

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年3月18日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/022056 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4409, 33/24, [JP/JP]; 〒569-0076 大阪府 高槻市 出丸町 3-4-3 Osaka (JP).
A61P 35/00 // C07D 213/89
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011338 (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1丁目3番7号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2003年9月5日 (05.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ: 特願2002-261226 2002年9月6日 (06.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 有限会社 デ・ウエスタン・セラピテクス研究所 (D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE) [JP/JP]; 〒466-0825 愛知県 名古屋市 昭和区八事本町 100番地 32 Aichi (JP). 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒601-8550 京都府 京都市 南区 吉祥院西ノ庄門口町 14番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 日高 弘義 (HIDAKA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒468-0063 愛知県 名古屋市 天白区音聞山 607番地 Aichi (JP). 松田 真人 (MATSUDA, Masato) [JP/JP]; 〒520-0225 滋賀県 大津市 清風町 19-16 Shiga (JP). 加藤 文敬 (KATO, Fumitake)
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING MALIGNANT TUMOR AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: 悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、方法および使用

(57) Abstract: It is intended to provide a favorable method and a medicinal composition for treating a malignant tumor. Namely, a medicinal composition for treating malignant tumor containing a specific aminostilbazole derivative or its pharmaceutically acceptable salt which is administered in combination with a chemotherapy and/or a radiotherapy; such a treating method as described above; and utilization of the above compound.

(57) 要約: 良好な悪性腫瘍を処置するための方法、医薬組成物およびその使用を提供する。 特定のアミノステルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を含有する、化学療法および/または放射線療法と組み合わせで投与される、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用に関する。



WO 2004/022056 A1

明 細 書

悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、方法および使用

5 技術分野

本発明は悪性腫瘍を処置するための方法、医薬組成物およびその使用に関する。さらに詳しくは、本発明は、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を、化学療法および／または放射線療法と組み合わせて投与する、悪性腫瘍を処置するための方法、そのための医薬組成物およびその使用に関する。

10

背景技術

悪性腫瘍を処置するための抗腫瘍薬は作用機序等に基づき、アルキル化薬、トポイソメラーゼ作用薬、代謝拮抗薬、微小管作用薬、抗腫瘍抗生物質、植物アルカロイド、ホルモン剤、酵素製剤および白金化合物等に分類される。

15

悪性腫瘍の治療には、多種類の抗腫瘍薬を組合わせて使用する多剤併用投与が一般的である。抗腫瘍薬を組合わせて使用する最大の意義は、莫大な数(1cm³あたり約10⁹個)の腫瘍細胞のもつ多様性に対処することにある。つまり、膨大な数で存在する腫瘍細胞の中には抗腫瘍薬に対する感受性や耐性が様々に異なっている細胞亜群が含まれており、単独の抗腫瘍薬による治療ではその抗腫瘍薬に耐性を有する細胞亜群が比較的容易に生じやすくなる。そのため、複数の異なる作用機序を持つ抗腫瘍薬を組合わせて使用することにより、耐性発現を回避でき、ひいてはより良好な治療成績を得ることができると考えられる。その意味で、使用する抗腫瘍薬は交叉耐性の低い組み合わせを選ぶべきである。

20

25

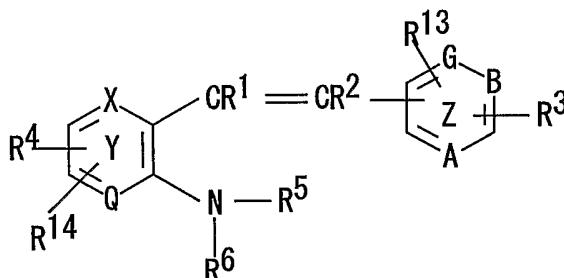
発明の開示

本発明者らは、より強力な抗腫瘍作用を示す抗腫瘍薬を得るべく鋭意研究を続けたところ、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬または放射線療法とを組み合わせることにより、優れた治療効

果が得られることを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

(1) 式 (I) :



[I]

5 [式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアシル、シアノまたは $-COOR$ (R は水素または炭素数 1～6 のアルキル) であり、

R^3 、 R^4 、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、
10 炭素数 1～6 のアシル、炭素数 1～6 のアシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数 1～6 のアシルアミノ、炭素数 1～6 のアミノアルコキシ、またはアルキル部分の炭素数が 1～6 のモルホリノアルコキシであるか、または R^3 と R^{13} および R^4 と R^{14} は独立してそれぞれ一緒になってメチレンジオキシを形成してもよく、

15 R^5 は、①水素、②ハロゲン、アミノ、炭素数 1～6 のモノアルキルアミノ、炭素数 1～6 のジアルキルアミノ、モルホリノ、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはヒドロキシで置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル、③ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 2～6 のアルケニル、④炭素数 2～6 のアルキニル、または⑤炭素数 1～6 のアシルであり、

20 R^6 は、①炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数 7～11 のアロイル、または②炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数 6～10 の

アリールスルホニルであり、

A、B、G、QおよびXは同一または異なって、N、CH、N→Oまたは $N^+ - (R^7) E^-$ （ここに、 R^7 は炭素数1～6のアルキルまたは炭素数7～14のアリールアルキル、 E^- は N^+ の対イオンである）を表す。

- 5 但し、A、B、Gが同時にNである場合およびA、B、G、Q、Xが同時にCHである場合は除く。また、A、B、G、Q、XがN→Oまたは $N^+ - (R^7) E^-$ である場合、Y環のXまたはQの一方のみ、および/またはZ環のA、B、Gいずれか1つのみがN→Oまたは $N^+ - (R^7) E^-$ である。]

