



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I615145 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 21 日

---

(21) 申請案號：103111510 (22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 27 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/7072 (2006.01)* *A61K31/513 (2006.01)*  
*A61K31/4745 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/03/27 日本 2013-066073

(71) 申請人：大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
 日本

(72) 發明人：岡部博之 OKABE, HIROYUKI (JP)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：  
 WO 206/080327A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 20 頁

---

(54) 名稱

含伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤劑

(57) 摘要

本發明提供一種顯示顯著之抗腫瘤效果，且副作用較少之 FTD・TPI 調配劑之新穎之併用療法。

本發明之抗腫瘤劑之特徵在於：將於第 1 天~第 5 天投予 FTD・TPI 調配劑，於第 1 天投予 CPT-11 之 14 天 1 個周期之投予排程重複實施 1 次或 2 次以上。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

含伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤劑

## 【技術領域】

本發明係關於一種併用三氟胸苷(Trifluridine)與Tipiracil鹽酸鹽之調配劑、及伊立替康鹽酸鹽水合物而成之抗腫瘤劑、以及伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果增強劑。

## 【先前技術】

三氟胸苷(別名： $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷。以下亦稱作「FTD」)藉由胸苷酸生成抑制作用與藉由併入至DNA中所得之DNA合成抑制作用而發揮抗腫瘤效果。另一方面，Tipiracil鹽酸鹽(化學名：5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽。以下亦稱作「TPI」)具有胸苷磷酸化酶抑制作用。已知TPI藉由抑制由胸苷磷酸化酶所致之FTD之活體內之分解而增強FTD之抗腫瘤效果(專利文獻1)。目前，以莫耳比1:0.5含有FTD與TPI之抗腫瘤劑(以下亦稱作「FTD·TPI調配劑」)作為結腸直腸癌等實體癌之治療劑而在開發中(非專利文獻1及2)。

又，伊立替康鹽酸鹽水合物(以下亦稱作「CPT-11」)為以SN-38作為活性代謝物之喜樹鹼衍生物，藉由抑制拓撲異構酶I而抑制DNA之合成及轉錄，發揮抗腫瘤效果。CPT-11係於臨床上用作小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巢癌、胃癌、結腸/直腸癌、乳癌、鱗狀細胞癌、惡性淋巴瘤等廣範圍之癌種之治療劑(非專利文獻3)。

進而，使FTD與SN-38對結腸直腸癌之細胞株發揮作用，結果確認到協同之細胞毒性，因此期待FTD·TPI調配劑與CPT-11之併用療法(非專利文獻4)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第96/30346號

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Invest New Drugs 26 (5) : 445 - 54, 2008.

[非專利文獻2]Lancet Oncol. 13 (10) : 993 - 1001, 2012.

[非專利文獻3]Oncologist. 6 (1) : 66 - 80, 2001.

[非專利文獻4]Eur J Cancer. 43 (1) : 175 - 83, 2007.

## 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種顯示顯著之抗腫瘤效果，副作用較少之FTD·TPI調配劑之新穎之實體癌之併用療法。

[解決問題之技術手段]

本發明者鑒於此種現狀，如後述比較例般進行重複下述28天之周期之併用療法：基於各藥劑中已經報告效果之投予排程，對結腸直腸癌患者進行兩次投予FTD·TPI調配劑5天後停藥2天之操作，其後停藥兩週，兩週投予1次CPT-11，結果強烈地表現出副作用，因此CPT-11僅能投予預定量之30%左右。通常抗腫瘤效果與投予量之總計成比例，因此本發明者等人對抑制副作用之產生且可投予預定量之投予排程反覆進行研究，結果發現，對實體癌患者(尤其是結腸直腸癌患者)重複投予FTD·TPI調配劑5天後停藥9天，兩週投予1次CPT-11之14天1個周期之投予排程的併用療法抑制嗜中性球減少、腹瀉及體重減少等副作用之產生，可投予預定量，發揮優異之抗腫瘤效果。

