

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4779971号
(P4779971)

(45) 発行日 平成23年9月28日 (2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日 (2011.7.15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 38/55 (2006.01)	A 6 1 K 37/64	Z N A
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	

請求項の数 21 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-515402 (P2006-515402)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月24日 (2004.9.24)
 (65) 公表番号 特表2007-506647 (P2007-506647A)
 (43) 公表日 平成19年3月22日 (2007.3.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/014451
 (87) 国際公開番号 W02005/030239
 (87) 国際公開日 平成17年4月7日 (2005.4.7)
 審査請求日 平成19年4月24日 (2007.4.24)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-334340 (P2003-334340)
 (32) 優先日 平成15年9月25日 (2003.9.25)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-344315 (P2003-344315)
 (32) 優先日 平成15年10月2日 (2003.10.2)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀
 (72) 発明者 直江 吉則
 神奈川県横浜市泉区和泉町4034-18
 -103

前置審査

最終頁に続く

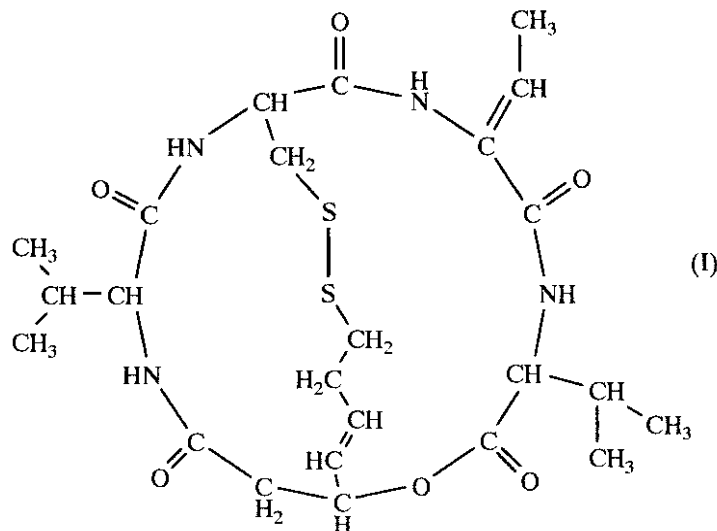
(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とからなる抗腫瘍剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



10

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害

20

剤と、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサシシ、アムサクリン、テニボシド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤とからなる組み合わせを特徴とする併用剤である、哺乳動物用抗腫瘍剤。

【請求項2】

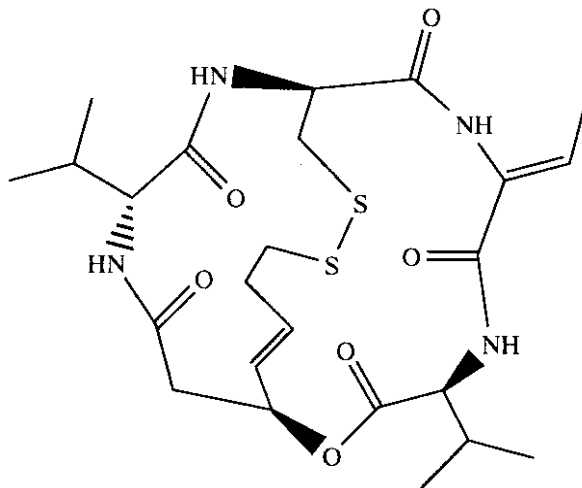
トポイソメラーゼII阻害剤が、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種である、請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式(II)

10

【化2】



(II)

20

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項4】

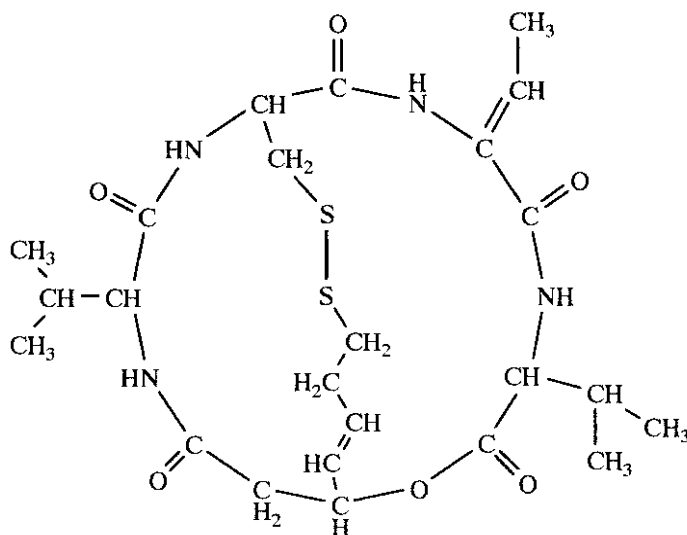
肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対して使用される、請求項1～3のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

30

【請求項5】

有効成分として、式(I)

【化3】



(I)

40

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤からなる、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソル

50

ピシシ、ピラルピシシ、エトボシド、ミトキサントロン、ソブゾキサシ、アムサクリシ、テニボシド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤の哺乳動物における抗腫瘍効果増強剤。

【請求項6】

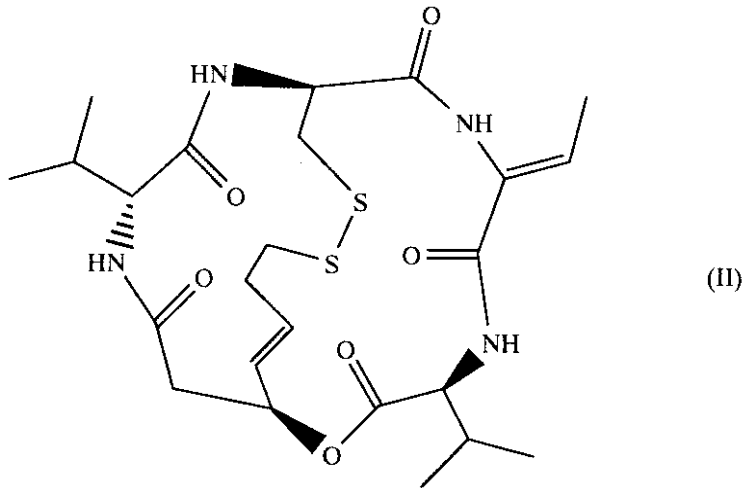
トポイソメラーゼII阻害剤が、アクラルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種である、請求項5記載の増強剤。

