

(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
2017年6月22日(22.06.2017)

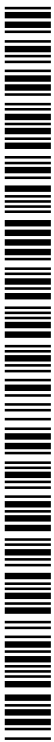


(10) 国際公開番号
WO 2017/104739 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/087349
- (22) 国際出願日: 2016年12月15日(15.12.2016)
- (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 2015-246308 2015年12月17日(17.12.2015) JP
- (71) 出願人: 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 MANAGE-
MENT 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: 宮野 沙里(MIYANO Saori); 〒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). 山本 裕之
(YAMAMOTO Yuji); 〒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). 中川 学之(NAKAGAWA
Takayuki); 〒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: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et
al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番
- 1号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命
ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo
(JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, 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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA,
LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2017/104739 A1

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR BREAST CANCER

(54) 発明の名称: 乳がん治療剤

(57) Abstract: The present application discloses a therapeutic agent for breast cancer, which comprises 5-((2-(4-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)benzamide)pyridin-4-yl)oxy)-6-(2-methoxyethoxy)-N-methyl-1H-indole-1-carboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本願は、5-((2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキサミドまたはその薬理的に許容される塩を含む、乳がん治療剤を開示する。

明 細 書

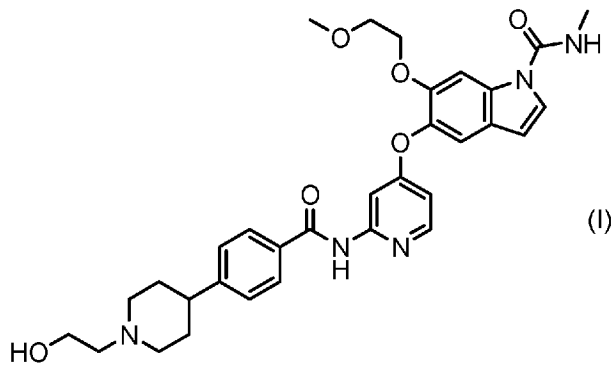
発明の名称：乳がん治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、FGFR阻害作用を有する単環ピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を含む、乳がん治療剤に関する。より詳細には、5-((2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキサミドまたはその薬理的に許容される塩を含む、乳がん治療剤に関する。

背景技術

[0002] [化1]



[0003] 式(1)で表される5-((2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキサミドは、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1、2および3に対する阻害剤として知られ、胃がん、肺がん、膀胱がんおよび子宮内膜がんの細胞増殖抑制作用を有することが報告されている(特許文献1)。

[0004] 乳がんはエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびHER2受容体の発現の有無によって分類され、患部の摘出手術とともに、それぞれのタイプに応じた薬物療法が行われている。しかし、このような治療を行っても、乳がんの進行度に応じて、5年生存率は低下してしまう。特に、上記のい

ずれの受容体も発現しないトリプルネガティブタイプと呼ばれる乳がんの場合は、タキサン等の抗がん剤を投与しても効果が十分ではないことも多い（非特許文献1）。また、FGFRの阻害剤が、乳がんの治療に有効であることも報告されている（非特許文献2）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許出願公開第2014-235614号明細書

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Foulkes et al., "Triple-Negative Breast Cancer", The New England Journal of Medicine., 363, 1938-1948, 2000.

非特許文献2：Koziczak et al., "Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through downregulation of D-type cyclins", Oncogene., 23, 3501-3508, 2004.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、新しい乳がんの治療剤を提供することである。

