

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5113038号
(P5113038)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

請求項の数 4 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-506203 (P2008-506203)

(86) (22) 出願日 平成19年2月22日 (2007.2.22)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2007/053326

(87) 国際公開番号 W02007/108272

(87) 国際公開日 平成19年9月27日 (2007.9.27)

審査請求日 平成22年1月14日 (2010.1.14)

(31) 優先権主張番号 特願2006-80691 (P2006-80691)

(32) 優先日 平成18年3月23日 (2006.3.23)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(31) 優先権主張番号 特願2007-32777 (P2007-32777)

(32) 優先日 平成19年2月13日 (2007.2.13)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 504140897

テムリック株式会社

東京都千代田区二番町6番地3 二番町三

協ビル3階

(74) 代理人 100096714

弁理士 本多 一郎

(72) 発明者 浴本 久雄

日本国東京都北区志茂2丁目4番5号

審査官 井上 典之

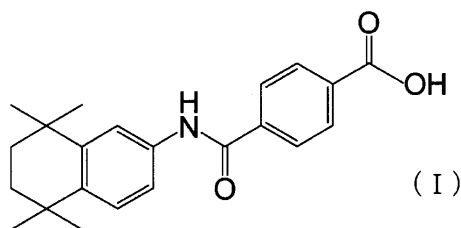
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌治療用キットおよび癌治療用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

キット形態中に2つの医薬を組み合わせる癌治療用キットであって、第1の医薬が、下記式(I)、



で表される安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、第2の医薬が、ドセタキセル、フルオロウラシル、ドキソルビシン、プレドニソロン、亜ヒ酸、5-アザ-2'-デオキシシチジン、メルファラン、デキサメタゾン、バルプロ酸からなる群から選ばれる癌治療用の化学療法剤を含むことを特徴とする癌治療用キット。

【請求項2】

前記第1の医薬が、ヒトまたは動物一個体あたり0.5~30mgの前記安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、前記第2の医薬がヒトまたは動物一個体あたり1.0~1000mgの化学療法剤を含む請求項1記載の癌

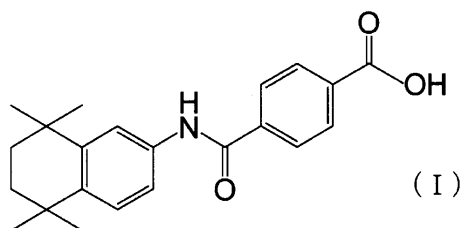
治療用キット。

【請求項 3】

前記第 1 の医薬が 1 日から 28 日用の用量の前記安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、前記第 2 の医薬が、1 日から 28 日の治療用の用量の化学療法剤を含む請求項 1 または 2 記載の癌治療用キット。

【請求項 4】

下記式 (I)、



10

で表される安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩と、ドセタキセル、フルオロウラシル、ドキソルビシン、プレドニソロン、亜ヒ酸、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、メルファラン、デキサメタゾン、バルプロ酸からなる群から選ばれる癌治療用の化学療法剤とが配合されていることを特徴とする癌治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における腫瘍および癌の成長を阻害するためのキットに関し、詳しくは、哺乳動物、特にヒトおよび温血動物における、癌および腫瘍の成長を阻害するための癌治療用キットおよび癌治療用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は動物およびヒトにおける主要死因である。多くのタイプの化学療法剤が癌および腫瘍細胞に対して効果的であることが示されてきたが、残念なことに、これら多くの薬剤は正常細胞をも破壊してしまうという問題があった。癌治療分野における改善にもかかわらず、今日の主な治療法は、外科手術、放射線療法、および化学療法剤によるものである。

30

【0003】

化学療法的アプローチは、転移癌または特に進行性の癌に良く効くと言われている。これらの化学療法剤の正確な作用メカニズムは必ずしも知られていない。さらに、ある化学療法剤は治療後に腫瘍塊を有意に減少させる一方、癌が再発したときには残念ながらそれらを同じ患者に投与することができないことがよくある。しかも、化学療法剤は一般に有効量と最大耐用量との幅が狭いので、投与量に細心の注意を払わなければならない。

【0004】

ところで、今日、レチノイドは、免疫細胞のシグナル伝達系に関与し、様々な免疫応答を引き起こすことが知られ、最近、T細胞のTh1発現を抑制し、Th2発現を増強することが報告されている（非特許文献1）。

40

【0005】

また、最近では、抗血管新生剤と化学療法剤との併用が高い効果を発揮することが報告されている（非特許文献2）。

【非特許文献1】M.Iwata, et al. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. International Immunology 15(8), pp. 1017 - 1025, 2003

【非特許文献2】Sengupta, S. et al. Temporal targeting of tumor cells and neovascularization with a nanoscale delivery system. Nature 436, pp. 568 - 572, 2005