【請求項7】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式(II)

【化4】

10



20

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項5記載の増強剤。

【請求項8】

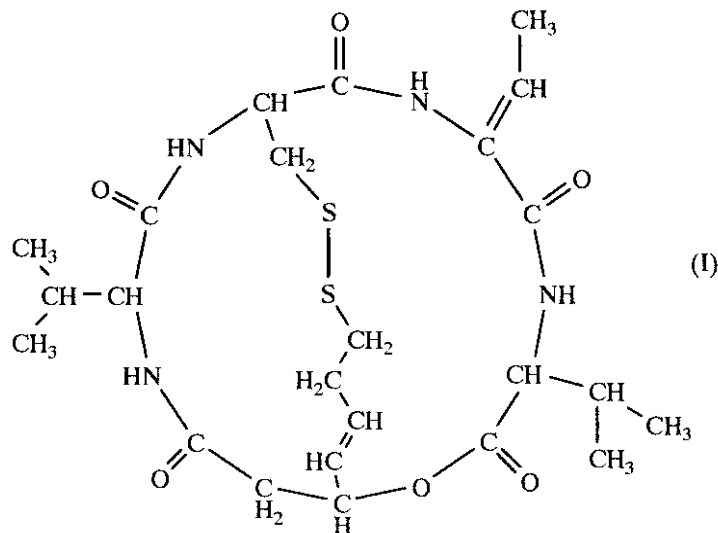
肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対して使用される、請求項5～7のいずれかに記載の増強剤。

【請求項9】

有効成分として、式(I)

【化5】

30



40

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤からなる医薬製剤と、有効成分として、アクラルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、エトボシド、ミトキサントロン、ソ

50

ブゾキサン、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤からなる医薬製剤とからなる併用剤である、請求項1記載の抗腫瘍剤。

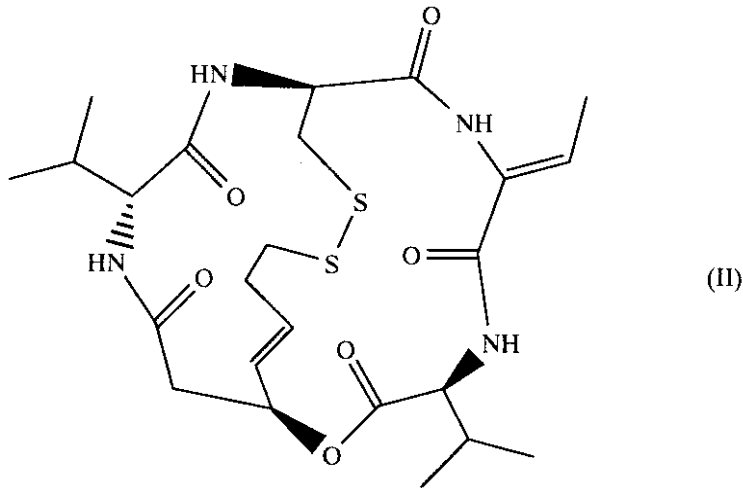
【請求項10】

トポイソメラーゼII阻害剤が、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキシソルピシシ、ピラルピシシ、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種である、請求項9記載の抗腫瘍剤。

【請求項11】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式(II)

【化6】



10

20

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項9記載の抗腫瘍剤。

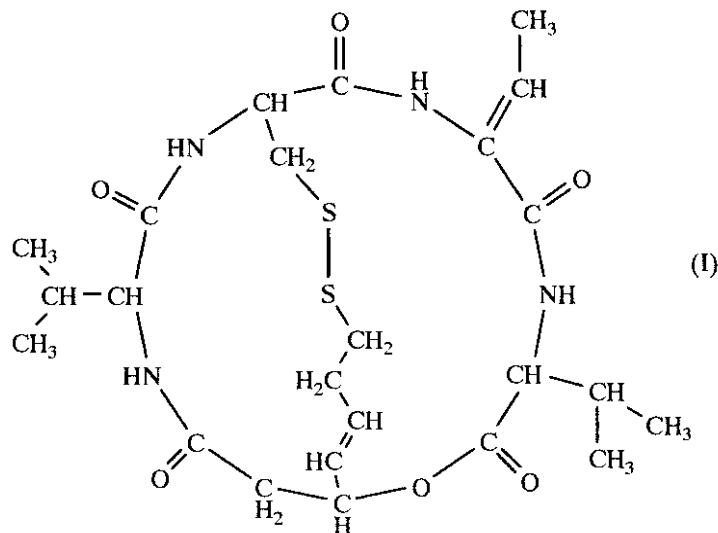
【請求項12】

癌が、肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌である、請求項9～11のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項13】

式(I)

【化7】



30

40

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤と、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキシソルピシシ、ピラルピシシ、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサン、アムサクリン、テニポ

50

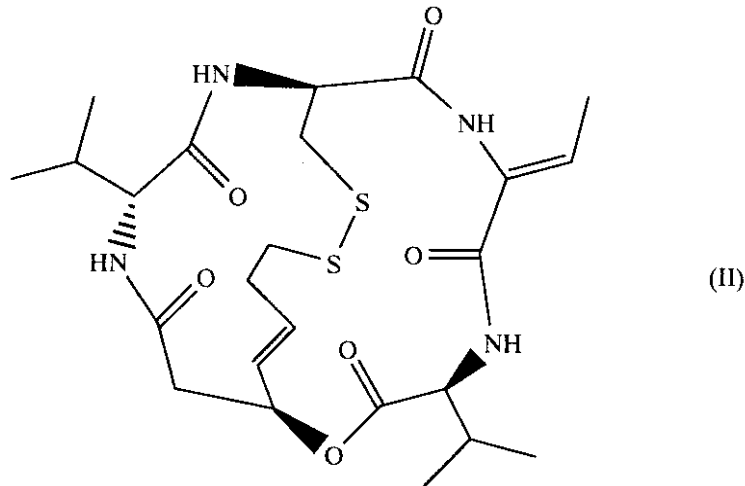
シド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤とからなる組み合わせを特徴とする併用剤である哺乳動物用抗腫瘍剤を製造するための、該式(I)

