで開示されているものなどのイソキノリン化合物；FTI；PD184352またはQAN697(P13K阻害剤)またはAT7519(CDK阻害剤)が挙げられる；

j) タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物などのタンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物としては、メシル酸イマチニブ(グリベック(GLEEVEC))またはチロホスチンが挙げられる。チロホスチンは、好ましくは低分子量(Mr < 1500)化合物、または医薬的に許容されるその塩、特にベンジリデンマロニトリルクラスまたはS - アリールベンゼンマロニトリル(S-arylbenzenemalonirile)または2基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、さらに特にチロホスチンA23/RG-50810；AG99；チロホスチンAG213；チロホスチンAG1748；チロホスチンAG490；チロホスチンB44；チロホスチンB44(+)エナンチオマー；チロホスチンAG555；AG494；チロホスチンAG556、AG957およびアダホスチン(4 - { [(2,5 - ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ} - 安息香酸アダマンチルエステル；NSC680410、アダホスチン)からなる群から選択される任意の化合物である；

k) 受容体チロシンキナーゼの上皮成長因子ファミリーの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物(ホモまたはヘテロ二量体としてEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)およびそれらの変異体、例えば上皮成長因子受容体ファミリーの活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物は、特にEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば、EGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErb

10

20

30

40

50

B 4 を阻害するまたは EGF または EGF 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、特に国際公開第 97/02266 号パンフレットで全般的にかつ特定に開示される化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば実施例 39 の化合物であり、または欧州特許第 0564409 号明細書、国際公開第 99/03854 号パンフレット、欧州特許第 0520722 号明細書、欧州特許第 0566226 号明細書、欧州特許第 0787722 号明細書、欧州特許第 0837063 号明細書、米国特許第 5,747,498 号明細書、国際公開第 98/10767 号パンフレット、国際公開第 97/30034 号パンフレット、国際公開第 97/49688 号パンフレット、国際公開第 97/38983 号パンフレットおよび特に国際公開第 96/30347 号パンフレット（例えば CP358774 として知られる化合物）、国際公開第 96/33980 号パンフレット（例えば、化合物 ZD1839）および国際公開第 95/03283 号パンフレット（例えば、化合物 ZM105180）で開示されるもの；例えばトラスツズマブ（Herceptin（商標））、セツキシマブ（Erbix（商標））、イレッサ（Iressa）、タルセバ（Tarceva）、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 または E7.6.3、および国際公開第 03/013541 号パンフレットに開示される 7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体；および

10

l) 例えば c-Met の活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物などの c-Met 受容体の活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物、特に c-Met 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、または c-Met の細胞外ドメインを標的とするまたは HGF に結合する抗体；

20

m) Ron 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物が挙げられる。

【0102】

さらなる抗血管新生化合物としては、それらの活性についての別の機構を有し、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に未関連の化合物、例えばサリドマイド（THALOMID）および TNF-470 が挙げられる。

【0103】

用語「タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物」としては、限定されないが、ホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2A または CDC25 の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体が挙げられる。用語「細胞分化プロセスを含む化合物」としては、限定されないが、例えば、レチノイン酸、 α -、 β -もしくは γ -トコフェロールまたは α -、 β -もしくは γ -トコトリエノールが挙げられる。

30

【0104】

本明細書で使用される場合、用語「シクロオキシゲナーゼ阻害剤」としては、限定されないが、例えば、セレコキシブ（CELEBREX）、ロフェコキシブ（VIOXX）、エトリコキシブ、バルデコキシブなどの Cox-2 阻害剤、5-アルキル置換 2-アリアルミノフェニル酢酸および誘導体または 5-アルキル-2-アリアルミノフェニル酢酸、例えば 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブが挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「ビスホスホネート」としては、限定されないが、エチドロン酸（etidonic）、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が挙げられる。

40

【0105】

用語「mTOR 阻害剤」は、シロリムス（Rapamune（登録商標））、エベロリムス（Certican（商標））、CCI-779 および ABT578 などのラパマイシン（mTOR）の哺乳類標的を阻害し、抗増殖活性を保有する化合物に関する。

【0106】

本明細書で使用される場合、用語「ヘパラーゼ阻害剤」は、硫酸ヘパリン分解を標的

50

とする、減少させるまたは阻害する化合物を指す。その用語は、限定されないが、P I 8 8 が挙げられる。

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「生物学的応答修飾因子」は、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロン を指す。

【0108】

本明細書で使用される場合、用語「R a s 発癌性アイソフォームの阻害剤」、例えば H - R a s、K - R a s または N - R a s は、R a s の発癌性活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物、例えば、「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えば L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7 または R 1 1 5 7 7 7 (ザルネストラ) を指す。

10

【0109】

本明細書で使用される場合、用語「テロメラーゼ阻害剤」は、テロメラーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物を指す。テロメラーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物は、特に、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0110】

本明細書で使用される場合、用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

20

【0111】

本明細書で使用される場合、用語「プロテアソーム阻害剤」は、プロテアソームの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物としては、例えばボルテゾミブ (Bortezomid) (V e l c a d e (商 標)) および M L N 3 4 1 が挙げられる。

【0112】

本明細書で使用される場合、用語「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または (「 M M P 」 阻害剤) としては、限定されないが、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣生阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマスタットおよびその経口で生物利用可能なアナログマリマスタット (B B - 2 5 1 6)、プリノマスタット (A G 3 3 4 0)、メタスタット (N S C 6 8 3 5 5 1) B M S - 2 7 9 2 5 1、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、T A A 2 1 1、M M I 2 7 0 B または A A J 9 9 6 が挙げられる。

30

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「血液学的悪性腫瘍の治療で使用される化合物」としては、限定されないが、F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば F M S 様チロシンキナーゼ受容体の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物 (F l t - 3 R) ; インターフェロン、1 - b - D - アラビノフラノシルシトシン (arabinofuransylcytosine) (a r a - c) およびピスルファン ; および A L K 阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、減少させるまたは阻害する化合物が挙げられる。

40

【0114】

用語「F M S 様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) の活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物」は、特に、F l t - 3 R 受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 および M L N 5 1 8 である。

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「H S P 9 0 阻害剤」は、限定されないが、H S P 9 0 の固有の A T P アーゼ活性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物 ; ユビキチンプロテオソーム経路を介して H S P 9 0 クライアントタンパク質を分解する、標的とする、減少させるまたは阻害する化合物が挙げられる。H S P 9 0 の固有の A T P アーゼ活

50

性を標的とする、減少させるまたは阻害する化合物は、特に、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG、17-DMAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコールおよびHDAC阻害剤；Conforma Therapeuticsから得られるIPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；テモゾロミド、Novartisから得られるAUY922である。

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「抗増殖性抗体」としては、限定されないが、アービタックス、ベパシズマブ、リツキシマブ、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体が挙げられる。抗体により、それらが所望の生物学的活性を示す限り、例えば、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの無傷の抗体から形成される多重特異的抗体、および抗体断片が意味される。

10

【0117】

用語「抗白血病化合物」としては、例えば、Ara-C、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体であるピリミジンアナログが挙げられる。さらに含まれるのは、ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン(6-MP)およびリン酸フルダラビンのプリンアナログである。急性骨髄性白血病(AML)の治療については、式(I)の化合物が、標準白血病療法と組み合わせて、特にAMLの治療のために使用される療法と組み合わせて使用されうる。特に、式(I)の化合物は、例えば、ダウノルビシン(Daunorubicin)、アドリアマイシン(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、テニポシド(Teniposide)、ミトキサントロン(Mitoxantrone)、イダルビシン(Idarubicin)、カルボプラチン(Carboplatinum)およびPKC412などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/またはAMLの治療のために有用な他の薬物と組み合わせて投与されうる。

20

【0118】

本明細書で使用される場合、「ソマトスタチン受容体アンタゴニスト」は、octreotide、およびSOM230などのソマトスタチン受容体を標的とする、治療するまたは阻害する化合物を指す。

【0119】

「腫瘍細胞損傷アプローチ」は、電離放射線などのアプローチを指す。上および以降で言及される用語「電離放射線」は、電磁線(X線およびガンマ線などの)または粒子(アルファおよびベータ粒子などの)のいずれかとして生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、限定されないが、放射線療法で提供され、当業界で知られている。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)を参照されたい。

30

【0120】

本明細書で使用される場合、用語「EDG結合剤」は、FTY720などのリンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラスを指す。

【0121】

用語「キネシン紡錘タンパク質阻害剤」は、当業界で知られており、GlaxoSmithKlineから得られるSB715992またはSB743921、CombinaToRxから得られるペンタミジン/クロルプロマジンが挙げられる。

40

【0122】

用語「MEK阻害剤」は、当業界で公知であり、Array Piopharmaから得られるARRY142886、AstraZenecaから得られるAZD6244、Pfizerから得られるPD181461、ロイコボリンが挙げられる。

【0123】

用語「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」としては、限定されないが、フルダラビンおよび/またはシトシンアラビノシド(ara-C)、6-チオグアニン、5-フルオ

50

ロウラシル、クラドリピン、6-メルカプトプリン（特に、ara-CアンタゴニストALLと組み合わせて）および/またはペントスタチンを含めるが限定されないピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログが挙げられる。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特にNandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)で明記されるPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8などのヒドロキシ尿素または2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体である。

【0124】

本明細書で使用される場合、用語「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」としては、それに限定されないが、米国特許第5,461,076号明細書で開示される化合物が挙げられる。

10

【0125】

さらに含まれるのは、特に、国際公開第98/35958号パンフレットで開示されるその化合物、タンパク質またはVEGF/VEGFRのモノクローナル抗体、例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたは医薬的に許容されるその塩、例えば、コハク酸塩、または国際公開第00/09495号パンフレット、国際公開第00/27820号パンフレット、国際公開第00/59509号パンフレット、国際公開第98/11223号パンフレット、国際公開第00/27819号パンフレットおよび欧州特許第0769947号明細書；Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)；Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)；Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998)；およびMordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)により記載されるもの；国際公開第00/37502号パンフレットおよび国際公開第94/10202号パンフレットに記載されるもの；O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)により記載されるアンギオスタチン；O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)により記載されるエンドスタチン；アントラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；ベパシズマブ(bevacizumab)；または抗VEGF抗体または抗VEGF受容体抗体、例えばrhUMA bおよびRHUF a b、VEGFアプタマー、例えば、マクジェン(Macugen)；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、アンギオザイム(Angiolyse)(RPI4610)およびベパシズマブである。

20

30

【0126】

本明細書で使用される場合、「光力学療法」は、癌を治療または予防する光感受性化合物として知られる特定の化学物質を使用する療法を指す。光力学療法の例としては、例えばビスダイン(VISUDYNE)およびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いた治療が挙げられる。

【0127】

本明細書で使用される場合、「血管新生抑制ステロイド」は、例えばアネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール(epihydrocortisol)、コルテキソロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンなどの血管新生を遮断または阻害する化合物を指す。

40

【0128】

本明細書で使用される場合、「副腎皮質ステロイド」としては、限定されないが、例えばフルオシノロン、デキサメタゾンなどの化合物が挙げられ、特に移植片の形態である。

【0129】

他の化学療法化合物としては、限定されないが、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的応答修飾因子、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；または混合型化合物または他のまたは未知の作用の機構を有する化合

50

物が挙げられる。

【0130】

本開示による組み合わせ製品は、抗炎症性薬物物質；抗ヒスタミン薬物物質；気管支拡張性（bronchodilatory）薬物物質、NSAID；ケモカイン受容体のアンタゴニストの群から選択される1つまたは複数のさらなる薬物物質と組み合わせ使用もされうるか、それらを含みうる。

【0131】

適切な抗炎症性薬物としては、ステロイド、特にブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（beclamethasone dipropionate）、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾンなどの糖質コルチコステロイド、または国際公開第02/88167号パンフレット、国際公開第02/12266号パンフレット、国際公開第02/100879号パンフレット、国際公開第02/00679号パンフレット（特に、実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101のもの）、国際公開第03/035668号パンフレット、国際公開第03/048181号パンフレット、国際公開第03/062259号パンフレット、国際公開第03/064445号パンフレット、国際公開第03/072592号パンフレットに記載されるステロイド、国際公開第00/00531号パンフレット、国際公開第02/10143号パンフレット、国際公開第03/082280号パンフレット、国際公開第03/082787号パンフレット、国際公開第03/104195号パンフレット、および国際公開第04/005229号パンフレットに記載されるものなどの非ステロイド性糖質コルチコイド受容体アゴニストが挙げられる。

10

20

【0132】

LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL284、ONO4057、SB209247および米国特許第5451700号明細書に記載されるものなどのLTB4アンタゴニスト；モンテルカストおよびザフィルカストなどのLTD4アンタゴニスト；シロミラスト、ロフルミラスト（Roflumilast）（Byk Gulden）、V-11294A（Napp）、BAY19-8004（Bayer）、SCH-351591（Schering-Plough）、アロフィリン（Arofylline）（Almirall Prodesfarma）、PD189659/PD168787（Parke-Davis）、AWD-12-281（Asta Medica）、CDC-801（Celgene）、SelCID（商標）CC-10004（Celgene）、VM554/UM565（Vernalis）、T-440（Tanabe）、KW-4490（Kyowa Hakko Kogyo）などのPDE4阻害剤、および国際公開第92/19594号パンフレット、国際公開第93/19749号パンフレット、国際公開第93/19750号パンフレット、国際公開第93/19751号パンフレット、国際公開第98/18796号パンフレット、国際公開第99/16766号パンフレット、国際公開第01/13953号パンフレット、国際公開第03/104204号パンフレット、国際公開第03/104205号パンフレット、国際公開第03/39544号パンフレット、国際公開第04/000814号パンフレット、国際公開第04/000839号パンフレット、国際公開第04/005258号パンフレット、国際公開第04/018450号パンフレット、国際公開第04/018451号パンフレット、国際公開第04/018457号パンフレット、国際公開第04/018465号パンフレット、国際公開第04/018431号パンフレット、国際公開第04/018449号パンフレット、国際公開第04/018450号パンフレット、国際公開第04/018451号パンフレット、国際公開第04/018457号パンフレット、国際公開第04/018465号パンフレット、国際公開第04/019944号パンフレット、国際公開第04/019945号パンフレット、国際公開第04/045607号パンフレットおよび国際公開第04/037805号パンフレットで開示されるもの；欧州特許第409595A2号明細書、欧州特許第1052264号明細書、欧州特許第1241176号明細書、国際公開第94/17090号パ