即，本發明提供以下之[1]~[26]。

[1]一種針對實體癌之抗腫瘤劑，其特徵在於，將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天~第5天以三氟胸苷換

算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予以伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[2]如[1]記載之抗腫瘤劑，其中以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑40～70 mg/m<sup>2</sup>/天。

[3]如[1]或[2]記載之抗腫瘤劑，其中投予以伊立替康鹽酸鹽水合物100～180 mg/m<sup>2</sup>/天。

[4]如[1]至[3]中任一項記載之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。

[5]一種抗腫瘤效果增強劑，其特徵在於：其係用以增強針對實體癌患者之伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果，且包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且

將下述14天1個周期之投予以排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予以伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[6]一種抗腫瘤劑，其特徵在於：其係用以治療投予以伊立替康鹽酸鹽水合物之實體癌患者，且包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且

將下述14天1個周期之投予以排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予以伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[7]一種試劑盒製劑，其特徵在於：其係包括包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑之抗腫瘤劑與使用說明書者，且

使用說明書中記載有下述14天1個周期之投予排程：對實體癌患者，於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[8]一種調配劑，其特徵在於，其係用以治療實體癌之以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽者，且將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[9]如[8]記載之調配劑，其中以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑40～70 mg/m<sup>2</sup>/天。

[10]如[8]或[9]記載之調配劑，其中投予伊立替康鹽酸鹽水合物100～180 mg/m<sup>2</sup>/天。

[11]如[8]至[10]中之任一項記載之調配劑，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。

[12]一種調配劑，其特徵在於：其係用以增強針對實體癌患者之伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果，且以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[13]一種調配劑，其特徵在於：其係用以治療投予過伊立替康鹽酸鹽水合物之實體癌患者，且以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[14]一種調配劑之用途，其特徵在於：其係將以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑用於製造針對實體癌之抗腫瘤劑者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[15]如[14]記載之用途，其中以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑40～70 mg/m<sup>2</sup>/天。

[16]如[14]或[15]記載之用途，其中投予伊立替康鹽酸鹽水合物100～180 mg/m<sup>2</sup>/天。

[17]如[14]至[16]中任一項記載之用途，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。

[18]一種調配劑之用途，其特徵在於：其用於製造抗腫瘤效果增強劑，該抗腫瘤效果增強劑係用以增強針對實體癌患者之伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果，且包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[19]一種調配劑之用途，其特徵在於：其用於製造抗腫瘤劑，該

抗腫瘤劑係用以治療投予過伊立替康鹽酸鹽水合物之實體癌患者，且包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[20]一種實體癌之治療方法，其特徵在於，將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：對實體癌患者，於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[21]如[20]記載之方法，其中以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑40～70 mg/m<sup>2</sup>/天。

[22]如[20]或[21]記載之方法，其中投予伊立替康鹽酸鹽水合物100～180 mg/m<sup>2</sup>/天。

[23]如[20]至[22]中任一項記載之方法，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。

[24]一種用以增強伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果之方法，其特徵在於：其係用以增強針對實體癌患者之伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果之方法，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[25]一種用以對實體癌患者進行治療之方法，其特徵在於：其係用以對投予過伊立替康鹽酸鹽水合物之實體癌患者進行治療之方法，

且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。

[26]一種針對實體癌之抗腫瘤劑，其特徵在於，其係將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天按以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑之單獨療法之推薦投予量投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑，

於第1天以伊立替康鹽酸鹽水合物之單獨療法之推薦投予量投予伊立替康鹽酸鹽水合物。

[發明之效果]

根據本發明之抗腫瘤劑，可進行一面抑制副作用之發病一面發揮較高之抗腫瘤效果之癌治療，因此帶來患者之長期生存。

#### 【圖式簡單說明】

圖1係表示投予排程(1)及(2)之圖。黑色圓形記號為投予日。

圖2係表示由投予排程(1)引起之抗腫瘤效果之圖。

圖3係表示由投予排程(1)引起之體重變化及腹瀉發病數之圖。

圖4係表示由投予排程(2)引起之抗腫瘤效果之圖。

圖5係表示由投予排程(2)引起之體重變化及腹瀉發病數之圖。

#### 【實施方式】

本發明之FTD及TPI分別為公知之化合物，例如可依照國際公開第96/30346號說明書中記載之方法合成。又，亦公知有以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之調配劑(非專利文獻1及2)。

