

(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3月12日(12.03.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/049786 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4164 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/013993

(22) 国際出願日: 2019年3月29日(29.03.2019)

(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 2018-164478 2018年9月3日(03.09.2018) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 小松 兼介 (KOMATSU Kensuke); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577

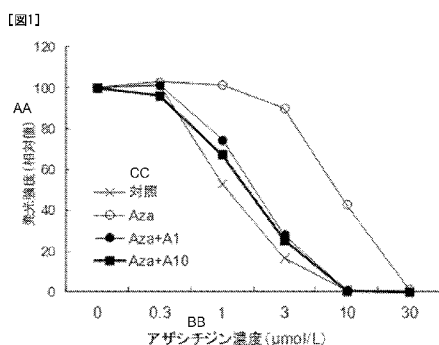
番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 岩村 浩幸 (IWAMURA Hiroyuki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 木ノ内 千枝子 (KINOUCHI Chieko); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 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,

(54) Title: COMBINATION MEDICINE, DRUG FOR PREVENTING OR INHIBITING PYRIMIDINE ANTIMETABOLITE-RESISTANCE ACQUISITION, AND METHOD FOR TREATING DISEASE

(54) 発明の名称: 組み合わせ医薬、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬、および疾患の処置方法



DD 対照: 未処置のSKM-1細胞

EE Aza: アザシチジンの処置濃度を漸次的に上げながら(50nmol/L~1.6μmol/L)4カ月間処置したSKM-1細胞

FF Aza+A1: Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1μmol/L加えたSKM-1細胞

GG Aza+A10: Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1μmol/L加えたSKM-1細胞

AA Luminescence intensity (relative value)

BB Azacitidine concentration (μmol/L)

CC Control

DD Control: Untreated SKM-1 cells

EE Aza: SKM-1 cells treated for 4 months while gradually increasing azacitidine concentration for treatment (50 nmol/L to 1.6 μmol/L)

FF Aza+A1: SKM-1 cells treated as in Aza group but further adding 1 μmol/L of Compound A throughout treatment time

GG Aza+A10: SKM-1 cells treated as in Aza group but further adding 1 μmol/L of Compound A throughout treatment time

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a combination medicine that is capable of preventing or inhibiting acquisition of resistance to a pyrimidine antimetabolite, a drug for preventing or inhibiting pyrimidine antimetabolite-resistance acquisition, and a method for treating a disease with the use of the combination medicine. Provided is a combination medicine that comprises a pyrimidine antimetabolite and 5-hydroxy-1H-imidazole-4-carboxamide, wherein the single dosage of Compound A is 50-500 mg/m² and the daily dosage thereof is 100-1000 mg/m².

(57) 要約: 本発明の課題は、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性獲得を予防または抑制することができる組み合わせ医薬、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬、並びに上記の組み合わせ医薬を用いた疾患の処置方法を提供することである。本発明によれば、ピリミジン代謝拮抗剤と5-ヒドロキシー1H-イミダゾール-4-カルボキサミドとを含む組み合わせ医薬であって、化合物Aの一回投与量が50~500 mg/m²であり、一日投与量が100~1000 mg/m²である、組み合わせ医薬が提供される。

[続葉有]

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：

- 一 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：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

組み合わせ医薬、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬、および疾患の処置方法

技術分野

[0001] 本発明は、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを含む、組み合わせ医薬に関する。本発明はさらに、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬に関する。本発明はさらに、上記の組み合わせ医薬を用いた疾患の処置方法に関する。

背景技術

[0002] 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（以下、化合物Aともいう）もしくはその塩またはその水和物は、強力な制がん作用を有することから抗がん剤として医療上有用な化合物である（特許文献1～8）。化合物Aは、骨髓異形成症候群（MDS）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）といった疾患への適用が検討されている（非特許文献1～2）。

[0003] 一方、アザシチジンなどのピリミジン代謝拮抗剤は、RNAおよびDNAの機能を阻害し、これによって腫瘍細胞の成長と分裂を妨げたり、遺伝子の異常機能を正常化することから、がんの治療に用いられている。

[0004] 化合物Aは、アザシチジン耐性白血病細胞株に対して交差耐性を示すことなく、細胞増殖阻害活性を示すことが報告されている（非特許文献3）。さらに、AML細胞株を化合物Aとアザシチジンとの組み合わせで処理することが記載されている（非特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開昭53-32124号公報

特許文献2：国際公開第2009/035168号パンフレット

特許文献3：国際公開第2013/047758号パンフレット

特許文献4：国際公開第2014/112529号パンフレット

特許文献5：国際公開第2014/112530号パンフレット

特許文献6：国際公開第2014/112531号パンフレット

特許文献7：国際公開第2015/105174号パンフレット

特許文献8：国際公開第2018/051971号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：癌と化学療法 第16巻、第1号、123～130、1989年

非特許文献2：Cancer research 第42巻、1098～1102頁、1982年

非特許文献3：Pharma Res Per、4(1)、2016、e00206

非特許文献4：Leukemia Research 59 (2017) 85-92

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] アザシチジンなどのピリミジン代謝拮抗剤をがんの治療に使用する場合、耐性獲得による再発例が問題になる。ピリミジン代謝拮抗剤の耐性獲得を抑制または予防することが望まれている。非特許文献3においては、化合物Aはアザシチジン耐性白血病細胞株に対して交差耐性を示さないことが記載されているが、化合物Aがアザシチジン耐性の獲得を抑制するかどうかについては不明である。また非特許文献4においても、アザシチジン耐性を獲得する前の細胞において、化合物Aによるアザシチジン耐性の獲得を抑制できるかどうかについては不明である。

[0008] 本発明は、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性獲得を予防または抑制することができる、ピリミジン代謝拮抗剤と5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを含む組み合わせ医薬を提供することを解決すべき課題とする。本発明はさらに、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬を提供することを解決すべき課題とする。本発明はさらに、上記の組み合わせ医薬を用いた疾患の処置方法を提供す

ることを解決すべき課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ピリミジン代謝拮抗剤と5-ヒドロキシー1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を、所定の投与量および所定のタイミングで投与することによって、上記の課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] 本発明は下記を提供する。

- (1) ピリミジン代謝拮抗剤と、
5-ヒドロキシー1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を含む、組み合わせ医薬であって、
5-ヒドロキシー1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回の投与量が50～500mg/m²であり、一日の投与量が100～1000mg/m²である、組み合わせ医薬。
- (2) ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化が予防または抑制される、(1)に記載の組み合わせ医薬。
- (3) 投与された患者が、以下の少なくとも1つの改善が見られる、(1)または(2)に記載の組み合わせ医薬。
 - (a) AML移行または死亡までの期間の中央値が、14.0カ月以上である。
 - (b) AML移行までの期間の中央値が、21.0カ月以上である。
 - (c) 赤血球輸血依存から非依存となった患者の割合が、48%以上である。
 - (d) 血小板輸血依存から非依存となった患者の割合が、45%以上である。
- (4) 前記ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化が予防または抑制できる期間が、3カ月以上である、(2)に記載の組み合わせ医薬。
- (5) ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジン、デシタビン、シタラビンお

