

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年11月21日(21.11.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/220512 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/437 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/018593

(22) 国際出願日: 2018年5月14日(14.05.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社
(**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/
JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町
1-2-7 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 大久保 秀一 (**OHKUBO, Shuichi**);
〒3002611 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬
品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務
所(**THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA**
PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区
日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴
人形町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関
する申立て (規則4.17(v))

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) **Title:** METHOD FOR TREATING MALIGNANT TUMOR WITH AZA BICYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: アザ二環式化合物による悪性腫瘍の治療法

(57) **Abstract:** Provided is a method for treating malignant tumor with an aza bicyclic compound while, in particular, minimizing eye damage. A method for treating malignant tumor, said method comprising administering to a patient who needs the treatment 3-ethyl-4-[3-(1-methylethyl)-4-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl]benzamide (compound 1) or a salt thereof in an effective dose in accordance with a dosing regimen, wherein the dosing regimen involves a continuous dosing period at a dose, in terms of compound 1, of from 40 mg/body/day to 240 mg/body/day of compound 1 or a salt thereof followed by drug holidays of at least 2 days.

(57) 要約: 特に眼障害を低減させた、アザ二環式化合物による悪性腫瘍の治療法の提供。悪性腫瘍を治療するための方法であって、その治療を必要とする患者に対して、3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物1)又はその塩の有効量を投与計画に従って投与することを含み、前記投与計画は前記化合物1又はその塩を、化合物1の量として40mg/body/日~240mg/body/日の用量で連日投与した後に少なくとも2日間の休薬期間を設けることを含む、方法。

WO 2019/220512 A1

明 細 書

発明の名称：アザ二環式化合物による悪性腫瘍の治療法

技術分野

[0001] 本発明は、HSP90阻害作用を有し、抗腫瘍活性を示すアザ二環式化合物による悪性腫瘍の治療法に関する。

背景技術

[0002] 分子シャペロンと呼ばれる一群の蛋白質は、他の蛋白質の機能的な構造の形成促進や保持、正しい会合の促進、不必要な凝集の抑制、分解からの保護、分泌の促進等多面的に機能する（非特許文献1）。HSP90は細胞内全可溶性蛋白質の約1～2%と豊富に存在する分子シャペロンであるが、他のシャペロン蛋白質と異なり、大部分のポリペプチドの生合成に必要とされない（非特許文献1）。HSP90に相互作用しその構造形成や安定性を制御される主なクライアント蛋白質としては、シグナル伝達関連因子（例えばERBB1/EGFR、ERBB2/HER2、MET、IGF1R、KDR/VEGFR、FLT3、ZAP70、KIT、CHUK/IKK、BRAFF、RAF1、SRC、AKT）、細胞周期制御因子（例えばCDK4、CDK6、Cyclin D、PLK1、BIRC5）、転写制御因子（例えばHIF-1 α 、p53、androgen receptor、estrogen receptor、progesterone receptor）が知られている（非特許文献2、3）。HSP90はこれら蛋白質の正常な機能を維持することで、細胞の増殖、生存に深く関わっている。さらに、癌化や癌の増悪を引き起こす突然変異型あるいはキメラ型の因子（例えばBCR-ABL、NPM-ALK）はその正常な働きにHSP90を必要とすることから、特に癌化・癌の生存・増殖・増悪・転移といった過程におけるHSP90の重要性が示されている（非特許文献2）。

[0003] HSP90のシャペロン機能をゲルダナマイシン等の特異的な阻害剤で抑制すると、クライアント蛋白質の不活性化及び不安定化と分解が起こり、そ

の結果として細胞の増殖停止やアポトーシスが誘導される（非特許文献4）。HSP90の生理的機能上、HSP90阻害剤は癌の生存・増殖に関わる複数のシグナル伝達経路を同時に阻害できるという特徴を有することから、HSP90阻害剤は広範でかつ効果的な抗癌作用を持つ薬剤となり得る。また、癌細胞由来のHSP90は正常細胞由来のHSP90に比べ活性が高くATPや阻害剤に対する親和性が高いという知見から、HSP90阻害剤は癌選択性の高い薬剤となることが期待されている（非特許文献5）。

本出願人は、特許文献1において、後述するアザ二環式化合物が高いHSP90阻害活性及び癌細胞株に対する増殖抑制効果を有し、HSP90阻害剤として有用であることを報告している。

[0004] しかしながら、従来、HSP90阻害剤の臨床試験では、夜盲、光視症、霧視等の眼障害の発生が、程度の差はあるもののしばしば有害事象として見られる（非特許文献6）。HSP90阻害剤による眼に対する毒性は、非臨床モデルにおいても観察され、HSP90阻害剤の網膜への分布と眼毒性が相関すると報告されている（非特許文献7）。

従って、優れた抗腫瘍効果を示しながらも眼毒性を呈さない、HSP90阻害剤を用いた悪性腫瘍の治療法が強く望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2011/004610号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Nat. Rev. Cancer, 5:761-772 (2005)

非特許文献2：TRENDS Mol. Med., 10:283-290 (2004)

非特許文献3：Clin. Cancer Res., 15:9-14 (2009)

非特許文献4：Curr. Opin. Pharmacol., 8:370-3

74 (2008)

非特許文献5: Drug Resist. Updat., 12: 17-27 (2009)

非特許文献6: Mol. Cancer Ther., 14 (1), 14-22 (2015)

非特許文献7: J. Clin. Oncol., 30 (26), 3277-3286 (2012)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、特に眼障害を低減させた、アザ二環式化合物による悪性腫瘍の治療法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は前記課題を解決すべく鋭意研究したところ、ラットを用いた試験により、アザ二環式化合物は連日投与においてラット網膜から24時間で消失し眼毒性を示さないことが判明したことから（非特許文献6）、アザ二環式化合物をヒトに連日投与して悪性腫瘍を治療することを計画した。しかしながら、実際には、当該化合物は第一相臨床試験において視覚障害の副作用を引き起こした。そこで、さらに研究した結果、後記一般式(1)で表されるアザ二環式化合物又はその塩の特定の投与方法によれば、重篤な眼障害を発生させることなく、有効性の高い悪性腫瘍の治療を行えることを見出した。