30

40

50

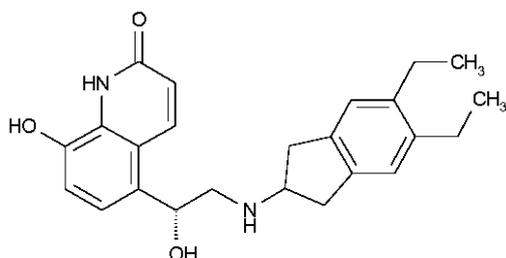
ンフレット、国際公開第96/02543号パンフレット、国際公開第96/02553号パンフレット、国際公開第98/28319号パンフレット、国際公開第99/24449号パンフレット、国際公開第99/24450号パンフレット、国際公開第99/24451号パンフレット、国際公開第99/38877号パンフレット、国際公開第99/41267号パンフレット、国際公開第99/67263号パンフレット、国際公開第99/67264号パンフレット、国際公開第99/67265号パンフレット、国際公開第99/67266号パンフレット、国際公開第00/23457号パンフレット、国際公開第00/77018号パンフレット、国際公開第00/78774号パンフレット、国際公開第01/23399号パンフレット、国際公開第01/27130号パンフレット、国際公開第01/27131号パンフレット、国際公開第01/60835号パンフレット、国際公開第01/94368号パンフレット、国際公開第02/00676号パンフレット、国際公開第02/22630号パンフレット、国際公開第02/96462号パンフレット、国際公開第03/086408号パンフレット、国際公開第04/039762号パンフレット、国際公開第04/039766号パンフレット、国際公開第04/045618号パンフレットおよび国際公開第04/046083号パンフレットに開示されるものなどのA2aアゴニスト；国際公開第02/42298号パンフレットに記載されるものなどのA2bアンタゴニスト；およびアルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、ならびに特に、ホルモテロールおよび医薬的に許容されるその塩などのベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト、およびその文書が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第0075114号パンフレットの式Iの化合物（遊離または塩または溶媒和物形態で）、好ましくはその実施例の化合物、特に式

10

20

【0133】

【化5】



30

の化合物および医薬的に許容されるその塩、ならびに国際公開第04/16601号パンフレットの式Iの化合物（遊離または塩または溶媒和物形態で）、および国際公開第04/033412号パンフレットの化合物も挙げられる。

【0134】

適切な気管支拡張性薬としては、抗コリン作用性または抗ムスカリン作用性化合物、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF4226 (Chiesi)、ならびにグリコピロレートが挙げられるが、国際公開第01/04118号パンフレット、国際公開第02/51841号パンフレット、国際公開第02/53564号パンフレット、国際公開第03/00840号パンフレット、国際公開第03/87094号パンフレット、国際公開第04/05285号パンフレット、国際公開第02/00652号パンフレット、国際公開第03/53966号パンフレット、欧州特許第424021号明細書、米国特許第5171744号明細書、米国特許第3714357号明細書、国際公開第03/33495号パンフレットおよび国際公開第04/018422号パンフレットに記載されるものも挙げられる。

40

【0135】

適切なケモカイン受容体としては、例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にScher

50

ing - PloughアンタゴニストであるSC - 351125、SCH - 55700およびSCH - DなどのCCR - 5アンタゴニスト、N - [[4 - [[[6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロペプテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロリド (TAK - 770) などのタケダアンタゴニスト、および米国特許第6166037号明細書 (特に、請求項18および19)、国際公開第00 / 66558号パンフレット (特に、請求項8)、国際公開第00 / 66559号パンフレット (特に、請求項9)、国際公開第04 / 018425号パンフレットおよび国際公開第04 / 026873号パンフレットに記載されるCCR - 5アンタゴニストが挙げられる。

【0136】

適切な抗ヒスタミン薬物質としては、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン (loratidine) , デスロラチジン (desloratidine)、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジン、アクチバスチン (activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテフェナジン (tefenadine)、ならびに国際公開第03 / 099807号パンフレット、国際公開第04 / 026841号パンフレットおよび日本国特許公開番号2004107299号明細書で開示されるものが挙げられる。

【0137】

コード番号、一般名または商品名により同定される活性剤の構造は、標準一覧「メルクインデックス」の実行版から、またはデータベース、例えばPatents International (例えば、IMS World Publications) から得ることができる。その対応する内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0138】

用語「医薬的に有効な」は、好ましくは、本明細書に開示される疾患または障害の進行に対して治療的に、または広い意味で、さらに予防的に有効である量に関する。

【0139】

本明細書に使用される場合、用語「市販のパッケージ」は、上および下に定義される通りの構成要素 (a) METチロシンキナーゼ阻害剤および (b) EGFRチロシンキナーゼ阻害剤、および任意選択で、さらなる補助剤が、独立にまたは際立った量の構成要素 (a) および (b) で様々な固定された組み合わせの使用により、すなわち、同時にまたは様々な時点で投与されうるという意味で特に「パーツのキット」を定義する。さらに、これらの用語は、活性成分として、同時に、順次 (経時的にずらして、時間特異的順序で、優先的に) または (あまり好ましくなくは) 増殖性疾患の進行の遅延または治療でのその個別使用についての指示と一緒に、構成要素 (a) および (b) を含む (特に組み合わせる) 市販のパッケージを含む。その後、パーツのキットのパーツを、例えば、同時にまたは経時的にずらして、すなわち様々な時点で、およびパートのキットの任意のパートについて等しいまたは異なる時間間隔で投与しうる。非常に好ましくは、時間間隔は、パーツの組み合わせ使用で治療される疾患での効果が、組み合わせ相手 (a) および (b) のいずれか1つのみの使用により得られるであろう効果より大きいように選択される (標準方法により決定されうるように)。組み合わせ調製物での投与されるべき組み合わせ相手 (b) に対する組み合わせ相手 (a) の総量の比は、例えば、治療される患者亜母集団の必要に、または異なる必要が、特定の疾患、患者の年齢、性別、体重などのためである可能性がある単独患者の必要に対処するために変動されうる。好ましくは、少なくとも1つの有益効果、例えば組み合わせ相手 (a) および (b) の相互増強の効果、特にそれぞれ、組み合わせなしで個々の薬物のみでの治療の場合に容認できるより、組み合わせ薬物の各々の低い用量で達成され、追加の有利な効果、例えば非効果的な投与量の組み合わせ相手 (構成要素) (a) および (b) の一方または両方の副作用が少ないことまたは組み合わせ治療効果を生じうるであろう相加効果を超える効果、および非常に好ましくは、組み合わせ相手 (a) および (b) の強力な相乗作用がある。

【0140】

10

20

30

40

50

構成要素 (a) および (b) の組み合わせおよび市販のパッケージの使用の両方の場合に、同時、順次および個別の使用の任意の組み合わせも可能であり、構成要素 (a) および (b) が、同時に 1 つの時点で、続いて低い宿主毒性で一方の構成要素のみで、投与され、続いて後の時点で、経時的に例えば、3 週 ~ 4 週超の毎日投薬のいずれかで、およびさらに後の時点で、以降他方の構成要素または両方の構成要素の組み合わせのいずれかを投与されうる (最適な効果のために以降の薬物の組み合わせ治療過程で) ことなどを意味する。

【 0 1 4 1 】

本開示による組み合わせ製品は、それぞれ、E G F R および / または M E T チロシンキナーゼの活性により、特に媒介される種々の疾患の治療のために適切である。したがって、それらは、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤および M E T チロシンキナーゼ阻害剤により治療されうる疾患のいずれかの治療で使用されうる。

10

【 0 1 4 2 】

E G F R 阻害剤は、例えば、E G F R 活性の阻害に応答する疾患の 1 つまたは複数の治療に有用であり、特に、新生物または腫瘍疾患、特に固形腫瘍、さらに特には乳癌、胃癌、肺癌、前立腺の癌、膀胱癌および子宮内膜癌を含めた E G F R キナーゼが関係するそれらの癌に有用である。さらなる癌としては、腎臓、肝臓、副腎、胃、卵巣、結腸、直腸、膵臓、膈または甲状腺の癌、肉腫、神経膠芽腫および頭頸部の膨大な腫瘍、ならびに白血病および多発性骨髄腫が挙げられる。特に好ましいのは、乳または卵巣の癌；肺癌、例えば N S C L C または S C L C ；頭頸部、腎臓、結腸直腸、膵臓、膀胱、胃または前立腺癌；または神経膠腫；特に、神経膠腫または結腸、直腸または結腸直腸癌であり、またはさらに特には、肺癌が言及される。E G F、T G F - 、H B - E G F、アンフィレギュリン、エピレギュリン、ベータセルリンなどの E G F R のリガンドに依存する疾患も含まれる。

20

【 0 1 4 3 】

M E T 阻害剤は、例えば、M E T 関連疾患、特に、遺伝子増幅、活性化変異、同族の R T K リガンドの発現、活性化を示す残基での R T K のリン酸化を含めた、M E T および F G F R の同時活性化の証拠を示す癌の治療に有用であり、例えば、ここで癌は、脳癌、胃癌、性器癌、泌尿器癌、前立腺癌、(泌尿器) 膀胱癌 (表在性および筋層侵襲性)、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、神経膠腫 (神経膠芽腫、未分化星状細胞腫、乏突起星状細胞腫 (oligoastrocytoma)、乏突起神経膠腫を含めて)、食道癌、胃癌、胃腸癌、肝臓癌、小児 H C C を含めた肝細胞癌腫 (H C C)、頭頸部癌 (頭頸部扁平上皮癌腫、上咽頭癌腫を含めて)、ハースル細胞癌腫、上皮癌、皮膚癌、黒色腫 (悪性黒色腫を含めて)、中皮腫、リンパ腫、骨髄腫 (多発性骨髄腫を含めて)、白血病、肺癌 (非小細胞肺癌 (全ての組織学的サブタイプ : 腺癌腫、扁平上皮癌腫、気管支肺胞癌腫、大細胞癌腫、および混合型腺扁平上皮を含めて)、小細胞肺癌を含めて)、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌 (限定されないが、乳頭状腎細胞癌腫を含めて)、腸癌、腎細胞癌 (遺伝性および散発性乳頭状腎細胞癌、I 型および I I 型、および明細胞腎臓細胞癌を含めて) ；肉腫、特に骨肉腫、明細胞肉腫、および軟部組織肉腫 (胞巣状および (例えば、胚性) 横紋筋肉腫、胞巣状軟部肉腫を含めて) ；甲状腺癌腫 (乳頭および他のサブタイプ) からなる群から選択される。

30

40

【 0 1 4 4 】

M E T 阻害剤は、例えば、癌の治療にも有用であり、ここで癌は、胃、結腸、肝臓、生殖器、泌尿器、黒色腫または前立腺である。特定の実施形態では、癌は、肝臓または食道である。

【 0 1 4 5 】

M E T 阻害剤は、例えば、転移、例えば、肝臓での転移および非小細胞肺癌腫の転移を含めた結腸癌の治療でも有用である。

【 0 1 4 6 】

M E T 阻害剤は、例えば、遺伝性乳頭状腎癌腫の治療 (Schmidt, L. et al. Nat. Gene

50

t. 16, 68-73, 1997)、および c M E T が、変異 (Jeffers and Vande Woude. Oncogene 18, 5120-5125, 1999; およびそこに引用される文献) または染色体再構築 (例えば、TPR-MET; Cooper et al. Nature 311, 29-33, 1984; Park. et al. Cell 45, 895-904, 1986) により過剰発現されるか、または構造的に活性化される他の増殖性疾患でも使用される。

【0147】

M E T 阻害剤は、例えば、本明細書で提供されるか、または当業界で知られている追加の癌および状態の治療でさらに有用である。

【0148】

M E T 阻害剤は、例えば、1つまたは複数の炎症状態の治療のためにも適切である。

10

【0149】

さらなる実施形態では、炎症状態は、感染による。一実施形態では、治療の方法は、病原体感染を遮断するであろう。特定の実施形態では、感染は、細菌感染、例えばリステリア (L i s t e r i a) 感染である。例えば、Shen et al. Cell 103: 501-10, (2000) を参照されたい。それにより細菌表層タンパク質は、受容体の細胞外ドメインに対する結合を通して c - M e t キナーゼを活性化し、それにより同族のリガンド H G F / S F の効果を模倣する。

【0150】

本開示の組み合わせ製品は、E G F R または M e t 阻害剤治療のために受け入れられる上に明記される癌、特に腺癌腫 (特に、乳またはさらに特には肺)、横紋筋肉腫、骨肉腫、泌尿器膀胱癌腫、結腸直腸癌および神経膠腫から選択される癌のいずれかの治療のために特に適切である。

20

【0151】

本開示の化合物の用語「治療上有効な量」は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質活性の減少または阻害を誘発するか、または症状を寛解させ、状態を軽減し、疾患進行を減速または遅延し、または疾患を予防するなど、本開示の化合物の量を指す。1つの非限定的な実施形態で、用語「治療上有効な量」は、対象に投与するときに、(1) (i) c M e t (M E T) により媒介されるおよび/もしくは E G F R 活性により媒介される、または (i i) c M e t のおよび/または E G F R の活性 (正常または異常な) により特徴づけられる状態、もしくは障害もしくは疾患を少なくとも部分的に、軽減、阻害、予防するおよび/または寛解させる; または (2) c M e t のおよび/または E G F R の活性を減少させるまたは阻害する; または (3) c M e t および/または E G F R の発現を減少させるまたは阻害するのに有効である、本開示の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態では、用語「治療上有効な量」は、細胞または組織または非細胞の生物学的材料、または培地に投与されるときに、c M e t および/または E G F R の活性を少なくとも部分的に減少させるまたは阻害する; または M E T および/または E G F R の発現を少なくとも部分的に減少させるまたは阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。

30

【0152】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳類である。対象は、例えば、霊長類 (例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、トリなども指す。特定の実施形態では、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0153】

「および/または」は、リストの構成要素または特性の各々または両方または全てが、代替的または累積的方法で可能性のある変異体、特にその2つ以上であることを意味する。

【0154】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する (inhibit)」、「阻害 (inhibition)」または「阻害すること (inhibiting)」は、所定の状態、症状または障害の減少または抑