- 10 で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用；

好ましくは、他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬および抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる本発明の医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用；

- 15 具体的には、他の抗腫瘍薬と同時に投与される、または他の抗腫瘍薬とともに含有する本発明の医薬組成物、あるいは他の抗腫瘍薬が逐次的に併用される、即ち他の抗腫瘍薬を投与した後、または前に投与される本発明の医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用；

- 20 (2) 上記式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する製剤、および他の抗腫瘍薬を含有する製剤を含む、悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット；および

- 25 (3) 上記式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する、悪性腫瘍に対する放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用、具体的には放射線療法を施すと同時に投与される、あるいは放射線療法を施す前または後に投与される医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用；

に関する。

図面の簡単な説明

図1は、薬物AおよびBの併用について相加域を計算する手法、および実際の
5 データの分析方法を示すグラフである。

図2は、化合物3およびCDDP併用投与における相加的または相乗的な細胞増殖
阻害作用を示すグラフである。Aは化合物3を先に投与した場合、BはCDDPを先
に投与した場合のグラフである。図中、実線(—)はモードI、点線(…)はモ
ードII：化合物3、破線(---)はモードII：CDDPの相加曲線をそれぞれ示す。
10 プロット(●)は、様々な濃度の組み合わせで実施した併用投与における用量一
反応曲線から求めた50%増殖抑制時の化合物3とCDDPとの濃度の組み合わせをそ
れぞれ単独投与時の IC_{50} との相対値として求め、グラフ中に示したものである。

発明を実施するための最良の形態

15 (1) 悪性腫瘍を処置するための医薬組成物

本発明医薬組成物の基本となるアミノスチルバゾール誘導体を表す式(I)に
ついて以下、詳細に説明する。

式(I)における「アルキル」としては、直鎖または分枝状の炭素数1~6の
アルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、
20 イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘ
キシル、およびイソヘキシル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数1~3
のアルキルが好ましい。

「アルコキシ」としては、直鎖または分枝状の炭素数1~6のアルコキシ、例
えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソ
25 ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチル
オキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を挙げることができる。と
りわけ、炭素数1~3のアルコキシが好ましい。

「アルケニル」としては、直鎖または分枝状の炭素数2~6のアルケニル、例
えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、

3-ブテニル、イソブテニル、メタリル、プレニル、イソプレニル、1,1-ジメチルアリル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数2~4のアルケニルが好ましい。

5 「アルキニル」としては、直鎖または分枝状の炭素数2~6のアルキニル、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数2~4のアルキニルが好ましい。

10 「アシル」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1~6のアルカノイル、例えばホルミル、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、ピバロイル等を挙げることができる。これらはトリフルオロアセチル等のようにハロゲンで置換されていてもよい。とりわけ、炭素数2~4のアシルが好ましい。

15 「アロイル」としては、炭素数7~11のアロイル、例えばベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル等を挙げることができる。とりわけ、ベンゾイルが好ましい。

アリールスルホニルまたはアリールアルキルの「アリール」としては、炭素数6~10のもの、例えばフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル等を挙げることができる。とりわけ、フェニルが好ましい。

「ハロゲン」としては、塩素、フッ素、臭素、沃素等を挙げることができる。

20 「ハロゲノアルキル」または「ハロゲノアルコキシ」とは、1つまたはそれ以上のハロゲンによって置換されているアルキルまたはアルコキシを意味する。

基：XおよびQにより規定される「Y」環としては、フェニル、ピリジル、ピラジニルを挙げることができる。とりわけ、置換されていることあるフェニルが好ましい。置換フェニルの場合、置換基： R^4 または R^{1-4} は好ましくはXおよび/またはQの位置に置換している。

25 基：A、GおよびBにより規定される「Z」環としては、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルおよびそれらのN-オキシド体を挙げることができ、ピリジルが好ましい。その中でもとりわけ、

置換されていることある4-ピリジルおよびそのN-オキシド体が好ましい。置換4-ピリジルまたはそのN-オキシド体の場合、置換基： R^3 または $R^{1,3}$ のいずれかは好ましくは3位に置換している。

5 $N^+ - (R^7) E^-$ における「 E^- 」の N^+ の対イオンとは、ハロゲンイオン、塩素酸イオン、硝酸イオン等の陰イオンを意味する。

式(I)において、 R^1 および R^2 がともに水素であり、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ および $R^{1,4}$ が同一または異なって水素、炭素数2~4のアシル、ハロゲンまたはヒドロキシ、 R^5 が水素、ヒドロキシで置換された炭素数1~3のアルキル、または炭素数2~4のアシルであり、 R^6 が炭素数1~3のアルコキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩が、
10 本発明に好適に使用される。

より好ましくは、式(I)において、 R^1 および R^2 がともに水素であり、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ および $R^{1,4}$ が同一または異なって水素、アセチル、フッ素またはヒドロキシであり、 R^5 が水素、ヒドロキシで置換されたエチル、またはアセチルであり、 R^6 がメトキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩である。
15

さらに好ましくは、一般式(I)において、 R^1 および R^2 が水素であり、 $-NR^5R^6$ が(p-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル]アミノまたはN-(ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル]アミノであり、 R^3 および $R^{1,3}$ が同一または異なって水素、ヒドロキシ、アセチルオキシまたはフッ素であり、Z環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドであり、かつ、 R^4 および $R^{1,4}$ が同一または異なって水素、ヒドロキシまたはメトキシであり、そしてY環がフェニルである化合物である。
20
25