本發明之CPT-11為公知之化合物，可依據日本專利第3004077號公報所記載之方法合成。又，亦可使用Campto(註冊商標，養樂多

(Yakult)股份有限公司總公司)等市售品。

本發明之抗腫瘤劑之特徵在於將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天投予以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之調配劑，於第1天投予CPT-11。

如後述參考例及實施例般，於將針對小鼠之單獨療法之推薦投予量之FTD·TPI調配劑與針對小鼠之單獨療法之推薦投予量之CPT-11依照上述投予排程併用投予至小鼠之情形時，可達成優異之抗腫瘤效果與副作用之抑制。因此，可明確本發明之投予排程中之FTD·TPI調配劑及CPT-11對人類之投予量為針對人類之FTD·TPI調配劑及CPT-11之單獨療法之推薦投予量。

即，第1天～第5天之FTD之投予量為20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，就抗腫瘤效果與副作用之平衡之觀點而言，更佳為40～70 mg/m<sup>2</sup>/天，尤佳為70 mg/m<sup>2</sup>/天。

第1天之CPT-11之投予量以伊立替康鹽酸鹽水合物計為50～200 mg/m<sup>2</sup>/天，就抗腫瘤效果與副作用之平衡之觀點而言，較佳為100～180 mg/m<sup>2</sup>/天，更佳為150～180 mg/m<sup>2</sup>/天，尤佳為180 mg/m<sup>2</sup>/天。

本發明之抗腫瘤劑之對象為實體癌，具體而言，可列舉：頭頸癌、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊癌、膽管癌等)、胰腺癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌等。其中，就抗腫瘤效果與副作用之觀點而言，較佳為消化系統癌、肺癌或乳癌，更佳為結腸直腸癌、胰腺癌、胃癌、肺癌或乳癌，更佳為結腸直腸癌及胃癌，尤佳為結腸直腸癌。再者，此處實體癌不僅包含原發病灶，而且亦包含轉移至其他器官(肝臟等)之源自實體癌之腫瘤。又，本發明之抗腫瘤劑亦可為用於在外科摘除腫瘤後用以防止復發而進行之術後輔助化學療法者。

投予排程因各有效成分而不同，而無法將全部有效成分匯總為一種劑形而製成製劑，因此本發明之抗腫瘤劑係將各有效成分分成複數種劑形而製成製劑。FTD及TPI較佳為作為調配劑而製成製劑，CPT-11較佳為作為單劑而製成製劑。

又，只要根據本發明之投予排程投予各有效成分，則可將各製劑匯總至適於併用投予之1個包裝中進行製造銷售，又，亦可將各製劑分至個別之包裝進行製造銷售。

作為本發明之抗腫瘤劑之投予形態，並無特別限制，可根據治療目的適當選擇，具體而言，可例示經口劑(片劑、包衣片劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等)、注射劑、栓劑、貼附劑、軟膏劑等。FTD及TPI之調配劑較佳為經口劑，CPT-11較佳為注射劑。

本發明之抗腫瘤劑可根據其投予形態使用藥學上所容許之載體藉由通常公知之方法而製備。作為該載體，可例示通常之藥劑所通用之各種載體，例如賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、溶解助劑、懸浮劑、等滲劑、pH值調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑等。

又，本發明係關於一種抗腫瘤效果增強劑，其係以基於上述投予排程投予FTD·TPI調配劑及CPT-11為特徵，且含有用以增強針對實體癌患者(尤其是結腸直腸癌患者)之CPT-11之抗腫瘤效果之FTD·TPI調配劑。該抗腫瘤效果增強劑具有上述抗腫瘤劑之製劑形態。