よびゲムシタビンの群から選ばれる化合物もしくはその塩またはその水和物である、(1) から (4) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(6) 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回の投与量が $370 \sim 430 \text{ mg/m}^2$ である、(1) から (5) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

[0011] (7) ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量が $70 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ である、(1) から (6) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(8) ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物を、7日間以上投与する、(1) から (7) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(9) ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物を、7日間の投与期間とその後の休薬期間とを1サイクルとして、複数回のサイクルで投与する、(1) から (8) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(10) 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を、14日間～28日間投与する、(1) から (9) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(11) ピリミジン代謝拮抗剤の投与の1日以上前もしくは同日に5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する、(1) から (10) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

(12) ピリミジン代謝拮抗剤を点滴により静脈投与し、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を点滴により静脈投与するか、経口投与する、(1) から (11) の何れかーに記載の組み合わせ医薬。

[0012] (13) 血液がんの処置のための、(1) から (12) の何れかーに記載

の組み合わせ医薬。

(14) 骨髓異形成症候群(MDS)または急性骨髄性白血病(AML)の処置のための、(1)から(13)の何れかに記載の組み合わせ医薬。

(15) ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とが、同一のまたは別個の医薬組成物として提供される、(1)から(14)の何れかに記載の組み合わせ医薬。

(16) 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を含有する、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬。

(17) アザシチジンもしくはその塩またはその水和物と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを投与することを含む、疾患の処置方法であって、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量が $70 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ であり、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ である方法。

[0013] (A) 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ であり、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝拮抗剤の投与に先立って5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する、組み合わせ医薬の製造のための、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の使用。

[0014] (B) 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日

投与量が100～1000mg/m²であり、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝拮抗剤の投与に先立って5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する治療において使用するための、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を予防または抑制することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、白血病細胞株のアザシチジン耐性獲得と化合物Aによる予防または抑制効果を調べるための細胞増殖試験の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 以下に本発明について詳細に説明する。

本発明に使用される％は、特に断らない限り、質量百分率を意味する。本発明において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を示す。さらに本発明において組成物中の各成分の量は、組成物中に各成分に該当する物質が複数存在する場合、特に断らない限り、組成物中に存在する当該複数の物質の合計量を意味する。

本発明に使用される「mg/m²」は、体表面積当たりの投与量を意味する。

[0018] 予防とは、発症の阻害、発症リスクの低減または発症の遅延などを意味する。

治療とは、対象となる疾患または状態の改善または進行の抑制などを意味する。

処置とは、各種疾患に対する予防または治療などを意味する。

[0019] 本発明は、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（化合物A）もしくはその塩またはその水和物とを含む、組み合わせ医薬であって、化合物Aもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が50～500mg/m²であり、一日投与量が100～1000mg/m²であり、ピリミジン代謝拮抗剤と、化合物Aもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝拮抗剤の投与に先立って化合物Aもしくはその塩またはその水和物を投与する、組み合わせ医薬に関する。

[0020] 本発明の組み合わせ医薬においては、ピリミジン代謝拮抗剤と、化合物Aもしくはその塩またはその水和物とは、同一の医薬組成物として提供されてもよいし、別個の医薬組成物として提供されてもよい。同一の医薬組成物として提供されるとは、ピリミジン代謝拮抗剤と、化合物Aもしくはその塩またはその水和物が、一つの医薬組成物に含まれている形態において提供されることを言う。

[0021] 本発明の組み合わせ医薬によれば、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を予防または抑制することができる。化合物Aもしくはその塩またはその水和物によるピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制の推定機序を以下に説明する。Azaは、アザシチジンを示す。

[0022] 細胞内CTP（シチジン三リン酸）は、Aza-CTP（Azaの活性代謝物）と競合し、増加したCTPは、Aza感受性を低下させる可能性がある。Aza耐性白血病細胞におけるCTP量は、Aza感受性細胞においてよりも5倍高かったことが実証されており、化合物Aもしくはその塩またはその水和物は、CTPに対する抑制効果（CTP増加を抑制する効果）を有する。増加した量のCTPは、白血病細胞をAzaに4か月間暴露した後に、Aza耐性の獲得に応じて認められた。従って、化合物Aもしくはその塩またはその水和物とAzaの長期間の暴露は、CTPに対する化合物Aもしくはその塩またはその水和物の抑制効果を期待して、Aza感受性を回復することにおいて有益であることが想定され、本研究を行った。

[0023] その結果、白血病細胞を、A z a と化合物 A の 3/4 水和物との組み合わせにて長期間（4 か月）暴露すると、A z a 感受性が変化した。ナীব白血病細胞（SKM-1）を、A z a と化合物 A（ $1\ \mu\text{mol/L}$ または $10\ \mu\text{mol/L}$ ）に 4 か月間暴露すると、A z a 耐性の獲得をほぼ完全に消失することができた。また、A z a 単独では、4 か月の処理において細胞内 CTP 量の増加を引き起こし、耐性を獲得した。A z a と化合物 A を処置開始から組み合わせたところ、細胞内 CTP 量は未処置細胞のレベルで維持されていることが明らかになった。これらの結果は、化合物 A もしくはその塩またはその水和物は、A z a 耐性獲得の過程において細胞内 CTP 量が増加しないようにすることで、耐性獲得を抑制することを示している。したがって、未処置 MDS 患者を A z a と化合物 A もしくはその塩またはその水和物との組み合わせにより処置することは、A z a 感受性の維持に有効であると考えられる。

[0024] [1] ピリミジン代謝拮抗剤

ピリミジン塩基は、細胞増殖に必要とされる DNA の成分である。ピリミジン代謝拮抗剤は、ピリミジン塩基と同様の構造を有し、DNA 合成過程において、ピリミジン塩基の代わりに DNA 鎖に取り込まれることにより、細胞増殖抑制効果を示すことができる。

[0025] ピリミジン代謝拮抗剤は、いずれも細胞内で活性体である三リン酸体に変換されて CTP と競合することにより薬効を発揮することが知られている。従って、アザシチジン以外のピリミジン代謝拮抗剤についても耐性化機序の一つとして、アザシチジンの場合と同様に細胞内 CTP レベルの上昇が介在する可能性が高いことが予想される。従って、化合物 A もしくはその塩またはその水和物は、アザシチジンの場合と同様の作用機序により、アザシチジン以外のピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を抑制することができるものと考えられる。