本発明に用いられる化合物は、例えば国際公開公報95/27699号に記載の方法により製造することができる。

本発明に用いられる化合物(I)の製薬的に許容される塩としては、例えば塩

酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、または、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフトレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。また、 R^1 または R^2 がカルボキシの場合の塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。これらの塩は常法により、化合物 (I) から調製することができる。

本発明では、

- 10 • (E) - 4 - [2 - [2 - [N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 1) およびその塩酸塩、
- (E) - 4 - [2 - [2 - [N - アセチル - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 2) 、
- 15 • (E) - 4 - [2 - [2 - [N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 3) 、
- (E) - 4 - [2 - [2 - [N - アセチル - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 4) 、
- (E) - 4 - [2 - [2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 5) 、 または
- 20 • (E) - 4 - [2 - [2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 6) が、最も好適に用いられ、とりわけ化合物 1、2 および 3 が好ましい。

25 本出願人は、抗癌作用を有するアミノスチルバゾール誘導体を見出し、特許出願し、既に特許を取得している (国際公開公報 95/27699 号 : 日本国特許第 3080405 号) 。当該特許では、ここに記載し特許請求しているアミノスチルバゾール誘導体は優れた抗癌作用を有し、毒性も低く、経口投与可能な点で、各種の悪性腫瘍の治療剤として安全に使用できることが記載されているが、その作用機序については詳細に記載されていない。

式（I）で示される化合物は、微小管以外の作用点に作用して細胞分裂を阻害し、M期特異的にアポトーシスを誘導することが判明した。また、p53やp21、カスパーゼのようなアポトーシス関連蛋白質の活性を阻害してもその薬効にほとんど影響しなかった。特に感受性の低い細胞株や耐性細胞が得られていないためその耐性機構は不明であるが、そのこと自体耐性細胞の出現の頻度が低いことを予想させる。さらに、代謝の研究により、多くの部分は未変化体のまま排泄されることから、GSTやGSHのようなグルタチオンを利用する無害化機構にも影響されないことが明らかとなった。実際、アドリアマイシン、シスプラチン、タキソールといった代表的な抗腫瘍薬の耐性株に対し、式（I）で示される化合物は交叉耐性を示さず、有効に抗腫瘍活性を示した。

この意味において、式（I）で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する本発明の医薬組成物は、代表的抗腫瘍薬に耐性を示す悪性腫瘍を有する患者を処置するために有用である。

本発明に用いられる他の抗腫瘍薬は特に制限されないが、以上のことから、細胞内標的や代謝・無毒化経路の違いによって交叉耐性の出現頻度が非常に低いことが予想される次の抗腫瘍薬を、好適なものとして挙げることができる。

1. 白金化合物、例えばシスプラチン(CDDP)、カルボプラチン；

白金化合物の作用点は二本鎖DNAの鎖間架橋である。耐性メカニズムは、HMG 1などの白金化合物によるDNA損傷の修復能をもった蛋白質の発現亢進、多剤耐性因子MRPによるくみ出し、代謝系酵素（グルタチオン転移酵素とメタロチオネイン）による代謝無毒化、p53やp21等による核酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下である。

2. トポイソメラーゼ作用薬、例えばカンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド；

作用点はDNAトポイソメラーゼであり、そのDNA再結合能の阻害によりDNA切断させる。耐性メカニズムは、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出し、標的酵素(TopoIまたはTopoII)の構造変化や量的低下、p53やp21等による核酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下である。

3. 微小管作用薬、例えばピンクリスチン、ビンブラスチン、ナベルビン、タ

キソール、タキソテール；

作用点は微小管であり、微小管に結合し重合または脱重合反応を阻害する。耐性メカニズムは、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出し、微小管構成蛋白質(チューブリン)の変異やサブタイプの変化による標的結合能の減少である。

- 5 4. 抗腫瘍抗生物質、例えばドキソルビシン(アドリアマイシン)、ブレオマイシン、シクロホスファミド、アンスラサイクリン；

一般的に複数の作用点を持ち、その機序は必ずしも明確ではないが、ラジカルによるDNA損傷(ドキソルビシン、ブレオマイシン)、トポイソメラーゼ(ドキソルビシン)、RNA合成阻害(シクロホスファミド)などである。耐性メカニズムは、グルタチオン依存性無毒化(GSH、GST)、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出しである。

10

具体的には、本発明医薬組成物は他の抗腫瘍薬と同時に投与される、あるいは他の抗腫瘍薬と逐次的に併用される。

同時投与の場合、別個の製剤として同時に投与することもでき、また1つの製剤中に式(I)化合物またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬とを含有させることもできる。

15

逐次的併用とは、式(I)化合物またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬とを一定の時間間隔をあけて投与することを意味する。本発明では、式

(I)化合物および他の抗腫瘍薬のいずれを先に投与してもよい。一定の時間間隔は通常、先に投与された抗腫瘍薬の動態によって決定される。例えば、式

20

(I)化合物を先に投与する場合、細胞周期調節作用が無くなる一定濃度を切った時点から細胞周期の進行を考慮して時間間隔を決定する。

本発明の医薬組成物は、治療学的有効量の他の抗腫瘍薬と組合わせて使用され、通常、式(I)で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を製薬的に許容される担体または賦形剤と混合して調製される。本発明医薬組成物は経口または非経口的に投与することができる。

25

経口投与のための組成物としては錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる製剤は公知の方法によって調製され、担体または賦形剤として乳糖、でんぷん、ショ糖、ステアリン酸マグネ

シウムなどが用いられる。非経口投与のためには、例えば注射剤、坐剤、外用剤などとすることができ、注射剤としては例えば、静脈注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤、点滴注射剤などとして用いられる。注射剤は通常適当なアンプルに充填されて提供される。坐剤としては例えば、直腸坐剤、膣坐剤等が挙げられ、外用剤としては例えば軟膏剤(クリームを含む)、経鼻投与製剤、経皮製剤等が挙げられる。