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記のように、腫瘍細胞に対する特異性を高めるためにレチノイドが様々な免疫応答を引き起こすことや、腫瘍血管を標的とする薬剤と化学療法剤との併用が腫瘍細胞を標的として高い効果を示し、正常細胞に対する毒性を軽減することが期待されている。その一方で、正常細胞には作用せず、腫瘍細胞に対しては細胞毒性をこれまで以上に増強する投与手段が強く望まれている。

【0007】

そこで本発明の目的は、これまで以上に哺乳動物における腫瘍および癌の成長を阻害するための癌治療用キットおよび癌治療用医薬組成物を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、合成レチノイドが癌および腫瘍の成長を抑制することにおいて特に有用であることを見出し、さらに当該合成レチノイドを、腫瘍の嵩を減少させる (debulk) のに有効な他の化学療法剤と組み合わせ連続的に使用するキット製剤とすることで高い効果が得られ、また化学療法剤同士の併用に比べて副作用が弱いことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

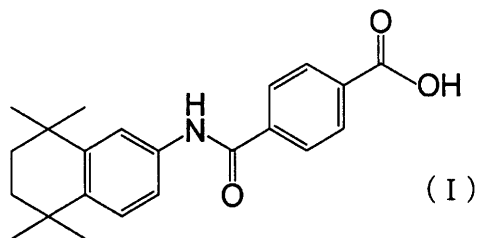
すなわち、本発明は次の(1)～(12)に関するものである。

(1) キット形態中に2つの医薬を組み合わせる癌治療用キットであって、第1の医薬が、合成レチノイドまたはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、第2の医薬が、癌治療用の化学療法剤を含むことを特徴とする癌治療用キットである。

20

【0010】

(2) 前記(1)において、前記合成レチノイドが下記式(I)、



30

で表される安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩である癌治療用キットである。

【0011】

(3) 前記(1)または(2)において、前記合成レチノイドが、レチノイン酸受容体 (RAR α 、 β 、 γ) またはレチノイド受容体 (RXR α 、 β 、 γ) のアゴニストまたはアンタゴニスト、あるいはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩である癌治療用キットである。

【0012】

(4) 前記(1)～(3)のいずれかにおいて、前記第1の医薬が、ヒトまたは動物一個体あたり0.5～30mgの合成レチノイドまたはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、前記第2の医薬がヒトまたは動物一個体あたり1.0～1000mgの化学療法剤を含む癌治療用キットである。

40

【0013】

(5) 前記(1)～(4)のいずれかにおいて、前記化学療法剤が、DNA相互作用剤、代謝拮抗物質、チューブリン相互作用剤、抗癌性抗生物質、酵素阻害剤、増殖促進シグナル阻害剤、および抗ホルモン剤からなる群から選ばれる癌治療用キットである。

【0014】

(6) 前記(5)において、前記化学療法剤が、ステロイド、アスパラギナーゼ、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シクロホスファミド、アルトレタミン、ブレオマイシン、ダ

50

クチノマイシン、ドキソルビシン、エトポシド、およびテニポシドからなる群から選ばれる癌治療用キットである。

【0015】

(7) 前記(5)において、前記化学療法剤が、メトトレキサート、フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、アザシチジン、シタラビン、メルカプトプリン、6-チオグアニン、ペントスタチン、およびフルダラビンからなる群から選ばれる癌治療用キットである。

【0016】

(8) 前記(5)において、前記化学療法剤が、ピンカアルカロイド類およびタキサン類からなる群から選ばれる癌治療用キットである。

10

【0017】

(9) 前記(5)において、前記化学療法剤が、増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、サイクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、およびDNAメチレーション阻害剤からなる群から選ばれる癌治療用キットである。

【0018】

(10) 前記(5)において、前記化学療法剤が、ステロイド剤、抗エストロゲン剤または抗アンドロゲン剤である癌治療用キットである。

【0019】

(11) 前記(1)~(10)のいずれかにおいて、前記第1の医薬が1日から21日または28日用の用量の合成レチノイドまたはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、前記第2の医薬が、1日から21日または28日の治療用の用量の化学療法剤を含む癌治療用キットである。

20

【0020】

(12) 前記(1)~(11)のうちいずれかのキットにおける第1の医薬と第2の医薬とが配合されていることを特徴とする癌治療用医薬組成物である。

【発明の効果】

【0021】

本発明により、最初に合成レチノイドを投与し、次いで化学療法剤を投与することにより、細胞毒性を示す当該化学療法剤で腫瘍塊の嵩をこれまで以上に減少させるかまたは縮小させることができる。また、合成レチノイドと化学療法剤を同時に投与する方法も有用である。本発明により治療されるべき癌としては、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫等の血液癌、肺癌、大腸癌、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、胆管癌等の消化器癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌および子宮癌等である。

30

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株HL-60におけるTM-411とAs₂O₃の併用による増殖抑制作用の相乗効果を示すグラフである。

【図2】ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株HL-60におけるTM-411と5-AZの併用による増殖抑制作用の相乗効果を示すグラフである。

