(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-167101
(P2012-167101A)
(43)公開日　平成24年9月6日(2012.9.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 36/18	(2006.01)	A61K	35/78	C	4C084
A61K 36/48	(2006.01)	A61K	35/78	J	4C088
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	

審査請求 有　請求項の数 11　ＯＬ　（全 68 頁）　最終頁に続く

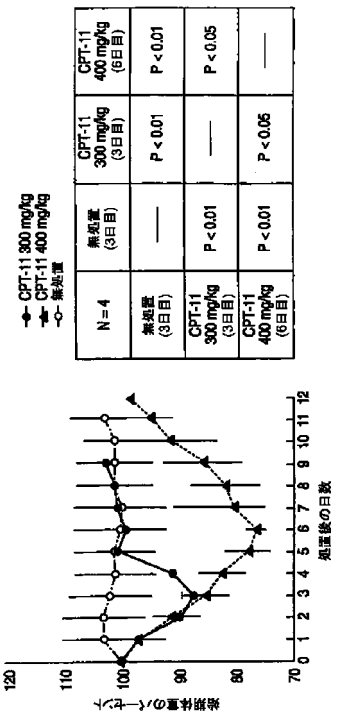
(21)出願番号　特願2012-95816(P2012-95816)
(22)出願日　平成24年4月19日(2012.4.19)
(62)分割の表示　特願2001-564775(P2001-564775)の分割
原出願日　平成13年3月8日(2001.3.8)
(31)優先権主張番号　09/522,055
(32)優先日　平成12年3月9日(2000.3.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　399122424
エール　ユニヴァーシティ
アメリカ合衆国　コネチカット州　ニューヘヴン　カレッジ　ストリート　４５１
(74)代理人　100094318
弁理士　山田　行一
(74)代理人　100107456
弁理士　池田　成人
(74)代理人　100148596
弁理士　山口　和弘
(74)代理人　100123995
弁理士　野田　雅一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬草組成物ＰＨＹ９０６および化学療法におけるその使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】病気、特にウイルス感染や癌の新生物の治療に使用されるものを含む医薬の治療指数を増加させ、患者の生活の質を改善することに役立つ組成物の提供。
【解決手段】Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａｅ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ Ｇｅｏｒｇｉ（コガネバナ）、Ｐａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａ ｐａｌｌ（シャクヤク）、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａｅ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ Ｆｉｓｃｈ（ウラルカンゾウ）およびＦｒｕｃｔｕｓ ｚｉｚｉｐｈｉ（ナツメヤシ）をそれぞれ、乾燥重量で１．５：１．０：１．０：１．０の割合に混合した、配分を有する４つの薬草から成る薬草組成物ＰＨＹ９０６。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の化学療法化合物
を含む組成物。
【請求項２】
前記植物種がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ ｊｕｊｕｂａおよびＰａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａであることを特徴とする、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
１つまたはそれ以上の化学療法化合物が癌化学療法剤であることを特徴とする、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記癌化学療法剤がイリノテカン、５－フルオロウラシル、ＶＰ－１６およびβ－Ｌ－ジオキソラン－シチジン製剤からなる群より選択されることを特徴とする、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
薬学的に許容される担体と、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種を含む組成物の治療的に有効な量を、癌治療を必要とする哺乳動物に投与することによって、癌治療のために癌治療化合物の治療係数を増加する方法。
【請求項６】
前記薬草からの材料が濃縮した水性溶液からの顆粒化エキスの形態であることを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
組成物が摂取可能な形態であることを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項８】
前記摂取可能な形態が粉剤、カプセル剤、液剤および錠剤からなる群より選択されることを特徴とする、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
組成物が座薬の形態であることを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項１０】
哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項１１】
治療を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の化学療法化合物
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項１２】
前記哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
治療を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、
１つまたはそれ以上の化学療法化合物と、
ｉ）薬学的に許容される担体；および
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；

を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項１４】
前記１つまたはそれ以上の化学療法化合物の投与前に、前記組成物を投与することを特徴とする、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
１つまたはそれ以上の化学療法化合物の投与後に、前記組成物を投与することを特徴とする、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項１３に記載の方法。
【請求項１７】
薬学的に許容される担体と、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料とから実質的になる組成物の治療的に有効な量を、病気の治療を必要とする哺乳動物に投与することによって、病気の治療のために血液学的活性または免疫学的活性を調節する方法。
【請求項１８】
前記薬草からの材料が濃縮した水性溶液からの顆粒化エキスの形態であることを特徴とする、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
組成物が摂取可能な形態であることを特徴とする、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
前記摂取可能な形態が粉剤、カプセル剤、液剤および錠剤からなる群より選択されることを特徴とする、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
組成物が座薬の形態であることを特徴とする、請求項１７に記載の方法。
【請求項２２】
哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項１７に記載の方法。
【請求項２３】
化学療法を受けている哺乳動物の生活の質を改善する方法であって、
１つまたはそれ以上の化学療法化合物と、
ｉ）薬学的に許容される担体；および
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項２４】
前記哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
Ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物。
【請求項２６】
前記薬草調製物がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ ｊｕｊｕｂａおよびＰａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａからなることを特徴とする、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
化学療法用製剤が癌化学療法剤を含むことを特徴とする、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２８】
前記癌化学療法剤がイリノテカン、５－フルオロウラシル、ＶＰ－１６およびβ－Ｌ－ジオキソラン－シチジン製剤からなる群より選択されることを特徴とする、請求項２７に

記載の組成物。
【請求項２９】
治療を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項３０】
哺乳動物において化学療法化合物の副作用を軽減する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項３１】
前記哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
哺乳動物において化学療法用製剤の有効性を増加させる方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項３３】
哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
哺乳動物において化学療法化合物の抗腫瘍活性を増加させる方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項３５】
前記哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
化学療法剤を使用する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；および
ｉｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤
を含む組成物を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項３７】
化学療法治療計画を含む治療方法であって、該治療計画が化学療法化合物と、
ｉ）薬学的に許容される担体；および
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；
を含む組成物とを、
含むことを特徴とする前記方法。
【請求項３８】

化学療法化合物と、
Ｉ）薬学的に許容される担体；および
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物；
を含む組成物とを、含むことを特徴とする治療計画。
【請求項３９】
組成物が３つの化学療法化合物を含むことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。
【請求項４０】
前記化学療法化合物がＣＰＴ－１１、ＦＵおよびＬＶであることを特徴とする、請求項３９に記載の組成物。
【請求項４１】
化学療法用製剤が３つの化学療法化合物を含むことを特徴とする、請求項２５に記載の組成物。
【請求項４２】
前記化学療法化合物がＣＰＴ－１１、ＦＵおよびＬＶであることを特徴とする、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４３】
方法が３つの化学療法化合物を投与することからなることを特徴とする、請求項１１、１３または２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
前記３つの化学療法化合物がＣＰＴ－１１、ＦＵおよびＬＶであることを特徴とする、請求項４３に記載の組成物。
【請求項４５】
方法が３つの化学療法化合物を含む化学療法用製剤を含む請求項２９、３０、３２、３４、３６または３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４６】
前記３つの化学療法化合物がＣＰＴ－１１、ＦＵおよびＬＶであることを特徴とする、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
Ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤
を含む組成物。
【請求項４８】
前記植物種がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ ｊｕｊｕｂａおよびＰａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａであることを特徴とする、請求項４７に記載の組成物。
【請求項４９】
１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤が抗レトロウイルス剤であることを特徴とする、請求項４７に記載の組成物。
【請求項５０】
抗ウイルス剤がＡＺＴ、ＤＤＩ、３ＴＣおよびＤ４Ｔからなる群より選択されることを特徴とする、請求項４７に記載の組成物。
【請求項５１】
組成物が３つの抗ウイルス剤を含むことを特徴とする、請求項４７に記載の組成物。
【請求項５２】
３つの抗ウイルス剤が１）ｄ４Ｔ、３ＴＣおよびプロテアーゼ阻害剤；２）ＡＺＴ、３ＴＣおよびプロテアーゼ阻害剤；および３）ＡＺＴ、ＤＤＩおよびプロテアーゼ阻害剤からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項５１に記載の組成物。

【請求項５３】
前記プロテアーゼ阻害剤がネルフィナビル、インジナビル、サキナビルおよびリトナビルからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項５２に記載の組成物。
【請求項５４】
治療を必要とする患者を治療する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項５５】
抗ウイルス療法の治療的有効性を増加する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【請求項５６】
抗ウイルス療法の抗ウイルス活性を増加する方法であって、
ｉ）薬学的に許容される担体；
ｉｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および
ｉｉｉ）１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤
を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを特徴とする前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は病気、特にウイルス感染や癌新生物の治療に使用されるものを含む医薬の治療指数を増加させることに役立つ薬草組成物を提供する。本発明の方法を用いて、化学療法を受けている個人の生活の質を改善することができる。詳しくは、本発明は薬草組成物ＰＨＹ９０６によって、化学療法剤の治療指数を増加させることによる病気の治療に関する。さらに詳しくは、本発明は薬草組成物ＰＨＹ９０６によって、癌化学療法剤の治療指数を増加させることによる癌治療に関する。
【背景技術】
【０００２】
本明細書中の全ての刊行物および特許出願は、各個々の刊行物または特許出願を明確におよび個々に引用により援用されると表示されるのと同じ程度に参考として取り入れられる。
【０００３】
Ｉ．生薬
生薬（ｈｅｒｂａｌ　ｍｅｄｉｃｉｎｅ）は、何世紀もの間、アジアおよびヨーロッパの人々により使用されてきた。米国では、薬草（ハーブ、ｈｅｒｂ）は、栄養補助食品（健康食品）産業並びに全体論的医学において商業的に価値のあるものとなってきた。米国人口のほぼ３分の１が、少なくとも１回は代替医療を何らかの形で試みている（Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇら、１９９３、Ｎ．Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２８：２４６－２５２）。
【０００４】
植物性薬品（ｂｏｔａｎｉｃａｌ）もまた、病気を治療する新規活性物質の同定の焦点となってきた。植物のエキス（抽出物）から得られる活性化合物は、医薬品産業における長年の関心である。例えば、西洋イチイの木の樹皮から得られた抗腫瘍薬であるタキソールは、乳癌の治療に有用であると分かってきた（Ｇｏｍｅｚ－Ｅｓｐｕｃｈら，　Ｂｏｎ

ｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，２５（３）：２３１－２３５（２０００））。

【０００５】

世界中には、アーユルベーダ（Ａｙｕｒｖｅｄａ）、ユナニ（Ｕｎａｎｉ）、シダ（Ｓｉｄａ）および伝統的な漢方薬（ＴＣＭ）などの多くの生薬の派生物がある。現代の西洋医学は、典型的には、１つの特定の生化学経路を妨害できる単一の化学物質を投与することからなるが、ＴＣＭの各製剤は、典型的には、協調的に生体の複数の標的と相互作用するように設計された数個の薬草由来の数百の化学物質を含む。経験的慣行が、薬草組成物およびこれらの古来からの生薬の処方に有意に貢献したが、それらはまた、１セットの理論（これは全て、解剖学、薬理学、病理学、診断処置等の点で現代西洋医学とは異なる）によっても、様々な程度で支持されている。様々な生薬分野の中で、ＴＣＭが、数世紀かけて、より完全なセットの理論を展開し、これは、十分に文書化され、中国並びに韓国および日本を含む東アジアの莫大な人口（＞１．３億人）を看護する地域の医師により実践されてきた。

【０００６】

ＩＩ．伝統的な漢方薬

西洋医学は、一般に、ほとんどが単一の生理学的標的に指向する、精製化合物（天然または合成）を使用する。しかし、ＴＣＭに使用される組成物は、通常、独特かつ全体論的概念に基づき、生体の複数の標的を目的とした、複数の薬草および化合物で構成される。ＴＣＭは、主に、加工された粗製天然物を、様々な組合せおよび製剤で使用して、様々な状態を処置し、副作用がより少ない。ＴＣＭの大きな可能性は、世界の大半の人々には依然として実現されていない。

【０００７】

単一の化合物よりも植物エキスの混合物が、病気の管理のために世界中で広範囲に使用されており、そして西欧諸国でもますます認められてきている（Ｏｋａｄａ，Ｆ．，Ｌａｎｃｅｔ ３４８：５－６（１９９６）；Ｘｉａｏ ＰＧ，Ｘｉｎｇ ＳＴおよびＷａｎｇ ＬＷ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｅｔｈｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ ３８：１６７－１７５（１９９３））。伝統的な漢方薬の使用は、同時にかつ相乗的に複数の分子標的および細胞学的機序に対して作用する薬草調製物中の数多くの化学成分の相互作用に基づいている。これらの成分は、様々な機能を果たす。あるものは、効能に貢献し、他のものは毒性を減少させるか、生物学的利用能を増加させることもある。漢方製剤は、おそらく最も良く知られている植物薬剤であり、数千年にもわたる人類の経験的な観察に由来してきた。特定の漢方調製物のクレームされる適応症は、多くの場合、単一であるというよりは多重である。複数の標的に対して作用を呈することができる製剤中の数多くの植物化学的成分のため、これは驚くべきことではない。１つの漢方製剤が癌化学療法剤の使用に関連する複数の副作用を緩和するかもしれないことは可能である。

【０００８】

典型的なＴＣＭ処方中の薬草は、主薬草および二次薬草（補助、アジュバント、および誘導薬草を含む）としての役割を割当てられる。主薬草は、病気の原因または主症状の治療において主要な効果をもたらす。補助薬草は、主薬草の効果を増強するのを助け、随伴する症状の治療において主要な効果をもたらす。アジュバント薬草には３種類ある。すなわち、１）主薬草および補助薬草の治療効果を増強または三次症状を治療するもの、２）主薬草および補助薬草の毒性および他の副作用を減少または消失させるもの、および３）主薬草による特異的な効果を受けない補完的な標的組織に作用するものである。誘導薬草は、他の薬草の効果を罹患部位に指向させる、および／または処方または製剤中の他の薬草の効果を調整および媒介する。単一植物の１つ以上の部分からなる、ほとんどの生薬または補助物とは対照的に、ＴＣＭの目的の効果は、複数の組織に向けられている。

【０００９】

例えば、喘息の治療に使用される、周知のＴＣＭレシピである「麻黄煎汁（浸出液）」（Ｅｐｈｅｄｒａ ｄｅｃｏｃｔｉｏｎ）は、麻黄、ケイ皮小枝、苦い杏仁および甘草で

構成される。麻黄は、主薬草として感冒を退散させ、発汗を誘導し、肺の気の流れを促進し、主症状の喘息を軽減する。補助薬草としてのケイ皮小枝は、麻黄による発汗誘導を増強し、経路（ｃｈａｎｎｅｌ）を加温して、陽の気の流れを確実にして、頭痛および全身痛を減少させる。アジュバント薬草としての苦い杏仁は、肺の気の逆流を促進し、麻黄による喘息軽減を増強する。誘導薬草としての甘草は、麻黄およびケイ皮の両方の効果を調節して、活力の気の恒常性を確実にする。各４つの薬草は明らかにそのそれぞれの活性を示すが、それらは合わせられると互いに補完並びに補足する。実際に、主薬草は、患者の提示する症状に応じて、１つ以上の二次薬草と共に処方できる（Ｐｒｅｓｃｒｉｐｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｔｒａｄｉｔｉｏｎａｌ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，第１章、ｐ．１０－１６，Ｅ．Ｚｈａｎｇ編集長、Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｈｏｕｓｅ，Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｔｒａｄｉｔｉｏｎａｌ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９８）。

【００１０】

気とは、人体の全エネルギーを指す。薬草を用いて気の最適なバランスを達成する。そのバランスが患者の総合的な健康および活力に現れてくると考えられている（Ｋ．Ｃ．Ｈｕｎｇ，Ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｈｅｒｂｓ，第２版、２頁，１９９９，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ）。

【００１１】

生薬および他の手段（例えば、鍼治療）を用いて病気の治療を誘導する、ＴＣＭの主要な理論は、１）陰陽説、２）五行説、３）臓腑説、４）気、血液および体液の説、および５）経路および側副の説である。

【００１２】

ＴＣＭでは、適切な診断の実施において第一に重要な態様は、病気が陰または陽（中国人が宇宙の活動を支配すると信ずる２つの力）であるかを確認することである。陰は、自然の女性側を表し、暗黒、静穏、深さ、冷たさおよび湿りを包含する。一方、陽は、男性的な原理を表し、光、活動、高さ、熱さおよび乾燥を包含する（Ｋ．Ｃ．Ｈｕｎｇ，Ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｈｅｒｂｓ，第２版、２頁，１９９９，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ）。陰は普通、陰性の力と解釈されるが、陽は陽性の力を表す。それら２つの力は、補完的であり、いずれも他方なしでは存在できない。このようにＴＣＭは、陰と陽との間のバランスを達成しようとする。

【００１３】

陰陽の原理に基づいて、患者を診断しようとするとき、発熱を有する、喉が渇く、便秘である、または速い脈拍状態を有する患者は、陽の特徴を有する。寒さを嫌う、喉が渇いていない、および下痢および遅脈状態の個体は、陰の特徴を有する。薬草の特性、味および機能も、陰陽説に従って分類できる。例えば、寒および涼の性質の薬草は陰に属し、温および熱の性質の薬草は陽に属している。酸、苦および塩辛い味の薬草は陰に属し、辛、甘および淡の味の薬草は陽に属する。収斂および降下機能をもつ薬草は陰に属し、発散、上昇および浮揚機能をもつ薬草は、陽に属する。ＴＣＭでは、治療の原理は、陰および陽の優性または劣性に基づいている。薬草は、陰陽の不均衡の回復のために、陰および陽のその特性およびその機能に従って処方される。そのようにして、治療の利点が達成される。

【００１４】

五行説によると、物質世界を構成している５つの基本的な物質が存在する（すなわち、木、火、土、金属および水）。ＴＣＭでは、この説が、人体の生理機能および病理の説明に、および臨床的診断および治療の指導に使用されてきた。漢方医は、五元素の生成、制限、従属および逆制限の法則を適用して、例えば、土を強化して金属を生成（脾臓の機能を強化して、肺に恩恵を与える）、水を補充して木に栄養を与える（腎臓の本質に栄養を与えて、肝臓に恩恵を与える）、土を支持して木を制限する（脾臓の機能を補って、肝臓の機能亢進を処置する）、および水を強化して火を制御する（腎臓の本質を補充して、心臓の機能亢進を処置する）などの、多くの効果的および特異的治療計画を実施してきた。