[0026] ピリミジン代謝拮抗剤としては、以下の化合物もしくはその塩またはその水和物が例示されるが、これらに限定されるわけではない。

- ・アザシチジン（5-アザシチジンとも称される）（4-アミノ-1- β -D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2（1H）-オン）
- ・デシタビン（5-アザ-2'-デオキシシチジン）
- ・シタラビン（アラビノシルシトシン）
- ・ゲムシタビン（2'-デオキシ-2'、2'-ジフルオロシチジン）
- ・ゼブラリン（2（1H）-ピリミジン-リボシド）
- ・エムトリバ（2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン）
- ・カペシタビン（N⁴-ペンチルオキシカルボニル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン）
- ・2'-シクロシチジン、
- ・アラビノフラノシル（arabino f u a n o s y l）-5-アザシチジン
- ・ジヒドロ-5-アザシチジン
- ・N⁴-オクタデシル-シタラビン
- ・エライジン酸シタラビン、および
- ・シトシン1- β -D-アラビノフラノシド

[0027] ピリミジン代謝拮抗剤としては、好ましくは、アザシチジン、デシタビン、シタラビンおよびゲムシタビンの群から選ばれる化合物もしくはその塩またはその水和物を使用することができ、特に好ましくはアザシチジンもしくはその塩またはその水和物を使用することができる。

[0028] ピリミジン代謝拮抗剤としては、1種の化合物を使用してもよいし、2種以上の化合物を使用してもよい。

[0029] ピリミジン代謝拮抗剤における塩としては、通常知られている塩基性基または酸性基における塩が挙げられる。

塩基性基の塩としては、例えば、塩酸、臭化水素、リン酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩ならびに

メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩などが挙げられる。

[0030] 酸性基の塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トロメタモール、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミンおよびN、N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

さらに、上記の塩の中で好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0031] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物である場合、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量は、好ましくは20～200 mg/m²であり、より好ましくは50～100 mg/m²であり、さらに好ましくは60～90 mg/m²であり、さらに好ましくは70～80 mg/m²であり、特に好ましくは75 mg/m²である。

[0032] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物である場合、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物は、7日間投与することが好ましい。

ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物である場合、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物は、7日間の投与期間とその後の休薬期間とを1サイクルとして、複数回のサイクルで投与することが好ましい。休薬期間は、7日間～28日間であればよく、14日間～28日間でもよく、18日間～24日間でもよい。

[0033] 複数回のサイクルとしては、好ましくは、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、

少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも12回、または少なくとも15回である。

[0034] ピリミジン代謝拮抗剤がシタラビンもしくはその塩またはその水和物である場合、シタラビンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量は、好ましくは $1\text{ g/m}^2 \sim 10\text{ g/m}^2$ であり、より好ましくは $2\text{ g/m}^2 \sim 6\text{ g/m}^2$ であり、さらに好ましくは $3\text{ g/m}^2 \sim 5\text{ g/m}^2$ である。

[0035] ピリミジン代謝拮抗剤がシタラビンもしくはその塩またはその水和物である場合、シタラビンもしくはその塩またはその水和物は、5日間以上投与することが好ましく、6日間以上投与することが好ましい。

ピリミジン代謝拮抗剤がシタラビンもしくはその塩またはその水和物である場合、シタラビンもしくはその塩またはその水和物は、5～6日間の投与期間とその後の休薬期間とを1サイクルとして、複数回のサイクルで投与することが好ましい。休薬期間は、7日間～28日間であればよく、14日間～28日間でもよく、18日間～24日間でもよい。

[0036] 複数回のサイクルとしては、好ましくは、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも12回、または少なくとも15回である。

[0037] ピリミジン代謝拮抗剤がシタラビンもしくはその塩またはその水和物である場合の投与の一例としては、1回 2 g/m^2 を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500 mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与することができる。

[0038] ピリミジン代謝拮抗剤がデシタビンもしくはその塩またはその水和物である場合、デシタビンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量は、好ましくは $4 \sim 100\text{ mg/m}^2$ であり、より好ましくは $8 \sim 50\text{ mg/m}^2$ であり、さらに好ましくは $10 \sim 30\text{ mg/m}^2$ であり、特に好ましくは $15 \sim 25\text{ mg/m}^2$ である。

[0039] ピリミジン代謝拮抗剤がデシタビンもしくはその塩またはその水和物であ

る場合、デシタビンもしくはその塩またはその水和物は、4日間以上または5日間以上投与することが好ましい。

ピリミジン代謝拮抗剤がデシタビンもしくはその塩またはその水和物である場合、デシタビンもしくはその塩またはその水和物は、4日間～6日間の投与期間とその後の休薬期間とを1サイクルとして、複数回のサイクルで投与することが好ましい。休薬期間は、7日間～28日間であればよく、14日間～28日間でもよく、22日間～24日間でもよい。

[0040] 複数回のサイクルとしては、好ましくは、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも12回、または少なくとも15回である。

[0041] ピリミジン代謝拮抗剤がデシタビンもしくはその塩またはその水和物である場合の投与の一例としては、1日1回20mg/m²のデシタビンを1時間以上かけて持続点滴静注することを5日間連日行い、23日間休薬することを1サイクルとし、複数回のサイクルで投与することが挙げられる。

[0042] ピリミジン代謝拮抗剤の投与方法は、経口投与または非経口投与（例えば、皮下投与、注射、点滴および直腸部位への投与等）の何れでもよいが、好ましくは、非経口投与であり、より好ましくは皮下投与または静脈投与であり、特に好ましくは点滴による静脈投与である。

[0043] ピリミジン代謝拮抗剤を非経口投与する場合、ピリミジン代謝拮抗剤は、溶液または懸濁液の形態の医薬組成物として提供することができる。非経口投与用の医薬組成物は、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、抗菌剤、保存剤、安定化剤、溶解性向上剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤およびキレート剤、凍結保護物質、溶解保護剤、pH調製剤などを含んでいてもよい。

[0044] 水性媒体としては、水、食塩水、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、

無菌水注射液、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射液が含まれるが、これらに限定されない。非水媒体には、植物起源の固定油、ひまし油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ごま油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、およびヤシ油の中鎖トリグリセリド、およびヤシの種の油が含まれるが、これらに限定されない。水混和性媒体には、エタノール、1、3-ブタンジオール、液状ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N、N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されない。

[0045] 抗菌剤または保存剤には、フェノール、クレゾール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば、塩化ベンゼトニウム)、メチルーおよびプロピルパラベン、およびソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。適切な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリンおよびデキストロースが含まれるが、これらに限定されない。

[0046] 緩衝剤には、リン酸塩およびクエン酸塩が含まれるが、これらに限定されない。

抗酸化剤には、亜硫酸塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。

局所麻酔薬には、プロカイン塩酸塩が含まれるが、これに限定されない。

懸濁および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80、およびオレイン酸トリエタノールアミンなどが挙げられる。