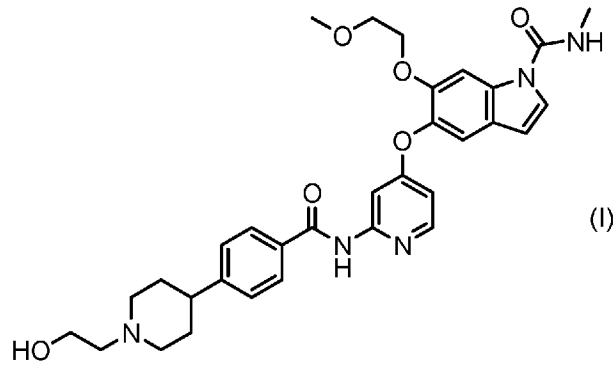
課題を解決するための手段

[0008] このような状況に鑑み、本発明者らは鋭意検討を進めた結果、上記式（1）で表される化合物が乳がんに対して、高い治療効果を示すことを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は以下の〔1〕～〔9〕を提供する。

〔1〕 式（1）で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を含む乳がん治療剤。

[化2]



[2] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の乳がん治療のための使用。

[3] 乳がん治療のための式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩。

[4] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与する乳がんの治療方法。

[5] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を含む乳がん治療用組成物。

[6] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩および賦形剤を含む乳がん治療用組成物。

[7] 乳がんが局所進行乳がん、転移乳がんまたは再発乳がんである上記治療剤、使用、化合物、方法または組成物。

[8] 乳がんがFGFRを発現しているものである上記治療剤、使用、化合物、方法または組成物。

[9] FGFRがFGFR1、FGFR2またはFGFR3である上記治療剤、使用、化合物、方法または組成物。

発明の効果

[0010] 式(1)で表される化合物は、乳がんに対して腫瘍体積の縮小効果を奏する可能性がある。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]薬物投与開始後の腫瘍の体積の推移を示したグラフである。

[図2]薬物投与開始後の体重の推移を示したグラフである。

発明を実施するための形態

- [0012] 本発明に係る式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩は、特許文献1に記載された方法により製造することができる。
- [0013] 本明細書において、薬理的に許容される塩とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、または酸性アミノ酸との塩などを挙げることができる。
- [0014] 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げることができる。
- [0015] 有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を挙げることができる。
- [0016] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩を挙げることができる。
- [0017] 好ましい薬理的に許容される塩は、コハク酸塩またはマレイン酸塩であり、より好ましい塩はコハク酸塩である。特に1.5コハク酸塩が好ましい。
- [0018] 本発明の乳がん治療剤は、錠剤、顆粒剤、細粒剤、粉剤、カプセル剤等の固形製剤または液剤、ゼリー剤、シロップ剤等の形態で、経口投与することができる。また、本発明の腫瘍治療剤は注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤等の形態で、非経口的に投与してもよい。
- [0019] 本発明の乳がん治療剤は、第十六改正日本薬局方に記載された方法で製剤化することができる。
- [0020] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の種類等に応じて、適宜選択することができる。通常、成人(体重60kg)に対して経口投与する場合、1日あたり100 μ g~10g、好ましくは500 μ g~10g、さらに好ましくは1mg~5gで

ある。これを1日1～3回に分けて投与することができる。

[0021] 本明細書において乳がんとは、乳腺（乳管、小葉）に発生した良性または悪性の腫瘍を意味する。この中には局所進行乳がん、転移乳がんまたは再発乳がんも含まれる。

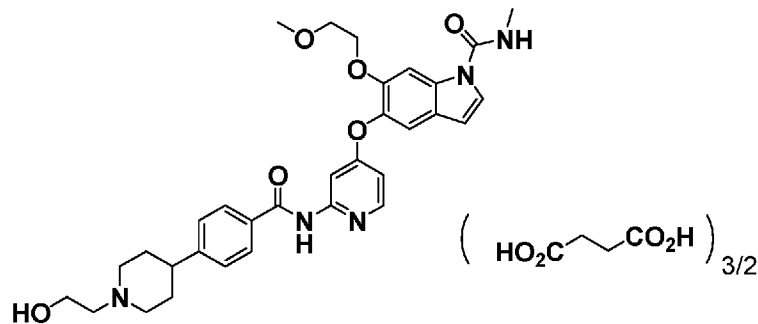
実施例

[0022] 以下に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。

[0023] 製造例 1

5-((2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキサミド 1.5コハク酸塩（以下、化合物Aと表記する場合がある）の製造

