

(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
2020年8月27日(27.08.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/171113 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/006464

(22) 国際出願日: 2020年2月19日(19.02.2020)

(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:
PCT/JP2019/006265 2019年2月20日(20.02.2019) JP

(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: 平井 洋(**HIRAI, Hiroshi**); 〒1010047 東
京都千代田区内神田1-2-4 大鵬薬品工
業株式会社内 Tokyo (JP). 三浦 晃敬(**MIURA,**
Akihiro); 〒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: 特許業務法人三枝国際特許事務
所(**SAEGUSA & PARTNERS**); 〒5410045 大阪
府大阪市中央区道修町1-7-1 北
浜コニシビル Osaka (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,

(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).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則5.2(a))

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND THERAPEUTIC METHOD FOR TREATING FGFR1
VARIANT-POSITIVE BRAIN TUMOR

(54) 発明の名称: F G F R 1 変異陽性脳腫瘍を治療するための医薬組成物及び治療方法

(57) **Abstract:** Provided are: a pharmaceutical composition for treating FGFR1 variant-positive brain tumor patients, said pharmaceutical composition comprising as an active ingredient (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a therapeutic method using the pharmaceutical composition.

(57) 要約: (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3 , 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン
1 - オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍患者を治
療するための医薬組成物、及び当該医薬組成物を用いた治療方法を提供する。

WO 2020/171113 A1

明 細 書

発明の名称：

F G F R 1 変異陽性脳腫瘍を治療するための医薬組成物及び治療方法

技術分野

[0001] 本発明は、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍を治療するための医薬組成物及び治療方法に関する。

背景技術

[0002] 線維芽細胞増殖因子 (F G F ; f i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r) は幅広い組織で発現が見られ細胞の増殖分化を司る増殖因子の一つである。F G F の生理学的活性は、特異的な細胞表面受容体である線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R ; f i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r r e c e p t o r) によって媒介される。F G F R は、受容体型のタンパク質チロシンキナーゼファミリーに属し、細胞外リガンド結合ドメイン、1 回膜貫通ドメイン及び細胞内チロシンキナーゼドメインから構成されており、これまでに4 種類のF G F R が同定されている (F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3 及びF G F R 4)。F G F R は、F G F の結合によって二量体を形成し、リン酸化により活性化される。受容体の活性化は、下流の特定のシグナル伝達分子の動員及び活性化を誘導し、生理機能を発現する。

[0003] F G F / F G F R シグナル伝達の異常は、ヒトの各種癌との関連性について報告がある。ヒトの癌におけるF G F / F G F R シグナルの異常な活性化は、F G F R の過剰発現及び／又は遺伝子増幅、遺伝子変異、染色体の転座、挿入及び逆位、遺伝子融合、リガンドであるF G F の過剰産生によるオートクリン又はパラクリン機構等に起因するとされている (非特許文献1、2、3)。

[0004] 脳腫瘍においては、F G F R 1 のN 5 4 6 K、K 6 5 6 E、K 6 5 6 D、K 6 5 6 N 又はK 6 5 6 M などの1 アミノ酸置換突然変異やT A C C 1 (t

ransforming acidic coiled-coil containing protein 1) 融合体が報告されており、このような遺伝子変異が癌化の原動力 (driving force) となっている可能性が示唆されている (非特許文献4、5)。

[0005] FGF R 阻害効果を有する二置換ベンゼンアルキニル化合物が報告されており (特許文献1)、これらの化合物が特定の FGF R 2 変異を持つ癌に有効であること (特許文献2)、投与スケジュールとして間歇投与が有用であり得ること (特許文献3) も報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開WO2013/108809パンフレット

特許文献2：国際公開WO2015/008844パンフレット

特許文献3：国際公開WO2015/008839パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：J. Clin. Oncol., 24, 3664-3671 (2006)

非特許文献2：Mol. Cancer Res., 3 (12), 655-667 (2005)

非特許文献3：Cancer Res., 70 (5), 2085-2094 (2010)

非特許文献4：Nat. Genet., 45 (8), 927-932 (2013)

非特許文献5：Science., 337 (6099), 1231-1235 (2012)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、FGFR1 変異を有する脳腫瘍を治療するための医薬組成物及

び当該医薬組成物を用いた治療方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

[0009] 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンが、変異を有するFGFR1のリン酸化を阻害し、FGFR1変異を有する脳腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を有することを見出した。

[0010] すなわち本発明は、次の〔1〕～〔23〕を包含する。

[0011] 〔1〕

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、FGFR1変異陽性脳腫瘍患者を治療するための医薬組成物。

〔2〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の546番目のアスパラギンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔1〕記載の医薬組成物。

〔3〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の546番目のアスパラギンがリジン又はアスパラギン酸に置換されたFGFR1変異を有する、〔2〕記載の医薬組成物。