金属イオン封鎖剤またはキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されない。

pH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が含まれるが、これらに限定されない。

錯化剤には、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン類が含まれるが、これらに限定されない。

[0047] [2] 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（化合物A）

本発明において、化合物Aもしくはその塩またはその水和物の一回投与量は50～500 mg/m²であり、好ましくは370～430 mg/m²であり、より好ましくは390～410 mg/m²である。副作用の低減を図りつつ、十分なピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を予防または抑制効果を得られる観点から、一回投与量は好ましくは100～350 mg/m²であり、好ましくは180～320 mg/m²であり、好ましくは200～300 mg/m²である。この場合の好ましい一回投与量は200 mg/m²または300 mg/m²である。

[0048] 一日投与量は100～1000 mg/m²であり、投与回数は、1日あたり2回以上に分割して投与することが好ましい。一日投与量は、好ましくは740～860 mg/m²であり、より好ましくは780～820 mg/m²である。副作用の低減を図りつつ、十分なピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を予防または抑制効果を得られる観点から、一日投与量は、好ましくは200～750 mg/m²であり、好ましくは360～840 mg/m²であり、好ましくは400～600 mg/m²である。

[0049] 化合物Aもしくはその塩またはその水和物の投与方法は、経口投与または非経口投与（例えば、皮下、注射、点滴および直腸部位への投与等）の何れでもよいが、好ましくは皮下または経口投与であり、より好ましくは経口投与である。

[0050] 化合物Aもしくはその塩またはその水和物の投与期間は、例えば、28日

間を1サイクルとして、1サイクルにおいては、好ましくは14日間～28日間であり、より好ましくは14日間～21日間である。

[0051] 本発明においては、ピリミジン代謝拮抗剤と、化合物Aもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝拮抗剤の投与に先立って化合物Aもしくはその塩またはその水和物を投与する。好ましくは、ピリミジン代謝拮抗剤の投与の1日以上前に化合物Aもしくはその塩またはその水和物を投与する。

[0052] 化合物Aの塩としては、通常知られている塩基性基または酸性基における塩が挙げられる。

塩基性基の塩としては、例えば、塩酸、臭化水素、リン酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩などが挙げられる。

[0053] 酸性基の塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トロメタモール、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミンおよびN、N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

さらに、上記、塩の中で化合物Aの好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0054] 化合物Aまたはその塩の水和物としては、特開昭58-24569号公報に記載の方法によって製造される化合物Aの水和物、国際公開第2009/035168号パンフレットに記載の方法によって製造される化合物Aの水

和物、特願2017-208570に記載の方法によって製造される化合物Aの水和物または後述する実施例に記載の方法で合成される化合物Aの水和物などが挙げられる。

[0055] 化合物Aに関し、「化合物Aもしくはその塩またはその水和物」というときは、特に断らない限り、化合物A、化合物Aの塩、化合物Aの水和物、および化合物Aの塩の水和物からなる群より選択されるいずれかを示し、また「化合物Aもしくはその塩またはその水和物を含む」というときは、特に断らない限り、化合物A、化合物Aの塩、化合物Aの水和物、および化合物Aの塩の水和物からなる群より選択される少なくとも1つを含んでいることをいう。

[0056] 本発明に使用される化合物Aもしくはその塩またはその水和物は、例えば、後述の製造例1に記載の方法により製造することができる。

[0057] 本発明の組み合わせ医薬において、化合物Aもしくはその塩またはその水和物を使用する場合、化合物Aもしくはその塩またはその水和物は、添加剤とともに医薬組成物として提供することができる。

化合物Aを含む医薬組成物の形態としては錠剤が好ましい。化合物Aもしくはその塩またはその水和物の含有率は、錠剤質量の0.3～95%とすることができ、20～90%が好ましく、40～85%がより好ましい。

[0058] 例えば、国際公開第2014/112530号（米国特許出願公開第2015/0057324号明細書）に記載の錠剤の形態、製造方法、添加剤及び説明など（[0015]～[0041]）を援用及び参酌でき、これらの内容は、本願明細書に組み込まれる。

好ましい錠剤は、化合物A・3/4水和物、二酸化ケイ素及び結晶セルロースを含有する。結晶セルロースを添加することにより錠剤がキャップ状に剥離するキャッピングを防止できる。

[0059] 結晶セルロースを添加する場合、結晶セルロースの含有量は、錠剤質量の0.1～20質量%が好ましく、1～15質量%がより好ましく、2～12質量%がさらに好ましく、3～10質量%が最も好ましい。

結晶セルロースを添加する場合、化合物A・3/4水和物の含有量は、錠剤質量の60～80質量%が好ましく、65～75質量%がより好ましい。

上記の錠剤には、国際公開第2014/112530号に記載の他の添加剤をさらに含有させてもよく、添加剤として好適な種類及び量は、国際公開第2014/112530号の記載を援用及び参酌できる。

[0060] [3] ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬

本発明によれば、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（化合物A）もしくはその塩またはその水和物を含有する、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬が提供される。ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬の形態についての詳細については、上記[2]において記載した通りである。予防または抑制薬として使用する場合、ピリミジン代謝拮抗剤と同時に投与してもよいし、ピリミジン代謝拮抗剤の投与よりも前に投与してもよい。予防または抑制薬として使用する場合、一日投与量は、上記のピリミジン代謝拮抗剤と併用する場合と同様でもよい。また一回投与量は、50～500mg/m²であり、50～420mg/m²でもよく、50～320mg/m²でもよく、50～220mg/m²でもよい。上記一回投与量を一日二回投与することが好ましく、一日投与量は、上記の一回投与量の倍量となる。

好ましい一回投与量は200mg/m²または300mg/m²であり、この場合には副作用の低減を図りつつ、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化を予防または抑制する効果を十分に得られる。

[0061] [4] 用途

本発明の組み合わせ医薬の用途は、特に限定されないが、好ましくは、血液がんの処置のために使用することができ、より好ましくは骨髄異形成症候群（MDS）または急性骨髄性白血病（AML）の処置のために使用することができ、特に好ましくはMDSのために使用することができる。

