

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4502641号
(P4502641)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/675 (2006. 01) A 6 1 K 31/675
A 6 1 K 9/52 (2006. 01) A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 31/122 (2006. 01) A 6 1 K 31/122
A 6 1 K 31/196 (2006. 01) A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/341 (2006. 01) A 6 1 K 31/341

請求項の数 47 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-561512 (P2003-561512)	(73) 特許権者	509007230
(86) (22) 出願日	平成14年12月31日 (2002. 12. 31)		ティルタン ファーマ リミテッド
(65) 公表番号	特表2005-519900 (P2005-519900A)		イスラエル国 エルサレム ビー. オー.
(43) 公表日	平成17年7月7日 (2005. 7. 7)		ビー. 39026 ギバット ラム エド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/041767		モンド サフラ キャンパス ハイテク
(87) 国際公開番号	W02003/061566		ビレッジ 1-1
(87) 国際公開日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	平成17年11月18日 (2005. 11. 18)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/351, 946	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成14年1月24日 (2002. 1. 24)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(74) 代理人	100129506
			弁理士 小林 智彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌組み合わせおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、安息香酸ベンジル、および薬学的に許容される担体を含む、癌治療用薬学的組成物。

【請求項 2】

メナジオンをさらに含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

MMPの阻害剤をさらに含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択されるビスホスホネートをさらに含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

ビスホスホネートがパミドロネートまたはアレンドロネートである、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

ステロイド性抗炎症剤をさらに含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンまたはプレドニゾンである、請求項6記載の薬学的組成物。

10

20

【請求項 8】

シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、安息香酸ベンジル、メナジオン、および薬学的に許容される担体が、持続放出型製剤として製剤化される、請求項 1 または 2 記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

血管形成促進性成長因子の阻害剤をさらに含む、請求項 1 または 2 記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、安息香酸ベンジル および薬学的に許容される担体の、癌治療用組成物の製造のための使用。

【請求項 11】

メナジオン がさらに使用される、請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

MMP の阻害剤がさらに使用される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 13】

エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択されるビスホスホネート がさらに使用される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 14】

血管形成促進性成長因子の阻害剤がさらに使用される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 15】

癌が固形腫瘍または白血病である、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 16】

固形腫瘍が、肺癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、脳腫瘍、および黒色腫からなる群より選択される、請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

MMP 阻害剤がドキシサイクリンまたは CMT-8 である、請求項 12 記載の使用。

【請求項 18】

ビスホスホネートがパミドロネートまたはアレンドロネートである、請求項 13 記載の使用。

【請求項 19】

ステロイド性抗炎症剤がさらに使用される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 20】

ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンまたはプレドニゾンである、請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

組成物が徐放型として製剤化される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 22】

宿主がヒト、ネコ、イヌ、またはウマからなる群より選択される、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 23】

シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、安息香酸ベンジル、および薬学的に許容される担体 を含有している別々のバイアル、および各成分の投与に関する説明書を含む、癌の治療のためのキット。

【請求項 24】

メナジオン を含有しているバイアルをさらに含む、請求項 23 記載のキット。

【請求項 25】

MMP 阻害剤を含有しているバイアルをさらに含む、請求項 23 または 24 記載のキット。

【請求項 26】

エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択されるビスホスホネートを含有しているバイアルをさらに含む、請求項 2 3 または 2 4 記載のキット。

【請求項 2 7】

ビスホスホネートがパミドロネートまたはアレンドロネートである、請求項 2 6 記載のキット。

【請求項 2 8】

ステロイド性抗炎症剤をさらに含む、請求項 2 3 または 2 4 記載のキット。

【請求項 2 9】

ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンまたはプレドニゾンである、請求項 2 8 記載のキット。

10

【請求項 3 0】

MMP阻害剤がドキシサイクリンまたはCMT-8である、請求項 2 5 記載のキット。

【請求項 3 1】

薬剤として血管形成促進性成長因子の阻害剤をさらに含む、請求項 2 3 または 2 4 記載のキット。

【請求項 3 2】

その必要がある宿主における癌の治療のためのキットであって、

該キットは、シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、メナジオン、および安息香酸ベンジルを含む薬剤または薬剤の組合せ、およびそれらの宿主への投与に関する説明書を含み、

20

前記薬剤は、少なくとも1週間毎日1個の薬剤または薬剤の組み合わせを投与できる剤形で存在し、

前記説明書は、少なくとも2日間にわたり同じ薬剤の組み合わせが投与されないよう投与され、場合により1週間のうちの少なくとも1日はプラセボが宿主へ投与される、薬剤の組合せ投与を指示するものである、
前記キット。

【請求項 3 3】

血管形成促進性成長因子の阻害剤が薬剤である、請求項 3 2 記載のキット。

【請求項 3 4】

30

MMPの阻害剤が薬剤である、請求項 3 2 記載のキット。

【請求項 3 5】

エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択されるビスホスホネートが薬剤である、請求項 3 2 記載のキット。

【請求項 3 6】

MMP阻害剤がドキシサイクリンおよびCMT-8である、請求項 3 4 記載のキット。

【請求項 3 7】

ステロイド性抗炎症剤が薬剤である、請求項 3 2 記載のキット。

【請求項 3 8】

40

ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンまたはプレドニゾンである、請求項 3 7 記載のキット。

【請求項 3 9】

宿主がヒト、ネコ、イヌ、またはウマからなる群より選択される、請求項 3 2 記載のキット。

【請求項 4 0】

少なくとも1週間毎日投与されるその必要がある宿主における癌治療用組成物の製造のための、シクロホスファミド、ジクロフェナクまたはロフェコキシブ、メナジオン、および安息香酸ベンジルを含む薬剤または薬剤の組合せの使用であって、

前記組成物は、少なくとも2日間にわたり、同じ薬剤の組み合わせが投与されないよう

50

投与されるものであり、場合により、1週間のうちの少なくとも1日はプラセボが宿主へ投与されるものである、前記使用。

【請求項 4 1】

血管形成促進性成長因子の阻害剤が薬剤である、請求項 4 0 記載の使用。

【請求項 4 2】

MMPの阻害剤が薬剤である、請求項 4 0 記載の使用。

【請求項 4 3】

エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択されるビスホスホネートが薬剤である、請求項 4 0 記載の使用。

10

【請求項 4 4】

MMP阻害剤がドキシサイクリンおよびCMT-8である、請求項 4 2 記載の使用。

【請求項 4 5】

ステロイド性抗炎症剤が薬剤である、請求項 4 0 記載の使用。

【請求項 4 6】

ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンまたはプレドニゾンである、請求項 4 5 記載の使用。

【請求項 4 7】

宿主がヒト、ネコ、イヌ、またはウマからなる群より選択される、請求項 4 0 記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

発明の背景

現在のところ、癌の治療は困難であることが判明している。「癌」は多くの特徴を共有しているが、特定の癌は各々それ自体の特異な特徴を有している。遺伝学および環境要因が、重度および治療の予後において複雑に相互作用している。従って、治療は注意深く調整されなければならない。

【0 0 0 2】

癌化学療法は近年劇的に進歩したが、単一薬剤による癌の治療は、限定された成功しかおさめていない。第一に、単一薬剤は、存在する有害細胞の全集団のサブセットのみを標的とし、癌細胞の亜集団を成長させ続ける。第二に、細胞は、長期の薬物曝露により耐性を発達させる。異なる作用機序および異なる毒性を有する2個以上の薬剤を利用する組み合わせ療法は、薬物耐性を避け、標的細胞集団を増加させるのに有用であった。さらに、ある種の薬剤の組み合わせは、相乗的（組み合わせされた効果が、個々の活性に基づき予測されたものより大きい）である場合もある。従って、異なる薬剤を組み合わせることは、癌を治療するための強力な戦略となり得る。しかしながら、組み合わせ療法は、運任せの企画である。多くの場合に、相互効果および治療負荷のため、組み合わせの有効性は、一方の治療単独より低くなる。多剤耐性も、問題となり得る。

30

【0 0 0 3】

シクロホスファミドのような細胞毒性剤が、癌を治療するために使用されている。悪性細胞と健常細胞との最も著しい違いは、無制限に増殖する癌細胞の能力である。この違いは、典型的にはDNAの合成または完全性を妨害することにより細胞増殖を混乱させる多くの細胞毒性剤によって活用されている。このような様式で機能する細胞毒性剤のクラスの例には、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミドのようなナイトロジェンマスタード）、代謝拮抗薬（例えば、プリンおよびピリミジンのアナログ）、ならびに白金配位錯体が含まれる。

