

(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
2024年6月20日(20.06.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/128311 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/045011
- (22) 国際出願日: 2023年12月15日(15.12.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2022-201377 2022年12月16日(16.12.2022) JP
- (71) 出願人: ARTHAM THERAPEUTICS
i c s 株式会社 (ARTHAM THERAPEUTICS
INC.) [JP/JP]; 〒1138650 東京都文京区本駒込
2丁目2番8号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 長袋 洋 (NAGABUKURO, Hiroshi);
〒2310023 神奈川県横浜市中区山下町24番
地8 S F G S C I E N C E S 内 Kanagawa
(JP). 田中 晃 (TANAKA, Akira); 〒2310023 神
奈川県横浜市中区山下町24番地8 S F
G S C I E N C E S 内 Kanagawa (JP). 國枝
香南子 (KUNIEDA, Kanako); 〒2310023 神奈川
県横浜市中区山下町24番地8 S F G S
C I E N C E S 内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.);
〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目23
番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー 青和特
許法律事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR VASCULAR MALFORMATIONS AND METHOD FOR CURING VASCULAR MALFORMATIONS

(54) 発明の名称: 脈管奇形用医薬組成物及び脈管奇形の治療方法

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treating or curing vascular malformations, the pharmaceutical composition comprising serabelisib or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active component, wherein the daily dose of serabelisib is in the range of 50 mg to 100 mg.

(57) 要約: 脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。



WO 2024/128311 A1

明 細 書

発明の名称： 脈管奇形用医薬組成物及び脈管奇形の治療方法

技術分野

[0001] 本発明は、セラベリシブを含有する脈管奇形用の医薬組成物、及び、セラベリシブを用いた脈管奇形の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 脈管奇形とは、血管やリンパ管の形成異常がみられる疾患であり、自然退縮はせず、成長などに伴って進行するため、生涯に渡る疾患治療・管理が必要な疾患として知られている。また、その病変部位等に応じて分類され、静脈やリンパ管に奇形を認める場合、低流速型脈管奇形と呼ばれる。低流速型脈管奇形は、静脈奇形（VM）及びリンパ管奇形（LM）などに分類されている。また、静脈、動脈、毛細血管及びリンパ管の複数に渡り奇形を認める場合、混合型脈管奇形と呼ばれる。混合型脈管奇形は、クリッペル・トレネー症候群（KTS）及びパークスウェーバー症候群などに分類される。これらの疾患を有する患者では、細胞の成長、増殖、生存、運動、代謝等の細胞機能で重要な役割を担うPI3K経路のうち、PI3K α やその上流、下流のキナーゼをコードする遺伝子の機能獲得型突然変異が報告されていることから、PI3K経路の活性化が疾患の発症メカニズムとして示唆されている。

[0003] 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017によれば、静脈奇形の治療法として、保存療法や侵襲的治療の記載はあるが、薬物療法についての記載はない。リンパ管奇形の治療法としては、切除等の外科的療法、硬化剤を用いた硬化療法及び内科的治療が行われており、治療薬としてシロリムス（mTOR阻害剤）等に効果が認められたとする報告がある（非特許文献1）。

[0004] 現在、シロリムスが、リンパ脈管筋腫症及び難治性リンパ管疾患を対象として日本で薬事承認を得ており、アルペリシブが、PROS（PIK3CA Relate

d Overgrowth Spectrum) を対象として米国で迅速承認を得ている (非特許文献 2 及び 3)。

[0005] 脈管奇形の発症への深い関与が示唆されている P I 3 K 経路は、その生体内タンパク質として、P I 3 K、A K T 及び m T O R が知られており、これらの阻害剤は抗がん剤としても研究開発されてきた。既存のこれらの分子標的の阻害剤は、高頻度で高血糖が発現することが報告されており、高血糖は P I 3 K 経路の阻害作用に由来するため、P I 3 K 経路の阻害剤に共通する副作用とされている (非特許文献 4)。

[0006] 一方で、脈管奇形は長期にわたる薬物治療が必要となりうる疾患であり、薬物治療によって生じる薬物の薬理作用に伴う有害事象 (副作用) は、患者の Q O L を著しく損なう恐れがある。

[0007] 実際に、脈管奇形の既存治療薬には次のような副作用が知られている。

シロリムス (m T O R 阻害剤) : 免疫抑制、高血糖 (頻度不明) (非特許文献 2)

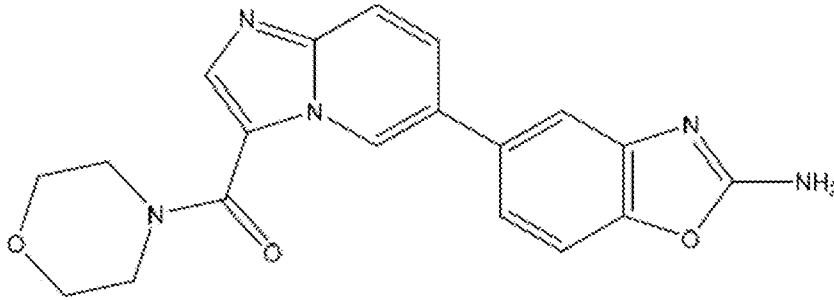
アルペリシブ (P I 3 K α 阻害剤) : 高血糖 (非特許文献 3)