〔4〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の656番目のリジンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔1〕記載の医薬組成物。

〔5〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の656番目のリジンが、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、又はメチオニンに置換されたFGFR1変

異を有する、〔４〕記載の医薬組成物。

〔６〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の661番目のアルギニンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔１〕記載の医薬組成物。

〔７〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1の661番目のアルギニンが、プロリンに置換されたFGFR1変異を有する、〔６〕記載の医薬組成物。

〔８〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1-TACC1融合タンパク質又はFGFR1-TACC1融合遺伝子を有する、〔１〕記載の医薬組成物。

〔９〕

前記脳腫瘍患者が、N546K、N546D、K656E、K656D、K656N、K656M及びR661Pからなる群から選択される少なくとも１つのアミノ酸変異、又はFGFR1-TACC1融合タンパク質若しくはFGFR1-TACC1融合遺伝子を有するFGFR1変異を有する、〔１〕記載の医薬組成物。

〔１０〕

脳腫瘍が膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、退形成性神経節膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、髄芽腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、下垂体前葉腫瘍、褐色細胞腫、脊索腫、海綿芽細胞腫、頭頸部がん、脈絡叢乳糖腫、脈絡叢癌、乏突起神経膠腫、又は退形成性乏突起神経膠腫である、〔１〕記載の医薬組成物。

〔１１〕

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の有効量を、FGFR1変異陽性脳腫瘍患者に投与する工程を含む、FG

F R 1 変異陽性脳腫瘍の治療方法。

〔 1 2 〕

脳腫瘍の患者由来の試料中から、F G F R 1 タンパク質又はF G F R 1 遺伝子の変異を検出する工程、F G F R 1 タンパク質又はF G F R 1 遺伝子の変異が検出された患者に（S）－1－（3－（4－アミノ－3－（（3，5－ジメトキシフェニル）エチニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－1－イル）ピロリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オン又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、〔 1 1 〕に記載の方法。

〔 1 3 〕

前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の5 4 6 番目のアスパラギンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔 1 1 〕記載の方法。

〔 1 4 〕

前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の5 4 6 番目のアスパラギンが、リジン又はアスパラギン酸で置換されたF G F R 1 変異を有する、〔 1 3 〕記載の方法。

〔 1 5 〕

前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の6 5 6 番目のリジンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔 1 1 〕記載の方法。

〔 1 6 〕

前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の6 5 6 番目のリジンが、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、又はメチオニンに置換されたF G F R 1 変異を有する、〔 1 5 〕記載の方法。

〔 1 7 〕

F G F R 1 変異陽性脳腫瘍が、F G F R 1 の6 6 1 番目のアルギニンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、〔 1 1 〕記載の方法。

〔 1 8 〕

前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の6 6 1 番目のアルギニンが、プロリンに

置換されたFGFR1変異を有するFGFR1変異陽性脳腫瘍である、〔17〕記載の方法。

〔19〕

前記脳腫瘍患者が、FGFR1-TACC1融合タンパク質又はFGFR1-TACC1融合遺伝子を有する、〔11〕記載の方法。

〔20〕

前記脳腫瘍患者が、N546K、N546D、K656E、K656D、K656N、K656M及びR661Pからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸変異、又はFGFR1-TACC1融合タンパク質若しくはFGFR1-TACC1融合遺伝子を有するFGFR1変異を有する、〔11〕記載の方法。

〔21〕

脳腫瘍が膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、退形成性神経節膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、髄芽腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、下垂体前葉腫瘍、褐色細胞腫、脊索腫、海綿芽細胞腫、頭頸部がん、脈絡叢乳糖腫、脈絡叢癌、乏突起神経膠腫、又は退形成性乏突起神経膠腫である、〔11〕記載の方法。

〔22〕

前記投与が連日投与又は間歇投与である、〔11〕記載の方法。

〔23〕

前記投与が以下の(i)~(v)のいずれかの投与スケジュールで投与される、〔11〕記載の方法。

(i) 1週間で1サイクルの投与スケジュールであって、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当たり1~3日おきに2回以上投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返される。

返して実施される、投与スケジュール；

(ii) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～3日）に4～7回投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

(iii) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第4日目、第8日目及び第11日目に投与される、投与スケジュール；

(iv) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第7日目、第9日目、第11日目及び第13日目に投与される、投与スケジュール；

(v) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第8日目、第10日目及び第12日目に投与される、投与スケジュール。

[0012] 本発明は、以下の態様にも関する。

・FGFR1陽性脳腫瘍の治療のための、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エノン-1-オン又はその薬学的に許容される塩。

・FGFR1陽性脳腫瘍の治療のための、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エノン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の使用。

・FGFR1陽性脳腫瘍の医薬組成物を製造するための、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)

