

(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
2010年6月3日(03.06.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/061907 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/070001

(22) 国際出願日:

2009年11月27日(27.11.2009)

(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 2008-305379 2008年11月28日(28.11.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 阿部 譲 添付公開書類:

(ABE, Yuzuru). 塩津 行正 (SHIOTSU, Yukimasa).

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

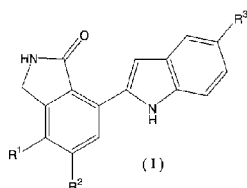
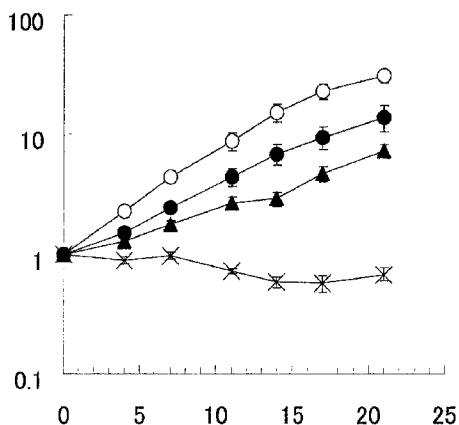
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ANTI-CANCER AGENT

(54) 発明の名称: 抗癌剤

[図1]



(57) Abstract: An anti-cancer agent comprising a first component and a second component as active ingredients and is adapted to administer the first component and the second component simultaneously or separately, wherein the first component comprises an isindolinone derivative represented by formula (I) [wherein R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted lower alkyl group, -OR⁴ [wherein R⁴ represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted lower alkyl group, or -S(O)₂R⁵ (wherein R⁵ represents an amino group, a mono- or di-(lower alkylamino) group, a substituted or unsubstituted lower alkyl group, or the like)], or the like; and R³ represents a substituted or unsubstituted lower alkyl group, or the like] or a pharmacologically acceptable salt thereof and the second component is selected from a chemotherapeutic agent, a hormonal therapeutic agent and a molecular targeting agent; and others.

(57) 要約: 式 (I) [式中、R¹ 及び R² は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、-OR⁴ [式中、R⁴ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは -S(O)₂R⁵ (式中、R⁵ はアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) を表す] 等を表し、R³ は置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す] で表されるイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第 1 成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第 2 成分を有効成分とする、該第 1 成分と該第 2 成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤等を提供する。

明 細 書

発明の名称 : 抗癌剤

技術分野

[0001] 本発明は、イソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる成分を含む有する抗癌剤等に関する。

背景技術

[0002] 本発明で用いられるイソインドリノン誘導体が知られている（特許文献1）。同文献中にて、該イソインドリノン誘導体がオーロラ（Aurora）、繊維芽細胞増殖因子受容体3（FGFR3）及びフムス様チロシンキナーゼ（Flt-3）阻害活性、ならびに抗癌活性を有することが開示されている。さらに、同化合物がJAK阻害活性を有することも知られている（特許文献2）。

[0003] また、本発明で用いられるイソインドリノン誘導体に関連する化合物が知られている（特許文献3～7、非特許文献1）。

現在、多くの癌の治療において多剤併用療法が用いられている。併用療法の目的としては、例えば以下の1～3等が挙げられる（臨床腫瘍学第3版、癌と化学療法社）。

1. 複数の薬剤を用いることによる抗腫瘍効果の増強
2. 抗癌作用のスペクトラムの拡大（複数の癌細胞が発現している場合、1種の薬剤が無効な癌細胞に対し、それに対して有効な他の薬剤を投与する）
3. 耐性細胞の出現の回避、または遅延

例えばインドロカルバゾール誘導体である、レスタルチニブ（Lestaurtini b、CEP-701）やPKC412等は急性骨髄性白血病細胞に対して、化学療法あるいはHDAC阻害剤やm-TOR阻害剤と併用することで併用効果を示すことが報告されている[クリニカル・キャンサー・リサーチ（Clinical Cancer Reseach）、10巻、4991頁（2004年）；ブラッド（Blood）、104巻、1145頁（2004年）；プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシー

ズ・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceeding of the national academy of sciences of the united states of America)、101巻、3130頁 (2004年)]。インドリノン誘導体であるスニチニブ (Sunitinib、SU011248) は血液癌及び固形癌における化学療法あるいは分子標的薬との併用の有効性が報告されている [ブラッド (Blood)、104巻、4202頁 (2004年)、W006/120557]。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：国際公開第2006/112479号パンフレット
特許文献2：国際公開第2008/047831号パンフレット
特許文献3：国際公開第2004/108672号パンフレット
特許文献4：国際公開第2004/021532号パンフレット
特許文献5：国際公開第2005/039564号パンフレット
特許文献6：国際公開第2005/051300号パンフレット
特許文献7：米国特許出願公開第2005/0026976号明細書

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」、2004年、第14巻、4505頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

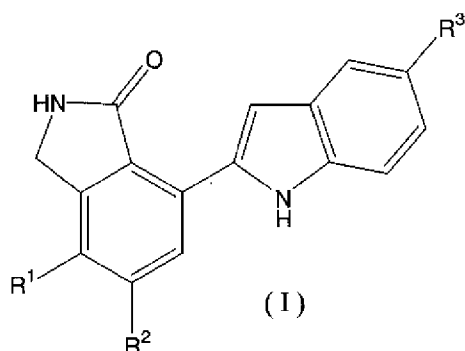
- [0006] 本発明の目的は、イソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤等を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明は、以下の (1) ～ (18) に関する。

(1) 式 (I)

[0008] [化1]



[0009] {式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-OR^4$ [式中、 R^4 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-S(O)_2R^5$ (式中、 R^5 はアミノ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]を表し、

R^3 はカルボキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表す}で表されるイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を有効成分とする、該第1成分と該第2成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤。

[0010] (2) R^1 が $-OS(O)_2R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)である前記(1)記載の抗癌剤。

(3) R^1 が $-OS(O)_2R^{5a}$ (式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である前記(1)記載の抗癌剤。

(4) R^2 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである前記(1)～(3)のいずれかに記載の抗癌剤。

(5) R^3 が $-CH_2NR^6R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同一または異なって水素原子または置換

もしくは非置換の低級アルキルを表すか、または R^6 及び R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である前記(1)～(4)のいずれかに記載の抗癌剤。