50

制、または疾患、または生物学的活性またはプロセスの基本線の活性での有意な減少を指す。

【0155】

本明細書で使用される場合、用語、任意の疾患または障害の「治療する」、「治療すること」または「治療」は、一実施形態では、疾患または障害を寛解させる（すなわち、疾患またはその臨床的症状の少なくとも1つの発生を減速または停止または減少する）ことを指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、患者により識別可能でないかもしれないものを含めて少なくとも1つの身体的パラメーターを軽減または寛解させることを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメーターの安定化）のいずれか、または両方で疾患または障害を調節することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害の発症または発達または進行を予防または遅延させることを指す。

10

【0156】

用語「治療」は、例えば、疾患を治癒させるか、または疾患退行で、または疾患の進行の遅延で効果を示させる目的でこのような治療の必要な温血動物、好ましくはヒトに対する組み合わせ相手の予防的または特に治療的投与を含む。

【0157】

本明細書で使用される場合、対象は、そのような対象が、そのような治療から生物学的に、医療的にまたは生活の質で利益を得る場合に治療の「必要」である。

20

【0158】

本明細書で使用される場合、用語「a」、「an」、「the」および本開示の場面で使用される類似の用語（特に、特許請求の範囲の場面で）は、特に本明細書で指示されないか、または場面により明瞭に矛盾しない限り単数および複数の両方を網羅するとみなされるべきである。

【0159】

本開示による組み合わせは、それ自体知られている形で調製でき、人間を含めた哺乳類（温血動物）への経口または直腸などの経腸に、および非経口投与に適切なものであって、治療上有効な量の、少なくとも1つの薬理的に活性な組み合わせ相手単独、または特に経腸または非経口用途に適切な1つまたは複数の医薬的に許容される担体と組み合わせ

30

【0160】

本明細書で使用される場合、用語「担体」または「医薬的に許容される担体」としては、当業者に知られているであろう、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、被覆剤、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗細菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、風味剤、色素などおよびその組み合わせが挙げられる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329を参照されたい）。任意の従来の担体が、活性成分と不適合である限りを除いて、治療的または医薬的な組成物でのその使用は、考えられる。

40

【0161】

本開示による医薬的組み合わせ製品（固定された組み合わせとして、またはキットとして、例えば組み合わせ相手の一方または両方についての、固定された組み合わせおよび個別の製剤の組み合わせとして、または組み合わせ相手の個別の製剤のキットとして）は、本開示の組み合わせ相手（少なくとも1つのMETチロシンキナーゼ阻害剤、少なくとも1つのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、および任意選択で、1つまたは複数のさらなる補助剤）および1つまたは複数の医薬的に許容される担体材料（担体、賦形剤）を含む。組み合わせ製品またはそれを構成する組み合わせ相手は、経口投与、非経口投与および直腸投与などの特定の投与の経路のために製剤化されうる。さらに、本開示の組み合わせ製

50

品は、固体形態で（限定されないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐剤を含む）、または液体形態で（限定されないが、液剤、懸濁液または乳剤を含む）で調製されうる。組み合わせ製品および/またはそれらの組み合わせ相手は、殺菌などの従来の医薬的操作にかけることができ、および/または従来の不活性希釈剤、潤滑剤または緩衝剤、ならびに保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などのアジュバントを含有しうる。

【0162】

一実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の一般に知られる担体、例えば、

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；

b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩またはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはさらに、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、スターチペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン；所望の場合、

d) 崩壊剤、例えば、スターチ、アガー、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性の混合物；および

e) 吸着剤、着色剤、風味剤および甘味剤

からなる群から選択される1つまたは複数の担体と一緒に活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。錠剤は、当業界で知られる方法により、膜被覆または腸溶性被覆されうる。

【0163】

経口投与に適切な組成物は、特に、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、分散性散剤または顆粒剤、乳化剤、硬質または軟質カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤の形態で組み合わせ相手（活性成分）のそれぞれの1つまたは複数、または固定された組み合わせ製剤の場合に、有効な量を含む。経口用途が意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当業界で知られている任意の方法により調製され、このような組成物は、医薬的に素晴らしく、および味のよい製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1つまたは複数の剤を含有できる。錠剤は、錠剤の製造のために適している無毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合して活性成分を含有しうる。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えば、スターチ、ゼラチンまたはアカシア；および潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、未被覆または胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたり徐放作用を提供する既知技術により被覆されている。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用できる。経口用途の製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が、水または油状媒、例えば、落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセル剤として存在しうる。

【0164】

特定の注射用組成物（特に有用な、例えば抗体がEGFR阻害剤として使用される場合）は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐剤は、脂質乳液または懸濁液から有利に調製される。上記組成物は、殺菌されうる、および/または保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤などのアジュバント、溶液促進剤、浸透圧を調節する塩および/または緩衝剤を含みうる。さらに、それらの組成物は、他の治療上価値のある物質も含みうる。上記組成物は、従来の混合、造粒または被覆法により、それぞれ調製され、約0.1~75%の活性成分を含むか、または約1~50%の活性成分を含む。

【0165】

10

20

30

40

50

経皮適用のための適切な組成物は、適切な担体と共に有効量の1つまたは複数の活性成分を含む。経皮送達に適した担体は、宿主の皮膚を通して通過を支援する吸収可能な薬理的に許容しうる溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、任意選択で担体と共に化合物を含むリザーバー、任意選択で、長期化した期間にわたり制御され、予め決定された速度で宿主の皮膚の化合物を送達する速度制御バリアー、およびデバイスを皮膚に固定する手段を含むバンデージの形態である。

【0166】

例えば、皮膚および眼に対する外用適用のための適切な組成物としては、例えばエアゾールによる送達のための水性溶液、懸濁液、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤または噴霧用製剤などが挙げられる。このような外用送達システムは、特に皮膚適用のために、例えば皮膚癌の治療のために、例えば日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどでの予防的使用のために適している。したがって、それらは、当業界で周知の化粧品、製剤を含めて外用使用のために特に適している。このようなものは、溶解剤、安定剤、浸透圧増強剤、緩衝剤および保存剤を含有しうる。

10

【0167】

本明細書で使用される場合、外用適用は、吸入に、または鼻腔内適用にも関係しうる。それらは、適切な噴射剤の使用で、または使用なしで、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーから得られる乾燥粉末吸入器またはエアゾールスプレー体裁から乾燥散剤（単独、混合物として、例えばラクトースとの乾燥ブレンド、または例えば、リン脂質との混合成分粒子のいずれかで）の形態で都合よく送達されうる。

20

【0168】

本開示は、有効量、特に上述の疾患の1つの治療で有効な量の、それぞれ、少なくとも1つのMETチロシンキナーゼ阻害剤、少なくとも1つのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、または医薬的に許容されるその塩、および任意選択で、少なくとも1つのさらなる補助剤、または医薬的に許容されるその塩を、外用、腸内、例えば、経口または直腸、または非経口投与のために適し、無機性または有機性で、固体または液体でありうる、1つまたは複数の医薬的に許容される担体と一緒に含む、パーツのキット、または固定された医薬組成物にも関する。

【0169】

全ての製剤で、本開示による組み合わせ製品の活性成分形成部分は、対応する製剤の0.5から95重量%の相対量で（それ自体製剤に関して、パッケージングおよびリーフレットなしである）、例えばそれぞれ、1から90、5から95、10から98または10から60または40から80重量%互いに存在しうる。

30

【0170】

温血動物に適用される活性成分の投与量は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および健康状態；治療される状態の重症度；投与の経路；患者の腎臓および肝臓機能；ならびに使用される特定の化合物を含めた多様な因子による。通常の技術の医師、医療従事者または獣医師は、その症状の進行を予防、対抗または阻むために必要とされる薬物の有効量を容易に決定および処方できる。毒性なしに有効性を得る範囲内で薬物の濃度を達成する上で最適な正確さは、標的部位に対する薬物の利用可能性の動態に基づいたレジメンを必要とする。これは、薬物の分配、平衡および除外の考慮を含む。温血動物、例えばおよそ70kg体重のヒトに投与される組み合わせ相手または医薬的に許容されるその塩の各々の用量（dose）は、好ましくは1日当たりヒト当たりおよそ3mgからおよそ5g、さらに好ましくはおよそ10mgからおよそ1.5gであり、例えば毎日1回または2回使用のために、例えば好ましくは1から3の単用量に分割され、例えば、同じサイズのものでありうる。通常、子供は、大人の用量の半分を受ける。

40

【0171】

本開示の医薬的組み合わせ製品は、例えば、約50~70kgの対象について、約1~1000mgの活性成分の単位投与量（unit dosage）、または活性成分の任意の1つまたは特に合計について約1~500mgまたは約1~250mgまたは約1~150mg

50

または約 0.5 ~ 100 mg、または約 1 ~ 50 mg ; または (特に、EGFR 阻害剤について) 任意のものまたは特に活性成分の合計について、それぞれ 50 から 900、60 から 850、75 から 800 または 100 から 600 mg でありうる。治療上有効な投与量の化合物、医薬組成物またはその組み合わせは、対象の種、体重、年齢および個人の状態、治療される障害または疾患またはその重症度による。通常に習熟した医師、医療従事者または (動物用途では) 獣医師は、障害または疾患の進行を予防、治療または阻害するのに必要な各々の活性成分の有効量を容易に決定できる。

【0172】

本開示の特定の実施形態は、参照により本明細書に組み込まれる特許請求の範囲、ならびに実施例でも示される。

【実施例】

【0173】

以下の実施例は、本開示を例示し、特定の実施形態を提供するが、本開示の範囲を限定しない。

【0174】

【表 1】

略語	説明
EGFR	上皮成長因子受容体
HGF	肝細胞成長因子
FBS	仔ウシ血清
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
IC50	50%阻害濃度
CTG	Cell Titer Glo
RTCA	リアルタイム細胞増殖アッセイ
CRC	結腸直腸癌腫
HNSCC	頭頸部扁平上皮細胞癌腫
Combo	組み合わせ
Cetu	セツキシマブ
CCLE	癌細胞系統百科事典 (Cancer Cell Line Encyclopedia)

【0175】

実施例 1 : 結腸および頭頸部癌細胞系統での cMET 阻害剤である INC280 および EGFR 阻害剤であるセツキシマブの組み合わせ

この試験では、頭頸部扁平上皮癌腫 (HNSCC) および結腸直腸 (CRC) 癌細胞系統でのセツキシマブによる成長阻害の肝細胞成長因子 (HGF) のレスキュー、および HGF 効果を遮断する MET 阻害剤である INC280 の能力が、3日 CTG アッセイを使用して例示された。さらに、YD-38、CAL-33 および CCK-81 細胞での INC280 およびセツキシマブの組み合わせの抗増殖活性を外因性 HGF の不在および存在下の両方で評価した。「用量マトリックス」で、組み合わせ試験を行ったが、ここで組み合わせは、逐次希釈されたセツキシマブおよび INC280 の全ての可能な並べ替えで試験された : セツキシマブを、0.3 μM での最高用量および約 0.4 nM での最低用量で 8 用量 3 x 逐次希釈にかけ、INC280 を、1.5 μM での最高用量および約 2 nM での最低用量で 8 用量 3 x 逐次希釈にかけた。セツキシマブ単剤は YD-38、CAL-33 および CCK-81 細胞の増殖を阻害する強力で濃度依存性の活性を示し、それらの細胞への HGF の添加は、ほぼ全ての濃度でセツキシマブの活性を消滅させた。HGF および INC280 / セツキシマブの組み合わせの存在下で、セツキシマブに対して 18 nM 程度の少なさの INC280 再感作細胞は、非常に相乗的であった (用量添加剤相乗モデルを使用して 4.3 から 14.0 の範囲の相乗スコア)。重要なことには、組み合わせ相乗は、HGF の存在下でのみ観察されたが、HGF の不在下では観察されなかった。単剤

10

20

30

40

50

としてのINC280は、HGF添加にもかかわらず、それらの3つの細胞系統にほとんどまたはまったく抗増殖効果を示さなかった。結論として、セツキシマブとINC280を組み合わせることは、固有の耐性を克服すること、およびHNSCCおよびCRC腫瘍でのHGF過剰発現またはMET増幅などの種々の型のMET活性化により介在されるセツキシマブに対する獲得耐性を防止することの両方を強力に行いうる。

【0176】

MET増幅または肝細胞成長因子(HGF)過剰発現は、EGFRでのT790Mゲートキーパー二次変異に加えて、ゲフィチニブなどのEGFR阻害剤に対する肺癌の獲得耐性に関係づけられた(Engelman et al., 2007; Kobayashi et al., 2005; Yano et al., 2008)。腫瘍微細環境から分泌されるHGFは、キナーゼ阻害剤に対する広範な自然耐性機構としても示唆された(Straussman et al., 2012; Wilson et al., 2012)。EGFRを標的とする抗体であるセツキシマブは、頭頸部扁平上皮癌腫(HNSCC)およびKRAS野生型EGFR-発現転移性結腸直腸癌(CRC)を治療するためにFDAにより承認されている。しかし、CRCでのセツキシマブに対する客観的奏功率は、10%から20%のみであり、METのHGF活性化は、CRCでのセツキシマブに対する一次抵抗性についての機構として示唆された(Liska et al., 2011)。最近、MET増幅は、CRC患者でのセツキシマブに対する獲得耐性にも関連した(Bardelli et al., 2013)。

【0177】

この試験の目標は、セツキシマブ感受性HNSCCおよびCRC細胞系統を使用して、間質HGFによるMETの活性化が、セツキシマブの有効性に衝撃を与えることができるかどうか、およびMET阻害剤INC280は、HGF効果を予防できるかどうかを調査することである。さらに、本発明者らは、このインビトロ細胞系統システムを使用してINC280とセツキシマブを組み合わせることにより相加/相乗相互反応を観察することができるかどうかも試験した。

【0178】

方法

試薬：

INC280(Novartis、NVP-INC280)を、10mMでDMSOに溶解させ、-20℃でアリコートにして保存した。セツキシマブ(Bristol-Myers Squibbから購入)を、保存剤なしのPBS中の2mg/ml溶液であり、4℃でアリコートにして保存した。組換えHGF(R&D Systems、294-HG-005/CF)を、保存剤なしでPBSに溶解し、-20℃でアリコートにして保存した。