具体的に、いくつかの薬草の特性は、ＴＣＭレシピの処方を指導する目的で、各五行に割当てられる。

【００１５】

ＴＣＭでは、人体の内部臓器は、３つの群に分類される。すなわち、五臓（心臓、肝臓、脾臓、肺および腎臓）、六腑（胆嚢、胃、大腸、小腸、膀胱および三焦（ｔｒｉｐｌｅ ｗａｒｍｅｒ））、特別な臓器（脳、髄、骨、血管、胆嚢、および子宮）である。ＴＣＭでは、臓または腑は、単に解剖学的単位ではなく、様々な臓器間の相互作用に関する生理学および病理の概念である。例えば、心臓は、いくつかの精神機能のことも指し、血液、毛、舌および皮膚の機能に影響を及ぼす。陰陽および五行は、これらの臓、腑、および臓器の間の相互作用に影響を及ぼす。理論の相互作用の複雑性を使用して、下記に議論したように、薬草を処方する病気の病理を説明する。

【００１６】

ＴＣＭにおける生薬の処方は、診断で始まり、これは４つの主な項目からなる。すなわち、質問、望診、聴診および嗅覚診、脈取りおよび触診である。質問の期間中に、主症状の特徴を含む多くの情報が集められる。例えば、主症状が心窩部の鈍痛（これは加温および加圧により軽減し得る）を特徴とする場合、これにより、脾臓不全（陽）が示唆される。腰および膝の苦痛および弱さ、冷たい四肢をもち寒さに不耐性であることは、腎の弱さ（陽）を示す。望診中に、生命力、皮膚の色、および一般的な外見および舌の状態を観察する。例えば、色白の顔色は内の肺の衰えに対応し、その気は乾燥している。これは、陽の気が欠失し、気および血液の循環が損なわれた場合、または経路および側副の寒さがそれらの収縮を引き起こす場合に起こり得る。

【００１７】

ＴＣＭでは、気、血液、および体液から、臓腑、経路および側副、組織および他の臓器がその生理学的機能を実施するに必要なエネルギーが来る、そして気、血液および体液の形成および代謝がそれに依存する。ＴＣＭの処方は、治療において、気および血液に対する薬草の効果を考慮する。

【００１８】

ＴＣＭは、経路、側副および副次的部分が、全身に分布していると捉える。それを介して、薬草は、病的標的に影響を及ぼし、病気の改善を達成する。例えば、麻黄は、肺および膀胱の経路に作用し、汗を誘導し、喘息を緩和し、利尿を促進する。上記のように、鍼治療の臨床適用も、経路および側副の説により指導される。

【００１９】

要約すると、ＴＣＭにおける各薬草の性質または特性は、陰または陽として、および五行の１つに割当てられ得るが、それらは経路および側副を通じて作用し、気、血および体液を介して媒介されて、臓腑などの標的に治療効果をもたらす。病原因子は、経路および側副の正に同じシステムを通じておとりとして偽装し、臓腑の機能に悪影響を及ぼし、従って病気を引き起こし得る。

【００２０】

ＩＩＩ．　米国における薬草組成物の特許の状態

いろいろな病気の治療と、人間を含む哺乳動物を悩ましているその他の健康に関連した問題の処置のために使われる薬草組成物について米国特許が付与されてきた。例えば、ボタン（Ｐａｅｏｎｉａ ｓｕｆｆｕｔｉｃｏｓａ）を含む薬草組成物が、ヘルペスや小児麻痺ウイルスの感染を含むウイルス感染の治療に役立つと見出されてきた（米国特許第５，４１１，７３３号）。

【００２１】

眼の炎症は、植物アルカロイドであるテランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）を含む薬学的組成物で治療することができる（米国特許第５，６２７，１９５号）。米国特許第５，６８３，６９７号には、抗炎症作用、熱を下げる作用、去痰作用、または鎮咳作用を有する薬学的組成物が開示されており、その組成がＭｅｌｉａ（センダン）、Ａｎｇｅｐｉｃａ（セッコク）、Ｄｅｎｄｒｏｂｉｕｍ、 Ｉｍｐａｔｉｅｎｓ（ホウセンカ）、Ｃ

ｉｔｒｕｓ（柑橘類）、Ｌｏｒａｎｔｈｕｓ（ヤドリギ）、Ｃｅｌｏｓｉａ、Ｃｙｎａｎｃｈｕｍ（ケイトウ）、およびＧｅｌｅｈｎｉａ（ハマボウフウ）からの種の植物部分を含んでいる。Ａｌｐｈｉｎｉａ、Ｓｍｉｌａｘ、Ｔｉｎｏｓｐｏｒａ、Ｔｒｉｂｕｌｕｓ、ＷｉｔｈａｎｉａおよびＺｉｎｇｉｂｅｒの根、根茎やおよび／または植物のエキスを含む薬草製剤は、慢性関節リューマチ、変形性関節炎、および活性関節炎と関連する症状を軽減または緩和して、そして前炎症性のサイトカインの生産を減らすことが見出された（米国特許第５，６８３，６９８号）。タルク、カイコ排泄物および１２の異なる薬草成分を含む組成物は、哺乳動物で炎症、苦痛や熱を減少させるのに効果的であることが示された（米国特許第５，９０８，６２８号）。

【００２２】

癌および癌に関連した健康問題の治療に用途を見出す薬草組成物に対しても特許が付与されてきた。例えば、米国特許第５，４３７，８６６号には、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｒｂａｔａ（ハンシレン、半枝連）種を含む薬草の混合物、同様にそれらのエキスを含んでいる組成物が開示されているが、それはヒトで悪性腫瘍の影響を改善するために使われる。米国特許第５，６６５，３９３号には、前立腺癌の治療のためにＧｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｇｌａｂｒａ Ｌ.（ナンキンカンゾウ）、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ Ｇｅｏｒｇｉ（コガネバナ）、Ｒａｂｄｏｓｉａ ｒｕｂｅｓｃｅｎｓおよびＳｅｒｅｎｏａ ｒｅｐｅｎｓを含む様々の薬草組成物が開示されている。さらに、抗腫瘍性の薬草組成物は、マイトマイシンＤとドキソルビシンの抗腫瘍活性を増強させるために用いられる、Ａｓｔｒａｇａｌｉ ｒａｄｉｘ、Ｐａｅｏｎｉａ ｒａｄｉｘ（シャクヤク、芍薬）、Ｃｉｎｎａｍｏｍｉ ｃｏｒｔｅｘ、Ｒｈｅｍａｎｎｉａ ｒａｄｉおよびＧｌｙｃｙｒｒｈｉｚａｅ ｒａｄｉ（オウゴン）を含む（米国特許第４，６１３，５９１号および米国特許第４，６１８，４９５号）。

ＩＶ． 化学療法の副作用

以前には致命的であった数々の悪性腫瘍に対する治療処置が同定されてきたので、腫瘍学は、過去の数十年に医業を変える大きい影響を持ってきた。しかしながら、一般的に使用されている医薬のカテゴリーでは、抗悪性腫瘍剤より、より狭い治療指数と有害な副作用を引き起こすより高い可能性を有するものは数少ない（ＣａｌａｂｒｅｓｉおよびＣｈａｂｎｅｒ（１９９６））。

【００２３】

適度な選択性だけを持つ多くの他の強力な薬のように、抗癌剤は重度の毒性を引き起こし得る。癌化学療法に関連する共通の副作用は、以下を含むがそれらには、限定されない。すなわち、消化器の合併症（例えば、下痢、吐き気、嘔吐、食欲不振や粘膜炎）、苦痛、食欲減退、骨髄／血液学的合併症（例えば、白血球減少症、好中球減少症、貧血、出血や血小板減少症）、疲労および睡眠障害である。

【００２４】

本発明の発明者は、癌化学療法に関連する症状の治療のために使用されてきた漢方製剤の文献検索を実行した。７つの薬草（ハーブ）の植物製剤であるＴＪ－１４は、癌患者においてＣＰＴ－１１に起因する下痢を強力に防ぐと報告された（Ｋａｓｅ， Ｙ， Ｈａｙａｋａｗａ ＴおよびＡｂｕｒａｄａ Ｍ.ら， Ｊｐｎ. Ｊ. Ｐｈａｒｍａｃｏｌ. ７５， ４０７－４１３ （１９９７）； Ｍａｒｉｔａ Ｍ.， Ｎａｇａｉ ＥおよびＨａｇｉｗａｒａ Ｈ.ら， Ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃａ. ２３， ５－１０ （１９９３））。下痢は、腸内微生物によってつくられた、ＣＰＴ－１１の活性代謝産物であるＳＮ－３８の蓄積から起こると提案された。本発明者は、β－グルクロニダーゼ阻害剤であるバイカリン（ｂａｉｃａｌｉｎ）がＣＰＴ－１１に起因する下痢を軽減するＴＪ－１４中の活性成分であると信ずる（Ｋａｓｅ， Ｙ， Ｈａｙａｋａｗａ ＴおよびＡｂｕｒａｄａ Ｍ.ら， Ｊｐｎ. Ｊ. Ｐｈａｒｍａｃｏｌ. ７５， ４０７－４１３ （１９９７）； Ｍａｒｉｔａ Ｍ.， Ｎａｇａｉ ＥおよびＨａｇｉｗａｒａ Ｈ.ら， Ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃａ. ２３， ５－１０ （１９９３）； Ｔａｋａｓｕｎａ Ｋ， Ｔａｋｅｈｉｒｏ Ｈ， Ｈｉｒｏｈａｓｈｉ Ｍら， Ｃａｎｃｅ

ｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４２：２８０－２８６（１９９８）；Ｔａｋａｓｕｎａ Ｋ，Ｔａｋｅｈｉｒｏ Ｈ，Ｈｉｒｏｈａｓｈｉ Ｍ，Ｋａｔｏ Ｍら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５６：３７５２－３７５７（１９９６））。したがって、バイカリン（ｂａｉｃａｌｉｎ）が豊富にある、Ｓｃｕｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ Ｇｅｏｒｇｉの根を含んでいる漢方薬草製剤の幾つかを評価した。研究室で調べた幾つかの製剤のなかで、本発明者はＰＨＹ９０６を選んだ。この特定の製剤は、下痢、腹部の痙攣、熱、頭痛、嘔吐、吐き気、極端な渇きや胸の膨満（ｓｕｂｃａｒｄｉａｌ ｄｉｓｔｅｎｓｉｏｎ）の処置のため、１５００年以上前に確立されていた（Ｓｈａｎｇ Ｈａｎ Ｌｕｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｈａｎ Ｄｙｎａｓｔｙ；Ｈｏｎｇ－Ｙｅｎ ＨｓｕおよびＣｈａｕ－Ｓｈｉｎ Ｈｓｕ，Ｃｏｍｍｏｎｌｙ ｕｓｅｄ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｈｅｒｂ Ｆｏｒｍｕｌａｓ ｗｉｔｈ Ｉｌｌｕｓｔｒａｔｉｏｎｓ，Ｏｒｉｅｎｔａｌ Ｈｅａｌｉｎｇ Ａｒｔ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，（１９８０））。ＰＨＹ９０６は、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａｅ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ Ｇｅｏｒｇｉ（コガネバナ）、Ｐａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａ ｐａｌｌ（シャクヤク）、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａｅ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ Ｆｉｓｃｈ（ウラルカンゾウ）およびＦｒｕｃｔｕｓ ｚｉｚｉｐｈｉ（ナツメヤシ）をそれぞれ、乾燥重量で１．５：１．０：１．０：１．０の割合に混合した、配分を有する４つの薬草から成る。各々の薬草が、表１で示すように、制癌や抗ウイルス活性、血液学的および免疫学的刺激、鎮痛活性、血管拡張、肝臓防御、酸化防止および食欲の改善を含む、明確な薬理学的プロフィルを有する点に留意する必要がある。

【００２５】

【表１】

PHY906製剤中の個々の薬草の推定される生物学的活性

	抗癌	免疫調節	抗菌	抗炎症	神経系	その他
Scutellaria Baicalensis Georgi	＋	＋ ↑↓リンパ球とマクロファージ活性 二機能性	＋	＋	－	抗ウイルス 抗菌、抗下剤 利尿、血管拡張 ↓脂質、 抗凝血、抗酸化 制吐、肝臓防御
Paeonia lactiflora pall	＋	＋ ↑↓マクロファージ活性 二機能性調節剤	＋	＋	＋ 鎮痛	血管拡張 肝臓防御、利尿 抗凝血 ↓腸運動
Fructus ziziphi	＋	＋ 抗IgE作用	－	－	＋ ↑睡眠	肝臓防御 筋力持続 食欲改善
Glycyrrhiza Uralensis Fisch	＋	＋ ↑マクロファージ活性 ↑インターフェロンと↑IL-1 ↑リンパ球 ↑インターフェロンと↑IL-2 ↑NK活性 ↓IgE	＋	＋	＋ 鎮痛	利尿、↓腸運動 ↓脂質(LDL,TC) 抗酸化 抗ウイルス 抗凝血、抗補体

↑：増加　↓：減少　↑↓：減少または増加　＋：効果　－：効果なし

【００２６】

現在まで、ＰＨＹ９０６は合成薬と併用してというより、単一の薬剤として処方されてきた。しかしながら、ＰＨＹ９０６の文書化された使用の１つが実際に化学療法によって誘発される副作用を軽減することに役立ったかもしれないことが考えられる。ＰＨＹ９０６の４つの薬草の各々での主要な化学物質成分の一部が確認され、そして、それらの薬理活性が調べられてきたけれども、ＰＨＹ９０６の生物学的性質は、確認された成分によって完全には予測されないであろう（Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｂｏｔａｎｙ Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ（１９９９）；Ｈｕａｎｇ，Ｈ－Ｃ，Ｗａｎｇ，Ｈ－Ｒ，およびＨｓｉｅｈ，Ｌ－Ｍ．，Ｅｕｒ Ｊ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２５１：９１－９３（１９９４）；Ｌｉｎ，Ｃ－ＣおよびＳｈｉｅｈ，Ａｍ Ｊ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｍｅｄ

１：３１－３６（１９９６）；Ｔａｎｇ，Ｗ．およびＥｉｓｅｎｂｒａｎｄ，Ｇ．，Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｄｒｕｇｓ ｏｆ Ｐｌａｎｔ Ｏｒｉｇｉｎ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｕｓｅ ｉｎ Ｔｒａｄｉｔｉｏｎａｌ およびＭｏｄｅｒｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ｐｐ．９１９－９２９．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，（１９９２））。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００２７】

本発明の発明者らは、薬草組成物ＰＨＹ９０６を１つまたはそれ以上の化学療法化合物の治療指数を増加させる、そして造血活性を調節する様々な方法において、用いることができることを、予想外にも発見した。本明細書に開示された方法を用いて、化学療法患者の生活の質を改善し、さらにＰＨＹ９０６と共に投与されるとき、それら薬剤の減少された毒性のために、化学療法剤の投与量を増加することができる。

【００２８】

本発明は、薬学的に許容される担体と組合せ、そして１つまたはそれ以上の化学療法化合物または抗ウイルス剤を選択肢として含んでもよい薬草組成物ＰＨＹ９０６を提供する。特定のＰＨＹ９０６製剤を作るのに選ばれる４つの植物種は、各々４つの異なる属の薬草、すなわちＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ（オウゴン）、Ｌｉｃｏｒｉｃｅ（カンゾウ）、Ｐｅｏｎｙ Ａｌｂａ（シャクヤク）およびＺｉｚｉｐｈｉ Ｆｒｕｉｔ（ナツメヤシ）の１つから選択される。それらの薬草は、ＰＨＹ９０６の望ましい属性の１つ以上を得られるように選択されるが、そこでこのような属性は、限定はされないが以下を含む。すなわち、１つまたはそれ以上の化学療法化合物の治療指数を増加すること、１つまたはそれ以上の化学療法化合物の抗腫瘍活性を増加するか、または１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤の抗ウイルス活性を増加すること、造血活性を調節すること、血液学的活性および免疫学的活性を調節すること、そして化学療法または抗ウイルス療法を受けている哺乳動物の生活の質を改善することである。

【００２９】

本発明に包含される化学療法化合物または化学療法剤は、癌、寄生体感染および微生物感染を治療するのに有用なものを含むが、それらには限定されない。

【００３０】

本発明に包含される抗ウイルス化合物または抗ウイルス剤は、ウイルス感染、ウイルス病、またはウイルス症状を治療するのに有用なものを含むが、それらには限定されない。

【００３１】

本発明の組成物および方法は、いかなる哺乳動物を治療するのにも有用である。さらに詳しくは、本発明の方法は、ヒトを治療するのに有用である。

【００３２】

本発明は、さらに薬学的に許容される担体；Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および１つまたはそれ以上の化学療法化合物を含む組成物を提供する。好ましくは、前記組成物が薬学的に許容される担体、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを含む薬草調製物および１つまたはそれ以上の化学療法剤、或いは抗ウイルス剤を含む。より好ましくは、その薬草調製物がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａからの材料または化学物質を含む。最も好ましくは、本発明がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ ｊｕｊｕｂａおよびＰａｅｏｎｉａ ｌａｃｔｉｆｌｏｒａを含むこのような組成物を提供する。

【００３３】

本発明の薬草組成物は、特に癌化学療法と共に有用であるが、例えば、イリノテカン（ＣＰＴ－１１、Ｃａｍｐｔｏｓａｒ登録商標）、５－フルオロウラシル（ＦＵまたは５－

ＦＵ）、ＶＰ－１６、β－Ｌ－ジオキソラン－シチジン（Ｌ－ＯｄｄＣ）、ロイコボリン製剤（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ　ＬＶ）、およびそれらの組合せ（例えば、ＦＵ／ＬＶおよびＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶであるが、これらには限定されない）を用いる治療であるが、これらには限定されない。

【００３４】

本発明の薬草組成物は、特に抗ウイルス療法と共に有用である。好ましくは、前記薬草組成物が、ＡＩＤＳを治療するのに有用な抗ウイルス剤と投与される。より好ましくは、それら薬草組成物がＡＺＴ、Ｄ４ＴおよびＤＤＩからなる群より選択される抗ウイルス剤と投与される。