又，本發明係關於一種抗腫瘤劑，其係以基於上述投予排程投予FTD·TPI調配劑及CPT-11為特徵，且含有用以對投予過CPT-11之實體癌患者(尤其是結腸直腸癌患者)進行治療之FTD·TPI調配劑。該抗腫瘤劑具有上述製劑形態。

又，本發明係關於一種試劑盒製劑，其包括FTD·TPI調配劑、及記載有基於上述投予排程投予FTD·TPI調配劑及CPT-11之使用說明

書。此處所謂「使用說明書」，只要為記載有上述投予排程者即可，不論有無法律上之約束力，均較佳為推薦上述投予排程者。具體而言，可例示隨附文件、說明書等。又，所謂包含使用說明書之試劑盒製劑，可為於試劑盒製劑之包裝上印刷、隨附有使用說明書者，亦可為使用說明書與抗腫瘤劑一同附於試劑盒製劑之包裝中者。

#### [實施例1]

其次，列舉實施例進一步詳細地說明本發明。

#### 參考例

將人類大腸癌株(KM20C)之培養細胞( $1 \times 10^7$ 個細胞/小鼠)移植至出生後5~6週之BALB/cA Jcl-nu小鼠之腹腔內，以各組之平均體重均等之方式將小鼠分攤至各組，將實施分組(n=10)之日設為第0天。

FTD·TPI調配劑(FTD與TPI之莫耳比1:0.5之混合物)係以FTD成為75 mg/kg/天、100 mg/kg/天、150 mg/kg/天、300 mg/kg/天及450 mg/kg/天之方式而製備。由於伊立替康鹽酸鹽水合物(CPT-11: Campto註(註冊商標), 養樂多股份有限公司總公司)以111 mg/kg/天報告有死亡例(基礎與臨床(1990), Vol. 24、No.14、7~17), 因此以伊立替康鹽酸鹽水合物成為80 mg/kg/天及100 mg/kg/天之方式而製備。藥劑之投予係自第3天開始, FTD·TPI調配劑係將連續5天經口投予、停藥2天的操作進行6週, CPT-11係將1週1次之自尾靜脈之投予進行6週。

作為抗腫瘤效果之指標, 確認各組之小鼠之生存數, 比較各組之生存期。將結果示於表1。

[表1]

藥物	劑量(mg/kg/天)	處理 <sup>a)</sup>	動物數量	生存時間(天) 平均值±標準偏差	ILS <sup>b)</sup> (%)
對照組	-	-	10	40.0±4.3	-
FTD·TPI	75	經口投予5天, 停藥2天(b.i.d)	10	50.0±9.1	25.0
FTD·TPI	100	經口投予5天, 停藥2天(b.i.d)	10	75.8±42.6	89.5
FTD·TPI	150	經口投予5天, 停藥2天(b.i.d)	10	125.7±64.8	214.3
FTD·TPI	300	經口投予5天, 停藥2天(b.i.d)	10	75.6±17.5	89.0
FTD·TPI	450	經口投予5天, 停藥2天(b.i.d)	10	54.1±18.3	35.3

CPT-11	80	靜脈內，每週一次	10	61.6±12.6	54.0
CPT-11	100	靜脈內，每週一次	10	72.5±12.3	81.3

a)：自第3天起連續投予藥物6週

b)：ILS表示壽命增長率

$$ILS(\%) = [(處理組之平均生存時間)/(對照組之平均生存時間) - 1] \times 100$$

如表1中記載般，對於小鼠，CPT-11於100 mg/kg/天之組中生存期較長，小鼠中之CPT-11之推薦投予量(RD)為100 mg/kg/天。因此，小鼠中之100 mg/kg/天相當於人類中之RD 150~180 mg/m<sup>2</sup>/天。