[0009] すなわち、本発明は、以下の発明〔1〕～〔39〕を提供するものである。

〔1〕悪性腫瘍を治療するための方法であって、その治療を必要とする患者に対して、3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物1)又はその塩の有効量を投与計画に従って投与することを含み、

前記投与計画は前記化合物 1 又はその塩を、化合物 1 の量として 40 mg / body / 日 ~ 240 mg / body / 日の用量で連日投与した後に少なくとも 2 日間の休薬期間を設けることを含む、方法。

〔2〕前記休薬期間が 2 ~ 3 日間である、〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記休薬期間が 2 日間である、〔1〕に記載の方法。

〔4〕前記化合物 1 又はその塩が 3 ~ 8 日間連日投与される、〔1〕 ~ 〔3〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔5〕前記化合物 1 又はその塩が 4 ~ 7 日間連日投与される、〔1〕 ~ 〔3〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔6〕前記化合物 1 又はその塩が 5 日間連日投与される、〔1〕 ~ 〔3〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔7〕前記化合物 1 又はその塩の用量が 80 mg / body / 日 ~ 200 mg / body / 日である、〔1〕 ~ 〔6〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔8〕前記化合物 1 又はその塩の用量が 120 mg / body / 日 ~ 160 mg / body / 日である、〔1〕 ~ 〔6〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔9〕前記化合物 1 又はその塩の用量が 160 mg / body / 日である、〔1〕 ~ 〔6〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔10〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び／又は大腸癌である、〔1〕 ~ 〔9〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔11〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である、〔1〕 ~ 〔9〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔12〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、〔1〕 ~ 〔9〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔13〕眼障害が低減される、〔1〕 ~ 〔11〕のいずれか 1 に記載の方法。

〔14〕悪性腫瘍の治療剤であって、3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1

ーイル] ベンズアミド (化合物 1) 又はその塩を含み、
前記化合物 1 又はその塩が、化合物 1 の量として 40 mg/body/day ～
 240 mg/body/day の用量で連日投与された後に少なくとも 2 日間の
休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与される、治療剤。

〔15〕 前記休薬期間が 2 ～ 3 日間である、〔14〕に記載の治療剤。

〔16〕 前記休薬期間が 2 日間である、〔14〕に記載の治療剤。

〔17〕 前記化合物 1 又はその塩が 3 ～ 8 日間連日投与される、〔14〕～
〔16〕のいずれか 1 に記載の治療剤。

〔18〕 前記化合物 1 又はその塩が 4 ～ 7 日間連日投与される、〔14〕～
〔16〕のいずれか 1 に記載の治療剤。

〔19〕 前記化合物 1 又はその塩が 5 日間連日投与される、〔14〕～〔16〕
のいずれか 1 に記載の治療剤。

〔20〕 前記化合物 1 又はその塩の用量が 80 mg/body/day ～ 200 mg/body/day である、〔14〕～〔19〕のいずれか 1 に記載の治療
剤。

〔21〕 前記化合物 1 又はその塩の用量が 120 mg/body/day ～ 160 mg/body/day である、〔14〕～〔19〕のいずれか 1 に記載の治
療剤。

〔22〕 前記化合物 1 又はその塩の用量が 160 mg/body/day である
、〔14〕～〔19〕のいずれか 1 に記載の治療剤。

〔23〕 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵
巣癌及び／又は大腸癌である、〔14〕～〔22〕のいずれか 1 に記載の治
療剤。

〔24〕 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である、〔14〕
～〔22〕のいずれか 1 に記載の治療剤。

〔25〕 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、〔14〕～〔22〕のいづ
れか 1 に記載の治療剤。

〔26〕 眼障害が低減される、〔14〕～〔25〕のいずれか 1 に記載の治

療剤。

〔27〕悪性腫瘍の治療剤を製造するための3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物1)又はその塩の使用であって、前記化合物1又はその塩が、化合物1の量として40mg/body/日～240mg/body/日の用量で連日投与された後に少なくとも2日間の休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与される、使用。

〔28〕前記休薬期間が2～3日間である、〔27〕に記載の使用。

〔29〕前記休薬期間が2日間である、〔27〕に記載の使用。

〔30〕前記化合物1又はその塩が3～8日間連日投与される、〔27〕～〔29〕のいずれか1に記載の使用。

〔31〕前記化合物1又はその塩が4～7日間連日投与される、〔27〕～〔29〕のいずれか1に記載の使用。

〔32〕前記化合物1又はその塩が5日間連日投与される、〔27〕～〔29〕のいずれか1に記載の使用。

〔33〕前記化合物1又はその塩の用量が80mg/body/日～200mg/body/日である、〔27〕～〔32〕のいずれか1に記載の使用。

〔34〕前記化合物1又はその塩の用量が120mg/body/日～160mg/body/日である、〔27〕～〔32〕のいずれか1に記載の使用。

〔35〕前記化合物1又はその塩の用量が160mg/body/日である、〔27〕～〔32〕のいずれか1に記載の使用。

〔36〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び／又は大腸癌である、〔27〕～〔35〕のいずれか1に記載の使用。

〔37〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である〔27〕

〕～〔３５〕のいずれか１に記載の使用。

〔３８〕前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、〔２７〕～〔３５〕のいずれか１に記載の使用。

〔３９〕眼障害が低減される、〔２７〕～〔３８〕のいずれか１に記載の使用。

発明の効果

[0010] 本発明の方法によれば、眼障害を低減させつつ、優れた抗腫瘍効果を奏する悪性腫瘍の治療を行うことが可能である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]化合物１及びNVP-AUY992のラット眼組織の病理組織学的試験の結果を示す図である。

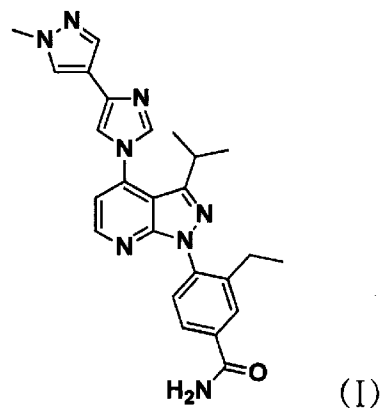
[図2]化合物１を経口投与及びNVP-AUY992を静脈内投与で暴露した、血漿、腫瘍及び網膜組織の定量結果を示す図である。