[0008] 以上のように、脈管奇形の既存の治療方法及び治療薬では、薬効用量で同時に高血糖等の副作用が生じるという課題を抱えており、これらを分離できる薬剤が求められている。しかし、前述したように、高血糖等の副作用は、P I 3 K α 阻害作用と関連していることが示唆されていることから、薬効に比例して副作用の頻度も増加すると考えられている。従って、薬効と、高血糖等の副作用との分離が可能な薬剤やその用量が存在するか否かは、全く定かではない。

[0009] セラベリシブは、P I 3 K α 阻害作用を有する化合物であって、活性化した P I 3 K 経路のシグナル伝達経路を阻害することで、異常な脈管形成及び骨軟部組織の過形成を阻害し、脈管奇形に治療効果を発揮することが期待される。

[0010] セラベリシブは、下記式 (1) :

[化1]



(I)

で表される化合物（以下、「セラベリシブ」又は「ART-001」と言う場合があるがいずれも同一の化合物を表す。）である。

[0011] 特許文献1において、セラベリシブが優れたP13K α 阻害作用を有し、P13K α の媒介する病態の治療に用いることができる旨が開示されている。特許文献2において、セラベリシブを活性成分とする医薬組成物が開示されている。非特許文献5において、セラベリシブの単回投与によるヒトの安全性及び忍容性に関する結果が示されている。

[0012] しかしながら、これまで、有効成分としてセラベリシブを含有する医薬組成物において、脈管奇形の実際の患者に対しての治療効果や、当該治療効果と副作用等の安全性の関係性については開示も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第2011/022439号

特許文献2：国際公開第2022/004859号

非特許文献

[0014] 非特許文献1：平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業『血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017』、2017、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班

非特許文献2：ラパリムス（登録商標）添付文書、2021（改訂）、ノーベ

ルファーマ株式会社

非特許文献3：HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, “VIJOICE (registered trademark) (alpelisib) tablets, for oral use”, 2019, U.S. Food and Drug Administration

非特許文献4：“Complications of hyperglycaemia with PI3K-AKT-mTOR inhibitors in patients with advanced solid tumours on Phase I clinical trials, British Journal of Cancer”, 2015, 113:1541-1547

非特許文献5：“SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF NOVEL PI3K α INHIBITOR ART-001 IN ORAL PEDIATRIC FORMULATION FOR THE TREATMENT OF VASCULAR MALFORMATIONS”, American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Annual Meeting, 2021, 122nd:Abs PII-041

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] これまで、既存の脈管奇形の治療薬において、高血糖等の副作用の発現抑制は達成されていない。特に、セラベリシブと作用機序が同一（同じPI3K α 阻害剤）であるアルペリシブ（米国商品名VIJOICE（登録商標））においても、高血糖の副作用が発現することが、医薬品を使用するうえでの注意として報告されている。

[0016] 本発明が解決しようとする課題の一つは、セラベリシブを有効成分として用いた脈管奇形の治療において、副作用の発現の抑制と、脈管奇形に対する臨床での有効性とを両立することである。

課題を解決するための手段

[0017] 本発明者らは鋭意検討の結果、セラベリシブを有効成分として用いた脈管奇形の治療において、セラベリシブの一日当たりの用量を50mgから100mgの範囲に限定することによって、副作用の発現の抑制と、脈管奇形に対する臨床での有効性とを両立が可能となることを見出した。

[0018] 前述したように、従来脈管奇形治療薬であるアルペリシブによる高血糖の副作用は、そのPI3K α 阻害作用との関連が示唆されていることから、

薬効に比例して副作用の頻度も増加すると考えられていた。セラベリシブもアルペリシブと同様にP I 3 K α 阻害剤であり、同一の作用機序に基づいて薬効を発揮すると考えられる。それにもかかわらず、本発明者等は、セラベリシブによる高血糖の副作用の発現の抑制と、脈管奇形に対する有効性とを両立可能な用量が存在することを見出した。これは、既存の治療薬が高血糖の副作用の課題を抱えていることからして、極めて意外な驚くべき知見である。更に本発明者らは、斯かる用量で長期投与（24週）を行った場合にも、有効性及び安全性が担保されることを明らかにし、本発明を完成させた。

[0019] 即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

[項1] 脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。

[項2] 脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。

[項3] 脈管奇形患者における痛みを低減するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。

[項4] 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させる、項1から項3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項5] 治療期間中に生じる副作用の発現を抑制しながら、脈管奇形を治療することができる、項1から項4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項6] 治療期間中に生じる副作用が、高血糖である、項5に記載の医薬組成物。