【００３５】

本発明は、癌治療に用いられる癌療法化合物の治療指数を増加する方法を提供する。本発明は、ウイルス病治療に用いられる抗ウイルス剤の治療指数を増加する方法を提供する。さらに詳しくは、本発明により、１つまたはそれ以上の抗癌剤または抗ウイルス剤と、薬学的に許容される担体およびＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質、或いはそれらを含む薬草調製物を含む組成物の治療的に有効な量とを併用して投与することを含む、上記の方法が提供される。本発明の方法は、このような薬草からの材料または化学物質、或いはそれらを含む薬草調製の使用であって、濃縮した水性溶液からの顆粒化エキスの形態であるものを提供する。そのような組成物は、摂取可能な形態であり、例えば粉剤、カプセル剤、液剤および錠剤であるが、これらには限定されない。代替的には、前記本発明の方法は、座薬の形態であるそのような組成物を使用する。

【００３６】

また本発明によれば、治療を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、薬学的に許容される担体；Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；および１つまたはそれ以上の化学療法化合物を含む組成物の治療的に有効な量を投与することを含む前記方法が提供される。

【００３７】

さらに本発明によれば、治療を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、治療的に有効な量の１つまたはそれ以上の化学療法化合物、或いは抗ウイルス剤および薬学的に許容される担体；Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質；およびそれらからなる薬草調製物を含む組成物を投与することを含む前記方法が提供される。本発明には、前記組成物が１つまたはそれ以上の化学療法化合物投与の前に投与される、前記の方法が含まれる。本発明には、また前記組成物が１つまたはそれ以上の化学療法化合物投与の後に投与される、前記の方法が含まれる。

【００３８】

本発明によれば、病気の治療のために造血活性を調節する方法であって、実質的に薬学的に許容される担体、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質およびそれらを含む薬草調製物からなる組成物を治療に有効な量、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することによる前記方法が提供される。本発明は、薬草からの材料または化学物質が濃縮した水性溶液からの顆粒化エキスの形態である上記の方法を提供する。特に、本発明により前記組成物が、摂取可能な形態であり、例えば粉剤、カプセル剤、液剤および錠剤であるが、これらには限定されない方法が提供される。代替的には、本発明により前記組成物が座薬の形態であるそのような方法が提供される。

【００３９】

また、本発明によれば化学療法または抗ウイルス療法を受けている哺乳動物の生活の質を改善する方法であって、治療的に有効な量の１つまたはそれ以上の化学療法化合物、およびｉ）　薬学的に許容される担体；Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ

、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質を含む組成物を投与すること特徴とする前記方法が提供される。

【００４０】

本発明は、薬学的に許容される担体とＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からなる薬草調製物を含む組成物と併用して、１つまたはそれ以上の化学療法化合物を投与することを企図している。

【００４１】

また本発明は、薬学的に許容される担体とＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からなる薬草調製物を含む組成物と併用して、１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤を投与することを企図している。

【００４２】

本発明は、化学療法剤類の腫瘍活性を増加すること、抗ウイルス剤類の抗ウイルス活性を増加すること、化学療法剤類または抗ウイルス剤類の毒性を減らすこと、哺乳動物の血液学的活性および免疫学的活性を調節すること、そして化学療法または抗ウイルス療法を受けている哺乳動物の生活の質を改善することのために開示された薬草組成物を使用する。

【００４３】

１つの側面において、本発明は１つまたはそれ以上の化学療法化合物、および薬学的に許容される担体と、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａからなる薬草調製物を含む組成物を含む、化学療法治療計画（ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ｒｅｇｉｍｅｎ）を含む治療の方法を開示する。別の側面において、本発明は１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤、および薬学的に許容される担体と、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａからなる薬草調製物を含む組成物を含む、抗ウイルス治療計画を含む治療の方法を開示する。

【００４４】

さらに本発明によれば、１つまたはそれ以上の化学療法化合物または抗ウイルス化合物、および薬学的に許容される担体と、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａからなる薬草調製物を含む組成物を含む、治療計画が提供される。

【００４５】

加えて、本発明は３つの化学療法化合物（好ましくは、ＣＰＴ－１１、ＦＵおよびＬＶ）、およびＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａからなる薬草調製物、或いはＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ属薬草の各々の植物種からの材料または化学物質を含む、化学療法治療計画および組成物を開示する。本発明は、１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤を含む抗ウイルス療法を企図する。

【図面の簡単な説明】

【００４６】

【図１】腫瘍を有さないＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１の異なる投与量の効果を示す図である。ＣＰＴ－１１を０日目にだけ腹膜内（ｉ．ｐ．）に与えた（各群中のＮ＝５）。

【図２】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１処置されたＢＤＦ－１マウスでの体重に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。ＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ）を０日目にだけ腹膜内に与えた。示される用量で、０日目に始め８日間、経口で日に２回、ＰＨＹ９０６を与えた（各群中のＮ＝５）。

【図３】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１処置されたＢＤＦ－１マウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。ＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ）

を０日目にだけ腹膜内に与えた。０日目に始め８日間、経口で日に２回、ＰＨＹ９０６を与えた。ｐ値は、Ｓｔｕｄｅｎｔ’ｓ　ｐａｉｒｅｄｔ検定を使って計算された。
【図４】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１処置されたＢＤＦ－１マウスでの血液学的変化に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である（各群中のＮ＝５）。ＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ）を０日目にだけ腹膜内に与えた。０日目に始め４日間、経口で日に２回、ＰＨＹ９０６を与えた（各群中のＮ＝５）。
【図５】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの体重に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）とＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図６】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）とＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図７】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの血液学的変化に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）とＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図８】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）、ＣＰＴ－１１（２００ｍｇ／ｋｇ）およびＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図９】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）、ＣＰＴ－１１（３００ｍｇ／ｋｇ）およびＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図１０】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ処置されたＢＤＦ－１マウスでの体重変化に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。「原料および方法」中に記載されているように、ＬＶ（１００ｍｇ／ｋｇ）、ＣＰＴ－１１（３００ｍｇ／ｋｇ）およびＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ）の連続した投与を０日目の１時間の期間だけに、腹膜内に与えた。０日目、ＬＶの最初の用量の３０分後、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、４日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図１１】ヒトＨｅｐＧ２腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１処置されたＮＣｒ－ヌードマウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。ＣＰＴ－１１（２００　ｍｇ／ｋｇ）を０日目にだけ腹膜内に与えた。０日目、ＣＰＴ－１１の３０分前、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００ｍｇ／ｋｇで日に２回、８日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図１２】ヒトＨｅｐＧ２腫瘍を有する、ＣＰＴ－１１処置されたＮＣｒ－ヌードマウスでの体重に対するＰＨＹ９０６の効果を示す図である。ＣＰＴ－１１（２００　ｍｇ／ｋｇ）を０日目にだけ腹膜内に与えた。０日目、ＣＰＴ－１１の３０分前、ＰＨＹ９０６を経口で与え、５００　ｍｇ／ｋｇで日に２回、８日間続けた（各群中のＮ＝５）。
【図１３】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＰＨＹ９０６と併用す

るＬ－ＯｄｄＣの抗腫瘍効果の効果を示す図である。５匹の雌ＢＤＦ－１マウス（生後８～１０週、平均体重約２０ｇ）に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を皮下注射した。Ｌ－ＯｄｄＣ（β－Ｌ－ジオキソランシチジン２５　ｍｇ／ｋｇ、ｑ．ｄ．Ｘ５）の１用量だけを０日目に腹膜内注射した。ＰＨＹ９０６を０日目および試験の完了まで毎日の条件で経口投与した（１　ｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）。ｑ．ｄは、”ｑｕａｑｕｅ　ｄｉｅ”の略語であり、１日１回を意味する。ｑ．ｄ．Ｘ５は、５匹のマウスの各々が、１日１回その用量を受けたことを意味する。ｂ．ｉ．ｄ．は、”ｂｉｓ　ｉｎ　ｄｉｅ”の略語であり、１日２回を意味する。腫瘍重量は、「原料および方法」として記載したように計算した。

【図１４】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＰＨＹ９０６と併用するＶＰ－１６の抗腫瘍効果の効果を示す図である。５匹の雌ＢＤＦ－１マウス（生後８～１０週、平均体重約２０ｇ）に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を皮下注射した。ＶＰ－１６（エトポシド２５　ｍｇ／ｋｇ、ｑ．ｄ．Ｘ５）の１用量だけを０日目に腹膜内注射した。ＰＨＹ９０６を０日目および試験の完了まで毎日の条件で経口投与した（１　ｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）。腫瘍重量は、「原料および方法」として記載したように計算した。

【図１５】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＰＨＹ９０６と併用する５－フロロウラシル（ＦＵ）の抗腫瘍効果の効果を示す図である。５匹の雌ＢＤＦ－１マウス（生後８～１０週、平均体重約２０ｇ）に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を皮下注射した。ＦＵ（２５　ｍｇ／ｋｇ）の１用量だけを０日目に腹膜内注射した。ＰＨＹ９０６を０日目および試験の完了まで毎日の条件で経口投与した（１　ｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）。腫瘍重量は、「原料および方法」として記載したように計算した。

【図１６】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＰＨＹ９０６と併用する５－フロロウラシル（ＦＵ）の抗腫瘍効果の効果を示す図である。５匹の雌ＢＤＦ－１マウス（生後８～１０週、平均体重約２０ｇ）に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を皮下注射した。ＦＵ（３０　ｍｇ／ｋｇ、ｑ．ｄ．　Ｘ　５）の１用量だけを０日目に腹膜内注射した。ＰＨＹ９０６を０日目および試験の完了まで毎日の条件で経口投与した（１　ｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）。腫瘍重量は、「原料および方法」として記載したように計算した。

【図１７】Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＰＨＹ９０６と併用するＣＰＴ－１１対ロペラミドの抗腫瘍効果の効果を示す図である。５匹の雌ＢＤＦ－１マウス（生後８～１０週、平均体重約２０ｇ）に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を皮下注射した。マウスは、処置されなかったか、ＰＨＹ９０６単独か、ＣＰＴ－１１単独か、ＣＰＴ－１１とＰＨＹ９０６か、ロペラミド単独かのいずれかを受けた。図３に記載したように、ＰＨＹ９０６とＣＰＴ－１１を投与した。ロペラミド（２　ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．（経口投与）ｂ．ｉ．ｄ．）の１用量だけを０日目に腹膜内注射した。腫瘍重量は、「原料および方法」として記載したように計算した。

【図１８】図１８のＡは、血漿中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。図１８のＢは、血漿中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。図１８のＣは、血漿中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。ＰＨＹ９０６－６は、ＰＨＹ９０６の臨床バッチであり、ＳＮ－３８は、ＣＰＴ－１１の活性代謝産物である。ＦＵＲ＋ＦＵＭＰは、ＦＵのヌクレオシドとヌクレオチド代謝産物である。

【図１９】図１９のＡは、肝臓中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。図１９のＢは、肝臓中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。図１９のＣは、肝臓中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。ＰＨＹ９０６－６は、ＰＨＹ９０６の臨床バッチであり、ＳＮ－３８は、ＣＰＴ－１１の活性代謝産物である。ＦＵＲ＋ＦＵＭＰは、ＦＵのヌクレオシドとヌクレオチド代謝産物である。

【図２０】図２０のＡは、腫瘍中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。図２０のＢは、腫瘍中のＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学の図である。ＰＨＹ９０６－６は、ＰＨＹ９０６の臨床バッチであり、ＳＮ－３８は、ＣＰＴ－１１の活性代謝産物である。

【発明を実施するための形態】

【００４７】

癌化学療法剤は、しばしば患者の生活の質に影響を及ぼし得る重度の悪性副作用を誘発し、同様に治療計画を妨げる。本発明は、標準抗癌剤と併用しての漢方医薬が癌化学療法剤の悪性副作用を減らし、そして化学療法を受けている患者の生活の質を改善するために役立つという発見に一部基づいている。４つの区別される薬草から成る植物製剤であるＰＨＹ９０６は、中国において、様々な消化器の疾患および他の病気の治療のために、何世紀もの間使われてきた。本発明は、結腸直腸癌の患者において癌化学療法剤によって誘発される副作用を緩和する際のＰＨＹ９０６の潜在的な効能を評価する動物モデルで実施した実験の結果に基づく。具体的には、本発明は、ＰＨＹ９０６がＣＰＴ－１１、ＦＵ、ＦＵ／ＬＶ、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ、Ｌ－ＯｄｄＣ、ＶＰ－１６またはＣＰＴ－１１／ロペラミド処置によって誘発される、様々なホスト毒性を減らし、同様に化学療法剤の抗腫瘍活性を維持し、さらに増強しさえするという知見に一部基づく。さらに詳しくは、ＰＨＹ９０６が治療剤の抗腫瘍効果を増強し、そして様々なホスト毒性を減らすことの両者によって、ＣＰＴ－１１およびＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの３者の組合せの治療指数を増加する。これらの知見は、１つの特定の抗癌剤、または１つの特定の腫瘍モデルに限られていない。

【００４８】

本発明は、異なる抗癌剤と共に使用して、用量を制限している毒性を下げ、薬剤の効能を増加することができる治療計画（投薬計画）の発見にも、部分的に基づく。この発見は、ヒト癌のための治療アプローチへの医療必需品一式に対する重要な追加である。

【００４９】

Ｉ．定義

別に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する当該技術の熟練者によって、一般に理解されているのと同一の意味を有する。本明細書に記載されているのと同様な、または等価ないかなる方法および原料も本発明の実施または試験に使われることができるけれども、好ましい方法と原料を説明する。

【００５０】

本明細書で使用される、「癌化学療法剤」または「癌化学療法剤」とは、新生物の病気、すなわち癌の治療のための化学療法剤を指す。

【００５１】

本明細書で使用される、「化学療法」とは、化学物質または薬剤による病気の治療を指す。

【００５２】

本明細書で使用される、「化学療法製剤」という用語は、化学療法剤を含む組成物を指す。

【００５３】

本明細書で使用される、「エキス（抽出物）」という用語は、適当な溶媒（溶剤）で、そこから活性成分を取り出し、全てまたはほとんど全ての溶剤を蒸発させて、残された塊若しくは粉末を定められた基準に合わせることによって得られる野菜、または動物薬剤の濃縮した調製物を指す。エキスは、３つの形状（半流動体若しくはシロップ状の粘調物、丸薬状若しくは固形物、そして、乾燥粉末）として調製される（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｒａｙｌａｂ．ａｃ．ｕｋ／ｃｇｉ－ｂｉｎ／ｏｍｄ？ｑｕｅｒｙ＝ｅｘｔｒａｃｔを参照）。

【００５４】

１つの実施の形態では、エキスがいろいろな固形および半固体の投与剤形で使われる粗製薬剤の濃縮した形状である（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １７版．（Ｇｅｎｎａｒｏ編），第８４章，ｐｐ．１５１６－１５１７，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８５））。例えば、丸薬状（すなわちプラスチック塊）エキスは、それらが丸薬用塊に適しており、丸薬に調製される（例えば、米国局法（ＵＳＰ）の純粋なカンゾウエキス）ような粘調性である。さらに、丸薬塊は、軟膏や座薬用によく適している。粉にされた

エキスは、カプセル剤、粉剤および錠剤のような粉状製剤により適している。さらに、シロップ状の粘調性半流動体またはエキスは、薬学的調製物の製造に使用することができる（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９８５）。

【００５５】

関連した側面では、エキスを、野菜または動物からの粗製薬剤の調製物を液体（冷浸）に漬けるか、また浸すことによって、或いはそのような粗製薬剤を多孔質性物質（パーコレーション）に通すことによって得られる、医療用薬剤として使用するための活性成分溶液とみなすことができる。さらに、このタイプの医療用薬剤は、チンキまたは植物抽出液［原文のまま］の形状でもよい（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９８５）。

【００５６】

１つの実施の形態では、エキスはチンキ形態である。例えば、チンキは野菜類または化学物質から調製されるアルコール性または水アルコール性の溶液を含むが、それらには限定されない。チンキは、パーコレーションまたは冷浸のいずれかによって作られ、１００ｍｌのチンキ当たり薬剤の所定の重量（グラムで）の活性量によって、伝統的に力価が割り当てられる（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９８５）。例えば、スイートオレンジ皮チンキは、１００ｍｌのチンキ当たり５０ｇのスイートオレンジ皮を含む。

【００５７】

もう一つの実施の形態では、エキスが植物抽出液［原文のまま］の形態である。例えば、植物抽出液は、溶剤として若しくは防腐剤として、またはその両方としてアルコールを含んでいる野菜薬剤の液体調製物を含むが、これに限定されない。そこで、各１ｍｌは伝統的に、それが代表する薬剤１グラムの治療成分を含む。植物抽出液は、一般的な方法としてパーコレーションによって作ことができる（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９８５）。

【００５８】

本明細書で使用される、「血液学的な活性」という用語は、血液と血液生成臓器に関連する活性を指す。

【００５９】

専門的に言えば、「薬草」という用語は、小さく、木ではない（すなわち、新しく芽生えた）、一年生または多年生の種子を有する植物であり、空気中で成長する全ての部分が、各成長季節の終わりに枯れるものを指す。薬草は、その医薬的、風味的、または芳香的品質について価値がある。この言葉はより一般的に使用されているように、およびこの言葉は本明細書に使用されているように、「薬草」とは、食物補助食品、医薬、薬物、治療または生命増強用途を有する、任意の植物または植物部分を指す。したがって、本明細書に使用するように、植物学上の薬草の定義に限定されず、むしろ、かかる目的に使用される任意の植物学的植物または植物部分（薬草、低木、亜低木、高木を含む植物界の任意の植物種または亜種の任意の植物または植物部分を含む）に限定される。薬草組成物に使用した植物部分は、種子、葉、幹、小枝、枝、芽、花、球根、球茎、小塊茎、根茎、走出枝、根、果実、円椎体、液果、形成層および樹皮を含むが、これらに限定されない。

【００６０】

本明細書で使用する「薬草組成物」とは、薬草、薬草植物または薬草植物部分および／または薬草エキスを含む任意の組成物若しくは製剤を指す。したがって、本明細書で使用するように、薬草組成物または製剤は、薬草食物補助食品、生薬、薬草薬剤および医用食品を含む、任意の薬草調製物を包含する。薬草組成物の例は、以下の成分を含むがこれらに限定されない。すなわち、単一の植物種の全植物または植物部分；複数の植物種の全植物または植物部分；単一の植物種由来の多成分；複数の植物種由来の多成分；または、これらの様々な成分の任意の組合せである。さらに、意図されるのは、単一の植物種または複数の植物種に由来する１つまたはそれ以上の化学物質を含む薬草組成物である。

