

(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
2016年12月22日(22.12.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/204193 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/06 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/067843
- (22) 国際出願日: 2016年6月15日(15.06.2016)
- (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 2015-121479 2015年6月16日(16.06.2015) JP
- (71) 出願人: 株式会社 PRISM Pharma (PRISM PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 東工大横浜ベンチャープラザ Kanagawa (JP). エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小田上 剛直 (ODAGAMI, Takenao); 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 株式会社 PRISM Pharma 内 Kanagawa (JP). 小路 弘行 (KOUJI, Hiroyuki); 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 株式会社 PRISM Pharma 内 Kanagawa (JP). 小澤 陽一 (OZAWA, Yoichi); 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 堀優作 (HORI, Yusaku); 〒3002635 茨城県つくば市東
- 光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, 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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2016/204193 A1

(54) Title: ANTICANCER AGENT

(54) 発明の名称: 抗がん剤

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a cancer treatment drug having excellent therapeutic effect. The present invention combines a CBP/ctenin inhibitor and an immune checkpoint inhibitor for treating cancer, and, as a result, not only the therapeutic effect against cancer is increased but treatment can be also effectively performed on patients with cancer less susceptible to the immune checkpoint inhibitor alone.

(57) 要約: 本発明は、優れた治療効果を有するがん治療薬を提供することを目的とする。CBP/カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせてがんを治療することにより、がんへの治療効果が増すだけではなく、免疫チェックポイント阻害剤だけでは感受性の低いがん患者に対しても効果的に治療することができる。

明 細 書

発明の名称：抗がん剤

技術分野

[0001] 本発明は、CBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせてがんを治療する方法およびがん治療薬に関する。

背景技術

[0002] 最近、がん治療においては免疫チェックポイント阻害剤の開発が活発化しており、その中で抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体はがん治療薬として市販されている。

PD-1 (programmed death 1) は、抗原提示細胞に発現するそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2と結合し、細胞障害性T細胞 (CD8陽性T細胞) に抑制性シグナルを伝達して細胞障害性T細胞の活性化状態を負に調節している。PD-L1を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的CD8陽性T細胞の細胞傷害活性を減弱させたり、アポトーシスを誘導したりすることが知られている。多くのがん細胞では、PD-L1が発現しており、高発現であるほどその予後が悪いことが知られている。抗PD-1抗体、ニボルマブは、抑制性シグナルの伝達を遮断し、細胞障害性T細胞の活性化状態を維持し、がん細胞を攻撃する。

また、CTLA (cytotoxic T lymphocyte associated antigen)-4と抗原提示細胞にある共刺激分子CD80 (B7-1) またはCD86 (B7-2) が結合すると、抗原提示細胞によって細胞障害性T細胞の活性化が抑制される。抗CTLA-4抗体、イピリムマブはこの結合を阻害することで細胞障害性T細胞を活性化し増殖させる (図1参照)。

また、PD-L1については、胆道がんのがん幹細胞の研究において、PD-L1の発現が低下している細胞が、様々ながん幹細胞の特徴 (造腫瘍能・静止期・A LDH活性等) を備えていることが報告されている (非特許文献1)。がん幹細胞の多くは、HLAクラスIの発現が陰性であり、細胞傷害性T細胞に認識されない。

[0003] 一方、がん細胞の多くはWntシグナルにより β -カテニンが活性化されており、その結果、細胞増殖の制御機構が破綻し、細胞の癌化が進行すると考えられている。このようなことから、Wntシグナル経路の阻害剤が抗がん剤として検討されているが実用化されたものはない。

本発明者らが、抗がん剤として臨床開発中のCBP／カテニン阻害剤であるPRI-724は、ヒトにおいて従来の他のメカニズムのWnt阻害剤に比べ、明らかに低毒性であることを示した（非特許文献2）。このメカニズムとして、CBPとカテニンの結合を阻害した結果、CBPの代わりにCBPと類似性の高いP300が結合するようになる。この変化により、がんの増殖を抑え、分化を誘導すると考えられる（非特許文献3）。

最近、胆管がんは、Wnt- β -カテニン経路により腫瘍が増殖することが主たる経路であることが示され、CBP／カテニン阻害剤であるICG-001が動物モデルにおいて強い増殖阻害効果を有することが示された（非特許文献4）。

従来のWnt阻害剤は、Wntリガンドの産生を阻害し、受容体の機能をブロックし、カテニンの分解を促進する、などのメカニズムでシグナルを遮断するメカニズムのため、前臨床試験や臨床試験において毒性面の問題が生じ、開発が中止されたものがほとんどであった。これは、Wnt経路が生命維持に必須のためと考えられているからである。一方、CBP／カテニン阻害剤は、シグナルを遮断するのではなく、CBPからP300にスイッチを入れ替えることにより効果を示していることから安全性が高いと推測することができる。

さらに、 β -カテニンは、T細胞分化を抑制することによりT細胞の活性化を抑制することも知られている（非特許文献5）。従って、CBP/ β -カテニン阻害剤は、T細胞の分化を促進し、T細胞を活性化すると考えられる。

抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体は、臨床で著効を示す患者は限定的である。その理由として、がん患者において、CD-8陽性細胞数と β -カテニンの発現が完全に逆に相関しており β -カテニンの発現が高い組織では、T細胞が少なく、逆に発現が低い組織では、T細胞が多いことが示され、T細胞が多い組織では著効を示す（非特許文献6）。

先行技術文献

非特許文献

- [0004] 非特許文献1 : Cancer Sci (105) 667-674, 2014
非特許文献2 : J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 2501)
非特許文献3 : The EMBO Journal 2013, 1-13
非特許文献4 : J Clin Invest. 2015 Mar 2;125(3):1269-85. doi: 10.1172/JCI76452
非特許文献5 : J Immunol 2011; 186:784-790
非特許文献6 : Nature. 2015 May 11. doi: 10.1038 /nature14404.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体が臨床で著効を示す患者は限定的であり、従来から用いられている様々ながん治療薬との併用が試みられているが、必ずしも満足な効果が得られていない。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明は、PD-1-PD-L1阻害剤等の免疫チェックポイント阻害剤とCBP／カテニン阻害剤を組み合わせることで、優れた治療効果が得られるであろうことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) CBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬。