プロパー 2-エン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

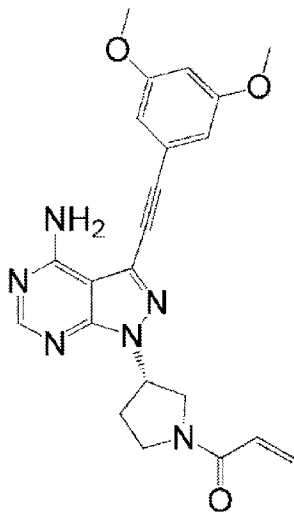
[0013] 本発明によれば、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍に対し、優れた抗腫瘍効果を奏する腫瘍治療を行うことが可能である。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明は、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍患者を治療するための医薬組成物、及び当該医薬組成物を用いた F G F R 1 変異陽性脳腫瘍の治療方法に関する。

[0015] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン（以下、「化合物 1」と称す）は、下記の構造を有する二置換ベンゼンアルキニル化合物であり、特に限定するものではないが、例えば国際公開WO 2013/108809号に記載の製造方法に基づき合成することができる。

[0016] [化1]



化合物 1

[0017] 本発明において、化合物 1 はそのまま、又は薬学的に許容される塩の形態で 사용할 ことができる。化合物 1 の薬学的に許容される塩としては、特に限定するものではないが、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸との付加塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸との付加塩、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。

[0018] 本発明において「FGFR1」とは、ヒト又は非ヒト哺乳動物のFGFR1を含み、好ましくはヒトFGFR1である。ヒトFGFR1のGene IDは2260である。また、FGFR1タンパク質は、そのスプライシングバリエーションであるアイソフォームを含み、ヒト由来のものであれば、例えば、GenPeptアクセッション番号NP_075598で示されるアミノ酸配列（配列番号1）からなるポリペプチドが挙げられる。

[0019] 本発明において「TACC1」とは、ヒト又は非ヒト哺乳動物のTACC1を含み、好ましくはヒトTACC1である。ヒトTACC1のGene IDは6867である。また、TACC1タンパク質は、そのスプライシングバリエーションであるアイソフォームを含み、ヒト由来のものであれば、例えば、GenPeptアクセッション番号NP_001116296で示されるアミノ酸配列（配列番号2）からなるポリペプチドが挙げられる。

[0020] 本発明において「FGFR1変異」とは、配列番号1で示されるアミノ酸配列において、546番目のアスパラギン、656番目のリジン及び661番目のアルギニンからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列からなるFGFR1タンパク質若しくは当該アミノ酸配列をコードするFGFR1遺伝子、又はFGFR1とTACC1が融合したアミノ酸配列からなるFGFR1-TACC1融合タンパク質若しくは当該アミノ酸配列をコードするFGFR1-TACC1融合遺伝子を意味する。「他のアミノ酸」は、Ala、Cys、Asp、Glu、

P h e、G l y、H i s、I l e、L y s、L e u、M e t、A s n、P r o、G l n、A r g、S e r、T h r、V a l、T r p、T y rから選ばれ、かつ、元のアミノ酸を除く19種のアミノ酸を意味する。

[0021] 546番目のアスパラギンが他のアミノ酸で置換されたFGFR1としては、リジンに置換されたN546K、又はアスパラギン酸に置換されたN546Dが好ましい。656番目のリジンが他のアミノ酸で置換されたFGFR1としては、グルタミン酸に置換されたK656E、アスパラギン酸に置換されたK656D、アスパラギンに置換されたK656N、又はメチオニンに置換されたK656Mが好ましく、K656E、又はK656Dがより好ましい。661番目のアルギニンが他のアミノ酸で置換されたFGFR1としては、プロリンに置換されたR661Pが好ましい。

[0022] 「FGFR1-TACC1融合タンパク質」とは、FGFR1タンパク質のN末端部分と、TACC1のC末端部分とが融合しているタンパク質を意味する。「FGFR1タンパク質のN末端部分と、TACC1のC末端部分とが融合しているタンパク質」とは、FGFR1タンパク質のキナーゼドメインを含むN末端部分と、TACC1のtransforming acidic coiled-coil (TACC) ドメインの一部又は全部を含むC末端部分とが融合しているタンパク質であり、好ましくは、FGFR1タンパク質のキナーゼドメインを含むN末端部分と、TACC1のTACCドメインの全部を含むC末端部分とが融合しているタンパク質であり、より好ましくはFGFR1タンパク質のキナーゼドメインを含むN末端部分と、TACC1のTACCドメインの全部を含むC末端部分とが融合しているタンパク質であり、かつ融合点の配列としてTSNQGLLE配列（配列番号6）を含むタンパク質であり、より好ましくは配列番号1で表されるFGFR1の1-764番目のアミノ酸配列を有するタンパク質と、配列番号2で表されるTACC1の162-395番目のアミノ酸配列を有するタンパク質とが融合しているタンパク質である（配列番号3）。