上記製剤における式(I)化合物またはその製薬的に許容される塩の含量、即ち治療学的有効量は、製剤中、例えば0.1~99.5%、好ましくは0.5%~90%の含量から選ばれる。体表面積あたりの投与量は患者の年齢、性別、疾患の重篤度、併用する他の抗腫瘍薬の用量等により異なるが、通常、経口投与および静脈内投与の場合、0.1~1000mg/m²、好ましくは1~100mg/m²である。これを、他の抗腫瘍薬の治療学的有効量と組み合わせて投与する。

本発明医薬組成物は悪性腫瘍の処置に有効である。かかる悪性腫瘍としては、例えば肺癌、乳癌、消化器癌、前立腺癌、血液癌等が挙げられるが、これらに限定されない。

(2) 悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット

本発明は別の態様として、式(I)で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与するための、悪性腫瘍を処置するための併用投与用キットを提供する。

上記のとおり、本発明の医薬組成物は製薬的に許容される担体または賦形剤と混合して調製され、経口または非経口的に用いられる。調製された製剤は、別個に調製した他の抗腫瘍薬の製剤とともにキットとすることができる。そのようなキットには、各製剤が注射用粉末であるなら、それを用時調製するための希釈液等を含むことができる。そして、用時希釈液等を用いて、式(I)化合物と他の抗腫瘍薬とを一注射剤として投与することができる。また、本発明のキットは、式(I)化合物と他の抗腫瘍薬とを別個に、同時に、または時間間隔をおいて、同一患者に対して同一経路または異なった経路で投与する剤形としてそれぞれ別途製剤化した製剤を含むこともできる。

(3) 放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物
本発明はさらなる態様として、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与されるだけでなく、放射線療法と組合わせて投与される医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用をも提供する。

5 放射線療法における作用点は、DNAの物理的損傷および発生したラジカルによる化学的損傷であり、細胞周期には特に特異点はない。放射線療法の耐性メカニズムは、DNA修復系の活性化、p53やp21等による核酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下、SOD等のラジカル消化機能の亢進が挙げられる。よって、本態様も交叉耐性の低い組合わせと考えられる。

10 具体的には、本発明医薬組成物は、放射線療法を施す前に投与するのが一般的であるが、放射線療法と同時に、または放射線療法を施した後に投与することもできる。例えば、本発明医薬組成物を1日1回の午前投与を5日間続行し、5日目の午後に放射線療法を施す。

15 以下に本発明を実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

実施例1

(E) -4- [2- [2- [N- [(p-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド (化合物3) およびシスプラチンのインビトロにおける併用効果

20 化合物3およびシスプラチンの同時併用時および時間差併用時の併用効果をインビトロにおいて検討した。

化合物3は国際公開公報95/27699号に記載のようにして製造した。シスプラチン(CDDP; cis-platinum(II)diamine chloride) はSigmaから購入した。併用効果の分析方法としては、インビトロにおける抗腫瘍薬併用効果の分析に汎用されているSteelとPeckhamにより確立されたアイソボログラム (isobologram ;
25 G. Gordon Steel and Michael J. Peckham, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5: 85-91, 1979; T. Okano, T. Ohnuma, James F. Holland, H. Phillip Koeffler and Han Jui, Investigational New Drugs, 1: 145-150, 1983) を用

いて分析した。

1. Isobologram分析方法的簡単な説明

薬物の併用効果を判定するためのIsobologram分析方法を図1を用いて簡単に説明する。詳細は、上記文献および「癌の研究」同文書院における5. 感受性テスト

5 2. 併用療法の予測に記載されている。

1-1 Isobologramの作成

併用効果を判定しようとする抗腫瘍薬AおよびBそれぞれの単独投与時における用量-作用曲線を作成し、それぞれの50%細胞増殖阻害作用(IC_{50})を求める(図1Aおよび図1B)。

10 図1Aおよび図1Bの用量-作用曲線から、DA、D'A、D''A、DB、D'BおよびD'Bを読みとり、Isobologram(図1C)におけるモードI、モードII(A)およびモードII(B)の各曲線を作成する。モードI曲線はD'AおよびD'Bから導かれる。モードII(A)はD'AおよびD''Bから導かれ、モードII(B)はD'BおよびD''Aから導かれる。

1-2 Isobologramを用いた併用効果の判定方法

上記作成した図1Cに便宜上、併用時のデータポイントとしてPa、Pb、PcおよびPdをプロットしたのが図1Dである。

プロットしたデータポイントがモードIおよびモードIIに囲まれた部分(図1Dにおける相加域(envelope of additivity)の位置)に入る場合(Pb)、すなわち IC_{50} に必要な併用時の投与量が予想必要量と同等である時、二つの抗腫瘍薬は相加作用を示し、データポイントが相加域の左下に入る場合(Pa)、すなわち併用時の投与量が予想必要量以下である時、相乗作用を示すと判定される。

20

一方、データポイントが相加域の右上に入る場合、すなわち併用時の投与量が予想必要量以上である時には、相加以下(Pc: 正方形の内側で、併用した方が優れているが、相加作用以下の効果しか得られない)および拮抗域(Protection, Pd: 正方形の外側で、併用より単独の方が優れている)であると判定される。