(2) 免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、CD137アンタゴニスト、LAG3アンタゴニストおよびOX40アンタゴニストから選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である上記(1)記載のがん治療薬。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2

抗体、抗CTLA-4抗体、抗KIR抗体、抗LAG3抗体および抗OX40抗体から選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である上記(1)記載のがん治療薬。

(4) CBP／カテニン阻害剤が、CBP／カテニン阻害活性をもつ α -ヘリックス模倣化合物である上記(1)～(3)記載のがん治療薬。

(5) 前記 α -ヘリックス模倣化合物がWO2003/031448、WO2004/093828、WO2005/116032、WO2009/148192、WO2010/044485、WO2010/128685、WO2012/115286、及び／又はWO2015/098853に記載される α -ヘリックス模倣化合物のいずれか1種以上の化合物である上記

(4)記載のがん治療薬。

(6) CBP／カテニン阻害剤が下記化合物から選ばれる1種以上である上記(1)～(4)記載のがん治療薬。

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-[(4-ヒドロキシフェニル) メチル] -8-(ナフタレン-1-イルメチル) -4, 7-ジオキソ-3, 6, 9, 9a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-1-カルボキサミド (ICG-001)、4-((6S, 9S, 9aS) -1-(ベンジルカルバモイル) -2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル) オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) メチル) フェニル ジハイドロゲンホスフェート、(6S, 9S, 9aS) -N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル) -2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル) オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、及び(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2,

4] トリアジン-1-カルボキサミド

(7) 有効量のCBP／カテニン阻害剤および有効量の免疫チェックポイント阻害剤をそれを必要とする対象に投与することを含む、がんの治療方法。

(8) 免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、CD137アンタゴニスト、LAG3アンタゴニストおよびOX40アンタゴニストから選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である上記(7)記載の方法。

(9) 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗KIR抗体、抗LAG3抗体および抗OX40抗体から選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である上記(7)記載の方法。

(10) CBP／カテニン阻害剤が、CBP／カテニン阻害活性をもつ α -ヘリックス模倣化合物である上記(7)～(9)記載の方法。

(11) 前記 α -ヘリックス模倣化合物がWO 2003/031448、WO 2004/093828、WO 2005/116032、WO 2009/148192、WO 2010/044485、WO 2010/128685、WO 2012/115286、及び／又はWO 2015/098853に記載される α -ヘリックス模倣化合物のいずれか1種以上の化合物である上記(10)記載の方法。

(12) CBP／カテニン阻害剤が下記化合物から選ばれる1種以上である上記(7)～(10)記載の方法。

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-8-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,7-ジオキソ-3,6,9,9a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-1-カルボキサミド(ICG-001)、4-(((6S, 9S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジヒドロゲ

ンホスフェート、(6S, 9S, 9aS) - N - ベンジル - 6 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、及び (6S, 9aS) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド

発明の効果

[0007] 免疫チェックポイント阻害剤のがん治療効果と、CBP/ β - カテニン阻害剤のがん治療効果との単純な相加効果ではなく、CBP/ β - カテニン阻害剤は、細胞傷害性T細胞の活性化およびがん組織への遊走を促進しがん治療効果を増強するとともに、CBP/ β - カテニンのがん細胞増殖効果を抑制する。CBP/ β - カテニン阻害剤は、がん幹細胞の分化を促し抗原性を増すが、一方でPD-L1の発現を通じて、細胞傷害性T細胞の働きを抑制する恐れがあるが、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L1の結合を阻害することで、CBP/ β - カテニン阻害剤のがん治療効果を増す。

図面の簡単な説明

[0008] [図1] 図1は免疫チェックポイント阻害剤の作用メカニズムを表す模式図である。

[図2] 図2はCBP/ β - カテニン阻害剤の作用メカニズムを表す模式図である。

[図3] 図3は実施例1においてCBP/ β - カテニン阻害剤が乳がん幹細胞を消失させたことを示す図である。

[図4] 図4は実施例3においてCBP/ β - カテニン阻害剤が結腸直腸がんの増殖を抑制したことを示す図である。

[図5] 図5は実施例4においてCBP/ β - カテニン阻害剤がIL-10を減らしたこ

とを示す図である。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明は、CBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせてなるがん治療薬を提供するものである。以下、詳細に説明する。

(CBP／カテニン阻害剤)

β -カテニンは、Wntシグナル伝達のメディエーターとして働き、転写因子であるTcf／Lef (T cell factor/Lymphocyte enhancing factor) と結合し、Wntシグナル伝達に関係する様々な遺伝子 (cyclin D1やc-Myc等) の発現を促進し、細胞の増殖や分化を制御する (He et al., 1998 Science 281 1509-1512; Kolligs et al., 1999 Mol. Cell. Biol. 19, 5696-5706; Crawford et al., 1999, Oncogene 18, 2883-2891; Shtutman et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 11, 5522-5527; Tetsu and McCormick, 1999 Nature, 398, 422-426) (図2参照)。

CBP (サイクリックAMP反応性エレメント結合タンパク質 (CREB) 結合タンパク質) は、CREB結合ドメインにおいて β -カテニンと直接相互作用し、Tcf／Lefの転写活性化を促進する (Ken-Ichi Takemaru and Randall T. Moon, 2000 J. Cell. Biol., 149, 2, 249-254)。

