(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-500240
(P2007-500240A)
(43)公表日　平成19年1月11日(2007.1.11)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K 45/00		4C084
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	111	4C086
A61K 31/44	***(2006.01)***	A61K 31/44		
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	121	
		A61P 35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）

(21)出願番号　特願2006-533503 (P2006-533503)
(86)(22)出願日　平成16年6月1日 (2004.6.1)
(85)翻訳文提出日　平成18年1月18日 (2006.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/016973
(87)国際公開番号　WO2004/105794
(87)国際公開日　平成16年12月9日 (2004.12.9)
(31)優先権主張番号　10/447,588
(32)優先日　平成15年5月29日 (2003.5.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　10/842,667
(32)優先日　平成16年5月10日 (2004.5.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　10/857,235
(32)優先日　平成16年5月28日 (2004.5.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　391008788
アボット・ラボラトリーズ
ＡＢＢＯＴＴ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＩＥＳ
アメリカ合衆国、イリノイ州　６００６４、アボツト・パーク、アボツト・パーク・ロード　１００、エーピー６エー－１　０３７７
(71)出願人　505438834
ミーク，ケーシヤ・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００５０、マツクヘンリイ、ホーム・アベニユー・４７０８
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＡＢＴ－７５１による持続投与レジメン

(57)【要約】
抗癌剤Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４メトキシベンゼンスルホンアミド（ＡＢＴ－７５１）を含有する組成物、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する前記薬剤による持続経口投薬スケジュール、及び持続投薬スケジュールを使用する疾患の治療方法を開示する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールであって、前記投薬スケジュールが少なくとも５日間継続する前記持続経口投薬スケジュール。
【請求項２】
チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールであって、前記投薬スケジュールが少なくとも５日間継続し、前記期間中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する前記持続経口投薬スケジュール。
【請求項３】
チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールであって、前記投薬スケジュールが少なくとも５日間継続する前記持続経口投薬スケジュール。
【請求項４】
チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールであって、前記投薬スケジュールが少なくとも５日間継続し、前記期間中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する前記持続経口投薬スケジュール。
【請求項５】
治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールであって、前記投薬スケジュールが少なくとも５日間継続する前記持続経口投薬スケジュール。
【請求項６】
治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法であって、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する前記方法。
【請求項７】
チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法。
【請求項８】
チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法であって、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に比較して本質的に低減する前記方法。

【請求項９】
チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法。
【請求項１０】
チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法であって、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する前記方法。
【請求項１１】
治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法。
【請求項１２】
治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法であって、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する前記方法。
【請求項１３】
Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４メトキシベンゼンスルホンアミドと、シスプラチン、ドセタキセル及び５－フルオロウラシルから構成される群から選択される少なくとも１種の抗癌剤とを含有する治療相乗作用をもつ医薬組成物。
【請求項１４】
治療有効量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドと、シスプラチン、ドセタキセル及び５－フルオロウラシルから構成される群から選択される少なくとも１種の付加薬剤とを投与することを含むヒト癌の治療方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は１種以上の抗癌剤を含有する組成物、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する薬剤による持続経口投薬スケジュール、及び持続投薬スケジュールを使用する疾患の治療方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
多くの市販の非経口投与チューブリンβ－サブユニット結合剤は併発する副作用の重篤度により断続投与を余儀なくされるため、効果が損なわれる。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
従って、チューブリンβ－サブユニットと結合する薬剤による疾患治療の改善が治療分野で必要とされている。
【課題を解決するための手段】

【０００４】
従って、本発明の１態様はチューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続する。
【０００５】
別の態様は、チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続し、前記期間中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する。
【０００６】
更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続する。
【０００７】
更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続し、前記期間中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する。
【０００８】
更に別の態様は、治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続する。
【０００９】
更に別の態様は、治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩によるヒト疾患治療用持続経口投薬スケジュールに関し、前記投薬スケジュールは少なくとも５日間継続し、前記期間中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する。
【００１０】
更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関する。
【００１１】
更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットと結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関し、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に比較して本質的に低減する。
【００１２】
更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬

として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関する。

【００１３】

更に別の態様は、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する、治療薬として許容可能な量の薬剤又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関し、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する。

【００１４】

更に別の態様は、治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関する。

【００１５】

更に別の態様は、治療薬として許容可能な量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド又は治療薬として許容可能なその塩を少なくとも５日間持続経口投与することを含むヒト疾患の治療方法に関し、前記投薬スケジュール中に貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度はチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して本質的に低減する。