[図3]化合物１を静脈内投与で暴露した、血漿及び網膜組織の定量結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の３－エチル－４－〔３－（１－メチルエチル）－４－〔４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル〕－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－イル〕ベンズアミド（以下、「化合物１」とも称す）は、下記構造式（Ⅰ）で表される。

[0013] [化1]



[0014] 化合物 1 又はその塩は、公知の化合物であり、例えば、特許文献 1（国際公開第 2011/004610 号）に記載の方法に準じて合成することができる。

化合物 1 の塩としては、薬学的に許容できる塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基や、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミンなどの有機塩基、又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

化合物 1 には、水和物、各種溶媒和物及び結晶多形も包含される。

[0015] 本発明において、化合物 1 又はその塩は、悪性腫瘍の治療を必要とする患者に対してその有効量が投与計画に従って投与される。

本発明において「有効量」とは、投与される化合物 1 又はその塩の有効な効果を示す用量のことを示す。

本発明において、化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりのヒト一人における用量は、化合物 1 の量として 40 mg/body/day ～ 240 mg/body/day であるが、斯かる用量は、 80 mg/body/day ～ 200 mg/body/day がより好ましく、 120 mg/body/day ～ 160 mg/body/day がさらに好ましく、 160 mg/body/day が最も好ましい。斯かる用量を 1 日に分割して投与してもよい。

[0016] また、本発明において、化合物 1 又はその塩は、当該化合物 1 又はその塩を前記用量で連日投与した後に、少なくとも 2 日間患者に化合物 1 又はその塩を投与しない休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与される。ラットにおいて当該化合物 1 の血漿中濃度と網膜中濃度は平衡に推移することから、後述する実施例に示すように、各連日投与の間に当該化合物 1 の血

漿中濃度が大幅に低下する期間、すなわち少なくとも2日間の休薬期間（血漿中濃度は投与期間中の最高血漿中濃度の5%以下まで低下）を設ければ休薬期間中に化合物1は網膜から除去されることが期待されるため、斯かる投与計画に従えば、化合物1又はその塩による眼障害の低減が期待される。

休薬期間は、2～3日間が好ましく、2日間が特に好ましい。

また、化合物1又はその塩は、3～8日間連日投与されることが好ましく、4～7日間連日投与されることが更に好ましく、5日間連日投与されることが特に好ましい。

本発明において投与計画は、好ましくは、3～8日間連日投与した後に2～3日間の休薬期間を設けることを含み、より好ましくは、4～7日間連日投与した後に2～3日間の休薬期間を設けることを含み、さらに好ましくは、4日間連日投与した後に3日間の休薬期間を設けること、又は5日間連日投与した後に2日間の休薬期間を設けることを含み、よりさらに好ましくは、5日間連日投与した後に2日間の休薬期間を設けることを含む。斯かる投与計画のサイクルはできるだけ多くの回数繰り返すのが好ましい。

本発明において、化合物1又はその塩は、化合物1又はその塩の投与日における1日あたりのヒト一人における用量を160mg/body/日として5日間連日投与した後に2日間の休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与されるのが最も好ましい。

[0017] 本発明において治療の対象となる悪性腫瘍としては、具体的には、上皮性癌（呼吸器癌、消化器癌、泌尿生殖器癌、分泌系癌、皮膚癌等）、中皮腫、乳癌、肉腫、造血器腫瘍、中枢神経系腫瘍、末梢神経系腫瘍等が挙げられる。このうち、好ましくは肉腫である。

呼吸器癌としては、例えば、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌等）等が挙げられる。消化器癌としては、例えば、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌、結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌等）等が挙げられる。泌尿生殖器癌としては、例えば、卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等が挙げられ

る。分泌系癌としては、神経内分泌腫瘍等が挙げられる。中皮腫としては、例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、精巣中皮腫等が挙げられる。肉腫としては、例えば、消化管間質腫瘍、骨・軟部腫瘍等が挙げられる。造血器腫瘍としては、例えば、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等が挙げられる。中枢神経系腫瘍としては、例えば、脳腫瘍等が挙げられる。末梢神経系腫瘍としては、例えば、悪性神経鞘腫等が挙げられる。これらのうち、好ましくは、消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び大腸癌であり、肺癌のうち、非小細胞肺癌が好ましい。このうち、特に好ましくは、消化管間質腫瘍、乳癌及び肺癌であり、最も好ましくは、消化管間質腫瘍である。

本発明の悪性腫瘍の「治療」には、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法、腫瘍を外科的に摘出するために事前行われる術前補助化学療法が含まれる。

[0018] 化合物 1 又はその塩を医薬として用いるにあたっては、治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能である。当該形態としては、経口剤（錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤など）、注射剤、坐剤、貼付剤、軟膏剤等が例示できる。化合物 1 又はその塩の場合は経口剤が好ましい。これらの製剤は、薬学的に許容される担体等を用い、この分野で通常知られた慣用的な製剤化方法により製剤化することができる。

薬学的に許容される担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

[0019] 化合物 1 又はその塩を含む本発明の製剤は、化合物 1 又はその塩が、 $40\text{ mg/body/day} \sim 240\text{ mg/body/day}$ の用量で連日投与された後に少なくとも 2 日間の休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与されることを示す使用説明書を含むキット製剤であってもよい。「使用説明書」は、具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説

明書を含むキット製剤は、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに化合物 1 又はその塩とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。

実施例

[0020] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

[0021] (実施例 1)

目的：本試験は、固形癌患者を対象に、1 サイクルを 21 日として化合物 1 を投与したときの最大耐量 (MTD : Maximum Tolerated Dose) の決定、推奨用量 (RD : Recommended Dose) 及び投与方法の推定、並びに上記患者を対象に、1 サイクルを 21 日として化合物 1 を投与したときの安全性の評価及び抗腫瘍効果観察を行うこと等を目的として実施した。

方法：化合物 1 を、Step 1 では 1 日 1 回食間反復投与し、Step 2 では化合物 1 を隔日食間に経口投与した。Step 1 では 4.8 mg/m^2 (レベル 1) を初回投与量とし、各レベルにおける化合物 1 の投与量は体表面積に応じて決定した。Step 2 の初回投与量 (Step 2 のレベル 1) は Step 1 の MTD ($\text{mg/m}^2/\text{日}$) とした。当該試験は、疾病の進行、許容されない有害事象の発生まで続けられた。