CBP／カテニン阻害剤とは、CBPとカテニン、特に β -カテニンとの相互作用を阻害するものであれば特に限定されず、 β -カテニンとCBPとの結合を阻害し、その結果、 β -カテニン複合体による遺伝子発現を抑制する態様が好ましい。

CBP／ β -カテニン阻害は、自体公知のバインディングアッセイ (ラジオバインディングアッセイ等)、レポーターアッセイ法等によって測定することができるが、好ましくは、WO 2009/148192に記載のレポーターアッセイ法により、Wntシグナル伝達の遺伝子発現を測定することにより確認することができる。

本発明のCBP／カテニン阻害剤は、上記に定義されるものである限り特に限定されるものではないが、好ましくは、CBP／カテニン阻害活性をもつ α -ヘ

リックス模倣化合物であり、例えば、WO2003/031448、WO2004/093828、WO2005/116032、WO2009/148192、WO2010/044485、WO2010/128685、WO2012/115286等に記載される α -ヘリックス模倣化合物、その医薬的に許容される塩などが挙げられる。

好ましくは、(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-8-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,7-ジオキソ-3,6,9,9a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-1-カルボキサミド(ICG-001)、4-((6S, 9S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジヒドロゲンホスフェート(化合物1)、及び(6S, 9S, 9aS)-N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(化合物2)等が挙げられる。

[0010] 本発明のCBP/カテニン阻害剤としては、WO2015/098853に記載されるWnt Pathway modulating作用を有する化合物、その医薬的に許容される塩などもまた挙げられる。

好ましくは、(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(化合物A)等が挙げられる。

[0011] CBP/カテニン阻害剤は、常法により製剤化した医薬製剤(例えば、注射剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤など)として、投与することができる。

例えば、有効成分の量に換算して、1日あたり約0.01~1000mg/kg（体重）、好ましくは1日あたり約0.1~500mg/kg（体重）の投与量で、1回または数回に分けて投与するとよいが、その投与量、投与方法や投与回数は、症状、年齢などにより適宜変更しうる。例えば注射剤に製剤化する場合には、蒸留水、生理食塩水などの担体を用いるとよく、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤に製剤化する場合には、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウムなどの賦形剤、デンプンのり液、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤など、デンプン、寒天、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤などを用いるとよい。製剤中の有効成分の含有率は、1~99重量%の間で変動させることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態をとる場合には、有効成分を5~80重量%含有させるのが好ましく、注射剤の場合には、有効成分を1~10重量%含有させるのが好ましい。

[0012]（免疫チェックポイント阻害剤）

免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、T細胞抑制受容体に対する遮断剤があげられる。T細胞抑制受容体に対する遮断剤は、一般に、特異的にT細胞抑制受容体の細胞外ドメイン又はT細胞抑制受容体リガンドの細胞外ドメインに結合する分子であり、例えば、T細胞抑制受容体の、CD80、CD86、PD-L1、PD-L2などのそれらのリガンドとの結合を遮断することによりT細胞抑制受容体の活性化を妨げる。具体的には、PD-1アンタゴニスト（ニボルマブ、ペムブロリズマブ等の抗PD-1抗体等）、PD-L1アンタゴニスト（ピジリズマブ、MPDL-3280A、MEDI4736、MSB0010718C、MEDI0680等の抗PD-L1抗体等）、PD-L2アンタゴニスト（抗PD-L2抗体等）、CTLA-4アンタゴニスト（イビリムマブ、トレメリマブ等の抗CTLA-4抗体等）、KIRアンタゴニスト（リリルマブ等の抗キラー細胞免疫グロブリン様受容体抗体（抗KIR抗体）等）、CD137アンタゴニスト（ウレルマブ、PF-05082566等の抗CD137抗体等）、LAG3アンタゴ

ニスト（BMS-986016等の抗リンパ球活性化因子3抗体（抗LAG3抗体）等）およびOX40アンタゴニスト（MEDI6469等の抗OX40抗体）が挙げられる。抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体が好ましい。

免疫チェックポイント阻害剤は常法により医薬組成物とすることができる。該医薬組成物は、多くの場合、1つ以上の緩衝液（例えば、中性の緩衝化された生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水）、糖質（例えば、グルコース、マンノース、スクロース、又はデキストラン）、マンニトール、タンパク質、ポリペプチド、又はグリシンなどのアミノ酸、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、二亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールなど）、静菌剤、EDTA又はグルタチオンなどのキレート剤、組成物をレシピエントの血液と等張、低張、又はわずかに高張にする溶質、懸濁剤、増粘剤、防腐剤、香料、甘味料及び／又は着色化合物を必要に応じて更に含む。

[0013]（がん治療薬、がんの治療方法）

本発明はCBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬を患者へ投与することを含むがんを患う患者を治療する方法である。本明細書において記載されている方法は、がん治療、例えば白血病及び固形腫瘍（例えば黒色腫、がん、肉腫、リンパ腫など）を対象とする。具体的には腎臓がん、腎細胞がん、膀胱がん、尿路上皮がん、泌尿生殖器腫瘍、肺がん、肺扁平上皮がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん、悪性黒色腫、ブドウ膜メラノーマ、眼メラノーマ、胃がん、食道がん、膠芽細胞腫、神経膠肉腫、転移性脳腫瘍、肝がん、転移性肝臓がん、肝細胞がん、肝細胞上皮がん、大腸がん、結腸がん、すい臓がん、転移性すい臓がん、転移性頭部扁平上皮がん、乳がん、転移性乳がん、悪性胸膜中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、転移性鼻咽頭がん、HPV-16陽性固形がん、骨髄線維症、原発性骨髄線維症（Primary myelofibrosis, PMF）及び真性多血症（Polycythemia vera, PV）又は本態性血小板血症（Essential thrombocythemia, ET）から移行した骨髄線維症、原発性骨髄線維症、再発上皮性卵巣がん、卵管が