[化3]



5-((2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキサミド 2.93gをナスフラスコに量り取り、60mLのエタノールを加え、攪拌しながらオイルバスで70℃に加熱し、溶解させた。コハク酸（1.23g）を加え、オイルバスを切り、徐冷した。室温で約2時間攪拌した後、さらに5℃で1時間攪拌した。固体をろ取して、標記化合物を得た（3.70g）。

¹H-NMR Spectrum (600MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.96-2.10 (4H, m), 2.52 (6H, s), 2.93 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.22 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.61 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=5

.4 Hz), 4.14 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.8, 2.3 Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.8 Hz).

¹³C-NMR Spectrum (100MHz, solid state) δ (ppm): 27.1, 28.3, 29.7, 34.8, 38.0, 41.3, 54.0, 57.3, 59.7, 60.9, 72.1, 72.5, 103.3, 104.2, 108.5, 116.9, 126.9, 128.6, 134.5, 136.7, 140.7, 149.4, 151.3, 155.1, 169.5, 170.1, 175.6, 179.9, 183.7.

[0024] 実施例1 ヒト乳がん細胞株 (MFM223) に対する化合物Aによる増殖抑制作用

各群4例のヌードマウス (BALB/cAJcl-nu/nu、雌、日本クレア株式会社) を使用して、化合物Aを投与した場合の抗腫瘍効果を評価した。

ヒト由来乳癌細胞株MFM223 (ECACC) について、予め馴化処理を行った。MFM223細胞を、HBSS (和光純薬工業株式会社) に、 2×10^8 個/mLの濃度となるように懸濁した。当該懸濁液に、同容量のマトリゲルTMマトリックス (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) を添加し、十分に混和した。その混和液をヌードマウス (CAN. Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j、雌、日本チャールズリバー株式会社) の右脇腹皮下部に、0.1mLずつ移植した。飼育中は終濃度 $2.5 \mu\text{g/mL}$ に調製した β -エストラジオール (和光純薬工業株式会社) を飲水投与させた。移植後46日に、形成した腫瘍を摘出し、細かく裁断し、終濃度 380 unit/mL Type I collagenase (SIGMA) および終濃度 160 Kunit/mL Deoxyribonuclease I (SIGMA) を含むHBSSを加え、 37°C にて攪拌した。 $100 \mu\text{m}$ セルストレイナー (Falcon (登録商標)) を通した後、遠心し細胞を回収し、10%ウシ血清を含んだEMEM培地 (和光純薬工業株式会社) にて培養した。

[0025] 上記処理により得られた細胞を、10%ウシ血清を含んだEMEM培地（和光純薬工業株式会社）に、 1.4×10^8 個/mLの濃度となるように懸濁した。当該懸濁液に、同容量のマトリゲル™マトリックス（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）を添加し、十分に混和した。その混和液を各マウスの右脇腹皮下部に、0.1 mLずつ移植し、抗腫瘍効果評価に供与した。

移植から20日後に、腫瘍の長径および短径を電子デジタルノギス（デジマチック™キャリパ、株式会社ミットヨ）で測定した。各群の腫瘍体積の平均値がほぼ等しくなるように、マウスの群分けを行った。なお、腫瘍の体積は、以下の式に従って算出した。

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

[0026] 製造例1で得た化合物Aを0.625 mg/mLまたは2.5 mg/mLの濃度となるように、精製水に溶解した。

各群のマウスに、12.5 mg/kgまたは50 mg/kg、20 mL/kgの投与容量で1日1回、12日間、経口投与した。なお、対照群には、20 mL/kgの精製水を投与した。

[0027] 投与開始後3、7、および12日目に、各マウスの腫瘍体積を測定した。その結果を表1および図1に示した。また、体重の推移を表2および図2に示した。

[0028] [表1]

腫瘍体積の推移 (mm³)