[項7] 脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリ

シブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、

(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させること、及び

(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与される、医薬組成物。

[項8] セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、項7に記載の医薬組成物。

[項9] セラベリシブの含有量が、全組成物量に対して2w/w%から40w/w%の範囲である、項1から項8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項10] セラベリシブの含有量が、全組成物量に対して20w/w%である、項9に記載の医薬組成物。

[項11] 脈管奇形が低流速型脈管奇形又は混合型脈管奇形である、項1から項10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項12] 脈管奇形が静脈奇形、リンパ管奇形又はクリッペル・トレノネー症候群である、項1から項11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項13] 脈管奇形が静脈奇形である、項12に記載の医薬組成物。

[項14] 脈管奇形がリンパ管奇形である、項12に記載の医薬組成物。

[項15] 脈管奇形がクリッペル・トレノネー症候群である、項12に記載の医薬組成物。

[項16] 少なくとも2週間の治療期間にわたって1日1回投与される、項1から項15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項17] 少なくとも4週間、少なくとも12週間、少なくとも24週間、少なくとも36週間、少なくとも48週間、少なくとも52週間、少なくとも2年又は少なくとも3年の治療期間にわたって1日1回投与される、項16に記載の医薬組成物。

[項18] 脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲

で投与することを含む、方法。

[項 19] 脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲で投与することを含む、方法。

[項 20] 脈管奇形患者における痛みを低減するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲で投与することを含む、方法。

[項 21] 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積が20%以上低下する、項 18から項 20のいずれか一項に記載の方法。

[項 22] 治療期間中に生じる副作用の発現を抑制しながら、低流速型脈管奇形を治療することができる、項 18から項 21のいずれか一項に記載の方法。

[項 23] 治療期間中に生じる副作用が、高血糖である、項 22に記載の方法。

[項 24] 脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、

(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させること、及び

(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与することを含む、方法。

[項 25] セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、項 24に記載の方法。

[項 26] 脈管奇形が低流速型脈管奇形又は混合型脈管奇形である、項 18から項 25のいずれか一項に記載の方法。

[項 27] 脈管奇形が静脈奇形、リンパ管奇形又はクリッペル・トレノネー

症候群である、項 1 8 から項 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 8] 脈管奇形が静脈奇形である、項 2 7 に記載の方法。

[項 2 9] 脈管奇形がリンパ管奇形である、項 2 7 に記載の方法。

[項 3 0] 脈管奇形がクリッペル・トレノネー症候群である、項 2 7 に記載の方法。

[項 3 1] セラベリシブが、少なくとも 2 週間の治療期間にわたって 1 日 1 回投与される、項 1 8 から項 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 2] セラベリシブが、少なくとも 4 週間、少なくとも 1 2 週間、少なくとも 2 4 週間、少なくとも 3 6 週間、少なくとも 4 8 週間、少なくとも 5 2 週間、少なくとも 2 年又は少なくとも 3 年の治療期間にわたって 1 日 1 回投与される、項 3 1 に記載の方法。

発明の効果

[0020] 本発明によれば、セラベリシブを有効成分として用いた脈管奇形の治療において、副作用の発現の抑制と、脈管奇形に対する臨床での有効性とを両立することができる。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本発明を具体的な実施の形態に即して詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施の形態に束縛されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、任意の形態で実施することが可能である。また、以下に記載する種々の態様のうち、任意の 2 以上の態様を組み合わせた態様も、その定義や文脈から明らかに矛盾する場合を除き、本発明の範囲に含まれるものとする。

[0022] 本明細書において、「A から B」又は「A ~ B」などと数値範囲を記載する場合は、別途記載ない限り「A 以上 B 以下」の意図であり、その末端の数値も含むものとする。

[0023] 本明細書において、単に「セラベリシブ」と記載する場合、文脈から明らかに異なる場合や別途記載する場合を除き、「セラベリシブ又はその医薬として許容される塩」を意図するものとする。ただし、セラベリシブの医薬と

して許容される塩が有効成分として用いられる場合において、「セラベリシブの一日当たりの用量」との記載におけるセラベリシブは、フリー体のセラベリシブを意図する。

- [0024] 本明細書において、「脈管奇形」を「治療」するとは、治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を低下させることを指す。好ましくは、標的病変の体積を20%以上低下させることを指す。
- [0025] 本発明の第一の側面は、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含む、脈管奇形に関する種々の用途の医薬組成物に関する。
- [0026] 一実施態様に係る医薬組成物は、脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲であることを特徴とする。
- [0027] 別の実施態様に係る医薬組成物は、脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲であることを特徴とする。
- [0028] 別の実施態様に係る医薬組成物は、脈管奇形患者における痛みを低減するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲であることを特徴とする。
- [0029] 一実施態様によれば、上記の各医薬組成物は、治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させることが好ましい。
- [0030] 一実施態様によれば、上記の各医薬組成物は、治療期間中に生じる副作用の発現を抑制しながら、脈管奇形を治療することが好ましい。一実施態様によれば、副作用の発現を抑制しながら治療される脈管奇形は、低流速型脈管奇形であることが好ましい。一実施態様によれば、治療期間中に生じる副作用は、高血糖であることが好ましい。
- [0031] 更に別の実施態様に係る医薬組成物は、脈管奇形を処置又は治療するため