【００１６】

更に別の態様は、治療有効量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドと賦形剤を含有するＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの即時胃腸放出用組成物に関し、前記組成物は持続的に経口摂取すると、非経口投与チューブリンβ－サブユニット結合剤で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用の重篤度に比較して貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度を本質的に低減する。

【００１７】

更に別の態様は、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４メトキシベンゼンスルホンアミドと、シスプラチン、ドセタキセル及び５－フルオロウラシルから構成される群から選択される少なくとも１種の抗癌剤とを含有する治療相乗作用をもつ医薬組成物に関する。

【００１８】

更に別の態様は、治療有効量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドと、シスプラチン、ドセタキセル及び５－フルオロウラシルから構成される群から選択される少なくとも１種の付加薬剤とを投与することを含むヒト癌の治療方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１９】

本明細書で使用する「少なくとも５日間」なる用語は薬剤を投与する期間を意味する。本発明の好ましい実施態様では、少なくとも５日間とは２１日間スケジュールの最初の７日間、２１日間スケジュールの最初の１４日間、２１日間スケジュールの最初の１５日間、２８日間スケジュールの最初の２１日間、５日間と後続５日間の休薬期間と後続５日間の投薬期間と後続５日間の休薬期間、即ち（５日間投薬／５日間休薬）×２、及び７日間と後続７日間の休薬期間と後続７日間の投薬期間と後続７日間の休薬期間、即ち（７日間

投薬／７日間休薬）×２を意味する。

【００２０】

本明細書で使用する「コルチシン部位結合剤」なる用語はチューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合することによりチューブリンの重合を阻害するチューブリンβ－サブユニット結合剤を意味する。

【００２１】

チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する薬剤として本発明の実施に好ましい例はＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドであり、本明細書ではＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドとも言う。Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成は、参照により本明細書に組込む米国特許第５，２９２，７５８号、カラム２３、第６１行～カラム２４、第１２行に教示されている。

【００２２】

本明細書で使用する「癌」なる用語は骨髄悪液質、乳癌（腺管及び小葉）、子宮頸癌、結腸癌、白血病、肺（小細胞及び非小細胞）癌、リンパ腫、骨髄腫、口腔舌癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、肉腫、胃癌、子宮癌、及びこれらの領域からの転移に起因する癌を意味する。

【００２３】

本明細書で使用する「持続」なる用語は毎日少なくとも１日１回を意味する。

【００２４】

本明細書で使用する「疾患」なる用語は有害な生理的イベントを意味する。本発明の実施に関して、チューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位と結合する薬剤が有効である疾患の例は通風性関節炎と癌である。

【００２５】

本明細書で使用する「薬剤」なる用語は疾患の予防もしくは治療又は１種以上の有害な生理的イベントの阻害に適した化合物を意味する。

【００２６】

非経口投与薬の例としては、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、及びビノレルビン）、タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）、５－フルオロウラシル、シスプラチン、ドセタキセル、ゲムシタビン、及び通風性関節炎を治療するために使用されるコルチシン自体等のコルチシン部位結合剤が挙げられる。

【００２７】

副作用の重篤度に関して本明細書で使用する「本質的に低減」なる用語は試験患者集団の少なくとも約５０％がグレードＩＩＩ又はＩＶレベルの副作用を生じず、好ましくは試験患者集団の約７５％がグレードＩＩＩ又はＩＶレベルの副作用を生じず、より好ましくは試験患者集団の約８５％がグレードＩＩＩ又はＩＶレベルの副作用を生じず、更に好ましくは試験患者集団の約９５％がグレードＩＩＩ又はＩＶレベルの副作用を生じず、最も好ましくは試験患者集団の１００％がグレードＩＩＩ又はＩＶレベルの副作用を生じなかったことを意味する。

【００２８】

本明細書で使用する「治療相乗作用」なる用語は各薬剤の相加効果を上回る治療効果をもつ２種以上の薬剤の併用を意味する。

【００２９】

シンチレーション近接アッセイでビオチン化ウシ脳チューブリンに対する［^{3}Ｈ］コルチシンの競合を使用してＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド、ビンブラスチン、及びパクリタキセルの結合親和性を評価した。

【００３０】

【表１】

表1

ウシ脳チューブリンとの結合実験におけるABT-751及び他のチューブリンβ-サブユニット結合剤の阻害定数	
化合物	K_i（μM）
ABT-751	2.60（n=4）
コルチシン	0.78（n=7）
パクリタキセル	＞100（n=4）
ビンブラスチン	＞100（n=4）