ん、腹膜がん、転移性肉腫、ホルモン抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、非ホジキンリンパ腫、B-細胞リンパ腫、B-細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T-細胞白血病、T-細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群などが挙げられる。

また、これらのがん患者のうち、 β -カテニンが活性化されているがんに対して特に効果的である。

[0014] 本発明のCBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬は、それぞれ別々にまたは一緒に、例えば、経口、経鼻、粘膜、直腸、腔内、局所、静脈内、腹膜内、皮内、皮下、及び筋肉内投与など、任意の投与に適切な方法で処方されうる。

本発明において、CBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬のそれぞれの投与量及び治療上有効な量の投与の時間を決めることは、十分当業者の知識の範囲である。例えば、最初の有効量は、細胞培養又はその他のインビトロアッセイから推定することができる。投与量は、動物モデルにおいて、細胞培養アッセイにより求められたIC₅₀の濃度など、循環濃度又は組織濃度を作りだすように処方することができる。

この発明の目的に関して、投与の方法は治療されている状態及び治療薬に依存して選択される。CBP／カテニン阻害剤及び免疫チェックポイント阻害剤の投与は、多様な方法で行うことができ、例えば、限定はされないが、皮下、静脈内、腹膜内、筋肉内、及び、全身投与が好ましいが場合により特定の器官又は腫瘍への直接注入などが挙げられる。CBP／カテニン阻害剤及び免疫チェックポイント阻害剤の投与は、単一の経路を通してか、又は同時にいくつかの経路によりうる。

CBP／カテニン阻害剤及び免疫チェックポイント阻害剤は、とりわけ、治療適応及び処方医師の判断により、1日1回、1日2回～数回、又は更に1日複数回投与されうる。

治療効果を得るために必要なCBP／カテニン阻害剤及び免疫チェックポイント阻害剤の量は、特定の目的のための従来の手順に従って経験的に決定される。一般に、治療目的で細胞に投与するには、細胞は、薬理的に有効な投与量にて与えられる。「薬理的に有効な量」又は「薬理的に有効な投与量」とは、特に障害又は疾患の状態を治療するために、例えば障害又は疾患の1つ以上の症状又は兆候を低減又は取り除くことなど、所望の生理学的効果を生み出すのに十分なだけの量、又は所望の結果を達成できる量を指す。

本発明のCBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬は、その他のがん治療、例えば、外科的切除、放射線療法、化学療法、免疫療法、並びに支持療法（例えば鎮痛剤、利尿薬、抗利尿薬、抗ウイルス薬、抗生物質、栄養剤、貧血治療、血液凝固治療、骨治療、並びに精神病理学的及び心理学的な治療）などと組み合わせられる。

以下に実施例を示して、本発明をより詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

[0015] 実施例 1

ヒト乳がん細胞株（MDA-MB-231）をHoechst BlueとHoechst Redで2次元セルソートしたSide Population画分（がん幹細胞が濃縮されていると考えられている）に、0.3 μ MのCBP／カテニン阻害剤（化合物2）を培養液に添加して4日後にはSide Population画分はほぼ消失（薬剤未処理の場合1.6%のSP細胞が検出されたが、化合物2処理群では、0%であった。）し、がん幹細胞は分化したと考えられた(図3)。

[0016] 治療例 1

根治切除不能な悪性黒色腫患者に、ニボルマブを1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注するとともに、CBP／ β -カテニン阻害剤(化合物1)を30mg/m²/日を点滴静注する。

[0017] 治療例 2

根治切除不能な悪性黒色腫患者に、イピリムマブを1回3mg/kg（体重）を3

週間間隔で点滴静注するとともに、CBP/ β -カテニン阻害剤(化合物1)を100mg/m²/日を点滴静注する。

[0018] 実施例2

トランスジェニックマウス (MMTV-Wnt-1) 自然発症乳がんを継代移植したモデル動物におけるCBP/ β -カテニン阻害剤 (化合物A) と抗マウスPD-1 (CD279) 抗体の併用効果

乳腺上皮細胞に局所的にWnt-1を発現させたトランスジェニックマウス (MMTV-Wnt-1) の自然発症乳がんを採取し、背景系統となるマウス (C57BL/6J) にトラカールで移植継代した。移植継代した腫瘍が1.5g程度になった時点で摘出し、30mg程度の断片にし、各群5例のマウス (C57BL/6J) の体側皮下に移植した。腫瘍の生着を確認した後、化合物A (50mg/kg、1日2回、21日間、経口投与) および抗マウスPD-1抗体 (Clone:RMP1-14, BioXCell) (10mg/kg、1週2回、3週間、腹腔投与) をそれぞれ単独で、あるいは併用で投与した。

投与開始日を0日とし、以下、4、7、11、14、18、および21日に、各マウスに発生した腫瘍の長径および短径を、デジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定した。

以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積TV (mm}^3\text{)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

TVの結果を表1にまとめた。化合物Aおよび抗マウスPD-1抗体を併用することにより、それぞれを単独投与した場合と比較して、統計的有意 (* $p < 0.05$) に優れた抗腫瘍効果を示した (Repeated measures ANOVA followed by Dunnett's type multiple comparison)。

[0019]

[表1]

Mean ± SE (mm ³)	Day 0	Day 4	Day 7	Day 11	Day 14	Day 18	Day 21
対照群	74.3 ± 6.9	110.7 ± 10.3	149.7 ± 17.2	212.1 ± 27.9	241.3 ± 46.0	458.8 ± 96.8	529.3 ± 94.9
化合物A群	75.3 ± 9.2	83.2 ± 8.5	90.5 ± 22.3	123.1 ± 40.5	140.4 ± 45.1	221.6 ± 47.9	237.7 ± 41.2
抗マウスPD-1抗体群	73.8 ± 9.6	105.6 ± 7.4	126.8 ± 15.2	176.4 ± 15.5	273.7 ± 42.8	430.1 ± 61.0	502.3 ± 99.1
化合物A+ 抗マウスPD-1抗体群	73.3 ± 8.4	56.9 ± 9.8	69.3 ± 19.0	64.6 ± 10.2	71.5 ± 15.1	94.8 ± 22.9 (*)	111.3 ± 25.9 (*)