40

【0 0 0 4】

細胞分裂を混乱させることにより機能する細胞毒性剤に関する一つの問題は、それらが正常細胞と悪性細胞とを区別せず、任意の分裂中の細胞が、それらの作用の標的となり得

50

るという点である。従って、（骨髄のような）高レベルの増殖を正常に示す細胞集団が、標的とされ、癌治療に一般的に関連した有毒な副作用がもたらされる。

【0005】

グルココルチコイドとして既知のステロイド性抗炎症剤、およびNSAIDとして既知の非ステロイド性抗炎症薬は、最も頻繁に処方されている薬物の一つであり、望ましくない免疫反応に起因する疾患を治療するために典型的に使用されている。グルココルチコイドまたはNSAIDにより治療される疾患のいくつかの例には、リウマチ性障害、アレルギー、喘息、および移植拒絶が含まれる。それらの抗炎症効果は、プロスタグランジン産生の阻害、ならびに炎症部位におけるマクロファージおよび白血球の蓄積の減少によって媒介される。

10

【0006】

多様な疾患の治療における有用性にもかかわらず、グルココルチコイドおよびNSAIDは伝統的に、癌を治療するためには使用されていない。免疫系は、身体がある種の癌と戦うのを支援し得るため、抗炎症剤は癌の治療にとって逆効果であると通常考えられている。（この例外は、リンパ腫のような免疫系の悪性疾患を治療するためのグルココルチコイドの使用である。）実際、抗炎症剤と細胞毒性抗癌剤、例えば、デキサメタゾンとシクロホスファミドの組み合わせ使用は、グルココルチコイドがシクロホスファミドの活性を低下させると考えられるため、回避すべきであることが示唆されている（Nursing 98 Drug Handbook、891頁、Springhouse Co.、PA、1998年）。

20

【0007】

いくつかのNSAIDは、酵素シクロオキシゲナーゼ1および／または2（=COX1および／またはCOX2）の阻害を介して作用する。選択的にCOX2阻害剤である抗炎症剤は、癌に対する有益な効果を有するであろうという示唆および希望が存在した（Ziegler J. J. Natl. Cancer Inst. 91:1186（1999））。しかしながら、最近の研究は、これが誤りであることを示している（Dolora P.ら Scand.J.Gastroenterol.34:1168（1999））。腫瘍保持マウスを用いた本発明者らの研究も、単独で与えられた場合のCOX2阻害剤ロフェコキシブ（Vioxx）の有意な抗癌効果を示さなかった。

【0008】

血管形成促進性成長因子の阻害剤は、VEGFまたはFGFのような既知の血管形成促進性因子のシグナル伝達を阻害するために使用されている薬剤である。そのような薬剤は、血管形成因子のその受容体との相互作用の阻害によって細胞外で作用し得るか、または対応する受容体のプロテインキナーゼ活性の阻害を介して細胞内で作用し得る。これらの薬剤には、例えば、抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、またはVEGF-R、FGF-R、もしくはPDGF-Rのプロテインキナーゼ・ドメインの阻害剤が含まれる。現在、これらの薬剤は、単独では、癌の治療における十分な効力を示すことができていない。

30

【0009】

ほんの少数の例外を除いて、単一薬物または薬物組み合わせは、ほとんどの癌を治癒させられない。従って、生命に危険のある腫瘍の成長を遅らせることができ、かつ／またはさらに腫瘍負荷を低下させることにより生活の質を改善することができる新たな薬物または組み合わせは、極めて重要である。

40

【0010】

ビスホスホネートは、ピロホスファターゼによる加水分解に対して抵抗性のピロリン酸エステルの化学的アナログであり、高カルシウム血症の治療のため最も一般的に使用される薬物となっている。ビスホスホネートは、結晶ハイドロキシアパタイトの表面に吸着し、骨からのカルシウム放出を阻害する。従って、ビスホスホネートは、腫瘍関連骨格合併症を低下させる効力を有することが証明されている、破骨細胞による骨吸収の強力な阻害剤であるため、（一般的には乳癌および前立腺癌において）骨転移の治療のための補助療法として使用されている（Gralow JR.Curr.Oncol.Rep.3:506（2001））。

【0011】

キノンは、酸化還元サイクリングによって酸化ストレスを誘導する能力に関して既知で

50

あり、従って酸化還元キノンと呼ばれる（概説については、Powis G.、Free Radic.Biol. Med.6:63-101（1989）を参照のこと）。特に治療的価値があるのは、止血に関与しているタンパク質の生物学的活性化のために必要とされるビタミンKのような薬学的に許容される酸化還元キノンである。ビタミンK₃は、特に、その酸化還元効力に関して周知である。メナジオンまたは2-メチル-1,4-ナフタレンジオンとしても既知のビタミンK₃には、疎水性型および水溶性亜硫酸水素ナトリウム型が含まれる。ビタミンK₃は、主として動物用飼料の添加物中に血栓形成促進剤として用いられている。ビタミンK₃が癌化学療法にとって有益であり得るか否かを特に調査した研究は、抗癌剤としてのビタミンK₃の活性を示すことができなかった（Tetef M.ら J.Cancer Res.Clin.Oncol.121:103-6（1995）参照）。

10

【0012】

安息香酸ベンジルは、多様な薬物の製剤化において媒体として使用されている安息香酸のエステルの一例である。

【発明の開示】

【0013】

発明の概要

本発明は、癌、炎症、止血、骨吸収の治療、または可溶化媒体としての機能におけるその確立された役割に関して各々周知である数個の薬剤の組み合わせが、相乗的な抗癌組成物をもたらすという驚くべき発見に関する。さらに、少なくとも3個の薬剤の組み合わせは、シクロホスファミドのような細胞毒性剤が、単独で投与された場合より低い投与量で

20

使用されることを可能にする。従って、この治療の一つの予測される結果は、細胞毒性剤による有毒な副作用の高度に望ましい低下である。

【0014】

従って、本発明は、抗腫瘍性／抗血管形成性の少なくとも3個の薬剤の組み合わせ、および各薬剤を投与することを含む、癌、黄斑変性、または肥満を治療するための方法に関する。本発明は、より具体的には、細胞毒性剤、好ましくはシクロホスファミド、抗炎症性剤、好ましくはジクロフェナクおよびインドメタシンのようなCOX1-2阻害剤、安息香酸のエステル、好ましくは安息香酸ベンジルと、薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。ある種の態様において、組み合わせは、ビスホスホネート、好ましくはパミドロネートまたはアレンドロネートをさらに含む。他の態様において、組み合わせは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤をさらに含む。付加的な態様において、組み合わせは、酸化還元キノン、好ましくはビタミンK₃をさらに含む。

30

【0015】

好ましい組成物は、安息香酸ベンジル、ジクロフェナクまたはインドメタシン、ビタミンK₃、およびシクロホスファミドまたはイホスファミドを含む。

【0016】

本明細書において使用されるように、「ステロイド性抗炎症剤」という語句は、例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、6a-メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、およびフルドコルチゾンを含むグルココルチコイドを意味する。好ましいステロイド性抗炎症剤には、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、6a-メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、およびプレドニゾロンが含まれる。デキサメタゾンおよびプレドニゾンは、最も好ましいステロイド性抗炎症剤である。

40

【0017】

本明細書において使用されるように、「NSAID」という語句は、典型的には、例えばアスピリン、サリチル酸ナトリウム、コリン・マグネシウム・トリサリチレート（choline magnesium trisalicylate）、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、オルサラジンのようなサリチル酸誘導体、アセトアミノフェンのようなパラアミノフェノール誘導体、インドメタシン、スリンダク、エトドラクのようなインドールおよびインデン酢酸系、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラクのようなヘテロアリ

50

ール酢酸系、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジンのようなアリールプロピオン酸系、メフェナム酸、メクロフェナム酸のようなアントラニル酸系（フェナメート系）、オキシカム系（ピロキシカム、テノキシカム）、ピラゾリジンジオン系（フェニルブタゾン、オキシフェンタトラゾン（oxyphenthatriazone））のようなエノール酸系、ナブメトンのようなアルカノン系を含む、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（COX1および／またはCOX2）である非ステロイド薬を意味する。好ましいNSAIDには、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、およびCOX-189のようなCOX2阻害剤、ならびにジクロフェナクおよびインドメタシンのようなCOX1-2阻害剤が含まれる。COX1-2阻害剤が好ましい。COX1-2阻害剤を含む組み合わせは、ビスホスホネートを含む必要がない。