【００３１】
表１のデータはＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドがチューブリンβ－サブユニットのコルチシン部位の［^{3}Ｈ］コルチシンに置換し、従って、コルチシン部位結合剤であることを示している。
【００３２】
表１のデータはビンブラスチンとパクリタキセルが［^{3}Ｈ］コルチシンに置換せず、従って、コルチシン部位結合剤ではないため、コルチシン結合部位以外のチューブリンβ－サブユニット部位と結合するはずであることも示している。
【００３３】
Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドはコルチシン部位結合剤であり、コルチシン自体以外のコルチシン部位結合剤で治療することができる疾患の治療に有利な薬剤の実例である。
【００３４】
ヒト疾患の治療に有用な薬剤としてのコルチシン部位結合剤の有効性は薬剤を含有する組成物、その投与経路、薬剤投与量、及び投薬スケジュール等の可変要素に依存する。本発明は好ましい治療イベントを生じ、貧血、脱毛症、体液鬱滞、骨髄抑制、神経障害及び好中球減少症から構成される群から選択される少なくとも１種の副作用の重篤度がチューブリンβ－サブユニットと結合する非経口投与薬で実質的に同一疾患を治療した場合に併発する同一副作用に比較して十分に低減する予想外の驚くべき可変要素の組み合わせに関する。
【００３５】
Ｍ５０７６は移植可能なマウス細網細胞肉腫である。Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは１日１回５日間経口投与した場合にこの同系脇腹腫瘍モデルで有意抗腫瘍活性を示した。１５０ｍｇ／ｋｇのその概算ＭＴＤで５日間投与した場合にＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは腫瘍増殖を有意に阻害し、Ｔ／Ｃ値（試験群の腫瘍重量を対照群の腫瘍重量で割った値）とＩＬＳ（寿命の増加百分率）値は夫々１３％と４２％であった。これに対して、このモデルはパクリタキセルに耐性であった。ビンクリスチンとドキソルビシンはごく低活性であり（夫々ＩＬＳ＝１７％と１３％）、このモデルはシクロホスファミドに感受性であることが判明した。
【００３６】
ＣＤＦ－１マウスの脇腹で増殖させたＣ２６結腸腫瘍に対してＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドを評価した。５日間スケジュールで投与した場合にはごく低活性であったが、長期投薬すると、ＭＴＤのＢＣＮＵで得られると同等の有意抗腫瘍応答を生じた。パクリタキセルはこの腫瘍には効果がなかった。

【００３７】
Ａｐｃ^{Ｍｉｎ}（Ｍｉｎ）マウスは遺伝性腸癌のモデルである。これらのマウスはＡｐｃ腫瘍サプレッサー遺伝子に優性生殖細胞突然変異をもつため、腸管全体に多数（＞５０）の腫瘍が発生しやすい。
【００３８】
Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド１５０ｍｇ／ｋｇ／日を１日１回スケジュールで２８日間経口投与すると、Ｍｉｎマウスの腫瘍量は有意に低下した。投与したマウスの平均腫瘍数はビヒクル対照の７３．３に比較して４９．８であった。薬剤投与は腫瘍が定着した年齢から開始した。これらの結果によると、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは自然発生腸発癌モデルで有意インビボ活性を示す。
【００３９】
単剤としての（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは複数のヒト腫瘍異種移植片モデルでインビボ抗腫瘍活性を示した。数種のインビボ異種移植片モデル（脇腹及び同所）において、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日１回投薬は１日２回投薬と同等以上の効果を示した。この優れたＱＤ効果はマウス同系モデルで確認された。従って、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドを１日１回投与すれば最大効果を達成するために十分であると思われる。５－ＦＵ、シスプラチン、ドセタキセル、及びゲムシタビンと併用すると、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは夫々ＨＴ－２９結腸癌、Ｃａｌｕ－６ＮＳＣＬＣ、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳癌、及びＭｉａＰａＣａ２膵臓癌異種移植片モデルにおいて単剤単独よりも抗腫瘍活性の増加を示した。
【００４０】
ＮＣＩ－Ｈ４６０はヒト非小細胞肺癌由来細胞株である。この細胞株はＭＤＲネガティブであり、野生型ｐ５３をもち、発癌性Ｋ－ｒａｓ突然変異を含む。（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドはＮＣＩ－Ｈ４６０異種移植片モデルで良好な効果を示した。１３日目の平均腫瘍量はビヒクル対照と有意差があった（Ｔ／Ｃ＝５８％）。（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは更に腫瘍増殖の遅延も生じ、ＩＬＳ値３２％であった。パクリタキセルとビンクリスチンはいずれもこのアッセイで活性を示さなかった。
【００４１】
ＨＣＴ－１５はヒト結腸癌由来細胞株である。この細胞株はＭＤＲポジティブであり、突然変異体ｐ５３と発癌性Ｋ－ｒａｓを発現する。ＨＣＴ－１５細胞株はＮＣＩ腫瘍細胞株群に由来する細胞のうちでｍｄｒ－１／Ｐ糖蛋白質発現レベルが最も高いものの１つである。パクリタキセルとビンクリスチンはいずれもＰ糖蛋白質薬剤排出ポンプの基質であり、効果がなかったが、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは腫瘍増殖の抑制に有効であった。
【００４２】