	0日	3日	7日	12日
対照群	156.6	159.7	175.5	208.4
化合物A 12.5mg/kg	151.6	139.0	143.8	148.2
化合物A 50mg/kg	151.6	112.8	99.3	87.2

[0029] [表2]

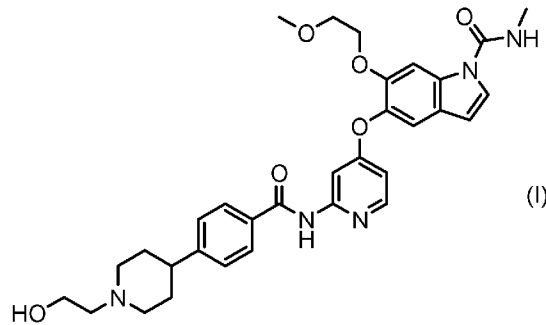
体重の推移 (g)

	0日	3日	7日	12日
対照群	21.6	20.7	21.0	20.3
化合物A 12.5mg/kg	21.1	21.4	22.6	23.2
化合物A 50mg/kg	21.5	22.8	23.8	24.0

請求の範囲

[請求項1] 5 - ((2 - (4 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドまたはその薬理的に許容される塩を含む、乳がん治療剤。

[化1]



[請求項2] 塩が 1 . 5 コハク酸塩である、請求項 1 に記載の治療剤。

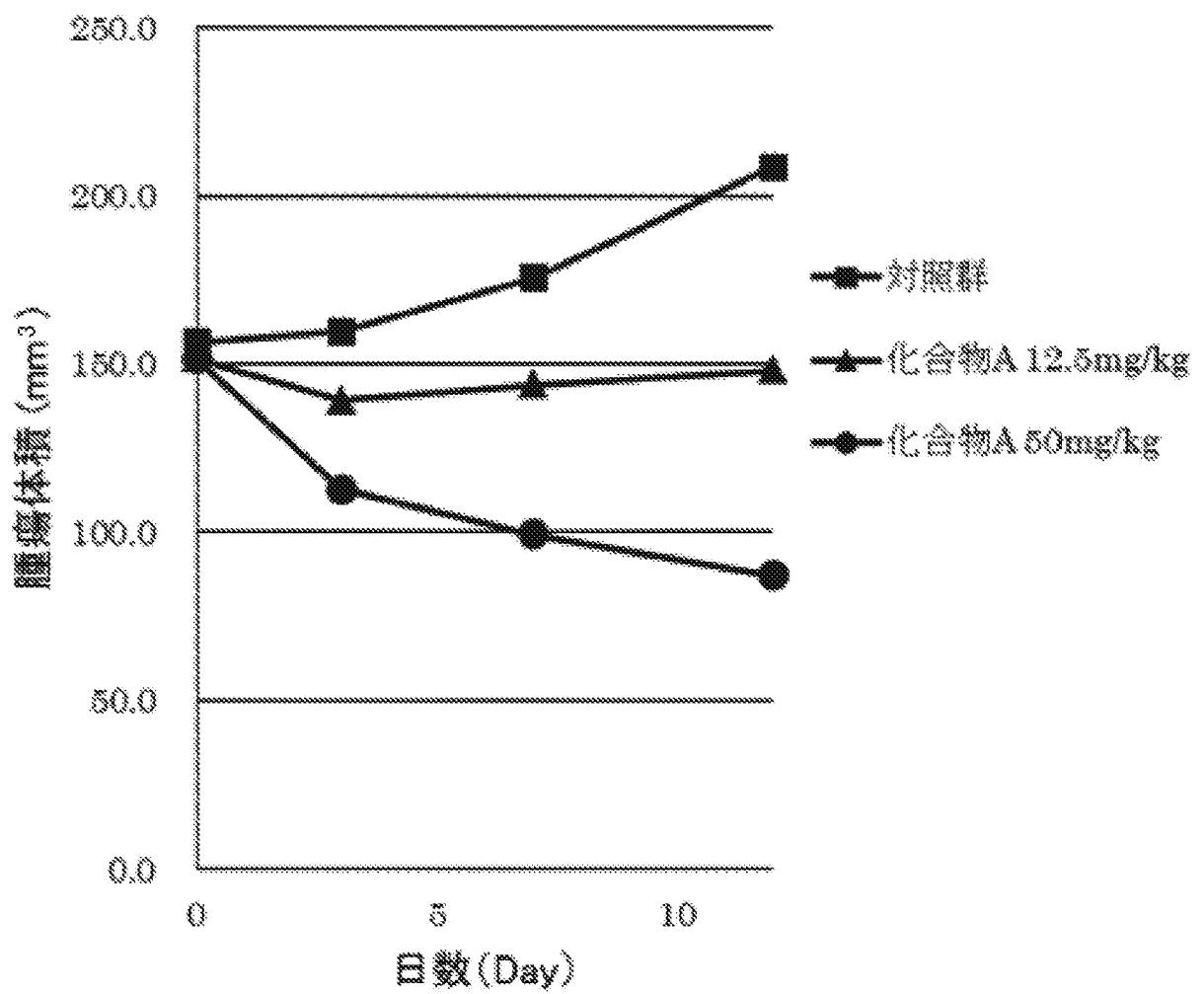
[請求項3] 5 - ((2 - (4 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドまたはその薬理的に許容される塩を含む、乳がん治療用医薬組成物。