【図3】ヒト多発性骨髄腫細胞株RPMI8226におけるTM-411とMelの併用による増殖抑制作用の相加効果及び相乗効果を示すグラフである。

40

【図4】ヒト多発性骨髄腫細胞株RPMI8226におけるTM-411とPSLの併用による増殖抑制作用の相乗効果を示すグラフである。

【図5】ヒト多発性骨髄腫細胞株RPMI8226におけるTM-411とDEXの併用による増殖抑制作用の相乗効果を示すグラフである。

【図6】ヒト多発性骨髄腫細胞株RPMI8226におけるTM-411と5-AZの併用による増殖抑制作用の相乗効果を示すグラフである。

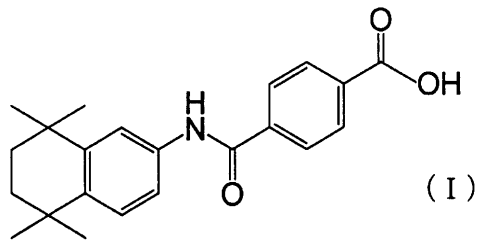
【図7】ヒト肝細胞がん細胞株JHH-7におけるTM-411とVPAの併用による増殖抑制作用の相加効果及び相乗効果を示すグラフである。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【 0 0 2 3 】

本発明のキットにおいて、第 1 の医薬に含まれる合成レチノイドまたはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩としては、安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を好適に挙げることができ、特に好ましくは下記式 (I)、



10

で表される安息香酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩である。

【 0 0 2 4 】

また、合成レチノイドは、レチノイン酸受容体 (RAR α 、 β 、 γ) またはレチノイド受容体 (RXR α 、 β 、 γ) のアゴニストまたはアンタゴニスト、あるいはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩とすることができる。

【 0 0 2 5 】

次に、本発明のキットにおいて、第 2 の医薬に含まれる化学療法剤の DNA 相互作用剤としては、アルキル化剤のシクロホスファミド、イソファミド、メルファラン、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、シスプラチン、カルボプラチン等が挙げられる。DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤としては、カンプトテシン、DNA トポイソメラーゼ II 阻害剤としては、エトポシド、テニポシド、ダウノルピシン、ドキソルピシン、ミトキサントロン等が挙げられる。好ましくは、経口投与が可能な DNA 相互作用剤、シクロホスファミド、メルファラン、シスプラチン、カンプトテシン、エトポシド、ドキソルピシンが挙げられる。

20

【 0 0 2 6 】

化学療法剤の代謝拮抗物質として、ある物は、DNA 合成の直接の前駆物質であるデオキシリボヌクレオチド三リン酸の生合成を阻害して、DNA の複製を阻害する。また、ある物は、プリンまたはピリミジンに十分に類似し、同化ヌクレオチド回路 (anabolic nucleotide pathways) 中のそれらの代替物となることができる。これらの類似体は、次いで通常のそれらの対応物の代わりに DNA および RNA 中に置換され得る。ここでの有用な代謝拮抗物質としては、下記の、葉酸の拮抗物質、例えば、メトトレキサートおよびトリメトトレキサートと、ピリミジンの拮抗物質、例えば、5-フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、アザシチジン (Azacitidine)、シタラビンおよびフロクスリジンが挙げられ、プリンの拮抗物質としては、メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビン (Fludarabine)、ペントスタチン (Pentostatin) が挙げられ、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤としては、ヒドロキシウレアが挙げられる。好ましくは、経口投与が可能な、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビンが挙げられる。また、DNA メチル化阻害剤として 5-アザ-2'-デオキシシチジン (5-Aza-2'-Deoxycytidine、以下「5-AZ」と略記する) が挙げられる。

30

40

【 0 0 2 7 】

化学療法剤のチューブリン相互作用剤としては、チューブリン、すなわち重合して細胞の微小管を形成するタンパク質上の特定部位に結合することにより作用するものであり、共にアルカロイドであるビンクリスチンおよびビンブラスチンならびにパクリタキセル (Paclitaxel)、ドセタキセルが挙げられる。好ましくは、経口投与が可能な、パクリタキセル、ドセタキセルが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

50

化学療法剤の抗癌性抗生物質としては、DNA切断作用を示すブレオマイシン、バイオ還元アルキル化剤のマイトマイシン、DNA挿入型剤のドキソルビシン等が挙げられる。好ましくは、ドキソルビシンが挙げられる。また、化学療法剤の抗癌性抗生物質として、抗てんかん剤として使用されているバルプロ酸や、ミトコンドリアの膜透過性を阻害する亜ヒ酸が挙げられる。

【0029】

化学療法剤の酵素阻害剤としては、サイクロオキシゲナーゼ-2阻害剤のセレコキシブ、ロフェコキシブ、クルクミン等、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤のバルプロ酸、FK-228、MS-275等、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤のR115777、BMS214662等、およびDNAメチル化阻害剤の5-AZ等が挙げられる。好ましくは、経口投与が可能である、セレコキシブ、バルプロ酸、FK-228および5-AZが挙げられる。