【００６１】
様々な薬草組成物の完全な論評については、例えば、Ｋｅｅ Ｃｈａｎｇ Ｈｕｎｇ, Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｈｅｒｂｓ, ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ （１９９３）（ここで、その全体を本明細書に援用する）を参照。
【００６２】
本明細書で使用される、「免疫学的活性」という用語は、免疫系、免疫、誘導された感受性およびアレルギーに関連する活性を指す。
【００６３】
本明細書で使用される、「死亡率」という用語は、個体群での死亡の割合、または個体群の特定数を指すが、そこで、死亡率は死亡の割合、すなわち個体群全体に対する全体の死亡数の割合として定義される。例えば、徴候が始まった３０日後の死亡率は、約１３．３％から（例えば、組織型プラスミノーゲン活性化因子での処置後については、Ａｌｂｅｒｓら、ＪＡＭＡ （２０００） ２８３（９）： １１４５－１１５０を参照）約６５％を超えるまで変化し得る（例えば、出血脳卒中についてはＭａｈａｆｆｅｙら、Ａｍ Ｈｅａｒｔ Ｊ （１９９９） １３８（３ Ｐｔ １）： ４９３－４９９を参照）。
【００６４】
本明細書で使用される、「生活の質（ＱＯＬ）」という用語は、動物、特に哺乳動物、より特定的にヒトの一般的な健康を指す。個人のＱＯＬは、任意の１つのパラメーター、２つ以上のパラメーターの群、または一般的な全体的な評価若しくはスコアに基づいて評価することができる。ＱＯＬを評価するために役に立つ指標の実例は、以下のものを含むが、これらには限定されない。すなわち、睡眠パターン、食べるパターン、飲むパターン、敏捷さ、易動性、肌色、視力、髪の保持／喪失／成長、筋肉色調、筋肉塊、力強さ、体重、副鼻洞の健康、炎症の存在、不在または程度、不快な感情、特定作業を達成する能力、心配度、応答時間、濃縮する能力、記憶保持、会話能力、音知覚、頭痛の存在、不在または程度、筋肉痙攣、神経損傷、味覚、触覚、臭覚、日和見病の存在または不在、そして、寄生体の存在または不在である。
【００６５】
本明細書で使用される、「治療計画」という用語は、治療（処置）のプログラムを指す。
【００６６】
本明細書で使用される、「治療指数」という用語は、薬剤が望ましい効果を生じる際にどれくらい選択的であるかを指す。治療指数は、LD_{50}とED_{50}の比であり、中間の有効用量であるED_{50}は、個体群の５０％において規定された効果を生じるのに要求される薬剤の用量である。LD_{50}は、実験動物で決定される、中間の致死用量である。
【００６７】
ＩＩ．特定の実施の形態
Ａ 化学療法
一般に、化学療法とは、病気、特に新生物、寄生体感染や微生物による病気を、感染力のある生物または腫瘍にある様式で作用する化学剤で治療することを指す。
【００６８】
１． 癌化学療法
序論：化学療法は、患者において癌を治療するために最も効果的な療法の１つのであり続けている。非常に効果的ではあるけれども、化学療法剤は、また逆に患者の生活の質を悪化させるとよく知られている。一般に観察される、いくつかの副作用としては、骨髄抑制と免疫抑制、下痢、末梢神経症、吐き気、嘔吐、熱、肝臓機能不全および心臓毒性、その他が挙げられる（”Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ” （１９９９） Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｍｐａｎｙ）。多く場合、これらの悪い副作用は、患者が増加用量の投与を受ける、または追加の治療コースを受けることを妨げ、それによってこれらの薬剤の効能を弱める。化学療法剤の制癌活性を弱くすることなく、これらの副作用のある程度、またはすべてを緩和することは、癌患者の生活の質（

ＱＯＬ）を改善するばかりではなく、より積極的な治療プロトコルをも可能にし、結果として改善された臨床的な成功をもたらす可能性がある。現在のところ、大部分の支持療法は、個々の副作用を標的とする、単一薬剤（例えば、制吐剤、抗粘膜炎剤およびコロニー成長因子）を使用しているが、癌化学療法に関連する副作用の幅広い範囲について話題にしていない（Ｂｌｅｉｂｅｒｇ ＨおよびＣｖｉｔｋｏｖｉｃ Ｅ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ３２Ａ（Ｓｕｐｐｌ ３）：Ｓ１８－Ｓ２３（１９９６）；Ｗｉｅｒｄａ Ｄ．およびＭａｔａｍｏｒｏｓ Ｍ．，Ｔｏｘｉｃｏｌ ＆ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ７５：２５－３４（１９８４）；Ｇｏｌｄｂｅｒ Ｒ．Ｍ．およびＥｒｌｉｃｈｍａｎ Ｃ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １２：５９－６３（１９８８））。

【００６９】

癌を治療するための薬としては、パクリタクセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）（タキソール）のようなより従来的な天然物、エトポシドのような半合成体、インターロイキン２と全トランスレチン酸のような多くのより新しい、多様性のある薬剤が挙げられる。腫瘍性の病気を治療するのに役立つ化学療法剤の包括的なリストについては、例えば、ＣａｌａｂｒｅｓｉおよびＣｈａｂｎｅｒ（１９９６）の１２２７－１２２９頁、表Ｘ－１を参照。

【００７０】

一般に投与される癌化学療法剤と関連する主な副作用は、表２に提供されている。

【００７１】

【表２】

癌化学療法の主な副作用

主要な健康の逆効果	抗腫瘍剤
膵炎	VP-16，araＣ
脱毛症	VP-16，ドキソルビシン，タキソール、FU，araＣ
心臓毒性	タキソール，ドキソルビシン
皮膚	ドキソルビシン
下痢	CPT-11
呼吸困難	araＣ
潮紅	タモキシフェン
熱／悪寒	VP-16，ドキソルビシン
肝毒性	VP，タキソール，araＣ，メトトレキサート
腎毒性	シスプラチン
内耳神経毒性	シスプラチン
骨髄形成不全	ほとんど全ての抗癌剤

【００７２】

５－フロロウラシル：フルオロピリミジン同族体である５－フロロウラシル（５－ＦＵまたはＦＵ）は、臨床活性の幅広いスペクトルを示す。それは、アジュバントでそして進行した病気セッティングの両方で、結腸直腸癌の治療に、さらに他のＧＩ悪性腫瘍にも同様に、最も活性の高い薬剤の１つとして残っている（ＰｉｎｅｄｏおよびＰｅｔｅｒｓ，（１９８８））。それに加えて、この薬剤は、乳癌と頭頸部の癌に対して活性がある。

【００７３】
結腸直腸癌療法の最近の進歩は、選択的に特定のピリミジン代謝経路を活性化するために生化学的な調節を使用してきた。還元された葉酸塩であるロイコボリン（ＬＶ）は、効果的な生化学的モジュレーターであり、ＦＵと組み合わせて臨床処置で使われてきた（ＰｅｔｅｒｓおよびＶａｎ　Ｇｒｏｅｎｉｎｇｅｎ，　１９９１；　Ｊｏｕｌｉａら，　１９９９）。臨床試験において、ＬＶの形で外因性の葉酸塩を添加することが、ＦＵに対する応答を増強することが示された（ＣａｌａｂｒｅｓｉおよびＣｈａｂｎｅｒ，　Ｐａｇｅ　１２５０頁，　１９９６）。ＬＶの相互作用の主張されている機序は、増強されたチミジレートシンターゼ阻害である。
【００７４】
進行した病気をもつ患者でのＦＵへの応答率は、１０％－１２％（ＦＵ処置単独）から２０％－３０％（ＦＵ／ＬＶ処置）へ改善される。
【００７５】
ＦＵを含む、フルオロピリミジン同族体の治療的な使用の詳細な解説については、例えばＣｈａｂｎｅｒら、１９９６を参照。
【００７６】
ＣＰＴ－１１：イリノテカン（ＣＰＴ－１１）は、複製する細胞中でトポイソメラーゼＩを阻害する半合成のカンプトテシン同族体である。それは、ＦＵ／ＬＶでの第一番目の治療に失敗した癌患者において、抗腫瘍活性を示す（Ｂｌｅｉｂｅｒｇ，　１９９９；　Ｓｔｕｃｋｙ－Ｍａｒｓｈａｌｌ，　１９９９）。
【００７７】
ＣＰＴ－１１が進行した結腸直腸癌をもつ患者のための二番目の療法としてＦＤＡに認可されているが、観察された応答比は、わずか１０％－１５％台である。
【００７８】
この薬剤に関連する主な副作用は、白血球減少症、貧血、吐き気／嘔吐、食欲不振および下痢を含む。したがって、癌患者の全体的な生活の質と行動状態を改善するように、ＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性の効力を増強できるか、および／またはＣＰＴ－１１処置に関連する有毒な副作用の一部を軽減できるかのいずれかが可能なモジュレーター薬剤を開発することは、望ましい。
【００７９】
ＣＰＴ－１１／ＦＵとＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの組合せ：結腸直腸癌は、北米において癌による死亡の第二番目に多い原因であると報告されてきた。結腸直腸癌の治療のために現在ＦＤＡに承認されている２つの薬は、イリノテカン（ＣＰＴ－１１、Ｃａｍｐｔｏｓａｒ登録商標）と５－フロロウラシル（ＦＵ）である。ＦＵは、ＤＮＡ合成のために必要とされる酵素であるチミジレートシンターゼを阻害する抗代謝剤である。ＦＵは、一般にチミジレートシンターゼに対するＦＵの親和性を増加する、還元葉酸塩であるＬＶと共に投与される。この療法が、転移性結腸癌の第一番目の処置として現在使われている（Ｍｕｒａｋａｍｉ　Ｋ，　Ｓａｋｕｋａｗａ，　Ｒ，　Ｓａｎｏ，　Ｍら，　Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　５：　２３０４－２３１０　（１９９９）；　ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗｉｌｔ　Ｃ．Ｌ，　ｖａｎ　Ｇｒｏｅｎｉｎｇｅｎ，　Ｃ．Ｊ，　Ｐｉｎｅｄｏ　Ｈ．Ｍら，　Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　Ｃｌｉｎ．　Ｏｎｃｏｌ．　１２３：５９５－６０１　（１９９７））。ＣＰＴ－１１は、複製の間にＤＮＡの巻戻し（アンワインディング）に関与する核酵素であるトポイソメラーゼＩの強力な阻害剤である。ＣＰＴ－１１は、ＦＵが失敗した後の第二番目の処置として転移性結腸直腸癌に対して抗腫瘍活性を示した（Ｋａｓｅ，　Ｙ，　Ｈａｙａｋａｗａ，　Ｔ，　Ｔｏｇａｓｈｉ，　Ｙら，　Ｊｐｎ　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，　７５：３９９－４０５　（１９９７）；　Ａｒａｋｉ　Ｅ，　Ｉｓｈｉｋａｗａ　Ｍ，　Ｉｉｇｏ　Ｍら，　Ｊｐｎ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　８４：６９７－７０２　（１９９３）；　Ｂｉｓｓｅｒｙ　ＭＣ，　Ｖｒｉｇｎａｕｄ　Ｐ，　Ｌａｖｅｌｌｅ　Ｆら，　Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｒｕｇｓ　７：４３７－４６０　（１９９６）；　Ｓａｌｔｚ　Ｌ．Ｂ，　Ｃｏｘ　Ｊ．Ｖ，　Ｂｌａｎｋｅ　Ｃ

ら，Ｎｅｗ．Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：９０５－９１４（２０００））。最近、ＦＤＡは進行した結腸直腸癌のための第一番目の処置として、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの３つの組合せ使用を承認した。この組合せ療法で処置される患者の間では、残念なことに、ひどい下痢が用量を制限する毒性の１つとして確認された（Ｓａｌｔｚ Ｌ．Ｂ，Ｃｏｘ Ｊ．Ｖ，Ｂｌａｎｋｅ Ｃら，Ｎｅｗ．Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：９０５－９１４（２０００）；Ｍｕｒａｋａｍｉ Ｋ，Ｓａｋｕｋａｗａ，Ｒ，Ｓａｎｏ，Ｍら，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５：２３０４－２３１０（１９９９）；ｖａｎ ｄｅｒ Ｗｉｌｔ Ｃ．Ｌ，ｖａｎ Ｇｒｏｅｎｉｎｇｅｎ，Ｃ．Ｊ，Ｐｉｎｅｄｏ Ｈ．Ｍら，Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，１２３：５９５－６０１（１９９７）。

【００８０】

ＶＰ－１６（エトポシド）：ＶＰ－１６（また、エトポシドとして知られている）は、小細胞肺癌、睾丸の癌、リンパ腫および白血病に対して重要な臨床的活性（Ｏ’Ｄｗｙｅｒ，Ｐ．ら，Ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ（ＶＰ－１６－２１３），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｓｔａｔｕｓ ｏｆ ａｎ Ａｃｔｉｖｅ Ａｎｔｉ－ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３１２：６９２－７００（１９８５））を示すが、さらにホジキン病、乳頭腫ウイルスおよび広がった組織球性リンパ腫において見られる新生物を含む。

【００８１】

ＤＮＡが切断され、共有結合で酵素と結合されている酵素－ＤＮＡ複合体を安定化させることによって、ＤＮＡトポイソメラーゼＩＩの触媒活性をエトポソイドがブロックすると考えられている。Ｃｈｅｎ，Ｇ．Ｌ．，Ｙａｎｇ，Ｌ．，Ｒｏｗｅ Ｔ．Ｃ．，Ｈａｌｌｉｇａｎ，Ｂ．Ｄ．，Ｔｅｗｅｙ，Ｋ．およびＬｉｕ，Ｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５９：１３５６０（１９８４）；Ｒｏｓｓ，Ｗ．，Ｒｏｗｅ，Ｔ．，Ｇｌｉｓｓｏｎ，Ｂ．，Ｙａｌｏｗｉｃｈ，Ｊ．およびＬｉｕ，Ｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，４４：５８５７（１９８４）；Ｒｏｗｅ，Ｔ．，Ｋｕｐｐｆｅｒ，Ｇ．およびＲｏｓｓ，Ｗ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，３４：２４８３（１９８５）を参照。これらは、すべて引用により本明細書に援用される。

【００８２】

背景としては、トポイソメラーゼがＤＮＡの位相数学的な状態を制御する酵素である。Ｔｙｐｅ ＩＩトポイソメラーゼは、ＤＮＡで一過性の２重鎖破損部を通してＤＮＡ鎖が通過するのに触媒作用を及ぼす。ＤＮＡの結合数の結果として生じる変化によって、これらの酵素が、ＤＮＡ相互転換（例えば、スーパーコイル、スーパーコイルの緩和、カテネーションおよび脱カテネーション、ＤＮＡを結び、解くこと）に介在するのを可能にする。Ｗａｎｇ，Ｊ．Ｃ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，５４：６６５（１９８５）そしてＭａｘｗｅｌｌ，Ａ．，およびＧｅｌｌｅｒｔ，Ｍ．，Ａｄｖ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｈｅｍ．，３８：６９（１９８６）を参照、これらは本明細書に特に引用により援用される。

【００８３】

Ｔｙｐｅ ＩＩ ＤＮＡトポイソメラーゼ酵素は、ＤＮＡ複製や転写および染色体の分離を含む、数多くの重要な細胞プロセスに関与していることが示されてきた。したがって、これらの酵素は、エトポシドやテニポシドを含む多種多様な抗癌剤の作用の重大な標的である。細胞死に至る重要なステップは、上記で注目したＤＮＡトポイソメラーゼＩＩの触媒活性をブロックするこれら薬剤の能力であるだろう。

【００８４】

β－Ｌ－ジオキソランシチジン（ＯｄｄＣ）：β－Ｌ－ジオキソランシチジン［（－）－ＯｄｄＣ］は、制癌活性を持つことが示された非天然のＬ配置を有する最初のヌクレオシド同族体である（Ｇｒｏｖｅら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ（１９９６）５６（１８）：４１８７－４１９１）。この化合物は、ヒト前立腺および肝細胞異種移植腫瘍モデ

ルにおいて、強力な抗腫瘍活性を持つことが示された（Ｇｒｏｖｅら，　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　（１９９５）　５５：３００８－３０１１）。さらに、ＯｄｄＣはインビトロでヒトケラチン合成細胞において、過剰増殖活性に対して効果的であることが示された（Ｓｃｈｗａｒｔｚら，　Ｓｋｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ａｐｐｌ　Ｓｋｉｎ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　（１９９８）　１１（４－５）：　２０７－２１３）。

【００８５】

この化合物は、そこで細胞ＤＮＡに取り込まれる平衡感受性および平衡非感受性の両方のヌクレオシド輸送系によって、素早い細胞へのトランスロケーションを介して作用する。ＤＮＡ取込みは、ヌクレオソーム間のはしご掛けなしに、ＤＮＡを分解して大きな断片へと導く。

【００８６】

生活の質（ＱＯＬ）：癌治療の成功のための標準的評価基準には、限定はされないが、腫瘍塊や腫瘍型の変化、同様に腫瘍の広がりの速度と量が挙げられる（両方とも評価されている腫瘍に対して、局所的か離れている）。化学療法評価の技術分野での当業者は、特定の治療が患者の期待寿命および生活の質を高めるようであるかどうかを決定することができる（通常の処置に応答していない患者に対してさえも）。例えば、消化器の病気の効果的な治療は、いくつかの判定基準によって、判定されるが、これらには限定されない。すなわち、腸炎スコア（例えば、腹部の痛み、下腹痛、下痢のような臨床的症状の合成スコアに基づく）、同様に関連したエンドポイント（例えば、送達される化学療法用量の割合、病院収容の日数、輸血、静脈への流体療法、抗運動性薬剤および食べる能力）である。