[0023] また、「FGFR1-TACC1融合遺伝子」とは、FGFR1-TAC

C 1 融合タンパク質を構成するアミノ酸配列をコードする遺伝子を意味する。

[0024] F G F R 1 変異として、好ましくはN 5 4 6 K、N 5 4 6 D、K 6 5 6 E、K 6 5 6 D、K 6 5 6 N、K 6 5 6 M及びR 6 6 1 Pからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸変異を有するアミノ酸配列からなるタンパク質若しくは当該アミノ酸配列をコードする遺伝子、又はF G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質若しくはF G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子であり、より好ましくはN 5 4 6 K、N 5 4 6 D、K 6 5 6 E、K 6 5 6 D及びR 6 6 1 Pからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸変異を有するアミノ酸配列からなるタンパク質若しくは当該アミノ酸配列をコードする遺伝子、又はF G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質若しくはF G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子である。

[0025] また、あるF G F R 1 アイソフォームにおける変異において、アミノ酸の欠失や挿入によって、配列番号1で示されるアミノ酸の位置とは異なる場合であっても、配列番号1で示されるアミノ酸の位置に相当する位置の変異と同様であると解される。そのため、例えば、配列番号1で表されるF G F R 1 における6 5 6 番目のリジンは、N P _ 0 0 1 1 6 7 5 3 8で示されるアミノ酸配列（配列番号5）からなるF G F R 1 においては、6 8 7 番目のリジンに相当する。そのため、例えば、「K 6 5 6 E」は、配列番号1で表されるF G F R 1 の6 5 6 番目のリジンがグルタミン酸に変異していることを意味するが、N P _ 0 0 1 1 6 7 5 3 8で示されるアミノ酸配列からなるF G F R 1 においては、6 8 7 番目のアミノ酸に相当する位置であるため、N P _ 0 0 1 1 6 7 5 3 8で示されるアミノ酸配列からなるF G F R 1 における「K 6 8 7 E」は配列番号1で表されるF G F R 1 における「K 6 5 6 E」に相当する。なお、あるF G F R 1 アイソフォームのあるアミノ酸が、配列番号1で示されるアミノ酸のどの位置に相当するアミノ酸であるかどうかは、例えば、B L A S TのM u l t i p l e A l i g n m e n tにより確認することができる。

[0026] 「FGFR1タンパク質のキナーゼドメインを含むN末端部分と、TACC1のTACCDメインの全部を含むC末端部分とが融合しているタンパク質であり、かつ融合点の配列としてTSNQGLLE配列を含むタンパク質」とは、FGFR1タンパク質のキナーゼドメインを含むN末端部分のC末端のアミノ酸配列がTSNQであるタンパク質と、TACC1のTACCDメインの全部を含むC末端部分のN末端のアミノ酸配列がGLLEであるタンパク質が融合したタンパク質である。このようなタンパク質としては、例えば、配列番号1で表されるFGFR1の1-764番目のアミノ酸配列を有するタンパク質と、配列番号2で表されるTACC1の162-395番目のアミノ酸配列を有するタンパク質とが融合したタンパク質（配列番号3）やGenPeptアクセス番号NP_075594で表されるFGFR1の1-673番目のアミノ酸配列を有するタンパク質と、配列番号2で表されるTACC1の162-395番目のアミノ酸配列を有するタンパク質とが融合したタンパク質（配列番号4）が挙げられる。

[0027] 本発明において「FGFR1変異陽性脳腫瘍」とは、FGFR1変異を有する脳腫瘍である。対象となる脳腫瘍は特に限定されないが、例えば、膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、退形成性神経節膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、髄芽腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、下垂体前葉腫瘍、褐色細胞腫、脊索腫、海綿芽細胞腫、頭頸部がん、脈絡叢乳糖腫、脈絡叢癌、乏突起神経膠腫、退形成性乏突起神経膠腫などの脳腫瘍が挙げられ、好ましくは膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、又は脳幹神経膠腫である。これらの脳腫瘍には、原発性に限らず、再発、又は転移性も含まれる。

[0028] 本発明において、FGFR1変異は、当業者に周知の方法で検出することが可能である。例えば、FGFR1遺伝子の変異の検出は、サザンブロッティング法、PCR法、DNAマイクロアレイ法、シーケンス解析法などの通常慣用の検出方法が挙げられる。また、FGFR1タンパク質の変異の検

出は、F G F R 1 変異に特異的に結合する抗体を用いた手法（E L I S A 法、ウエスタンブロッティング法、免疫染色法など）、マスペクトル分析などの通常慣用の検出方法が挙げられる。F G F R 1 変異に特異的に結合する抗体は、市販品を使用すること、又は通常慣用の方法で作製することが可能である。