10

【0030】

化学療法剤の増殖因子シグナル阻害剤としては、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤のゲフィニチブ、エルロチニブ、Bcr-ablのチロシンキナーゼ阻害剤のイマニチブ等が挙げられる。好ましくは、経口投与が可能である、ゲフィニチブ、イマニチブが挙げられる。

【0031】

化学療法剤の黄体形成ホルモン放出ホルモン剤またはゴナドトロピン放出ホルモン拮抗物質は、前立腺癌の治療に主に用いられる。これらは、ロイプロリドアセテート(Leuprolide acetate)およびゴセレリンアセテートを含む。抗ホルモン剤は、抗エストロゲン剤、例えば、タモキシフェン(Tamoxifen)と、抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド(Flutamide)、ピカルタミドと、抗副腎剤、例えば、ミトテンおよびアミノグルテチミド等が挙げられる。好ましくは、経口投与が可能である、タモキシフェン、フルタミド、ピカルタミド、抗副腎剤が挙げられる。また、ホルモン療法に使用されるステロイドとしては、デキサメタゾンがあり、ホルモンまたは抗ホルモン拮抗薬としては、プレドニソロン(Prednisolone)が挙げられる。

20

【0032】

本発明のキットにおける第1の医薬および第2の医薬は、有効量を経口、経直腸、局所、あるいは非経口的、静脈内または腫瘍内への注射のいずれかにより投与することで、ヒトまたは動物における癌および他の腫瘍の成長を阻害するのに有効である。かかるユニットの各医薬は、丸剤、錠剤、カプセル、リポソーム等の固体またはゲル状、あるいは経口、経直腸、局所的、静注または非経口的投与、若しくは腫瘍内部または付近に注射するのに適した液状でもよい(癌の化学療法ハンドブック「(Cancer Chemotherapy Handbook)第2版、15~34頁、Appleton & Lange(コネチカット、1994)」参照)。

30

【0033】

本発明のキットにおいては、第1の医薬が1日から21日用または28日用の用量の合成レチノイドまたはその薬剤学的に許容可能な有機または無機の酸付加塩を含み、第2の医薬が、1日から21日または28日の治療用の用量の化学療法剤を含むことが好ましい。

40

【0034】

具体的には、かかるキットにより治療するにあたり、治療される特定の癌または腫瘍のタイプの治療において有効ないかなる適切な量とすることもでき、有効量を適用する方法は、治療する腫瘍によっても変化する。好ましくは合成レチノイドを最初に投与し、癌または腫瘍塊のサイズを縮小させる。通常、これには2週間から8週間かかる。腫瘍または癌細胞の減少は元のレベルの50%未満である。その後、腫瘍の縮小が見られたときに、化学療法剤を投与する。合成レチノイドは比較的に安全であるために、癌の再成長を減少させる際のその有効性を維持するため、必要に応じて2週間から1年間まで、投与することができる。

50

【実施例】

【0035】

以下、本発明を実施例に基づき説明する。なお、下記の実施例は例示的なものであり、本発明を限定するものではないことは勿論である。

(実施例1)

(ヒト乳癌Br-10/ヌードマウスに対する合成レチノイド、タキソテール(DXL)、および合成レチノイドとタキソテール(DXL)と併用の効果)

合成レチノイドとしては、タミパロテン(以下単に「TM-411」と略記する)を採用した。以下の実施例でも同様である。また、化学療法剤としてはサノフィ・アベンティス株式会社製の一般名タキソテール(以下「DXL」と略記する)を用いた。

10

【0036】

6週令BALB/cAJcl-nuヌードマウスに、ヒト乳癌Br-10の腫瘍片を背側部皮下にトリカー針を用いて移植した。腫瘍体積が100~300mm³になった時点から投与を開始した。TM-411は、1mg/kgを1回/日、連日28日間経口投与した。DXLは、7.5mg/kgを1日目より、4日間隔で3回、静脈内投与した。

【0037】

TM-411+DXL併用群は、各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。投与開始日を1日目とし、投与終了翌日(29日目)まで、毎日腫瘍径を測定し、増殖抑制の有無を検討した。その結果を下記表1に示す。なお、対照群(コントロール群)として、生理食塩水を各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。

20

【0038】

【表1】

	1日目	5日目	8日目	12日目	15日目	19日目	22日目	25日目	29日目
対照群	155.9*	210.9	259.6	408.7	590.6	689.0	773.6	—	—
TM-411群	136.4	173.6	234.1	317.5	359.5	429.9	451.7	455.7	476.5
DXL群	138.9	149.7	132.6	93.9	76.0	70.1	59.3	58.2	62.3
併用群	140.4	133.6	106.5	75.5	66.2	60.3	36.6	33.0	36.1

30

*長径×短径²/2の式から、腫瘍体積(mm³)を求めた。

【0039】

ヒト乳癌Br-10/ヌードマウスに対してTM-411、DXLおよびTM-411+DXLをそれぞれ投与すると、TM-411、DXLは、腫瘍の増殖を有意に抑制したが、TM-411+DXL併用は単剤での効果を上回り、相乗効果を示した。