【0179】

細胞培養：

10%FBS(Thermo scientific、SH30071.03)で補充したATCC培地(YD-38、RPMI-1640;CAL-33、DMEM;CCK-81、EMEM)を使用して、37℃で、5%CO₂インキュベーターでYD-38、CAL-33およびCCK-81細胞を培養した。2nM Lグルタミン(Invitrogen、番号25030-081)も、CAL-33培地に補充した。TryPLE Express(Invitrogen、番号12604-013)を使用して、細胞を週に2回継代した。

【0180】

細胞増殖アッセイ：

製造業者のプロトコールによりCellTiter-Glo(登録商標)(CTG)発光細胞生存率アッセイ(Promega番号G7573)を使用して細胞のATP含量を測定することにより、細胞生存率を決定した。簡潔には、種々の数の細胞(CAL-33については6000個、YD-38については4200個およびCCK-81については7000個)を、三連で透明底の96穴黒色プレートの80μl成長培地ウエルごとに播種した(Costar、番号3904)。HGFレスキュー実験については100ul(

10

20

30

40

50

+ 20 μ l 化合物または HGF) または Chalice 組み合わせ実験 (+ 20 μ l 化合物 A + 20 μ l 化合物 B + 20 μ l 培地または HGF) については 140 μ l の体積で、指示化合物 (利用可能な場合、逐次希釈した) および / または 75 ng/ml の HGF と細胞を 72 時間の治療前に一夜付着させた。薬物治療の終点で、細胞を溶解するために、100 μ l の CTG 試薬を各ウエルに添加し、発光シグナルを、Envision プレート読み取り装置 (Perkin Elmer) で記録した。

【0181】

組み合わせの効果を計算するための方法：

偏りなしの方法で組み合わせ効果を評価し、全ての可能性のある濃度で相乗効果を同定するために、組み合わせ試験を、組み合わせが、逐次希釈されたセツキシマブおよび INC 280 の全ての可能性のある並べ替えで試験される「用量マトリックス」で行った。全ての組み合わせアッセイでは、化合物は、同時に適用された。本試験で使用されるこの「用量マトリックス」は、以下の通りである：セツキシマブを、最高用量 300 nM で、および最低用量約 137 pM での 7 用量の 3 × 逐次希釈にかけた。INC 280 を、1.5 μ M の最高用量および約 686 pM の最低用量での 7 用量の 3 × 逐次希釈にかけた。相乗相互作用を、Chalice ソフトウェア (CombinatorX, Cambridge MA) を使用して解析した。薬物とそれ自体の用量相加的参照モデルに対する組み合わせの応答をその単剤のものと比較することにより相乗性を計算し、相乗スコアとして報告した (Lehar et al., 2009)。

【0182】

結果

1. HGF は、HNSCC 癌細胞系統でのセツキシマブの抗増殖効果をレスキューした：

HGF がセツキシマブの抗増殖効果をレスキューできるかどうかを試験するために、本発明者らは、先の試験によりセツキシマブに対して感受性であることが知られていた 2 つの HNSCC (YD-38 および CAL-33) 細胞系統を選択した。3 日 Cell Titer-Glo (CTG) 発光細胞増殖アッセイを使用して、100 nM セツキシマブは、それぞれ、YD-38 細胞での 70% の成長阻害および CAL-33 細胞での 36% の成長阻害を達成した (図 1)。CAL-33 細胞でのセツキシマブの有効性が低いことが、この細胞系統 (表 1) での PIK3CA 変異に部分的に起因しうる。75 ng/ml の HGF の添加 (セツキシマブ治療と同時に) が、両方の細胞系統でのセツキシマブによる細胞成長阻害を完全にレスキューした。これらのデータは、HGF による MET の活性化が、HNSCC 細胞での EGFR 阻害による生存機構を提供したことを示唆し、それは、MET 活性化が肺癌でのゲフィチニブに対する耐性に介在するという広く認識された考えと一致する。対照として、HGF 単独は、YD-38 細胞で成長刺激効果を有さなかったが、HGF によるセツキシマブ効果のレスキューが、全般的細胞成長を刺激する結果でなかったことを示した。CAL-33 細胞で HGF 単独による中程度の成長促進効果 (約 16%) があり、同じ規模の成長増加が、セツキシマブの存在下でも観察された。最も重要には、セツキシマブ効果の HGF レスキューは、両方の細胞系統での 500 nM の MET 阻害剤 INC 280 での同時治療により完全に遮断されうる。

【0183】

2. セツキシマブおよび INC 280 は、HNSCC 癌細胞系統中の HGF の存在下で相乗的であった：

INC 280 が、セツキシマブ効果の HGF レスキューを遮断するので、本発明者らは、HGF の不在および存在下で HNSCC 癌細胞の成長を抑制する上での INC 280 のセツキシマブとの組み合わせを次に調査した。偏りのないやり方で組み合わせ効果を評価し、全ての可能性のある濃度での相加 / 相乗効果を同定するために、組み合わせが、逐次希釈されたセツキシマブおよび INC 280 の全ての可能性のある並べ替えで試験される、「用量マトリックス」で試験を行った。本試験で使用される「マトリックス」は、以下の通りであった：セツキシマブを、0.3 μ M の最高用量および約 0.4 nM の最低用量で、8 用量の 3 × 逐次希釈にかけ、INC 280 を、1.5 μ M の最高用量および約 2 n

10

20

30

40

50

Mの最低用量で8用量の3×逐次希釈にかけた。予想される通り、セツキシマブ単剤は、YD-38およびCAL-33細胞の増殖を阻害する強力で、濃度依存性の活性を示し(図2)、両方の細胞系統へのHGFの添加が、ほぼ全ての濃度でセツキシマブの活性を消失させることを示した(図2)。18nM程度の少なさのINC280は、その元の感受性レベルまでセツキシマブに対してHGFで治療された細胞を再感作させた。用量-相乗的相乗モデルを使用して計算して、HGFの存在下でのINC280およびセツキシマブの組み合わせは、それぞれ、YD-38細胞で12.2およびCAL-33細胞で4.34の相乗スコアを示した。これらのスコアは、組み合わせにより、特にYD-38細胞で高い相乗性効果を示唆する。重要には、組み合わせ相乗性は、HGFの不在下で観察されず、INC280単剤は、両方の細胞系統で抗増殖効果を示さず、INC280は、HGFにより導入されるそれらの効果の特異的に遮断したことを示した。

10

【0184】

3. HGFは、CRC癌細胞系統でのセツキシマブの抗増殖効果をレスキューした

セツキシマブも、結腸直腸癌(CRC)について臨床的に承認されているので、本発明者らは、本発明者らの所見を伸ばすセツキシマブに対して感受性があることが知られているCCK-81CRC細胞でのHGFレスキュー実験を行った。3日CTG発光細胞増殖アッセイで、100nMセツキシマブは、CCK-81細胞での67%の成長阻害を達成した(図3)。同様に、セツキシマブと一緒に75ng/mlのHGFの添加は、CCK-81細胞でのセツキシマブによる細胞成長阻害を完全にレスキューする一方で、HGF単独は、中程度の成長刺激効果(約19%)のみを有した。さらに、セツキシマブ効果のHGFレスキューは、500nMのMET阻害剤、INC280との同時治療により十分に遮断されうる。

20

【0185】

4. セツキシマブおよびINC280は、CRC癌細胞系統でのHGFの存在下で相乗的であった

上述の「用量マトリックス」実験でのHGFの不在および存在下でCCK-81細胞の成長を抑制する上でのセツキシマブとINC280を組み合わせる活性も調査された。セツキシマブ単剤は、CCK-81細胞の増殖を阻害する強力で濃度依存性の活性を示し、HGFの添加は、ほぼ全ての濃度でセツキシマブの活性を消滅させた(図4)、さらに、18nM程度の少なさのINC280が、その当初の感受性レベルまでセツキシマブに対するHGFで治療された細胞を再感作させた。相乗スコアから判断して、INC280およびセツキシマブの組み合わせは、14の相乗スコアでHGFの存在下で非常に相乗的であったが、0.12の相乗スコアでHGFの不在下では全く相乗的でなかった。1.5μMでのINC280単剤による中程度の成長阻害(約20%)が、HGFの存在下で観察されたが、それは、図3で見られる通り、CCK-81細胞でのHGFによる僅かな成長刺激効果(約20%)を遮断する結果でありうる。

30

【0186】

【表2】

表1 試験で使用された細胞系統の遺伝的背景

40

細胞系統	系統	EGFR-CN	EGFR-MAS5	MET-CN	MET-MAS5	HGF-MAS5	変異
YD-38	HNSCC	3.3	5962.6	2.2	18452.2	12.9	
CAL-33	HNSCC	4.0	8883.3	2.0	10154.3	0.9	PIK3CA
CCK-81	CRC	2.1	248.6	2.2	5124.9	1.0	

【0187】

結論および考察

この試験で、本発明者らは、肝細胞成長因子(HGF)が、増殖におけるセツキシマブによるEGFR阻害の効果からHNSCCおよびCRC細胞の両方をレスキューすることを見いだした。HGF受容体METの非常に選択的な阻害剤であるINC280は、HGF

50

Fの効果を消失させ、セツキシマブに対してHNSCCおよびCRC細胞を再感作させた。INC280の効果は、18nM程度の少なさと見られたが、腫瘍中でのこの濃度は、臨床的に達成可能であると予想された。さらに、INC280およびセツキシマブの組み合わせでは、十分に許容された用量 - 相加的相乗モデルを使用して、4.3から14.0の範囲にある相乗スコアで、HGFの存在下で非常に相乗的であった。組み合わせ相乗性は、HGF添加に関係なく、単剤が、HNSCCおよびCRC細胞での抗増殖効果をほとんどまたはまったく示さないので、HGFおよびINC280の不在下で観察されなかった。

【0188】

本発明者らが選択するHNSCCおよびCRC細胞系統モデルは、おそらく、EGFR (表1) またはその種々のリガンドのいずれかの高発現のため、セツキシマブに感受性がある。それらの細胞系統でのHGF発現レベルは、本発明者らが、外因性HGFを加えることによりMET活性化と達成することができたHGF MAS5 < 13で極度に低い。さらに、コピー数分析によりそれらの3つの細胞系統のいずれかでMET増幅がない(表1)。MET発現は、18452.2の最高のMET MAS5を示すYD-38を有する3つの細胞系統のもので全般的に高い。比較として、本発明者らのCCLE採取(Barr et al., 2012)での32のHNSCC癌細胞系統の中央MET発現は、10154.3であり、アッセイ限度に近づいている可能性のあるMET-増幅胃細胞系統MKN-45のMET発現は、29714.7である。したがって、本発明者らの細胞系統モデルでのMET発現レベルは、それらの系統の代表でありそうであり、MET-増幅モデルで見られるレベルより十分に低い。

10

20

【0189】

マウスHgfは、ヒトMETを活性化しないので、HGFトランスジェニックマウスを使用しない限り、異種移植モデルでのセツキシマブ効果のHGFレスキューを試験するのに簡単でない。代わりに、MET-増幅HNSCCまたはCRCモデルは、インビボでINC280およびセツキシマブの組み合わせを試験するためのHGFレスキュー効果を模倣するために利用されうる。結論として、本発明者らのデータは、主要耐性を克服し、HNSCCおよびCRC腫瘍でのHGF過剰発現またはMET増幅などのMET活性化の種々の型により介在されるセツキシマブに対する獲得耐性を予防する両方を潜在的に医療施設でINC280とセツキシマブを組み合わせるための論理的根拠を提供する。

30

【0190】

実施例2：抗EGFRモノクローナル抗体療法後に進行したc-MET陽性CRCおよびHNSCC患者でのセツキシマブと組み合わせてINC280の安全性、薬物動態および活性を評価するフェーズIb、非盲検、多重施設の用量増大および拡大試験

【0191】

【表 3 - 1】
略号のリスト

AE(s)	有害事象	
ALT/GPT	アラニンアミノトランスフェラーゼ/グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ	
ANC	好中球絶対数	
AST/GOT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	
ATC	解剖学的治療化学物質	
ATP	アデノシントリホスフェート	
AUC	濃度時間曲線下面積	
Bid	<i>bis in diem</i> /1日2回	10
BCRP	乳癌耐性タンパク質	
BLRM	Bayesianロジステック回帰モデル	
BOR	最良全奏効	
BUN	血中尿素窒素	
CBC	全血球数	
Cmax	最大濃度	
CNS	中枢神経系	
CRC/mCRC	結腸直腸癌/転移性CRC	
CrCl	クレアチニンクリアランス	20
CR	完全奏功	
CRO	医薬品開発受託機関	
CSR	臨床試験報告	
CT	コンピュータ断層撮影	
CTCAE	有害事象についての共通用語基準	
CYP	シトクロムP450	
DDI	薬物-薬物相互作用	
DDS	用量決定設定	
DLT(s)	用量制限毒性	
DMC	データ監視委員会	30
DS&E	薬物安全性および疫学	
eCRF	電子症例報告/記録様式	
ECG(s)	心電図	
ECHO	心エコー図	
ECOG	米国東海岸共同癌グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)	
EGF	上皮成長因子	
EGFR/EGFRi	上皮成長因子受容体/EGFR阻害剤	
EMA	欧州医薬品審査庁	
EOT	治療の終了	
EWOC	過剰用量制御を伴う増大	40
FAS	全分析設定	
FDA	食品医薬品局	
FDG-PET	フルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層撮影	
GI	胃腸	
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン	
HGF	肝細胞成長因子	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
HNSCC	頭頸部扁平上皮細胞癌腫	