[0029] 本発明においてF G F R 1 変異を検出するための「試料」とは、生体試料（例えば、細胞、組織、臓器、体液（血液、リンパ液等）、消化液、尿）のみならず、これらの生体試料から得られる核酸抽出物（ゲノムDNA抽出物、mRNA抽出物、mRNA抽出物から調製されたcDNA調製物やcRNA調製物等）やタンパク質抽出物も含む。また、前記試料は、ホルマリン固定処理、アルコール固定処理、凍結処理又はパラフィン包埋処理が施してあるものでもよい。前記生体試料としては、生体から採取したものを使用することができる。好ましくは悪性腫瘍患者由来の試料であり、より好ましくは腫瘍細胞に由来するF G F R 1 変異タンパク質又は遺伝子を含み得る試料であり、より好ましくはF G F R 1 変異陽性脳腫瘍細胞を含み得る試料である。また、生体試料の採取方法は、生体試料の種類に応じて適宜選択することができる。変異F G F R 1（タンパク質又は遺伝子）が脳腫瘍患者から検出できれば、脳腫瘍はF G F R 1 変異陽性脳腫瘍と判断できる。

[0030] 本発明の医薬組成物は、化合物1又はその薬学的に許容される塩を含有する。

[0031] 化合物1又はその薬学的に許容される塩を有効成分として製剤中に含有せしめる場合、必要に応じて薬学的担体と配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能である。投与形態として、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等が挙げられるが、経口剤が好ましい。経口剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、シロップ剤等の形態とすることができ、特に限定するものではない。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。製剤又は医薬組成物には、投与形態によって、また必要に応じて適切な賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤等の担体

を添加することができる。

[0032] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では 0.05～1000mg、注射剤では 0.01～500mg、坐剤では 1～1000mg とするのが望ましい。

[0033] また、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の 1 日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人（体重 60kg）1 日あたり化合物 1 又はその薬学的に許容される塩として約 1～1000mg であり、好ましくは 1 日あたり約 10～500mg であり、より好ましくは 1 日あたり約 10～300mg である。

[0034] なお、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の 1 日あたりの投与量を連日投与する場合、その投与量は、例えば、1 日あたり化合物 1 又はその薬学的に許容される塩として約 1～200mg であり、好ましくは 1 日あたり 2～100mg であり、より好ましくは 1 日あたり 4～50mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 4～20mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 4、8、12、16 又は 20mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 20mg である。

[0035] なお、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の 1 日あたりの投与量を間歇投与する場合、その投与量は、例えば、1 日あたり化合物 1 又はその薬学的に許容される塩として約 2～1000mg であり、好ましくは 1 日あたり 10～500mg であり、より好ましくは 1 日あたり 20～200mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 50～160mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 52、56、60、64、68、72、76、80、88、96、100、104、108、112、116、120、124、128、132、136、140、144、148、152、156 又は 160mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 60、80、100、120、140 又は 160mg であり、さらに好ましくは 1 日あたり 100、120、14

0又は160mgである。

[0036] また、化合物1又はその薬学的に許容される塩の投与スケジュールは、連日投与、又は間歇投与が挙げられる。

[0037] 本明細書において、「連日投与」とは、例えば、21日間連続して投与するスケジュールを1サイクルとした投与スケジュールが挙げられ、1サイクルが終了する毎に休薬期間を設けてもよい。

[0038] 本明細書において「間歇投与」とは、1週間に2回以上かつ投与間隔（ある投与日と次の投与日との間隔の日数）を1日以上空ける条件を満たす限り、特に限定されない。

例えば、1週間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～3日）に2回以上投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～3日）に4～7回投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第4日目、第8日目及び第11日目に投与される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第7日目、第9日目、第11日目及び第13日目に投与される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第8日目、第10日目及び第12日目に投与される、投与スケジュール等が挙げられる。

[0039] 本発明は、また、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の有効量を、F G F R 1 陽性脳腫瘍の患者に投与する工程を含む、F G F R 1 陽性脳腫瘍の治療方法を提供する。

[0040] 本発明は、また、以下の (1) 及び (2) の工程を含む、F G F R 1 陽性脳腫瘍の治療方法に関する：

(1) 患者由来の試料中から、F G F R 1 タンパク質又は F G F R 1 遺伝子の変異を検出する工程、

(2) 上記 (1) の工程において、F G F R 1 タンパク質又は F G F R 1 遺伝子の変異が検出された患者に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程。