【0040】

(実施例2)

(ヒト肝癌JHH-7/ヌードマウスに対するTM-411、5-フルオロウラシル(5-FU)およびTM-411と5-FUとの併用の効果)

40

化学療法剤としては協和発酵工業株式会社製の一般名フルオロウラシル(以下「5-FU」と略記する)を用いた。

【0041】

6週令BALB/cAJcl-nuヌードマウスに、ヒト肝癌JHH-7の腫瘍片を背側部皮下にトリカー針を用いて移植した。腫瘍体積が100~300mm³になった時点から投与を開始した。TM-411は、3mg/kgを1回/日、連日20日間経口投与した。5-FUは、15.2mg/kgを8日目から12日目の連日5日間経口投与した。

【0042】

TM-411+5-FU併用群は、各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。投与開始

50

日を1日目とし、投与終了翌日(21日目)まで、毎日腫瘍径を測定し、増殖抑制の有無を検討した。その結果を下記表2に示す。なお、対照群(コントロール群)として、生理食塩液を各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。

【0043】

【表2】

	1日目	4日目	7日目	11日目	14日目	18日目	21日目
対照群	133.9*	179.1	272.4	557.9	918.1	1304.8	1864.4
TM-411群	136.1	169.8	201.8	312.7	452.7	953.1	1097.4
5-FU群	126.6	193.8	291.6	496.6	697.5	1071	1408
併用群	132.8	162	210	281.6	357.3	693.3	1099.7

10

* 長径×短径²/2の式から、腫瘍体積(mm³)を求める。

【0044】

ヒト肝癌JHH-7/ヌードマウスに対してTM-411、5-FUおよびTM-411+5-FUをそれぞれ投与すると、TM-411、5-FUは、腫瘍の増殖を抑制したが、TM-411+5-FU併用は単剤での効果を上回り、相乗効果を示した。

20

【0045】

(実施例3)

(ヒト肝癌HePG2/ヌードマウスに対するTM-411、ドキソルビシン(ADR)およびTM-411とADRとの併用の効果)

化学療法剤としては協和発酵工業株式会社製の一般名ドキソルビシン(以下「ADR」と略記する)を用いた。

【0046】

6週令BALB/cAJcl-nuヌードマウスに、ヒト肝癌HePG2のおよそ2×2×2mmの腫瘍片を背側部皮下にトロカー針を用いて移植した。移植2日後(1日目とする)から投与を開始した。TM-411は、1mg/kgを1日目から、連日20日間経口投与した。ADRは、5mg/kgを1日目に単回静脈内投与した。

30

【0047】

TM-411+ADR併用群は、各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。投与開始日を1日目とし、投与終了日(20日目)まで、毎日腫瘍径を測定し、増殖抑制の有無を検討した。その結果を下記表3に示す。なお、対照群(コントロール群)として、生理食塩液を各単剤と同じ投与量、投与法で投与した。

【0048】

【表3】

	1日目	3日目	5日目	7日目	9日目	11日目	13日目	15日目	17日目	20日目
対照群	ND	15.6*	18.0	50.6	196	405	600	936	1080	1152
TM-411群	ND	15.8	21.4	33.6	171.5	196	256	520	600	726
ADR群	ND	4.0	ND	18.8	45.5	180.0	410.5	650	842	1000
併用群	ND	ND	ND	ND	ND	22.5	50.6	152	410	618

40

* 長径×短径²/2の式から、腫瘍体積(mm³)を求める。

50

【 0 0 4 9 】

ヒト肝癌 H e P G 2 /ヌードマウスに対して T M - 4 1 1、A D Rをそれぞれ投与すると、T M - 4 1 1、A D Rは、腫瘍の増殖を抑制した。また、T M - 4 1 1 + A D R併用は単剤での効果を上回り、相乗効果を示した。

【 0 0 5 0 】

(実施例 4)

(ヒト多発性骨髄腫 U 2 6 6 / N O Gマウスに対する T M - 4 1 1、プレドニソロンおよび T M - 4 1 1 とプレドニソロンとの併用の効果)

化学療法剤としては塩野義製薬株式会社製の一般名プレドニソロン(以下「P S L」と略記する)を用いた。

10

【 0 0 5 1 】

7週令 N O D / S C I D / γc^{null} (N O G)マウスを10匹ずつ5群(対照群のみ9匹)に分け、全個体に 2×10^6 個の多発性骨髄腫株 U 2 6 6 細胞を尾静脈経路で移植した(0日目)。第1群は無処置対照群とし、第2群には T M - 4 1 1・1 m g / k gを、第3群には T M - 4 1 1・3 m g / k gを、それぞれ1日目より28日間、経口投与した。第4群には21日目より8日間 P S L 7.5 m g / k gを経口投与した。第5群には1日目より28日間 T M - 4 1 1・1 m g / k gを経口投与したうえで、21日目より8日間は T M - 4 1 1投与後に P S L 7.5 m g / k gを経口投与した。U 2 6 6移植6週間後に血中ヒト I g E濃度を測定した。その結果を下記表4に示す。