[0011] (6) 第2成分が化学療法剤である前記(1)～(5)のいずれかに記載の抗癌剤。

(7) 化学療法剤がチューブリン作用薬、デオキシリボ核酸作用薬及び代謝拮抗剤から選ばれる前記(6)記載の抗癌剤。

(8) 第2成分がホルモン療法剤である前記(1)～(5)のいずれかに記載の抗癌剤。

(9) ホルモン療法剤が抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、LH-RH作動薬、プロゲステロン、アロマターゼ阻害剤及びステロイドサルファターゼ阻害剤から選ばれる前記(8)記載の抗癌剤。

(10) 第2成分が分子標的薬である前記(1)～(5)のいずれかに記載の抗癌剤。

[0012] (11) 分子標的薬がキナーゼ阻害剤、キネシンEg5阻害剤、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒートショック蛋白質90阻害剤及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤から選ばれる前記(10)記載の抗癌剤。

(12) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を含有する、医薬組成物。

[0013] (13) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を有するキット。

(14) 癌の治療のための前記(13)記載のキット。

(15) 化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる薬剤と同時にまたは別々に投与するための、前記(1)～(5)のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(16) 前記 (1) ~ (5) のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を含有する抗癌剤。

[0014] (17) 前記 (1) ~ (5) のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分の有効量を投与する工程を含む、癌の治療方法。

(18) 癌の治療のための、前記 (1) ~ (5) のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分の使用。

発明の効果

[0015] 本発明により、イソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤等が提供される。

図面の簡単な説明

[0016] [図1] 図1は、ヒト多発性骨髄腫NCI-H929細胞移植マウスモデルにおける化合物19とボルテゾミブの併用による抗腫瘍効果を示す図である。縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比 (V/V_0) を示す。横軸は日数を示す。○は陰性対照群 (A)、●は化合物19単独群 (B)、▲はボルテゾミブ単独群 (C)、×は化合物19／ボルテゾミブ併用群 (D) における増殖阻害効果を示す (平均値±標準誤差)。

[図2] 図2は、ヒト多発性骨髄腫KMS-11細胞移植マウスモデルにおける化合物19とメルファランの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

[0017] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比 (V/V_0) を示す。横軸は日数を示す。○は陰性対照群 (A)、●は化合物19単独群 (B)、▲はメルファラン単独群 (C)、×は化合物19／メルファラン併用群 (D) における増殖阻害効果を示す (平均値±標準偏差)。

[図3] 図3は、ヒト胃癌SNU-16細胞細胞移植マウスモデルにおける化合物19とCPT-11の併用による抗腫瘍効果を示す図である。

[0018] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比 (V/V_0) を示す。横軸は日数を示す。○は陰性対照群 (A)、●は化合物19単独群 (B)、▲はCPT-11単独群 (C)、×は化合物19/CPT-11併用群 (D) における増殖阻害効果を示す (平均値±標準誤差)。

[図4] 図4は、ヒト胃癌SNU-16細胞細胞移植マウスモデルにおける化合物19とドセタキセルの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

[0019] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比 (V/V_0) を示す。横軸は日数を示す。○は陰性対照群 (A)、●は化合物19単独群 (B)、▲はドセタキセル単独群 (C)、×は化合物19/ドセタキセル併用群 (D) における増殖阻害効果を示す (平均値±標準誤差)。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。

式 (I) の各基の定義において、

(i) ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。
(ii) 低級アルキル、ならびに低級アルコキシ及びモノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば炭素原子数1から10の直鎖状、分枝鎖状またはこれらの組み合わせからなるアルキルが挙げられ、より具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。なお、ジ低級アルキルアミノにおける2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

(iii) シクロアルキルとしては、炭素原子数3~10のシクロアルキルが挙げられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、ノルアダ

マンチル、アダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.3.0]オクチル、ビスクロ[3.3.1]ノニル等が挙げられる。

[0021] (iv) 低級アルケニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-デセニル、9-デセニル等が挙げられる。

(v) 低級アルキニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、9-デシニル等が挙げられる。

(vi) アリールとしては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性のアリール、より具体的には、環構成炭素原子数が6から14のアリール、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントラニル等が挙げられる。

[0022] (vii) 複素環基としては、例えば芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる。

(vii-i) 芳香族複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の芳香族複素環基等が挙げられ、芳香族複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、環構成原子数5から14の芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プリニル、クマリニル等が挙げられる。

(vii-ii) 脂環式複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の脂環式複素環基等が挙げられ、脂環式複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び

酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、例えばピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、1,2-ジヒドロピリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、1,3-ジオキソイソインドリニル等が挙げられる。

[0023] (viii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1つの窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1つの窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

[0024] (ix) 置換低級アルキル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル及びモノもしくはジ置換低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である）、 NR^8R^9
9 [式中、 R^8 及び R^9 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハ

ロゲン、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である）等である」、置換もしくは非置換のシクロアルキル〔該置換シクロアルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ等である）等である〕または置換もしくは非置換のアリール〔該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ等である）〕を表すか、または R^8 及び R^9 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基〔該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、複素環基、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のアミノ、ヒドロキシ、シアノ等である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である）等である〕を形成する}、 $N(0)R^{8a}R^{9a}$ （式中、 R^{8a} 及び R^{9a} はそれぞれ前記 R^8 及び R^9 と同義である）等が挙げられる。

[0025] 前記 (ix) において、ハロゲンは前記 (i) と同義であり、低級アルキル、ならびに低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル及びモノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記 (ii) と同義であり、シクロアルキルは前記 (iii) と同義であり、アリールは前記 (vi) と同義であり、複素環基は前記 (vii) と同義であり、隣接する窒素原子と一緒にあって形成される複素環基は前記 (viii) と同義である。低級

アルカノイル及び低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分としては、例えば炭素数1～8の直鎖または分枝鎖状の低級アルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

(x) 置換アリール、置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ウレイド、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルスルホニルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等である）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等である）等が挙げられる。置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は、前記に加えオキソであってもよい。

[0026] 前記 (x) において、ハロゲンは前記 (i) と同義であり、低級アルキル、ならびに低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノ及び低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は前記 (i) と同義であり、低級アルカノイルとしては、例えば炭素数1～8の直鎖または分枝鎖状の低級アルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

[0027] 化合物 (I) の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸

塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

[0028] 化合物 (I) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に化合物 (I) を溶解または懸濁し、酸または塩基等を加えて塩を形成させればよい。

化合物 (I) には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体等の異性体が存在し得るが、可能な異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の医薬組成物の成分として用いることができる。

[0029] また、化合物 (I) 及びその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明の医薬組成物の成分として用いることができる。

本発明の抗癌剤において、第2成分として用いられる化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬としては、低分子化合物、蛋白質医薬品（例えばサイトカイン、抗体等）、核酸医薬品（例えばsiRNA、アンチセンスオリゴ等）等を用いることができる。