[0020] 実施例3

BALB/Cマウスに結腸直腸がん細胞を移植したモデル動物におけるCBP/
カテニン阻害剤（化合物1）と抗マウスPD-L1抗体の併用効果

結腸直腸がん細胞であるCT26細胞を雌性BALB/Cマウスの右腹部に皮下移植した。平均80mm³の平均腫瘍サイズになるまで飼育した後、1群10例となるように以下に従って群分けした。

群1：ベヒクル群

群2：抗マウスPD-L1抗体単独投与群

群3：化合物1単独投与群

群4：化合物1及び抗マウスPD-L1抗体の併用投与群

化合物1（80mg/kg、1日1回、21日間、腹腔内投与）および抗マウスPD-L1抗体（カタログ番号：BE0101-100MG、BioXCell）（2mg/kg、1週2回、2週間、腹腔投与）をそれぞれ単独で、あるいは併用で投与した。

投与開始日を0日とし、以下、3、6、9、12、および15日に、各マウスに発生した腫瘍の長径および短径を測定した。

以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

腫瘍体積の結果を図4にまとめた。化合物1および抗マウスPD-L1抗体を併用することにより、それぞれを単独投与した場合と比較して、統計的有意（*p<0.01）に優れた抗腫瘍効果を示した(Repeated measurement Two-Way ANOVA)。

[0021] 実施例4

CBP/カテニン阻害剤（化合物1）のIL-10産生抑制作用

米国NIHでヒト悪性黒色腫患者から樹立された細胞株（メラノーマ）である、624mel細胞及び928mel細胞を用いた。これらの細胞は活性化され、IL-10産生能を有している。

培養液（10%FCS含有RPMI1640、ペニシリン及びストレプトマイシン添加）中、1×10⁵細胞/2ml/ウェルの濃度で各メラノーマ細胞を6ウェルプレートに播種した。播種後、化合物1を所定の濃度になるように添加し24時間培養した。24時間後に培養上清を回収し、上清中のI

IL-10の濃度を測定した。IL-10濃度の測定には、Human IL10 OptEIA ELISA set (BD社、#555157)を用いた。

結果を図5に示す。

化合物1を1 μ M添加した場合はいずれの細胞においても増殖への影響が確認されたが、化合物1を0.2 μ M添加した場合はいずれの細胞においても増殖への影響は確認されなかった。増殖に影響が出ない条件下(0.2 μ M)でもIL-10の産生が抑制されたことから、化合物1がIL-10産生抑制作用を有していることがわかった。

免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体に臨床で著効を示す患者は限定的であり、その効果はがん患者におけるCD-8陽性T細胞数に左右されることが知られている。特にCD-8陽性T細胞数と β -カテニンの発現は完全に逆に相関しており β -カテニンの発現が高い組織では、T細胞が少なく、逆に発現が低い組織では、T細胞が多い。

CBP/カテニン阻害剤は β -カテニンの発現が高い組織により高い効果を示すが、一方でそのIL-10産生抑制作用によりCD-8陽性T細胞数を増加させることができる。従って、CBP/カテニン阻害剤は免疫チェックポイント阻害剤と併用することによって、より高い抗がん効果が得られることがわかった。

[0022] 本出願は、日本で出願された特願2015-121479(出願日2015年6月16日)を基礎としておりその内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] CBP／カテニン阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせるがん治療薬。
- [請求項2] 免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、CD137アンタゴニスト、LAG3アンタゴニストおよびOX40アンタゴニストから選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である請求項1記載のがん治療薬。
- [請求項3] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗KIR抗体、抗LAG3抗体および抗OX40抗体から選択されるが1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である請求項1記載のがん治療薬。
- [請求項4] CBP／カテニン阻害剤が、CBP／カテニン阻害活性をもつ α -ヘリックス模倣化合物である請求項1～3のいずれか1項に記載のがん治療薬。
- [請求項5] 前記 α -ヘリックス模倣化合物がWO2003/031448、WO2004/093828、WO2005/116032、WO2009/148192、WO2010/044485、WO2010/128685、WO2012/115286、及び／又はWO2015/098853に記載される α -ヘリックス模倣化合物のいずれか1種以上の化合物である請求項4記載のがん治療薬。
- [請求項6] CBP／カテニン阻害剤が下記の化合物から選ばれる1種以上である請求項1～4のいずれか1項に記載のがん治療薬。
- (6S, 9aS) - N-ベンジル-6-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-8-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,7-ジオキサゾ-3,6,9,9a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-1-カルボキサミド(ICG-001)、
- 4-(((6S, 9S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-

2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲンホスフェート、

(6S, 9S, 9aS) -N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、及び

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド

[請求項7] 有効量のCBP／カテニン阻害剤および有効量の免疫チェックポイント阻害剤をそれを必要とする対象に投与することを含む、がんの治療方法。

[請求項8] 免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、CD137アンタゴニスト、LAG3アンタゴニストおよびOX40アンタゴニストから選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である請求項7記載の方法。

[請求項9] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗KIR抗体、抗LAG3抗体および抗OX40抗体から選択される1種以上の免疫チェックポイント阻害剤である請求項7記載の方法。

[請求項10] CBP／カテニン阻害剤が、CBP／カテニン阻害活性をもつ α -ヘリックス模倣化合物である請求項7～9のいずれか1項に記載の方法。

[請求項11] 前記 α -ヘリックス模倣化合物がWO2003/031448、WO2004/093828、WO2005/116032、WO2009/148192、WO2010/044485、WO2010/128685、WO2012/115286、及び/又はWO2015/098853に記載される α -ヘリックス模倣化合物のいずれか1種以上の化合物である請求項10記載の方法。