25

2. 実験方法

2-1 化合物3およびシスプラチンそれぞれ単独投与時の用量-作用曲線の作

成

化合物 3 およびシスプラチン (CDDP) をジメチルスルホキシド (DMSO: ナカライ
テスク) に溶解した。化合物 3 の溶液について、0.22 から 0.01 $\mu\text{g/ml}$ まで 0.01 $\mu\text{g/ml}$
刻みの等差希釈系列溶液を 10% FBS 添加 D. MEM 培地 (ニッスイ) を用いて作製し
5 た。CDDP の溶液については、50.0、40.0、30.0、20.0、10.0、9.0、8.0、7.0、
6.0、5.0、4.0、3.0、2.7、2.4、2.1、1.8、1.5、1.2、0.9、0.6、0.3、0.2、
0.1 $\mu\text{g/ml}$ の希釈系列溶液を作製した。96 ウェル平板 (Falcon) にて 37°C、5% CO₂
で 1 日あるいは 2 日培養した WiDr ヒト結腸腺癌細胞 (American Type Culture
Collection (Manassas, VA 20108 USA) : 3×10^4 cells/ml) 100 μl に、上記によ
10 り調製した両薬物の希釈液 100 μl を添加した。薬物添加 24 時間後に平板の培地を
除き、PBS (ニッスイ) で 2 回洗浄後、培地 200 μl を加えてさらに 4 日間培養した。
培養後 MTT 検定により両薬物の単独作用時の用量-作用曲線を作成し、IC₅₀ 値を
求めた。

2-2 化合物 3 および CDDP 併用時における化合物 3 の IC₅₀ 値の測定

0.3 $\mu\text{g/ml}$ から計 8 段階の 2 倍希釈系列とした化合物 3 の希釈溶液を作製した。
15 WiDr ヒト結腸腺癌細胞を 1 日培養後、化合物 3 の希釈系列溶液 50 μl および 10% FBS
添加 D. MEM 培地 150 μl を添加し 24 時間培養した。得られた増殖培地 100 μl と目的
濃度 4.0、3.0、2.0、1.0、0.5、0.25、0.125 の 2 倍濃度の CDDP 溶液 100 μl を添加
して 24 時間培養した。MTT 検定により各濃度の組み合わせでの用量-反応曲線
20 を作成した。また、化合物 3 と CDDP を入れ替えて同様の試験を実施した。それらの
曲線から、50% 増殖抑制を果たす濃度の組み合わせを得た。

3. 結果および考察

化合物 3 および CDDP 併用時の IC₅₀ 値における Isobologram を図 2 に示す。化合
25 物 3 にて 24 時間処理した後、CDDP を 48 時間処理した際の併用効果を図 2 A に、
CDDP にて 24 時間処理した後、化合物 3 を 48 時間処理した際の併用効果を図 2
B に示している。

図 2 A および B は、化合物 3 と CDDP の投与順序にかかわらず、両者併用により
相加的または相乗的な細胞増殖阻害作用が得られることを示している。これらの

結果より、化合物3とCDDPを併用することによりそれぞれの薬剤の単独使用時よりも強い細胞増殖阻害作用を示すことが明らかとなった。

実施例2

5 (E) - 4 - [2 - [2 - [N - アセチル - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 2) のマウス移植マウス単球性白血病P388に対する抗腫瘍作用の検討 (化合物 2 とシスプラチンとの併用効果)

10 1. 移植腫瘍

P388単球性白血病由来細胞は癌研究会・癌化学療法センターより購入した。凍結保存した腫瘍をDBA/2マウス (日本エスエルシー) に腹腔内移植し、腹部膨満が認められた時点で癌細胞を含む腹水を採取し試験に供した。

15 2. 使用薬物およびその調製法

1) 試験薬物

国際公開公報95/27699号に記載のようにして化合物2を製造した。

2) 対照薬物

シスプラチン (CDDP) はSigmaから購入した。

20 3) 薬物調製

化合物2を秤量後、メノウ製乳鉢に入れ細かくすりつぶした。そこへ0.5%メチルセルロース水溶液 (M. C.) を少しずつ添加しながら、メノウ製乳棒でゆっくりと懸濁し10 mg/mlに調整し、さらにその懸濁液を規定濃度となるようにM. C. で希釈し、4°Cで保存した。CDDPは生理食塩液を用いて溶解、希釈し、調製後すぐに試験に供した。化合物2のM. C. 懸濁液は均一であること、また14日間冷所で安定であることが保証されている。

25 3. 使用動物と飼育条件

4週令の雄性DBA/2系マウス10匹 (本実験に2匹使用) 、および4週令の雄性CDF₁系

マウス (DBA/2×BALB/c) 156匹を日本エスエルシーより購入し、1群6匹で使用した。動物は、室温21～25℃、湿度45～65%に保たれ、一定の照明時間 (明期7:00～19:00、暗期19:00～7:00) に設定された飼育室にて餌 (F - 2、船橋農場) と水道水を自由に摂取できるようにして飼育した。購入した動物は1週間の馴化、検疫期間をおいて試験に供した。

4. 試験方法

凍結保存したP388細胞をDBA/2系マウスの腹腔内に移植し、腹部膨満が認められた時点で癌細胞を含む腹水を採取した。採取した腹水を細胞数が 5×10^6 cells/mlとなるようにリン酸緩衝生理食塩液 (PBS, pH7.4) で希釈調製し、マウスあたり0.2ml (1×10^6 cells/mouse) をCDF₁系マウスの腹腔内に移植した。移植した翌日より薬物を体重10gあたり0.1mlとなるように投与した。

5. 薬物の投与経路

化合物2は経口投与、CDDPは腹腔内投与した。対照群は薬物の投与経路が異なることおよび投与スケジュールが複雑であることより無処置とした。

6. 投与スケジュール

腫瘍移植日の翌日を1日目とし、投与は以下の表1に示すように1日目あるいは2日目もしくは1日目と2日目に投与した。

7. 生存率の算出

米国国立癌研究所 (NCI) のスクリーニングプロトコールに準じ、薬物投与群 (T) と薬物非投与群 (C) の生存日数中央値 (MST: median survival time) からT/C (%) を求めた。