【 0 0 5 2 】

20

【表4】

	対照群 (生食投与)	TM-411 群 (1mg/kg)	TM-411 群 (3mg/kg)	PSL 群 (7.5mg/kg)	併用群
血中 IgE 値(ng/ml)	2694	2519	1755	2204	1992
抑制率(%)	0.0	6.5	34.0	18.2	26.0

【 0 0 5 3 】

30

上記表4に示すように、ヒト多発性骨髄腫 U 2 6 6 / N O Gマウスに対して T M - 4 1 1、P S Lをそれぞれ投与すると、T M - 4 1 1、P S Lは、血中ヒト I g E濃度を減少させた。また、T M - 4 1 1 + P S L併用は血中ヒト I g E濃度の減少に対して相乗効果を示した。

【 0 0 5 4 】

(実施例 5)

(ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株 H L - 6 0における T M - 4 1 1と亜ヒ酸との併用の効果)

化学療法剤としては S i g m a - a l d r i c h J a p a n製の亜ヒ酸(以下「A s₂O₃」と略記する)を用いた。

40

【 0 0 5 5 】

ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株 H L - 6 0を、20%ウシ胎児血清を加えた I s c o v e ' s M o d i f i e d D u l b e c c o ' s M e d i u m (G I B C O社)にて培養し、T M - 4 1 1と A s₂O₃を添加し M T T (5% T h i a z o l y l B l u e T e t r a z o l i u m B r o m i d e) A s s a yを用いて増殖抑制作用における相乗効果を検証した。

【 0 0 5 6 】

図1において、横軸は T M - 4 1 1の増殖抑制曲線における E D₅₀の濃度を1とした場合の比率であり、縦軸は A s₂O₃の増殖抑制曲線における E D₅₀の濃度を1とした場合の比率である。両軸の1.0を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側

50

では相乗効果を示す。図 1 に示すように、ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株 H L - 6 0 において T M - 4 1 1 と A s ₂ O ₃ の併用により、増殖抑制作用における相乗効果が得られることが示された。

【 0 0 5 7 】

(実施例 6)

(ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株 H L - 6 0 における T M - 4 1 1 と D N A メチル化阻害剤 5 - A Z との併用の効果)

D N A メチル化阻害剤としては C A L B I O C H E M 製の 5 - A Z を用いた。

【 0 0 5 8 】

実施例 5 と同様の手法を用いて、T M - 4 1 1 と 5 - A Z 添加時の増殖抑制作用における相乗効果を検討した。

10

【 0 0 5 9 】

図 2 において、横軸は T M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率であり、縦軸は 5 - A Z の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率である。両軸の 1 . 0 を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図 2 に示すように、ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株 H L - 6 0 において T M - 4 1 1 と 5 - A Z の併用により、増殖抑制作用における相乗効果が得られることが示された。

【 0 0 6 0 】

(実施例 7)

(ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 における T M - 4 1 1 とメルファランとの併用の効果)

20

化学療法剤としてはメルファラン (以下「 M e l 」と略記する) を用いた。

【 0 0 6 1 】

ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 を、1 0 % ウシ胎児血清を加えた R P M I 1 6 4 0 培地にて培養し、T M - 4 1 1 と M e l を添加し増殖抑制作用における相乗効果を検証した。

【 0 0 6 2 】

図 3 において、横軸は T M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率であり、縦軸は M e l の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率である。両軸の 1 . 0 を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図 3 に示すように、ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 において T M - 4 1 1 と M e l の併用は、増殖抑制作用において相加から相乗効果を示した。

30

【 0 0 6 3 】

(実施例 8)

(ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 における T M - 4 1 1 と P S L との併用の効果)

化学療法剤としては P S L を用いた。

【 0 0 6 4 】

実施例 7 と同様の手法を用いて、T M - 4 1 1 と P S L を添加し増殖抑制作用における相乗効果を検証した。

40

【 0 0 6 5 】

図 4 において、横軸は T M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率であり、縦軸は P S L の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を 1 とした場合の比率である。両軸の 1 . 0 を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図 4 に示すように、ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 において T M - 4 1 1 と P S L の併用により、増殖抑制作用における相乗効果が得られることが示された。

【 0 0 6 6 】

(実施例 9)

50

(ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 における T M - 4 1 1 とデキサメタゾンとの併用の効果)

化学療法剤としてはデキサメタゾン(以下「D E X」と略記する)を用いた。

【0067】

実施例7と同様の手法を用いて、T M - 4 1 1 と D E X を添加し増殖抑制作用における相乗効果を検証した。

【0068】

図5において、横軸はT M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率であり、縦軸はD E X の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率である。両軸の1.0を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図5に示すように、ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 において T M - 4 1 1 と D E X の併用により、増殖抑制作用における相乗効果が得られることが示された。

10

【0069】

(実施例10)

(ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 における T M - 4 1 1 とメチル化阻害剤 5 - A Z との併用の効果)