の医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、

(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させること、及び

(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与されることを特徴とする。

[0032] 一実施態様によれば、上記の医薬組成物は、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲であることが好ましい。

[0033] 上記の各医薬組成物におけるセラベリシブの含有量は、特に限定されるものではない。但し、一実施態様によれば、上記の各医薬組成物におけるセラベリシブの含有量は、全組成物量に対して例えば2w/w%から40w/w%、又は5w/w%から35w/w%、又は10w/w%から30w/w%、又は15w/w%から25w/w%、又は15w/w%から25w/w%の範囲である。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物におけるセラベリシブの含有量は、全組成物量に対して15w/w%、20w/w%、又は25w/w%である。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物におけるセラベリシブの含有量は、全組成物量に対して20w/w%である。

[0034] 上記の各医薬組成物の剤形は、特に限定されるものではない。但し、一実施態様によれば、上記の各医薬組成物は、経口投与可能な剤形である。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、腸溶剤、又は徐放剤とすることができる。中でも、ドライシロップ剤とすることが好ましい。

[0035] 上記の各医薬組成物は、有効成分たるセラベリシブ又はその医薬として許容される塩以外に、任意の更にその他の成分を含有していてもよい。その他の成分の具体例としては、制限されるものではないが、マンニトール、エリスリトール、粉末還元麦芽糖水アメ、結晶セルロース、トウモロコシデンプン等の賦形剤；クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプン、カルメロースカルシ

ウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；スクラロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、タウマチン等の甘味剤；流動化剤、着色剤、香料等のその他の添加物が挙げられる。これらの成分は、医薬組成物の剤形等に応じて、適宜選択して使用することが可能である。これらの成分は、何れか1種を単独で使用してもよく、2種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

[0036] 上記の各医薬組成物に使用可能な成分及びその製剤処方は特に制限されないが、その詳細については、例えばUniversity of the Sciences in Philadelphia, “Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th EDITION”, Lippincott Williams & Wilkins, 2000等の記載や、特許文献2の記載を適宜参酌することができる。

[0037] 本発明の第二の側面は、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として対象に投与することを含む、脈管奇形に関する種々の方法に関する。

[0038] 一実施態様に係る方法は、脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲で投与することを含むことを特徴とする。

[0039] 別の実施態様に係る方法は、脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲で投与することを含むことを特徴とする。

[0040] 別の実施態様に係る方法は、脈管奇形患者における痛みを低減するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬と

して許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲で投与することを含むことを特徴とする。

[0041] 一実施態様によれば、上記の各方法は、治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させることが好ましい。

[0042] 一実施態様によれば、上記の各方法は、治療期間中に生じる副作用の発現を抑制しながら、低流速型脈管奇形を治療することが好ましい。一実施態様によれば、治療期間中に生じる副作用は、高血糖であることが好ましい。

[0043] 更に別の実施態様に係る方法は、脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、

(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させること、及び

(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与することを含むことを特徴とする。

[0044] 一実施態様によれば、上記の方法におけるセラベリシブの一日当たりの用量は、50mgから100mgの範囲であることが好ましい。

[0045] 本発明の第三の側面は、第一の側面である医薬組成物及び第二の側面である種々の方法の両方に関する。

[0046] 一実施態様によれば、脈管奇形は、低流速型脈管奇形又は混合型脈管奇形である。一実施態様によれば、脈管奇形は、静脈奇形、リンパ管奇形又はクリッペル・トレノネー症候群から選択される1又は2以上の疾患である。

[0047] 一実施態様によれば、副作用は高血糖及び高クレアチニン血症である。一実施態様によれば、副作用は高血糖である。本明細書において、「高血糖」とは、薬物の薬理作用に伴う有害事象（副作用）として、血糖値等の検査値より、医師によって診断される事象である。

[0048] 一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与の対象は特に制限されない。一実施態様によれば、セラベリシブの投与対象はヒトである。一実施態様によれば、セラベリシブの投与対象は成人

である。投与対象が成人である場合、セラベリシブの一日当たりの用量は、50 mg から 100 mg の範囲である。一実施態様によれば、セラベリシブの投与対象は小児である。投与対象が小児である場合、セラベリシブの一日当たりの用量は、成人に対する 50 mg から 100 mg の範囲の用量に相当する小児向け用量とすることができる。斯かる小児向け用量は、成人に対する 50 mg から 100 mg の範囲の用量から、Crawford の式に従い、体表面積に基づいて算出することができる。