10

【0018】

本明細書において使用されるように、「細胞毒性剤」という語句は、異常な調節されていない進行性の細胞成長を治療するために使用される薬剤を意味する。好ましい細胞毒性剤には、例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、およびダウノルビシン、クロラムブシル、カルムスチン、ビンブラスチン、メトトレキサート、およびパクリタクセルが含まれる。より好ましい細胞毒性剤には、シクロホスファミド、イホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ビンクリスチン、ミトキサントロン、ドキソルビシン、およびダウノルビシンが含まれる。シクロホスファミドおよびイホスファミドが、最も好ましい細胞毒性剤である。

20

【0019】

本明細書において使用されるように、「ビスホスホネート」という語句は、ピロホスファターゼによる加水分解に対して抵抗性であり、高カルシウム血症の治療のために使用されているピロリン酸エステルの化学的アナログを意味する。好ましいビスホスホネートには、例えばエチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートが含まれる。より好ましいビスホスホネートには、パミドロネートおよびアレンドロネートが含まれる。より高い用量のCOX1-2阻害剤が使用される場合、ビスホスホネートは好ましくは排除される。例えば、ジクロフェナクが用いられ、投与される用量がおよそ5mg/kgである場合、上記ビスホスホネートは好ましくは排除される。

30

【0020】

本明細書において使用されるように、「安息香酸のエステル」という語句は、安息香酸ベンジルのような非置換型の芳香族エステルもしくはアルキルエステル、または芳香族アルコールおよび／もしくは芳香族酸（ベンゾエート）のいずれかが置換されているエステルを意味する。安息香酸のアルキルエステルの例には、置換型ベンゾエートおよび非置換型ベンゾエートが含まれる。置換型ベンゾエートのアルキルエステルの例は、3-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-アミノ安息香酸n-ブチルである（多数の可能性があるため、これらの例は、単なる例示のためのものである）。安息香酸ベンジルは、多様な薬物の製剤化において媒体として使用されているそのような薬剤の一例である。好ましい安息香酸のエステルには、例えば、安息香酸ベンジルが含まれる。本発明は、安息香酸ベンジルの経口製剤を含む。芳香族エステルの疎水性のため、その製剤は、クレモフォア（cremophor）EL、ソルトール（Solutol）HS15、ポロキサマー（poloxamer）、トゥイーン（Tween）-20、およびトゥイーン-80のような非イオン性界面活性剤、または胆汁酸塩（例えば、デオキシコール酸ナトリウム）のようなイオン性界面活性剤のような薬学的に許容される表面活性剤を含む。

40

【0021】

本明細書において使用されるように、「血管形成促進性成長因子の阻害剤」という語句は、VEGFまたはFGFのような既知の血管形成促進因子のシグナル伝達を阻害するために使用される薬剤を意味する。そのような薬剤は、血管形成因子のその受容体との相互作用の阻害によって細胞外で作用し得るか、または対応する受容体のプロテインキナーゼ活性の

50

阻害を介して細胞内で作用し得る。これらの薬剤には、例えば、抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体（米国特許第6,416,758号および国際公開公報第01/72829号）、またはVEGF-R、FGF-R、もしくはPDGF-Rのプロテインキナーゼ・ドメインの阻害剤（国際公開公報第97/34876号および米国特許第6,462,060号）が含まれる。現在、これらの薬剤は、単独では、癌の治療における十分な効力を示すことができていない。

【0022】

本明細書において使用されるように、「酸化還元キノン」という語句は、酸化還元サイクリングによって酸化ストレスを誘導することができるキノンを意味する。そのようなキノンは、ビタミンK₃のような薬学的に許容される薬剤であり得る。

【0023】

この経口製剤は、酸化還元キニーネ、好ましくはビタミンK₃を含む組み合わせを含む。安息香酸ベンジルとビタミンK₃との混合物が、組み合わせにおいて使用され得る。

【0024】

本明細書において使用されるように、「マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤」という語句は、哺乳動物に天然に存在する少なくとも一つのマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の加水分解活性を少なくとも5パーセント阻害する、任意の化学的化合物を意味する。そのような化合物は「MMP阻害剤」とも呼ばれる。多数のマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が既知であり、それらは全て本発明において有用である。

【0025】

本発明のさらなる態様において、本発明者らは、有効量の酸化還元キノン、COX1-2阻害剤、安息香酸のエステル、細胞毒性剤の組み合わせと薬学的に許容される担体とを、治療を必要とする宿主に投与することを含む、癌、黄斑変性、および肥満を治療するための方法を提供する。ある種の態様において、ビスホスホネートおよび／またはMMP阻害剤および／または血管形成促進性成長因子の阻害剤が追加される。宿主には、ヒト、または家畜、例えばネコもしくはイヌが含まれる。

【0026】

本発明のさらなる態様において、本発明者らは、上記の薬物組み合わせにより癌を治療するための製剤を提供する。製剤には、薬物のうちの1個または数個が徐々に放出される放出制御（controlled-release）装置が含まれる。そのような製剤は、経口摂取された後に異なる時間間隔で、異なる用量の薬物を放出する錠剤（または丸剤）の形態をとり得る。

【0027】

好ましい方法には、肺癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、および黒色腫を含む固形腫瘍および白血病の治療が含まれる。

【0028】

本発明は、毎日の組成物が同一でない、癌、黄斑変性、および肥満を治療するための薬物組み合わせの経口投与、例えば、同一でない毎日の組成物による2日または3日の周期を含む、治療の方法をさらに含む。好ましい態様において、経口投与は週周期である。例えば：日曜日および水曜日がシクロホスファミド、安息香酸ベンジル、ビタミンK₃、およびジクロフェナク；週の残りが安息香酸ベンジルおよびビタミンK₃のみ。または：日曜日および水曜日がシクロホスファミド、ビタミンK₃、および安息香酸ベンジル；月曜日および木曜日がジクロフェナク、ビタミンK₃、および安息香酸ベンジル；火曜日および金曜日が安息香酸ベンジルおよびビタミンK₃のみ；土曜日がプラセボ（患者の服薬遵守を維持するため）。本発明は、組み合わせの成分およびそれらの投与に関する説明書を有するキットも含む。ビタミンK₃は、安息香酸ベンジルと共に製剤化され得る。

【0029】

発明の詳細な説明

本発明は、NSAID剤（好ましくは、COX1-2阻害剤）、細胞毒性剤、安息香酸のエステル（好ましくは、安息香酸ベンジル）、酸化還元キノン、好ましくはビタミンK₃の投与を利用し、そして場合によりビスホスホネート剤および／またはMMP阻害剤および／または

10

20

30

40

50

血管形成促進性成長因子の阻害剤の投与を利用する、固形腫瘍および白血病、黄斑変性、または肥満のための有利な組み合わせ療法を提供する。本発明の組み合わせは、腫瘍サイズの驚くべき低下をもたらす。

【0030】

薬学的組み合わせまたは個々の各薬剤が、当技術分野において既知の任意の手段によって投与され得る。そのような形式には、持続放出型 (sustained release) 製剤を含む、経口、直腸、鼻、(頬および舌下を含む) 局所、または(皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含む) 非経口の投与が含まれる。

【0031】

患者にとって容易であるため、経口投与が好ましい。しかしながら、典型的には、経口投与は、静脈内投与より高い用量を必要とする。従って、投与経路は、状況に依るであろう：当業者は、必要とされる用量と、投与が必要な1ヶ月当たりの回数とのバランスをとりつつ、特定の症例において如何なる投与型が最適であるかを決定しなければならない。

【0032】

化合物の投与において、個々の各化合物の通常の用量が使用され得る。しかしながら、細胞毒性剤に関しては、副作用を低下させるため、好ましくは、単一細胞毒性剤として与えられた場合に使用されるより低いレベル、典型的には個々の量の75%以下、より好ましくは50%以下、さらに好ましくは40%以下が使用される。反対に、NSAID、MMP阻害剤、ビスホスホネート剤、酸化還元キノン、および安息香酸のエステルに関しては、対応する従来の適応症のための推奨用量と等しいかまたはそれより高い用量が使用される。好ましくは、最も高い推奨用量より典型的には25%以上、より好ましくは50%以上、さらに好ましくは100%以上高い用量が使用される。

【0033】

個々の化合物を、以下により詳細に扱う。

【0034】

記載された組み合わせ療法の第一の成分は、抗炎症剤である。NSAIDとして既知の非ステロイド性抗炎症薬は、最も頻繁に処方されている薬剤の一つであり、望ましくない免疫反応に起因する疾患を治療するために典型的に使用されている。NSAIDの生化学的効果は、COX1および／またはCOX2に対する顕著な効果を含み、広範で多様である。抗炎症効果は、プロスタグランジン産生の阻害、ならびに炎症部位におけるマクロファージおよび白血球の蓄積の減少によって媒介される。