8. 結果と考察

化合物2のマウス移植マウス単球性白血病P388に対する抗腫瘍作用についてCDDPと併用して検討した。得られた結果を表1に示す。

表1 マウス移植マウス単球性白血病P388ネズミに対する
CDDPと併用した化合物2の抗腫瘍活性

処置	1日目		2日目			MST ^{a)}	T/C(%)	生存率 (50日目)
	用量 (mg/kg)	投与 経路	処置	用量 (mg/kg)	投与 経路			
対照						10	—	0
化合物2	25	p.o	—			12.5	125	0
化合物2	50	p.o	—			13	130	0
化合物2	100	p.o	—			16.5	165	0
—			化合物2	25	p.o	13	130	0
—			化合物2	50	p.o	13	130	0
—			化合物2	100	p.o	15	150	0
CDDP	2.5	i.p	—			14.5	145	0
CDDP	5	i.p	—			17	170	0
CDDP	10	i.p	—			17	170	0
—			CDDP	2.5	i.p	15.5	155	0
—			CDDP	5	i.p	17	170	0
—			CDDP	10	i.p	17	170	0
化合物2	25	p.o	—			16	160	0
+CDDP	2.5	i.p						
化合物2	50	p.o	—			24	240	0
+CDDP	5	i.p						
化合物2	100	p.o	—			29	290	2
+CDDP	10	i.p						
化合物2	25	p.o	CDDP	2.5	i.p	17.5	175	0
化合物2	50	p.o	CDDP	5	i.p	19.5	195	0
化合物2	100	p.o	CDDP	10	i.p	27	270	2
CDDP	2.5	i.p	化合物2	25	p.o	17	170	0
CDDP	5	i.p	化合物2	50	p.o	21.5	215	1
CDDP	10	i.p	化合物2	100	p.o	>50	>500	5

N=6; ^{a)}MST, 生存日数中央値

化合物2とCDDPは、1日目あるいは2日目の単独投与においてT/C値がNCIのスクリーニングプロトコールで有効と判定される125%と同等以上であったが、5日目における生存例はいずれの薬物においても観察できなかった。その両者を併用すると、いずれの投与スケジュールにおいても化合物2およびCDDP単独群よりも併用群の方が高いT/C(%)値を示し、1日目にCDDP 10mg/kg、2日目に化合物2を100mg/kgを投与すると50日目においても6例中5例の生存が認められた。

臨床において抗腫瘍薬は単独で用いられることはなく、抗腫瘍効果を高め毒性を軽減することを目的に作用メカニズムの異なる他の抗腫瘍薬との併用が治療に

用いられている。今回の結果より化合物2はCDDPと併用することにより単独投与より高いT/C(%)値を示したことから、臨床においても併用効果が期待される。

製剤例

5 製剤例1

硬カプセル剤 (ハードカプセル)

1 カプセル	2 2 0 m g 中
化合物2	1 0 m g
乳糖	1 8 7 m g
10 微結晶セルロース	2 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 m g

上記成分の割合で秤量し、均一に混合した後、カプセル充填機を用いて2号カプセルを充填し、硬カプセルを製造した。

15 製剤例2

顆粒剤	1 g 中
化合物1	1 0 m g
乳糖	8 8 0 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7 0 m g
20 ヒドロキシプロピルセルロース	4 0 m g

上記成分を均一に混合し、練合した後に造粒機で直径0.7 mmに造粒し、顆粒剤を製造した。

製剤例3

25 硬カプセル剤	2 2 0 m g 中
化合物2	1 0 m g
シスプラチン	1 m g
乳糖	1 8 6 m g
微結晶セルロース	2 0 m g

ステアリン酸マグネシウム 3 m g

上記成分の割合で秤量し、均一に混合した後、カプセル充填機を用いて2号カプセルに220mgを充填し、硬カプセルを製造した。

5 製剤例 4

顆粒剤 1 g 中

化合物 3 1 0 m g

シスプラチン 1 m g

乳糖 8 7 9 m g

10 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 7 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 4 0 m g

上記成分を均一に混合し、練合した後に造粒機で直径0.7mmに造粒し、顆粒剤を製造した。

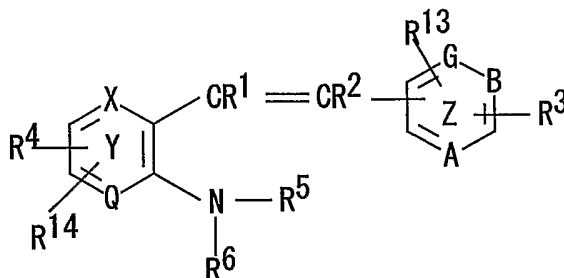
15 産業上の利用可能性

本発明は、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を含有する、化学療法および／または放射線療法と組み合わせて投与される、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、そのような処置方法および当該化合物の使用に関する。本発明は、それぞれの単独投与よりも高い抗腫瘍作用を奏することができる。よって、本発明は、市販の抗腫瘍薬と併用することより、臨床におけるより良好な有用性が期待できる。

20

請求の範囲

1. 式 (I) :



[I]

5

[式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアシル、シアノまたは $-COOR$ (ここに R は水素または炭素数 1～6 のアルキル) であり、