【表 3 - 2】

HR	ハザード比	
i.v.	静脈内 (で)	
IB	治験薬概要書	
ICF	インフォームドコンセント様式	
ICH	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議	
IEC(s)	独立倫理委員会	
INR	国際標準化比	
IRB(s)	治験審査委員会	10
IUD	子宮内器具	
IUS	子宮内システム	
KRAS	V-K i - r a s 2 カーステンラット肉腫ウイルス発癌遺伝子ホモログ	
LLN	正常の下限	
LLOQ	定量化の下限	
LVEF	左室駆出分画	
MRI	磁気共鳴画像	
MTD	最大耐量	
MUGA	多重ゲート獲得	
NaF PET	フッ化ナトリウムポジドロン放出断層撮影法	20
NCCN	国立総合癌ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network)	
NOAEL	有害事象なしのレベル	
NRAS	神経芽腫R A S ウイルス発癌遺伝子ホモログ	
NSCLC	非小細胞肺癌	
ORR	全奏功率	
OS	総生存者	
PAS	薬物動態分析セット	
P-gp	透過性糖タンパク質	
PD	薬力学	
PFS	進行なしの生存者	30
PK	薬物動態学	
PK/PD	薬物動態学/薬力学	
PR	部分奏功	
PT	プロトンピン時間	
qd	1日1回	
qwk	週ごとに	
RAP	報告および分析計画 (予備計画分析の証拠を提供する規制文書)	
RAS	R a t 肉腫ウイルス発癌遺伝子ホモログ	
RDE	拡大のための推奨用量	
REB	治験倫理委員会	40
RECIST	固形腫瘍での反応評価基準	
RP2D	推奨フェーズ2用量	
RR	奏功率	
SAE(s)	重篤な有害事象	
SDH	ソルビトールデヒドロゲナーゼ	

【 0 1 9 3 】

【表 3 - 3】

TLS	腫瘍溶解症候群
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	正常の上限
US	米国
WBC	白血球細胞
WT	野生型

【0194】

10

【表 4】

用語の解説

評価	試験により要求されるデータを生じるために使用される手段	
コホート	同時に特定の用量およびレジメンで治療された新たに加入した患者の群	
サイクル	治療の数およびタイミングまたは推奨される反復は、通常、日数として表される（例えば、28日 (q28 days)）	
用量レベル	患者に与えられる薬物の用量	
加入	試験への患者参加の時点/時間。インフォームドコンセントを得なければならない時点（すなわち、プロトコールに記載される手段のいずれかを開始する前）	
期間	試験タイムラインの一区分。スクリーニング、治療、追跡などの小さな機能セグメントにステージを分割する。	20
癌におけるステージ	体内での癌の範囲。病期は、通常、腫瘍のサイズ、リンパ節が癌を含むかどうか、および癌が元の部位から体の他の部分まで広がったかどうかに基づく。	
試験タイムラインに関連したステージ	試験タイムラインの主要な一区分：加入、治療の終了などの主要な試験節目で開始および終了	
試験評価終了	個別患者についての試験の終わりを記す時点/時間。生存の評価は、試験評価終了を過ぎても続く。	
試験治療	要求された試験手段の部分として患者（対象）に投与される任意の薬物または薬物の組み合わせを含む。	
試験治療中断	患者が何らかの理由のため試験治療を行うことを恒久的に中止する時点/時間；恒久的な患者の取り下げの時点/時間であっても、なくてもよい。	30
対象数（対象番号）	試験に加入する各患者に割り当てられた特定の識別番号	
対処の治療	試験治療への暴露により要求される任意の治療、例えばビタミン補給およびペメトレキセド二ナトリウムについての副腎皮質ステロイドの前投薬を指す	
変数	データ解析で使用される識別子；特定の時点で、特定の評価を使用して採取されたデータから直接的にまたは間接的に由来する	

【0195】

抗EGFRモノクローナル抗体療法が後に進行したc-MET陽性CRCおよびHNSCC患者でのセツキシマブと組み合わせてINC280の安全性、薬物動態および活性を評価するフェーズIb、非盲検、多重施設の用量増大および拡大試験が計画されている。

40

【0196】

HNSCCで、c-MET増幅は、13%の症例で観察された（Seiwert et al 2009）が、最近の非臨床データは、c-MET増幅と抗EGFR抗体療法に対する獲得耐性の間の相関性を示した。

【0197】

c-METの阻害が、EGFR阻害剤に対する獲得耐性を克服するという仮説を探索するために、この試験は、腫瘍がMET受容体の活性化を通して抗EGFR治療に対して耐性になったmCRCおよびHNSCC患者でc-MET阻害剤であるINC280をEGFR阻害剤であるセツキシマブと組み合わせる。

【0198】

50

新たに得られた腫瘍生検は、分子予備スクリーニングの間に、セツキシマブまたはパニツムマブ進行の時に取らなければならない、試験の拡大パートで患者らの参入についての強制的基準である。この腫瘍サンプルは、腫瘍の現在の生物学的表現型のいっそう厳格な評価を可能にする。さらに、先に得た腫瘍材料の利用可能性は、大きく、制御されている患者集団での腫瘍の当初の遺伝子プロファイルと新たに得られた生検を比較することにより遺伝子変異の包括的理解を可能にする。

【0199】

試験デザインについての論理的根拠

これは、非盲検、フェーズIb用量増大試験、続いてc-MET陽性を有する成人患者でセツキシマブと組み合わせてINC280の拡大パートである(50%の腫瘍細胞でc-METのIHC強度スコア+2およびFISHによるMET遺伝子コピー数5または50%の腫瘍細胞でIHC強度スコア+3により定義される通り。MET遺伝子コピー数5および未知c-METのIHC結果またはc-MET変異を有する患者は、Novartisとの検討および同意に続いて試験に加入される)。mCRC(K/NRAS-WT状態)および疾患がセツキシマブおよび/またはパニツムマブ治療後に進行したHNSCCである。

10

【0200】

試験の用量増大パートの目的は、MTDおよび/またはセツキシマブと組み合わせたINC280の拡大についての推奨用量(RDE)を決定することである。安全性、忍容性およびPKを評価することに加えて、この試験は、この組み合わせの有効性の予備評価を提供するように設計される。用量増大パートは、Bayesianのロジスティック回帰モデル(BLRM)により導かれる。

20

【0201】

BLRMを使用するこの非盲検用量増大試験デザインは、癌患者でのMTDおよび/またはRDEを推定する十分に確立された方法である。適合性BLRMは、試験での将来の患者でのDLTのリスクを制御する過剰用量制御(EWOC)原理での増大により導かれる。小さなデータセットについてのBayesianの応答適合性モデルの使用は、欧州医薬品審査庁(European Medicines Evaluation Agency)(EMA)により受諾された("Guideline on clinical trials in small populations", February 1, 2007)、膨大な出版物により支持され(Babb 1998 et al, Neuenschwander et al 2008, Neuenschwander et al 2010)、その開発および適切な使用は、食品医薬品局(FDA)クリティカルパスイニチアチブの1つの態様である。

30

【0202】

新たな用量レベルでの決定は、治験責任医師およびNovartis試験人員により行われ、BLRM、患者の忍容性および安全性、PK、薬力学(PD)および決定の時点で利用可能な有効性情報による推奨に基づく。

【0203】

いったんMTDおよび/またはRDEが、確立されると、セツキシマブまたはパニツムマブ治療で進行した追加のmCRCおよびHNSCC患者は、その組み合わせの抗腫瘍活性をさらに評価するために、2つの拡大群に加入される。拡大パートは、MTD/RDEでINC280およびセツキシマブの安全性および忍容性を評価し続ける。

40

【0204】

用量およびレジメン選択についての論理的根拠

錠剤製剤を使用するINC280の経口投薬スケジュールおよび用量増大パートについての当初の出発用量の選択は、現在利用可能な安全性、PK、PD、およびINC280を用いた完了および継続中の臨床試験から得られる予備有効性データ(カプセル製剤で)、および相対的生物学的利用性試験の臨床経験により基づき、それらは、健康な志願者で2つの製剤を比較する。

【0205】

この試験のために選択されるINC280錠剤についての出発用量は、錠剤製剤のAU

50

C比および利用可能な強度に基づいた継続的投薬スケジュールで150mgのbidである。

【0206】

セツキシマブとの組み合わせで継続的な毎日2回スケジュールでINC280の選択される出発用量は、単剤INC280用量-DLTデータから誘導されるBLRM内のリスク評価(EWOC)により支持され、セツキシマブとの相互作用で予測される。

【0207】

セツキシマブの固定用量、400mg/m²初期用量および250mg/m²の後続の毎週の用量が、セツキシマブラベルによるmCRCおよびHNSCC患者への推奨投薬に続く。PKレベルでの薬物-薬物相互作用(DDI)で、INC280およびセツキシマブの間で予想されるものはない。

10

【0208】

組み合わせ薬物の選択についての論理的根拠

この試験は、c-MET阻害剤、INC280およびEGFR阻害剤であるセツキシマブの組み合わせが、腫瘍がこの耐性を克服することによりMET受容体の活性化を通して抗EGFR治療に対して耐性になるmCRCおよびHNSCC患者に臨床的有用性を提供するかを探索するように設計される。

【0209】

試験デザイン

試験デザインの説明

20

これは、INC280およびセツキシマブの組み合わせについてのMTDおよび/またはRDEを推定し、続いて臨床的有効性を評価するために拡大パートを評価し、セツキシマブまたはパニツムマブ治療に続いて進行するc-MET陽性(詳細な定義に関してのセクション5.2を指す)mCRCおよびHNSCC患者での組み合わせの安全性をさらに評価する、多重施設、非盲検、用量所見、フェーズIb用量増大試験である。

【0210】

試験のフェーズIb用量増大パートは、成人c-MET陽性およびK/NRAS WT mCRCおよびc-MET陽性HNSCC患者で行われる。コホートの患者は、MTDおよび/またはRDEの組み合わせが同定されるまでその組み合わせで治療される。およそ20名の患者は、用量増大パートに加入される。

30

【0211】

MTDおよび/またはRDE告知に続き、患者は、2つの拡大群に加入される。グループ1は、EGFR阻害剤(EGFRi)(セツキシマブまたはパニツムマブ)を用いた治療の後に進行し、彼らの転移性疾患のための少なくとも1つの先のラインの治療を受けたおよそ20名のc-MET陽性およびK/NRAS WT mCRC患者からなる。グループ2は、セツキシマブを用いた治療の後に進行し、彼らの転移性疾患のための少なくとも1つの先のラインの治療を受けたおよそ20名のc-MET陽性HNSCC患者からなる。

【0212】

患者は、INC280およびセツキシマブに対する抵抗性の機構を研究する任意のコンパニオンプロトコルに加入する可能性がある。コンパニオン試験に参加することに同意する患者は、試験参加時に、および抵抗性の発生で再度、彼らの癌の分析のためのサンプルを提供する。

40

【0213】

分子予備スクリーニング

試験のスクリーニング期間に入るために、患者は、c-MET陽性の証拠を有していなければならぬ。mCRC患者について、K/NRAS-WT状態の追加の書面文書が要求される。

【0214】

試験の拡大パートに加入される患者は、新たに得られた腫瘍サンプルの採取義務を可能

50

にする分子予備スクリーニング同意に署名しなければならない。さらに、用量増大パートに加入される患者は、c - M E T陽性およびK / N R A S W T状態 (m C R C患者について) についての先に得られた地域文書が利用できない場合に、分子予備スクリーニング同意に署名する。

【 0 2 1 5 】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は、いったん患者が、試験のインフォームドコンセントに署名したときに始まる。患者は、試験参入および除外基準および安全性評価に対して評価される。

【 0 2 1 6 】

治療期間

治療期間は、サイクル1の1日目に開始する。試験治療は、28日サイクルの間に投与される。患者らは、いずれが最初に起こるとしても、疾患の進行、受け入れられない毒性の発生、インフォームドコンセントの取り下げまたは死亡まで治療される。

【 0 2 1 7 】

安全性追跡期間

患者は、試験治療の最後の投与の後30日間安全性評価が追跡される。

【 0 2 1 8 】

疾患進行および生存者追跡期間 (拡大パートのみ)

疾患進行以外の任意の理由のため試験治療を中止する試験の拡大パートに加入される患者らは、疾患の進行について追跡される。さらに、拡大パートの患者らは、生存について追跡される。

【 0 2 1 9 】

暫定分析のタイミングおよびデザイン適応

公式の暫定分析で、本試験について計画されたものはない。しかし、用量増大デザインは、最近のデータに基づいた決定が、試験の終了前に行われることを予測する。さらに、拡大群の患者から得たデータは、本試験のそのパートでのM T D / R D Eの安全性および忍容性を監視する進行中の基盤に基づいて審査される。

【 0 2 2 0 】

試験の終了の定義

試験の終了は、I N C 2 8 0およびセツキシマブの組み合わせで治療される最後の患者の生存追跡期間の終了、または試験が初期に終了されるときによる。

【 0 2 2 1 】

生存追跡期間の完了は、いずれが最初であっても、いったん用量拡大パートの最後の患者が死亡したか、または試験治療の最後の用量の後6か月までの生存について追跡された。生存追跡期間の完了は、> 80%の患者が死亡するか、または追跡するのに失敗する場合も考えうる。

【 0 2 2 2 】

患者集団

試験の患者集団は、転移性疾患について少なくとも1つの先のラインの治療を受けたK / N R A S W Tおよびc - M E T陽性m C R Cおよびc - M E T陽性の再発 / 転移性H N S C Cを有する成人患者からなる。最後の治療は、抗E G F R抗体 (H N S C Cについてセツキシマブ / パニツムマブまたはセツキシマブ単独) を含むべきである。試験の拡大パートについては、セツキシマブ / パニツムマブ (またはH N S C C患者についてはセツキシマブのみ) 治療で同時に臨床的有用性の文書化および疾患の後続進行が要求される。

【 0 2 2 3 】

治験責任医師または設計者は、全ての以下の参入を満たし、除外基準のいずれも満たさない患者のみが、本試験で提供される治療であることを保証しなければならない。参入および除外基準についての全てのデータは、患者の原資料で証明できなければならない。本試験に加入される患者らは、追加の並行な治験薬またはデバイス試験に参加することは許可されない。試験を完了した患者らは、治療の第二の過程に再加入されないかもしれない

10

20

30

40

50

。

【0224】

参入基準

本試験での参入について適格な患者らは、以下の基準の全てを満たさなければならない：

1. 18歳以上の年齢の男性または女性患者

【0225】

2. mCRCまたはHNSCCの組織学または細胞学的確認。対応する病理学報告で代表的な、最新の先に得られた腫瘍サンプルの利用可能性は、プロトコルで記載される分析について分子予備スクリーニング/スクリーニングで採取されるのが必須である。Novartisとの検討の後の例外状況で、新たに得られた腫瘍サンプルのみが、十分である。