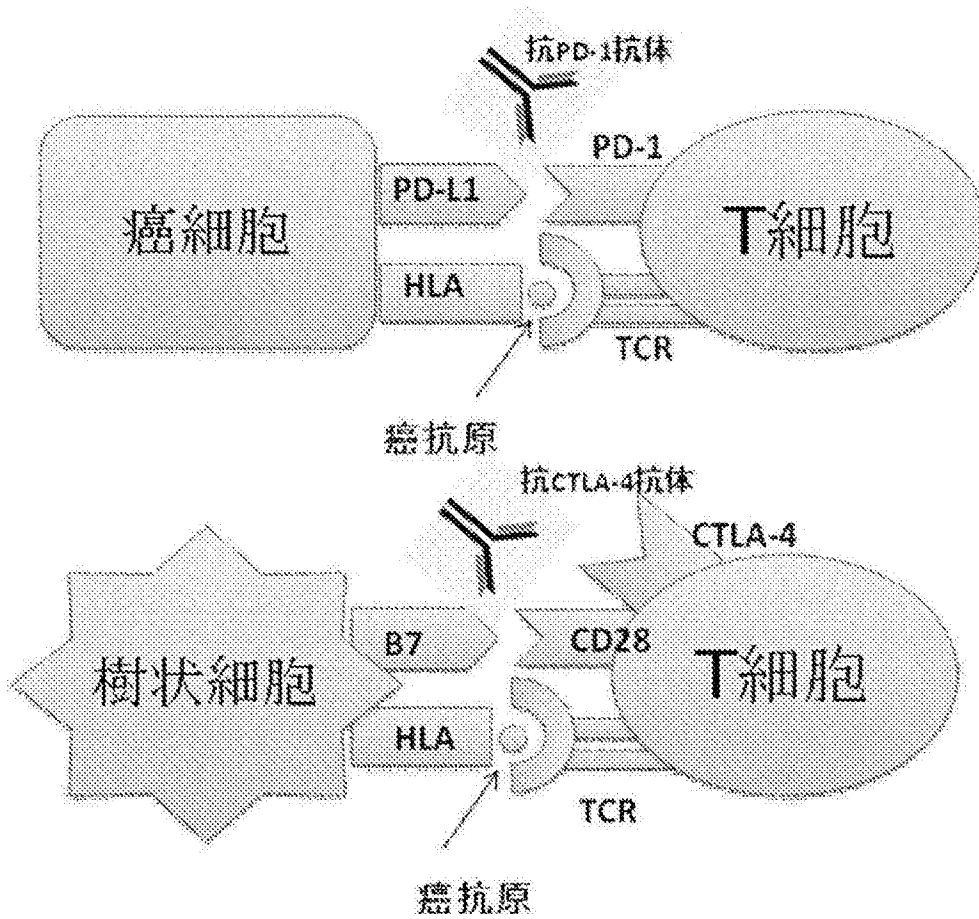
[請求項12] CBP/カテニン阻害剤が下記化合物から選ばれる1種以上である請求項7~10のいずれか1項に記載の方法。

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-8-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,7-ジオキソ-3,6,9,9a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-1-カルボキサミド(ICG-001)、
4-(((6S, 9S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンホスフェート、

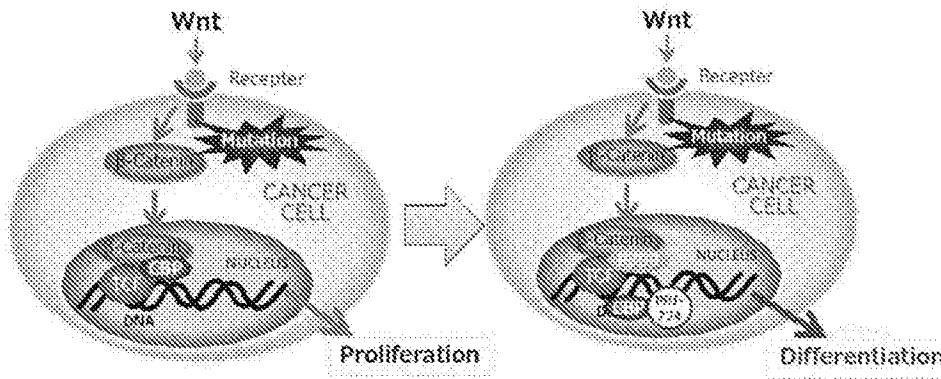
(6S, 9S, 9aS) -N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド、及び

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[図1]

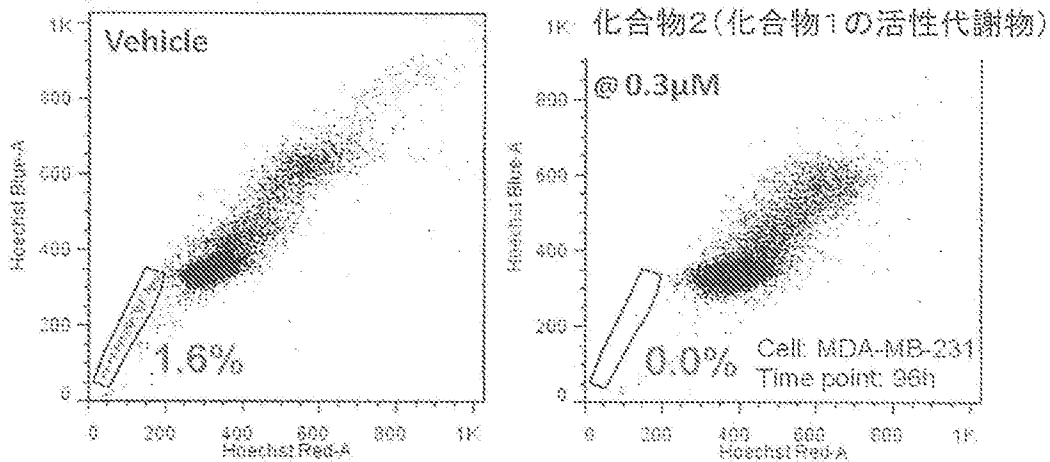


[図2]