[0062] 血液がんとしては、特に限定されないが、白血病、MDS、悪性リンパ腫、および多発性骨髄腫を挙げることができる。

[0063] 本発明において、「白血病」とは、白血病の症状、および白血病において合併して起こる症状を意味する。

本発明において、「白血病」とは、腫瘍化した造血細胞が無制限に増殖して血液中に出現する疾患の総称である。白血病においては、腫瘍細胞が分化能を失ったものを急性白血病、腫瘍細胞が分化能を保っているものを慢性白血病と呼ぶ。また、腫瘍の起源となった細胞が骨髄系の細胞である場合は骨髄性白血病、またはリンパ球系の細胞である場合はリンパ性白血病と分類される。このことから白血病は大きくは急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia; AML)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML)、急性リンパ性白血病 (acute lymphoid leukemia; ALL)、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphoid leukemia; CLL) の4種類に分類され、急性前骨髄球性白血病 (APL)、非定型的白血病 (AUL)、骨髄単球性白血病 (AMMoL)、および若年型慢性骨髄性白血病 (JCML) もこれらの分類に含まれる。また、急性単球性白血病 (AMoL)、慢性単球性白血病 (CMoL)、赤白血病、好酸球性白血病、好塩基球性白血病、巨核芽球性白血病、形質細胞性白血病、緑色腫、慢性好中球性白血病、成人T細胞白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、hairy cell leukemia、および前リンパ球性白血病も白血病の種類として挙げるができる。

[0064] 骨髄異形成症候群 (MDS) は、骨髄系、赤血球系および巨核球系の異形成変化を含む1つ以上の造血系の異形成の変化の存在のために、まとめて群別された不均一なクローン性造血幹細胞障害である。これらの変化は、三系統の1つ以上で血球減少を生じる。MDSに罹患した患者は、典型的には、貧血、好中球減少症 (感染症)、または血小板減少症 (出血) に関連した合併症を発症する。概してMDS患者の約10%~70%が、急性白血病を発症する。

[0065] [5] 疾患の処置方法および使用

本発明によれば、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを投与することを含む、疾患の処置方法であって、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量が $70 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ であり、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が、 $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の投与に先立って5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する方法が提供される。好適な一回投与量及び一日投与量は上記〔2〕と同様である。

[0066] 本発明によればさらに、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ であり、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝拮抗剤の投与に先立って5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する、組み合わせ医薬の製造のための、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の使用が提供される。

[0067] 本発明によればさらに、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ であり、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ であり、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを同時に投与するか、ピリミジン代謝

拮抗剤の投与に先立って5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する治療において使用するための、ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物が提供される。

[0068] 本発明を以下の実施例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0069] 本発明を参考例、合成例および実施例などを挙げて説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。なお、特に断りのない限り「%」は、「質量%」を意味する。

赤外吸収スペクトル（以下、IRという。）は、ATR法（Attenuated Total Reflection法）により測定した。

含水率は、カールフィッシャー法により測定した。

実施例及び比較例で用いた種晶は、国際公開第2013/047758号に記載の方法と同様にして製造した。

[0070] 参考例 1

国際公開第2013/047758号の実施例12（1）に記載の方法と同様にして、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩二水和物15.0gを用い、淡黄色の結晶として5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩二水和物13.9gを得た。

[0071] 合成例 1

窒素雰囲気下、0.45mol/L塩酸120mLに参考例1に記載の方法に従い製造した5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩二水和物10.0gを加え、47℃に加熱して溶解させた。得られた溶液に46～47℃で1.5mol/Lのリン酸二水素-カリウム水溶液10mLを滴下した。得られた溶液に5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・3/4水和物50mgを種晶として添加し、46～48℃で30分間攪拌した。反応混合物の結晶の析出を確認した後、この溶

液に $47 \sim 48^{\circ}\text{C}$ で 1.5 mol/L のリン酸二水素一カリウム水溶液 60 mL を滴下した。反応混合物を 0°C に冷却後、1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。

得られた結晶を2分割し、一方の結晶を風乾することで、白色の結晶として5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・ $3/4$ 水和物の未洗浄品 3.23 g を得た。

[0072] また、他方の結晶をアセトン 5.0 mL 及び水 10.0 mL の混合液並びにアセトン 15.0 mL で順次洗浄した後、風乾することで白色の結晶として5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・ $3/4$ 水和物の洗浄品 2.94 g を得た。それぞれのIRは、一致した。

含水率：未洗浄品：9.8%、洗浄品：8.8%

IR (cm^{-1}) : 3437、1618、1587、1436

以下の実施例1においては、合成例1に記載の方法に準じて製造した化合物Aの $3/4$ 水和物を使用した。

[0073] 実施例1：白血病細胞株のアザシチジン耐性獲得と化合物Aの $3/4$ 水和物（以下、化合物Aの $3/4$ 水和物も単に化合物Aと記載する）による予防効果

白血病細胞株としてSKM-1（医薬基盤・健康・栄養研究所）を用いた。細胞培養は1%ペニシリン/ストレプトマイシンおよび10%ウシ胎児血清（FBS）を含有するRPMI 1640培地（Life technologies社）中にて、 37°C 、5% CO_2 、水蒸気飽和の環境で行った。

[0074] アザシチジン耐性獲得に対する化合物Aの予防、抑制効果を調べるために、添加薬剤なしの培養液（対照群）、アザシチジンのみを含む培養液（Aza群）、 $1 \mu\text{mol/L}$ の化合物Aとアザシチジンを含む培養液（Aza+A1群）、および $10 \mu\text{mol/L}$ の化合物Aとアザシチジンを含む培養液（Aza+A10群）の4群を準備し、それぞれ長期培養を行った。アザシチジン濃度は 50 nmol/L よりスタートし、2-4週間間隔で濃度を2倍に増やした。アザシチジン濃度が $1.6 \mu\text{mol/L}$ に達して2週間培養

したところで、各処置群のアザシチジンに対する細胞増殖試験を実施した。

[0075] 細胞増殖試験はまず細胞を培地に懸濁して111111個/mLとなるように調整し、96ウエルプレート(Corning社)にウエル1個当たり90 μ L(10000個)ずつ播種した。次にアザシチジンのPBS溶液(0、3、10、30、100または300 μ mol/L)10 μ Lをプレートに加え、37℃、5%CO₂、水蒸気飽和の環境で72時間培養した。

[0076] そして、上記の培養後の各がん細胞の細胞数の相対値を、CellTiter Glo(Promega社)試薬を用い、発光強度としてプレートリーダー(Envision、PerkinElmer社)により測定した。アザシチジン濃度が0 μ mol/Lの細胞数を100%とし、細胞を入っていないサンプルの発光強度を0%とし、これに対する相対値として、各アザシチジンの濃度における発光強度の相対値を算出した。アザシチジン濃度(μ mol/L)を横軸、発光強度(相対値)を縦軸として、各群の結果をプロットした。

[0077] これらの結果を図1に示す。図1は、上記各がん細胞の発光強度(相対値)を示すグラフである。図中の用語は以下を意味する。

対照：未処置のSKM-1細胞。

Aza：アザシチジンの処置濃度を漸次的に上げながら(50nmol/L～1.6 μ mol/L)4カ月間処置したSKM-1細胞。

Aza+A1：Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1 μ mol/L加えたSKM-1細胞。

Aza+A10：Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1 μ mol/L加えたSKM-1細胞。