【００８７】

治療効果に関して、患者の自覚症状は、必ずしも医師によって行われるテストの結果と一致しない。好適でない試験結果が得られた場合にも、例えば、尿の失禁や排尿の回数が減ったとき、患者は治療が効いて、その結果、生活の質（ＱＯＬ）が改善されたと考える。化学療法の間、患者の生活のネガティブな副作用（例えば、髪の喪失、体重の減少、食欲減退、疲労、下痢、吐き気、嘔吐等）は、執拗に続き、患者にとって、肉体的、精神的に耐えがたいことがあり得る、昼も夜も慢性の苦痛をもたらす。このように、本発明の方法の治療的な有効度は、苦痛からの部分的、または全体的な解放、或いは腫瘍増殖の減少若しくは癌退縮のみならず、伝統的に治療に関連する副作用の減少または除去の結果としての救済であり、全体的な結果は改善された生活の質を指すことを意味する。

【００８８】

基線価値判断は、それによって様々な基準が測定され、ＱＯＬと関連づけらる処置プロトコルの一部として、入力される。さらに、患者は、患者日記上で「まあまあ」と感じるか、または「かなりの」苦痛を経験しているというような出来事を報告することができる。これらの基準を治療の間と治療後に用いて、患者が生活の質がよくなったと感じるかどうかを評価する。

【００８９】

２．　寄生体感染の化学療法

寄生原生動物は、人や動物における多種多様な感染に対して責任があり、そして、寄生原生動物によって引き起こされる多くの病気は、寄主の生命を脅かす。例えば、マラリアは病気を根絶しょうとする大々的、国際的な試みにもかかわらず、人に対するかなりの健康脅威のままである。Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｃｒｕｚｉによって引き起こされるシャガス（ｃｈａｇａｓ）病のようなトリパノソーマ症およびＴ．　ｂｒｕｃｅｉによって引き起こされるアフリカの眠り病は、アフリカや南アメリカで珍しくない。Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ　ｃａｒｉｎｉｉ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉ、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ　ｓｐｐ．によって引き起こされる、免疫力が低下している宿主での日和見性の感染は、ますます先進国で重要になっている。

【００９０】

シャガス病のような原生動物による病気の一部では、満足な治療がない。他では、原生

動物の薬剤耐性株が発達するかもしれない。したがって、新しくて効果的抗原生生物薬を同定する継続的な必要性が、存在する。しかしながら、ほとんどの場合、抗寄生虫薬の発見は、寄生体（寄生虫）の１つのパネルに対する天然物や合成化合物の生物学的スクリーニングを通してのランダムで面倒なプロセスであった。

【００９１】

ワクチン開発での有望な進歩にもかかわらず、化学療法がほとんどの寄生体感染を制御する、単一の最も効果的で、効率的で廉価な手段のままである（ＴｒａｃｙおよびＷｅｂｓｔｅｒ，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｐａｒａｓｉｔｉｃ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎｓ，ｉｎ Ｇｏｏｄｍａｎ ＆ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，第９版，９５５－９８５頁，１９９６）。現在利用できる医薬は、ジストマ類および腸の寄生虫によって引き起こされる感染を治療するのに特に効果的である。しかし、嚢虫症、フィラリア症、リーシュマニア症、旋毛虫症およびトリパノソーマ症のような全身系の感染と戦うこと、マラリアや他の原生動物の寄生体によって、特に現れてくる薬剤耐性に対抗することの両方に、新しいか、よりよい医薬が緊急に必要とされている。原生動物の寄生体は、ぜん虫よりも容易に薬剤耐性を発達させるが、これは宿主でのそれらののより速い増殖と一致している。

【００９２】

抗寄生虫薬（駆虫剤）が患者に安全で効果的であることは、重要である。抗寄生虫薬の治療的効力は、複雑であり、宿主、寄生体および環境要因次第である。このように、最良の薬剤と最適用量の処方計画は、風土病の感染患者の注意深い薬物動態学および薬力学的な研究からより、むしろ試行錯誤によってたびたび決定される。適切な評価のためには、適切な疫学調査が伝染のパターン、および年齢に特異的な流行と病気に対する感染度の関係を明らかにした後でのみ、個体群に基づく化学療法が始められるべきである。最適の結果のためには、化学療法は特定の感染、環境および宿主個体群に適切な他の公衆衛生手段と組合せられなければならない。集団化学療法のための理想的な薬剤は、感染寄生体の全ての発育上の段階に対して、活性の幅広いスペクトルを持つだろう。一日だけ経口摂取される高い治療的な用量で、安全であり、使用条件の下で化学的に安定しており、薬剤耐性のインデューサーとして効果的であり、そして、廉価であるだろう。現在、利用できる抗寄生虫薬でこれらの基準を満たすものはほとんどない。

【００９３】

無性の赤血球マラリア病原虫に対して効果的である化学療法剤としては、クロロキン、キニーネ、キニジン、メフロキンおよびハロファントリン（ｈａｌｏｆａｎｔｒｉｎｅ）が挙げられる。他の医薬、例えばピリメタミン、スルホンアミド類、スルホン類およびテトラサイクリン類は、上記の薬剤より効き目が遅く、効果的でないので、他の化学療法剤と併用して通常使われる。アトバキノン（ａｔｏｖａｑｕｏｎｅ）、クロロキン、ジロキサニド（ｄｉｌｏｘａｎｉｄｅ）、フロエート（ｆｕｒｏａｔｅ）、エフロルニチン（ｅｆｌｏｒｎｉｔｈｉｎｅ）、エメチンやデヒドロエメチン、８－ヒドロキシキノリン類、メラルソプロール（ｍｅｌａｒｓｏｐｒｏｌ）、メトロニダゾール、ニフルチモックス（ｎｉｆｕｒｔｉｍｏｘ）、ペンタミジン、キナクリン、ナトリウムスチボグルコネート（ｓｔｉｂｏｇｌｕｃｏｎａｔｅ）、およびスラミン（ｓｕｒａｍｉｎ）のような薬剤が、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、アメーバ症、ジアルジア鞭毛虫症やトリコモナス症を含む寄生体感染を治療するのに効果的である。最後に、寄生体による感染、例えば蠕虫病は、ベンゾイミダール、ジエチルカルバマジン、イベルメクチン、メトリフォネート（ｍｅｔｒｉｆｏｎａｔｅ）、ニクロサミド、オキサムニキン、ピペラジン、プラジカンテル（ｐｒａｚｉｑｕａｎｔｅｌ）およびピランテルパモエートのような駆虫剤で、通常治療される。寄生体感染の化学療法のための薬の総説については、ＴｒａｃｙおよびＷｅｂｓｔｅｒ，上掲を参照。

【００９４】

３．　微生物による病気の化学療法

１９３６年、Ｃｏｌｅｂｒｏｏｋ，　Ｋｅｎｎｙ，　Ｂｕｔｔｌｅおよび共同研究者によって報告された出産の敗血症および髄膜炎感染でスルファニルアミドを使った良好な臨床の結果は、医業界を抗菌性化学療法の新しい領域に気づかせた。１９４１年には、ペニシリンが大量に生産され、はじめて限られた臨床試験に利用できるようになった。現在、全入院患者の少なくとも３０％は、抗生物質による治療の一つ以上のコースを受け、そして、何百万もの潜在的には致死性の感染が直されてきた。

【００９５】

抗生物質は、他の微生物の増殖を抑制して、結局それらを破壊するかもしれない、様々な種の微生物（バクテリア、真菌、アクチノミセス）によって生産される物質である。しかしながら、一般的な用法は、微生物の生成物でない合成のバクテリア薬剤（例えば、スルホンアミド類やキノロン類）を含むように用語を拡大する。抗生物質は、物理的、化学的、薬理学的な特性、抗菌性スペクトル、および作用機序で異なっている。

【００９６】

化学構造および提案された作用機序に基づく抗菌薬剤の最も一般的な分類は、以下の通りである。すなわち、（１）バクテリアの細胞壁の合成を抑制する薬剤であり、例えば、構造的に類似するペニシリンとセファロスポリン、構造的には非類似のサイクロセリン、バンコマイシンおよびバシトラシン、イミダゾール系抗真菌剤、例えばミコナゾール、ケトコナゾールおよびクロトリマゾール；　（２）微生物の細胞膜に直接作用し、透過性に影響を与え、細胞内化合物の漏れをもたらす薬剤であり、これらには界面活性剤、ポリミキシン、およびコリスチメテート（ｃｏｌｉｓｔｉｍｅｔｈａｔｅ）、細胞壁ステロールに結合するポリエン系抗真菌剤が含まれる；　（３）３０Ｓまたは５０Ｓリボゾームサブユニットの機能に影響を及ぼし、タンパク質合成の可逆阻害を引き起こす薬剤であり、これらの静菌剤には、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシンおよびクリンダマイシンが含まれる；（４）３０Ｓリボゾームサブユニットに結合して、タンパク質合成を変え、結局細胞死に至らしめる薬剤であり、これらには、アミノグリコシド類が含まれる；（５）核酸代謝に影響を与える薬剤、例えばＤＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼを阻害するリファマイシン類（例えば、リファンピン）およびジャイレースを阻害するキノロン類；（６）トリメトプリムやスルホンアミド類を含む、抗代謝剤であり、微生物にとって必須である特定の代謝ステップをブロックする；（７）核酸同族体、例えば、ジドブジン、癌シクロビル、ビダラビンおよびアシクロビルであり、ＤＮＡ合成にとって不可欠であるウイルス酵素を阻害し、ウイルス複製を止める。ＣｈａｍｂｅｒｓおよびＳａｎｄｅ，　Ｓｅｃｔｉｏｎ　ＩＸ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　ｏｆ　Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ：　Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ａｇｅｎｔｓ，　ｉｎ　Ｇｏｏｄｍａｎ　＆　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，　第９版，　１０２９頁，　１９９６年を参照）。

【００９７】

抗生物質が感染を治療するのに効果的であるかどうかは、いくつかの因子に依存する。抗生物質が効果的であるためには、抗生物質の十分な濃度がバクテリアの増殖を抑制するために感染部位で達成されなければならない。しかし、医薬の濃度は、ヒト細胞に有毒であるより以下に留まらなければならない。微生物を抑制するか、殺すのに必要とされる抗生物質の濃度が安全に達成され得る濃度より大きいならば、微生物は抗生物質に抵抗するとみなされる。薬剤がその標的に到達することができないか、不活性化されるか、または標的が変化するので、バクテリアは抗菌剤に抵抗性でありえる。一部のバクテリアは、細胞表面にまたはその中にある酵素を産生して、医薬を不活性化する。他のバクテリアは、医薬の流入を防ぐ不透過性の細胞膜を有する。いくつかのバクテリアは、親水性薬剤がバクテリアの外膜を横切るために使う、ポーリンからなる水溶チャネルを欠き、一方他のバクテリアは、その細胞に医薬が入るのに必要である運搬系が不足する。抗生物質に抵抗性の病原体の出現によって、抗菌性病を治療する新しい医薬と新しい方法について絶えず増大する必要性が生じている。

【００９８】
Ｂ．　抗ウイルス物質療法
１．ウイルス類とウイルス病
ウイルスは、単独で複製することができない微生物である。しかしながら、宿主細胞に感染した際に、ウイルスは、宿主細胞の代謝機構を利用してより多くのウイルス物質を生産する。宿主細胞中でのウイルス感染や複製は、一般に宿主が動物であるか、植物であるかどうかに関係なく、病気となる。ウイルス感染によって引き起こされるヒトの病気には、例えば後天性免疫不全症候群（エイズ）および肝炎が含まれる。この分野の一般的な議論は、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，第２版（Ｂ．Ｎ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｄ．Ｍ．Ｋｎｉｐｅ，Ｒ．Ｍ．Ｃｈａｎｏｃｋ，Ｍ．Ｓ．Ｈｉｒｓｈ，Ｊ．Ｌ．Ｍｅｌｎｉｃｋ，Ｔ．Ｐ．ＭｏｎａｔｈおよびＢ．Ｒｏｉｚｍａｎ編，Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｌｔｄ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．１９９１）に提供されている。２、３のウイルスおよびそれらが引き起こす病気の実例を以下で議論する。
【００９９】
レトロウイルス：レトロウイルスは、主に脊椎動物に感染するウイルスの大きなファミリーからなる。いくつかの腫瘍の誘発を含んでいる、数多くの病気は、レトロウイルス感染と関連する（Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，上掲，６４５－７０８頁を参照）。レトロウイルスは、ＤＮＡ中間体を通して複製されるＲＮＡゲノムを含む。レトロウイルスの生活環の初期に、そのＲＮＡゲノムは、ウイルスにコードされた逆転写酵素（ＲＴ）によって、ＤＮＡにコピーされる。この酵素は、ＲＮＡとＤＮＡテンプレートの両方を使うことができ、それによって感染させるＲＮＡゲノムからＤＮＡの第１鎖（ネガティブストランド）を生成して、その第１ＤＮＡ鎖をテンプレートに使ってＤＮＡの相補的な第２鎖（ポジティブストランド）を生産する。これらのＤＮＡ鎖を合成するために、ＲＴはデオキシヌクレオシド三リン酸（ｄＮＴＰ）と呼ばれる細胞の基質を利用している。
【０１００】
ヒトレトロウイルスは、白血病ウイルス（ＨＴＬＶ型ウイルス類）と免疫不全ウイルス（ＨＩＶ型ウイルス類）に分類することができる。ＨＴＬＶ感染は、白血病の１つの形に至らしめる。ＨＩＶ感染は、後天性免疫不全症候群（エイズ）を引き起こす。２つの関連したヒト免疫不全ウイルス、ＨＩＶ－１とＨＩＶ－２がある。ＨＩＶ－１は、ＨＩＶ－２より毒性である。ＨＴＬＶとＨＩＶは共に、末梢血液リンパ球（ＰＢＬ）に感染する。
【０１０１】
他の動物レトロウイルスには、ネコ白血病ウイルス（ＦｅＬＶ）とレンチウイルスが含まれる。有毒なＦｅＬＶ感染は、一般に猫において致命的な無形成性貧血をもたらす。レンチウイルスは、様々な神経性および免疫性の病気（例えば、ヒツジでのヴスナウイルス病やウマでの伝染性貧血）を引き起こす。
【０１０２】
ヒト、動物および植物に感染する他のいくつかのウイルスも、複製のために逆転写酵素に依存する。これらには、ヒトでのＨＴＬＶ－１を含む、いくつかの種で存在すると知られている白血病ウイルスのようなレトロウイルス、同様にカリフラワーモザイクウイルス（植物ウイルス）のような逆転写酵素依存性ＤＮＡウイルスが含まれる。
【０１０３】
ウイルス性肝炎：肝炎は、ヒト肝臓の病気である。それは、肝臓の炎症として現れ、ウイルス感染および時々毒物から通常引き起こされる。肝炎は、肝硬変、肝臓癌そして究極的には、死へと進行するかもしれない。Ａ型、Ｂ型、Ｃ型、Ｄ型、Ｅ型およびＧ型肝炎ウイルスのようないくつかのウイルスが、さまざまなタイプのウイルス性肝炎を引き起こすと知られている。それらの中で、ＨＢＶとＨＣＶは、最も重大なものである。
【０１０４】
Ｂ型肝炎は、ＤＮＡウイルスによって引き起こされる。それは、５０～１６０日の長い

イ潜伏期間を持つ。それは、一般に感染された血液または血液誘導体の注射、或いは感染された注射針、ランセットまたは他の機器の使用によって伝染する。Ｂ型肝炎ウイルス感染は、幅広いスペクトルの肝臓損傷に至らしめる。さらに、慢性Ｂ型肝炎への感染は、死の主な原因である肝細胞癌へと続く発病に結びつけられてきた。

【０１０５】

Ｃ型肝炎は、ＲＮＡウイルスによって引き起こされる。約７５％の無症状感染を伴う６～８週の潜伏期間、そして慢性的に持続する感染の結果となる。高い確率で、肝硬変や肝細胞癌へとつながる慢性肝臓病を発病する。Ｃ型肝炎は、治療するのが難しく、全世界で５億人がそれに感染していると見積もられている（ＨＩＶ感染者の約１５倍）。

【０１０６】

ヘルペスウイルス：ヒトから単離されるヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス１（「ＨＳＶ－１」）、単純ヘルペスウイルス２（「ＨＳＶ－２」）、ヒトサイトメガロウイルス（「ＨＣＭＶ」）、水痘帯状ほうしんウイルス（「ＶＺＶ」）、ＥＢウイルス（「ＥＢＶ」）、ヒトヘルペスウイルス６（「ＨＨＶ６」）、単純ヘルペスウイルス７（「ＨＳＶ－７」）、単純ヘルペスウイルス８（「ＨＳＶ－８」）を含むが、これらには限定されない。ウマ、ウシ、ブタ（仮性狂犬病ウイルス（「ＰＳＶ」）および豚サイトメガロウイルス）、ニワトリ（感染性喉頭気管炎）、チンパンジー、鳥（Ｍａｒｃｋ病気ヘルペスウイルス１と２）、七面鳥および魚からもヘルペスウイルス類は分離された（”Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ：　Ａ　Ｂｒｉｅｆ　Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ”，　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，　第２版，　Ｂ．　Ｎ．　Ｆｉｅｌｄｓ編，　６４章，　１７８７　（１９９０）を参照）。

【０１０７】

単純ヘルペスウイルス（「ＨＳＶ」）感染は、一般に皮膚または粘膜上、わずかに盛り上がった炎症性のベース上に、透明な液体で満たされた小胞の単一または複数のクラスターの出現によって特徴づけられる再発性ウイルス感染である。

【０１０８】

単純ヘルペスウイルスは、比較的大きいサイズのウイルスである。ＨＳＶ－２は、一般に口唇ヘルペスを引き起こす。必ずしもとは限らないが、ＨＳＶ－２を普通、性器の患部から回収可能である。通常、ＨＳＶ－２は性行為により伝染する。

【０１０９】

水痘帯状ウイルス（ヒトヘルペスウイルス３）によって引き起こされる病気としては、水痘（チキンポックス）や帯状疱疹（帯状ヘルペス）が挙げられる。サイトメガロウイルス（ヒトヘルペスウイルス５）は、幼児における巨細胞性封入体症の原因となる。ＥＢウイルス（ヒトヘルペスウイルス４）は、伝染性単核症の原因体であり、バーキットリンパ腫および上咽頭癌と関係があるとされてきた。人間に問題を提起するかもしれない動物ヘルペスウイルスには、Ｂウイルス（旧世界猿のヘルペスウイルス）およびマーモセットヘルペスウイルス（新世界猿のヘルペスウイルス）が含まれる。