[0041] 上記の治療方法において、F G F R 1 タンパク質又は F G F R 1 遺伝子の変異が検出された患者は、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する化学療法が十分な治療効果を示すと予測される。ここで、「治療効果」は、腫瘍縮小効果、再発・転移抑制効果、延命効果、固形腫瘍における応答評価基準 (R E C I S T V e r s i o n 1. 1) の指針などにより評価することができる。また、F G F R 1 の機能阻害の活性 (例えば、F G F R 1 リン酸化を指標とした阻害活性) の程度により治療効果を推定することができる。

実施例

[0042] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更や修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更や修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

[0043] 実施例 1：インビトロにおける化合物 1 による F G F R 1 の 1 アミノ酸置換突然変異体または T A C C 1 融合体に対する阻害活性の評価

[0044] 1-1 F G F R 1 点突然変異体または T A C C 1 融合体発現ベクターの構築

FGFR1ベクターはORIGENE社より購入したFGFR1 (NM_023110) Human Tagged ORF Clone (FGFR1野生型 (WT) 発現ベクター) を用い、各変異体 (N546K、N546D、K656E、K656D、K656N、K656M及びR661P) の発現用ベクターは、前記ベクターをテンプレートとして、PrimeSTAR Max DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いて構築した。また、FGFR1-TACC1融合体 (配列番号3で示されるアミノ酸配列からなるタンパク質) の発現用ベクターは、前記ベクターとORIGENE社より購入したTACC1 (NM_001122824) Human Tagged ORF Clone (TACC1野生型発現ベクター) をテンプレートとしてIn-Fusion HD Cloning Kit (タカラバイオ) を用いて構築した。

[0045] 1-2 FGFR1リン酸化を指標としたFGFR1阻害活性測定

ヒト胎児腎細胞HEK293Tを、10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地にて培養し、細胞を常法により回収後、10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に懸濁し、Lipofectamine3000 Reagent (ThermoFisherSCIENTIFIC) を用いたりポトランスフェクション法を用いて、上記で示したFGFR1野生型、点突然変異体またはTACC1融合体発現ベクターをそれぞれ細胞に導入し、96ウェルプレートに1ウェルあたり 1.5×10^4 個/100 μ Lで播種した。

[0046] 薬液として、Vehicle (DMSO) 群、各希釈系列 (化合物1は3000nMを最大終濃度とし、1000、300、100、30、10、3、1、0.3nMまでの9濃度の希釈系列、AZD4547、BGJ398、JNJ42756493は10000nMを最大終濃度とし、3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3nMまでの10濃度の希釈系列) の化合物1、AZD4547、BGJ398 (Chemietek) 及びJNJ42756493 (Sundia) を準備した。播種した細胞を37℃、5% CO₂で24時間インキュベートしたのち、薬液を含

む培地を 11 μ L 添加し、さらに 1 時間インキュベートした。

[0047] FGFR1 の自己リン酸化能に対する機能阻害は、Human Phospho-FGF R1 DuoSet IC ELISA (R&D SYSTEMS) を用いて実施した。キットに付属の細胞溶解液に Protease inhibitor (Roche) および Phosphatase inhibitor (Roche) を添加し、それを用いて細胞を溶解し、キットのプロトコルに従い実験を実施し、各ウェルに対してプレートリーダー (SpectraMAX384, Molecular Devices) で比色定量を行った。薬剤添加ウェルの相対的な FGFR1 のリン酸化率は、次式に従い、コントロール群を 100% とした場合の比率として算出した。なお、実験は 2 連 (1 処理群につき 21 $\cdot$ 2 ウェル) で行い、2 ウェルの各データの平均値を解析に用いた。

[0048] [数1]

$$\text{相対的な FGFR1 リン酸化率 (\%)} = \frac{(\text{薬剤添加ウェルのシグナル量})}{(\text{コントロール群のシグナル量})} \times 100$$

[0049] IC₅₀ 値 (50% 阻害濃度) は、コントロール群に対して 50% 阻害を達成する濃度として算出した。

[0050] FGFR1 野生型、1 アミノ酸置換突然変異体または TACC1 融合体を発現させた 293T 細胞株において、化合物 1 は下記のような阻害活性を示した (表 1、2)。

[0051] [表1]

	リン酸化FGFR1阻害 IC50 (nM)				
	W T	N 546K	N 546D	K 656E	K 656D
化合物1	3.7	40.4	27.8	21.9	16.0
AZD4547	15.9	357.6	831.7	221.8	172.3
BGJ398	9.9	89.3	299.7	70.6	36.0
JNJ42756493	5.1	55.5	229.1	30.8	26.8

[0052]

[表2]

	リン酸化FGFR1阻害 IC50 (nM)			
	K 656N	K 656M	R 661P	FGFR1-TACC1
化合物1	8.0	25.6	3.1	4.5
AZD4547	46.5	296.0	12.6	13.6
BGJ398	16.8	122.6	6.3	8.5
JNJ42756493	8.4	58.5	3.6	5.2