對於FTD·TPI調配劑，於以FTD換算量計為150 mg/kg/天之組中生存期較長，因此小鼠中之FTD·TPI調配劑之RD以FTD換算量計為150 mg/kg/天。因此，小鼠中之150 mg/kg/天(FTD換算量)相當於人類中之RD 70 mg/m<sup>2</sup>/天。

### 實施例1

將人類大腸癌株(KM20C)移植至出生後5~6週之BALB/cA Jcl-nu小鼠之右側胸部。於移植腫瘤後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(tumor volume：TV)後，以各組之平均TV均等之方式將小鼠分攤至各組，將實施分組(n=6)之日設為第0天。

FTD·TPI調配劑(FTD與TPI之莫耳比1:0.5之混合物)係以FTD成為150 mg/kg/天之方式而製備。伊立替康鹽酸鹽水合物(CPT-11：Campto(註冊商標)，養樂多股份有限公司總公司)係以伊立替康鹽酸鹽水合物成為100 mg/kg/天之方式而製備。於投予排程(1)中，FTD·TPI調配劑係於第1-5天及第8-12天連日經口投予，CPT-11係於第1天及第15天自尾靜脈投予。於投予排程(2)中，FTD·TPI調配劑係於第1-5天及第15-19天連日經口投予，CPT-11係於第1天及第15天自尾靜脈投予。FTD·TPI調配劑及CPT-11之單劑投予組係以與併用投予組中之對應之藥劑相同之投予量及投予排程進行投予(圖1)。

作為抗腫瘤效果之指標，算出於各組中第29天之TV，藉由下式求出相對於第0天之相對腫瘤體積(relative tumor volume：RTV)，並與無

處理組(control)之RTV進行比較。關於併用效果之評價判定，於併用投予組之平均RTV值較各個單獨投予組之平均RTV值於統計學上顯著(Welch's IUT，整體最大 $p < 0.05$ )較小之情形時，判定為有併用效果。將結果示於圖2及圖4。圖中，於 $p$ 值為0.05以下之情形時，顯示相對於單獨投予組確認到統計學上顯著之差異。

$$TV(\text{mm}^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{第29天之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

又，作為毒性之指標，經時測定體重[body weight: BW]，藉由下述式算出第 $n$ 天相對於第0天之平均體重變化率[body weight change: BWC(%)]( $n$ : 以2次/週實施之體重測定日，最終測定日相當於作為最終評價日之第29天)，並且於試驗期間觀察各個小鼠之腹瀉。將結果示於圖3及圖5。

根據圖2~圖5之結果可知，投予排程(2)與投予排程(1)相比，維持抗腫瘤效果，並且體重減少及腹瀉之副作用明顯改善。

## 實施例2

依照實施例1將細胞株替換為人類胃癌株(SC-2)進行FTD·TPI調配劑與CPT-11之併用投予試驗。FTD·TPI調配劑(FTD與TPI之莫耳比1:0.5之混合物)係以FTD成為75 mg/kg/天及150 mg/kg/天(推薦投予量)之方式而製備，CPT-11係以伊立替康鹽酸鹽水合物成為100 mg/kg/天(推薦投予量)之方式而製備。將結果示於表2。

[表2]

藥物	劑量 (mg/kg/天)	處理	RTV <sup>a)</sup> (平均值±標準偏差)	TGI <sup>b)</sup> (%)
對照組	-	-	12.41±0.65	-
CPT-11	100	第1天、第15天，靜脈內，每日一次	2.70±0.18**	78.2
FTD·TPI	75	第1~5天、第15~19天，經口，每日兩次	8.77±0.38**	29.3
FTD·TPI	150		7.30±0.33**	41.2
FTD·TPI+				
CPT-11	75+100	第1~5天、第15~19天，經口，每日兩次	1.66±0.22***#	86.6
FTD·TPI+	150+100	第1天、第15天，靜脈內，每日一次	1.29±0.12***#	89.6
CPT-11				