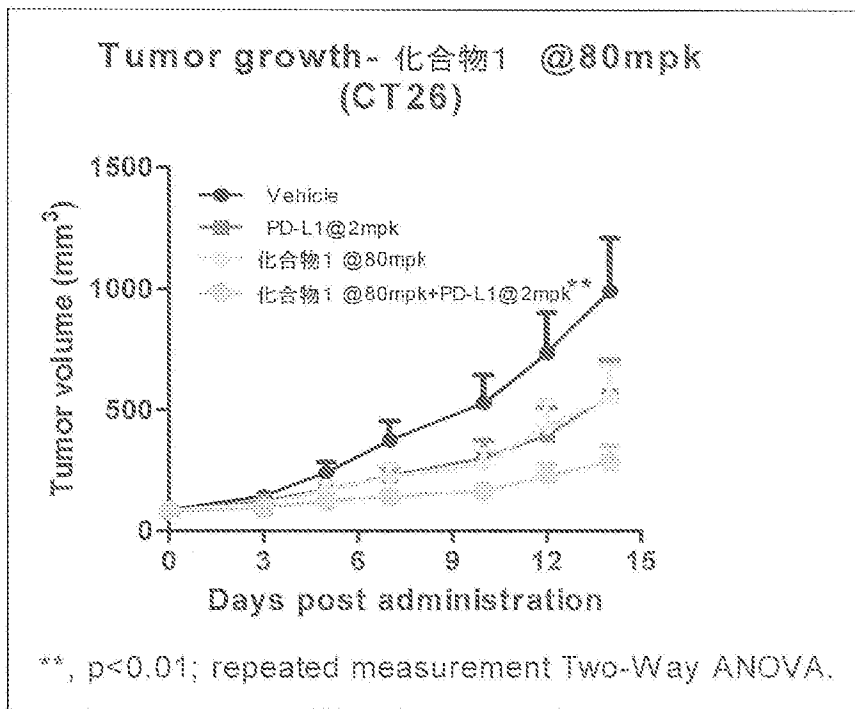


[図3]

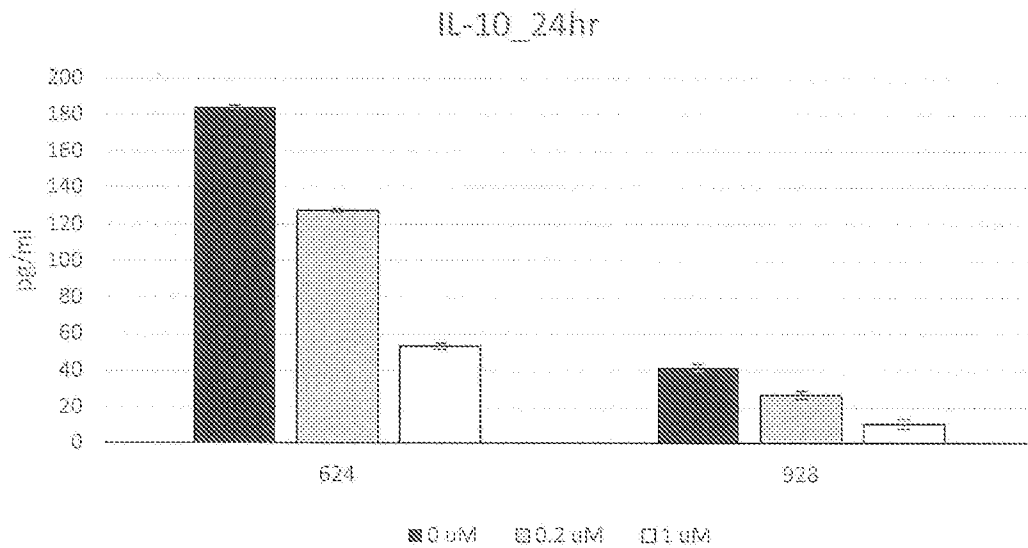
Uchi-Yasuda et al. et al.