[0030] サイトカインとしては、例えばインターロイキン-2 (IL-2)、IFN- α 、IFN- γ 、GM-CSF、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 等が挙げられる。

抗体としては、例えば抗EGFR抗体 (Cetuximab、Erbix)、抗ErbB2抗体 [trastuzumab (geneticalrecombination)、Herceptin]、抗CD20抗体 (Rituxan)、抗CD52抗体 (Campath) 等が挙げられる。

[0031] 化学療法剤としては、例えばチューブリン作用薬、デオキシリボ核酸 (DNA

）作用薬、代謝拮抗剤等が挙げられる。

ホルモン療法剤としては、例えば抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、LH-RH作動薬（化学的去勢薬）、プロゲステン、アロマターゼ阻害剤、ステロイドサルファターゼ阻害剤等が挙げられる。

[0032] 分子標的薬としては、例えばBcr-Abl阻害剤、EGFR阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、キネシンEg5阻害剤、Flt-3阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、ヒートショック蛋白質90（Hsp90）阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等が挙げられる。

チューブリン作用薬の例としては、例えばビンブラスチン（vinblastine）、ビンデシン（vindesine）、ビンクリスチン（vincristine）、ビノレルビン（vinorelbine）、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテア）等が挙げられる。

[0033] DNA作用薬の例としては、例えばクロラムブシル（chlorambucil）、シクロフォスファミド（cyclophosphamide）、メルファラン（melpharan）、ダカルバジン（DTIC）[dacarbazine（DTIC）]、オキサロプラチン（oxaloplatin）、ブレオマイシン（bleomycin）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）[doxorubicin（adriamycin）]、ドキソルビシンリポ（ドキシル）[doxorubicin lipo（doxil）]、イダルビシン（idarubicin）、マイトマイシン（mitomycin）、ミトキサントロン（mitoxantrone）、エトポシド（etoposide）、カンプトテシン（camptothecin）、CPT-11、10-ヒドロキシ-7-エチル-カンプトテシン（SN38）、トポテカン（topotecan）等が挙げられる。

[0034] 代謝拮抗剤の例としては、例えばフルダラビン（fludarabine）、ヒドロキシウレア（hydroxyurea）、シタラビン（cytarabine）、メトトレキサート（methotrexate）等が挙げられる。

ホルモン療法剤の例としては、例えばロイプロリド（leuprolide）、ゴセレリン（goserelin）、メゲストロール（megestrol）、タモキシフェン（tamoxifen）、ICI182780、トレミフェン（Tremifene）、ファドロゾール（fadro

zole)、レトロゾール (letrozole)、フルタミド (flutamide)、ビカルタミド (bicalutamide)、テストラクトン (testolactone)、ミトタン (mitotane)、プレドニゾロン (prednisolone)、デキサメタゾン (dexamethasone) 等が挙げられる。

[0035] 分子標的薬の例としては、例えばLapatinib (HKI-272、BIBW-2992、BMS-599626)、イマチニブ (STI-571) [imatinib (STI571)]、ダサチニブ (dasatinib、BMS-354825)、ニロチニブ (nilotinib、AMN107)、スニチニブ (スーテント) [sunitinib (SUTENT)、SU11248]、ソラフェニブ (ネクサバー) [sorafenib (Nexabar)、BAY43-9006]、CHIR-258、vatalanib (PTK-787)、R-1155777 (tipifarnib、zarnestra)、ラパマイシン (rapamycin)、temsirolimus (CCI-779)、ボルテゾミブ (ベルケード) [bortezomib (Velcade)、PS-341]、アスパラギナーゼ (asparaginase)、ペガスパラガーゼ (pegaspargase) 等が挙げられる。

[0036] Flt-3阻害剤の例としては、例えばCEP-701、PKC412、MLN518、CHIR-258、表1-1及び1-2記載のインダゾール誘導体 (W02005/012258) 等が挙げられる。

[0037]

[表1-1]

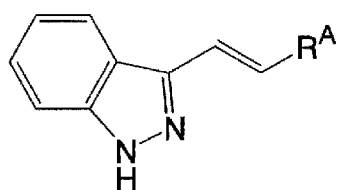


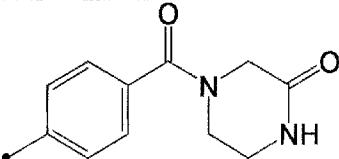
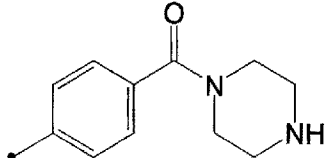
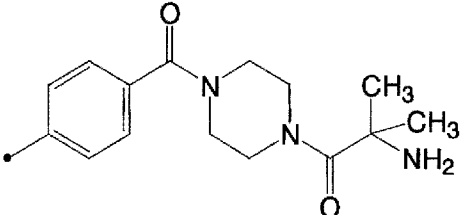
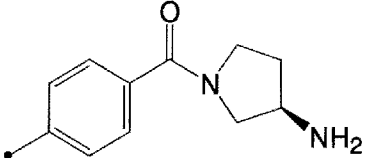
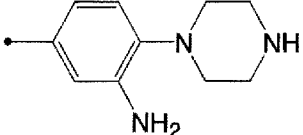
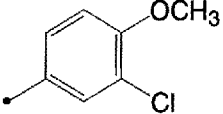
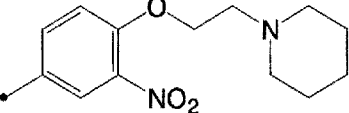
表 1-1

化合物番号	R ^A	塩
1A		HCl
2A		HCl
3A		
4A		
5A		
6A		
7A		

[0038]

[表1-2]

表 1-2

化合物番号	R ^A	塩
8A		
9A		
10A		HCl
11A		
12A		
13A		
14A		

[0039] HDAC阻害剤の例としては、例えばVorinostat (suberanilohydroxamic acid、SAHA、Zolinza)、バルプロ酸、MS-275等が挙げられる。

Hsp90阻害剤の例としては、例えばラディシコール (Radicalol)、ゲルダナマイシン (Geldanamycin)、17-AAG、ハービマイシン (Herbimycin) A、ノボビオシン (Novobiocin)、表2-1及び2-2記載のベンゾイル化合物 (W02005/000778) 等が挙げられる。

[0040]

[表2-1]