【０１１０】

２．抗ウイルス剤

抗ウイルス剤としては、陰部ヘルペスを治療する薬（例えば、アシクロビル（ＡＣＶ））からエイズを治療する薬（例えば、ジドブジン（ＡＺＴ）やジデオキシイノシン（ＤＤＩ））が挙げられる。いくつかの抗ウイルス剤の実例を以下で議論する。

【０１１１】

長年にわたって、抗レトロウイルス薬は、エイズの治療のために開発されてきた。例えば、抗レトロウイルス薬としては、アバカビル（Ａｂａｃａｖｉｒ（ＡＢＣ））、アデフォビル（Ａｄｅｆｏｖｉｒ（ＡＤＶ））、アムプレナビル（Ａｍｐｒｅｎａｖｉｒ（ＡＰＶ））、ジドブジン（Ｚｉｄｏｖｕｄｉｎｅ（ＡＺＴ））、ジダシノン（Ｄｉｄａｎｏｓｉｎｅ（ｄｄＩ））、ザルシタビン（Ｚａｌｃｉｔａｂｉｎｅ（ｄｄＣ））、スタブジン（Ｓｔａｖｕｄｉｎｅ（ｄ４Ｔ））、エファヴィレンズ（Ｅｆａｖｉｒｅｎｚ（ＥＦＶ））、ラミブジン（Ｌａｍｉｖｕｄｉｎｅ（３ＴＣ））、サクイビル（Ｓａｑｕｉｎａｖｉ

ｒ（ＳＱＶ））、インジナビル（Ｉｎｄｉｎａｖｉｒ（ＩＤＶ））、リトナビル（Ｒｉｔｏｎａｖｉｒ（ＲＴＶ））、デラビルジン（Ｄｅｌａｖｉｒｄｉｎｅ（ＤＬＶ））、ネルフィナビル（Ｎｅｌｆｉｎａｖｉｒ（ＮＦＶ））、ネビラピィン（Ｎｅｖｉｒａｐｉｎｅ（ＮＶＰ））が挙げられる。しかしながら、抗ウイルス薬でエイズを治療する試みは、望ましい程度の成功ではなかった。抗ウイルス薬の一部の高い効能にもかかわらず、初期のインビトロ／インビボ試験は、これらの薬に抵抗するＨＩＶ－１の変種の素早い出現によって特徴づけられた。その上に、抗ウイルス薬の使用に伴う毒性の潜在性がある。エイズを治療する効果的で安全な手段の必要がある。

【０１１２】

おそらく、表面的なヘルペス性角膜炎での局所用イドクリジン（ｉｄｏｘｕｒｉｄｉｎｅ（ＩＤＵ））を例外として、いかなる局部用または全身用化学療法剤も、単純ヘルペスウイルスを治療するために効果的であることは証明されなかった。皮膚ヘルペスでのこの化合物についての報告は、矛盾している。ＨＳＶを治療するために使用されてきた他の薬には、トリフルオロチミジン、ビダラビン（アデニンアラビノシド（ａｒａ－Ａ））、アシクロビルが含まれ、そして、ウイルスＤＮＡ合成の他の阻害剤は、ヘルペス性角膜炎で効果的かもしれない。これらの薬は、単純ヘルペスウイルス増幅を阻害して、臨床発現を抑制するかもしれない。しかしながら、単純ヘルペスウイルスは、感覚神経節で隠れたままでいる、そして再発率は、薬で処置され個人と非処置の個人で同程度である。さらに、薬剤耐性のヘルペスウイルス株がいくつか出てきた。したがって、単純ヘルペス単体ウイルスと関連する病気を治療するより効果的手段を開発する必要がある。

【０１１３】

Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染に対する現在の予防措置は、安全かつ効果的であるＢ型肝炎予防接種である。しかしながら、予防接種はすでに感染した者（すなわち保菌者と患者）を治療することに効果的でない。多くの薬が慢性Ｂ型肝炎を治療するのに使用されてきたが、インターフェロン以外は、いずれも効果的でないことが証明された。

【０１１４】

Ｃ型肝炎に対して、現在利用できる効果的な免疫化がなく、そして、Ｃ型肝炎は、衛生状態の改善および伝染のルートを中断することのような他の予防措置によってのみ対照されることができるだけである。現在、慢性Ｃ型肝炎のための唯一の認められている治療は、少なくとも６ケ月の処置を必要とするインターフェロンであり、そして／または感染した細胞でのウイルス複製を抑制することができて、そのうえ一部の人々において肝臓機能を改善することができるリバビリン（ｒｉｂａｖｉｒｉｎ）である。しかし、リバビリンの有無にかかわらないインターフェロンによる治療は、約２５％の応答率で限られた長期的な効能を有する。

【０１１５】

Ｃ．　ＰＨＹ９０６

序論：ＰＨＹ９０６は、各々が４つの薬草グループの１つから選ばれる、４種類の薬草から成る伝統的な中国の植物製剤である。その４つの薬草群は、オウダンとして知られているＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｌｉｃｏｒｉｃｅ、Ｐｅｏｎｙ　ＡｌｂａおよびＺｉｚｉｐｈｉ果実（表３）として一般に知られている。このように、本発明の望ましい薬草組成物を製造するために、１つの植物種が表３に提供される４つの植物群の各１つから選ばれる。リストされた植物種の特定の組合せが好ましいＰＨＹ９０６製剤の実例として提供されているが、本発明の組成物および方法は、植物種が表３の４つの群の各１つから選ばれる、４つの植物種の全ての組合せを包含する。本発明は、本明細書に記載されているＰＨＹ９０６のものとされる生物学的活性または望ましい作用のうちの少なくとも１つを持つ、このような薬草のいかなる組合せをも包含する。

【０１１６】

【表３】

PHY906を作るのに用いることができる４つの属の特定種の実例

ＴＣＭ薬草群の英語慣用名			
オウゴン Scutellaria	カンゾウ Licorice	シャクヤク Peony Alba	ナツメヤシ果実 Ziziphi Fruit
Anemone rivularis Buch.-Ham. ex DC. コショウソウ（虎掌草）	Abrus mollis Hance モウソウシシ（毛相思子）	Paeonia delavayi Franch. var. lutea (Delavay ex Franch.) Finet et Gagnep. コウボタン（黄牡丹）	Ziziphus jujuba Mill. サネブトナツメ
Thalictrum omelense W.T. Wang et S.H. Wang トウスイレン（倒水練）	Glycyrrhiza aspera Pall. 	Paeonia lactiflora Pall. シャクヤク（芍薬）	Ziziphus jujuba Mill. var. inermis サネブトナツメ
Mahonia bealei(Fort.)Carr.	**Glycyrrhiza eurycarpa P.C.Li**	**Paeonia mairei Levi.**	
Nandina domestica Thunb. ナンテンチク（南天竹）	**Glycyrrhiza glabra L.** ナンキンカンゾウ	**Paeonia obovata Maxim. var. willmottiae (Stapi) Stern** ベニバナヤマシャクヤク	
Scutellaria amoena C.H. Wright テンオウゴン（滇黄芩）	**Glycyrrhiza inflata Bat.** チョウカカンゾウ（張香甘草）	Daphne papyracea Wall. ex Steud. 	

【表３－２】

Scutellaria	Licorice	Peony Alba	Ziziphi Fruit
Scutellaria amoena C.H. Wright var. cinerea Hand.-Mazz.	Glycyrrhiza squamulosa Franch.	Cynanchum otophyllum Schneid. セイヨウジン（青羊参）	
Scutellaria baicalensis Georgi コガネバナ	Glycyrrhiza uralensis Fisch. ウラルカンゾウ	Codonopsis lanceolara Sieb. et Zucc. Trautv. シヨウジン（四葉参）	
Scutellaria baicalensis Georgi var. albiflora K. Onuma	Phlomis betonicoides Diels		
Scutellaria chungtienensis C.Y. Wu			
Scutellaria hypericifolia Levl			
Scutellaria likiangensia Diels レイコウオウゴン(麗江黄芩)			
Scutellaria obtusifolia Hemsl. var. trinervata (Vant.) C.Y. Wu et H.W. Li			

【表３－３】

Scutellaria	Licorice	Peony Alba	Ziziphi Fruit
Scutellaria regeliana Nakai キョウヨウオウゴン（狭葉黄芩）			
Scutellaria regeliana Nakai var. ikonnikovii (Juz.) C.Y. Wu et H.W. Li			
Scutellaria rehderiana Diels カンシュクオウゴン（甘粛黄芩）			
Scutellaria tenax W.W. Smith var. patentipilosa (Hand.-Marz.) C.Y. Wu			
Scutellaria viscidula Bunge ネンモウオウゴン（粘毛黄芩）			

【０１１７】
この薬草処方は、心膨張、腹部の痙攣、熱、嘔吐、吐き気、渇きおよび粘膜様便などの様々な疾患を治療するためにアジア長く使われてきた（Ｈａｎｉ　ＯｋａおよびＴａｋｉ　Ｎｏ，　１９９８）。
【０１１８】
ＰＨＹ９０６の好ましい製剤は、表４に提供されている。
【０１１９】

【表４】

TCM処方PHY906の薬草成分

科学的な名称	百分率	慣用名	伝統的な用途
Scutellaria baicalensis	33.3	Scute Baical Skullcap オウゴン根	毛管透過性を減らす;炎症を減らす：腸炎と赤痢を処置する;黄疸を治療するために、胆汁の分泌を増やす;咳をすることを処置するために筋肉痙攣を緩和する;寄生体を排出するのために用いる
Glycyrrhiza uralensis	22.2	カンゾウ根	肺を湿らせ、咳を止める;痙攣を和らげて、苦痛を止める;薬草の作用を加減する：火を減じ、毒素を放つために用いる
Ziziphus Jujuba	22.2	ナツメヤシ	利尿および強化作用を有する
Paenonia lactiflora	22.2	白いシャクヤク根	苦痛を抑え、和らげる；靭帯を落ち着かせて、血液を浄化するために用いる

【０１２０】
ＰＨＹ９０６の代わりの処方は、薬草Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａを以下の相対配合比、すなわち４／１４：３／１４：４／１４：３／１４でそれぞれ有する。
【０１２１】
ＰＨＹ９０６薬草の特定の割合が実施例として提供されているが、本発明の組成物および方法は、本明細書に記載される、望ましい生物学的活性を持つ４つの薬草成分のいかなる割合をも包含する。
【０１２２】
現在、ＰＨＹ９０６のゼラチンカプセル剤と細粒ポーチの両方は、カリフォルニア州アーバインにあるＳｕｎ Ｔｅｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社（台湾にあるＳｕｎ Ｔｅｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ社の姉妹会社）によって表４に提供された処方を用いて、製造されている。ＰＨＹ９０６のこの製剤は、１９８３年以後栄養補助食品として、Ｂｒｉｏｎ Ｈｅｒｂｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（１２０２０Ｂ Ｃｅｎｔｒａｌｉａ Ｒｏａｄ, Ｈａｗａｉａｎ Ｇａｒｄｅｎ, ＣＡ, ９０７１６）によって販売されてきた。
【０１２３】
製造：ＰＨＹ９０６を製造するために用いることができるプロセスの短い解説を提供する。最初に、薬草原料の成分の適当な割合を、ジャケットをかぶせた反応器に置き、混合しながら温度を上げた一定温度において水で抽出する。その割合は、マスター処方記録から複写された製造指示書に記載されている。固体成分は、１２０メッシュスクリーンで、液体から分離する。濾液を集めて、減圧下で水を蒸発させることによって濃縮した。濃縮した液体を上げた温度でスプレー乾燥して、乾燥粉末を得るが、これを続いて処理して、顆粒状粉末を生産する。このバルク物質を望ましい投与剤形に製剤化する。
【０１２４】

プロセス対照を利用して、生成物の均質性と完全性を確保する。そのようなプロセス対照は、限定はされないが、次のものを含む。すなわち、プロセスされた液体の容積をチェックすること、原料の同一性を証明するために化学物質フィンガープリント法を確立するＨＰＬＣ測定、そして中間体と最終生産物の検査および試験である。行われた分析の各々について、および製造と製造の対照の各ステップについて、許容される品質基準（ＡＱＬ）を確立する。

【０１２５】

製造プロセスで使用される成分の全てに対して、製造指示記録で特定のロット数を割当てる。バッチがリリースされる前に、品質管理記録をチェックする。

【０１２６】

精製したマーカー物質を薬草物質と同様に原料の確認および品質管理のために使用する。表５には、ＰＨＹ９０６薬草物質の調製物で使われる各原料のマーカー物質が一覧表にされている。

【０１２７】

【表５】

PHY906薬草成分のためのマーカー物質

薬草	薬草生育源（場所）	マーカー物質
Scutellaria baicalensis Georgi.	中国、陝西省	バイカリン
Glycyyhiza uralensis Fisch.	中国、内蒙古	グリチルリチン
Ziziphus jujuba Mill.	中国、河北／山東省	ケリドン酸
Paeonia lactiflora Pall	中国、安徽省	ペオニフロリン

【０１２８】

Ｄ．　薬学的組成物

本発明の組成物は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、または口腔の経路で投与できる。それらの代わりにまたは平行して、投与が経口経路であってもよい。投与される用量は、受容個体の年齢、健康および体重、もしあるならば並行処置の種類、頻度さらには、所望の効果の性質に依存するであろう。

【０１２９】

本発明に係る全身投与用の薬学的製剤は、腸内、非経口または局所投与用に製剤化される。実際、３つ全てのタイプの製剤を同時に使用して、活性成分の全身的な投与を達成することもできる。

【０１３０】

本発明によれば、さらに様々な種類の癌を治療し、および／または造血活性を調節する（例えば、結核（Ｔ．Ｂ．）、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ）、単球および樹状細胞の免疫調節）１つまたはそれ以上の薬剤を含む組成物が提供される。

【０１３１】

個々の必要性は変化するが、各成分の効果的な量の最適範囲の決定は、当該技術の範囲内である。

【０１３２】

薬理学的に活性な薬剤に加えて、本発明の組成物は、佐薬（添加剤）および助剤からな

る適当な薬学的に許容される担体を含んでよく、それらは活性化合物を調剤中にプロセスし易くし、そして作用部位に送達するために薬学的に用いることができる。

【０１３３】

ＰＨＹ９０６は、医薬調製物の形態で用いることができ、例えば、ＰＨＹ９０６を活性成分として、外用、腸内用または非経口用に適する有機若しくは無機担体と混合して含む、固体、半固体または液体形である。例えば、その活性成分を錠剤、ペレット剤、カプセル剤、座薬、溶液、乳剤、懸濁剤、および使用に適したその他の形態のための通常の非毒性で薬学的に許容される担体と調合する。本発明の製剤には、タルク、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉糊、三ケイ酸マグネシウム、コーンスターチ、ケラチン、コロイドシリカ、ジャガイモ澱粉、尿素、および調製物を固体、半固体または液体状態に製造する際に使用するのに適したその他の担体を含む製剤が包含される。さらに加えて、補助的な安定化剤、増粘剤、着色剤および香料を使用してもよい。

【０１３４】

錠剤またはカプセル剤のような固形組成物を調製するためには、ＰＨＹ９０６を薬学的な担体（例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガムのような従来の錠剤化の成分）および他の薬学的な希釈剤（例えば、水）と混合して、ＰＨＹ９０６またはその非毒性で薬学的に許容される塩の実質的に均質な混合物を含んでいる固形の前製剤（ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）を作り上げる。前製剤を実質的に均質であると言及するとき、その組成物が錠剤、丸剤またはカプセル剤のような等しく効果的な単位用量形に、容易に再分割できるように、活性成分が組成物中に均一に分散されていることを意味する。この固形前製剤組成物は、それから本発明の組成物の有効量を含む、上記のタイプの単位用量形（好ましくは、カプセル剤）に再分割される。

【０１３５】

ＰＨＹ９０６を含む錠剤または丸剤は、被覆することができるか、さもなければ配合されて持続作用の利点を与える用量形（投与剤形）を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量および外側の用量成分（後者は、前者の上にある外皮の形状である）からなることができる。その２つの成分は、腸溶性層によって分離することができ、それは胃での崩壊に抵抗するのを助け、内部成分が十二指腸にそのままで通過するか、または放出を遅らせることを可能にする。様々な原料が、そのような腸溶性層またはコーティングのために使用することができ、そのような原料は、数多くの重合体の酸および重合体の酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような材料との混合物を含む。

【０１３６】

ＰＨＹ９０６が経口投与または注射による投与のために取り入れられる液体形態には、水溶液、適当に風味をつけたシロップ剤、水溶または油懸濁剤および綿実油、胡麻油、椰子油または落花生油のような食用油、同様にエリキシル剤や類似した薬学的ビヒクルで風味をつけた乳剤が含まれる。水溶性懸濁剤のための適当な分散剤または懸濁化剤としては、合成の天然ガム（例えばトラガカントゴム）、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが挙げられる。

【０１３７】

経口投与用の液体調製物は、例えば溶液、シロップ剤または懸濁剤の形態を取ってもよい。あるいは、使用前に水または他の適当なビヒクルで再構成するための乾燥生成物として提示されるかもしれない。そのような液体調製物は、以下の薬学的に許容される添加剤と共に、従来の手段で調製できる。例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、甘扁桃油、油性のエステルまたはエチルアルコール）、保存剤（例えば、メチル若しくはプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステルまたはソル

ビン酸）、および人工または天然の色素や甘味料である。

【０１３８】

口腔投与のために、本発明の組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤または薬用ドロップの形態を取ってもよい。

【０１３９】

ＰＨＹ９０６はまた、注射による非経口投与のために製剤されるが、それは従来のカテーテル手法または浸剤を使うことを含む。注射用の製剤は、単位用量剤形、例えば、付加された保存剤とのアンプルまたは多用量容器に提示されるかもしれない。その組成物は、油性または水性ビヒクル中での懸濁剤、溶液、または乳剤のような形態を取ることができ、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤のような製剤化剤を含んでよい。その代わりに、活性成分が使用前に適当なビヒクル（例えば、パイロジェンを含まない水）で、再構成するために粉末形であってもよい。