請求の範囲

- [請求項1] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍患者を治療するための医薬組成物。
- [請求項2] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の546番目のアスパラギンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の546番目のアスパラギンがリジン又はアスパラギン酸に置換されたF G F R 1 変異を有する、請求項2記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の656番目のリジンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の656番目のリジンが、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、又はメチオニンに置換されたF G F R 1 変異を有する、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の661番目のアルギニンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の661番目のアルギニンが、プロリンに置換されたF G F R 1 変異を有する、請求項6記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質又はF G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子を有する、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項9] 前記脳腫瘍患者が、N 5 4 6 K、N 5 4 6 D、K 6 5 6 E、K 6 5 6 D、K 6 5 6 N、K 6 5 6 M及びR 6 6 1 Pからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸変異、又はF G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質若しくはF G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子を有するF

G F R 1 変異を有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項10] 脳腫瘍が膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、退形成性神経節膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、髄芽腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、下垂体前葉腫瘍、褐色細胞腫、脊索腫、海綿芽細胞腫、頭頸部がん、脈絡叢乳糖腫、脈絡叢癌、乏突起神経膠腫、又は退形成性乏突起神経膠腫である、請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項11] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその薬学的に許容される塩の有効量を、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍患者に投与する工程を含む、F G F R 1 変異陽性脳腫瘍の治療方法。

[請求項12] 脳腫瘍の患者由来の試料中から、F G F R 1 タンパク質又はF G F R 1 遺伝子の変異を検出する工程、F G F R 1 タンパク質又はF G F R 1 遺伝子の変異が検出された患者に (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、請求項 1 1 に記載の方法。

[請求項13] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の 5 4 6 番目のアスパラギンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項14] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の 5 4 6 番目のアスパラギンが、リジン又はアスパラギン酸で置換されたF G F R 1 変異を有する、請求項 1 3 記載の方法。

[請求項15] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の 6 5 6 番目のリジンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項16] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の 6 5 6 番目のリジンが、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、又はメチオニンに置換された

F G F R 1 変異を有する、請求項 1 5 記載の方法。

[請求項17] F G F R 1 変異陽性脳腫瘍が、F G F R 1 の 6 6 1 番目のアルギニンが他のアミノ酸で置換された変異を有する、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項18] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 の 6 6 1 番目のアルギニンが、プロリンに置換された F G F R 1 変異を有する F G F R 1 変異陽性脳腫瘍である、請求項 1 7 記載の方法。

[請求項19] 前記脳腫瘍患者が、F G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質又は F G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子を有する、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項20] 前記脳腫瘍患者が、N 5 4 6 K、N 5 4 6 D、K 6 5 6 E、K 6 5 6 D、K 6 5 6 N、K 6 5 6 M 及び R 6 6 1 P からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸変異、又は F G F R 1 - T A C C 1 融合タンパク質若しくは F G F R 1 - T A C C 1 融合遺伝子を有する F G F R 1 変異を有する、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項21] 脳腫瘍が膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、退形成性神経節膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、上衣腫、髄芽腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、下垂体前葉腫瘍、褐色細胞腫、脊索腫、海綿芽細胞腫、頭頸部がん、脈絡叢乳糖腫、脈絡叢癌、乏突起神経膠腫、又は退形成性乏突起神経膠腫である、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項22] 前記投与が連日投与又は間歇投与である、請求項 1 1 記載の方法。

[請求項23] 前記投与が以下の(i)~(v)のいずれかの投与スケジュールで投与される、請求項 1 1 記載の方法。

(i) 1 週間で 1 サイクルの投与スケジュールであって、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその薬学的に許容される塩が、1 サイクル当り 1 ~ 3 日おきに 2 回以上投与され、当該

サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

(ii) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～3日）に4～7回投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

(iii) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第4日目、第8日目及び第11日目に投与される、投与スケジュール；

(iv) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第7日目、第9日目、第11日目及び第13日目に投与される、投与スケジュール；

(v) 14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第8日目、第10日目及び第12日目に投与される、投与スケジュール。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/006464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K31/519 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i
FI: A61K31/519, A61P35/00

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. A61K31/519, 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 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	SINGH, Devendra et al., Transforming Fusions of FGFR and TACC Genes in Human Glioblastoma, Science, 07 September 2012, vol. 337, Issue 6099, pp. 1231-1235, DOI: 10.1126/science.1220834, abstract, fig. 4, S10	1, 8-11, 19-23 2-7, 12-18
Y A	WO 2013/108809 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 July 2013, example 2, table 5, claims 11-12	1, 8-11, 19-23 2-7, 12-18
Y A	WO 2015/008844 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 January 2015, example 2, table 23, claim 1	1, 8-11, 19-23 2-7, 12-18
Y A	WO 2015/008839 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 January 2015, example 2, table 23, claims 1, 9-12	1, 8-11, 19-23 2-7, 12-18