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の使用。

【請求項14】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式(II)

【化8】



10

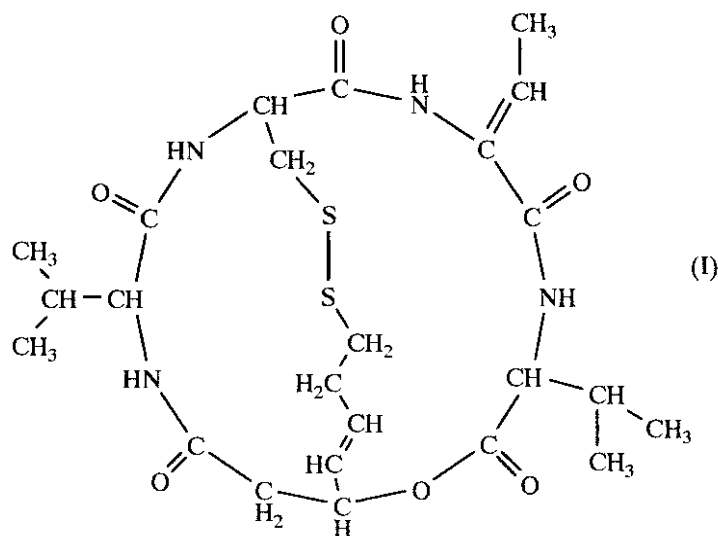
20

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項13記載の使用。

【請求項15】

アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサシシ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤の哺乳動物における抗腫瘍効果増強剤を製造するための、式(I)

【化9】



30

40

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の使用。

【請求項16】

トポイソメラーゼII阻害剤が、アクリルピシシ、イダルピシシ、エピルピシシ、ダウノルピシシ、ドキソルピシシ、ピラルピシシ、およびそれらの医薬として許容される塩から

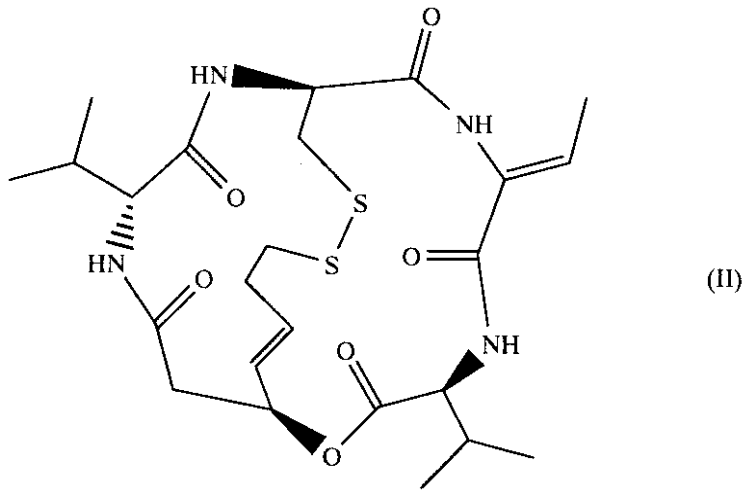
50

選ばれる少なくとも一種である、請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式 (II)

【化 10】



10

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項 15 記載の使用。

20

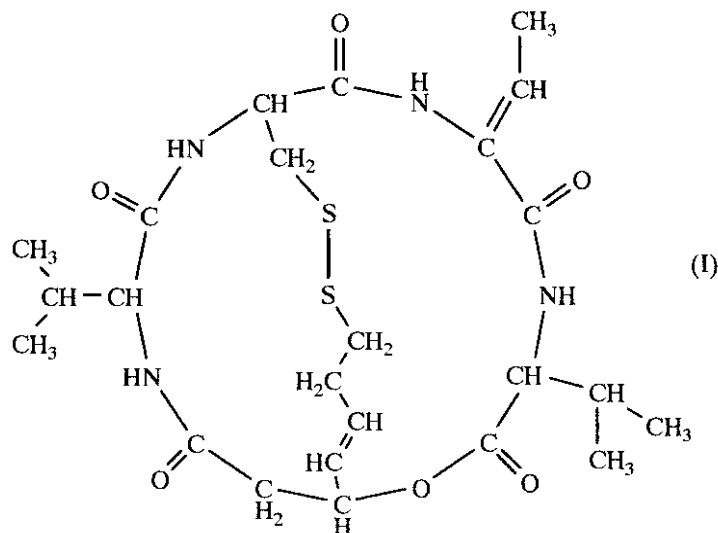
【請求項 18】

肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対する抗腫瘍効果増強剤である、請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の使用。

【請求項 19】

式 (I)

【化 11】



30

40

で表される化合物またはその医薬として許容される塩であるヒストンデアセチラーゼ阻害剤と、アクリルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニボシド、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種のトポイソメラーゼII阻害剤とからなる組合せを有効成分とする、哺乳動物に投与するための癌疾患治療用医薬組成物。

【請求項 20】

トポイソメラーゼII阻害剤が、アクリルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノ

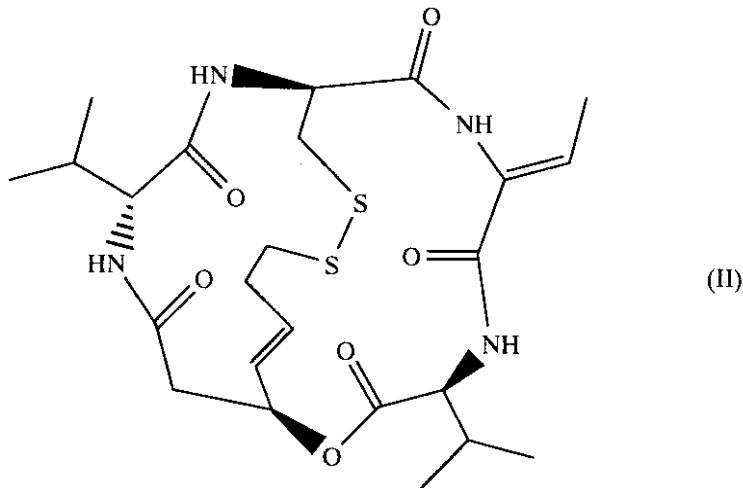
50

ルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩から選ばれる少なくとも一種である、請求項 19 記載の癌疾患治療用医薬組成物。