[請求項4] 塩が 1 . 5 コハク酸塩である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

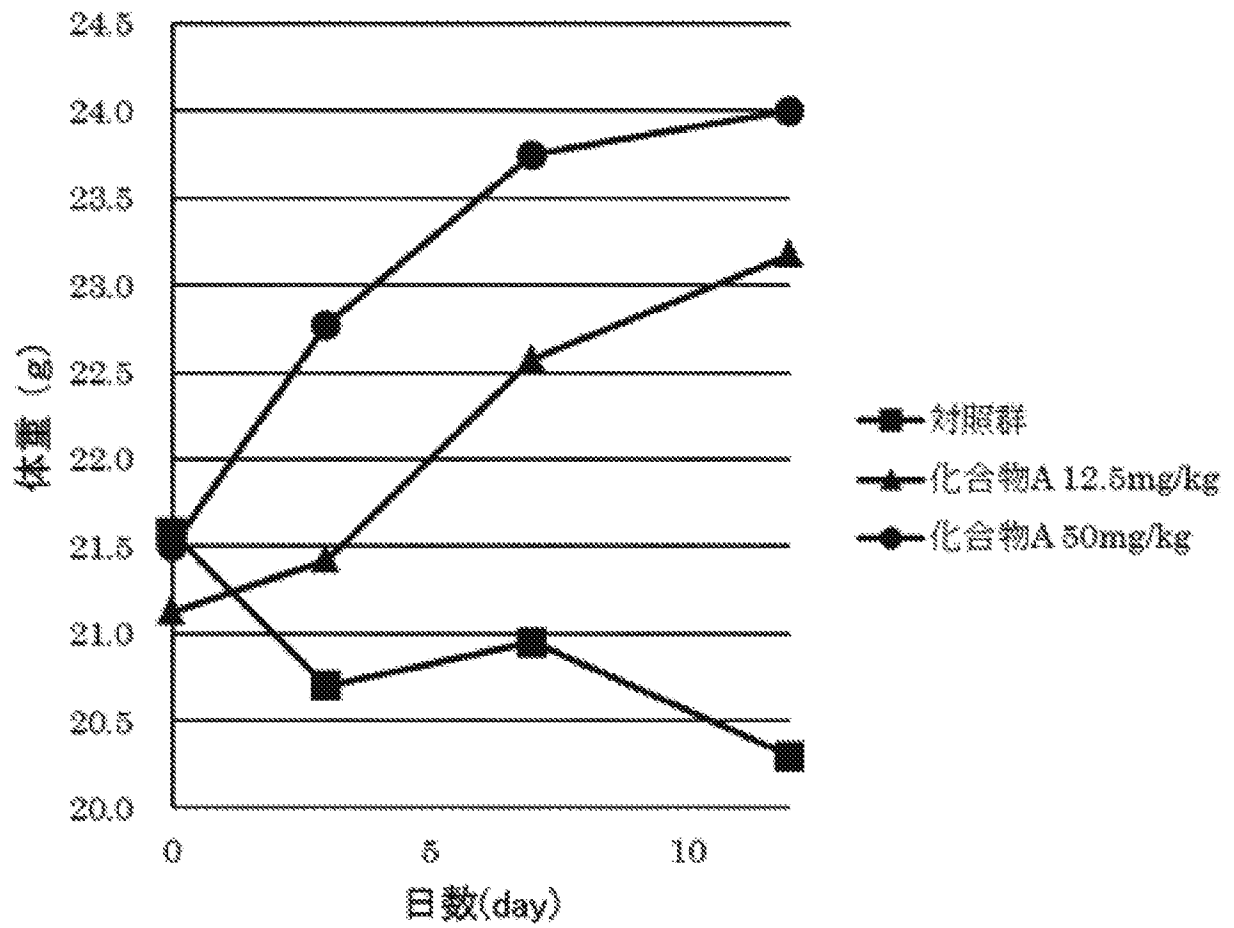
[請求項5] 乳がんが局所進行乳がん、転移乳がんまたは再発乳がんである、請求項 1 または 2 に記載の治療剤。