【0035】

本発明は、多様なNSAIDを利用することができる。この薬剤のグループは極めて広大であるため、本明細書においてはNSAIDの各クラスの一例のみを詳述する。本発明の組成物のための可能なNSAIDには、以下に制限はされないが、(アスピリン、Bristol-Meyers Squibbのような) サリチル酸誘導体、(ジクロフェナク、Novartisのような) ヘテロアリアル酢酸系、(アセトアミノフェン、McNeil Consumerのような) パラアミノフェノール誘導体、(インドメタシン、Merckのような) インドールおよびインデン酢酸系、(イブプロフェン、Mylanのような) アリールプロピオン酸系、(メフェナム酸、Parke-Davisのような) アントラニル酸系、(ピロキシカム、Tevaのような) エノール酸系、および(ナブメトン、SmithKline Beechamのような) アルコン系 (alkones) が含まれる。好ましいNSAIDは、セレコキシブ (=Celebrex、Merck)、ロフェコキシブ (=Vioxx、Pfizer/Searle)、バルデコキシブ、エトリコキシブ、およびCOX-189のようなCOX2阻害剤である。最も好ましいNSAIDは、ジクロフェナク (Novartis) またはインドメタシン (Merck) のようなCOX1-2阻害剤である。

【0036】

NSAIDは、Physicians' Desk Reference、第56版 (2002年) Publisher Edward R. Barnhart, New Jersey (「PDR」) に記載されたもののような、医師によって適切であることが見出された任意の様式で投与され得る。例えば、NSAIDがジクロフェナクのようなCOX1-2阻害剤である場合、投薬量は0.1~100mg/kg；好ましくは1~10mg/kgである。

【0037】

記載された組み合わせ療法の第二の成分は、細胞毒性剤である。現在入手可能な細胞毒性薬は、作用機序によって四つの群（アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗生物質、およびその他の種々の活性）に大別され得る。癌を有する個体を治療するための特定の細胞毒性剤の選択は、癌の型、患者の年齢および全身状態、ならびに多剤耐性の問題を含む多くの要因により影響を受ける。

【0038】

本発明の組成物は、以下に制限はされないが、以下の薬剤（可能な供給元を含む）を含む、多様な細胞毒性剤を利用することができる：アルキル化剤であるシクロホスファミド（Bristol-Meyers Squibb）、イホスファミド（Bristol-Meyers Squibb）、クロラムブシル（Glaxo Wellcome）、およびカルムスチン（Bristol-Meyers Squibb）；代謝拮抗薬であるシタラビン（Pharmacia&Upjohn）、6-メルカプトプリン（Glaxo Wellcome）、6-チオグアニン（Glaxo Wellcome）、およびメトトレキサート（Immunex）；抗生物質であるドキソルビシン（Pharmacia&Upjohn）、ダウノルビシン（NeXstar）、およびミトキサントロン（Immunex）；ピンクリスチン（Lilly）、ビンブラスチン（Lilly）、およびパクリタクセル（Bristol-Meyers Squibb）のような種々の薬剤。好ましい細胞毒性剤には、シクロホスファミド、イホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、およびピンクリスチンが含まれる。最も好ましい細胞毒性剤は、シクロホスファミドおよびイホスファミドである。

【0039】

細胞毒性剤は、PDRに個々の細胞毒性剤に関して記載されたもののような、医師によって適切であることが見出された任意の様式で投与され得る。例えば、細胞毒性剤がシクロホスファミドである場合、その用量は、好ましくは0.1~50mg/kg、最も好ましくは0.2~20mg/kgである。

【0040】

記載された組み合わせ療法の第三の成分は、安息香酸の脂肪族（アルキル）エステルまたは芳香族エステルである。安息香酸のアルキルエステルの例には、置換型ベンゾエートおよび非置換型ベンゾエートが含まれる。置換型ベンゾエートのアルキルエステルの例は、3-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-アミノ安息香酸n-ブチルである（多数の可能性があるため、これらの例は、単なる例示のためのものである）。安息香酸の芳香族エステルとは、安息香酸ベンジルのような非置換芳香族エステル、または芳香族アルコールおよび／もしくは芳香族酸（ベンゾエート）のいずれかが置換されているエステルを意味する。安息香酸ベンジル（CAS #120-51-4）は、多様な薬物の製剤化において媒体として使用されているそのような薬剤の一例である。安息香酸ベンジルは、好ましい安息香酸のエステルである。安息香酸ベンジルは、BF Goodrich Kalama, Inc. (Kalama, WA) より商業的に入手可能である。

【0041】

安息香酸のエステルは、薬物製剤化分野において既知の、記載されているもののような、医師によって適切であることが見出された任意の様式で投与され得る。例えば、安息香酸のエステルが安息香酸ベンジルである場合、その投薬量は、好ましくは0.2~200mg/kg、最も好ましくは1~50mg/kgである。さらに、安息香酸ベンジルは純粋な溶液として投与されるのではなく、水性溶液中の最大20%（v/v）の安息香酸ベンジルの懸濁液、好ましくは2%~10%の懸濁液を作成するために希釈されることが好ましい。

【0042】

記載された組み合わせ療法の第四の成分は、酸化還元キナーゼ、好ましくはビタミンK₃である。その投薬量は、好ましくは0.1~100mg/kg、最も好ましくは0.5~20mg/kgである。ビタミンK₃は安息香酸ベンジルと共に製剤化され、組み合わせ療法の一部として投与され得る。

【0043】

記載された組み合わせ療法の第五の成分は、MMPの阻害剤である。MMPの阻害剤の例には

、1,10-フェナントロリン (o-フェナントロリン) ; BB-94としても既知のバターンスタット (batarnistat)、[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3S-(チオペニルチオメチル)-ースクシニル]-L-フェニルアラニン-N-メチルアミド、N+1-(R)-カルボキシ(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズ[f]イソインドリル)プロピル]-N',N'-ジメチル-L-ロイシンアミドトリフルオロアセテート (J. Med. Chem. 36: 4030-4039, 1993) のようなカルボキシアシルアミノに基づく化合物; マリマスタット (marimastat) (BB-2516); N-クロロタウリン; エイコサペンタエン酸; マトリスタチン (matlystatin) -B; アクチノニン (actinonin) (3-[[I-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]カルバモイル]-オクタノヒドロキサム酸]; N-[N-(R)-1-ホスホノプロピル-(S)-ロイシル]-(S)-フェニルアラニン-N-メチルアミド (J. Med. Chem. 37: 158-169, 1994) のようなN-ホスホンアルキルジペプチド; pNH₂-Bz-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala-NHOH (Biophys. Biochem. Res. Comm. 199: 1442-1446, 1994) のようなペプチジルヒドロキサム酸; 2+5-ブromo-2,3-ジヒドロヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1Hベンズ[de]イソキノリニル)メチル]-(ヒドロキシ)-[ホスフィニル]-N-(2-オキソアザシクロトリデカニル)メチルバレルアミドとしても既知のRo7467; NI f N-[2-(モルホリノスルホニルアミノ)-エチル]-3-シクロヘキシル-152-(S)-プロパンアミジルI-N4-ヒドロキシ(R)-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-スクシニアミド (Biochem. J. 308: 167-175, 1995) としても既知のCT1166; ブロモサイクリックアデノシンーリン酸; プロトカテク・アルデヒド (3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド); エストラムスチン (エストラジオールビス(2-クロロエチル)カルバメート) が含まれる。MMP阻害剤のさらにもう一つの例は、ドキシサイクリンまたはCMT-8 (J. Periodontol. 73: 726-734, 2002) である。

10

20

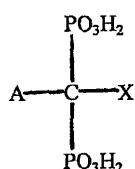
【0044】

特定の阻害剤は、複数のMMPを阻害する場合もある。阻害剤は、例えば、MMP-1 (間質コラゲナーゼ)、MMP-2 (72kDコラゲナーゼ)、MW-3ストロメライシン)、MMP-4 (テロペプチダーゼ)、MMP-5 (コラーゲンエンドペプチターゼ)、NIMP-6 (酸性メタロプロテイナーゼ)、MMP-7 (子宮メタロプロテイナーゼ)、MMP-8 (好中球コラゲナーゼ)、および/またはMMP-9 (92kDコラゲナーゼ) を阻害し得る。MMPの直接阻害剤および/または間接阻害剤が使用され得る。

【0045】

記載された組み合わせ療法の場合により含まれる成分は、ビスホスホネートである。本発明のビスホスホネートは、化学式:

30



[式中、AおよびXは、H、OH、ハロゲン、NH₂、SH、フェニル、C1~C30アルキル、C1~C30置換アルキル、C1~C10アルキルまたはジアルキルで置換されたNH₂、C1~C10アルコキシ、C1~C10アルキルまたはフェニルで置換されたチオ、C1~C10アルキルで置換されたフェニル、ピリジル、フラニル、ピロリジニル、イミダゾニル (imidazonyl)、およびベンジルからなる群より独立に選択される] に相当する。

40

【0046】

先の化学式において、十分な原子が化学式のために選択されるのであれば、アルキル基は直鎖型、分岐型、または環式であり得る。C1~C30置換アルキルは、極めて多様な置換基を含み得、その非制限的な例には、フェニル、ピリジル、フラニル、ピロリジニル、イミダゾニル (imidazonyl)、NH₂、C1~C10アルキルまたはジアルキルで置換されたNH₂、OH、SH、およびC1~C10アルコキシからなる群より選択されるものが含まれる。

【0047】

先の化学式において、二つの部分 (moiety) が同じ環式構造の一部を形成し得るよう、

50

AはXを含んでいてもよく、XはAを含んでいてもよい。

【0048】

先の化学式には、Aおよび／またはX置換基のための複雑な炭素環式構造、芳香族構造、およびヘテロ原子構造も包含されるものとし、それらの非制限的な例には、ナフチル、キノリル、イソキノリル、アダマンチル、およびクロロフェニルチオが含まれる。

【0049】

好ましい構造は、AがH、OH、およびハロゲンからなる群より選択され、かつXがC1～C30アルキル、C1～C30置換アルキル、ハロゲン、およびC1～C10アルキルまたはフェニルで置換されたチオからなる群より選択されるものである。

【0050】

より好ましい構造は、AがH、OH、およびClからなる群より選択され、かつXがC1～C30アルキル、C1～C30置換アルキル、Cl、およびクロロフェニルチオからなる群より選択されるものである。

【0051】

AがOHであり、かつXが3-アミノプロピル部分であり、その結果、化合物が4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホネート、すなわちアレンドロネートである場合が、最も好ましい。

【0052】

ビスホスホネートの薬学的に許容される塩および誘導体も、本明細書において有用である。塩の非制限的な例には、アルカリ (alkali) 金属、アルカリ性 (alkaline) 金属、アンモニウム、およびモノ-、ジ-、トリ-、またはテトラ-C1～C30アルキル置換アンモニウムからなる群より選択されるものが含まれる。好ましい塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびアンモニウム塩からなる群より選択されるものである。誘導体の非制限的な例には、エステル、水和物、およびアミドからなる群より選択されるものが含まれる。

【0053】

「薬学的に許容される」とは、本明細書において使用されるように、ビスホスホネートの塩および誘導体が、それらの由来元の遊離酸型と同じ一般的な薬理学的特性を有しており、かつ毒性の見地から許容されることを意味する。

【0054】

本発明の治療剤をさすために本明細書において使用されるような「ビスホスホネート (bisphosphonate)」および「ビスホスホネート (bisphosphonates)」という用語には、ジホスホネート、ビホスホン酸、およびジホスホン酸、ならびにこれらの材料の塩および誘導体も包含されるものとする。

【0055】

本発明において有用なビスホスホネートの非制限的な例には、以下のものが含まれる。

【0056】

アレンドロン酸、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸。

【0057】

アレンドロネート (アレンドロン酸ナトリウムまたは一ナトリウム三水和物としても知られる)、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸一ナトリウム三水和物。

【0058】

アレンドロン酸およびアレンドロネートは、1990年5月1日発行のKieczykowskiらの米国特許第4,922,007号および1991年5月28日発行のKieczykowskiの米国特許第5,019,651号 (これらはいずれも参照として完全に本明細書に組み込まれる) に記載されている。

【0059】

1990年11月13日発行のIsomuraらの米国特許第4,970,335号 (これは参照として完全に本明細書に組み込まれる) に記載されたようなシクロヘプチルアミノメチレン-1,1-ビスホスホン酸、YM175、山之内 (シマドロネート (cimadronate)) 。

10

20

30

40

50

【0060】

1,1-ジクロロメチレン-1,1-ジホスホン酸（クロドロン酸）、およびその二ナトリウム塩（クロドロネート、Procter and Gamble）は、ベルギー特許第672,205号（1966）およびJ Org.Chem 32,4111（1967）（これらはいずれも参照として完全に本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0061】

1-ヒドロキシ-3-（1-ピロリジニル）-プロピリデン-1,1-ビスホスホン酸（EB-1053）。

【0062】

1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸（エチドロロン酸）。

【0063】

BM-210955、Boehringer-Mannheim（イバンドロネート）としても知られる1-ヒドロキシ-3-（N-メチル-N-ペンチルアミノ）プロピリデン-1,1-ビスホスホン酸は、1990年5月22日発行の米国特許第4,927,814号（これは参照として完全に本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0064】

6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン-1,1-ビスホスホン酸（ネリドロネート（neridronate））。

【0065】

3-（ジメチルアミノ）-1-ヒドロキシプロピリデン-1,1-ビスホスホン酸（オルパドロネート（olpadronate））。

【0066】

3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン-1,1-ビスホスホン酸（パミドロネート）。

【0067】

[2-（2-ピリジニル）エチリデン]-1,1-ビスホスホン酸（ピリドロネート（piridronate））は、米国特許第4,761,406号（これは参照として完全に本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0068】

1-ヒドロキシ-2-（3-ピリジニル）-エチリデン-1,1-ビスホスホン酸（リセドロネート）。

【0069】

Breliereらの米国特許第4,876,248号（1989年10月24日）（これは参照として完全に本明細書に組み込まれる）に記載されたような（4-クロロフェニル）チオメタン-1,1-ジスホスホン（disphosphonic）酸（チルドロネート）。

【0070】

1-ヒドロキシ-2-（1H-イミダゾール-1-イル）エチリデン-1,1-ビスホスホン酸（ゾレンドロネート（zolendronate））。

【0071】

ビスホスホネートは、PDRに個々のビスホスホネートに関して記載されたもののような、医師によって適切であることが見出された投薬量および様式で投与され得る。例えば、ビスホスホネートがパミドロネートである場合、その用量は、0.10～10mg/kg、好ましくは0.5～5mg/kgである。

【0072】

さらなる場合による態様において、血管形成促進性成長因子の阻害剤が、組み合わせに含まれる。そのような阻害剤は、成長因子の結合を防止するか、またはその細胞内シグナル伝達を阻害することができる。

【0073】

もう一つの態様において、ステロイド性抗炎症剤が組み合わせに含まれる。

【0074】

場合による態様において、本発明の組成物は、以下に制限はされないが、以下の薬剤（可能な供給元を含む）を含む、多様なステロイド性抗炎症剤を利用することができる：デ

10

20

30

40

50

キサメタゾン (Merck)、ベタメタゾン (Schering)、トリウムシノロン (Fujisawa)、6a-メチルプレドニゾロン (Duramed)、プレドニゾロン (Merck)、プレドニゾン (Roxane)、ヒドロコルチゾン (Merck)、コルチゾン (Merck)、およびフルドロコルチゾン (Apothecon)。好ましい薬剤は、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリウムシノロン、6a-メチルプレドニゾロン、およびプレドニゾロンである。デキサメタゾンおよびプレドニゾンは、最も好ましいステロイド性抗炎症剤である。

【0075】

ステロイド性抗炎症剤 (SAID) は、PDRに個々のSAIDに関して記載されたもののよう、一般的に認められている有効用量範囲で、医師によって適切であることが見出された任意の様式で、投与され得る。

10

【0076】

その他の化学療法薬の使用と同様に、個々の患者は、治療を行う医師によって適切と見なされた様式でモニタリングされるであろう。典型的には、例えば、患者の好中球数が少なくとも1500個/mm³となるまで、付加的な薬物療法は実施されないであろう。重度の好中球減少もしくは重度の末梢神経障害が起こった場合、または国立癌研究所 (National Cancer Institute) の共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria) を使用して、グレード2以上のレベルの粘膜炎が観察された場合には、投薬量は低下させられ得る。