【表２】

HCT-15ヒト結腸癌異種移植片の増殖に及ぼす殺細胞剤の効果

化合物	用量[a] (mg/kg/d)	経路 スケジュール	T/C[b] (試験数)	% ILS[c]
ABT-751	50	PO, QD, 1～8日	50(2)	34

【００４３】

（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは投与開始前に定着腫瘍になるまで増殖させた各種ヒト腫瘍異種移植片の増殖を抑制した。以下にまとめるように、結腸癌、乳癌及び肺癌に由来する定着腫瘍に対して活性が認められた。（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは同所で増殖させたヒト膵臓腫瘍異種移植片に対しても活性であった。

【００４４】

【表３】

段階的同所ヒト腫瘍異種移植片に対するABT-751のインビボ活性

細胞株	経口用量 (mg/kg/d)	スケジュール	% T/C	% ILS
腫瘍モデル				
HT-29結腸癌	100	QD, d 10-14, 20-24	28	75
	75	QD, d 10-14, 20-24	43	50
	50	QD, d 1-21	55	36
Calu-6肺癌	100	QD, d 10-14, 20-24	37	65
	75	QD, d 10-14, 20-24	50	58
	50	QD, d 1-21	54	58
MDA-MB-468乳癌	100	QD, d 10-14, 20-24	25	78
	75	QD, d 10-14, 20-24	33	52
		QD, d 1-21	46	41
同所腫瘍モデル				
MiaPaCa-2膵臓癌	100	QD, d 1-5, 11-15	56	n.d.
	75	QD, d 1-5, 11-15	79	n.d.
HT-1376膀胱癌	100	QD, d 1-5, 11-15	63	n.d.
	100	b.i.d., d 1-5, 11-15	86[e]	n.d.

【００４５】

（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドはヌードマウスで他の各種ヒト腫瘍異種移植片に対しても抗腫瘍活性を示した。

【００４６】

胃癌、肺癌、乳癌、及び口腔癌に由来する腫瘍でも抗腫瘍活性が認められた。

【００４７】

【表４】

ヒト腫瘍異種移植片に対するABT-751の抗腫瘍活性			
腫瘍株	スケジュール	用量 (mg/kg/日)	T/C (%)
胃癌			
H-81	Q5D×5	300	40
H-111	Q1D×19	80	36
H-154	Q5D×5	300	71
SC-2	Q1D×19	120	28
SC-6	Q5D×5	500	22
結腸直腸癌			
H-143	Q5D×5	300	17
COLO320DM	Q1D×19	120	42
WiDr	Q1D×20	100	22
肺癌			
LC-376	Q5D×5	300	18
LC-6	Q5D×5	450	31
LC-11	Q1D×8	150	93
LX-1	Q1D×20	120	37
乳癌			
H-31	Q1D×19	80	13
MX-1	Q5D×5	450	21
口腔癌			
KB	Q1D×20	100	15

【００４８】

５７人の癌患者で単回（１６人）及び５日間反復投薬レジメン（４１人）により（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドを評価した。単回セグメントの投与量は８０～４８０ｍｇ／ｍ^2／日とした。５日間反復投薬レジメンでは、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド３０～２４０ｍｇ／ｍ^2／日を１サイクル投与した。薬物動態データによると、（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド血漿濃度は投薬後に急速に増加した。薬剤は４～１６時間の半減期で排泄された。ＡＵＣは３０～４８０ｍｇ／ｍ^2／日の範囲で用量に比例して増加し、明白な蓄積は認められなかった。単回及び５日間反復投薬セグメントによる有害な薬剤反応は吐気嘔吐、下痢、上腹部痛、腸閉塞及び末梢神経障害徴候であった。単回セグメントでは、用量依存毒性（ＤＬＴ）は４８０ｍｇ／ｍ^2／日で５人中１人がグレード３末梢神経障害であった。５日間反復投薬レジメンでは、用量依存毒性は２１０ｍｇ／ｍ^2／日で４人中１人がグレード３末梢神経障害であり、２１０ｍｇ／ｍ^2／日で４人中１人と２４０ｍｇ／ｍ^2／日で６人中１人がグレード４腸麻痺であった。