[0022] 被験者への投与量 (mg/body) は下記の通り算出した。

投与量 (mg/body) = 投与量 (mg/m^2) $\times$ 体表面積 (m^2)

体表面積 (BSA) は以下の Du Bois の公式を用いて小数第三位を四捨五入し、小数第二位まで計算した。投与量 (mg/body) は小数第一位を四捨五入し、整数まで求め、本試験における最小の錠剤用量は 2 mg であることから、2 mg 未満は切り捨てることとした。

$$BSA = ([\text{体重 (kg)}]^{0.425} \times [\text{身長 (cm)}]^{0.725}) \times 0.007184$$

[0023] MTD決定後、PKの結果によって体表面積と薬物動態パラメータに関連が認められなかった場合、MTD決定後の追加検討の投与量は、BSAを 1.62 m^2 として計算した固定用量 (mg/body) で実施できることとした。

1日1回投与におけるMTD決定後、1日1回投与、隔日投与（1日投与し、その次の日に1日休薬するサイクルを繰り返す投与）、又は5日間連日投与2日間休薬のスケジュールで投与を行い、評価を行った。

[0024] 腫瘍に対する抗腫瘍効果の判定は、RECISTガイドラインVersion 1.1 (European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247) に従い、標的病変（登録時に計測した診断方法（MRI, CT, X線など）でスライス幅に応じた測定可能なサイズ以上の病変）と非標的病変（標的病変以外の全ての病変）との総合的な評価で腫瘍への縮小評価を判定した。

[0025] 標的病変の判定

標的病変の判定は、以下の5段階で行った。

[0026] 完全奏効 (CR: Complete Response) :

すべての非リンパ節の標的病変が消失し、かつ、すべてのリンパ節の標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合（治療前にリンパ節の標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の判定がCRとなることもある）。

[0027] 部分奏効 (PR: Partial Response) :

標的病変の径和が治療前の和に比して 30% 以上減少した場合。

[0028] 安定 (SD: Stable Disease) :

CR、PRに該当する腫瘍縮小も、PDに該当する増大も認めない場合。

[0029] 進行 (PD: Progressive Disease) :

標的病変の径和が、それまでの最も小さい径和（治療前の和を含む）に比して 20% 以上増加し、かつ、絶対値で 5 mm 以上増加した場合。

[0030] 評価不能 (NE: Not Evaluable) :

なんらかの理由で検査が行えず、全ての病変又は一部の病変の評価が出来なかった場合、又はCR、PR、SD、PDのいずれとも判定できない場合。

[0031] 標的病変の径が「小さすぎて測定できない (too small to measure)」と判断された場合（例えば、2 mm）でもたとえ5 mm未満であっても可能な限り実測値を記録した。ただし、病変が残存していないと判断される場合は径を0 mmと記録し、病変が残存していると判断される場合は径を5 mmとした。

[0032] 非標的病変の判定

非標的病変の判定は、以下の4段階で行った。

[0033] 完全奏効 (CR : Complete Response) :

すべての非リンパ節の非標的病変が消失し、すべてのリンパ節病変の非標的病変の短径が10 mm未満となり、腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となった場合。

[0034] 非完全奏効／非進行 (Non-CR / non-PD) :

1つ以上の非リンパ節の非標的病変が消失しない、又は1つ以上のリンパ節の非標的病変の短径が10 mm以上、又は腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を超える場合。

[0035] 進行 (PD : Progressive Disease) :

既存の非標的病変の明らかな増悪

「明らかな増悪」とは、標的病変がある場合は、標的病変の効果がSDやPRであったとしても、総合的な腫瘍量が増加し、治療を中止したほうがよいと判断された場合。腫瘍量がやや「増悪」した場合は、「明らかな増悪」に該当しない。標的病変がない場合は、例えば、腫瘍体積の73%の増大に相当する腫瘍量が増加した（測定可能病変としての径の20%の増大に等しい）場合。

[0036] 評価不能 (NE : Not Evaluable) :

なんらかの理由で検査が行えず、全ての病変又は一部の病変の評価が出来

なかった場合、又はCR、Non-CR/non-PD、PDのいずれとも判定できない場合。ただし、評価されなかった病変を考慮しても、その時点の判定された効果が変わらないことが、論理的に明らかな場合にはこの限りではない。

[0037] 最良総合効果 (Best Overall Response) の判定

各症例の総合効果を下記の基準に従って評価し、効果持続期間を確認した上で最良総合効果の判定を行った。

[0038] [表1]

総合効果の判定 (標的病変がある場合)

総合効果	標的病変	非標的病変	新病変
CR	CR	CR	なし
PR	CR	Non-CR/non-PD	なし
PR	CR	NE	なし
PR	PR	PD 以外又は NE	なし
SD	SD	PD 以外又は NE	なし
NE	NE	PD 以外	なし
PD	PD	問わない	問わない
PD	問わない	PD	問わない
PD	問わない	問わない	あり

総合効果の判定 (標的病変がない場合)

総合効果	非標的病変	新病変
CR	CR	なし
Non-CR/non-PD	Non-CR/non-PD	なし
NE	NE	なし
PD	PD	問わない
PD	問わない	あり

[0039] 最良総合効果の判定は、以下の5段階で行った。CR : CRに最初に到達した後、少なくとも4週間以上を経て行う検査でCR状態が維持されている。

PR : PRに最初に到達した後、少なくとも4週間以上を経て行う検査でP

R状態が維持されている。

SD：投与開始から少なくとも6週間以上を経て行う検査でCR又はPRに至っておらず、かつPDになっていないことが確認された。

PD：CR、PR及びSDの基準を満たさずに標的病変又は非標的病変のPDが確認された、あるいは新病変の出現が確認された。

[0040] なお、標的病変、非標的病変、新病変出現の有無のいずれかでも評価不能のものがあれば、NEとする。

[0041] 奏効率（RR）

解析対象集団における最良総合効果がCR及びPRの症例の割合とする。

[0042] 病態制御率（DCR）

解析対象集団における最良総合効果がCR、PR、Non-CR/non-PD、又は12週以上継続したSDの症例の割合とする。

[0043] 本試験において、眼障害の評価を行うため眼科診察を実施した。

眼科診察は、登録前、投与期間中、後観察期間に実施した。投与期間中においては、投与開始21日±1日に眼科問診、視力検査（矯正）、眼圧検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、光干渉断層撮影（Optical Coherence Tomography（OCT））、色覚検査を実施した。また、登録前の観察・検査は可能な限り登録の直前に実施した。上記決められた眼科診察の他、治験医の定期的な問診と患者本人の申告により、眼の不調が見られた場合には、適宜眼科診察を実施した。