【0077】

組み合わせにおいて見出される本発明の薬学的組成物は、例えば懸濁剤、エアロゾル剤等のような固体、半固体、または液体の剤形で存在し得る。好ましくは、組成物は、正確な投薬量の単回投与に適した単位剤形で投与される。組成物は、製剤に依って、所望の、薬学的に許容される、無毒の担体または希釈剤 (これらは、動物またはヒトへの投与のための薬学的組成物を製剤化するために一般的に使用されている媒体と定義される) を含んでいてもよい。組成物は、持続放出型製剤または定時放出型 (timed-release) 製剤として提供され得る。担体または希釈剤には、単独の、またはロウと混合された、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような技術分野において既知の任意の持続放出型材料が含まれ得る。マイクロカプセル化も使用され得る。定時放出型製剤は、即時の放出と一日を通してのパルス状の放出との組み合わせを提供することができる。希釈剤は、組み合わせの生物学的活性に影響を与えないよう選択される。そのような希釈剤の例は、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、およびハックス液である。さらに、製剤の薬学的組成物は、その他の担体、佐剤、ポロキサマーのような乳化剤、または無毒の非治療的な非免疫原性の安定剤等も含み得る。そのような希釈剤または担体の有効量は、成分の可溶性または生物学的活性等に関して薬学的に許容される製剤を得るために有効な量であろう。

20

30

【0078】

治療的な適用において、本発明に従い使用される薬剤の投薬量および投与スケジュールは、選択された投薬量に影響を与えるその他の因子の中でも特に、薬剤、受容患者の年齢、体重、および臨床の状態、ならびに療法を投与する医師または実務者の経験および判断に依って変動する。一般に、予定された用量および投与は、(1個以上の) 腫瘍の成長の減速、好ましくは後退、また好ましくは癌の完全な退行をもたらすために十分なものでなければならぬ。いくつかの場合には、退行は、腫瘍特異マーカーの血中レベルの減少によりモニタリングされ得る。薬学的薬剤の有効量は、医師またはその他の有資格観察者によって認められるような客観的に同定可能な改善を提供するものである。患者における腫瘍の退行は、典型的には、腫瘍の直径に関して測定される。腫瘍の直径の減少は、退行を示す。退行は、治療中止後の腫瘍の無再発によっても示される。

40

【0079】

薬剤は、組み合わせられて、または別々に、1日数回~1ヶ月1回までの範囲であり得る定期的な間隔で送達される。前述のように、薬剤は、所望の治療的結果が得られるまで、投与される。さらに、副作用を回避するため、組み合わせの全成分が毎回送達される必要はない。例えば、組み合わせが週2回投与される場合、ビホスホネート (biphosphonate)

50

は週1回のみ（1回おきに）投与され得る。

【0080】

本発明は、先に提供されたような非ステロイド性抗炎症薬、細胞毒性剤、安息香酸のエステル、酸化還元キノンを含み、場合により、ビスホスホネートおよび／またはMMP阻害剤および／または血管形成促進因子の阻害剤を含む薬学的組み合わせ、ならびに先に提供されたような用量で抗炎症剤のバイアル、細胞毒性剤のバイアル、および安息香酸のエステルのバイアルを含む癌患者の治療のためのキットをさらに含む。好ましくは、キットは、酸化還元キノンのバイアルも含む。最も好ましくは、キットは、それらの組み合わせ使用を記載した説明書を含有している。

【0081】

さらに、完全治療キットは、薬剤のうちの少なくとも2個の製剤、細胞毒性剤単独の製剤、および／または安息香酸ベンジルとビタミンK₃との製剤を含む。

【0082】

以上の詳細な説明および以下の実施例は例示にすぎず、本発明の範囲に対する制限として解釈されるべきではないことが理解される。当業者にとっては明白であろう、開示された態様に対する様々な変化および修飾は、本発明の本旨および範囲を逸脱することなくなされ得る。さらに、本明細書において引用された特許、特許出願、および出版物は、全て、参照として本明細書に組み込まれる。

【0083】

実施例

実験1

インビボ・テスト

乳癌は、高度に致死性の疾患である。単独の、および組み合わせられたロフェコキシブ、安息香酸ベンジル、シクロホスファミド、およびパミドロネートの効力をテストするため、BALB/cマウスの自然発生腫瘍より最初に単離されたマウス乳癌細胞系EMT6を使用した（Twentyman PRおよびWatson JV, Br.J.Cancer 35:120 (1977)）。この系から、さらに、薬物耐性バリエーションEMT6/CTXを選択し、これをこの研究において使用した（Teicher BAら Cancer Chemother.Pharmacol.37:601 (1996)）。組織培養で成長させた細胞のトリプシン処理の後、EMT6/CTX細胞懸濁液を、DMEM培地+10%FCSで新鮮に調製した。麻酔は、ケタミン30mg/ml+0.07%チャナジン（Chanazine）を含むPBSを各マウスに0.08ml注射することにより実施される。麻酔下のC57BL×BALB/c F1 7~8週齢雄マウスの剪毛された背部に、 3×10^5 個の細胞を皮下接種することにより、4日以内に明白な腫瘍が生じ、動物はおよそ4週で腫瘍のため死亡する。従って、これは、高度に攻撃的な腫瘍成長モデルである。

【0084】

薬物

経口懸濁剤としてのロフェコキシブ（Vioxx, Merck&Co.Inc.製）。Sigma-Aldrich（St.Louise,MI）より購入したジクロフェナク、水溶性ビタミンK₃（メナジオン亜硫酸水素ナトリウム）、および安息香酸ベンジルは、二重蒸留水+2%トウイーン20（J.T.Baker,NJ）中の溶液へと製剤化した。Bristol-Meyers Squibb（Princeton,NJ）より購入したシクロホスファミドは、二重蒸留水+2%トウイーン20中の溶液へと製剤化した。パミドロネート（パミドロロン酸）は、2Mヘペス（HEPES）に溶解させた。三つの実験全てにおいて、以下の用量を治療のため使用した：ロフェコキシブ 10mg/kg、パミドロネート 10mg/kg、ジクロフェナク 30または60mg/kg、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム 20または50mg/kg、シクロホスファミド（CTX）50、60、または100mg/kg、および安息香酸ベンジル 80または550mg/kg。媒体：2%トウイーン20を含む二重蒸留水。調製は、上記の用量を達成するため、体重20グラム当たり0.1mlのi.p.注射を必要とするであろう濃度で行った。

【0085】

動物試験の設計

各群マウス6匹；各マウスに各治療、週2回：

10

20

30

40

50

グループ1 対照媒体；

グループ2 安息香酸ベンジル 550mg/kg (A) およびパミドロネート 10mg/kg (B)

グループ3 Bおよびロフェコキシブ 10mg/kg (C)

グループ4 AおよびC

【0086】

全ての治療を細胞接種後5日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、3週間にわたり週2回治療を受けた。

【0087】

週2回、腫瘍の寸法を測定した。腫瘍体積を、従来の方法（体積＝ $a^2 \times b \times 0.52$ [式中、aは腫瘍の幅を表し、bは長さである]）に従い計算し、データを経時的な腫瘍体積の変化として表す。毒性は、マウスの一般的な外観および行動の定性的観察、治療過程の様々な間隔での体重の測定、ならびに死亡率データの入手によって評価した。

10

【0088】

この実験の結果は、図1に示される。見てとれるように、2個の薬剤の組み合わせは、いずれも、腫瘍体積に対する有意な効果を有していない。

【0089】

実験2

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。やはり各群6匹のマウスを使用した。この実験では、A+B+Cの薬物組み合わせの効果をテストした。

【0090】

20

週2回、各マウスに対する治療：

グループ1 対照媒体；

グループ2 ABC

【0091】

治療は、細胞接種後5日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、3週間にわたり週2回治療を受けた。

【0092】

この実験の結果は、図2に示される。見てとれるように、組み合わせABCは、腫瘍成長を劇的に減少させた。マウスは10%未満の体重減少を示し、毒性は観察されなかった。

【0093】

30

実験3

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマウスを使用した。この実験では、単独の、およびABCの薬物組み合わせと一緒にシクロホスファミドの効果をテストした。

グループ1 対照媒体

グループ2 シクロホスファミド 50mg/kg (CTX50)

グループ3 ABC

グループ4 ABC+CTX50

【0094】

治療は、細胞接種後3日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、4週間にわたり週2回治療を受けた。

40

【0095】

その結果は、図3に示され、X4組み合わせプロトコルの優位性を証明した。CTX50およびABCは、各々単独では、腫瘍成長に対する中程度の効果を有し、ABC+CTX50のX4組み合わせは相乗効果を与えた。

【0096】

実験4

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマウスを使用した。この実験では、単独の、およびABCの薬物組み合わせと一緒にシクロホスファミドの効果、ならびに少用量のA (1/6) を週6回投与することの効果进行测试した

50

。

グループ1 対照媒体

グループ2 シクロホスファミド 50mg/kg (CTX50)

グループ3 CTX50+ABC

グループ4 (CTX50+BC) × 週2回 + 1/6A × 週6回 (=A 全曜日)