【００４９】

７日間ＱＤレジメンでは、３００ｍｇＱＤ用量で６人中２人に末梢神経障害／腸閉塞の用量依存毒性が報告されたので、２５０ｍｇＱＤ用量をＭＴＤと判定した。２５０ｍｇ用量群の３人中２人で疲労感、食欲不振及び小腸閉塞の疑いの用量依存毒性が観察されたので、２１日間投与したＱＤレジメンのＭＴＤは２００ｍｇであると判定した。

【００５０】

安全性データを検討すると、３種の試験で有意骨髄抑制、腎又は肝毒性は報告されなかった。

【００５１】

組成に応じて本発明のチューブリンβ－サブユニット結合剤は賦形剤を加えて投与してもよいし、加えずに投与してもよい。賦形剤としてはカプセル封入剤や、吸収促進剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝液、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、保湿剤、滑沢剤、香料、防腐剤、噴射剤、放出剤、滅菌剤、甘味料、溶解補助剤、湿潤剤及びその混合物等の添加剤が挙げられる。本発明の固体剤形の経口投与用チューブリンβ－サブユニット結合剤の賦形剤としては寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、１，３－ブチレングリコール、ひまし油、セルロース、酢酸セルロース、カカオバター、コーンスターチ、コーン油、綿実油、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセロール、落花生油、イソプロパノール、等張食塩水、ラクトース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、オリーブ油、ピーナッツ油、リン酸カリウム塩、ジャガイモ澱粉、プロピレングリコール、リンゲル液、タルク、トラガカント、水、サフラワー油、ゴマ油、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム塩、大豆油、蔗糖、テトラヒドロフルフリルアルコール及びその混合物が挙げられる。本発明の液体剤形の眼内又は経口投与用チューブリンβ－サブユニット結合剤の賦形剤としては１，３－ブチレングリコール、ひまし油、コーン油、綿実油、エタノール、ソルビタンの脂肪酸エステル、胚芽油、落花生油、グリセロール、イソプロパノール、オリーブ油、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ゴマ油、水及びその混合物が挙げられる。本発明の浸透圧投与用チューブリンβ－サブユニット結合剤の賦形剤としては、クロロフルオロハイドロカーボン、エタノール、水及びその混合物が挙げられる。本発明の非経口投与用チューブリンβ－サブユニット結合剤の賦形剤としては、１，３－ブタンジオール、ひまし油、コーン油、綿実油、胚芽油、落花生油、リポソーム、オレイン酸、オリーブ油、ピーナッツ油、リンゲル液、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、Ｕ．Ｓ．Ｐ．又は等張塩化ナトリウム溶液、水及びその混合物が挙げられる。本発明の直腸又は膣投与用チューブリンβ－サブユニット結合剤の賦形剤としてはカカオバター、ポリエチレングリコール、ロウ及びその混合物が挙げられる。

【００５２】

Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４メトキシベンゼンスルホンアミドを使用する本発明の実施に好ましい賦形剤を下表に示す。

【００５３】

【表５】

N-(2-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリド-3-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミドの製剤

成分	% w/w	目的
ABT-751	30.0	
微結晶セルロースNF (Avicel(登録商標) PH101)	15.8	充填剤
ラクトース１水和物	28.0	充填剤
ポビドン (USP, K29-32)	8.0	結合剤
クロスカルメロースNa	18.0	崩壊剤
水	十分量	液体結合剤
ステアリン酸マグネシウム	0.2	滑沢剤

【００５４】

微結晶セルロース、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド、ラクトース及びクロスカルメロースの混合