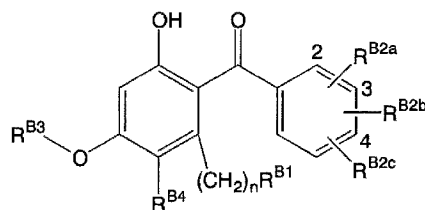
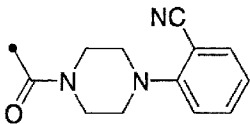
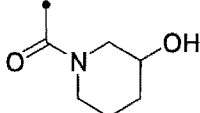
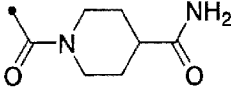


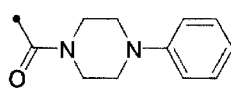
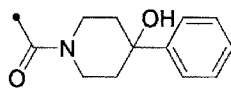
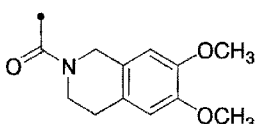
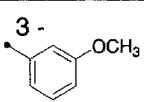
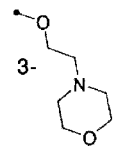
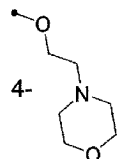
表 2-1

化合物	R ^{B1}	n	R ^{B2a}	R ^{B2b}	R ^{B2c}	R ^{B3}	R ^{B4}
1B	OCH ₃	2	H	H	H	H	H
2B	OCH ₃	2	H	H	H	H	Br
3B	OCH ₃	2	H	H	H	H	COCH ₃
4B	CO ₂ CH ₃	1	3-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
5B	OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
6B	OCH ₃	2	4-NO ₂	H	H	H	CH ₂ CH ₃
7B	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
8B	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
9B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
10B	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	H
11B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
12B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃

[0041]

[表2-2]

表 2-2

化合物	R ^{B1}	n	R ^{B2a}	R ^{B2b}	R ^{B2c}	R ^{B3}	R ^{B4}
13B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
14B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
15B	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	2-F	4-OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃
16B		1	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
17B	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		4-OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃
18B	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCHF ₂	H	H	H	CH ₂ CH ₃
19B	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-SCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
20B	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
21B	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1		4-OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃
22B	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	CH ₂ CH ₃

[0042] 化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、分化誘導剤、骨吸収阻害剤等と組み合わせて用いることもできる。

分化誘導剤の例としては、例えばオールートランスレチノイン酸 (all-trans retinoic acid)、サリドマイド (thalidomide)、レナリドマイド (lenalidomide)、ベキサロテン (ターグレチン) [bexarotene (targretin)] 等が挙げられる。

[0043] 骨吸収阻害剤の例としては、例えばビスフォスフォネート (Zoledronic acid, Zometa) が挙げられる。

上記の化合物は、単独投与では十分な治療効果が得られない場合や、高用量投与では副作用が懸念される場合がある。しかしながら、本発明においては、上記の化合物と、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせることにより、それぞれの単独投与に比べて、高い治療効果が得られ、上述の化合物を低用量で用いることができる。従って、十分な治療効果に加えて、副作用を軽減することができる。

[0044] 本発明で用いられる化合物（I）は、例えばW02006/112479記載の方法に従って合成することができる。

本発明で用いられる化合物（I）の具体例を以下の表3-1～3-3に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。表中、Me及びEtはそれぞれメチル及びエチルを表す。

なお、化合物1～29は、それぞれW02006/112479の実施例188、215、218、222、227、229、231、241、261、297、305、323、325、327、338、346、349、359、362、365、382、406、409、424、426、462、466、375及び456に従って合成することができる。

[0045]

[表3-1]

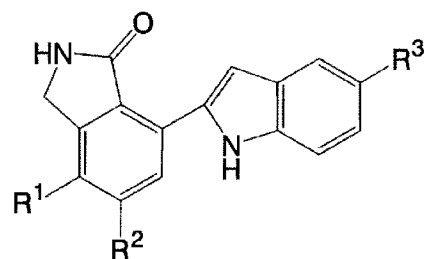
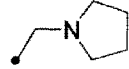
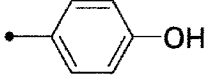
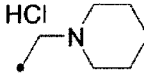
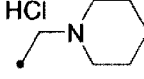
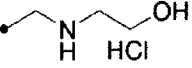
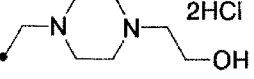
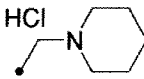
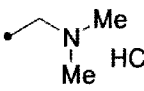
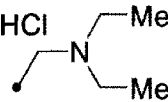
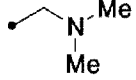
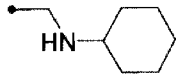
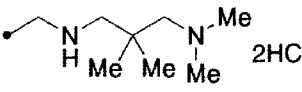
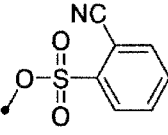
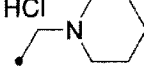


表 3-1

化合物	R ¹	R ²	R ³
1	Cl	H	
2	OH	H	
3	OH	H	
4		H	
5	OS(O) ₂ Me	H	
6		H	
7	OS(O) ₂ NH ₂	H	
8		H	
9		H	

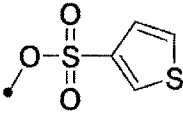
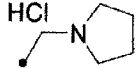
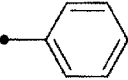
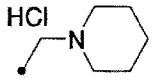
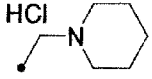
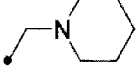
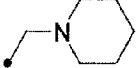
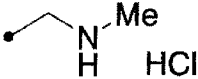
[表3-2]

表 3-2

化合物	R ¹	R ²	R ³
10	OS(O) ₂ Me	H	
11		H	
12		H	
13	Me	H	
14		H	
15	Cl	Cl	
16	OH	CH ₂ OMe	
17	OS(O) ₂ Me	CH ₂ OMe	
18	OH	OMe	
19	OS(O) ₂ Me	OMe	
20	OS(O) ₂ Me	OMe	
21	OS(O) ₂ Me	OMe	
22		OMe	

[0047] [表3-3]

表 3-3

化合物	R ¹	R ²	R ³
23		OMe	
24	Cl		
25	Cl	Et	
26	H	H	
27	H	Me	
28	OS(O) ₂ Me	OMe	
29	OS(O) ₂ Me	OMe	CO ₂ H

[0048] 本発明の抗癌剤は、例えば造血器腫瘍による癌（例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫等）、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌、直腸癌、膀胱癌、肺癌、口頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマまたは脳腫瘍による癌の治療に用いることができる。中でも、多発性骨髄腫の治療に用いるのが好ましい。

[0049] 本発明の医薬組成物は、化合物（I）またはその薬理的に許容される塩と、それと併用するための少なくとも1つの化合物を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物は、経口的または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。ま