[0049] 一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与は、食前、食間、及び食後のいずれのタイミングでおこなってもよい。一実施態様によれば、セラベリシブの投与は、食後に行うことが好ましい。一実施態様によれば、セラベリシブの投与は、少なくとも朝食後に行うことが好ましい。

[0050] 上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与回数は、特に限定されない。1日1回であってもよく、1日分を複数回に分けて投与してもよい。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与は、1日1回である。別の実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与は、1日分を複数回に分けて行われる。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与は、1日1回朝食後に投与することが好ましい。

[0051] 上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与間隔は、特に限定されない。但し、一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブの投与間隔は、例えば6～48時間、8～36時間、12～36時間、20～28時間、又は22～26時間である。

[0052] 上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブを用いた治療期間は、特に限定されない。但し、一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブを用いた治療期間は、例えば少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも12週間、少なくとも24週間、少なくとも36週間、少なくとも48週間、少なくとも52週間、少なくとも2年又は少

なくとも3年である。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法によるセラベリシブによる治療期間は、例えば長くとも4週間、長くとも12週間、長くとも24週間、長くとも36週間、長くとも48週間、長くとも52週間、長くとも2年又は長くとも3年である。一実施態様によれば、上記の各医薬組成物及び各方法は、長期投与においても有効性及び安全性が共に担保される点に特徴を有する。

[0053] 本発明の第四の側面は、上記の各医薬組成物の製造における、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩の使用に関する。各医薬組成物の詳細については上に詳述したとおりである。

[0054] 本発明の第五の側面は、上記の各方法の用途に使用するための、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩に関する。各方法の詳細については上に詳述したとおりである。

実施例

[0055] 以下、本発明を実施例に則して更に詳細に説明する。但し、以下の実施例はあくまでも説明のために便宜的に示す例に過ぎず、本発明は如何なる意味でも以下の実施例に限定されるものではない。

[0056] 〔試験例〕 脈管奇形患者を対象としたセラベリシブ (ART-001) の有効性及び安全性の検証的試験

脈管奇形患者を対象としたランダム化二重盲検試験により、セラベリシブ含有ドライシロップ剤 (1g中にセラベリシブを200mg含有する) を、セラベリシブの成人量として50mg又はセラベリシブの成人量として100mgとなるように、1日1回朝食後に24週間経口投与した際の有効性を検証した。また、小児患者においては、それぞれの成人量に対して、Crawfordの式に従った体表面積換算に基づいて算出した量を投与量とした。主要評価項目は、24週間投与終了時点の標的病変の体積変化 (MRI) に基づく奏効率とした。

[0057] 本試験における「ベースライン」とは、投与前における基準となる症状の程度に関する各測定値をいう。ベースラインは投与前の指定された一定期間

に測定される。

セラベリシブの医薬組成物の投与日数は、ベースラインを1日目とした日数であり、「投与期間」や「投与週数」等の表現もこの基準に準ずる。すなわち、ベースラインの測定日が、セラベリシブの医薬組成物の投与を開始する日である。

[0058] ＜有効性に関する解析＞

（１）有効性の主要解析

有効性評価のための主要評価項目の解析は、標的病変の消失を完全奏効、スクリーニング検査時と比較して標的病変の体積が20%以上減少を部分奏効と定義し、投与前と24週間投与終了時点の標的病変の体積変化（MRI）に基づく奏効率（完全奏効及び部分奏効の合計の全体に対する割合）の95%信頼区間をクロッパーピアソン法で算出し、その下限が12.5%を上回るかを検証した。

また、副次評価項目として、12週投与終了時点の標的病変の体積変化（MRI）に基づく奏効率を評価した。

[0059] （２）有効性の副次的解析

・疼痛の評価：

ベースライン、投与4週目、投与12週目、投与24週目の疼痛の程度（VAS）を評価した。

[0060] ＜有効性の調査項目＞

以下の項目を調査し、その結果を記録した。

[0061] （１）MRIを用いた標的病変の体積測定

・測定方法：

標的病変として、脈管奇形の成分である血管奇形病変、リンパ管奇形の嚢胞成分、リンパ浮腫、リンパ液、リンパ漏（骨内、骨外、皮下も含む）について、T2脂肪抑制像にて検出された標的病変を選択して体積を測定した。

[0062] （２）視覚的アナログスケール（VAS）による疼痛の程度の測定

・測定方法：

記録用紙の上に10cmの直線を引いて、その左端を0、その右端を100と定義して、「0」を「全く痛みがない」状態、「100」を「これ以上の強い痛みは考えられない、または最悪の痛み」の状態として、現在の疼痛の程度が直線上のどの位置にあるかを聞き取り、記録した。なお、代諾者が記載した場合にはその旨を記録した。また、同意取得時の年齢として15歳未満と15歳以上に分類し、各年齢区分に応じた記録用紙を使用した。