[請求項6] 乳がんが局所進行乳がん、転移乳がんまたは再発乳がんである、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/087349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4545(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/4545, A61P15/00, A61P35/00

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/WPIDS/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 2014-237707 A (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 18 December 2014 (18.12.2014), paragraphs [0057], [0223], [0350] to [0406]; example 22 & US 2014/0235614 A1 paragraphs [0100], [0523], [0693] to [0774]; example 22 & WO 2014/129477 A1 & EP 2960238 A1 & TW 201439085 A & AU 2014219811 A1 & CA 2901585 A1 & IL 240623 A & CN 105073730 A & KR 10-2015-0118151 A & PE 15092015 A1 & AR 94812 A1 & MX 2015010698 A & HK 1215949 A1	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 31 January 2017 (31.01.17)	Date of mailing of the international search report 07 February 2017 (07.02.17)
---	---

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/JP2016/087349

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANDRE, F. et al., Targeting FGFR with Dovitinib (TKI258): Preclinical and Clinical Data in Breast Cancer, Clin. Cancer Res., 2013.07.01, Vol. 19, No. 13, pp. 3693-3702, Abstract, Figures 1, 3, Table 2	1-6
Y	KOZICZAK, M. et al., Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through downregulation of D-type cyclins, Oncogene, 2004, Vol. 23, pp. 3501-3508, Abstract, Figure 2	1-6
Y A	DEY, J. H. et al., Targeting Fibroblast Growth Factor Receptors Blocks PI3K/AKT Signaling, Induces Apoptosis, and Impairs Mammary Tumor Outgrowth and Metastasis, Cancer Res., 2010.05.15, Vol. 70, No. 10, pp. 4151-4162, Abstract, Figures 5, 6	5-6 1-4
Y A	TURNER, N. et al., FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer, Cancer Res., 2010.03.01, Vol. 70, No. 5, pp. 2085-2094, Abstract, Figure 4	5-6 1-4
Y A	BERRADA, N. et al., Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization?, Annals of Oncology, 2010, Vol. 21, Supplement 7, pp. vii30-vii35, Abstract, Table 1	5-6 1-4
P,X	MIYANO, S. W. et al., E7090, a Novel Selective Inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptors, Displays Potent Antitumor Activity and Prolongs Survival in Preclinical Models, Mol. Cancer Ther., 2016.11, Vol. 15, No. 11, pp. 2630-2639	1-6
P,Y	JP 5925978 B1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 25 May 2016 (25.05.2016), entire text & WO 2016/027781 A1 entire text	1-6