た、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは別々に使用または投与することができる。

- [0050] 第1成分である化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と、第2成分との用量比（重量／重量）は、使用する第2成分との組み合わせ、使用する第2成分の効力等に応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1/300～1000/1、好ましくは1/200～500/1、より好ましくは1/100～100/1の間の比である。

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と、第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは別々に、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することができる。

- [0051] 該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等が見られない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）と内容物からなり、内容物である第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。

- [0052] これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

- [0053] 注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.01~20 mg/kgを投与するのが好ましい。

[0054] 次に、本発明の抗癌剤の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：多発性骨髄腫細胞株KMS-11における化合物19及びデキサメサゾンの併用効果

通常培養用培地で 0.75×10^5 個/mLに調製した多発性骨髄腫細胞株KMS-11をTC MICROWELL 96U plate [カタログ番号163320、ナルジェヌンク社 (Rochester, NY, USA)] に80 μ Lずつ播種し、37 °Cで24時間、5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。最終濃度が8 nmol/Lとなるように調製した化合物19のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を10 μ Lずつ添加した。同様に、最終濃度が18.8 nmol/Lとなるように調製したデキサメサゾンのDMSO溶液を10 μ Lずつ添加した。コントロールウェルとブランクプレートには、最終濃度が0.1%となるようにDMSOを10 μ Lずつ添加した。ブランクプレート以外は、試験化合物添加後、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cで72時間培養した。WST-1試薬 {4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate sodium salt} (カタログ番号1644807、ロシュ・ダイアグノスティックス社) を10 μ L加え、37 °Cで2時間インキュベートした後に、マイクロプレート分光光度計SPECTRA max 340PC [モレキュラーデバイス社 (Sunnyvale, CA, USA)] を用い、450 nm (対照波長690 nm) の吸光度を測定した。

[0055] 試験化合物を添加せずDMSOのみを加え72時間KMS-11細胞を培養したウェル (コントロール) の値を100%、細胞を播種せず培地のみのウェル (ブランク) の値を0%として、試験化合物を加え72時間培養したウェルの相対増殖率 (%) を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物の細胞増殖阻害率 (%) とした。

併用効果の判定については、Bliss independence analysisを用いた〔キャンサー・セル（Cancer Cell）、9巻、133頁（2006年）〕。作用点の異なる2剤を併用した際の相加効果以上の効果があると期待される最低の阻害率（最低阻害率）は、以下の式により算出した。

[0056] [数1]

$$\text{最低阻害率（\%）} = (A + B) - (A \times B)$$

A：化合物19の細胞増殖阻害率（\%）

B：デキサメサゾンの細胞増殖阻害率（\%）

[0057] KMS-11細胞株の増殖に対して化合物19（8 nmol/L）とデキサメサゾン（18.8 nmol/L）はそれぞれ単独で39.0及び37.3%の阻害率を示したが、それらの併用により、78.3%の阻害率が観察された。これはBliss independence analysisから算出される最低阻害率61.8%よりも大きく、この結果から化合物19とデキサメサゾンの併用効果が支持される。

上記の結果から、本発明の抗癌剤の併用効果が示された。

[0058] [表4]

表 4

試験化合物	標本数	阻害率±標準偏差（\%）
化合物19	3	39.0 ± 2.1
デキサメサゾン	3	37.3 ± 2.3
化合物19+ デキサメサゾン	3	78.3 ± 0.2***,###

***、###：p<0.001 対 化合物19添加群、デキサメサゾン添加群
(Student's t-test)

[0059] 試験例2：ヒト多発性骨髄腫NCI-H929細胞移植マウスモデルにおける化合物19とボルテゾミブの併用による抗腫瘍効果

癌細胞移植2日前にFox C. B-17/lcr-scldJclマウス（日本クレア）に抗アシ

アロGM1抗体（約10 mg蛋白／1 mLバイアル）（和光純薬工業）を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。NCI-H929細胞は、10%牛胎児血清（FCS）を含むRPMI 1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植8日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径、短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0060] [数2]

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{長径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times 0.5$$

(mm^3)

[0061] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物19は5%糖液（大塚製薬社製）に2.5 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0、7、14日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（25 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

[0062] ボルテゾミブは生理食塩水（大塚製薬社製）で0.075 mg/mLの濃度で懸濁させ、投与開始0、3、7、10日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（0.75 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

- A. 陰性対照群（Control）：化合物19及びボルテゾミブ非投与
- B. 化合物19単独群：25 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）
- C. ボルテゾミブ単独群：0.75 mg/kg（1日1回／0、3、7、10日目に投与）
- D. 化合物19／ボルテゾミブ併用群：化合物19は25 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）、ボルテゾミブは0.75 mg/kg（1日1回／0、3、7、10日目に投与）

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化（V/V0）の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図1に示す。

[0063] 図1に示したように、化合物19とボルテゾミブとの併用投与は、化合物19単独あるいはボルテゾミブ単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

21日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値（T/C）を表5に示す。化合物19、ボルテゾミブ両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C（表中のD）は、14日目において理論値である0.11よりも低い値（0.022）を示した。

[0064] [表5]

T/C (day21)	
B	0.45
C	0.24
D	0.022
理論値	0.11

[0065] 以上より、化合物19とボルテゾミブの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果から、化合物（I）とボルテゾミブの併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例3：ヒト多発性骨髄腫KMS-11細胞移植マウスモデルにおける化合物19とメルファランの併用による抗腫瘍効果

癌細胞移植前日にFox C. B-17/1cr-scidJclマウス（日本クレア）に抗アシアロGM1抗体（約10 mg蛋白／1 mLバイアル）（和光純薬工業）を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。KMS-11細胞は、10%牛胎児血清（FCS）を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植10日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径、短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

。

[0066] [数3]

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{長径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times 0.5$$
$$(\text{mm}^3)$$

[0067] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物19は5%糖液（大塚製薬社製）に1.25 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0、7、14日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（12.5 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

[0068] メルファランは生理食塩水（大塚製薬社製）で0.3 mg/mLの濃度で懸濁させ、投与開始0日目に1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（3 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

- A. 陰性対照群（Control）：化合物19及びメルファラン非投与
- B. 化合物19単独群：12.5 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）
- C. メルファラン単独群：3 mg/kg（1日1回／0日目に投与）
- D. 化合物19／メルファラン併用群：化合物19は12.5 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）、メルファランは3 mg/kg（1日1回／0日目に投与）

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化（V/V0）の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図2に示す。

[0069] 図2に示したように、化合物19とメルファランとの併用投与は、化合物19単独あるいはメルファラン単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