眼に発生した有害事象の重症度のグレード判定は、有害事象共通用語規準（CTCAE Ver. 4.03）の基準を用いて評価した（表2）。

[0044]

[表2]

CTCAE v4.0用語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
眼障害	症状がない、または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態; 緊急処置を要する; 罹患眼の失明 (0.1以下)

[0045] 上記腫瘍に対する抗腫瘍効果の判定の結果を表3に示す。なお、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胸腺癌、胆道癌、乳癌、線様嚢胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、皮膚癌、神経芽腫、頭頸部癌、食道癌、腎癌、結腸直腸癌、肉腫、中皮腫等の患者がエントリーした。

[0046] [表3]

プロトコルセットにおけるRECISTガイドライン

version 1.1に基づく固形癌における腫瘍反応の結果

	QD n = 16 (%)	QD × 5 n = 18 (%)	QOD n = 26 (%)
PR	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.8)
SD	7 (43.8)	9 (50.0)	9 (34.6)
PD	5 (31.3)	8 (44.4)	15 (57.7)
NE	2 (12.5)	1 (5.6)	1 (3.8)
RR	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.8)
DCR (≥ 12 weeks)	5 (31.3)	7 (38.9)	4 (14.4)

[0047] 上記試験の結果、MTDは連日投与で107.5 mg/m²/day、隔日投与で210 mg/m²/dayであった。

また、体表面積に基づく投与量と実投与量との比較において、用量の換算方法が違って投与量と血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）との相関に

ほとんど影響がないことが示されたため、MTDを固定用量（連日投与では160mg/body/日、隔日投与では340mg/body/日）に変換し追加検討を行った。

[0048] 連日投与群、隔日投与群及び5日間連日投与2日間休薬群の眼障害の評価結果を表4に示す。

[0049]

[表4]

治療に関連する眼障害の結果

有害事象、n (%)	Total		QD (連日投与) Step 1 Dose escalation						QD × 5 (5 投 2 体) Step 1 Expansion (160 mg/body) n = 19		
	n = 61		Lv. 1 to 5 (4.8 - 76.8 mg/m ²) n = 7			Lv. 6 (107.5 mg/m ²) n = 6			Lv. 7 (150.5 mg/m ²) n = 3		
眼障害	G1	G2	≥ G3	G1	G2	≥ G3	G1	G2	≥ G3	G1	≥ G3
	14 (23.0)	4 (6.6)	2 (3.3)		1 (14.3)		3 (50.0)	2 (33.3)		2 (66.7)	5 (26.3)
有害事象、n (%)			QOD (隔日投与) Step 2 Dose escalation						QOD (隔日投与) Step 2 Expansion (340 mg/body) n = 6		
	Lv. 1 to 2 (107.5 - 150.5 mg/m ²) n = 9		Lv. 3 (210.7 mg/m ²) n = 6			Lv. 4 (295.0 mg/m ²) n = 5					
眼障害	G1	G2	≥ G3	G1	G2	≥ G3	G1	G2	≥ G3	G1	≥ G3
	2 (22.2)			1 (16.7)			1 (16.7)			3 (60.0)	1 (20.0)

省略 G: グレード, Lv: レベル

[0050] 5日間連日投与2日間休薬の投与群及び隔日投与群のMTDにおける眼障害の程度は、連日投与群とは異なり、Grade 1に限定された。

[0051] 当該試験は、ClinicalTrials.govに NCT02965885 及び日本医薬情報センターに JapicCTI-142444 として登録され、実施された。

[0052] (実施例2)

目的：化合物1の有効性及び安全性等を評価するため、過去にイマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブの投与を受けたことがある局所進行性切除不能又は転移性GISTを有する患者を対象とし、化合物1の有効性及び安全性等を評価することを目的として実施した。

[0053] 実施例1の試験結果より、当該試験は、5日間連日投与2日間休薬のスケジュールで実施した。化合物1の1日投与量は、経口投与で160mg/body/日、1サイクルを21日間とし、治験終了日又は予め設定したいずれかの中止基準に該当するまで化合物1の投与を受けることと設定された。

[0054] 抗腫瘍効果の評価のために、投与開始前、次の6週間には3週間毎、次の3ヶ月間には6週間毎、その後、試験終了まで8週間毎にCTスキャンを実施した。RECISTガイドラインVersion 1.1で規定された無増悪生存期間(PFS)を評価した。

[0055] 化合物1によるPFS中央値は、4.4ヶ月であった。この結果は、進行性又は切除不能なGISTのサードラインの治療薬である、レゴラフェニブ投与群のPFSの中間値4.8ヶ月、あるいはプラセボ投与群のPFSの中間値0.9ヶ月と比較しても好ましいものであった。また、化合物1は、よい忍容性を示した。消化管疾患及び血漿クレアチニン値の上昇が治療に関連する有害事象として見られたが、これらの治療に関連する有害事象は全て投与中止や投与減量によって可逆的であることが判明したため、管理可能であると考えられた。

[0056] 眼障害の評価のため、問診、視力検査(矯正視力)、眼圧測定、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、光干渉断層撮影(OCT)及び色覚検査を、登録前1

4日以内のベースライン時及び治験薬投与終了時に実施した。

更に、問診、視力検査（矯正視力）、眼圧測定、眼底検査及び光干渉断層撮影（OCT）、細隙灯顕微鏡検査、色覚検査を可能な限り、治験薬投与開始後12週ごと、48週以降は24週ごと：±7日以内に実施した。

上記決められた眼科診察の他、治験医の定期的な問診と患者本人の申告により、眼の不調が見られた場合には、適宜眼科診察を実施した。

[0057] 眼障害の発生頻度は、20%であり、全ての眼障害はグレード1に留まっていた。これは、本試験の投与計画が寄与していると考えられた。従って、5日間連日投与2日間休薬の投与計画は、抗腫瘍効果を示しつつ、眼障害も低減する、適切な投与計画であることが示唆された。