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/4545(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i</p>											
<p>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. A61K31/4545, A61P15/00, A61P35/00</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>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017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	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2017年										
日本国実用新案登録公報	1996-2017年										
日本国登録実用新案公報	1994-2017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) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/WPIDS/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 2014-237707 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2014.12.18, 段落[0057], [0223], [0350]-[0406], 実施例 22 & US 2014/0235614 A1, [0100], [0523], [0693]-[0774], Example 22 & WO 2014/129477 A1 & EP 2960238 A1 & TW 201439085 A & AU 2014219811 A1 & CA 2901585 A1 & IL 240623 A & CN 105073730 A & KR 10-2015-0118151 A & PE 15092015 A1 & AR 94812 A1 & MX 2015010698 A & HK 1215949 A1</td> <td>1-6</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 2014-237707 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2014.12.18, 段落[0057], [0223], [0350]-[0406], 実施例 22 & US 2014/0235614 A1, [0100], [0523], [0693]-[0774], Example 22 & WO 2014/129477 A1 & EP 2960238 A1 & TW 201439085 A & AU 2014219811 A1 & CA 2901585 A1 & IL 240623 A & CN 105073730 A & KR 10-2015-0118151 A & PE 15092015 A1 & AR 94812 A1 & MX 2015010698 A & HK 1215949 A1	1-6		
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 2014-237707 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2014.12.18, 段落[0057], [0223], [0350]-[0406], 実施例 22 & US 2014/0235614 A1, [0100], [0523], [0693]-[0774], Example 22 & WO 2014/129477 A1 & EP 2960238 A1 & TW 201439085 A & AU 2014219811 A1 & CA 2901585 A1 & IL 240623 A & CN 105073730 A & KR 10-2015-0118151 A & PE 15092015 A1 & AR 94812 A1 & MX 2015010698 A & HK 1215949 A1	1-6									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><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 「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</p>		<p>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</p>									
<p>国際調査を完了した日 31.01.2017</p>		<p>国際調査報告の発送日 07.02.2017</p>									
<p>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</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 吉田 佳代子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452</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	ANDRE, F. et al., Targeting FGFR with Dovitinib (TKI258): Preclinical and Clinical Data in Breast Cancer, Clin. Cancer Res., 2013.07.01, Vol. 19, No. 13, pp. 3693-3702, Abstract, Figures 1, 3, Table 2	1-6
Y	KOZICZAK, M. et al., Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through downregulation of D-type cyclins, Oncogene, 2004, Vol. 23, pp. 3501-3508, Abstract, Figure 2	1-6
Y A	DEY, J. H. et al., Targeting Fibroblast Growth Factor Receptors Blocks PI3K/AKT Signaling, Induces Apoptosis, and Impairs Mammary Tumor Outgrowth and Metastasis, Cancer Res., 2010.05.15, Vol. 70, No. 10, pp. 4151-4162, Abstract, Figures 5, 6	5-6 1-4
Y A	TURNER, N. et al., FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer, Cancer Res., 2010.03.01, Vol. 70, No. 5, pp. 2085-2094, Abstract, Figure 4	5-6 1-4
Y A	BERRADA, N. et al., Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization?, Annals of Oncology, 2010, Vol. 21, Supplement 7, pp. vii30-vii35, Abstract, Table 1	5-6 1-4
P, X	MIYANO, S. W. et al., E7090, a Novel Selective Inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptors, Displays Potent Antitumor Activity and Prolongs Survival in Preclinical Models, Mol. Cancer Ther., 2016.11, Vol. 15, No. 11, pp. 2630-2639	1-6
P, Y	JP 5925978 B1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2016.05.25, 全文 & WO 2016/027781 A1, 全文	1-6