17日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値（T/C）を表6に示す。化合物19、メルファラン両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C（表中のD）は、17日目において理論値である0.24よりも低い値（0.095）を示した。

[0070] [表6]

T/C (day17)	
B	0.46
C	0.53
D	0.095
理論値	0.24

[0071] 以上より、化合物19とメルファランの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果から、化合物(Ⅰ)とメルファランの併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例4：ヒト胃癌SNU-16細胞移植マウスモデルにおける化合物19とCPT-11の併用による抗腫瘍効果

癌細胞移植前日にFox C. B-17/lcr-scidJclマウス（日本クレア）に抗アシアロGM1抗体（約10 mg蛋白／1 mLバイアル）（和光純薬工業）を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。SNU-16細胞は、10%牛胎児血清（FCS）を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 0.5×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植7日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径、短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0072] [数4]

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{長径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times 0.5$$

$$(\text{mm}^3)$$

[0073] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物19は5%糖液（大塚製薬社製）に1 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0、7、14日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（10 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

[0074] CPT-11は生理食塩水（大塚製薬社製）で1 mg/mLの濃度で懸濁させ、投与開始0、7日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（10 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

- A. 陰性対照群（Control）：試験化合物及びCPT-11非投与
- B. 化合物19単独群：10 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）
- C. CPT-11単独群：10 mg/kg（1日1回／0、7日目に投与）
- D. 試験化合物／CPT-11併用群：試験化合物は10 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）、CPT-11は10 mg/kg（1日1回／0、7日目に投与）

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化（ V/V_0 ）の比較で行った。経日測定した各群の V/V_0 を図3に示す。

[0075] 図3に示したように、化合物19とCPT-11との併用投与は、化合物19単独あるいはCPT-11単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

32日目の各群の V/V_0 を陰性対照群の V/V_0 で除した値（ T/C ）を表7に示す。化合物19、CPT-11両化合物の薬効が単純に加算された時の T/C の理論値、すなわち各化合物単独群の T/C を掛け合わせた値と比べると、実際の併用群の T/C （表中のD）は、32日目において理論値である0.247よりも低い値（0.246）を示した。

[0076]

[表7]

T/C (day32)	
B	0.611
C	0.405
D	0.246
理論値	0.247

[0077] 以上より、化合物19とCPT-11の併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。この結果から化合物 (I) とCPT-11の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有することが示唆された。

試験例5：ヒト胃癌SNU-16細胞移植マウスモデルにおける化合物19とドセタキセルの併用による抗腫瘍効果

癌細胞移植前日にFox C. B-17/lcr-scidJclマウス（日本クレア）に抗アシアロGM1抗体（約10 mg蛋白／1 mLバイアル）（和光純薬工業）を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。SNU-16細胞は、10%牛胎児血清（FCS）を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 0.5×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植7日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径、短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0078] [数5]

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{長径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times \frac{\text{短径}}{(\text{mm})} \times 0.5$$

(mm³)

[0079] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物19は5%糖液（大塚製薬社製）に1 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0、7、14日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（10 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

[0080] ドセタキセルは生理食塩水（大塚製薬社製）で0.2 mg/mLの濃度で懸濁させ、投与開始0、7日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL（2 mg/kg）の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

- A. 陰性対照群（Control）：試験化合物及びドセタキセル非投与
- B. 化合物19単独群：10 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）
- C. ドセタキセル単独群：2 mg/kg（1日1回／0、7日目に投与）
- D. 化合物19／ドセタキセル併用群：化合物19は10 mg/kg（1日1回／0、7、14日目に投与）、ドセタキセルは2 mg/kg（1日1回／0、7日目に投与）

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化（V/V0）の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図4に示す。

[0081] 図4に示したように、化合物19とドセタキセルとの併用投与は、化合物19単独あるいはドセタキセル単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

28日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値（T/C）を表8に示す。化合物19、ドセタキセル両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C（表中のD）は、28日目において理論値である0.28よりも低い値（0.25）を示した。

[0082]

[表8]

T/C (day28)	
B	0.62
C	0.45
D	0.25
理論値	0.28

[0083] 以上より、化合物19とドセタキセルの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。この結果から化合物（I）とドセタキセルの併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有することが示唆された。

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0084] 製剤例1（錠剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

実施例 2

[0085] 製剤例2（錠剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物10	5 mg
バルプロ酸	10 mg

乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

実施例 3

[0086] 製剤例3（注射剤）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物19	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量

実施例 4

[0087] 製剤例4（注射剤）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

デキサメサゾン	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量

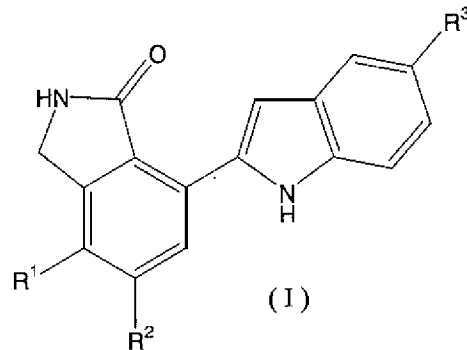
産業上の利用可能性

[0088] 本発明により、イソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤等が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化2]



{式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-OR^4$ [式中、 R^4 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-S(O)_2R^5$ (式中、 R^5 はアミノ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]を表し、

R^3 はカルボキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表す} で表されるイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を有効成分とする、該第1成分と該第2成分を同時にまたは別々に投与するための抗癌剤。

[請求項2] R^1 が $-OS(O)_2R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である) である請求項1記載の抗癌剤。

[請求項3] R^1 が $-OS(O)_2R^{5a}$ (式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) である請求項1記載の抗癌剤。