[0078] 図1に示すように、いずれのがん細胞においてもアザシチジンの濃度依存的に、細胞数の指標と考えられる発光強度(相対値)が減弱しており、生細胞数が減少していることが示された。しかしながらAza群では対照群に比べて用量反応曲線が右側(アザシチジン高濃度側)に移動しており、アザシチジンに対する感受性が低下、すなわち耐性を獲得したことを示している。

それに対して、A z a + A 1 群およびA z a + A 1 0 群の用量反応曲線は対照群とほぼ同程度であり、アザシチジンに対する感受性が維持されていることが分かった。これらの結果から、化合物Aにはアザシチジン耐性獲得の予防効果または抑制効果があることが分かった。なお、患者への投与で、化合物Aの50～500 mg / m²、一日二回反復経口投与時のトラフ値（定常状態における最低血中薬物濃度）は約1～10 μmol / Lである。

[0079] 製剤例1

有効成分である5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・3/4水和物276.59gに乳糖水和物（Pharmatose 200M、DMV-Fonterra Excipients社製）39.46g、カルメロースカルシウム（ECG-505、ニチリン化学工業（株）製）32.01g及び結晶セルロース（KG-1000、旭化成（株）製）20.01gを加え、混合物を得た。ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L、日本曹達（株）製）12.00gを水456.00gに溶解させ、さらに軽質無水ケイ酸（アエロジル-200、日本アエロジル（株）製）12.00gを分散させた水溶液を調製した。調製した水溶液を得られた混合物に噴霧し、流動層造粒機（FD-MP-01、（株）パウレック製）で造粒した後、乾燥し、造粒末を得た。得られた造粒末360.38gに目開き180 μmの篩で篩過したステアリン酸マグネシウム（メルク社製）7.35gを加え、V型混合機（混合器S-5形、筒井理化学器械（株）製）で30 rpm、60分間、混合し、混合末を得た。得られた混合末を錠剤径8.5 mmのダブルアール（12R×3R mm）面の杵を用いたロータリー型打錠機（PICCOLA B-10、RIVA社製）により打錠圧10 kNで打錠し、1錠あたり320 mgの円形の素錠を得た。素錠の有効成分量は200 mgだった。素錠の錠剤硬度は、錠剤硬度計8M（シュロイニゲル社製）を使用し、測定した結果、76 Nであった。

[0080] 得られた素錠に1錠あたり12 mgの割合でコーティング剤（オパドライ 03A470001 TAN（ヒプロメロース2910：60.00%、タ

ルク：20.00%、酸化チタン：18.86%、黄色三二酸化鉄：1.00%、黒酸化鉄：0.14%）、日本カラコン（合）製）をコーティング機（DRC-200、（株）パウレック製）にてコーティングし、円形のフィルムコーティング錠を得た。また、同様にして、有効成分量50mgおよび100mgの錠剤を製造し、以下の実施例に使用した。

[0081] 実施例2：MDS患者への投与

MDS患者（18歳以上）に、化合物Aを400mg/m²の1回投与量で1日2回14日間投与し、化合物Aの投与開始日と同日にアザシチジンの投与を開始する。アザシチジンを75mg/m²の投与量で皮下投与または静脈内投与により7日間投与する。1回の治療サイクルは28日間とする。7日間投与後に、21日間休薬する。本実施例により、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制効果が確認できる。

[0082] 実施例3：MDS患者への投与

MDS患者（18歳以上）に、化合物Aを400mg/m²の1回投与量で1日2回21日間投与し、アザシチジンを75mg/m²の投与量で皮下投与または静脈内投与により7日間投与する。1回の治療サイクルは28日間とする。7日間投与後に、21日間休薬する。本実施例により、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制効果が確認できる。

[0083] 実施例4：MDS患者への投与

MDS患者（18歳以上）に、化合物Aを300mg/m²の1回投与量で1日2回14日間投与し、化合物Aの投与開始日と同日にアザシチジンの投与を開始する。アザシチジンを75mg/m²の投与量で皮下投与または静脈内投与により7日間投与する。1回の治療サイクルは28日間とする。7日間投与後に、21日間休薬する。本実施例により、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制効果が確認できる。実施例4の場合には、患者での副作用が低減できる。化合物Aの投与開始日は、アザシチジンの投与開始日より早くてもよい。また、実施例3と同様に、1日2回21日間投与することもできる。

[0084] 実施例 5 : M D S 患者への投与

M D S 患者（18 歳以上）に、化合物 A を $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 1 回投与量で 1 日 2 回 14 日間投与し、化合物 A の投与開始日と同日にアザシチジンの投与を開始する。アザシチジンを $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で皮下投与または静脈内投与により 7 日間投与する。1 回の治療サイクルは 28 日間とする。7 日間投与後に、21 日間休薬する。本実施例により、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制効果が確認できる。実施例 4 の場合には、患者での副作用が低減できる。化合物 A の投与開始日は、アザシチジンの投与開始日より早くてもよい。また、実施例 3 と同様に、1 日 2 回 21 日間投与することもできる。

[0085] 実施例 2 ～ 5 における M D S 患者は以下の項目で治療効果をアザシチジン単剤 + B S C（Best Supportive Care : 支持療法。輸血、抗生物質、鎮痛剤、解熱剤、制吐剤等の必要に応じた投与）の成績（外国第三相試験「A Z A - 0 0 1」）と比較し評価する。上記患者のピリミジン代謝拮抗剤の耐性化が予防または抑制できる期間は、好ましくは 3 カ月以上であり、好ましくは 4 カ月以上であり、好ましくは 5 カ月以上であり、好ましくは 6 カ月以上であり、好ましくは 1 年以上である。

[0086] <治療効果の評価 1>

生存期間（中央値）。A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績は 24 . 5 カ月であるが、本発明ではそれを上回ると想定される。生存期間は 25 カ月以上であることが好ましく、26 カ月以上であることが好ましく、28 カ月以上であることが好ましい。

[0087] <治療効果の評価 2>

2 年生存率。A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績は 50 . 8 % であった。本発明ではそれを上回ると想定される。2 年生存率は 51 % 以上であることが好ましく、53 % 以上であることが好ましく、55 % 以上であることが好ましい。

[0088] <治療効果の評価 3>

AML 移行または死亡までの期間の中央値。

A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績は 1 3 . 0 カ月であるが、本発明ではそれを上回ると想定される。AML 移行または死亡までの期間の中央値は、1 4 . 0 カ月以上であることが好ましく、1 5 . 0 カ月以上であることが好ましく、1 7 . 0 カ月以上であることが好ましく、2 0 . 0 カ月以上であることが好ましい。