10 R^3 、 R^4 、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、炭素数 1～6 のアシル、炭素数 1～6 のアシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数 1～6 のアシルアミノ、炭素数 1～6 のアミノアルコキシ、またはアルキル部分の炭素数が 1～6 のモルホリノアルコキシであるか、または R^3 と R^{13} および R^4 と R^{14} は独立してそれぞれ一緒になって

15 メチレンジオキシを形成してもよく、

R^5 は、①水素、②ハロゲン、アミノ、炭素数 1～6 のモノアルキルアミノ、炭素数 1～6 のジアルキルアミノ、モルホリノ、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはヒドロキシで置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル、③ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 2～6 のアルケニル、④炭素数 2～6 のアルキニル、

20 または⑤炭素数 1～6 のアシルであり、

R^6 は、①炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数 7～11 のアロイル、または②炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、

ヒドロキシ、ニトロ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数6～10の
アリールスルホニルであり、

A、B、G、QおよびXは同一または異なって、N、CH、N→OまたはN⁺
- (R⁷) E⁻ (ここに、R⁷ は炭素数1～6のアルキルまたは炭素数7～14
5 のアリールアルキル、E⁻ はN⁺ の対イオンである) を表す。

但し、A、B、Gが同時にNである場合およびA、B、G、Q、Xが同時にC
Hである場合は除く。また、A、B、G、Q、XがN→OまたはN⁺ - (R⁷)
E⁻ である場合、Y環のXまたはQの一方のみ、および/またはZ環のA、B、
Gいずれか1つのみがN→OまたはN⁺ - (R⁷) E⁻ である。]

10 で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、他の抗腫瘍薬と
組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物。

2. 式(I)中、R¹ およびR² がともに水素であり、R³、R⁴、R^{1 3} お
よびR^{1 4} が同一または異なって水素、炭素数2～4のアシル、ハロゲンまたは
ヒドロキシ、R⁵ が水素、ヒドロキシで置換された炭素数1～3のアルキル、ま
15 たは炭素数2～4のアシルであり、R⁶ が炭素数1～3のアルコキシで置換され
たフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジ
ルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩を含有
する、請求項1記載の医薬組成物。

3. 式(I)中、R¹ およびR² がともに水素であり、R³、R⁴、R^{1 3} お
20 よびR^{1 4} が同一または異なって水素、アセチル、フッ素またはヒドロキシであ
り、R⁵ が水素、ヒドロキシで置換されたエチル、またはアセチルであり、R⁶
がメトキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そ
してZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的
に許容される塩を含有する、請求項2記載の医薬組成物。

25 4. 式(I)で示される化合物が、(E)-4-[2-[2-[N-[(p-
メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン、
(E)-4-[2-[2-[N-[(p-メトキシフェニル) スルホニル] アミ
ノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、(E)-4-[2-[2-
[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル) スルホニ

ル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、(E)-4-[2-
- [2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル) ス
ルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン、(E)-4-[2-[2-
[N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニ
5 ル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、および (E)-4-[2-[2-[N-
-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル]
エテニル] ピリジンの中から選択される化合物またはその製薬的に許容される塩
である、請求項3記載の医薬組成物。

5. 他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬およ
10 び抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる、請求項1から4までのいずれか記載の医薬
組成物。

6. 他の抗腫瘍薬と同時に投与される、請求項1から5までのいずれか記載の
医薬組成物。

7. 他の抗腫瘍薬をさらに含有する、請求項1から5までのいずれか記載の医
15 薬組成物。

8. 他の抗腫瘍薬が逐次的に併用される、請求項1から5までのいずれか記載
の医薬組成物。

9. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬
20 的に許容される塩を含有する製剤、および他の抗腫瘍薬を含有する製剤を含む、
悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット。

10. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ 、
 $R^{1,4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製
25 薬的に許容される塩を含有する、悪性腫瘍に対する放射線療法と組合わせて投与
される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物。

11. 放射線療法を施すと同時に投与される、請求項10記載の医薬組成物。

12. 放射線療法を施す前または後に投与される、請求項10記載の医薬組成
物。

13. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1,3}$ 、

R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量を他の抗腫瘍薬と組合わせて、それを必要とする悪性腫瘍の患者に投与する、患者における悪性腫瘍を処置するための方法。

5 14. 他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬および抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる、請求項13記載の方法。

15 15. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量を他の抗腫瘍薬と同時に投与する、請求項13または14記載の方法。

10 16. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量の投与に際し、他の抗腫瘍薬を逐次的に投与する、請求項13または14記載の方法。

15 17. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量を、悪性腫瘍に対する放射線療法を受けている患者に投与する、患者における悪性腫瘍を処置するための方法。

20 18. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量を、放射線療法を施すと同時に投与する、請求項17記載の方法。