【0097】

治療は、細胞接種後4日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、4週間にわたり週2回（グループ4は週6回）治療を受けた。

。

【0098】

その結果は、図4に示され、Aの用量を週にわたって分散させることの優位性を証明した。

。

【0099】

実験5

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマウスを使用した。この実験では、治療計画を変化させること（週1回か、2週間に1回か、およびCTXとBCとを同じ曜日に注射するか、違う曜日に注射するか）の効果をテストした。

。

グループ1 対照媒体

グループ2 (BC+CTX50) × 週2回；A 全曜日（日～金曜日）

グループ3 (BC+CTX100) 週1回；A 全曜日（日～金曜日）

グループ4 BC 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日（日～金曜日）

【0100】

治療は、細胞接種後4日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、上記プロトコルに従い、4週間にわたり週1回、2回、または6回治療を受けた。

【0101】

その結果は、図5に示され、BCとCTXとを異なる曜日に注射することが有利である可能性を証明した。

【0102】

実験6

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマウスを使用した。この実験では、Bに取って代わるためCの用量を二倍にすること（2C、Bなし）、選択されたNSAIDとしてのジクロフェナク25mg/kg（D）をBと共に使用すること、またはBを除外してその2倍用量を使用すること（2D）の効果をテストした。

グループ1 対照媒体

グループ2 BC 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日

グループ3 2C 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日

グループ4 BD 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日

グループ5 2D 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日

【0103】

治療は、細胞接種後3日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、4週間にわたり週6回治療を受けた。

【0104】

その結果は、図6に示され、より大きい用量（×2）のNSAIDが、Bの必要性に取って代わるために使用され得ることを証明した。図6は、C（5および10mg/kg）に対するD（25および50mg/kg）の優位性も証明した。

【0105】

実験7

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマ

10

20

30

40

50

ウスを使用した。この実験では、CTXとDの投与の時間間隔を変化させること（1、3、または5日おき）、およびCTXの用量を週にわたって分散させること（週6回、20mg/kg）の効果をテストした。

グループ1 対照媒体

グループ2 CTX100 日曜日；D50 水曜日；A 全曜日

グループ3 CTX100 日曜日；D50 月曜日；A 全曜日

グループ4 CTX100 日曜日；D50 金曜日；A 全曜日

グループ5 CTX20 全曜日（日～金曜日）；D50 水曜日；A 全曜日

【0106】

治療は、細胞接種後5日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、4週間にわたり週6回治療を受けた。

【0107】

その結果は、図7に示され、週1回のCTX100による治療が、週を通しての等しい少用量より好ましいこと、およびCTXとDの投与間隔が、ただか1日であるべきであることを証明した。

【0108】

実験8

腫瘍モデル、薬物製剤化、および腫瘍体積測定は、実験1と同一であった。各群7匹のマウスを使用した。この実験では、20mg/kg、週6回、または50mg/kg、週2回の用量のビタミンK₃（VK）の製剤への追加の効果をテストした。曜日は以下のように略記される：日曜日（S）、月曜日（M）、火曜日（T）、水曜日（W）、木曜日（H）、および金曜日（F）。

グループ1 媒体のみ（対照）

グループ2 （A+VK20）全曜日

グループ3 （CTX60+D30+VK50）M、H+（A）全曜日

グループ4 （CTX60+D30）M、H+（A+VK20）全曜日

【0109】

治療は、細胞接種後4日目に開始した。治療は、体重20グラム当たり0.1mlの製剤の腹腔内注射を含んでいた。マウスは、4週間にわたり週6回治療を受けた。

【0110】

その結果は、図8に示され、（a）VKの追加が治療の効力を改善すること；（b）週を通して（毎日）のより低い用量のVKの投与が好ましいこと、を証明した。

【0111】

以上、本発明を理解の明確のための例示および実施例によってある程度詳細に記載したが、当業者であれば、ある種の変化および修飾が、添付の特許請求の範囲の本旨および範囲を逸脱することなく実施され得ることを容易に確認するであろう。

【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】実験1の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照）グループ2 安息香酸ベンジル 550mg/kg（A）およびパミドロネート 10mg/kg（B）グループ3 Bおよびロフェコキシブ 10mg/kg（C）グループ4 AおよびC

【図2】実験2の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 安息香酸ベンジル+パミドロネート+ロフェコキシブ（ABC）グループ2 媒体のみ（対照）

【図3】実験3の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照）グループ2 シクロホスファミド 50mg/kg（CTX50）グループ3 ABCグループ4 ABC+CTX50

【図4】実験4の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照）グループ2 CTX50グループ3 CTX50+ABCグループ4 （CTX50+BC）×週2回+1/6A×週6回（A 全曜日）

【図5】実験5の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1

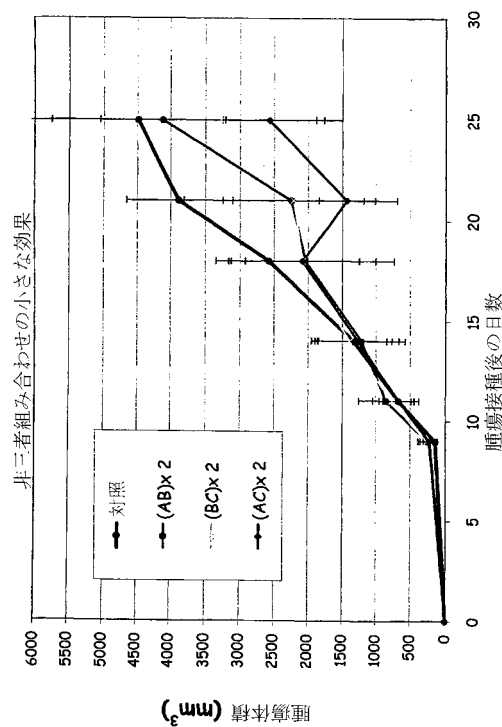
媒体のみ（対照） グループ2 （BC+CTX50）×週2回；A 全曜日（日～金曜日）グループ3 （BC+シクロホスファミド 100mg/kg（CTX100））週1回；A 全曜日（日～金曜日）グループ4 BC 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日（日～金曜日）

【図6】実験6の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照） グループ2 BC 水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日グループ3 2倍用量のC（2C）水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日グループ4 B+ジクロフェナク 25mg/kg（D）水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日グループ5 2倍用量のD（2D）水曜日；CTX100 日曜日；A 全曜日

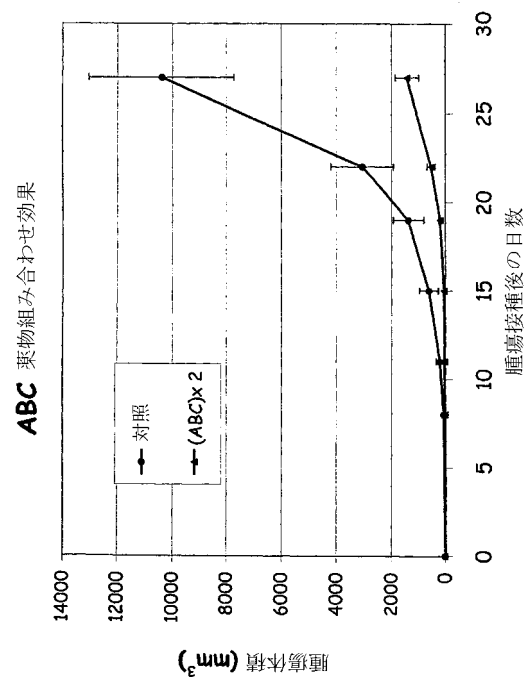
【図7】実験7の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照） グループ2 CTX100 日曜日；ジクロフェナク 50mg/kg（D50）月曜日；A 全曜日グループ3 CTX100 日曜日；D50 月曜日；A 全曜日グループ4 CTX100 日曜日；D50 金曜日；A 全曜日グループ5 CTX20 全曜日（日～金曜日）；D50 水曜日；A 全曜日

【図8】実験8の結果を示す。各グループにおける治療は、以下の通りである：グループ1 媒体のみ（対照） グループ2 （A+VK20）全曜日グループ3 （CTX60+D30+VK50）M、H+（A）全曜日グループ4 （CTX60+D30）M、H+（A+VK20）全曜日