物にポビドン水溶液を加えて顆粒化し、乾燥し、粉砕した。粉砕物をステアリン酸マグネシウムとブレンドした。

【００５５】

本明細書に記載する用量は適量のブレンド物をカプセルに充填することにより調製した。

【００５６】

投与経路に従って、本発明のチューブリンβ－サブユニット結合剤は経口、眼内、浸透圧、非経口（皮下、筋肉内、胸骨内、静脈内）、直腸、局所、経皮、又は膣投与することができる。経口投与固体剤形はカプセル、ドラジェ、顆粒剤、ピル、散剤又はタブレットとして投与することができる。眼内又は経口投与剤形はエリキシル剤、エマルション、マイクロエマルション、懸濁液又はシロップとして投与することができる。浸透圧及び局所投与剤形はクリーム、ジェル、吸入剤、ローション、軟膏、ペースト、又は散剤として投与することができる。非経口投与剤形は水性又は油性懸濁液として投与することができる。直腸及び膣剤形はクリーム、ジェル、ローション、軟膏、又はペーストとして投与することができる。

【００５７】

本発明の実施にあたり、チューブリンサブユニットのコルチシン結合部位以外と結合する薬剤は非経口投与することが好ましく、チューブリンサブユニットのコルチシン結合部位と結合する薬剤は同一薬剤の非経口投与よりも経口投与するほうが好ましいと考えられる。

【００５８】

本発明のチューブリンβ－サブユニット結合剤の治療薬として許容可能な量とその投薬スケジュールは治療のレシピエント、治療する疾患とその重篤度、チューブリンβ－サブユニット結合剤を含有する組成物、投与時間、投与経路、チューブリンβ－サブユニット結合剤の効力、チューブリンβ－サブユニット結合剤の排泄率、及び別の薬剤の併用の有無に依存する。

【００５９】

難治性充実性腫瘍をもつ成人患者に１日１回持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、又は約３００ｍｇである。

【００６０】

難治性充実性腫瘍をもつ成人患者には２１日間スケジュールの最初の７日間にＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド約２５０ｍｇを１日１回（ＱＤ）持続経口投与することが好ましい。

【００６１】

難治性充実性腫瘍をもつ成人患者には２８日間スケジュールの最初の２１日間にＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド約２００ｍｇを１日１回持続経口投与することが好ましい。

【００６２】

乳癌、肺癌、腎臓癌、又は結腸癌をもつ成人患者には２８日間投薬スケジュールの最初の２１日間にＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド約２００ｍｇを１日１回持続経口投与することが好ましい。

【００６３】

難治性充実性腫瘍をもつ小児患者に１日１回持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約１００ｍｇ／ｍｍ^2、約１３０ｍｇ／ｍｍ^2、約１６５ｍｇ／ｍｍ^2、約２００ｍｇ／ｍｍ^2、又は約２５０ｍｇ／ｍｍ^{2}とすることができる。

【００６４】

難治性悪性血液腫瘍をもつ成人患者に１日１回持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約１００ｍｇ／ｍｍ^2、約１２５ｍｇ／ｍｍ^2、及び　約１５０ｍｇ／ｍｍ^{2}とすることができる。

【００６５】

難治性充実性腫瘍をもつ成人患者に１日２回（ＢＩＤ）持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、又は約３００ｍｇとすることができる。

【００６６】

難治性充実性腫瘍をもつ成人患者には２１日間スケジュールの最初の７日間にＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド約１７５ｍｇを１日２回経口投与することが好ましい。

【００６７】

難治性悪性血液腫瘍をもつ成人患者に１日２回持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約７５ｍｇ／ｍｍ^2、約１００ｍｇ／ｍｍ^2、１２５ｍｇ／ｍｍ^2、１５０ｍｇ／ｍｍ^2、及び１７５ｍｇ／ｍｍ^{2}とすることができる。

【００６８】

難治性充実性腫瘍をもつ小児患者に１日２回持続経口投与する場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの１日用量は約１００ｍｇ／ｍｍ^{2}及び約１３０ｍｇ／ｍｍ^{2}とすることができる。

【００６９】

Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは単独又は他の治療と併用した場合にも疾患の治療に有用であると思われる。例えば、癌治療に使用する場合には、本発明の化合物は単独投与してもよいし、放射線治療、ホルモン剤、抗体、抗血管新生剤、ＣＯＸ－２阻害剤、又はシスプラチン、５－フルオロウラシル、タキソテール、ドセタキセル及びゲムシタビン等の他の（殺細胞又は静細胞）化学療法剤と併用投与してもよい。

【００７０】

ヌードマウスで増殖させたＣａｌｕ－６ＮＳＣＬ、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳癌及びＨＴ－２９結腸癌異種移植片でＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドと他の化学療法剤の併用効果を試験した。

【００７１】

１つの目的はＣａｌｕ－６ＮＳＣＬ脇腹異種移植片モデルにおける単剤又はシスプラチンとの併用剤としてのＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定することであった。