[0089] <治療効果の評価 4>

AML 移行までの期間の中央値。

A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績は 2 0 . 7 カ月であるが、本発明ではそれを上回ると想定される。AML 移行までの期間の中央値は、2 1 . 0 カ月以上であることが好ましく、2 2 . 0 カ月以上であることが好ましく、2 4 . 0 カ月以上であることが好ましく、2 7 . 0 カ月以上であることが好ましい。

[0090] <治療効果の評価 5>

生存率。

本発明では、A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績（生存期間のカプランマイヤー曲線）を上回ると想定される。1 年後の生存率が 7 0 % を超えることが好ましく、7 1 % を超えることが好ましく、7 2 % を超えることが好ましく、7 5 % を超えることが好ましく、8 0 % を超えることが好ましい。

[0091] <治療効果の評価 6>

I W G 判定基準（2 0 0 0 年版）による血液学的寛解率。

A Z A - 0 0 1 試験でのアザシチジンの成績、血液学的寛解率 6 . 7 % であったが、本発明ではこれを上回ると想定される。血液学的寛解率は 7 % 以上であることが好ましく、8 % 以上であることが好ましく、9 % 以上であることが好ましい。

[0092]

[表1]

< IWG判定基準（2000年版） >

分類	治療前	判定基準（2カ月以上継続すること）
赤血球(HI-E)	ヘモグロビン値が11g/dL未満	2g/dLを超える上昇
	赤血球(RBC) 輸血依存	非依存
血小板(HI-P)	100000/mm ³ 未満	30000/mm ³ 以上の上昇
	血小板輸血依存	輸血非依存的に血小板数が安定
	100000/mm ³ 未満	10000/mm ³ を超え、30000/mm ³ 未満の範囲内での血小板数の50%以上の血小板数の上昇
好中球(HI-N)	1500/mm ³ 未満	100%以上の上昇、または500/mm ³ を超える上昇のどちらか大きい方
		100%以上だが、500/mm ³ 未満の上昇
血液学的改善後の増悪または再発		顆粒球または血小板数の、最大応答からの50%以上の低下、2g/dL以上のヘモグロビン値の低下、または輸血依存

[0093] <治療効果の評価7>

IWG判定基準（2000年版）による血液学的改善率。

AZA-001試験でのアザシチジンの成績、血液学的改善率49.2%であったが、本発明ではこれを上回ると想定される。

血液学的改善率は、50%以上であることが好ましく、52%以上であることが好ましく、54%以上であることが好ましい。

[0094] <治療効果の評価8>

赤血球輸血の必要性。

AZA-001試験でのアザシチジンの成績、赤血球輸血依存から非依存

となった、すなわち試験期間中に56日以上連続して赤血球輸血を受けなかった患者の割合、45.0%。本発明ではそれを上回ると想定される。

赤血球輸血依存から非依存となった患者の割合は、48%以上であることが好ましく、50%以上であることが好ましく、55%以上であることが好ましく、60%以上であることが好ましい。

[0095] <治療効果の評価9>

血小板輸血の必要性。

AZA-001試験でのアザシチジンの成績、血小板輸血依存から非依存となった、すなわち試験期間中に56日以上連続して血小板輸血を受けなかった患者の割合、42.1%。本発明ではそれを上回ると想定される。

血小板輸血依存から非依存となった患者の割合は、45%以上であることが好ましく、50%以上であることが好ましく、55%以上であることが好ましく、60%以上であることが好ましい。

産業上の利用可能性

[0096] 本発明は、血液がんなどのがんの治療剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ピリミジン代謝拮抗剤と、
5-ヒドロキシー-1 H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくは
その塩またはその水和物とを含む、組み合わせ医薬であって、
5-ヒドロキシー-1 H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくは
その塩またはその水和物の一回投与量が $50 \sim 500 \text{ mg} / \text{m}^2$ であ
り、一日投与量が $100 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、
組み合わせ医薬。
- [請求項2] ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化が予防または抑制される、請求項1に
記載の組み合わせ医薬。
- [請求項3] 投与された患者が、以下の少なくとも1つの改善が見られる、請求項
1または2に記載の組み合わせ医薬。
 (a) AML移行または死亡までの期間の中央値が、14.0カ月以
上である。
 (b) AML移行までの期間の中央値が、21.0カ月以上である。
 (c) 赤血球輸血依存から非依存となった患者の割合が、48%以上
である。
 (d) 血小板輸血依存から非依存となった患者の割合が、45%以上
である。
- [請求項4] 前記ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化が予防または抑制できる期間が、3
カ月以上である、請求項2に記載の組み合わせ医薬。
- [請求項5] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジン、デシタビン、シタラビンおよ
びゲムシタビンの群から選ばれる化合物もしくはその塩またはその水
和物である、請求項1から4の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。
- [請求項6] 5-ヒドロキシー-1 H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくは
その塩またはその水和物の一回投与量が $370 \sim 430 \text{ mg} / \text{m}^2$ で
ある、請求項1から5の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。
- [請求項7] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和

物であり、

アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量が $70 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ である、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項8] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物を、7日間投与する、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項9] ピリミジン代謝拮抗剤がアザシチジンもしくはその塩またはその水和物であり、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物を、7日間の投与期間とその後の休薬期間とを1サイクルとして、複数回のサイクルで投与する、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項10] 5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を、14日間～28日間投与する、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項11] ピリミジン代謝拮抗剤の投与の1日以上前に、もしくは同日に5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を投与する、請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項12] ピリミジン代謝拮抗剤を皮下投与、または点滴により静脈投与し、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を点滴により静脈投与するか、経口投与する、請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項13] 血液がんの処置のための、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項14] 骨髓異形成症候群または急性骨髓性白血病の処置のための、請求項 1 から 13 の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