[0058] 当該試験は、日本医薬情報センターにJapicCTI-163182として登録され、実施された。

[0059] （参考例1）ラットにおける化合物1の組織分布プロフィール及び眼毒性の評価（1）：ラット眼組織の病理組織学的試験

方法：6週齢雄のスプラクドーリー（SD）ラット（日本チャースルリバー株式会社、日本）に、2週間、毎日経口で化合物1を12mg/kg/日で投与した。また、生理食塩水中の5%（v/v）ジメチルスルホキシド及び5%（v/v）Tween 20に調整されたNVP-AUY922（フナコシ、日本から入手可能）を10.0mg/kg/日で、SDラットに2週間、週3回静脈内投与した。眼は最終投与24時間後に採取し、48時間かけてデビットソン溶液にて固定し、所定のパラフィン包埋及び薄片化前に10%（v/v）緩衝化ホルマリン溶液にて保存した。眼薄片は、ヘマトキシリン及びエオシン染色され、その後、ターミナルデオキシヌクレオチジルdUTPニックエンドラベリング（TUNEL：ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit, メルク ミリポア）を行った。

結果：結果を図1に示す。当該結果から明らかなおり、他のHSP90阻害剤であるNVP-AUY922は、網膜の外顆粒層に著しい変性及び不配

列を引き起こし、NVP-AUY922の網膜分布による、多くのTUNEL陽性のアポトーシス細胞が増加していることがわかった。一方、化合物1は、網膜の外顆粒層にいかなる病理組織学的変化も引き起こしておらず、上記アポトーシス細胞の上昇も観察されなかった。

[0060] (参考例2) ラットにおける化合物1の組織分布プロフィール及び眼毒性の評価(2): 化合物1を経口投与で暴露した、血漿、腫瘍及び網膜組織の定量

方法: 化合物1及びNVP-AUY922を、経口又は静脈内投与によって、腫瘍を担持したF344ヌードラットに投与した。投与後、サンプリングスケジュールに従って、血漿、網膜、及び腫瘍を回収した。網膜又は腫瘍サンプルは、リン酸緩衝生理食塩水中にホモジナイズされた。血漿及びホモジナイズされたサンプルは、タンデムマススペクトロメトリーを備えた液体クロマトグラフィー又はハイパフォーマンス液体クロマトグラフィーによって分析した。化合物1の薬物動態は、ノンコンパートメンタル分析法(Methods Mol Biol 2012; 929: 377-89)を用いて計算された。

結果: 結果を図2に示す。当該結果より、化合物1は、腫瘍担持ラットにおいて、網膜及び血漿と比較して、腫瘍により多く分布することがわかった。そして、腫瘍担持ラットでは、24時間以内に網膜から化合物1が除去されたことが確認された。一方、NVP-AUY922は、血漿と比較して、網膜に多く分布し、投与の24時間後であっても網膜から検出された。

[0061] (参考例3) ラットにおける化合物1の組織分布プロフィール及び眼毒性の評価

(3) 化合物1を静脈内投与で暴露した、血漿及び網膜組織の定量

方法: 化合物1を、静脈内投与によって、腫瘍を担持したF344ヌードラットに投与した。投与後、30分と6時間に、血漿及び網膜を回収した。網膜サンプルは、リン酸緩衝生理食塩水中にホモジナイズされた。血漿及びホモジナイズされたサンプルは、タンデムマススペクトロメトリーを備えた液

体クロマトグラフィー又はハイパフォーマンズ液体クロマトグラフィーによって分析した。化合物 1 の薬物動態は、ノンコンパートメンタル分析法 (Methods Mol Biol 2012; 929: 377-89) を用いて計算された。

結果：結果を図 3 に示す。当該結果より、化合物 1 は、血漿と比較して網膜への分布は低く、両者への分布は平衡に推移する関係にあることがわかった。

請求の範囲

- [請求項1] 悪性腫瘍を治療するための方法であって、その治療を必要とする患者に対して、3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物1)又はその塩の有効量を投与計画に従って投与することを含み、
前記投与計画は前記化合物1又はその塩を、化合物1の量として40mg/body/日～240mg/body/日の用量で連日投与した後少なくとも2日間の休薬期間を設けることを含む、方法。
- [請求項2] 前記休薬期間が2～3日間である、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記休薬期間が2日間である、請求項1に記載の方法。
- [請求項4] 前記化合物1又はその塩が3～8日間連日投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項5] 前記化合物1又はその塩が4～7日間連日投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項6] 前記化合物1又はその塩が5日間連日投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項7] 前記化合物1又はその塩の用量が80mg/body/日～200mg/body/日である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項8] 前記化合物1又はその塩の用量が120mg/body/日～160mg/body/日である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項9] 前記化合物1又はその塩の用量が160mg/body/日である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項10] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び／又は大腸癌である、請求項1～9のいずれか1項に記載の

方法。

- [請求項11] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項12] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項13] 眼障害が低減される、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項14] 悪性腫瘍の治療剤であって、3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物1)又はその塩を含み、前記化合物1又はその塩が、化合物1の量として40mg/body/日～240mg/body/日の用量で連日投与された後に少なくとも2日間の休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与される、治療剤。
- [請求項15] 前記休薬期間が2～3日間である、請求項14に記載の治療剤。
- [請求項16] 前記休薬期間が2日間である、請求項14に記載の治療剤。
- [請求項17] 前記化合物1又はその塩が3～8日間連日投与される、請求項14～16のいずれか1項に記載の治療剤。
- [請求項18] 前記化合物1又はその塩が4～7日間連日投与される、請求項14～16のいずれか1項に記載の治療剤。
- [請求項19] 前記化合物1又はその塩が5日間連日投与される、請求項14～16のいずれか1項に記載の治療剤。
- [請求項20] 前記化合物1又はその塩の用量が80mg/body/日～200mg/body/日である、請求項14～19のいずれか1項に記載の治療剤。
- [請求項21] 前記化合物1又はその塩の用量が120mg/body/日～160mg/body/日である、請求項14～19のいずれか1項に記