[請求項4] R^2 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項1～3のいずれ

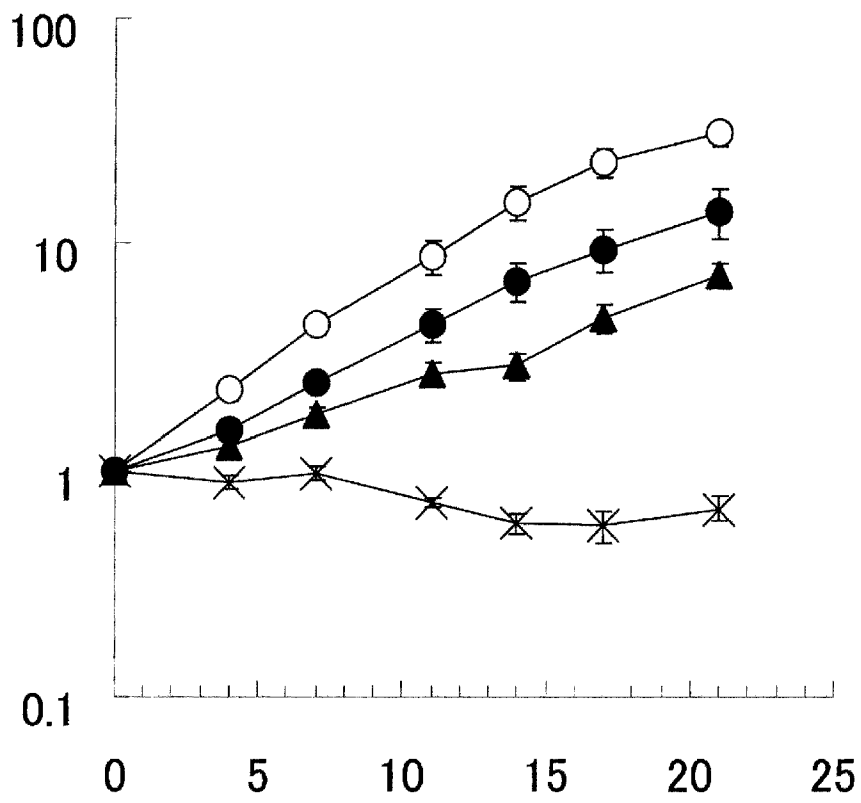
かに記載の抗癌剤。

- [請求項5] R^3 が $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ （式中、 R^6 及び R^7 は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、または R^6 及び R^7 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する）である請求項1～4のいずれかに記載の抗癌剤。
- [請求項6] 第2成分が化学療法剤である請求項1～5のいずれかに記載の抗癌剤。
- [請求項7] 化学療法剤がチューブリン作用薬、デオキシリボ核酸作用薬及び代謝拮抗剤から選ばれる請求項6記載の抗癌剤。
- [請求項8] 第2成分がホルモン療法剤である請求項1～5のいずれかに記載の抗癌剤。
- [請求項9] ホルモン療法剤が抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、LH-RH作動薬、プロゲステン、アロマターゼ阻害剤及びステロイドサルファターゼ阻害剤から選ばれる請求項8記載の抗癌剤。
- [請求項10] 第2成分が分子標的薬である請求項1～5のいずれかに記載の抗癌剤。
- [請求項11] 分子標的薬がキナーゼ阻害剤、キネシンEg5阻害剤、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒートショック蛋白質90阻害剤及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤から選ばれる請求項10記載の抗癌剤。
- [請求項12] 請求項1～5のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を含有する、医薬組成物。
- [請求項13] 請求項1～5のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を有するキット。
- [請求項14] 癌の治療のための請求項13記載のキット。
- [請求項15] 化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる薬剤と同時

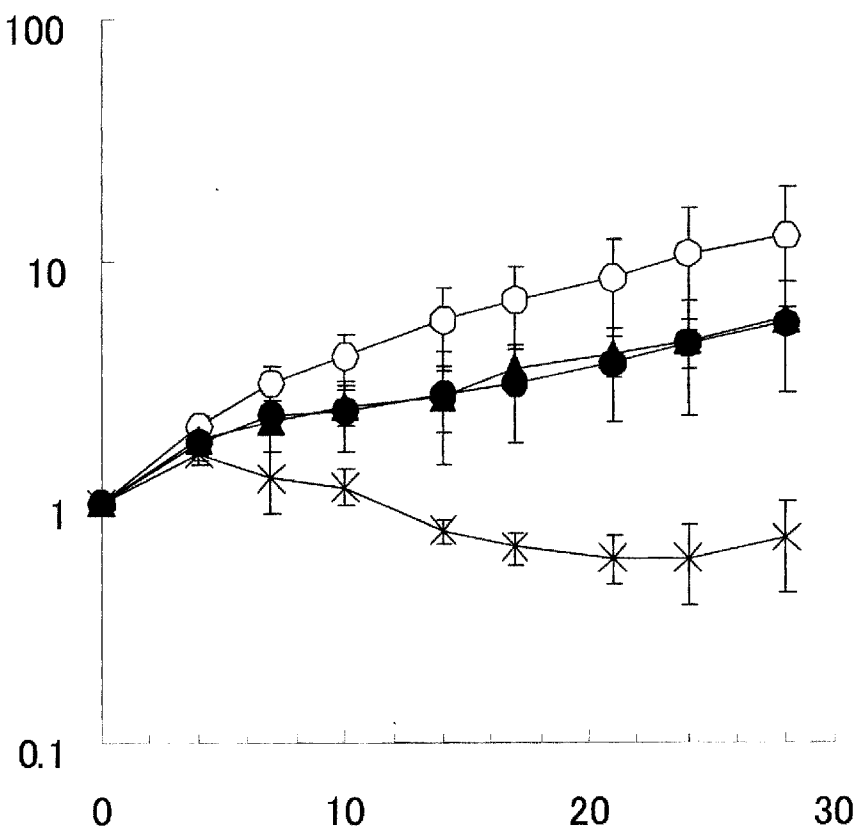
にまたは別々に投与するための、請求項1～5のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項16] 請求項1～5のいずれかに記載のイソインドリノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる第1成分、ならびに化学療法剤、ホルモン療法剤及び分子標的薬から選ばれる第2成分を含有する抗癌剤。

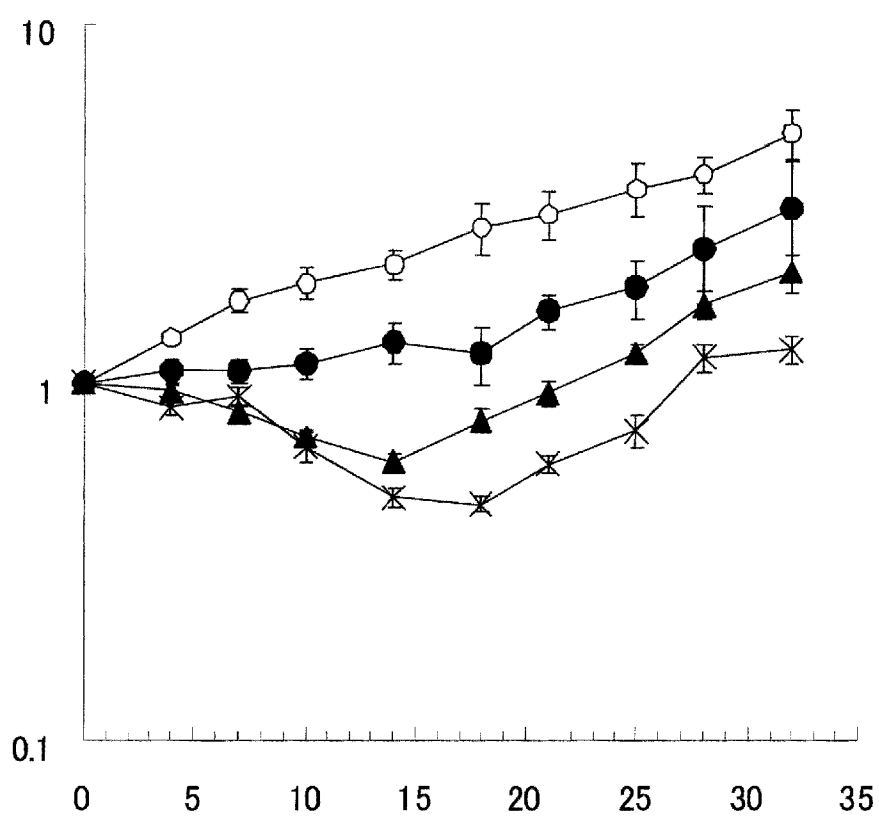
[図1]