【０１４０】

非経口投与用の適当な製剤は、水溶性の形（例えば、水溶性塩）で、活性化合物の水溶液を含む。それに加えて、適切な油性の注射用懸濁剤として活性化合物の懸濁剤を投与してもよい。適当な親油性溶剤またはビヒクルとしては、脂肪油例えば、胡麻油または合成の脂肪酸エステル（オレイン酸エチルまたはトリグリセリド等）が挙げられる。水性の注射懸濁剤は、懸濁剤の粘性を増す物質を含んでもよく、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび／またはデキストランを含む。選択肢として、その懸濁剤は安定化剤をも含んでもよい。また、リポソームを用いて、細胞への送達のために薬剤をカプセル化できる。

【０１４１】

本発明の方法を実施するに際して、ＰＨＹ９０６を単独で、または他の治療薬剤または診断剤と併用して、使用してもよい。特定の好ましい実施の形態において、本発明の化合物は、一般に認められた医学の慣行に従って、癌化学療法のために典型的に処方される他の化合物と共に共投与される。本発明の化合物は、インビボで、通常哺乳動物（例えば、ヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラットおよびマウス）に、或いはインビトロで利用できる。

【０１４２】

投与可能な組成物を調製する実際の方法と患者への投与のために必要な調整は、知られているか、当業者にとって明らかであり、例えば、本明細書に引用により援用されている Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１７版，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．（１９８５）に、より詳しく解説されている。

【０１４３】

「治療指数」は、治療の効果と都合の悪い効果を比較するとき、薬の選択性の定性的な陳述を示すために使われる。例えば、都合の悪い効果がＴ（毒性）そして、治療の効果がＥと指定するならば、治療指数はＴＤ５０／ＥＤ５０として、または応答の他の任意のレベルにおける類似した比率として定義される。

【０１４４】

Ｅ．　ＰＨＹ９０６を使用する方法

本発明は、様々な病気、症状または疾患を処置するための治療剤と併用して、ＰＨＹ９０６を使用する方法を提供する。

【０１４５】

具体的に、本発明は、病気、症状または疾患を処置するための化学療法剤と組み合わせて、ＰＨＹ９０６を使用する方法を提供する。好ましくは、本発明は、患者にＰＨＹ９０６と併用して１つまたはそれ以上の癌化学療法剤を投与することを含む癌を治療する方法を提供する。より好ましくは、本発明は、ＰＨＹ９０６と組み合わせて、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶを投与することを含む、結腸直腸癌を治療する方法を提供する。

【０１４６】

本発明は、病気、症状または疾患を治療するため抗ウイルス剤と併用して、ＰＨＹ９０６を使用する方法を企図する。好ましくは、本発明は、患者にＰＨＹ９０６と併用して１つまたはそれ以上の抗ウイルス剤を投与することを含むウイルス感染と関連する病気を治療する方法を提供する。より好ましくは、本発明は、ＰＨＹ９０６と組み合わせて、１つまたはそれ以上の抗レトロウイルス薬を投与することを含むエイズを治療する方法を提供する。さらにより好ましくは、前記抗レトロウイルス薬が、ＡＺＴ、Ｄ４Ｔ、ＤＤＣ、３ＴＣおよびＤＤＩからなる基より選ばれる。最も好ましくは、３つの抗ウイルス薬とＰＨＹ９０６からなる組合せを患者に投与する。３つの抗ウイルス薬の好ましい組合せとしては、１）Ｄ４Ｔ、３ＴＣおよびプロテアーゼ阻害剤；２）ＡＺＴ、３ＴＣおよびプロテアーゼ阻害剤；３）ＡＺＴ、ＤＤＩおよびプロテアーゼ阻害剤が挙げられるが、これらには限定されない。ＨＩＶを治療するための好ましいプロテアーゼ阻害剤には、ネルヒナビル（ｎｅｌｆｉｎａｖｉｒ）、インジナビル（ｉｎｄｉｎａｖｉｒ）、サクイナビル（ｓａｑｕｉｎａｖｉｒ）およびリトナビル（ｒｉｔｏｎａｖｉｒ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１４７】

本発明の１つの側面では、ＰＨＹ９０６を細胞系（例えば、癌または癌細胞系およびＨＩＶ細胞系）に投与して、異なる細胞系に対するＰＨＹ９０６の毒性を評価する。好ましくは、その癌または癌細胞系には、ＫＢ、ＨｅｐＧ２、Ｔ細胞リンパ腫（ＣＥＭ）、Ｃｏｌｏｎ３８およびＨＣＴ１１６が含まれるが、これらには限定されない。前記ＨＩＶ細胞系には、Ｈ９細胞およびＭＴ－２細胞が含まれるが、これらには限定されない。

【０１４８】

本発明の別の側面では、１つまたはそれ以上の化学療法剤または抗ウイルス剤と併用してＰＨＹ９０６を動物に投与して、ＰＨＹ９０６がその薬剤の治療指数および化学療法または抗ウイルス療法を受けている動物の生活の質を増加することに効果的かどうか決定する。好ましくは、その動物は哺乳動物である。より好ましくは、その哺乳動物はヒトである。

【０１４９】

前記動物は、特定の癌またはウイルス病の動物モデルであり得る。また、その動物は、不十分な免疫系を持つことができる。そのような動物モデルは、当該技術において周知である。天然の免疫不全マウスが、後天性免疫不全症候群すなわちエイズを含む免疫系、癌および伝染病を研究するために使われてきた。例えば、ヌード（ＮＵ）マウスは、胸腺欠損であるので、Ｔ細胞分化と熟成は起こり得ない。ヌードマウスは、異種移植、特にヒト腫瘍と抗癌剤の試験のためのホストとして長年の間、使われてきた。重度の免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）マウスは、不完全にＴＣＲ（Ｔ細胞レセプター）とイムノグロブリン遺伝子を再配置するように見えて、ひどい免疫不全を示す。Ｘ連鎖免疫不全（Ｘｉｄ）マウスが、Ｂ細胞の生産に欠陥を持つのに対して、ベージュ（ＢＧ）マウスは機能的なナチュラルキラー細胞に欠陥を有する。それに加えて、様々な種の間で交雑されて、より包括的な免疫不全表現型（例えば、ＢＧ／ＮＵとＢＧ／ＮＵ／ＸＩＤ）を有する系が作製されてきた。

【０１５０】

それら自身の免疫系をほとんど、または全然所有しないか、或いは抑制された免疫系、弱められた免疫系若しくは修正された免疫系のいずれかを有するか、または免疫系を全然有しないために薬剤または放射線で処置されてきたか、または伝統的な遺伝的発育若しくは遺伝子工学を通して作製された他の実験動物（例えば、ＳＣＩＤウマおよび他のＳＣＩＤ動物、さらにその動物の免疫系が破壊されたか、または不活性化された後に、エイズが停止された、潜在的にエイズ感染した動物）は、本発明において使用する実験室動物候補とみなすことができるかもしれない（Ｐｅｒｒｙｍａｎ Ｌ．Ｅ．，ＭｃＧｕｉｒｅ，Ｔ．Ｃ．，Ｔｏｒｂｅｃｋ，Ｒ．Ｌ．およびＭａｇｎｕｓｏｎ，Ｎ．Ｓ．，Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈ．，２３（１）：１－９，１９８２）。

【０１５１】
胎盤移行であるか、または周生期の抗レトロウイルス療法を研究するためのマウスモデルは、知られている（Ｓｈａｒｐｅら．（１９８７）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３６：１６７１－１６７４；Ｓｈａｒｐｅら．（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ）８５：９７９２－９７９６；Ｓｈａｒｐｅら．（１９８９）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６３：１０４９－１０５３）。それに加えて、サルサイトメガロウイルス、ベネズエラおよび西洋の馬脳炎ウイルスおよび耳下腺炎ウイルスによる非レトロウイルス性の胎児感染の過程を研究するために、アカゲザルを利用する哺乳動物モデルが確立されてきた（Ｌｏｎｄｏｎら．（１９８６）Ｔｅｒａｔｏｌｏｇｙ ３３：３２３－３３１；Ｌｏｎｄｏｎら．（１９７７）Ｔｅｒａｔｏｌｏｇｙ １６：２８５－２９６；Ｌｏｎｄｏｎら．（１９８２）Ｔｅｒａｔｏｌｏｇｙ ２５：７１－７９；Ｌｏｎｄｏｎら．（１９７９）Ｊ．Ｉｎｆ．Ｄｉｓｅａｓｅｓ １３９：３２４－３２８）。サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）によるアカゲザル（Ｍａｃａｃａ ｍｕｌａｔｔａ）の感染は、ヒトでのＨＩＶ－１感染によく似ている。ＨＩＶ－１とＳＩＶは両方ともに、類似した分子構造を有するレンチウイルスである（Ｃｈａｋｒａｂａｒｔｉら．（１９８７）Ｎａｔｕｒｅ ３２８：５４３－５４７）、そして、ともに日和見性感染と同様に中枢神経系損害の結果に終わる免疫不全症を引き起こす（Ｌｅｔｖｉｎら．（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：７１－７３）。

【０１５２】
エイズと骨髄細胞分化を研究するために作製された動物モデルが報告されたが、そこでは、ＳＣＩＤマウスにヒト胎児の肝臓、胸腺およびリンパ節を共移植すると、ヒトリンパ球が、一時的に増殖して、ＳＣＩＤ／ヌードマウスを形成している（ＭｃＣｕｎｅ ｅｔら．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４１：１６３２－１６８６）。これらのマウス中のヒト免疫組織は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染に感受性がある（Ｎａｍｉｋａｗａら．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：１６８４－１６８６）、そして、そのモデルがエイズウイルスの複製を遅らせる、ＡＺＴの有効性を試験するために最近使われた。

【０１５３】
米国特許６，１８４，４３６号は、エイズの小動物モデルとして役に立つトランスジェニックマウスを開示している。そのマウスは、マウスＣＤ４遺伝子のエンハンサーが側面に並んでいるヒトＣＤ４プロモーターと作動可能に連結されたＨＩＶ－１をコードするＤＮＡ配列を含んでいるトランスジーンを含む。マウスは、重度のエイズ病を発症して、早死に至る。

【０１５４】
好ましい実施の形態において、ＰＨＹ９０６と併用して１つまたはそれ以上の化学療法剤または抗ウイルス剤で処置された動物が、１つまたはそれ以上の化学療法剤または抗ウイルス剤のみを投与された対照動物と比較して、体重の減少および生残率について評価される。抗腫瘍活性または抗ウイルス活性に対するＰＨＹ９０６の効果も、またＰＨＹ９０６の効力を決定するために評価することができる。

【０１５５】
具体的には、ＰＨＹ９０６は抗ウイルス療法（例えば、エイズ）のモジュレーターとして評価することができる。上記のエイズ動物モデルのいずれでも、使用できる。最初のステップは、動物の体重の減少を検討することによって、健康な動物に投与するのに抗ウイルス剤または抗ウイルス剤の組合せの最大許容される用量を決定することを含む。第二のステップは、エイズと診断された動物にＰＨＹ９０６と併用して抗ウイルス剤または薬剤類を投与することを含む。動物の体重を、調べ、処置の過程間にＰＨＹ９０６を受けなかった対照動物と比較する。また、赤血球カウントまたは血小板カウントを測定することによって、ＰＨＹ９０６と抗ウイルス剤または薬剤類の組合わせの血液学的な毒性を評価する。エイズ動物を治療する際にＰＨＹ９０６と抗ウイルス剤または薬剤類との組合わせの

有効性を決定するために動物の白血球カウントを評価する。各アッセイの結果を、ＰＨＹ９０６を与えられない対照動物のもの比較する。

【０１５６】

前述の一般的な議論を考慮して、以下で提示される特定の実施例は、例示のみであり、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。他の一般的および特定の構成は、当業者にとって明らかである。

【実施例】

【０１５７】

（原料と方法）

ＣＰＴ－１１（イリノテカン、登録商標　Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）は、フアルマシア・アップジョン社（Ｐｈａｒｍａｃｉａ＆Ｕｐｊｏｈｎ　Ｃｏ（Ｋａｌａｍａｚｏｏ，ＭＩ））から購入した。５－フロロウラシル（ＦＵまたはＦＵ）、葉酸（ロイコボリン（ＬＶ））、ロペラミド（ｌｏｐｅｒａｍｉｄｅ）、Ｅ．ｃｏｌｉβ‐グルクロニダーゼ、メチレンブルーおよびフェノールフタレイングルクロン酸塩（ｐｈｅｎｏｌｐｈｔｈａｌｅｉｎ　ｇｌｕｃｕｒｏｎｉｄａｔｅ）は、シグマ社（Ｓｉｇｍａ，　Ｃｏ　（Ｓｔ．　Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ））から購入した。ＭＥＭＥ培地は、エール大学癌センターで標準的手順に従って調製した。ＲＰＭＩ　１６４０倍地は、ＪＲＨ社から購入した。カナマイシン、パンクレアチン、トリパンブルーはギブコ社（Ｇｉｂｃｏ　Ｃｏ　（Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，　ＮＹ））から購入した。ＰＨＹ９０６、ＰＨＹ－９１５、ＰＨＹ－１４ＳＴおよびＰＨＹ－１５ＳＴ植物調製物は、サンテン製薬（Ｓｕｎ　Ｔｅｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｉｎｃ．　（台北、台湾））から提供された。ＰＨＹ－１４ＳＴ（以前にＴＪ－１４ＳＴと呼ばれた）は、以下の７つの薬草から成る。すなわち、Ｐｉｎｅｌｌｉａｅ　ｔｅｒｎａｔａ　Ｂｒｅｉｔ．、Ｓｃｕｅｌｌａｒｉａ　ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ　Ｇｅｏｒｇｉ、Ｃｏｐｔｉｓ　ｃｈｉｎｅｎｓｉｓ　Ｆｒａｎｃｈ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　ｕｒａｌｅｎｓｉｓ　Ｆｉｓｃｈ、Ｆｒｕｃｔｕｓ　ｚｉｚｉｐｈｉ、Ｐａｎａｘ　ｇｉｎｓｅｎｇ　Ｃ．　Ａ．　Ｍｅｙ．およびＺｉｎｇｉｂｅｒ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｅ　Ｒｏｓｃ．である。ＰＨＹ－１５ＳＴ（以前にＴＪ－１５ＳＴと呼ばれた）は、Ｐｕｅｒａｒｉａ　ｌｏｂａｔａ　Ｏｈｗｉ、Ｃｏｐｔｉｓ　ｃｈｉｎｅｎｓｉｓ　Ｆｒａｎｃｈ、Ｓｃｕｅｌｌａｒｉａ　ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ　ＧｅｏｒｇｉおよびＧｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　ｕｒａｌｅｎｓｉｓ　Ｆｉｓｃｈから成る。ＰＨＹ－９１５は、以下の５つの薬草から成る。すなわち、Ｐａｎａｘ　ｇｉｎｓｅｎｇ　Ｃ．Ａ．Ｍｅｙ．、Ｚｉｎｇｉｂｅｒ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｅ　Ｒｏｓｃ．、Ａｔｒａｃｔｙｌｏｄｅｓ　ｍａｃｒｏｃｅｐｈａｌａ　Ｋｏｉｄｚ、Ｓａｐｏｓｈｎｉｋｏｖｉａ　ｄｉｖａｒｉｃａｔａ　Ｓｃｈｉｓｃｈｋ．およびＣｉｔｒｕｓ　ｒｅｔｉｃｕｌａｔａ　Ｂｌａｎｃｏである。

【０１５８】

乾燥粉末からの薬草エキスの調製：５０％（研究用バッチ）か、１０％（臨床用バッチ）かのいずれかの澱粉添加剤を含む、１グラムの（Ａ）　ＰＨＹ９０６乾燥粉末、或いは未知量の添加剤を含む（Ｂ）ＰＨＹ－９１５、ＰＨＹ－１４ＳＴまたはＰＨＹ－１５ＳＴ薬草製剤を１０ｍｌの８０℃H_2Oに加え、そして８０℃で３０分間、インキュベートした。上澄み液を遠心分離（１５分、２０６０ｇ）により砕片から分離し、直ちに使用した。ＰＨＹ９０６上澄みの濃度は、生の薬草の水抽出液の乾燥重量に基づいて、５０ｍｇ／ｍｌ（研究用バッチから）か、９０ｍｇ／ｍｌ（臨床用バッチから）として計算される。他の薬草製剤の濃度は、粉末の乾燥重量に基づいて、１００ｍｇ／ｍｌとみなされた。前記上澄みを組織培養中での増殖阻害試験のために、０．４５μｍ滅菌Ａｃｒｏｄｉｓｃフィルター（Ｇｅｌｍａｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて滅菌した。

【０１５９】

マウス：雌のＢＤＦ－１マウス（４～６週目）は、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，　ＭＡ）から購入した。雄の無胸腺ＮＣｒヌードマウス（４週目）は、Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｆａｒｍｓ（Ｇａｒｍａｎｔｏｗｎ（ＮＹ））から購入した。両方の種類のマウスとも体重１６ｇ～２０ｇ間のものをこの研究

のために使用した。

【０１６０】

抗腫瘍性の研究：マウスＣｏｌｏｎ３８細胞（０．１ｍｌＰＢＳ中、１－２ｘ １０^{6}細胞）、またはヒトＨｅｐＧ２細胞（０．１ｍｌＰＢＳ中、１－２ｘ １０^{6}細胞）をＢＤＦ１またはＮＣｒ無胸腺ヌードマウスにそれぞれ皮下移植した。腫瘍の長さと幅をノギスをすべらせることで、毎日測定した。腫瘍重量は、以下の公式に従って概算した（Ｐｉｚｚｏｒｎｏ Ｇ，Ｗｉｅｇａｎｄ Ｒ，Ｌｅｎｔｚ Ｓ，ら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５２：１６６０－１６６５（１９９２））。

【０１６１】

腫瘍重量（ｍｇ）＝長さ（ｍｍ）×幅（ｍｍ）^{2}／２。

【０１６２】

１０～１４日後、１５０～２００ｍｇの範囲にある腫瘍重量を有するマウス（５匹の動物／グループ）を薬研究のために選んだ（Ｇｕｏ Ｘ，Ｌｅｒｎｅｒ－Ｔｕｎｇ Ｍ，Ｃｈｅｎ ＨＸ，ら，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ４９：１１１１－１１１６（１９９５））。腫瘍サイズが体重１０％に達したとき、マウスを犠牲にした。ＰＨＹ９０６は、単独か、または制癌化学療法剤と一緒に経口で投与した。抗腫瘍の効力および薬剤毒性の軽減に対するＰＨＹ９０６の効果を評価した。選択した投与量でＰＨＹ９０６を投与後、ＣＰＴ－１１を腹膜内（ｉ．ｐ．）に３０分与えた。ＦＵ／ＬＶ併用療法の処置計画（投薬計画）は、以下のように与えられた。