[0063] <対象患者及び主な組入れ基準>

以下の診断基準及び条件を満たす脈管奇形の患者とした。

- (1) 2歳以上の男女。
- (2) 静脈奇形、リンパ管奇形又はクリッペル・トレノネー症候群と診断された患者。
- (3) 症候性の患者。
- (4) 難治性と判断された患者。

[0064] <主な除外基準>

- (1) 糖尿病又は糖代謝異常をきたす疾患を有する患者。
- (2) 腎機能障害を有する患者。
- (3) 肝機能障害を有する患者。
- (4) コントロール不十分な虚血性心疾患、不整脈、心不全を合併する患者。
。
- (5) CYP3A4阻害もしくは誘導作用を有する薬剤を服用している患者。
。

[0065] <主な中止基準>

- (1) 各来院日に実施する臨床検査の血糖値（空腹時）において、140mg/dL以上の検査値が認められた場合、試験を中止する。
- (2) 各来院日に実施する臨床検査において、年齢区分ごとに定める以下の全ての基準を満たす場合、試験を中止する。

《18歳以上》

- ・ 治験薬投与開始日に実施した検査値から血清クレアチニンが1.5倍以上

の増加。

・ 治験薬投与開始日に実施した検査値から血清クレアチニンが 0.3 mg/dL 以上の増加。

・ 治験薬投与開始日に実施した検査値から血清シスタチンCが 1.5 倍以上の増加。

・ 血清シスタチンCが 0.95 mg/L を超える。

《18歳未満》

・ 治験薬投与開始日に実施した検査値から血清クレアチニンが 1.5 倍以上の増加。

・ 治験薬投与開始日に実施した検査値から血清シスタチンCが 1.5 倍以上の増加。

・ 血清シスタチンCが 0.95 mg/L を超える。

[0066] <治験対象患者>

脈管奇形患者35名に対して、以下のように治験薬を割り付け、これら患者群を対象としてデータ解析を行った。

セラベリシブとして 50 mg となるような量のドライシロップ剤を投与する群を「 50 mg 投与群」、セラベリシブとして 100 mg となるような量のドライシロップ剤を投与する群を「 100 mg 投与群」とし、 50 mg 投与群に17名、 100 mg 投与群に18名を割り付けた。

なお、両群の人口統計学的特性は同様であった。

[0067] <有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果>

主要評価項目として、投与24週目の標的病変の体積変化に基づく奏効率及び被験者数と、クローパー-ピアソン法による95%信頼区間を下表に示した。また、副次評価項目として、投与12週目の奏効率及び被験者数も併せて下表に示した。

[0068]

[表1]

投与群(被験者数)	50mg ART-001(17)	100mg ART-001(18)
投与 12 週目の奏効率 (被験者数)	0% (0)	16.7% (3)
投与 24 週目の奏効率 (被験者数)	29.4% (5)	33.3% (6)
投与 24 週目の奏効率の 95%信頼区間	10.3% ~ 56.0%	13.3% ~ 59.0%
投与 24 週目の標的病変の 体積変化率(平均値)	-2.3%	-12.6%

[0069] 有効性を示した被験者の割合は、50mg投与群で29.4%(5/17名)、100mg投与群で33.3%(6/18名)、クローパー-ピアソン法による95%信頼区間は50mg投与群で10.3%~56.0%、100mg投与群で13.3%~59.0%であった。100mg投与群では、95%信頼区間の下限が12.5%を上回った。

[0070] <疼痛に関する副次的評価項目の結果>

ベースライン、投与4週目、投与12週目、及び投与24週目のVASの推移を下表に示した。

[0071] [表2]

		ベース ライン	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 24 週目
50 mg 投与群	被験者数	17	17	17	17
	平均値	29.4	20.6	21.2	16.1
	中央値	16.0	6.0	10.0	4.0
	標準偏差	31.4	26.3	24.2	25.8
100 mg 投与群	被験者数	18	17	17	17
	平均値	24.6	15.8	15.7	12.4
	中央値	20.0	2.0	2.0	8.0
	標準偏差	26.6	21.9	20.6	15.0

[0072] 50mg投与群と100mg投与群で、VASの平均値と中央値は投与後

に減少した。

[0073] <高血糖の副作用>

本試験において、血糖値等の検査値から、医師が高血糖と診断した事象を呈する被験者はいなかった。

[0074] 以上の結果より、セラベリシブを含む本発明の医薬組成物は、脈管奇形の治療において、アルペリシブ等の既存の薬物治療において課題であった高血糖の副作用を生じることなく治療効果を奏することが示された。

産業上の利用可能性

[0075] 本発明によれば、セラベリシブを含む医薬組成物は、脈管奇形の治療において、既存の薬物治療において高頻度で生じる可能性のあった高血糖の副作用を生じることなく治療効果を奏するため、より安全に用いることができる。