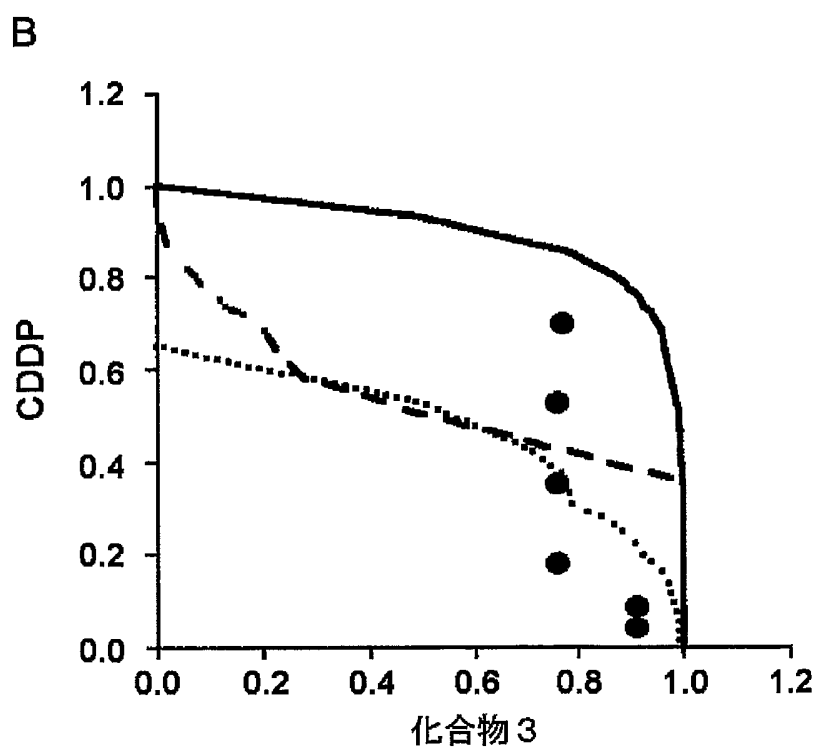
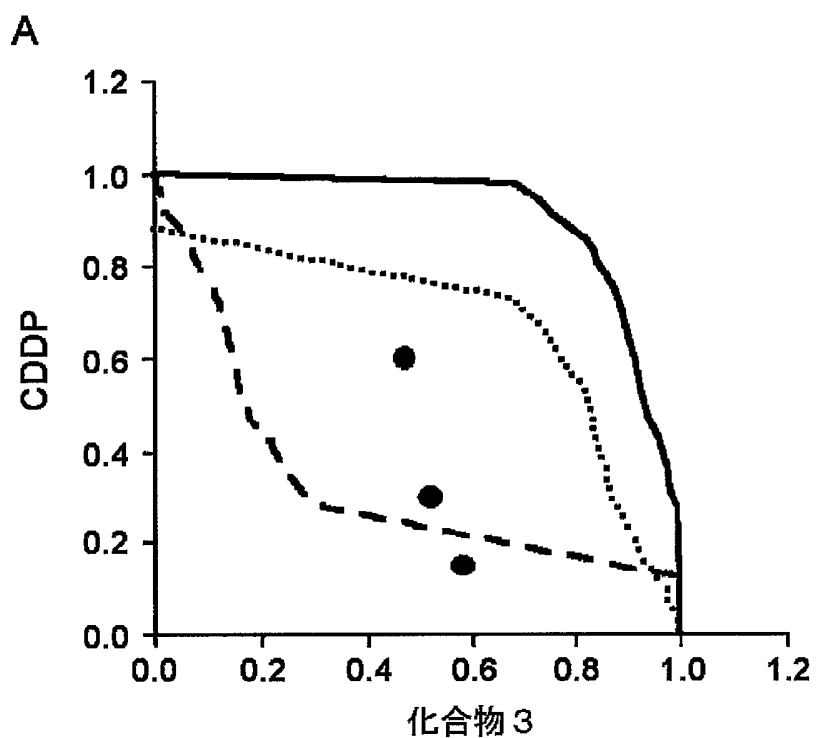
25 19. 式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の治療学的有効量を、放射線療法を施す前または後に投与する、請求項17記載の方法。

20. 他の抗腫瘍薬と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬を製造するための、式(I)で示される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩の使用。

- 2 1. 悪性腫瘍を処置するための医薬を製造するための、式 (I) で示される化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義) またはその製薬的に許容される塩および他の抗腫瘍薬の組合わせ物の使用。
- 5 2 2. 他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬および抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる、請求項 2 0 または 2 1 記載の使用。
- 2 3. 悪性腫瘍に対する放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬を製造するための、式 (I) で示される化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 R^5 、 R^6 、A、B、G、QおよびXは、前記と
- 10 同意義) またはその製薬的に許容される塩の使用。

2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4409, A61K33/24, A61P35/00//C07D213/89

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)

Int.Cl⁷ A61K31/4409, A61K33/24, A61P35/00//C07D213/89

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 practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (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 95/27699 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.), 19 October, 1995 (19.10.95), Full text & EP 0754682 A1 & US 5972976 A	1-6, 8, 10-12 7, 9
Y	HARDMAN, J.G.; GILMAN, A.G.; LIMBIRD, L.E., Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS., -9th ed., 1996, pages 1225 to 1232, 1269 to 1271	7, 9
X Y	JP 2001-261649 A (Sankyo Manufacturing Co., Ltd.), 26 September, 2001 (26.09.01), Full text (Family: none)	1-6, 8, 10-12 7, 9

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 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
08 October, 2003 (08.10.03)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11338

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention pertains to method for treatment of human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provision of Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ A61K31/4409, A61K33/24, A61P35/00//C07D213/89		
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 (IPC)) Int. Cl. ⁷ A61K31/4409, A61K33/24, A61P35/00//C07D213/89		
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		
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) REGISTRY (STN), CAPLUS (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 請求の範囲の番号
X, Y	WO 95/27699 A1 (NPPON SHINYAKU CO., LTD.) 1995. 10. 19 全文献を参照。 & EP 0754682 A1 & US 5972976 A	1-6, 8, 10-12 7, 9
Y	HARDMAN, J. G. ; GILMAN, A. G. ; LIMBIRD, L. E. Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. -9th ed., 1996, p. 1225-1232, 1269-1271	7, 9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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、一般的な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 08. 10. 03	国際調査報告の発送日 20.10.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 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) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9164

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 請求の範囲の番号
X, Y	JP 2001-261649 A(三共株式会社)2001.09.26 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-6, 8, 10-12 7, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 13-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT第17条(2)(a)(i)およびPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。