【請求項 21】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が式 (II)

【化 12】



10

20

で表される化合物またはその医薬として許容される塩である請求項 19 記載の癌疾患治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、トポイソメラーゼII阻害剤とその抗腫瘍効果を顕著に増強させるヒストンデアセチラーゼ阻害剤のような薬剤とを組み合わせる医薬組成物、および該トポイソメラーゼII阻害剤とヒストンデアセチラーゼ阻害剤の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景技術

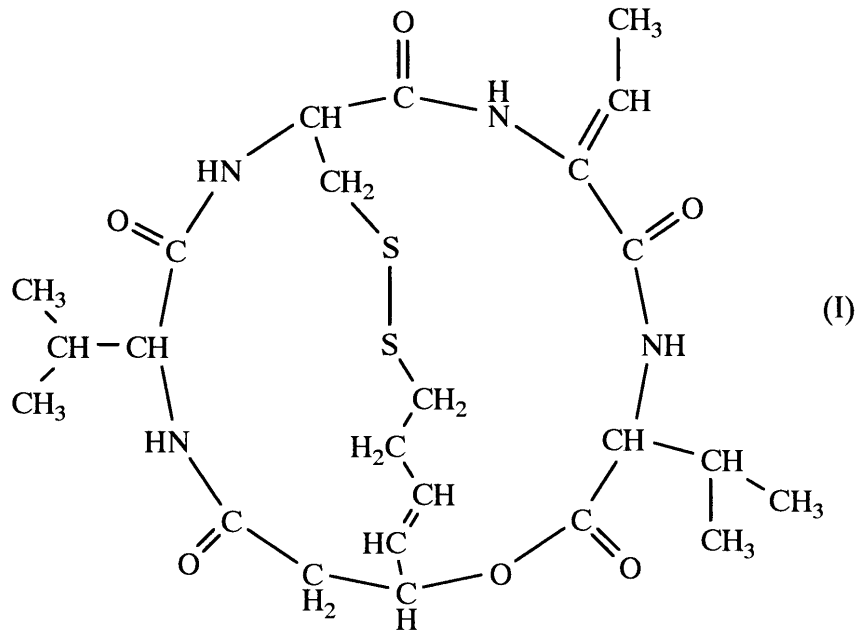
一般に、腫瘍、特に悪性腫瘍の化学療法においては抗腫瘍剤を単独で投与しても所望の抗腫瘍効果が得られることはまれである。その効果を増大させるために臨床の場では作用機序の異なった2剤あるいは3剤以上を組み合わせた多剤併用療法が行われている。この併用療法は、作用機序の異なった抗腫瘍剤を組み合わせることにより、1) 非感受性細胞集団を減少させる、2) 薬剤耐性出現を予防あるいは遅延させる、3) 毒性の異なる薬剤の組み合わせにより毒性を分散させるなど、副作用の軽減や抗腫瘍作用の増強を目的としている。しかしながら作用機序の異なる抗腫瘍剤を漫然と組み合わせる併用療法を行っても必ずしも抗腫瘍作用の増強効果が得られるとは限らず、より高い抗腫瘍作用を示す抗腫瘍剤の組み合わせによる併用効果の研究がなされている。

40

式 (I)

【0003】

【化 1】



10

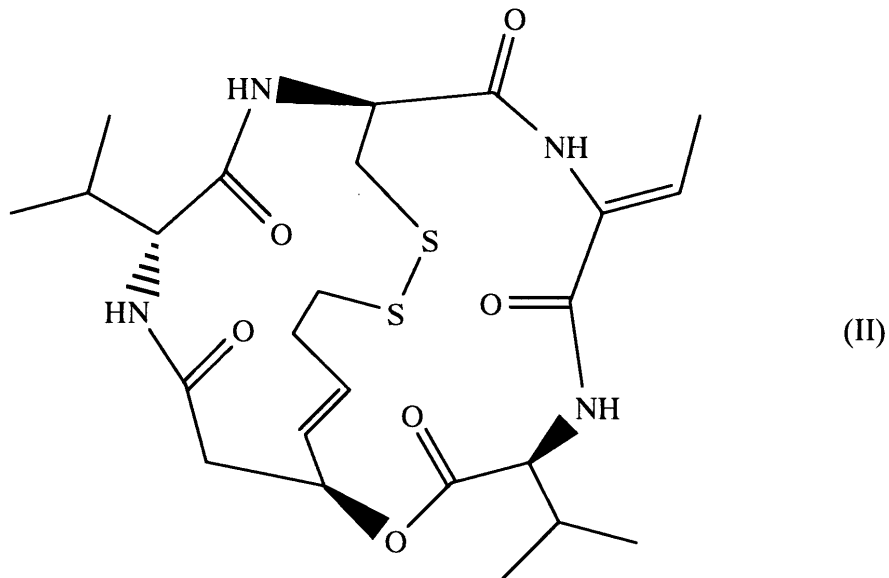
【 0 0 0 4 】

で表される化合物およびその医薬として許容される塩（以下、化合物 A とも称する。配列番号 1）、特に式 (I I)