請求の範囲

- [請求項1] 脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。
- [請求項2] 脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。
- [請求項3] 脈管奇形患者における痛みを低減するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲である、医薬組成物。
- [請求項4] 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させる、請求項1から請求項3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 治療期間中に生じる副作用の発現を抑制しながら、脈管奇形を治療することができる、請求項1から請求項4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 治療期間中に生じる副作用が、高血糖である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 脈管奇形を処置又は治療するための医薬組成物であって、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として含むと共に、
(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を20%以上低下させること、及び
(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与される、医薬組成物。
- [請求項8] セラベリシブの一日当たりの用量が50mgから100mgの範囲

である、請求項7に記載の医薬組成物。

- [請求項9] セラベリシブの含有量が、全組成物量に対して2 w/w%から40 w/w%の範囲である、請求項1から請求項8のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] セラベリシブの含有量が、全組成物量に対して20 w/w%である、請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 脈管奇形が低流速型脈管奇形又は混合型脈管奇形である、請求項1から請求項10のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 脈管奇形が静脈奇形、リンパ管奇形又はクリッペル・トレノネー症候群である、請求項1から請求項11のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 脈管奇形が静脈奇形である、請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 脈管奇形がリンパ管奇形である、請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 脈管奇形がクリッペル・トレノネー症候群である、請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 少なくとも2週間の治療期間にわたって1日1回投与される、請求項1から請求項15のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 少なくとも4週間、少なくとも12週間、少なくとも24週間、少なくとも36週間、少なくとも48週間、少なくとも52週間、少なくとも2年又は少なくとも3年の治療期間にわたって1日1回投与される、請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50 mgから100 mgの範囲で投与することを含む、方法。
- [請求項19] 脈管奇形患者における腫脹病変を縮小させるための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が50

mg から 100 mg の範囲で投与することを含む、方法。

[請求項20]

脈管奇形患者における痛みを低減するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、セラベリシブの一日当たりの用量が 50 mg から 100 mg の範囲で投与することを含む、方法。

[請求項21]

脈管奇形を処置又は治療するための方法であって、それを必要とする対象に対し、セラベリシブ又はその医薬として許容される塩を有効成分として、

(a) 治療前と比較して、治療期間中又は治療後に標的病変の体積を 20%以上低下させること、及び

(b) 治療期間中に薬剤由来の高血糖の副作用を呈さないことを両立する用量にて投与することを含む、方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/045011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/5377; A61P9/00; A61P35/00; A61P43/00 111		
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) A61K31/5377; A61P9/00; A61P35/00; A61P43/00		
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 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/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	藤野明浩, 低流速型脈管奇形を対象とした新規PI3K α 阻害薬 (ART-001) の研究開発, 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第13回血管腫・血管奇形講習会 プログラム・抄録集, 17 September 2022, p. 45, column "PD2-6", non-official translation (FUJINO, Akihiro. Research and development of a new PI3K α inhibitor (ART-001) targeting slow-flow vascular malformations. The 18th Annual Meeting of Japanese Society for the Study of Vascular Anomalies. Programs and Abstracts of 13rd Hemangioma and Vascular Malformation Conference.) in particular, 1st paragraph	1, 4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
X	j RCT 臨床研究等提出・公開システム, 23 January 2022, https://jrct.niph.go.jp/detail/17582/jRCT/3 , [retrieved on 21 February 2024], (jRCT: Japan Registry of Clinical Trials) in particular, columns "Content of intervention", "Primary endpoint", "Secondary endpoint"	1, 4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
<input checked="" 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 21 February 2024		Date of mailing of the international search report 05 March 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/045011

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ART-001の低流速型脈管奇形患者における第II相臨床試験開始のお知らせ, ARTham Therapeutics News Release. 17 August 2021, https://www.arthamther.com/news/246/ , [retrieved on 19 February 2024], (ARTham announces first patient dosed in Phase 2 clinical trial of ART-001 in patients with slow-flow vascular malformations) in particular, column "ARTham announces first patient dosed in Phase 2 clinical trial of ART-001 in patients with slow-flow vascular malformations"	1, 4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
Y	WO 2022/004859 A1 (ARTHAM THERAPEUTICS INC.) 06 January 2022 (2022-01-06) paragraphs [0003], [0079]-[0082]	9-17
Y	RIKIHISA, Naoaki et al. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2020, vol. 8, pp. 244-250 abstract, p. 244, right column, 1st paragraph	2-6, 9-17, 19-20
Y	TANAKA, A. et al. SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF NOVEL PI3KA INHIBITOR ART-001 IN ORAL PEDIATRIC FORMULATION FOR THE TREATMENT OF VASCULAR MALFORMATIONS. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021, vol. 109, supplement S1, p. S40, column "PII-041" in particular, column "RESULTS" of "PII-041"	2-6, 9-17, 19-20
A	國枝香南子 ほか, 新規PI3K α 阻害薬ART-001の難治性脈管奇形を対象としたドラッグリポジショニングによる臨床開発. Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2019, vol. 50, suppl. 2019, p.S254, column "2-O-46", (KUNIEDA, Kanako et al.), non-official translation (Clinical development on intractable vascular anomalies of the novel PI3K α inhibitor ART-001 by drug positioning) entire text	1-21
P, X	TANAKA, A. et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate safety and pharmacokinetics of ART-001 with a novel oral pediatric formulation in healthy subjects. Clin. Transl. Sci. 22 August 2023, vol. 16, pp. 1898-1910 whole document	1-21
P, X	小関道夫 ほか, 低流速型脈管奇形患者に対するART-001の有効性及び安全性を検討する第II相臨床試験, 第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第14回血管腫・血管奇形講習会 プログラム・抄録集, 07 September 2023, pp. 28-29, (OZEKI, Michio et al. Phase 2 clinical trial evaluating the efficacy and safety of ART-001 in patients with slow-flow vascular malformations.), non-official translation (The 19th Annual Meeting of Japanese Society for the Study of Vascular Anomalies. Programs and Abstracts of 14th Hemangioma and Vascular Malformation Conference.) entire text	1-21
P, X	International Conference on Vascular Anomalies 2023におけるART-001第II相試験結果の発表について, ARTham Therapeutics News Release. 28 December 2022, https://www.arthamther.com/news/261/ , [retrieved on 19 February 2024], (ARTham Therapeutics Presents Data from Phase 2 Study of ART-001 at International Conference on Vascular Anomalies 2023) entire text	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/045011