載の治療剤。

- [請求項22] 前記化合物 1 又はその塩の用量が 160 mg/body/day である、請求項 14～19 のいずれか 1 項に記載の治療剤。
- [請求項23] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び／又は大腸癌である、請求項 14～22 のいずれか 1 項に記載の治療剤。
- [請求項24] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である、請求項 14～22 のいずれか 1 項に記載の治療剤。
- [請求項25] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、請求項 14～22 のいずれか 1 項に記載の治療剤。
- [請求項26] 眼障害が低減される、請求項 14～25 のいずれか 1 項に記載の治療剤。
- [請求項27] 悪性腫瘍の治療剤を製造するための 3-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]ベンズアミド(化合物 1) 又はその塩の使用であって、
前記化合物 1 又はその塩が、化合物 1 の量として 40 mg/body/day ～ 240 mg/body/day の用量で連日投与された後に少なくとも 2 日間の休薬期間を設けることを含む投与計画に従って投与される、使用。
- [請求項28] 前記休薬期間が 2～3 日間である、請求項 27 に記載の使用。
- [請求項29] 前記休薬期間が 2 日間である、請求項 27 に記載の使用。
- [請求項30] 前記化合物 1 又はその塩が 3～8 日間連日投与される、請求項 27～29 のいずれか 1 項に記載の使用。
- [請求項31] 前記化合物 1 又はその塩が 4～7 日間連日投与される、請求項 27～29 のいずれか 1 項に記載の使用。
- [請求項32] 前記化合物 1 又はその塩が 5 日間連日投与される、請求項 27～2

9のいずれか1項に記載の使用。

[請求項33] 前記化合物1又はその塩の用量が80mg/body/日～200mg/body/日である、請求項27～32のいずれか1項に記載の使用。

[請求項34] 前記化合物1又はその塩の用量が120mg/body/日～160mg/body/日である、請求項27～32のいずれか1項に記載の使用。

[請求項35] 前記化合物1又はその塩の用量が160mg/body/日である、請求項27～32のいずれか1項に記載の使用。

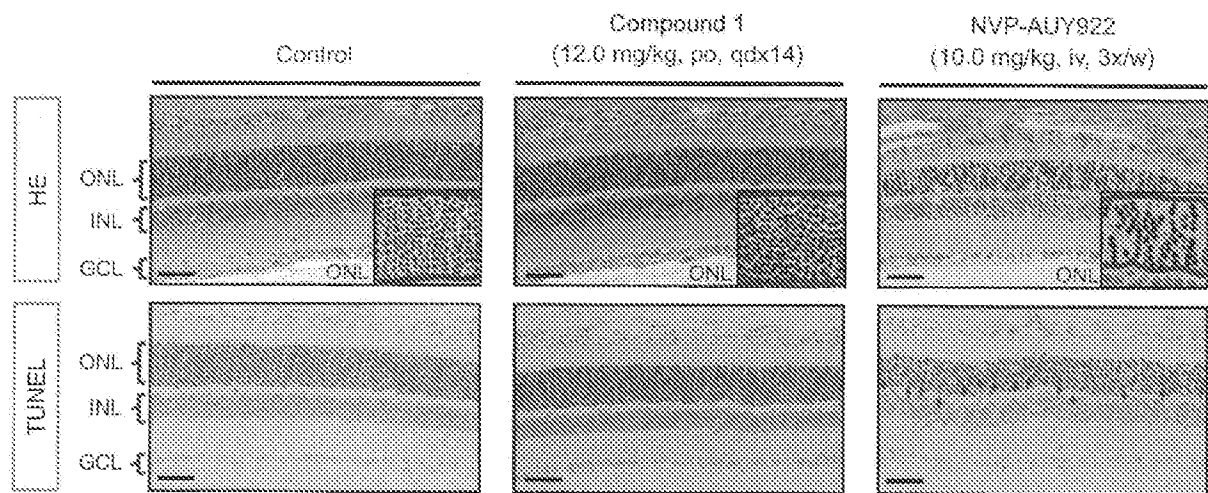
[請求項36] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌及び／又は大腸癌である、請求項27～35のいずれか1項に記載の使用。

[請求項37] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍、乳癌及び／又は肺癌である、請求項27～35のいずれか1項に記載の使用。

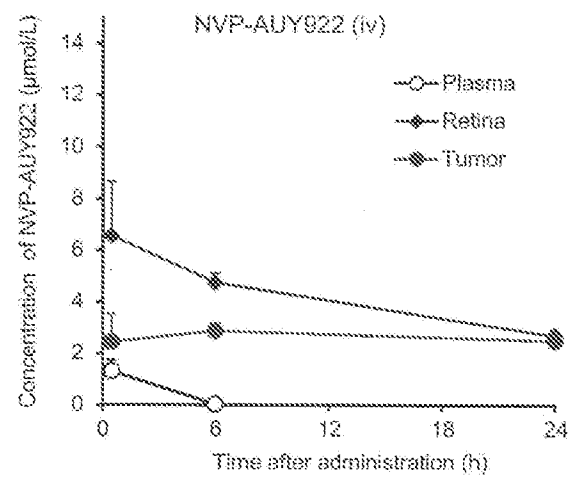
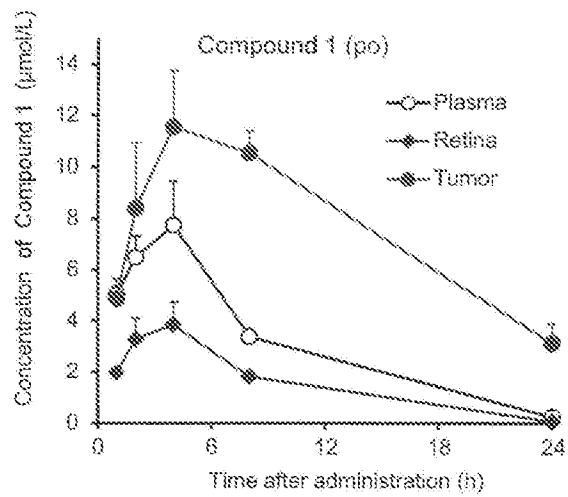
[請求項38] 前記悪性腫瘍が消化管間質腫瘍である、請求項27～35のいずれか1項に記載の使用。