メチル化阻害剤としては5 - A Z を用いた。

【0070】

実施例7と同様の手法を用いて、T M - 4 1 1 と 5 - A Z を添加し増殖抑制作用における相乗効果を検証した。

20

【0071】

図6において、横軸はT M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率であり、縦軸は5 - A Z の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率である。両軸の1.0を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図6に示すように、ヒト多発性骨髄腫細胞株 R P M I 8 2 2 6 において T M - 4 1 1 と 5 - A Z の併用により、増殖抑制作用における相乗効果が得られることが示された。

【0072】

(実施例11)

30

(ヒト肝細胞がん細胞株 J H H - 7 における T M - 4 1 1 とバルプロ酸との併用の効果)

化学療法剤としてはバルプロ酸(以下「V P A」と略記する)を用いた。

【0073】

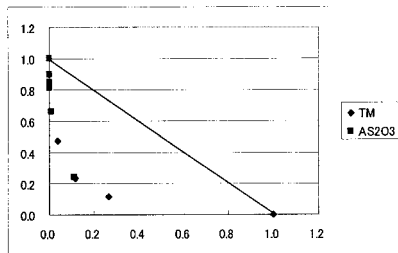
実施例7と同様の手法を用いて、T M - 4 1 1 と V P A を添加し増殖抑制作用における相加相乗効果を検証した。

【0074】

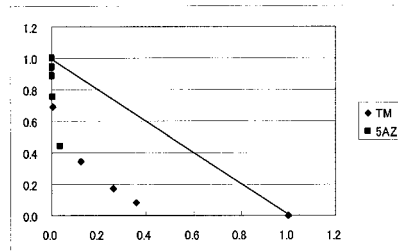
図7において、横軸はT M - 4 1 1 の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率であり、縦軸はV A P の増殖抑制曲線における E D ₅₀ の濃度を1とした場合の比率である。両軸の1.0を結んだ直線上の場合は相加効果を示し、直線より下側では相乗効果を示す。図7に示すように、ヒト肝細胞がん細胞株 J H H - 7 において T M - 4 1 1 と V P A の併用は、増殖抑制作用において相加から相乗効果を示した。

40

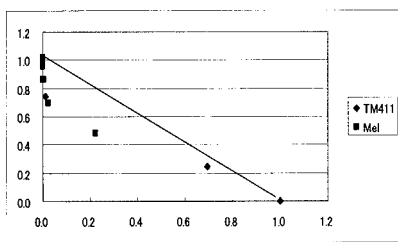
【図 1】



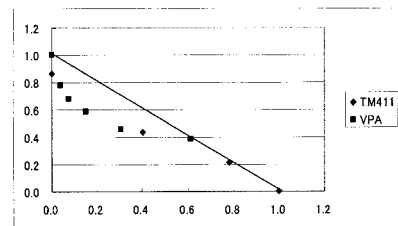
【図 2】



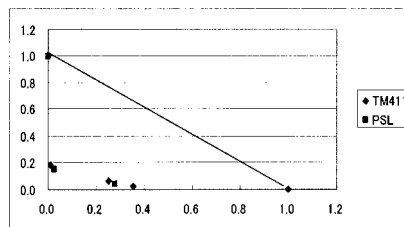
【図 3】



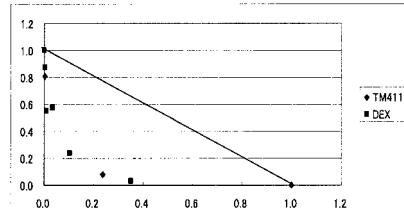
【図 7】



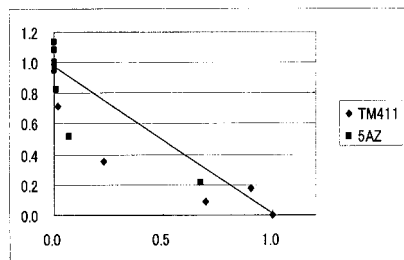
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/704	(2006.01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/706	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 45/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/706
		A 6 1 K 45/06