\*\*：利用阿斯平-威爾士t-檢驗(Aspin-Welch's t-test)，與對照組相比， $p < 0.01$ 。

##：利用封閉式檢驗程序(交-並檢驗(Intersection-Union Test))，整體最大 $p < 0.01$ 。

a)：根據 $RTV = (\text{第15天之TV}) / (\text{第0天之TV})$ ，第15天之相對腫瘤體積(RTV)係以第15天之TV與第0天之TV的比率之形式算出

b)：根據下式 $TGI(\%) = [1 - (\text{處理組之平均RTV}) / (\text{對照組之平均RTV})] \times 100$ ，基於RTV，算出第15天之腫瘤生長抑制率(TGI)

如表2所示，對於胃癌，亦確認到藉由投予排程(2)而顯著地增強抗腫瘤效果。又，體重減少亦為可容許之範圍內。

### 【符號說明】

無

## 發明摘要

公告本

※ 申請案號：103111510

※ 申請日：103/03/27

※IPC 分類：  
A61K 31/7072 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01)  
A61K 31/4745 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## 【發明名稱】

含伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤劑

## 【中文】

本發明提供一種顯示顯著之抗腫瘤效果，且副作用較少之FTD·TPI調配劑之新穎之併用療法。

本發明之抗腫瘤劑之特徵在於：將於第1天～第5天投予FTD·TPI調配劑，於第1天投予CPT-11之14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上。

## 【英文】

無

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：** 無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

## 申請專利範圍

1. 一種針對實體癌之抗腫瘤劑，其特徵在於，其係將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，  
於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50～200 mg/m<sup>2</sup>/天。
2. 如請求項1之抗腫瘤劑，其中以三氟胸苷換算量計以40～70 mg/m<sup>2</sup>/天投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑。
3. 如請求項1之抗腫瘤劑，其中以三氟胸苷換算量計以70 mg/m<sup>2</sup>/天投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑。
4. 如請求項1至3中任一項之抗腫瘤劑，其中投予伊立替康鹽酸鹽水合物100～180 mg/m<sup>2</sup>/天。
5. 如請求項1至3中任一項之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。
6. 如請求項4之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰腺癌或胃癌。
7. 如請求項1至3中任一項之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌。
8. 如請求項4之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌。
9. 一種抗腫瘤效果增強劑，其特徵在於：其係用以增強針對實體癌患者之伊立替康鹽酸鹽水合物之抗腫瘤效果，且包含以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且  
將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天～第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1：0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20～80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50~200 mg/m<sup>2</sup>/天。

10. 如請求項9之抗腫瘤效果增強劑，其中以三氟胸苷換算量計以70 mg/m<sup>2</sup>/天投予以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑。
11. 如請求項9或10之抗腫瘤效果增強劑，其中實體癌為結腸直腸癌。
12. 一種抗腫瘤劑，其特徵在於：其係用以治療投予過伊立替康鹽酸鹽水合物之實體癌患者，且包含以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑者，且

將下述14天1個周期之投予排程重複實施1次或2次以上：於第1天~第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20~80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50~200 mg/m<sup>2</sup>/天。

13. 如請求項12之抗腫瘤劑，其中以三氟胸苷換算量計以70 mg/m<sup>2</sup>/天投予以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑。
14. 如請求項12或13之抗腫瘤劑，其中實體癌為結腸直腸癌。
15. 一種試劑盒製劑，其特徵在於：其係包括包含以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑之抗腫瘤劑與使用說明書者，且

使用說明書中記載有下述14天1個周期之投予排程：對實體癌患者，於第1天~第5天以三氟胸苷換算量計投予以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑20~80 mg/m<sup>2</sup>/天，

於第1天投予伊立替康鹽酸鹽水合物50~200 mg/m<sup>2</sup>/天。

16. 如請求項15之試劑盒製劑，其中以三氟胸苷換算量計以70 mg/m<sup>2</sup>/天投予以莫耳比1:0.5含有三氟胸苷及Tipiracil鹽酸鹽之調配劑。
17. 如請求項15或16之試劑盒製劑，其中實體癌為結腸直腸癌。