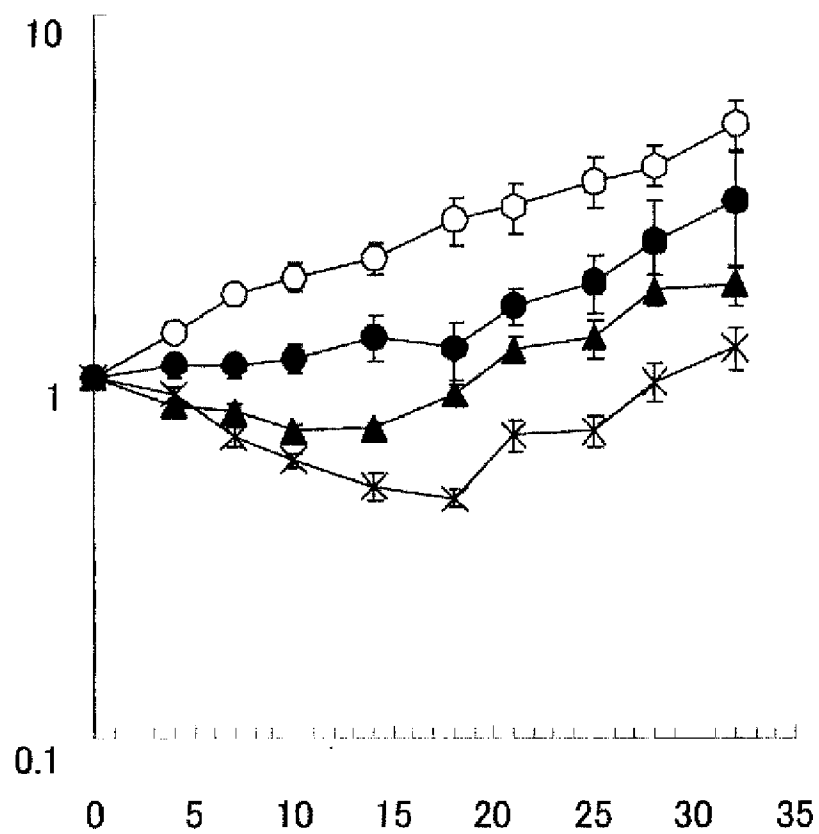
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/404(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i,
 A61K31/4045(2006.01)i, A61K31/573(2006.01)i, A61K31/69(2006.01)i,
 A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(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)

A61K31/404, A61K31/198, A61K31/337, A61K31/4045, A61K31/573, A61K31/69,
 A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2008/047831 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.), 24 April 2008 (24.04.2008), entire text; particularly, claims; compound 362 & EP 2108642 A1	15 1-16
X Y	WO 2006/112479 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 26 October 2006 (26.10.2006), entire text; particularly, claims; compound 362 & EP 1880993 A1 & US 2009/054407 A1 & JP 4257926 B2	15 1-16
Y	ISHIDA, T., Chemotherapy for multiple myeloma, Nippon Rinsho, 2007, Vol.65, No.12, p.2280-4, entire text; particularly, abstract, page 2280	1-16

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 07 January, 2010 (07.01.10)

Date of mailing of the international search report
 26 January, 2010 (26.01.10)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070001

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Akihiro TOMIDA et al., "Gan Kagaku Ryoho ni Okeru Proteasome-Inhibitor no Kisoteki Kijo", Igaku no Ayumi, 2004, vol.208, no.13, pages 1029-33, entire text; particularly, page 1029; page 1030, right column	1-16
Y	ZHU, K. et al, Farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra, Tipifarnib) synergizes with paclitaxel to induce apoptosis and mitotic arrest and to inhibit tumor growth of multiple myeloma cells, Blood, 2005, Vol.105, No.12, p.4759-66, entire text; particularly, abstract	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070001

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01) i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/404 (2006.01) i, A61K31/198 (2006.01) i, A61K31/337 (2006.01) i, A61K31/4045 (2006.01) i, A61K31/573 (2006.01) i, A61K31/69 (2006.01) i, A61K45/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P35/02 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/404, A61K31/198, A61K31/337, A61K31/4045, A61K31/573, A61K31/69, A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

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)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 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
X Y	WO 2008/047831 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD) 2008.04.24, 全文, 特に請求項、化合物 362 & EP 2108642 A1	15 1-16
X Y	WO 2006/112479 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2006.10.26, 全文, 特 に請求項、化合物 362 & EP 1880993 A1 & US 2009/054407 A1 & JP 4257926 B2	15 1-16

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 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

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

国際調査を完了した日

0 7 . 0 1 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 1 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4 C

2 9 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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	ISHIDA, T., Chemotherapy for multiple myeloma, Nippon Rinsho, 2007, Vol. 65, No. 12, p. 2280-4, 全文, 特に Abstract, 第 2280 頁	1-16
Y	富田章弘他, 癌化学療法におけるプロテアソーム・インヒビターの基礎的機序, 医学のあゆみ, 2004, Vol. 208, No. 13, p. 1029-33, 全文, 特に第 1029 頁, 第 1030 頁右欄	1-16
Y	ZHU, K. et al, Farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra, Tipifarnib) synergizes with paclitaxel to induce apoptosis and mitotic arrest and to inhibit tumor growth of multiple myeloma cells, Blood, 2005, Vol. 105, No. 12, p. 4759-66, 全文, 特に Abstract	1-16