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022/004859 A1	06 January 2022	US 2023/0364063 A1 paragraphs [0003], [0097]- [0117] EP 4176902 A1 KR 10-2023-0034207 A CN 115989022 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/5377; A61P9/00; A61P35/00; A61P43/00 111		
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）） A61K31/5377; A61P9/00; A61P35/00; A61P43/00 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 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024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 (JDreamII); 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	藤野明浩, 低流速型脈管奇形を対象とした新規PT3K α 阻害薬 (ART-001) の研究開発, 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第13回血管腫・血管奇形講習会 プログラム・抄録集, 2022.09.17, p.45, 「PD2-6」欄 特に、第1段	1,4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
X	jRCT 臨床研究等提出・公開システム, 2022.01.23, https://jrct.niph.go.jp/detail/17582/jRCT/3 , [令和6年2月21日検索] 特に、「介入の内容」、「主たる評価項目」、「副次的な評価項目」欄	1,4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
X	ART-001の低流速型脈管奇形患者における第II相臨床試験開始のお知らせ, ARTham Therapeutics News Release, 2021.08.17, https://www.arthamther.com/news/246/ , [令和6年2月19日検索] 特に、「ART-001の低流速型脈管奇形患者における第II相臨床試験開始のお知らせ」欄	1,4-8, 11-18, 21
Y		2-6, 9-17, 19-20
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以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抵触するものではなく、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	21.02.2024	国際調査報告の発送日 05.03.2024
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 参鍋 祐子 4C 6112 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

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
Y	WO 2022/004859 A1 (ARTham Therapeutics株式会社) 06.01.2022 (2022 - 01 - 06) 段落0003、0079~0082	9-17
Y	RIKIHISA, Naoki et al., Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan, Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 2020, Vol.8, pp. 244-250 アブストラクト、第244頁右欄第1段	2-6, 9-17, 19-20
Y	TANAKA, A. et al., SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF NOVEL PI3KA INHIBITOR ART-001 IN ORAL PEDIATRIC FORMULATION FOR THE TREATMENT OF VASCULAR MALFORMATIONS., Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2021, Vol.109, Supplement S1, p.S40, 「PII-041」欄 特に、「PII-041」の「RESULTS」欄	2-6, 9-17, 19-20
A	國枝香南子 ほか, 新規PI3K α 阻害薬ART-001の難治性脈管奇形を対象としたドラッグリポジショニングによる臨床開発, Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2019, Vol.50, Suppl.2019, p.S254, 「2-0-46」欄 全文	1-21
P, X	TANAKA, A. et al., A randomized, placebo-controlled study to evaluate safety and pharmacokinetics of ART-001 with a novel oral pediatric formulation in healthy subjects, Clin. Transl. Sci., 2023.08.22, Vol.16, pp.1898-1910 Whole document	1-21
P, X	小関道夫 ほか, 低流速型脈管奇形患者に対するART-001の有効性及び安全性を検討する第II相臨床試験, 第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第14回血管腫・血管奇形講習会 プログラム・抄録集, 2023.09.07, pp.28-29 全文	1-21
P, X	International Conference on Vascular Anomalies 2023におけるART-001第II相試験結果の発表について, ARTham Therapeutics News Release, 2022.12.28, https://www.arthamther.com/news/261/ , [令和6年2月19日検索] 全文	1-21

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/045011

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2022/004859 A1	06.01.2022	US 2023/0364063 A1 [0003], [0097]-[0117] EP 4176902 A1 KR 10-2023-0034207 A CN 115989022 A	