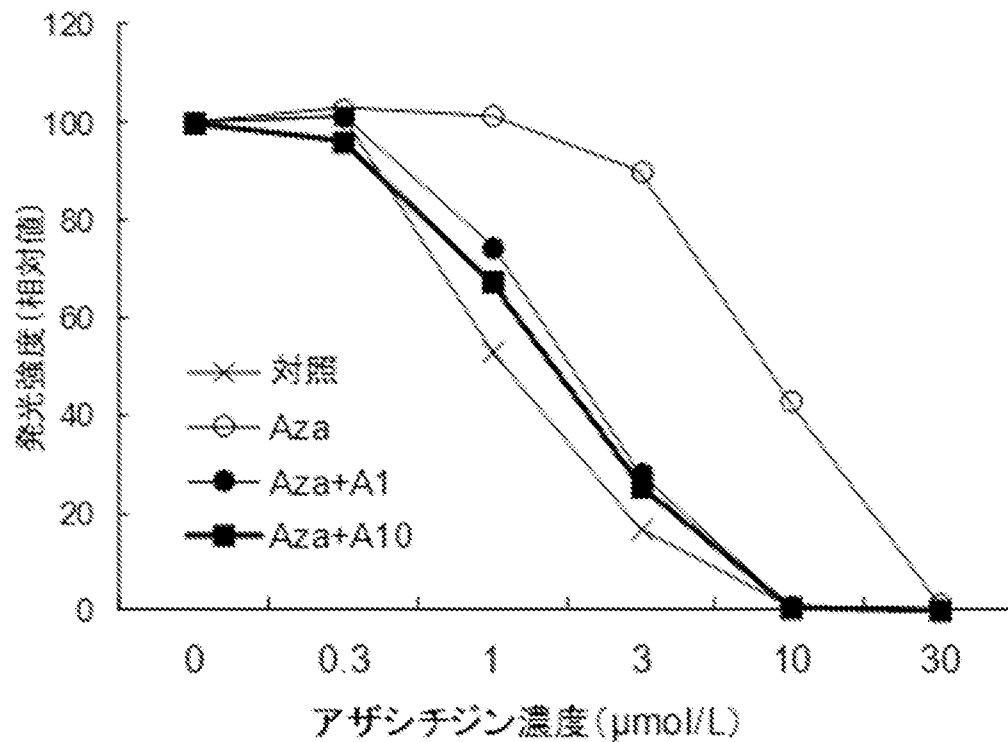
[請求項15] ピリミジン代謝拮抗剤と、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4

ーカルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とが、同一のまたは別個の医薬組成物として提供される、請求項1から14の何れか一項に記載の組み合わせ医薬。

[請求項16] 5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物を含有する、ピリミジン代謝拮抗剤の耐性化の予防または抑制薬。

[請求項17] アザシチジンもしくはその塩またはその水和物と、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物とを投与することを含む、疾患の処置方法であって、アザシチジンもしくはその塩またはその水和物の一日投与量が70～80 mg/m²であり、5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドもしくはその塩またはその水和物の一回投与量が50～500 mg/m²であり、一日投与量が100～1000 mg/m²である、方法。

[図1]



対照：未処置のSKM-1細胞

Aza：アザシチジンの処置濃度を漸次的に上げながら（50 nmol/L～1.6 μmol/L）4カ月間処置したSKM-1細胞

Aza+A1：Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1 μmol/L加えたSKM-1細胞

Aza+A10：Aza群の処置に加え、化合物Aを処置期間を通して1 μmol/L加えたSKM-1細胞

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/013993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/706(2006.01)i,
A61K31/7068(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P7/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(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. A61K31/4164, A61K31/706, A61K31/7068, A61K45/00, A61P7/00,
A61P35/00, A61P35/02, 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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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)
PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	YANG, Hui et al., "Preclinical activity of FF-10501-01, a novel inosine-5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, in acute myeloid leukemia", Leukemia Research, 2017, vol. 59, pp. 85-92, in particular, abstract, materials and methods, fig. 2, table 2	1, 3, 5, 6, 13-15 7-12, 17 2, 4, 16
Y A	ビダーザ注射用 100mg, 添付文書, 第3版, 2017, pp. 1-6, in particular, section "Dosage and administration", non-official translation (Vidaza for Injection 100mg, attached documents, 3rd edition)	7-12, 17 2, 4, 16
X	History of Changes for Study: NCT03486553	1, 3, 5-15, 17



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

"I" 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
25 April 2019 (25.04.2019)

Date of mailing of the international search report
21 May 2019 (21.05.2019)

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/JP2019/013993

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"A Study of FF-10501-01 in Combination with Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndrome [online] ", 31 July 2018, [retrieval date 25 April 2019] Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486353?A=2&B=2&C=mergedt/StudyPageTop>, in particular, section "Study Description", "Arms and Interventions, Outcome Measures"	2, 4, 16
A	JP 2017-57168 A (TOKYO MEDICAL UNIVERSITY) 23 March 2017, claims, example 2 (Family: none)	1-17
A	MURASE, Motohiko et al., "Lack of cross-resistance to FF-10501, an inhibitor of inosine-5'-monophosphate dehydrogenase, in azacitidine-resistant cell lines selected from SKM-1 and MOLM-13 leukemia cell lines", Pharmacology Research & Perspectives, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 1-13, in particular, abstract, fig. 1, 5	1-17
A	WO 2014/112530 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 24 July 2014, examples & US 2015/0057324 A1(examples) & EP 2946780 A1 & CN 104271134 A	1-17
A	WO 2015/105174 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 16 July 2015, claims & US 2016/0320368 A1(claims) & EP 3093662 A1 & KR 10-2016-0095142 A & CN 105899951 A	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/706(2006.01)i, A61K31/7068(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/4164, A61K31/706, A61K31/7068, A61K45/00, A61P7/00, A61P35/00, A61P35/02, 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	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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)
 PubMed

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	YANG, Hui et al., Preclinical activity of FF-10501-01, a novel inosine-5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, in acute myeloid leukemia, Leukemia Research, 2017, Vol.59, p.85-92, 特	1, 3, 5, 6, 13-15
Y	に、Abstract, Materials and Methods, Fig.2, Table 2	7-12, 17
A		2, 4, 16
Y	ビダーザ注射用 100mg, 添付文書, 第3版, 2017, p.1-6, 特に、用	7-12, 17
A	法・用量の項目	2, 4, 16
X	History of Changes for Study: NCT03486553	1, 3, 5-15, 17

☑ 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

25.04.2019

国際調査報告の発送日

21.05.2019

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)

渡部 正博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

5801

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
A	A Study of FF-10501-01 in Combination with Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndrome [オンライン], 2018.07.31, [検索日 2019,04.25]インターネット ト:<URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486353?A=2&B=2&C=merged#StudyPageTop>, 特に、Study Description, Arms and Interventions, Outcome Measures の項目	2, 4, 16
A	JP 2017-57168 A (学校法人東京医科大学) 2017.03.23, 特許請求の範囲、実施例2 (ファミリーなし)	1-17
A	MURASE, Motohiko et al., Lack of cross-resistance to FF-10501, an inhibitor of inosine-5'-monophosphate dehydrogenase, in azacitidine-resistant cell lines selected from SKM-1 and MOLM-13 leukemia cell lines, Pharmacology Research & Perspectives, 2016, Vol.4, No.1, p.1-13, 特に、Abstract, Figure 1,5	1-17
A	WO 2014/112530 A1 (富士フイルム株式会社) 2014.07.24, 実施例 & US 2015/0057324 A1 (Examples) & EP 2946780 A1 & CN 104271134 A	1-17
A	WO 2015/105174 A1 (富士フイルム株式会社) 2015.07.16, 特許請求の範囲 & US 2016/0320368 A1 (Claims) & EP 3093662 A1 & KR 10-2016-0095142 A & CN 105899951 A	1-17