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/06(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(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) A61K45/06, A61K31/519, A61K31/53, A61K39/395 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2014-509298 A (PRISM Pharma Co., Ltd.), 17 April 2014 (17.04.2014), claims; paragraph [0489]; tables 1-1 to 2-2 & WO 2012/115286 A1 claims; tables 1, 2; page 162, lines 4 to 8 & EP 2678341 A1 & US 2014/0051706 A1 & CN 103517904 A	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2016 (12.09.16)		Date of mailing of the international search report 20 September 2016 (20.09.16)
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/JP2016/067843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-522037 A (Prism BioLab Corp.), 28 July 2011 (28.07.2011), claims; paragraph [0543]; tables 1-1 to 2-2 & WO 2009/148192 A1 claims; tables 1, 2; page 181, lines 3 to 6 & EP 2303887 A & EP 2650295 A1 & US 2011/0092459 A1 & US 2013/0267482 A1 & CN 102046628 A & AU 2009255042 A & CA 2726673 A & KR 10-2011-0025952 A & IL 209533 D & MX 2010013277 A & RU 2010154114 A & CN 103450221 A & DK 2303887 T & ES 2552239 T & PT 2303887 E & SI 2303887 T & HK 1156030 A	1-12
Y	LENZ, H.J. et al., "Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism", Cancer Sci., 2014.09., Vol.105, No.9, P.1087-1092, ISSN 1349-7066, <DOI: 10.1111/cas12471> Abstract, Fig. 3, page 1091, left column to right column, 'PRI-724, a specific CBP/catenin clinical compound.'	1-12
Y	EMAMI, K.H. et al., "A small molecule inhibitor of beta-cate nin/CREB-binding protein transcription", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004.08.24, Vol.101, No.34, P.12682-12687, ISSN 1091-6490, <DOI: 10.1073/pnas.0404 875101> Abstract, Fig. 1, 5, Table 1	1-12
Y	Miyuki AZUMA, "Cancer immunotherapy by blockade of PD-1 immune checkpoint", Journal of Clinical and Experimental Medicine, 02 March 2013 (02.03.2013), vol.244, no.9, pages 809 to 815, ISSN 0039-2359, summary, page 810, left column to right column, 'Gan Men'eki Ryoho ni Okeru Checkpoint Bunshi Sogai'	1-12
Y	MAHONEY, K.M. et al., "The Next Immune- Checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma", Clin. Ther., 2015.04., Vol.37, No.4, P.764-782, ISSN 0149-2918, <DOI: 10.1016/ j.clinthera.2015.02.018> ABSTRACT, Table V	1-12
Y	KIM, T. et al., "Combining targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma", Cancer Biol. Med., 2014.12., Vol.11, No.4, P.237-246, ISSN 2095-3941, <DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941. 2014.04.002> ABSTRACT, Table 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/061826 A1 (KOUJI, HIROYUKI), 24 April 2014 (24.04.2014), paragraphs [0016] to [0019] & JP 2015-534942 A & EP 2908822 A1 & US 2015/0283145 A1 & CA 2889010 A & CN 104902901 A & AU 2013332733 A & IL 238306 A	1-12
E,A	WO 2015/098853 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 02 July 2015 (02.07.2015), claims; test example 6; fig. 1 (Family: none)	1-12

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/06(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/06, A61K31/519, A61K31/53, A61K39/395</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2016年											
日本国実用新案登録公報	1996-2016年											
日本国登録実用新案公報	1994-2016年											
<p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2014-509298 A (株式会社PRISM PHARMA) 2014.04.17, 特許請求の範囲、段落 [0489]、[表1-1] - [表2-2] & WO 2012/115286 A1 の CLAIMS, Table 1, 2, 第162頁第4行目—同 頁第8行目 & EP 2678341 A1 & US 2014/0051706 A1 & CN 103517904 A</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			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	JP 2014-509298 A (株式会社PRISM PHARMA) 2014.04.17, 特許請求の範囲、段落 [0489]、[表1-1] - [表2-2] & WO 2012/115286 A1 の CLAIMS, Table 1, 2, 第162頁第4行目—同 頁第8行目 & EP 2678341 A1 & US 2014/0051706 A1 & CN 103517904 A	1-12				
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	JP 2014-509298 A (株式会社PRISM PHARMA) 2014.04.17, 特許請求の範囲、段落 [0489]、[表1-1] - [表2-2] & WO 2012/115286 A1 の CLAIMS, Table 1, 2, 第162頁第4行目—同 頁第8行目 & EP 2678341 A1 & US 2014/0051706 A1 & CN 103517904 A	1-12										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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）</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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）	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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）	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>12.09.2016</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>20.09.2016</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>中尾 忍</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>	<p>4U 3955</p>										

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
Y	JP 2011-522037 A (PRISM BIOLAB株式会社) 2011.07.28, [特許請求の範囲]、段落 [0543]、[表1-1] - [表2-2] & WO 2009/148192 A1 の CLAIMS, Table 1, 2, 第181頁第3行目一同 頁第6行目 & EP 2303887 A & EP 2650295 A1 & US 2011/0092459 A1 & US 2013/0267482 A1 & CN 102046628 A & AU 2009255042 A & CA 2726673 A & KR 10-2011-0025952 A & IL 209533 D & MX 2010013277 A & RU 2010154114 A & CN 103450221 A & DK 2303887 T & ES 2552239 T & PT 2303887 E & SI 2303887 T & HK 1156030 A	1-12
Y	LENZ, H. J. et al., " Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism", Cancer Sci., 2014.09., Vol. 105, No. 9, P. 1087-1092, ISSN 1349-7066, <DOI: 10.1111/cas12471> Abstract、Fig. 3、第1091頁左欄一同頁右欄『PRI-724, a specific CBP/catenin clinical compound.』欄	1-12
Y	EMAMI, K. H. et al., " A small molecule inhibitor of beta-cate nin/CREB-binding protein transcription", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004.08.24, Vol. 101, No. 34, P. 12682-12687, ISSN 1091-6490, <DOI: 10.1073/pnas.0404 875101> Abstract、Fig. 1, 5、Table 1	1-12
Y	東みゆき, " PD-1免疫チェックポイント阻害による癌免疫療法", 医学のあゆみ, 2013.03.02, Vol. 244, No. 9, P. 809-815, ISSN 0039-2359 要旨、第810頁左欄一同頁右欄『癌免疫療法におけるチェックポイ ント分子阻害』欄	1-12
Y	MAHONEY, K. M. et al., " The Next Immune-Checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma", Clin. Ther., 2015.04., Vol. 37, No. 4, P. 764-782, ISSN 0149-2918, <DOI: 10.1016/j.clinthera.20 15.02.018> ABSTRACT、Table V	1-12
Y	KIM, T. et al., " Combining targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma", Cancer Biol. Med., 2014.12., Vol. 11, No. 4, P. 237-246, ISSN 2095-3941, <DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.002 > ABSTRACT、Table 1	1-12

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
Y	WO 2014/061826 A1 (KOUJI, HIROYUKI) 2014.04.24, paragraph [0016]-[0019] & JP 2015-534942 A & EP 2908822 A1 & US 2015/0283145 A1 & CA 2889010 A & CN 104902901 A & AU 2013332733 A & IL 238306 A	1-12
E, A	WO 2015/098853 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジ メント株式会社) 2015.07.02, 請求の範囲、試験例6、[図1] (ファミリーなし)	1-12