10

【0226】

3. mCRC患者のみについて、50%の腫瘍細胞でc-MET IHC強度スコア+2およびFISHによりMET遺伝子コピー数5または50%の腫瘍細胞でIHC強度スコア+3およびK/NRAS-WT状態(KRASおよびNRAS、エクソン2、3および4)により定義されるc-MET陽性の書面文書化。MET遺伝子コピー数5(FISHにより)および未知c-MET IHC結果またはc-MET変異を有する患者は、Novartisとの検討および同意に続いて試験で加入することができる。分析は、地域でまたはNovartis指定の中央実験室を通して行われうる。

20

【0227】

用量増大パートについて：分析は、利用可能な新たに得たまたは最新の先に得た腫瘍サンプルで行うことができる。

【0228】

拡大パートについて：分析は新たに得た腫瘍サンプルでのみ行われる。

【0229】

腫瘍サンプルが、本試験での治療の開始の前、およびセツキシマブまたはパニツムマブを含有したにちがいない最新の抗新生物レジメンの後、3か月以内に採取される場合、その時はこの腫瘍サンプルは、加入について許容される。この症例で、新たに得られた腫瘍サンプルは要求されない。

30

【0230】

代わりに、さらにNovartisとの検討後の例外的な状況で、対応する病理学報告と共に先に得られた腫瘍サンプルが許可されるであろう。

【0231】

4. 用量増大パートのmCRC患者：転移性疾患についての少なくとも1つの先のラインの治療および最後の治療は、単剤として、または化学療法と組み合わせてセツキシマブまたはパニツムマブを含むべきである。拡大パートの患者については、最新の治療のラインとして継続的なセツキシマブまたはパニツムマブの間に臨床的有用性の追加文書(完全または部分奏功または安定疾患)および疾患の後続進行が要求される。

40

【0232】

5. 用量増大パートのHNSCC患者：再発または転移性疾患についての少なくとも1つの先のラインの治療および最後の治療は、単剤として、または化学療法と組み合わせてセツキシマブを含むべきである。拡大パートの患者については、最新の治療のラインとして継続的なセツキシマブの間に臨床的有用性の追加文書(完全または部分奏功または安定疾患)および疾患の後続進行が要求される。

【0233】

6. 先に照射された領域のRECIST v1.1 Lesionにより測定可能な疾患基準を満たす少なくとも1つの腫瘍病変または他の局所領域の療法を受けたもの(すなわち、経皮切除)は、治療以来病変の進行の明瞭な文書化した証拠でもない限り測定可能であると考えられるべきではない。

50

【 0 2 3 4 】

7. 米国東海岸共同癌グループ (Eastern cooperative oncology group) (E C O G)
パフォーマンスステータス 2

【 0 2 3 5 】

8. インフォームドコンセント様式を理解し、自発的に署名できること、および試験来診スケジュールおよび新たに得られた腫瘍サンプルの採取を含めた他のプロトコル要件に従う能力。書面のインフォームドコンセントは、任意の分子予備スクリーニングおよびスクリーニング手順の前に得るべきである。

【 0 2 3 6 】

除外基準

本試験について適格な患者らは、以下の基準のいずれも満たしてはならない：

1. c - M E T / H G F 阻害剤での先の治療。

【 0 2 3 7 】

2. セツキシマブまたはパニツムマブに対する重度の反応の既知病歴 (G 3 発疹および G 3 低マグネシウム血症 (hypomagnesaemia) を除き)

【 0 2 3 8 】

3. 神経学的に不安定であるか、それら C N S 疾患を制御するために増加している用量のステロイドを要求する症候性 C N S 転移。注：制御されている C N S 転移を有する患者は、この試験に参加しうる。患者は、試験治療を開始する前の C N S 転移 > 4 週間で、放射線療法または手術を完了しなければならない。患者らは、臨床試験で新たな神経学的欠損を有さず、C N S 画像で新たな所見がなく、神経学的に安定でなければならない。患者らが、C N S 転移の管理のためにステロイドを必要とする場合、患者らは、試験参加に続いて 2 週間、安定な用量のステロイドでいなければならない。

【 0 2 3 9 】

4. 試験治療開始の 6 か月以内の有意なまたは制御されていない心臓血管疾患 (例えば、制御されていない高血圧、末梢血管疾患、うっ血性心不全、心不整脈、または急性冠状動脈症候群) または試験治療開始の 1 2 か月以内の心筋梗塞

【 0 2 4 0 】

5. スクリーニング/ベースラインで以下の臨床検査値のいずれかを有すること：

・ 好中球絶対数 (A N C) < 1 , 5 0 0 / m m 3 [1 . 5 × 1 0 9 / L]

・ 血小板 < 7 5 , 0 0 0 / m m 3 [7 5 × 1 0 9 / L]

・ ヘモグロビン < 9 . 0 g / d L

・ 血清クレアチニン > 1 . 5 × 正常の上限 (U L N) および / または計算または直接測定されたクレアチンクリアランス (C r C l) 4 5 m L / 分

・ 血清総ビリルビン > 2 m g / d L (または > 1 . 5 × U L N 、肝臓転移がある場合 ; または直接ビリルビン > 十分に実証されたジルベール症候群を有する患者での正常範囲と共に、総ビリルビン > 3 . 0 × U L N であって、それは、全血球数 (C B C) から得られる正常な結果 (正常な網状赤血球数および血液塗抹標本を含めた) 、正常な肝臓機能試験結果、および診断の時点で他の寄与疾患プロセスの不在を有する未結合高ビリルビン血症の数種のエピソードの存在として定義される)

・ A S T / S G O T または A L T / S G P T > 2 . 5 × U L N 、または肝臓転移がある場合 > 5 . 0 × U L N

・ 低マグネシウム血症 (Hypomagnesaemia) C T C A E グレード 1 (正常の下限 (L L N) - 1 . 2 m g / d L または L L N - 0 . 5 m m o l / L) 。置換療法が許される。

・ 血清アルブミン < 2 . 8 g / d L

・ 無症候性血清アミラーゼおよびリパーゼ > C T C A E グレード 2 (1 . 5 ~ 2 . 0 × U L N)

・ 膵炎または膵臓損傷を示唆する徴候および / または症状と共に血清アミラーゼまたは血清リパーゼ C T C A E グレード 1 (例えば、P - アミラーゼ上昇、膵臓の異常な画

10

20

30

40

50

像所見等)

・ 国際標準化比 (I N R) > 1 . 5 × U L N または対照より上の > 6 秒のプロトロンビン時間 (P T)

【 0 2 4 1 】

6 . 経口 I N C 2 8 0 の吸収を有意に変える可能性のある胃腸 (G I) の機能障害または G I 疾患 (例えば、潰瘍性疾患、制御されていない悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸切除)

【 0 2 4 2 】

7 . 先のまたは同時の悪性腫瘍。例外：適切に治療された基底細胞または扁平細胞皮膚癌；治癒的に治療され、試験参入の前に少なくとも3年間再発の証拠なしの、子宮頸部の生体内原位置の癌腫；または治癒的に治療され、試験参入の前に少なくとも3年間再発の証拠なしの、他の固形腫瘍

10

【 0 2 4 3 】

8 . 一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症、または胚塞栓を含めた過去6か月以内の血栓性または脳血管の事象の病歴

【 0 2 4 4 】

9 . 4 週以内 (ニトロソ尿素、マイトマイシン - C については6 週) の対症的放射線療法、化学療法、生物学的療法 (セツキシマブおよびパニツムマブを除外する)、または試験薬物を開始する前の、またはこのような療法の副作用からグレード 1 までに回復しない (脱毛症およびニューロパシーを除き) 5 半減期内の継続的もしくは間欠的な小分子治療剤もしくは治験剤での治療 (または半減期が未知である場合 4 週) を除いて事前の放射線療法 (> 3 0 % の骨髄貯蔵を含む)。

20

【 0 2 4 5 】

1 0 . 試験治療を開始する前の4 週以内の主要な手術手技、直視下生検、または重大な外傷、またはこのような手技の副作用から回復しなかった患者

【 0 2 4 6 】

1 1 . 静脈瘤出血を含めたスクリーニング来診前の4 週間以内の活発な出血 (食道静脈瘤は、標準診療、例えば、結紮またはバンド形成により治療され、手技はスクリーニング来診の4 週前に完了すべきである)

【 0 2 4 7 】

1 2 . 臨床的に有意な第三の空間の体液蓄積 (すなわち、利尿剤の使用にも関わらず体液除去を必要とする腹水または胸水、または息切れに関連したもの)

30

【 0 2 4 8 】

1 3 . 急性または慢性膵炎または膵炎のリスクを増す可能性のある任意のリスク因子の病歴

【 0 2 4 9 】

1 4 . 副腎皮質ステロイドまたは別の免疫抑制剤を用いた増加するまたは慢性治療 (> 5 日) を現在受けていること。注：単用量、外用適用 (例えば、発疹について)、吸入スプレー (例えば、閉塞性気道疾患のための)、点眼剤または局所注入 (例えば、関節内) が許される。試験治療の開始前の少なくとも5 日間安定または減少しつつある低用量の副腎皮質ステロイド治療 (例えば、4 m g / 日を越えないデキサメタゾンまたは他の副腎皮質ステロイド等価物用量) にある患者らが適格である

40

【 0 2 5 0 】

1 5 . ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 血清陽性の既知病歴。H I V 試験は、この試験の一部として要求されない

【 0 2 5 1 】

1 6 . 公知の強力な阻害剤であるか、または C Y P 3 A 4 の誘発剤である薬物での治療を受けること、および I N C 2 8 0 治療の開始の7 日前および試験の過程の間、中断できないこと (添付書類 3 を指す)

【 0 2 5 2 】

50

17. 狭い治療指数を有する公知の CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 または CYP2C19 基質である薬物での治療を受け、試験治療の開始前に中断できないこと（添付書類 3 を指す）

【0253】

18. 長時間作用プロトンポンプ阻害剤での治療を受け、INC280 治療の開始の 3 日前に中断できないこと（添付書類 3 を指す）

【0254】

19. 栄養チューブ依存性

【0255】

20. 治験責任医師の判断で、安全性考慮または臨床試験手技との適応性、例えば、感染/炎症、腸閉塞、社会的/心理学的問題などのため、臨床試験での患者の参加を禁忌とする任意の他の症状

【0256】

21. 妊婦または育児中（授乳中）の女性、ここで、妊娠は、受胎後、妊娠期間の終了までの女性の状態として定義され、陽性の hCG 実験室試験により確認される。

【0257】

22. 投薬の間に、および試験治療を恒久的に中断した後少なくとも 4 週間、避妊の非常に有効な方法を使用していない限り、生理学的に妊娠する能力のある全ての女性として定義される、出産可能な女性。非常に有効な避妊方法としては、

・ 完全な禁断（これが、対象の好ましく日常生活習慣に沿っている場合）。期間的な禁断（例えば、カレンダー法、排卵法、排卵検出法（symptothermal）、排卵後法）および脱離は、避妊の許容できる方法ではない。

・ 試験治療を受ける少なくとも 6 週前の女性避妊術（子宮摘出を伴うかまたは伴わない外科的両側卵巢摘出術を受けた）または管結紮。卵巢摘出術単独の症例では、女性の生殖状態が、ホルモンレベル追跡評価により確認された場合のみ。

・ 男性避妊術（少なくともスクリーニングの 6 か月前）。本試験での女性対象については、精管切除された男性相手が、その対象の唯一の相手であるべきである。

・ 以下のものの任意の 2 つの組み合わせ（a + b または a + c または b + c）：

a. 避妊の経口、注射または移植のホルモン法または相当な有効性（失敗率 < 1%）を有する他の形態のホルモン避妊、例えば、ホルモン膣リングまたは経皮ホルモン避妊の使用

b. 子宮内器具（IUD）または子宮内システム（IUS）の置換

c. 避妊のバリアー法：殺精子発泡剤/ゲル/フィルム/クリーム/膣坐剤と共にコンドームまたは閉塞キャップ（ペッサリーまたは子宮頸部/円蓋キャップ）

が挙げられる。

【0258】

経口避妊の使用の場合に、女性は、試験治療を行う前に最小 3 か月間同じピルで安定であるべきである。

【0259】

女性は、適切な医療プロファイルと共に 12 か月の自然な（自発的な）無月経を有したか（例えば、年齢妥当、血管運動症状の病歴）、少なくとも 6 週間前に外科的両側卵巢摘出術（子宮摘出を伴うかまたは伴わない）または管結紮を受けた場合、閉経後であって、出産可能でないと考えられる。卵巢摘出術単独の症例では、女性の生殖状態が、ホルモンレベル追跡評価により確認された場合のみ、女性は、出産可能でないと考えられる。

【0260】

23. 薬物を摂取しながら、および試験治療を中止した後少なくとも 4 週間、性交中にコンドームを使用、この期間に子供の父親となるはずがない限り、性的に活性な男性。コンドームは、精液を介した薬物の送達を避けるために、精管切除した男性にも使用が要求される。

【0261】

投薬レジメン

10

20

30

40

50

患者は、継続的 b i d 投薬レジメンでの I N C 2 8 0 および毎週のセツキシマブ (q w k) の組み合わせを受けることが割り当てられる (表 2)。

【 0 2 6 2 】

【 表 5 】

表 2 用量および治療スケジュール

試験薬物	医薬形態 (pharmaceutical form) および投与の経路	用量	頻度および/またはレジメン
INC280	経口用途のための錠剤: 全錠剤または破砕錠剤から調製される懸濁液	用量増大の間に割り当てられる通り、および拡大パートについて宣言された RDE	bid
セツキシマブ	静脈内注入	400mg/m ² 初期注入 250mg/m ² 以降の注入	qwk

10

【 0 2 6 3 】

I N C 2 8 0 投与

I N C 2 8 0 を、 m g / 日の平坦な用量として投与し、体重または体表面積により個々に調節しない。

【 0 2 6 4 】

I N C 2 8 0 を、経口で、継続的 b i d 投薬スケジュールで投与する。

20

【 0 2 6 5 】

患者は、各日およそ同じ時間にそれらの用量を摂取することが指示されるべきである。第二の (晩の) 用量は、朝の用量の 1 2 (± 2) 時間後に摂取するべきである。I N C 2 8 0 は、食事の少なくとも 1 時間前または 2 時間後に、空腹状態で投与されるべきである。空腹期の中に、患者は、自由に水を飲むことができる。