- (56)参考文献 特表2004-528316(JP,A)
 特表2000-506489(JP,A)
 特開平11-012175(JP,A)
 特開平07-215882(JP,A)
 特表2005-512961(JP,A)
 国際公開第2005/039490(WO,A1)
 国際公開第2004/093856(WO,A1)
 国際公開第2005/027842(WO,A1)
 特表2004-529104(JP,A)
 特開平02-295927(JP,A)
 恵美宣彦(EMI Nobuhiko), "急性前骨髄球性白血病に対する新規治療法(New therapeutic agents for APL)", 別冊・医学のあゆみ, 血液疾患-state of arets Ver.3, 医歯薬出版株式会社, 2005年, pp.446-448
 佐原直日(SAHARA Naohi), ET AL., "Am-80, 亜ヒ酸による急性前骨髄球性白血病の治療", 臨床医, 2005年, vol.31, no.12, pp.1920-1923
 南里知子(NANRI, TOMOKO), ET AL., "急性前骨髄球性白血病(Acute promyelocytic leukemia)", 血液・腫瘍科, 2006年 1月28日, vol.52, no.1, pp.10-19
 河北敏郎(KAWAKITA, TOSHIRO), ET AL., "急性前骨髄球性白血病治療の最近の進展(Recent advances in the treatment of acute promyelocytic leukemia)", BIO CLINICA, 2005年, vol.20, no.13, pp.1153-1158
 柳田正光(YANADA, MASAMITSU), ET AL., "<<標準的治療法とその問題点>> 急性前骨髄球性白血病", 内科, 2003年, vol.92, no.3, pp.464-469
 影近弘之(KAGECHIKA, HIROYUKI), "合成レチノイドとその臨床応用(Synthetic retinoids and their clinical applications)", 血液・腫瘍科, 2005年, vol.51, no.3, pp.277-282
 TALLMAN, MARTIN, S., ET AL., "Retinoids in Cancer Treatment", J. CLIN. PHARMACOL., 1992年, vol.32, no.10, pp.868-888
 黒木登志夫(KUROKI, TOSHIO), ET AL., "抗がん剤の作用機構", 岩波講座 現代医学の基礎10, 第7回配本, 細胞増殖とがん, 岩波書店, 1999年, pp.199-212
 KALEMKERIAN, GREGORY, P., ET AL., "Activity of Fenretinide plus chemotherapeutic agents in small-cell lung cancer cell lines", CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL., 1999年, vol.43, no.2, pp.145-150
 FORMELLI, FRANCA, ET AL., "Synthetic retinoid Fenretinide is effective against a human ovarian carcinoma xenograft and potentiates Cisplatin activity", CANCER RESEARCH, 1993年, vol.53, no.22, pp.5374-5376
 首藤紘一(SUDO, KOICHI), ET AL., "肝腫瘍治療剤としての合成レチノイド開発 - TAK-101 の基礎と臨床への展望 - (Synthetic retinoid development as hepatic tumor therapeutic agent. Basis of TAK-101 and prospect of its clinical application.)", 臨床科学, 1997年, vol.33, no.6, pp.721-727
 NAKAJIMA, O., ET AL., "Increase in the Chemically-Induced Differentiation of Human Leukemia Cell Lines by Tubulin Disruptors", BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JAPA

N), 1994年, vol.17, no.5, pp.742-744

SANDA, T., ET AL., "Antimyeloma effects of a novel synthetic retinoid Am80 (Tamibarotene) through inhibition of angiogenesis", LEUKEMIA, 2005年, vol.19, no.6, pp.901-909

HO, A. D., ET AL., "Combination of low-dose cytarabine and 13-cis retinoic acid in the treatment of myelodysplastic syndromes", LEUKEMIA RESEARCH, 1987年, vol.11, no.11, pp.1041-1044, (EP-D3)

MA, J., ET AL., "Clinical study of combining arsenic trioxide (As₂O₃), all-trans retinoic acid (ATRA) and idarubicin (IDA) for induction therapy on the patients with relapsed acute promyelocytic leukemia(APL)", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, vol.3, no.2, p.284, 986 PUBLICATION, (EP-D4)

GANSLMAYER MARION, ET AL., "The combination of tamoxifen and 9cis retinoic acid exerts overadditive anti-tumoral efficacy in rat hepatocellular carcinoma", JOURNAL OF HEPATOLOGY, 2004年, vol.40, no.6, pp.952-956, (EP-D5)

LEUNG MUN-FAI, ET AL., "The combined differentiating effect of retinoic acid and vincristine on acute promyelocytic leukemia", LEUKEMIA RESEARCH, 1997年, vol.21, no.1, pp.81-84, (EP-D6)

JOZAN SUZANNE, ET AL., "Cytotoxic effect of interferon-alpha2a in combination with all-trans retinoic acid or cisplatin in human ovarian carcinoma cell lines", ANTI-CANCER DRUGS, 1998年, vol.9, no.3, pp.229-238, (EP-D7)

GANSLMAYER MARION, ET AL., "Combined tamoxifen and retinoids affect intratumoral apoptosis rate in a rat HCC model", GASTROENTEROLOGY, & DIGESTIVE DISEASE WEEK/105TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-GASTROENTEROLOGICAL-ASSOCIATION, 2004年, vol.126, no.4, Suppl.2, p.A597, W1246, (EP-D8)

CLERICI CARLO, ET AL., "Treatment with all-trans retinoic acid plus tamoxifen and vitamin E in advanced hepatocellular carcinoma", ANTICANCER RESEARCH, 2004年, vol.24, no.2C, pp.1255-1260, (EP-D9)

ANZANO, M. A., ET AL., "CHEMOPREVENTION OF MAMMARY CARCINOGENESIS IN THE RAT: COMBINED USE OF RALOXIFENE AND /-CIS-RETINOIC ACID", JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1996年, vol.88, no.2, pp.123-125, (EP-D10)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/

CA/REGISTRY(STN)