20

【 0 0 0 5 】

【化 2】



30

40

【 0 0 0 6 】

で表される立体異性体（以下、FK 228 とも称する）およびその医薬として許容される塩は、ヒストンデアセチラーゼを強力かつ選択的に阻害することにより、強力な抗腫瘍活性を有すること、更にまた、当該物質は、処理した細胞にヒストンの高アセチル化を引き起こし、結果として、各種遺伝子の転写調節活性、細胞周期阻害活性およびアポトーシスを誘導することが報告されている（例えば特公平 7 - 6 4 8 7 2 号公報、Experimental Cell Research, 米国(1998), vol. 241, pp. 126-133. 参照）。

【 0 0 0 7 】

50

しかしながら、化合物Aなどのヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤との併用、ならびに併用によって得られる効果についての報告はまだなされていない。

【0008】

ヒストンデアセチラーゼは、活性中心にZnを配位したメタロ脱アセチル化酵素である(M.S. Finninら, Nature, 401, 188-193 (1999))。本酵素は、各種アセチル化ヒストンのDNAに対する親和性を変化させると考えられている。これによってもたらされる直接的な生物現象は、クロマチン構造変化である。クロマチン構造の最小単位は、ヒストン8量体(H2A、H2B、H3及びH4、各2分子、コアヒストン)に、146bpのDNAが1.8回左巻きに巻き付いたヌクレオソームである。コアヒストンは、各ヒストンタンパク質のN末の正電荷がDNAと相互作用することにより、ヌクレオソーム構造を安定化している。ヒストンのアセチル化は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼの関与するアセチル化反応とヒストンデアセチラーゼの関与する脱アセチル化反応の平衡関係により調節されている。ヒストンのアセチル化は、ヒストンタンパク質N末の進化的に良く保存されたリジン残基において起こり、これにより、コアヒストンタンパク質は、N末の電化を失い、DNAとの相互作用が減弱され、ヌクレオソームの構造が不安定になると考えられている。従って、ヒストンの脱アセチル化は、この逆、すなわちヌクレオソーム構造の安定化に向かうと考えられている。しかしながら、アセチル化が、どの程度クロマチン構造を変化させるのか、また、それによって2次的に誘導される転写調節等とどの様に関係しているのかについては、不明な点が多い。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、抗腫瘍剤であるトポイソメラーゼII阻害剤とその抗腫瘍効果を顕著に増強させる薬剤との併用により、副作用が軽減され、優れた抗腫瘍作用を有する抗腫瘍剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の開示

本発明者らは鋭意研究した結果、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、特に化合物AとFK228がトポイソメラーゼII阻害剤の抗腫瘍効果を顕著に増強することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は以下を含む：

【0011】

[1] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤(アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。)とを組み合わせる抗腫瘍剤。

【0012】

[2] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩(アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。)、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記[1]記載の抗腫瘍剤。

【0013】

[3] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物Aであり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩(アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。)である上記[2]記載の抗腫瘍剤。

【0014】

[4] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記[3]記載の抗腫瘍剤。

【0015】

10

20

30

40

50

[5] 肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対して使用される、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 1 6 】

[6] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を有効成分として含有する、トポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の抗腫瘍効果増強剤。

【 0 0 1 7 】

[7] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [6] 記載の増強剤。

10

【 0 0 1 8 】

[8] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [7] 記載の増強剤。

【 0 0 1 9 】

[9] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [8] 記載の増強剤。

20

【 0 0 2 0 】

[1 0] 肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対して使用される、上記 [6] ~ [9] のいずれかに記載の増強剤。

【 0 0 2 1 】

[1 1] 哺乳動物に対して、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の有効量とトポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の有効量を組み合わせて投与することを含む、癌の治療方法。

【 0 0 2 2 】

[1 2] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [1 1] 記載の方法。

30

【 0 0 2 3 】

[1 3] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [1 2] 記載の方法。

【 0 0 2 4 】

[1 4] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [1 3] 記載の方法。

40

【 0 0 2 5 】

[1 5] 癌が、肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌である、上記 [1 1] ~ [1 4] のいずれかに記載の方法。

【 0 0 2 6 】

[1 6] 哺乳動物に対して、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、トポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の抗腫瘍効果増強方法。

【 0 0 2 7 】

50

[17] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [16] 記載の方法。

【 0028 】

[18] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [17] 記載の方法。

【 0029 】

[19] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [18] 記載の方法。

10

【 0030 】

[20] 肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対する抗腫瘍効果を増強する、上記 [16] ~ [19] のいずれかに記載の方法。

【 0031 】

[21] 抗腫瘍剤を製造するためのヒストンデアセチラーゼ阻害剤およびトポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の使用。

20

【 0032 】

[22] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [21] 記載の使用。

【 0033 】

[23] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [22] 記載の使用。

【 0034 】

[24] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [23] 記載の使用。

30

【 0035 】

[25] 肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対する抗腫瘍剤である、上記 [21] ~ [24] のいずれかに記載の使用。

【 0036 】

[26] トポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の抗腫瘍効果増強剤を製造するためのヒストンデアセチラーゼ阻害剤の使用。

40

【 0037 】

[27] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [26] 記載の使用。

【 0038 】

[28] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [27] 記載の使用。

50

【 0 0 3 9 】

[2 9] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [2 8] 記載の使用。

【 0 0 4 0 】

[3 0] 肺癌、悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫、膀胱癌、白血病、腎臓癌または前立腺癌に対する抗腫瘍効果増強剤である、上記 [2 6] ~ [2 9] のいずれかに記載の使用。

【 0 0 4 1 】

[3 1] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）とを有効成分として含有する医薬組成物。

10

【 0 0 4 2 】

[3 2] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [3 1] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 3 】

[3 3] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [3 2] 記載の医薬組成物。

20

【 0 0 4 4 】

[3 4] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [3 3] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 5 】

[3 5] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）とを組み合わせる併用剤、および該併用剤を抗腫瘍剤の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した該併用剤に関する記載物を含む、商業パッケージ。

30

【 0 0 4 6 】

[3 6] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [3 5] 記載の商業パッケージ。

【 0 0 4 7 】

[3 7] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [3 6] 記載の商業パッケージ。

40

【 0 0 4 8 】

[3 8] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [3 7] 記載の商業パッケージ。

【 0 0 4 9 】

[3 9] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有する製剤、および該製剤をトポイソメラーゼII阻害剤（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）の抗腫瘍効果増強の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した該製剤に関する記載物を含む、商業パッケージ。