【００７２】

別の目的はＭＤＡ－ＭＢ４６８乳癌脇腹異種移植片モデルにおける単剤又はドセタキセルとの併用剤としてのＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定することであった。

【００７３】

更に別の目的はＨＴ－２９結腸癌脇腹異種移植片モデルにおける単剤又は５－フルオロウラシルとの併用剤としてのＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定することであった。

【００７４】

更に別の目的は２種の異なるスケジュール（１日１回及び１日２回）でＣａｌｕ－６及びＨＴ－２９異種移植片モデルに投与した場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル

）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定することであった。

【００７５】

腫瘍細胞の接種後、腫瘍をマウスで３回継代した後、フラグメントを使用して単細胞懸濁液を作製した。複数の動物をドナーとして使用した。単細胞懸濁液は細断した腫瘍組織をＲＰＭＩ　１６４０培地で均質化することにより作製した。細胞懸濁液を３回洗浄して破片や他の外来物を除去した。血球計を使用してトリパンブルー排除法により生存細胞をカウントした。細胞１ｘ１０^{6}個を含有する細胞懸濁液０．５ｍＬをマウスに皮下注射した。

【００７６】

２１日間１日１回持続投薬には、５０ｍｇ／ｋｇ／日で副作用がほとんどなかったことからこの用量を選択した。

【００７７】

Ｃａｌｕ－６脇腹異種移植片モデルにおけるＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定するために、腫瘍細胞を雄ヌードマウスに０日目に皮下接種した。１０日目に定着腫瘍をもつマウスをサイズによって分け、約２３３ｍｍ^{3}のものを集めた。

【００７８】

Ｃａｌｕ－６異種移植片モデルにＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド１００及び７５ｍｇ／ｋｇ／日を単剤として（５日間投薬／５日間休薬）×２サイクル投薬スケジュールで投与すると、有意抗腫瘍活性を示した。Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド５０ｍｇ／ｋｇ／日を１日１回又は１日２回スケジュールで投与すると、同様の効果を示した。シスプラチンと併用すると、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドはＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドによる相加応答を上回る効果を示した。

【００７９】

ＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳癌脇腹異種移植片モデルにおけるＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定するために、連続継代腫瘍フラグメントに由来する腫瘍細胞を雌ヌードマウスに０日目に皮下接種した。１０日目に定着腫瘍をもつマウスをサイズによって分け、約２３１ｍｍ^{3}のものを集めた。

【００８０】

単剤としてＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドを１００及び７５ｍｇ／ｋｇ／日で（５日間投薬／５日間休薬）×２投薬スケジュールと５０ｍｇ／ｋｇ／日で毎日投与すると、ＭＤＡ－ＭＢ４６８異種移植片モデルで用量依存的抗腫瘍活性を示した。ドセタキセル３３．３ｍｇ／ｋｇ／日と併用すると、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは試験用量のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドによる相加応答を上回る効果を示した。

【００８１】

ＨＴ－２９脇腹異種移植片モデルにおけるＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果を測定するために、連続継代腫瘍フラグメントに由来する腫瘍細胞を雌ヌードマウスに０日目に皮下接種した。１０日目に定着腫瘍をもつマウスをサイズによって分け、約２３６ｍｍ^{3}のものを集めた。

【００８２】

ＨＴ－２９結腸癌異種移植片モデルにＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ

）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド１００及び７５ｍｇ／ｋｇ／日を単剤として（５日間投薬／５日間休薬）×２サイクル投薬スケジュールで投与すると、有意抗腫瘍活性を示した。Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミド５０ｍｇ／ｋｇ／日をこのモデルに１日１回又は１日２回スケジュールで投与すると、同様の効果を示し、Ｃａｌｕ－６モデルで観察された効果が確認された。５－フルオロウラシル３０ｍｇ／ｋｇ／日と併用すると、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは高用量で相加応答を示した。

【００８３】

まとめると、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果をＣａｌｕ－６ＮＳＣＬ、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳癌及びＨＴ－２９結腸癌異種移植片モデルで試験した。単剤として、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドは全３種の異種移植片モデルで用量依存的効果を示した。１日１回及び１日２回投与した場合のＮ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの効果をＣａｌｕ－６ＮＳＣＬ及びＨＴ－２９結腸癌異種移植片モデルで試験した処、２１日間投与した場合には両者モデルで１日１回でも１日２回でも同等の効果を示した。