[請求項39] 眼障害が低減される、請求項27～38のいずれか1項に記載の使用。

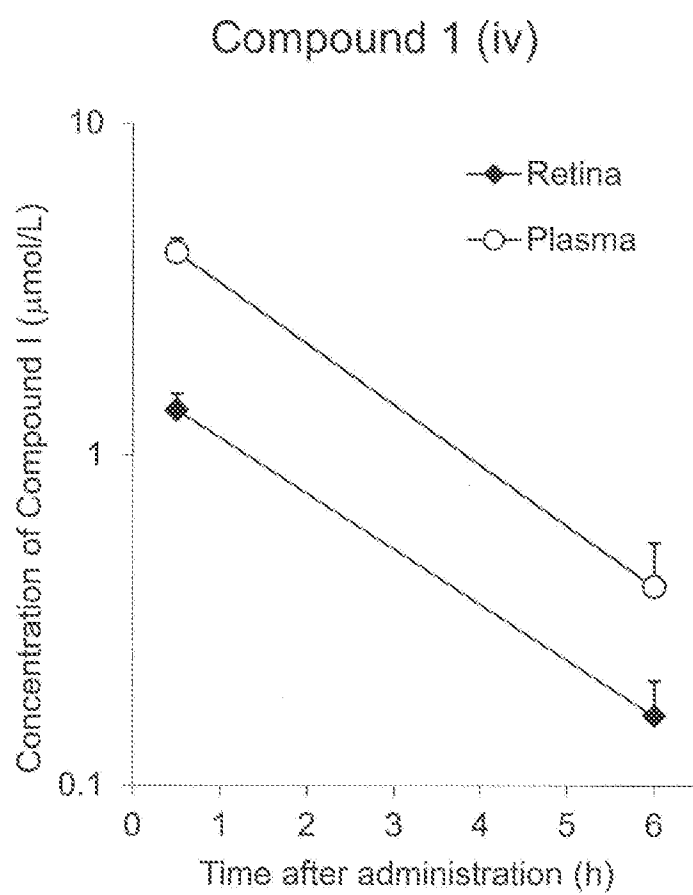
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K31/437 (2006.01) i, A61P35/00 (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)

Int. Cl. A61K31/437, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUZUKI, R. et al., TAS-116, Drugs of the Future, January 2018, vol. 43, no. 1, pp. 13-21, p. 19 left column, paragraph 3 to p. 19 right column, paragraph 2	1-39
X	JapicCTI-163182, 一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報, [online], 03 August 2017 [retrieved: 18 July 2018], Scientific Title, Dosage and Administration, Retrieved from the Internet:<URL:http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>, 試験の名称,用法・用量 (JapicCTI-163182. Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC). JAPIC Clinical Trials Information.)	1-39

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
18.07.2018

Date of mailing of the international search report
31.07.2018

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018593

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YANAGITANI, N. et al., First-in-human phase I study of an oral HSP90 inhibitor, TAS-116, in advanced solid tumors., ASCO Meeting Library, [online], 05 June 2017, [retrieved on 10 July 2018], Retrieved from the Internet: <URL: https://meeting.library.asco.org/record/149483/abstract >, Methods, Results	1-39
X	KUROKAWA, Y. et al., Phase II study of TAS-116, an oral inhibitor of heat shock protein 90 (HSP90), in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor refractory to imatinib, sunitinib and regorafenib, Annals of Oncology, 2017, vol. 28, supplement 5, pp. 522-523, abstract no. 1479PD, Background, Methods, Results	1-39
A	SHIMOMURA, A. et al., First-in-human phase I dose escalation study of TAS-116, a novel, orally active HSP90alpha and HSP90beta selective inhibitor, in patients with advanced solid tumors, Mol. Cancer Ther., 2015, vol. 14, no. 12, supplement 2, abstract nr B87, Results, Conclusions	1-39
A	TAIHO ONCOLOGY, INC., Archive History for NCT02965885, ClinicalTrials.gov archive, U. S. National Library of Medicine, [online], 14 November 2016 [retrieved on 10 July 2018], Retrieved from the Internet: <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02965885?A=1&B=1&C=merged >, Study Description	1-39
A	JP 2006-306775 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 09 November 2006, paragraph [0018] (Family: none)	1-39
A	YONG, K. et al., Phase I study of KW-2478, a novel Hsp90 inhibitor, in patients with B-cell malignancies, Br. J. Cancer, 2016, vol. 114, pp. 7-13, Methods	1-39

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	SUZUKI, R. et al., TAS-116, Drugs of the Future, 2018.01, Vol. 43, No. 1, pp. 13-21, p. 19 left-column, paragraph 3 - p. 19 right-column, paragraph 2	1-39
X	JapicCTI-163182, 一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報 [online], 2017.08.03, [retrieved on 2018.07.18.], Retrieved from the Internet: <URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>, 試験の名称, 用法・用量	1-39

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.07.2018

国際調査報告の発送日

31.07.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

茅根 文子

4 C

6 2 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	YANAGITANI, N. et al., First-in-human phase I study of an oral HSP90 inhibitor, TAS-116, in advanced solid tumors., ASCO Meeting Library, [online], 2017.06.05, [retrieved on 2018.07.10.], Retrieved from the Internet: <URL: https://meeting.library.asco.org/record/149483/abstract >, Methods, Results	1-39
X	KUROKAWA, Y. et al., Phase II study of TAS-116, an oral inhibitor of heat shock protein 90 (HSP90), in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor refractory to imatinib, sunitinib and regorafenib, Annals of Oncology, 2017, Vol. 28, Suppl. 5, pp. 522-523, Abstract No. 1479PD, Background, Methods, Results	1-39
A	SHIMOMURA, A. et al., First-in-human phase I dose escalation study of TAS-116, a novel, orally active HSP90alpha and HSP90beta selective inhibitor, in patients with advanced solid tumors, Mol. Cancer Ther., 2015, Vol. 14, No. 12, suppl. 2, Abstract nr B87, Results, Conclusions	1-39
A	TAIHO ONCOLOGY, INC., Archive History for NCT02965885, ClinicalTrials.gov archive, U.S. National Library of Medicine, [online], 2016.11.14 [retrieved on 2018.07.10.], Retrieved from the Internet: <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02965885?A=1&B=1&C=merged >, Study Description	1-39
A	JP 2006-306775 A (大鵬薬品工業株式会社) 2006.11.09, 段落[0018] (ファミリーなし)	1-39
A	YONG, K. et al., Phase I study of KW-2478, a novel Hsp90 inhibitor, in patients with B-cell malignancies, Br. J. Cancer, 2016, Vol. 114, pp. 7-13, Methods	1-39