50

【 0 0 5 0 】

[4 0] トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサン、アムサクリン、テニポシド、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [3 9] 記載の商業パッケージ。

【 0 0 5 1 】

[4 1] ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が化合物 A であり、トポイソメラーゼII阻害剤がアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩（アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。）である上記 [4 0] 記載の商業パッケージ。

【 0 0 5 2 】

[4 2] アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩が、アクラルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、およびそれらの医薬として許容される塩の少なくとも一種である、上記 [4 1] 記載の商業パッケージ。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 5 3 】

発明の詳細な説明

本発明で使用される「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」（すなわちHDA C阻害剤）とは、ヒストンデアセチラーゼの活性部位に基質と競合して結合する化合物、またはヒストンデアセチラーゼの活性部位とは別の部位に結合してヒストンデアセチラーゼの酵素活性を変える作用を有する化合物、および/またはヒストンデアセチラーゼの酵素活性を減少させるか、さもなければ酵素活性を阻害する化合物である。具体的には、上述の化合物 A、F K 2 2 8 またはその塩やその誘導体（例えば、化合物 A をアセチル化したものや W O 0 2 / 0 6 3 0 7 に記載された S - S 結合を還元したチオール体、およびそのプロドラッグ）が挙げられる。F K 2 2 8 のアナログが、米国特許6,403,555号に記載されている。さらにトリコスタチン A (Trichostatin A)、酪酸ナトリウム、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (suberoylanilide hydroxamic acid) (S A H A)、M S - 2 7 5、ヒドロキサム酸含有環状ペプチド (Cyclic hydroxamic-acid-containing peptide)、アピシジン (Apicidin)、トラポキシシン (Trapoxin) 等もヒストンデアセチラーゼ阻害活性が報告されている化合物である。該阻害剤は、単独でまたは 1 以上の追加のヒストンデアセチラーゼ阻害剤と組み合わせて投与または使用することができる。

【 0 0 5 4 】

「化合物 A (Compound A)」（本明細書中、化合物 A (compound A) と相互に使用される）は、不斉炭素原子および二重結合に基づく光学活性体、幾何異性体、ラセミ混合物等の立体異性体（例えば F K 2 2 8）を含む。

【 0 0 5 5 】

さらに、化合物 A、F K 2 2 8 またはそれらの医薬として許容される塩などの本明細書中に記載の化合物の結晶多形、溶媒和化合物（例えば包接化合物（例えば水和物等））および無水物もこの発明の範囲に含まれる。

【 0 0 5 6 】

以下、本明細書中、特に断りのない限り、単に化合物 A という場合には、立体異性を問わないあらゆるメンバーの化合物群を含み、F K 2 2 8 またはその医薬として許容される塩を含む。

【 0 0 5 7 】

化合物 A またはその塩は、公知の物質であり、入手可能である。例えば、化合物 A の立体異性体の一つである F K 2 2 8 は、それを生産しうるクロモバクテリウム属に属する菌株を好気性条件下に培養、当該培養ブロスから当該物質を回収することによって得ることができる。F K 2 2 8 を生産しうるクロモバクテリウム属に属する菌株としては、例えばクロモバクテリウム・ピオラセウム W B 9 6 8 (F E R M B P - 1 9 6 8) が挙げられる。F K 2 2 8 はより具体的には特公平 7 - 6 4 8 7 2 号 (対応米国特許 4 9 7 7 1 3 8

10

20

30

40

50

号（参照により、本明細書中に包含される））公報に記載したとおりにして当該生産菌から得ることができる。FK228は、より容易に入手できるという点で、FK228を産生しうるクロモバクテリウム属に属する菌株からの回収が好ましい。さらなる精製工程が不要あるいは少なくすむという点で、合成あるいは半合成のFK228もまた有利である。同様にFK228以外の化合物Aについても、従来公知の方法により半合成、全合成することができる。より具体的にはKhan W.Li,らによって報告されている方法（J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, 7237-7238 (1996)）に準じて製造することができる。

【0058】

化合物Aまたは他のHDAC阻害剤における医薬として許容される塩の形態としては、無機塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩）、有機塩基との塩（例えばトリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩）、無機酸付加塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、塩基性あるいは酸性アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩等の、塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

【0059】

本発明で使用されるトポイソメラーゼII阻害剤とは、トポイソメラーゼIIの活性部位に基質と競合して結合する化合物、またはトポイソメラーゼIIの活性部位とは別の部位に結合してトポイソメラーゼIIの酵素活性を変える作用を有する化合物、および/またはトポイソメラーゼIIの酵素活性を減少させるか、さもなければ酵素活性を阻害する化合物である。具体的には、アンスラサイクリン系抗癌剤、エトポシド（etoposide）、ミトキサントロン（mitoxantrone）、ソブゾキサソ（sobuzoxane）、アムサクリン（amsacrine）、テニポシド（teniposide）等またはそれらの医薬として許容される塩、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0060】

本発明でトポイソメラーゼII阻害剤として使用されるアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩は、特に限定されない。通常、アムルピシン（amrubicin）およびその医薬として許容される塩は本発明の範囲には含まれず、その具体的態様は、本願の基礎を成す日本で出願された特願2003-334340と同日に日本で出願され、同時係属の特願2003-334344に開示され、請求されている。この同時係属出願は、参照により、その全体が本明細書に包含される。例えば、アクラルピシン（aclarubicin）、イダルピシン（idarubicin）、エピルピシン（epirubicin）、ダウノルピシン（daunorubicin）、ドキシソルピシン（doxorubicin）（アドリアマイシン（adriamycin））、ピラルピシン（pirarubicin）等およびそれらの医薬として許容される塩が挙げられ、好ましくはドキシソルピシン、ダウノルピシンおよびそれらの医薬として許容される塩が挙げられる。アンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩は、一種でもよく、また二種以上を混合したものでよい。