【 0 2 6 6 】

患者は、潜在的な C Y P 3 A 相互作用のため、試験薬物の第一の用量の少なくとも 7 日前、および全試験治療期間の間、セビリアのオレンジ (およびジュース)、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュース、グレープフルーツハイブリッド、パメロおよびシトラススターフルーツの消費を避けなければならない。通常のオレンジジュース (Citrus sinensis) は許される。

30

【 0 2 6 7 】

患者らは、錠剤全体を呑み込み、それらをかまないことが指示されるべきである。嚥下機能不全な患者については、I N C 2 8 0 錠剤は、錠剤を破砕し、それらを水に懸濁させることにより飲料用懸濁液として投与されうる。治験責任医師らおよび患者らは、飲料用懸濁液を調製する方法についての詳細な指示を受け取る。飲料用懸濁液は、栄養チューブへの投与については許可されない。

【 0 2 6 8 】

P K プロファイルにおける有意差が、全体および破砕して摂取される錠剤の間で観察される場合、R D E で差異をもたらし、その後、用量増大および/または拡大パートに採用される将来の患者は、錠剤全体を摂取することが要求され、嚥下機能不全を有する追加の患者は、試験に採用されない。

40

【 0 2 6 9 】

P K 血液サンプルが採取される日に、患者らは、試験センターに到着するまで試験薬物の彼らの用量を維持することが指示される。試験薬物の投与は、試験人員により指導され、投与の回数記録される。投薬についての同じ食事制限は、P K サンプル採取の日に適切である (I N C 2 8 0 は、少なくとも食前 1 時間または食後 2 時間に空腹状態で投与されるべきである)。

【 0 2 7 0 】

吐き気が起こる場合、嘔吐した用量を換えようと試みるべきでない。嘔吐のなんらかの

50

エピソードが、サイクル1のPKサンプル採取日で試験薬物投薬の最初の4時間以内に起こった場合、嘔吐の正確な時間は、AE eCRFを除いて適切なeCRFで記録されるべきである。

【0271】

失われた用量は、患者が、投薬の計画された時間の後4時間以内に試験薬物を服用することを忘れた場合、または、患者が、その日の彼/彼女の用量を服用することを忘れた場合任意の時点として定義される。そのような場合に、その用量は、除外されるべきであり、その患者は、次のスケジュールの用量で治療を継続すべきである。

【0272】

セツキシマブ投与

セツキシマブは、セツキシマブのラベル指示により28日サイクルの1日目、8日目、15日目および22日目(±3日)に試験サイトで静脈内に週ごとに投与される。必要とされる場合、前投薬は、セツキシマブ注入の30分前に、機関基準により投与されるべきである。セツキシマブ初期用量(1日1サイクル)が、120分の静脈内注入として、続いて60分かけて注入される250mg/m²の週ごとの用量として(第二の注入以降に)400mg/m²で投与される。注入速度は、10mg/分を越えるべきでない。注入の間中、および注入の終点の後に少なくとも1時間、密接な監視を必要とする。

【0273】

注入反応が起こる一方で、セツキシマブが投与される場合、注入は、すぐに中止すべきであり、患者は、密接に監視すべきであり、機関基準にそって治療されるべきである。症状の回復により、グレード1または2注入反応および重篤でないグレード3注入反応については、少なくとも50%まで注入速度を減少する。重度の注入反応を有する患者については、セツキシマブ治療は、すぐに、恒久的に中断されるべきである。

【0274】

INC280およびセツキシマブ投与の順序

上部GI管のpHを変える能力を有する前投薬は、INC280の溶解性を変え、したがってその生物学的利用性を変えうる。これらの剤としては、限定されないが、H2-アンタゴニスト(例えば、ラニチジン)および制酸剤が挙げられる。したがって、INC280の経口投薬は、セツキシマブおよびその前投薬の前に投与される。この順序は、INC280の朝の用量投与の一貫した時期を可能にもする。

【0275】

最小1時間が、INC280投与の時間からセツキシマブ前投薬の投与(必要な場合)まで経過しなければならない。セツキシマブ注入は、前投薬30分後(すなわち、INC280摂取後の1.5時間)が推奨される。

【0276】

補助的治療

セツキシマブについての前投薬は、標準機関ガイドランの通り、および/または地域で利用可能なセツキシマブラベルで記述される通りに投与されるべきである。

【0277】

治療期間

患者が、いずれが最初に起こるとしても、受け入れられない毒性、疾患進行、死亡、恒久的取り下げおよび/またはコンセンツの取り下げを経験するまで患者は、試験治療で治療される。

【0278】

用量増大ガイドライン

出発用量の論理的根拠

INC280についての出発用量は、初期用量(C1D1)として400mg/m²の固定用量のセツキシマブおよび28日サイクルで後続の週ごとの用量として250mg/m²の組み合わせで継続して投与される150mg bidである。出発用量の選択における論理的根拠についてセクション2.3を参照すること。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 9 】

単剤としての I N C 2 8 0 およびセツキシマブの用量 - D L T 関係、および組み合わせの毒性についての不確実性について最近利用可能な全ての情報を考慮すると、B L R M から誘導される D L T 速度の先の分布は、提案された出発用量の組み合わせが、E W O C を満たすことを示す。

【 0 2 8 0 】

仮の用量レベル

表 3 には、この試験の間に評価されうる I N C 2 8 0 の出発用量および用量レベルが記載されている。出発用量レベル 1 の除外で、実際の用量レベルは、用量増大の遠隔会議の間に、参加している治験責任医師との検討に続いて決定される。用量増大は、M T D / R D E が達成されるまで継続する。

【 0 2 8 1 】

セツキシマブについての用量は、全ての用量増大コホートについて固定される。

【 0 2 8 2 】

【 表 6 】

表 3 INC280 についての暫定的用量レベル

用量レベル	提案された INC280 mg*	提案された INC280 総 1 日用量
-1**	100	200 mg
1/出発用量	150	300 mg
2	200	400 mg

*安全性または PK をいっそう理解するために、コホート研究の経過の間に添加される追加および/または中間体用量レベルは、MTD/RDE より下の任意の用量レベルで添加されうることは可能である。さらに、用量レベルは、平行で探索されうる。

**用量レベル-1 は、出発用量レベルから用量減少を必要とする患者の治療用量を表す。用量レベル-1 より下の用量減少で、本試験で許されたものはない。

全ての決定時点で、適応性 B L R M は、観察された D L T に基づく用量増加での変化を許可する。

【 0 2 8 3 】

M T D / R D E の用量増大および決定についてのガイドライン

用量増大決定の目的のために、各コホートは、特定の用量レベルで治療されるであろう 3 名から 6 名の新たに加入した患者からなるであろう。第一のコホートは、セツキシマブについての固定用量と組み合わせで表 3 に示される通りの I N C 2 8 0 の出発用量で治療される。

【 0 2 8 4 】

患者らは、最小安全性評価および薬物暴露で最小 1 サイクル (2 8 日) の治療を完了しなければならないか、または用量増大決定について評価が可能であると考えられる第一のサイクルの治療内に D L T を有した。用量増大決定は、コホートの患者が、これらの基準を満たした場合に起こる。

【 0 2 8 5 】

用量増大決定は、治験責任医師および N o v a r t i s 試験人員により行われる。決定は、安全性情報、D L T、サイクル 1 の間中の全ての C T C A E グレード 2 毒性データ、評価可能な患者から得られる P K および P D データを含めた継続中の試験で評価された全ての用量レベルから利用可能な全ての関連データの合成に基づく。次のコホートの対象についての推奨用量は、E W O C 原理を用いて B L R M により先導される。

【 0 2 8 6 】

適応 B a y e s i a n 方法論は、M T D を超過せず、この推定についての全用量レベルで全ての D L T 情報を組み込むセツキシマブと組み合わせた I N C 2 8 0 の全用量レベルの推定を提供する。一般に、次の用量は、D L T 速度が、標的間隔 (1 6 ~ 3 5 %) に入

10

20

30

40

50

り、E W O C原理を常に満足させる最高の機会を示す。全ての症例で、次のコホートについての用量は、先の用量から100%増加を超過しない。用量でのより小さな増加が、利用可能な臨床データの全ての考察による治験責任医師およびNovartisにより推奨されうる。

【0287】

先には未試験の用量レベルの2名の患者が、DLTを経験する場合、そのコホートへの加入は、中止し、BLRMは、更新され、次のコホートは、次に低い用量レベルまたはE W O C基準を満たす中間の用量レベル(添付書類2)で開始される。しかし、先に試験された用量レベルで新たなコホートの2名の患者が、DLTを経験する場合(例えば、総数8名の患者が、この用量レベルで、観察された2つのDLTで治療される)、そのコホートへのさらなる加入は、中止し、BLRMは、この新たな情報で更新され、利用可能な安全性の再評価、PKおよびPDデータが生じる。前述の用量コホートで得られた情報を組み込むことにより、追加の患者は、用量がE W O C基準をなお満たし、治験責任医師およびNovartis人員により同意されている場合にのみ最近の用量コホートに加入されうる。代わりに、同じコホートへの採用は取り戻すことができない場合、新たなコホートの患者は、治験責任医師およびNovartis人員により同意されている場合に、より低い用量に採用でき、BLRMが、MTDを越えるこの低い用量の組み合わせについてのリスクが25%より低いままである(E W O C)ことを予測する場合。再増加は、後続コホートでのデータが、これ(E W O C基準が満足される)を支持し、治験責任医師およびNovartis人員が同意する場合に起こりうる。

10

20

【0288】

用量増大は、MTDの同定または拡大についての適切な低用量まで継続するであろう。これは、以下の状態を満たしている場合に起こるであろう：

1. 少なくとも6名の患者は、この用量で治療された。
2. この用量は、以下の状態の1つを満足する：
 - a. この用量での標的毒性の事後確率が、50%を越え、潜在的用量のうちで最高であるか、または
 - b. 最小12名の患者らが、治験ですでに治療されていた。
3. それは、モデルにより、または用量増大の遠隔会議でNovartisおよび治験責任医師による全ての臨床データの検討によるかのいずれかにより、患者について推奨される用量である、セクション6.2.3.1を参照されたい。

30

【0289】

INC280の安全性、忍容性およびPK、およびセツキシマブの組み合わせをいっそう理解するために、追加のコホートの患者らは、先述の用量レベルで、またはさらなる用量増大を続ける前に、または続けながら中間の用量レベルに加入されうる。

【0290】

より高い用量レベルに増大することが決定されるが、先述の用量レベルで治療される1名または複数の追加の患者は、治療の第一のサイクルの間に、DLTを経験する場合、BLRMは、任意の追加の患者が、そのより高い用量レベルで加入される前に、この新しい情報で更新される。対象継続中は、彼らの割り当てられた用量レベルでの治療を続ける。

40

【0291】

用量増大決定の実行：

用量増大決定を実行するために、利用可能な毒性情報(有害事象およびDLTでない検査所見の異常を含めた)、BLRMからの推奨、および利用可能なPKおよびPD情報は、全て電話会議による用量決定会議の間に治験責任医師およびNovartisの試験人員(試験医師および統計学者を含めて)により評価されるであろう。次に高い用量レベルでの薬物投与は、治験責任医師が、先の用量レベルの結果が評価されたこと、およびそれは高い用量レベルに進むことが容認できることを示す、Novartisからの書面確認を受けるまで進行しないかもしれない。

【0292】

50

内部 - 患者用量増大：

用量増大パートの全ての患者は、いったんそれが、治験責任医師およびNovartisの意見に適切であると考えられるかどうか定義されると、MTD/RDE用量レベルに移行する。MTD/RDE用量レベルに増大される患者のために、彼または彼女は、少なくとも4サイクルの療法について彼らの最近の用量を許容しなければならない(すなわち、彼または彼女は、任意のINC280-関連毒性CTCAEグレード2当初に割り当てられた用量レベルで経験しなかったにちがいない)。Novartisとの協議および同意は、MTD/RDE用量レベルでの任意の患者増大の前に存在しなければならない。これらの変化は、投与量投与記録eCRFで記録されなければならない。

【0293】

用量制限毒性の定義

DLTは、有害事象、またはセツキシマブと組み合わせたINC280での最初の28日(第一のサイクル)の治療内で生じ、表4に含まれる基準のいずれかを満たす疾患、疾患進行、併発疾患、または併用薬に無関連として評価される異常な臨床検査値として定義される。国立癌研究所(National Cancer Institute)のCTCAEバージョン4.03が、全ての格付けのために使用される。用量増大決定の目的のために、DLTは、BLRMで考慮され、含まれる。

【0294】

治験責任医師は、任意の予測されないCTCAEグレード3有害事象または検査所見の異常をすぐにNovartisに報告しなければならない。より高い用量レベルに患者を加入させる前に、CTCAEグレード2有害事象は、最近の用量レベルで全ての患者について再検討される。