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
05.03.2020

Date of mailing of the international search report
24.03.2020

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 REPORTInternational application No.
PCT/JP2020/006464

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATANI, Harshnira et al., Landscape of activating cancer mutations in FGFR kinases and their differential responses to inhibitors in clinical use, Oncotarget, 16 March 2016, vol. 7, no. 17, pp. 24252-24268, DOI: 10.18632/oncotarget.8132, table 1, fig. 6, Supplementary, fig. S1	2-7, 12-18
A	WO 2016/159327 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 October 2016, entire text, all drawings	1-23
A	JP 2015-508087 A (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 16 March 2015, entire text, all drawings	1-23
A	JP 2015-500307 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 05 January 2015, entire text, all drawings	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/006464

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013/108809 A1	25.07.2013	US 2014/0343035 A1 example 2, table 5, claims 11-12 EP 2657233 A1 KR 10-2014-0080551 A CN 103958512 A	
WO 2015/008844 A1	22.01.2015	US 2016/0136168 A1 example 2, table 23, claim 1 EP 3023101 A1	
WO 2015/008839 A1	22.01.2015	US 2016/0193210 A1 example 2, table 23, claims 1, 9-12 EP 3023100 A1	
WO 2016/159327 A1	06.10.2016	KR 10-2016-0032186 A US 2018/0110782 A1 entire document EP 3279202 A1 CN 107406455 A	
JP 2015-508087 A	16.03.2015	KR 10-2017-0132251 A US 2015/0031676 A1 entire document EP 2817311 A1	
JP 2015-500307 A	05.01.2015	CN 104136439 A US 2013/0158000 A1 entire document EP 2791140 A1 KR 10-2014-0103328 A CN 104245700 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i FI: A61K31/519; A61P35/00		
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）） A61K31/519; 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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020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/WPIDS (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
Y A	SINGH, Devendra et al., Transforming Fusions of FGFR and TACC Genes in Human Glioblastoma, Science, 2012.09.07, Vol. 337, Issue 6099, pp. 1231-1235, DOI: 10.1126/science.1220834 Abstract, Fig. 4, Fig. S10	1,8-11,19-23 2-7,12-18
Y A	WO 2013/108809 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 25.07.2013 (2013-07-25) 実施例2, 表5, 請求項11-12	1,8-11,19-23 2-7,12-18
Y A	WO 2015/008844 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 22.01.2015 (2015-01-22) 実施例2, 表23, 請求項1	1,8-11,19-23 2-7,12-18
Y A	WO 2015/008839 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 22.01.2015 (2015-01-22) 実施例2, 表23, 請求項1,9-12	1,8-11,19-23 2-7,12-18
☒ 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 05.03.2020		国際調査報告の発送日 24.03.2020
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） 大西 隆史 4C 1149 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
A	PATANI, Harshnira et al., Landscape of activating cancer mutations in FGFR kinases and their differential responses to inhibitors in clinical use, Oncotarget, 2016.03.16, Vol. 7, No. 17, pp. 24252-24268, DOI: 10.18632/oncotarget.8132 Table 1, Figure 6, Supplementary Figure S1	2-7, 12-18
A	WO 2016/159327 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 06.10.2016 (2016 - 10 - 06) 全文、全図	1-23
A	JP 2015-508087 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 16.03.2015 (2015 - 03 - 16) 全文、全図	1-23
A	JP 2015-500307 A (バイエル・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト) 05.01.2015 (2015 - 01 - 05) 全文、全図	1-23

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

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/JP2020/006464

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2013/108809	A1	25.07.2013	US	2014/0343035	A1	
				Example 2, Table 5, Claims 11-12			
				EP	2657233	A1	
				KR	10-2014-0080551	A	
				CN	103958512	A	
WO	2015/008844	A1	22.01.2015	US	2016/0136168	A1	
				Example 2, Table 23, Claim 1			
				EP	3023101	A1	
WO	2015/008839	A1	22.01.2015	US	2016/0193210	A1	
				Example 2, Table 23, Claims 1,9-12			
				EP	3023100	A1	
				KR	10-2016-0032186	A	
WO	2016/159327	A1	06.10.2016	US	2018/0110782	A1	
				Whole Document			
				EP	3279202	A1	
				CN	107406455	A	
				KR	10-2017-0132251	A	
JP	2015-508087	A	16.03.2015	US	2015/0031676	A1	
				Whole Document			
				EP	2817311	A1	
				CN	104136439	A	
JP	2015-500307	A	05.01.2015	US	2013/0158000	A1	
				Whole Document			
				EP	2791140	A1	
				KR	10-2014-0103328	A	
				CN	104245700	A	