【0061】

本明細書中、特に断りのない限り、単にアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩と言う場合にはアムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除いたものを意味する。

【0062】

アンスラサイクリン系抗癌剤、エトポシド、ミトキサントロン、ソブゾキサソ、アムサクリン、テニポシド等の医薬として許容される塩としては、無機塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩）、有機塩基との塩（例えばトリエチルアミン塩、ジイソブ

ロピルエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩)、無機酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩(例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等)、塩基性あるいは酸性アミノ酸(例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との塩等の、塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

【0063】

本発明において、化合物A等のヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、アンストラサイクリン系抗癌剤、その医薬として許容される塩等のトポイソメラーゼII阻害剤の抗腫瘍作用を顕著に増強させる。したがって、本発明の抗腫瘍剤および抗腫瘍効果増強剤は、血液癌及び固型癌等を含む癌疾患、より具体的には、肺癌、悪性リンパ腫(例えば、細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病等)、消化器癌(例えば、胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、卵巣癌、軟骨肉腫(例えば、骨肉腫等)、膀胱癌、白血病(例えば、慢性骨髄性白血病の急性転化のような急性白血病等)、腎臓癌および前立腺癌等の治療薬として有用である。

10

【0064】

本発明の抗腫瘍剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを組み合わせるもの(即ち、併用剤)であり、投与時にヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを組み合わせることができるものであればよい。従って、本発明の抗腫瘍剤は、投与時にヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを組み合わせることができるものであれば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤であっても、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを別々に製剤化して得られる少なくとも二種以上の製剤を組み合わせるものであってもよい。

20

【0065】

投与形態は、特に限定されず、例えば、(1)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを含有する組成物、即ち、単一の製剤としての投与、(2)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差を

おいての投与(例えばヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)、(4)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差を

おいての投与(例えばヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

30

【0066】

なお、時間差を

おいての投与の場合、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤がトポイソメラーゼII阻害剤の抗腫瘍効果を増強するに足る時間、両者が体内で共存していることが好ましい。そのようなものとして、第1の阻害剤が患者から消失する前に第2の阻害剤を投与することが好ましい。

40

【0067】

本発明の増強剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有してなるものであり、投与時にヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤とを組み合わせることができるものであればよい。従って、本発明の増強剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有するものであれば、トポイソメラーゼII阻害剤を単一の製剤中に含有するものであってもよい。トポイソメラーゼII阻害剤を含有しないものであっても併用剤としてトポイソメラーゼII阻害剤を別途投与すればよい。

50

【0068】

投与形態は、特に限定されず、例えば、(1)トポイソメラーゼII阻害剤とヒストンデアセチラーゼ阻害剤とを単一の製剤中に含有する本発明の増強剤の投与、(2)本発明の増強剤とトポイソメラーゼII阻害剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明の増強剤とトポイソメラーゼII阻害剤の同一投与経路での時間差をおいての投与(例えばトポイソメラーゼII阻害剤、本発明の増強剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)、(4)本発明の増強剤とトポイソメラーゼII阻害剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明の増強剤とトポイソメラーゼII阻害剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えばトポイソメラーゼII阻害剤、本発明の増強剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

10

【0069】

なお、時間差をおいての投与の場合、上記抗腫瘍剤と同様に両者が体内で共存していることが必要である。

【0070】

本発明において、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤との組合せの割合は、両者が単一製剤とされる場合、別個の製剤とされる場合のいずれにおいても、重量比率として、通常1:100~100:1の範囲であり、1:10~10:1の範囲が好ましい。

【0071】

更に、本発明の抗腫瘍効果を増強させるために、ATRA(all-trans-retinoic acid)や他の抗腫瘍剤とともに投与(例えば単一の製剤として投与、別々の製剤として同時または前後別々に投与)することも可能である。また、本発明には、投与される抗腫瘍剤の1以上の副作用を治療または予防する活性物質を追加で投与することも含まれる。

20

【0072】

本発明の抗腫瘍剤は、医薬製剤の形態、例えば、有効成分としてヒストンデアセチラーゼ阻害剤、および/またはトポイソメラーゼII阻害剤を含有し、経直腸、経鼻、経肺、経膈、外用(局所)、経口または非経口(皮下、植込み、静脈内および筋肉内を含む)投与に適した固体、半固体または液体の製剤(錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、注射液など)の形態で使用できる。

30

【0073】

本発明の抗腫瘍効果増強剤は、医薬製剤の形態、例えば、有効成分としてヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有し、経直腸、経鼻、経肺、経膈、外用(局所)、経口または非経口(皮下、植込み、静脈内および筋肉内を含む)投与に適した固体、半固体または液体の製剤(錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、注射液など)の形態で使用できる。

【0074】

本発明の抗腫瘍剤および抗腫瘍効果増強剤は、製薬目的で慣用されている種々の有機または無機担体、例えば賦形剤(例えばスクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなど)、縮合剤(例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、デンプンなど)、崩壊剤(例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、エアロシル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、矯味剤(例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末など)、保存剤(例えば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、安定化剤(クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など)、懸濁剤(例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど)、分散剤(例えばヒ

40

50

ドロキシプロピルメチルセルロースなど)、希釈剤(例えば水など)、基材ワックス(例えばカカオバター、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど)を用いる常法によっても製造することができる。

【0075】

本発明の抗腫瘍剤および抗腫瘍効果増強剤は、ヒトを含む哺乳動物に上記慣用の医薬製剤の形で、特に限定なく投与することができる。その中でも静脈内、筋肉内または経口投与するのが好ましい。

【0076】

本発明における投与量は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはトポイソメラーゼII阻害剤を単独で投与した場合より低用量に設定することができる。