【００８４】

従って、Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドをシスプラチン（Ｃａｌｕ－６ＮＳＣＬＣ）、ドセタキセル（ＭＤＡ－ＭＢ－４６８）又は５－ＦＵ（ＨＴ－２９）と併用すると、単剤単独に比較して相加効果以上の効果を示した。

【００８５】

Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドの代表的長期投薬スケジュールを評価するために、患者４３人に参加してもらった。試験した腫瘍型は結腸直腸（２３）、肉腫（５）、中皮腫（３）、唾液腺癌（２）、子宮内膜癌（２）、不明（２）、肝臓癌（１）、黒肉腫（１）、腎臓癌（１）、肺癌（１）、卵巣癌（１）、及び顆粒膜細胞癌（１）であった。患者に１日１回又は２回２１日間Ｎ－（２－（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリド－３－イル）－４－メトキシベンゼンスルホンアミドを投与した後、７日間休薬した。用量を５０ｍｇ／日（１日２回２５ｍｇずつ）増加した。患者３人にまず各用量レベルで投与した。１回目のサイクルで用量依存毒性が観察された場合には、更に患者３人を投薬スケジュールに追加した。追加した患者が用量依存毒性を生じた場合にはその用量レベルを９人まで拡大し、更に許容性を検討した。２サイクル毎に応答評価を行った。

【００８６】

約２００ｍｇ　ＱＤ、２５０ｍｇ　ＱＤ、３００ｍｇ　ＱＤ、１２５ｍｇ　ＢＩＤ、１５０ｍｇ　ＢＩＤ、及び１７５ｍｇ　ＢＩＤの用量で試験した患者１３４人のうち、１６人が貧血を報告し、そのうち１１人がグレードＩ又はＩＩであり、５人がグレード（ＩＩＩ又はＩＶ）であり；１人がグレードＩ又はＩＩ脱毛症を報告し；８人がグレードＩ又はＩＩ好中球減少症を報告し；体液鬱滞は報告されなかった（なお、グレードＩは軽度、グレードＩＩは中度、グレードＩＩＩは重度、グレードＩＶは生命にかかわると定義される）。

【００８７】

以上の記載は本発明の例証に過ぎず、開示した態様に本発明を限定するものではない。当業者に自明の変形や変更も特許請求の範囲に記載する本発明の範囲と本質に含むものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/016973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/635

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)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1998, YAMAMOTO K ET AL: "Phase I study of E7010." XP002308547 Database accession no. NLM9654112 abstract abstract & CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. 1998, vol. 42, no. 2, 1998, pages 127-134, ISSN: 0344-5704 ----- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [ ] Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the international search report
1 December 2004	17/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Peris Antoli, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/016973

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"A phase I trial of ABT-751, a novel microtubulin inhibitor" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, November 2002 (2002-11), page S42, XP004403567 ISSN: 0959-8049 Abstract	1-12
X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1 April 1994 (1994-04-01), KOYANAGI N ET AL: "In vivo tumor growth inhibition produced by a novel sulfonamide, E7010, against rodent and human tumors." XP002308548 Database accession no. NLM8137285 Abstract abstract & CANCER RESEARCH. 1 APR 1994, vol. 54, no. 7, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 1702-1706, ISSN: 0008-5472	1-12
X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2001, FUNAHASHI Y ET AL: "Effect of E7010 on liver metastasis and life span of syngeneic C57BL/6 mice bearing orthotopically transplanted murine Colon 38 tumor." XP002308549 Database accession no. NLM11269745 Abstract abstract & CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. 2001, vol. 47, no. 2, 2001, pages 179-184, ISSN: 0344-5704	1,2
X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; October 2000 (2000-10), HAYAKAWA K ET AL: "Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 17). Testicular toxicity of E7010, a sulfonamide tubulin polymerization inhibitor." XP002308550 Database accession no. NLM11349441 Abstract abstract -/--	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/016973

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& THE JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES. OCT 2000, vol. 25 Spec No, October 2000 (2000-10), pages 173-178, ISSN: 0388-1350	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ゴードン, ギヤリー
アメリカ合衆国、イリノイ・６００３５、ハイランド・パーク、ユニバーシテイ・アベニユー・３２８２
(72)発明者 ハージイ, アン・イー
アメリカ合衆国、イリノイ・６００４５、レイク・フオレスト、イースト・サンド・パイパー・レイン・３５
(72)発明者 ローゼンバーグ, ソール・エイチ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００３０、グレイズレイク、ライトハウス・レイン・１５

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 MA52 NA05 NA06 NA14 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC17 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA06 NA14 ZB26 ZC02 ZC75