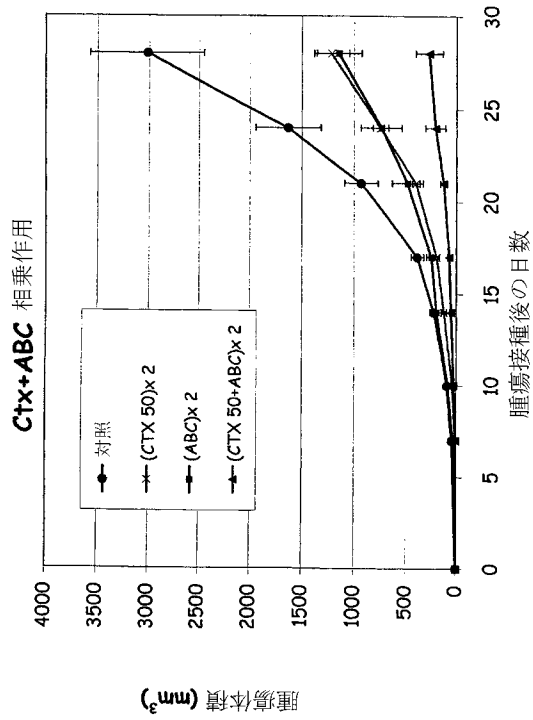
【図1】



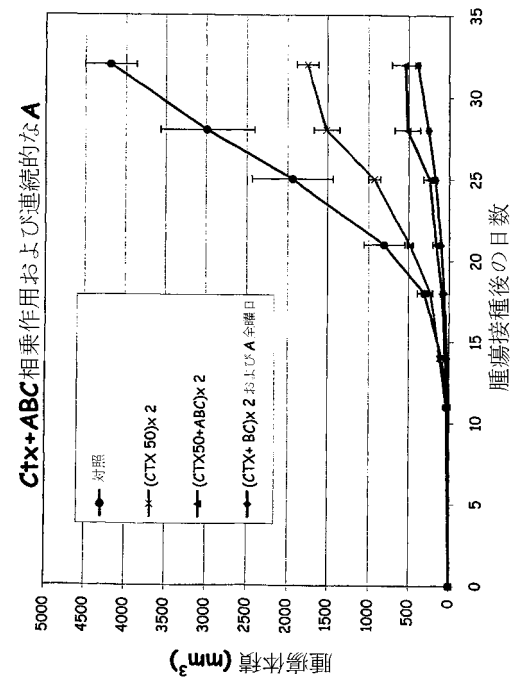
【図2】



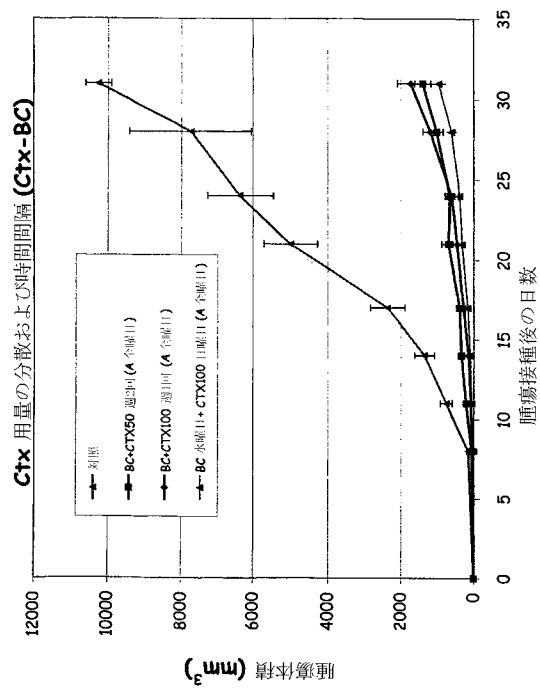
【図 3】



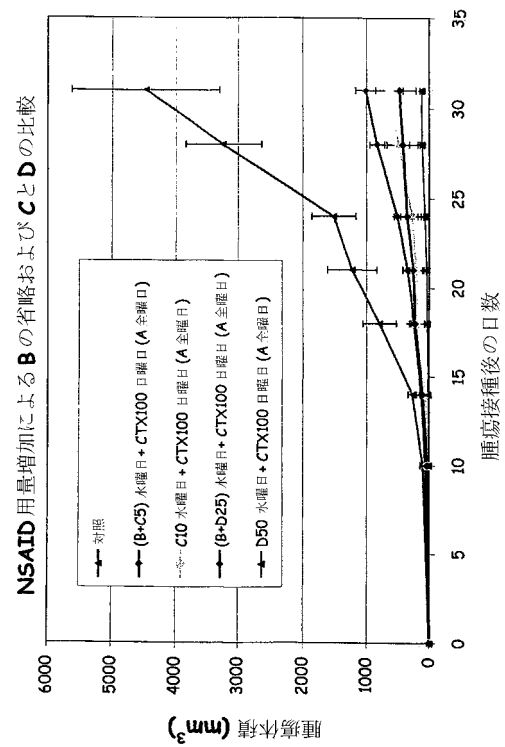
【図 4】



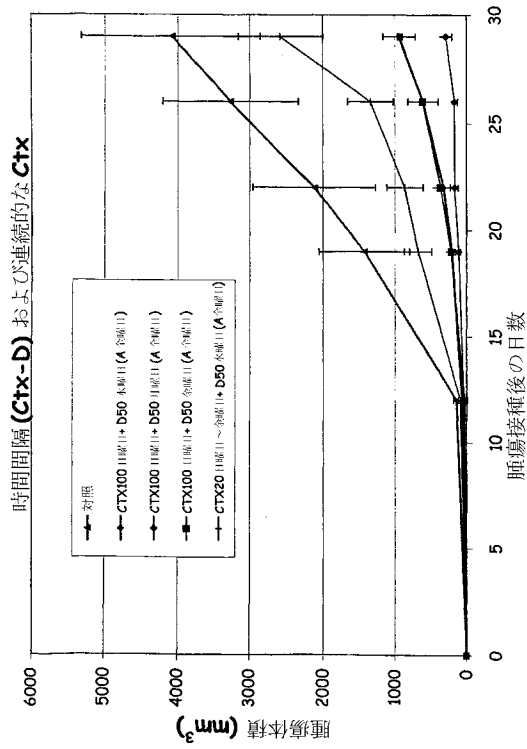
【図 5】



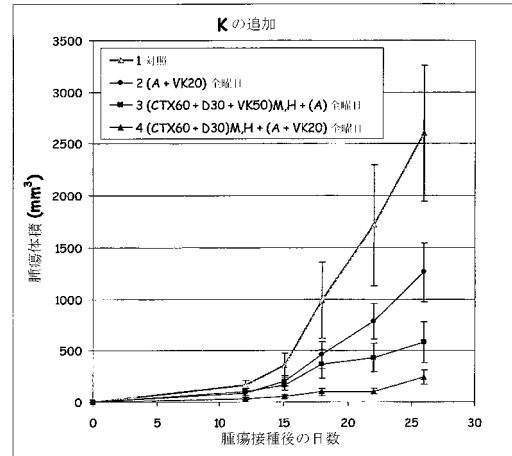
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/405	(2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/65	(2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31/663	(2006.01)	A 6 1 K 31/663	
A 6 1 K 45/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(72)発明者 ベンーサソン シュムエル エイ.
イスラエル エルサレム イプシュタイン ストリート 3

(72)発明者 ツィラルニコフ リリア
イスラエル エルサレム ネーヴ ヤコフ 6 0 3 / 1 2

(72)発明者 ベインシュタイン ウラジミール
イスラエル エルサレム ラマト ハゴラン ストリート 3 9

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特開昭56-034625 (JP, A)
特開平03-271261 (JP, A)
国際公開第99/062983 (WO, A1)
特表平11-514673 (JP, A)
国際公開第01/064251 (WO, A1)
国際公開第00/040275 (WO, A1)
特開平10-114680 (JP, A)
特表2001-512830 (JP, A)
特表平08-502300 (JP, A)
特表2001-524510 (JP, A)
国際公開第00/066093 (WO, A1)
国際公開第00/047228 (WO, A1)
TEICHER, B.A. et al, Cyclooxygenase and lipoxigenase inhibitors as modulators of cancer therapies, Cancer Chemother Pharmacol, 1994年, Vol.33, No.6, p.515-22
LIAO, W.C. et al, Synergistic effects of antitumor drug vitamin K3 and other anticancer drugs on hepatocellular, cervical, and nasopharyngeal carcinoma cells, Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res, 1996年, Vol.37, p.292
DE, L.O. et al, Effects of sodium ascorbate (vitamin C) and 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K3) treatment on human tumor cell growth in vitro. II. Synergism with combined chemotherapy action, Anticancer Res, 1993年, Vol.13, No.1, p.103-6
DUFFY, C.P. et al, Enhancement of chemotherapeutic drug toxicity to human tumour cells in vitro by a subset of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Eur J Cancer, 1998年, Vol.34, No.8, p.1250-9

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 9/00

A61K 31/00

A61K 47/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)