10

【0077】

例えば、投与量は、患者の体重および/または年齢ならびに/または疾病の程度さらには投与経路のような種々の要因によって適宜選択される。例えば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤として化合物Aを、トポイソメラーゼII阻害剤としてアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩を使用した場合、通常、化合物Aおよびアンスラサイクリン系抗癌剤またはその医薬として許容される塩を合わせた静脈内投与量は、連続点滴投与処置により、通常ヒトの体表面積 m^2 あたり1日量1~1000mg、好ましくはヒトの体表面積 m^2 あたり1日量5~100mg、更に好ましくはヒトの体表面積 m^2 あたり1日量10~60mgの範囲である。この場合、化合物Aの投与量は、ヒトの体表面積 m^2 あたり1日量0.1~100mg、好ましくは1~50mg、更に好ましくは5~

20

【0078】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤とトポイソメラーゼII阻害剤(アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。)とを組み合わせる併用剤、および該併用剤を抗腫瘍剤の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した該併用剤に関する記載物を含む、商業パッケージ;および、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有する製剤、および該製剤をトポイソメラーゼII阻害剤(アムルピシンおよびその医薬として許容される塩を除く。)の抗腫瘍効果増強の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した該製剤に関する記載物を含む、商業パッケージも提供する。

30

【実施例】

【0079】

実施例

本発明の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に示す。

【0080】

試験方法1

動物は6~12週令のCDF₁系雌性マウス(体重17.2~24.7g)を1群5~12匹使用した。また、腫瘍細胞の継代にはDBA/2系雌性マウスを使用した。腫瘍は、L-1210マウス白血病細胞(以下、L-1210と称す)を使用した。DBA/2系マウスの腹腔内で継代培養されたL-1210細胞を採取し、細胞をハンクス氏液で2回洗浄した。トリパンブルー染色により死細胞を染色し、生細胞数を計数した後、細胞をハンクス氏液で懸濁し、所定の細胞数に調整した。実験には、CDF₁系マウスにL-1210細胞(1×10⁵個)を腹腔内に移植した。

40

試験化合物を腫瘍細胞の移植後翌日より1日1回4日間、マウスの腹腔内に投与した(投与量:希釈した試験化合物を10ml/kgの割合で投与する)。試験化合物の併用実験では、FK228と試験化合物を順次投与した。

抗腫瘍効果はすべてマウスの延命を指標として評価した。

マウスの生存期間は、腫瘍移植後30日あるいは60日間にわたって生死を観察し、生

50

存日数中間値（以下、MSTと称す）を求め、次式により延命率を算出した。

【0081】

【数1】

試験化合物投与群のMST

$$\text{延命率 [T/C (\%)]} = \frac{\text{試験化合物投与群のMST}}{\text{対照群のMST}} \times 100$$

対照群のMST

【0082】

併用効果は以下の式により、併用指数（Combination Index）（C.I.）を算出し、C.I. > 1を相乗効果、C.I. = 1を相加効果、C.I. < 1の場合、併用効果なしと判定した。

10

【0083】

【数2】

FK228 と試験化合物との併用群のT/C [%] -100

$$C. I. = \frac{\text{併用群の T/C [\%] - 100}}{\text{(FK228 単独群の T/C [\%] - 100) + (試験化合物単独群の T/C [\%] - 100)}}$$

(FK228 単独群の T/C [%]-100) + (試験化合物単独群の T/C [%]-100)

【0084】

試験化合物 1

アドリアマイシンは蒸留水で溶解後、生理食塩水で希釈した。
その他の試験化合物は生理食塩水で溶解後、生理食塩水で希釈した。

20

試験結果 1

結果を表 1 に示す。

【0085】

【表 1】

併用による併用効果 1 [1群6匹（コントロール群12匹）]

試験化合物	投与量 (mg / mg)	T/C (%)	C. I.
FK228 +アドリアマイシン	0.14 + 0	100	-
	0 + 1	133	-
	0.14 + 1	178	2.36

30

【0086】

FK228とアドリアマイシンとの併用は、C.I. が2.36であり、相乗効果を示すと判定された。また、30日生存例が6匹中に2匹認められた。

40

この結果から明らかなように、単独では効果を示さないFK228 0.14mg/kgとアドリアマイシン1mg/kgとの併用は、その抗腫瘍効果を相乗的に増強させた。このように、FK228は抗腫瘍効果増強剤として極めて有用である。

【0087】

製剤例 1

FK228	20mg
生理食塩水	4ml

FK228 (20mg) を生理食塩水4mlに溶解・希釈し注射用製剤を得る。

【0088】

製剤例 2

50

F K 2 2 8	2 0 m g
塩酸ドキシソルピシン	1 0 m g
生理食塩水	4 m l

F K 2 2 8 (2 0 m g) および塩酸ドキシソルピシン (1 0 m g) を生理食塩水 4 m l に溶解・希釈し注射用製剤を得る。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 8 9 】

産業上の利用可能性

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（特に、化合物 A）は、トポイソメラーゼ II 阻害剤の抗腫瘍効果を顕著に増強する。

したがって、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤およびトポイソメラーゼ II 阻害剤を組み合わせる本発明の抗腫瘍剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはトポイソメラーゼ II 阻害剤をそれぞれ単独で投与する場合に比べ、低用量でより高い癌の治療効果が得られ、また、副作用を低く抑えることができる。

【 0 0 9 0 】

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 3 - 3 3 4 3 4 0 および特願 2 0 0 3 - 3 4 4 3 1 5 を基礎としており、その内容は参照により本明細書にすべて包含されるものである。

【 0 0 9 1 】

本発明は、その好ましい具体例が参照することにより開示、記載された一方、形態および詳細におけるその様々な変化が、添付の特許請求の範囲により包含される発明の範囲を逸脱しない範囲においてなし得ることを当業者は理解するであろう。

本明細書中で特定または参照された全ての特許、特許公報、およびその他の刊行物は、参照によりすべて包含される。

【配列表】

0004779971000001.app

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00

(72)発明者 笹川 由香
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 国際公開第02/085400(WO, A1)
Biochemical Pharmacology, 2002年, Vol.64, p.1079-1090
Proceedings of the American Association for Cancer Research, 2002年, Vol.43, p.5
10-511, 2533
高尿酸血症と痛風, 2000年, Vol.8, No.2, p.136-142

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/55
A61K 31/136
A61K 31/473
A61K 31/704
A61K 31/7048
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)