【0295】

注：注入関連反応は、DLTと考えられない。サイクル1の間に重症の注入関連反応を経験している患者は、試験から中断されるべきである。

【0296】

10

20

【表 7】

表 4 用量制限毒性を定義するための基準

毒性	DLT基準 (CTCAEバージョン4.03でのグレード)
血液およびリンパ球系障害 ^a	任意の期間の任意のグレード4 発熱性好中球減少症 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ / L または 1000 / mm ³ および > 38.3 °C (101 °F) の単独温度または1時間超の ≥ 38 °C (100.4 °F) の維持温度)
全般的障害および投与部位状態	> 7 連続日の間の疲労グレード3 疲労グレード4
皮膚および皮下組織障害： 発疹および/または光感受性	皮膚毒性治療にもかかわらず ≥ 14 連続日の発疹または光感受性グレード3 (地域診療および/または国際ガイドラインにより) 発疹または光感受性グレード4
胃腸障害	最適な抗下痢療法の使用にもかかわらず > 48 時間の下痢グレード3 下痢グレード4 最適な抗催吐療法の使用にもかかわらず > 48 時間の吐き気/嘔吐グレード3およびグレード4
治験(代謝)	> 7 連続日の血清リパーゼまたは血清アミラーゼ (無症候性) グレード3 血清リパーゼまたは血清アミラーゼ (無症候性) グレード4 医療介入を必要とする任意のグレードの血清リパーゼまたは血清アミラーゼの症状上昇
治験 (腎臓)	血清クレアチニン グレード ≥ 3
治験 (肝臓) ^b	血中ビリルビン (総ビリルビン) グレード ≥ 3 > 7 連続日のASTまたはALTグレード3 ASTまたはALTグレード4
心臓障害	任意のグレード ≥ 3
神経障害	任意の神経学的異常性または毒性グレード ≥ 2
代謝および栄養障害	サプリメント修正にもかかわらず ≥ 7 連続日の低マグネシウム症グレード4 (地域診療および/または国際ガイドラインにより) または症状グレード3
他のAE ^c	任意の他のグレード ≥ 3 毒性
^a 貧血グレード ≥ 3は、試験治療の次の溶血プロセスとして判断されない限りDLTと考えられない。リンパ球減少症グレード ≥ 3は、臨床的に有意でない限り、DLTと考えられない。 ^b 任意のグレード3または4について、7日以内にグレード ≤ 1に消散しない肝臓毒性 (または腫瘍での肝臓浸潤が存在する場合、グレード ≤ 2)、腹部CT走査が、疾患進行に関連するかどうかを評価するために行われなければならない。 ^c AEは、DLTとして定義されるために臨床的に有意でなければならない。グレード3異常性である、試験治療関連の発熱および電解質異常 (K、Na、Cl、Mg、HCO ₃ 、Ca、PO ₄ を含めて) は、臨床的に有意でない限りDLTと考えられない。患者は、地域機関ガイドラインにより代替療法を受けうる。 患者は、地域機関ガイドラインの通り支持療法 (例えば、PRBC) を受けうる。 G-CSFは、INC280およびセツキシマブ治療の中断に続いて機関ガイドラインにより用量制限好中球減少症を発生した患者を治療するために使用される。 吐き気または下痢についての最適な療方は、このプロトコールで列挙される禁止薬物の考察で機関ガイドラインに基づく。	

10

20

30

40

【0297】

実施例3：結腸および頭頸部癌細胞系統でのcMET阻害剤INC280およびEGFR阻害剤パニツムマブの組み合わせ

実施例1と同様に、パニツムマブおよびINC280の組み合わせを、75 ng/mlのHGFの不在または存在下で、CAL-33、CKK-81およびYD-38細胞系統で試験した。

【0298】

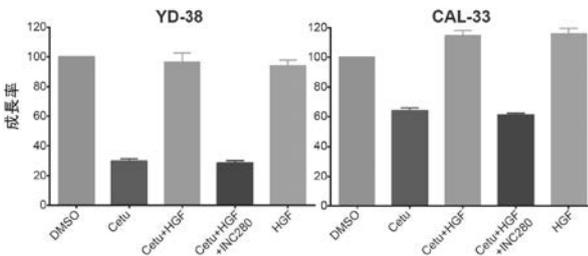
YD-38、CAL-33およびCKK-81細胞を、HGF単独で、パニツムマブ単独で、単剤としてパニツムマブで、およびHGFの存在または不在下でINC280とパニツムマブで3日間、96穴フォーマットで処置した (図6および7)。CellTit

50

er - G l oアッセイを使用して、細胞生存性を測定した。三連からの平均値および標準偏差を用いて棒グラフとして生存率 (%) をプロットした (図 8)。阻害率 (%) データは、8 × 8 用量グリッドとして数値で表示された。各データ点は、3 ウェルからの平均データ + 標準偏差を表し、色スペクトルは、阻害のレベルも表す。

【 図 1 】

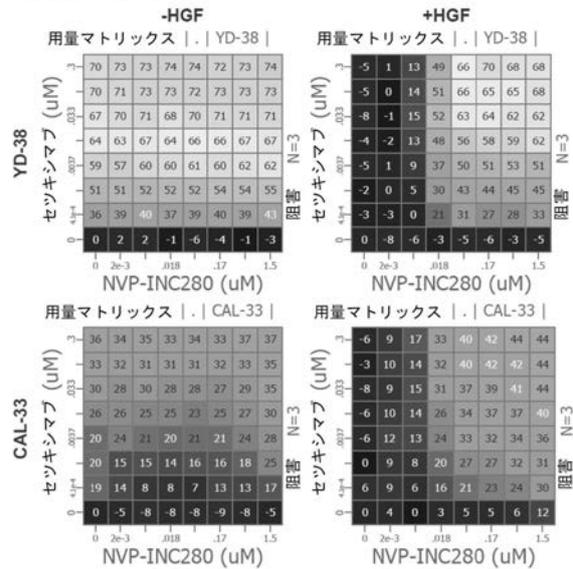
図 1 HGF が、HNSCC 癌細胞系統におけるセツキシマブの抗増殖効果をレスキューした (rescue)



YD-38 および CAL-33 の HNSCC 細胞を、3 日間、二重に、96 穴プレートウェル中で、指示剤または組み合わせ (HGF、75ng/ml;セツキシマブ、100nM;INC280、500nM) で処理した。CTG アッセイを使用して、細胞増殖を測定し、各処理群の発光シグナルを、DMSO-処理群のものに対して標準化して、成長率を得た。棒グラフは、三連からの平均および標準偏差を示す。

【 図 2 】

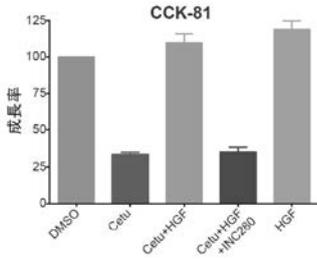
図 2 セツキシマブおよび INC280 は、HNSCC 癌細胞系統中の HGF の存在下で相乗的であった



YD-38 および CAL-33HNSCC 細胞を、75ng/ml の HGF の不在および存在下で、3 倍の逐次希釈の 0.3 μM からのセツキシマブおよび 1.5 μM からの INC280 の 8 × 8 組み合わせマトリックスで処理した。72 時間後、CTG アッセイを使用して細胞増殖を測定し、各用量組み合わせの発光シグナルを、DMSO 群のものに対して標準化した。成長阻害率は、8 × 8 用量グリッドとして数値で表示された。YD-38 細胞についての組み合わせ相乗スコアは、それぞれ、HGF なしで 1.76 であり、HGF で 12.2 であった。CAL-33 細胞についての組み合わせ相乗スコアは、それぞれ、HGF なしで 0.34 であり、HGF で 4.34 であった。

【 図 3 】

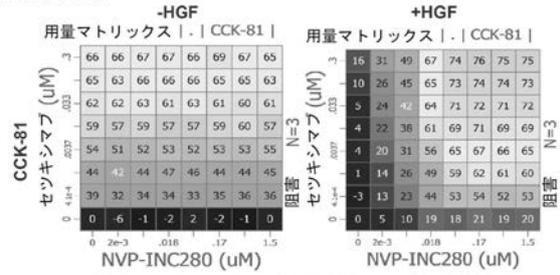
図 3 HGF は CRC 癌細胞系統でのセツキシマブの抗増殖効果をレスキューした



CCK-81 CRC細胞を、3日間、二重に、96穴プレートウエル中で、指示剤または組み合わせ(HGF、75ng/ml;セツキシマブ、100nM;INC280、500nM)で処理した。CTGアッセイを使用して、細胞増殖を測定し、各処理群の発光シグナルを、DMSO-処理群のものに対して標準化して、成長率を得た。棒グラフは、三連からの平均および標準偏差を示す。

【 図 4 】

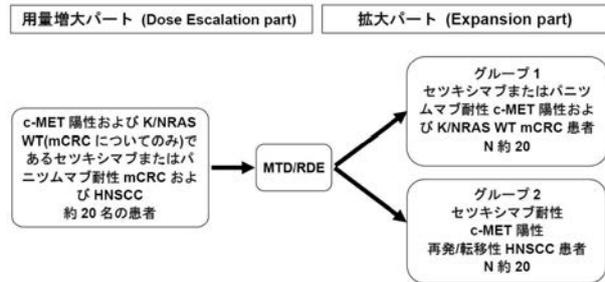
図 4 セツキシマブおよび INC280 は、CRC 癌細胞系統での HGF の存在下で相乗的であった



CCK-81 CRC細胞を、75ng/mlのHGFの不在および存在下で、3倍の逐次希釈の0.3μMからのセツキシマブおよび1.5μMからのINC280の8×8組み合わせマトリックスで処理した。72時間後、CTGアッセイを使用して細胞増殖を測定し、各用量組み合わせの発光シグナルを、DMSO群のものに対して標準化した。成長阻害率は、8×8用量グリッドとして数値で表示された。CCK-81細胞についての組み合わせ相乗スコアは、それぞれ、HGFなしで0.12であり、HGFで14であった。

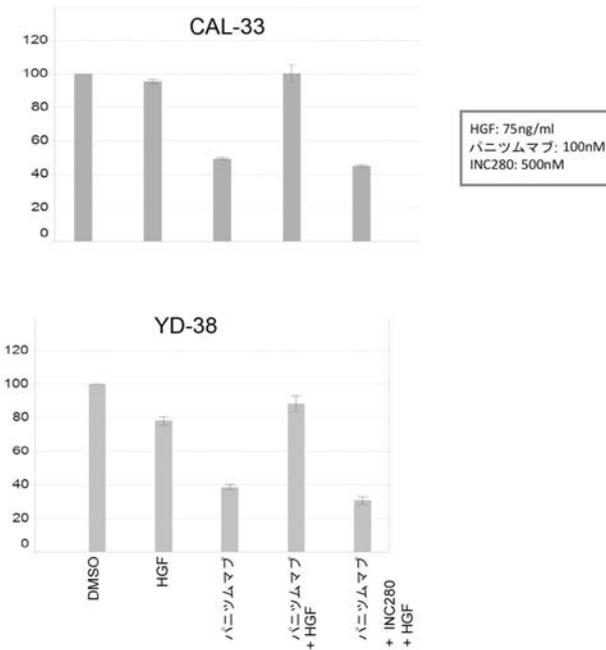
【 図 5 】

図 5



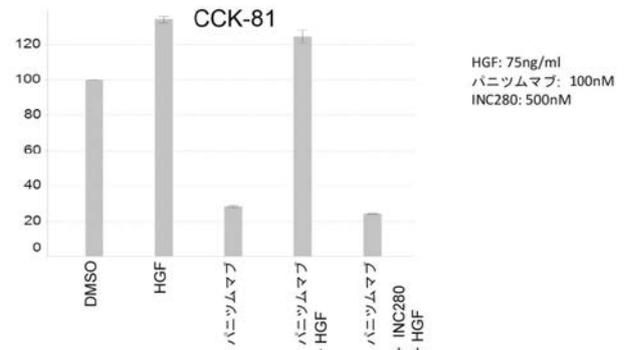
【 図 6 】

図 6 HGF は HNSCC 細胞系統でのパニツムマブの抗増殖効果をレスキューした



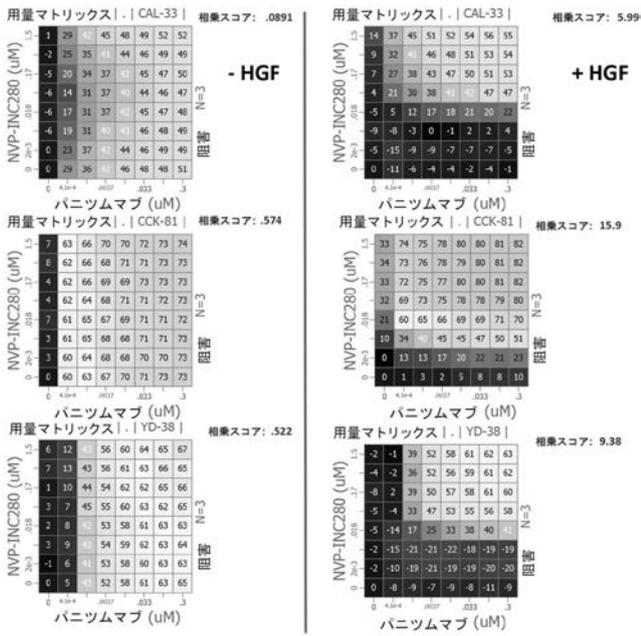
【 図 7 】

図 7 HGF は CRC 細胞系統中のパニツムマブの抗増殖効果をレスキューした



【 図 8 】

図 8 パニツムマップおよび INC280 は、HGF の存在下で相乗的であった



【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2015/084886
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
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; A61P		
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) WPI, EPODOC, CPRS(CN), CNKI, CTMPD(CN), CHEMICAL PHARMACEUTICAL ABSTRACT(CPA), CA, EMBASE: MET, EGFR, tyrosine kinase inhibitor, INC280, INCB28060, cetuximab, panitumumab, cancer, tumor, tumour, carcinoma		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013149581 A1 (NOVARTIS AG ET AL.) 10 October 2013 (2013-10-10) see abstract, claims 1, 2, 7, 9 and 11, description page 16 lines 6-10, page 27 lines 12-15, page 48 lines 6-37, page 49 lines 20-23	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 13 October 2015		Date of mailing of the international search report 22 October 2015
Name and mailing address of the ISA/CN STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer FAN, Chanjuan
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86-10)62411209

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/084886

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **7-22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] These claims relate to the methods for treating diseases (Rule 39.1 (iv) PCT), but the search has been carried out and based on the use of the pharmaceutical combination in manufacture of medicaments for treating corresponding diseases.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/084886

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013149581	A1	10 October 2013	JP	2015512425	A	27 April 2015
				AU	2013243097	A1	09 October 2014
				MX	2014012012	A	08 May 2015
				CA	2868202	A1	10 October 2013
				KR	20150001782	A	06 January 2015
				CN	104245701	A	24 December 2014
				EP	2834246	A1	11 February 2015

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
	A 6 1 P	1/00	
	A 6 1 K	39/395	N

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ハオ, フェイシャ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド

(72) 発明者 ファン, シジョン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド

(72) 発明者 マネンティ, ルイジ
 中華人民共和国 シャンハイ 201203, プドン ニュー エリア, ボユン ストリート 2 シャープ, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72) 発明者 タム, アンジェラ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 EE03 GG02 GG08
 4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA03 MA04 MA05 MA52 MA66 NA05
 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75