【０１６３】

（Ａ） ＦＵ／ＬＶの単独処置：最初の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）、１時間後に、第２の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ；ｉ．ｐ．）、その後直ちにＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）を投与。

【０１６４】

（Ｂ） ＦＵ／ＬＶさらにＰＨＹ９０６による処置：最初の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）、３０分後に続くＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、経口）、３０分後に続く第２の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）、その後直ちにＦＵ用量（１００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）。

【０１６５】

ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ３重薬の組合わせは、以下のように与えられた。

【０１６６】

（Ａ）群 ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶのみ：マウスはＣＰＴ－１１投与の前に、最初の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）、それから直ちに続いてＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）およびＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）を与えられた。

【０１６７】

（Ｂ）群 ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶさらにＰＨＹ９０６：マウスはＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、経口）３０分前に、最初の用量ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）を与えられた。それから、ＰＨＹ９０６投与の３０分後、マウスは１時間ＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）の最初の用量を与えられた：マウスは、ＣＰＴ－１１で処置され、直ちにＬＶ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）そしてＦＵ（１００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）が続いた（０日目）。

【０１６８】

処置の最初の日を０日目として定義した。０日目から始めて、４日間か、８日間かのいずれか、ＰＨＹ９０６を日に２回経口で与えた（午前１０時と午後３時）。対照群として、マウスにビヒクル、すなわちＰＢＳをｉ．ｐ．（腹腔内）か、H_2Oをｐ．ｏ．（経口投与）かのいずれかで投与した。動物を毎日、死亡率、体重減少および腫瘍サイズについてモニターした。

【０１６９】

血液細胞カウント：０、３、６、９および１２日目にマイクロキャピラリーを用いて、マウスから血液（２０μｌ）を採取した。血液を通常の食塩水（０．８５％塩化ナトリウ

ム）で２００μｌまで希釈した。ＷＢＣ、ＲＢＣと血小板をＢＡＫＥＲ　ＳＹＳＴＥＭ　９１００ＴＭ　ＨＥＭＡＴＯＬＯＧＹ　ＡＮＡＬＹＺＥＲ（　Ｂｉｏｃｈｅｍ　ＩｍｍｕｎｏＳｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．，　Ａｌｌｅｎｔｏｗｎ，　ＰＡ　１８１０３－９５６２）によって数えた。

【０１７０】

細胞系および培養条件：ヒトＨｅｐＧ２（肝細胞癌）、ＨＣＴ　１１６（直腸癌）、ＣＥＭ（白血病）、ＫＢ（口頭の類表皮癌）細胞系およびマウスＣｏｌｏｎ３８細胞系は、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ、ＭＤ）から購入した。ＨｅｐＧ２細胞系は、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）と１００μｇ／ｍｌカナマイシンで補填したＭＥＭＥ培地中、通常通りに培養した。Ｃｏｌｏｎ３８、ＨＣＴ１１６、ＫＢおよびＣＥＭ細胞系は、１０％ＦＢＳと１００μｇ／ｍｌカナマイシンを含むＲＰＭＩ　１６４０培地中で培養した。細胞は、５％CO_2：９５％空気の湿った空気中で、３７℃において培養した。

【０１７１】

ヒトまたはマウス癌細胞系での細胞毒性：細胞増殖阻害は、メチレンブルー取り込みアッセイを使って測定した。癌細胞（１ｘ１０^4）は、１０％ＦＢＳと１００μｇ／ｍｌカナマイシンを含む、１ｍｌのＭＥＭＥ培地またはＲＰＭＩ１６４０のいずれかの中で、２４－ウエルプレートに種菌した。新たに用意し、滅菌したＰＨＹ９０６エキスを１日目に細胞に様々な濃度で加え、そして３７℃で３日間、インキュベートした。その後、培地を除き、細胞層を０．５％（ｗ／ｖ）メチレンブルー溶液（５０％エタノール中）０．３ｍｌで、３０分間染色した。プレート水道水で３回洗浄し、乾燥し、そして細胞層を１％Ｓａｒｋｏｓｙｌ溶液（ＰＢＳ中）の１ｍｌで細胞溶解させた。溶解溶液を５９５ｎｍで、Ｅｌｘ８００マイクロプレートリーダー（Ｂｉｏ－Ｔｅｋ　Ｉｎｓｔｕｍｅｎｔｓ，　Ｉｎｃ．）を用いて、読み取った。

【０１７２】

（実施例１）　異なる細胞系に対するＰＨＹ９０６の毒性の評価

要するに、ＰＨＹ９０６の各バッチ（１ｇ）に１０ｍｌの水（１ｍｇ／ｍｌ）を加えた。バッチの特性については表６を参照。

【０１７３】

【表６】

PHY906バッチの特性

特性	バッチA	バッチB
出所	Sun-Ten　台湾	Sun-Ten　台湾
調製方法	標準	標準

【０１７４】

遠心分離および０．２２ｍフィルターでろ過した後、上澄みを回収した。４つの細胞タイプを用いて、ＰＨＹ９０６の各バッチの生物学的作用について試験した。すなわち、ａ）　ＫＢ　細胞（ＡＴＣＣ　ｃａｔ．　＃　ＣＣＬ－１７）；　ｂ）　ＨｅｐＧ２細胞（ＡＴＣＣ　ｃａｔ　＃　ＨＢ－８０６５）；　ｃ）　Ｔ－細胞白血病細胞系（ＣＥＭ細胞）；　ｄ）　Ｃｏｌｏｎ　３８およびｅ）　ＨＣＴ１１６（ＡＴＣＣ　ｃａｔ　＃　ＣＣＬ－２４７）であった。

【０１７５】

癌細胞（１ｘ１０^4）は、１０％ＦＢＳと１００μｇ／ｍｌカナマイシンを含む、１ｍｌのＭＥＭＥ培地またはＲＰＭＩ－１６４０のいずれかの中で、２４－ウエルプレートに

種菌した。２４時間後、ＰＨＹ９０６エキスを細胞に様々な濃度で加え、そして３７℃で３日間、インキュベートした。その後、培地を除き、細胞を０．５％（ｗ／ｖ）メチレンブルー溶液（５０％エタノール中）０．３ｍｌで、３０分間染色した。プレートを水道水で３回洗浄し、乾燥し、そして細胞層を１％Ｓａｒｋｏｓｙｌ溶液（ＰＢＳ中）の１ｍｌで細胞溶解させた。溶解溶液を５９５ｎｍで、Ｅｌｘ８００マイクロプレートリーダー（Ｂｉｏ－Ｔｅｋ　Ｉｎｓｔｕｍｅｎｔｓ，　Ｉｎｃ．）を用いて、読み取った。

【０１７６】

ヒトＴ細胞リンパ腫細胞系（ＣＥＭ）を用いて、細胞毒性研究を実施した。ＣＥＭセル（$5x10^4$）は、２０％と表示されたウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ　１６４０培地の１ｍｌ中で増殖した。ＰＨＹ９０６エキスを０日目に加えた。ＰＨＹ９０６の添加３日後、細胞増殖をアッセイした。細胞数は、血球計を使って概算した。

【０１７７】

２つのバッチを使ったアッセイ結果を表７に示す。これらのデータに基づいて、ＰＨＹ９０６の供給源ＡとＢは、ＫＢ、ＣＥＭおよびＨＣＴ１１６細胞に対して、比較的少ししか毒性がないが、その一方で、Ｃｏｌｏｎ　３８とＨｅｐＧ２細胞（表７を参照）に対してかなり大きい細胞毒性を持つ。同様な結果が実施例１１（表１０）に示されている。

【０１７８】

【表７】

異なる細胞系での伝統的薬草製剤の細胞毒性

	IC_{50} (mg/ml) [a]				
薬草製剤[b]	KB	HepG2	CEM	Colon 38	HCT116
PHY906A	1.35±0.52	0.28±0.17	1.45±0.45	0.08	1.3
PHY906B	1.80±0.99	0.17±0.12	1.28±0.02	0.08	1.2

a：薬草製剤の乾燥重量に基づく

b：50%の添加剤を含むPHY906の異なる研究用バッチ

【０１７９】

（実施例２）　ＢＤＦ－１およびヌードマウスに対するＣＰＴ－１１用量の決定

抗癌化学療法剤によって引き起こされる毒性の指標として、動物の体重の減少をモニターした。腫瘍をもたないＢＤＦ－１マウスでの体重減少に対するＣＰＴ－１１の効果を６つの異なる用量（１００、２００、３００、４００、６００または８００ｍｇ／ｋｇ体重）を用いて調べ、マウスにおいて最大の許容され得る用量を決定した。単一大型丸薬用量のＣＰＴ－１１を研究の初めに腹腔内（ｉ．ｐ．）に投与し、そして体重の減少を１２日間、毎日モニターした。

【０１８０】

ＣＰＴ－１１の１用量を研究の初めに各マウスへｉ．ｐ．で投与し、そして、動物の体重の減少を１２日間、毎日モニターした。

【０１８１】

２００ｍｇ／ｋｇより低い投与量は、体重にほとんど影響がなかった（ＣＰＴ－１１の処置を受けていない対照マウスと比較した）。対照的に、６００ｍｇ／ｋｇ以上の投薬用量では、ＣＰＴ－１１投与の後、２日目に動物の死という結果に終わった。一般に、マウスは、４００ｍｇ／ｋｇ用量まで耐え得ることができた。

【０１８２】

生き残ったマウスの体重減少のプロフィルを図１に示す。３００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－

１１で処置されたマウスの平均体重は、処置後５日目までＣＰＴ－１１処置を受けなかったマウスのそれらよりかなり少なかった（図１）。これら２群のマウスの平均体重は、処置後５日目から試験の最後まで、有意には異ならなかった。体重減少の持続期間と程度は、動物に投与されたＣＰＴ－１１用量に敏感であった。４００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１を注射されたマウスでは、ＣＰＴ－１１処置の直後に体重の減少が観察されて、これは６日間続いた。これらの動物は、１２日目に徐々に当初の体重を回復した。これらの結果に基づいて、４００ｍｇ／ｋｇか、または３００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１をＢＤＦ－１マウスモデルで使用した。しかしながら、ヒト腫瘍細胞を接種されたヌードマウスは、普通のＢＤＦ－１マウスより有意にＣＰＴ－１１処置に敏感であった。ヒトＨｅｐＧ２異種移植をもつヌードマウスでのＣＰＴ－１１の最大許容用量は、２００ｍｇ／ｋｇであった（データ示さず）。

【０１８３】

（実施例３） 腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１誘発の体重減少に対するＰＨＹ９０６の効果

Ｃｏｌｏｎ ３８の腫瘍細胞を接種したマウスでの有毒な副作用についてＣＰＴ－１１療法のモジュレーターとしてＰＨＹ９０６を評価した。以前の知見（実施例２）に基づいて、ＣＰＴ－１１の毒性と関連する体重減少に対するＰＨＹ９０６の効果を研究するために、単一大型丸薬用量４００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１を選択した。ＰＨＹ９０６がＣＰＴ－１１の抗腫瘍性効力を損なうかどうかを評価するために、マウスにＣｏｌｏｎ ３８腫瘍細胞を皮下移植した。接種１０日から１４日後、マウスをＰＨＹ９０６の不在または存在下、ＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）で処置したが、それは異なる用量（１２５ｍｇ／ｋｇ、２５０ｍｇ／ｋｇおよび５００ｍｇ／ｋｇ）で１日に２回経口で与えられた。ＰＨＹ９０６処置を示された用量で連続８日間、続けた。

【０１８４】

図２は、ＣＰＴ－１１処置されたマウスで体重の減少に対するＰＨＹ９０６の効果が用量依存的であることを示す。５００ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄ．ＰＨＹ９０６で補足の処置を受けたＣＰＴ－１１処置された動物は、体重を維持することに関して有意の改善を示し、そして元の体重をより速やかに回復した（ｐ＜０．０１）。表８には、統計結果が要約されている。しかしながら、２５０ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄ． ＰＨＹ９０６を受けたマウスは、対照と比較して体重減少で違いは示さなかった。

【０１８５】

【表８】

CPT-11で処置された腫瘍を有するマウスでの体重減少に対するPHY-906の統計解析

N=5	無処置	CPT-11	CPT-11/PHY906 500mg/kg	CPT-11/PHY906 250mg/kg	CPT-11/PHY906 125mg/kg
無処置	----	P<0.01	P<0.05	P<0.01	P<0.01
CPT-11	P<0.01	----	P<0.01	P>0.1	P>0.1
CPT-11/PHY906 500mg/kg	P<0.05	P<0.01	----	P<0.01	P<0.01
CPT-11/PHY906 250mg/kg	P<0.01	P>0.1	P<0.01	----	P>0.1
CPT-11/PHY906 125mg/kg	P<0.01	P>0.1	P<0.01	P>0.1	----

【０１８６】
（実施例４）　ＣＰＴ－１１とＰＨＹ９０６で処置された、Ｃｏｌｏｎ　３８接種マウスの腫瘍重量　実施例３に記載されたようにマウスを処置して、９日の期間にわたって腫瘍重量を評価した。
【０１８７】
その結果は、ＰＨＹ９０６による処置がＣＰＴ－１１の抗腫瘍性の効力を妨げもしないし、損なうこともないことを証明している（図３）。事実データによって、この生薬が実際にＣＰＴ－１１抗腫瘍活性を増強するかもしれないことが示唆される。
【０１８８】
これらの予備的な結果によって、薬草組成物ＰＨＹ９０６が、ＣＰＴ－１１化学療法のためのモジュレーターとして使用することができ、ＣＰＴ－１１抗腫瘍性の効力を弱めることなく、ＣＰＴ－１１の有毒な副作用を有意に改善し、かつ軽減することが示唆される。
【０１８９】
（実施例５）　Ｃｏｌｏｎ　３８を有するＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性と血液学的な毒性に対するＰＨＹ９０６の効果
上記の研究で得られた結果に基づいて、５００ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄＰＨＹ９０６が、最大の許容用量４００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１によって誘発されるホスト毒性に対して最良の保護を提供する。このセットの投与量を次の研究で使用した。ＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）の１回用量で処置したＣｏｌｏｎ　３８を有するＢＤＦ－１マウスに、４日間か、または８日間のいずれか、５００ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄＰＨＹ９０６を経口で与えた。５匹のマウスを各群で使用し、その実験を８回繰り返した。図３は、全ての実験の典型的結果を表す。腫瘍サイズによって測定される、ＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性は、動物モデルにおいて、相伴うＰＨＹ９０６療法によって弱められなかった。実際、腫瘍サイズのわずかな減少が起こったが、これはＰＨＹ９０６がＣＰＴ－１１抗腫瘍活性を増強するかもしれないことを示唆している。
【０１９０】
骨髄抑制が、ＣＰＴ－１１で処置される患者中の共通の副作用である（Ｂｌｅｉｂｅｒｇ　Ｈ　およびＣｖｉｔｋｏｖｉｃ　Ｅ．，　Ｅｕｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　３２Ａ　（Ｓｕｐｐｌ　３）：　Ｓ１８－Ｓ２３　（１９９６））。ＣＰＴ－１１によって誘発される骨髄毒性をＰＨＹ９０６が有益に逆にするかどうか評価するために、Ｃｏｌｏｎ　３８を有するＢＤＦ－１マウスで血液学的活性を調べた。図４で示すように、ＰＨＹ９０６が全ての処置計画で赤血球カウントまたは血小板カウントに対する影響を与えないことが分かった、そしてＣＰＴ－１１によって誘発される骨髄抑制に対して全く保護を示さなかった。抗腫瘍活性と血液学的活性に関して、ＣＰＴ－１１とＰＨＹ９０６の４日間か、８日間の共処置の間に重要な違いがなかった（データ示さず）。
【０１９１】
（実施例６）　Ｃｏｌｏｎ　３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスに対するＣＰＴ－１１の死亡率へのＰＨＹ９０６の効果
マウスを異なる処置計画をもつ４つの群に分割した。（Ａ）群：ビヒクルによる処置、（Ｂ）群：ｉ．ｐ．注射による４００ｍｇ／ｋｇＣＰＴ－１１の単一用量での処置、（Ｃ）群：ＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄ．）のみでの処置、または（Ｄ）群：４００ｍｇ／ｋｇＣＰＴ－１１の単一用量プラス５００ｍｇ／ｋｇ／ｂ．ｉ．ｄ　ＰＨＹ９０６を４日間、または８日間処置。各処置計画の順序は、「原料および方法」中に現れる。表９で表されるように、Ａ群からの３５匹の腫瘍を有するマウス（１００％）のうちの３５匹とＣ群からの１５匹のマウス（１００％）のうちの１５匹は、４日間かまたは８日間、ビヒクルか、またはＰＨＹ９０６のみでかのいずれかの処置で生き残ったが、これはＰＨＹ９０６の無毒性か、または非常に低い毒性を示唆している。対照的に、ＣＰＴ－１１単独での処置（Ｂ群）は、８日後生き残っている４０匹の腫瘍を有するマウスのう

ち３３匹だけ（８２．５％）が生き残るという結果に終わった。しかし、この生存率は、ＣＰＴ－１１（Ｄ群）と併用して、４日間または８日間のＰＨＹ９０６処置を受けた後には、９５％（２０匹のマウスのうち１９匹）か、または１００％（２４匹のマウスのうち２４匹）まで劇的によくなった。これは、ＰＨＹ９０６処置がマウスを４００ｍｇの／ｋｇＣＰＴ－１１の単一用量によって誘発される死亡率から保護することができることを示唆する。

【０１９２】

【表９】

Colon 38腫瘍を有する、CPT-11で処置されたBDF-1マウスの生存に対するPHY906の効果

	処置				マウスの総数		
投薬	CPT-11		PHY906		処置された N	生き残った N	生存率%
投薬計画	用量 (mg/kg)	日数	用量 (mg/kg)	日数			
A	0	0	0	0	35	35	100
B[b]	400	1	0	0	40	33	82.5
C	0	0	500	4	35	35	100
	0	0	500	8	15	15	100
D[c]	400	1	500	4	20	19	95
	400	1	500	8	24	24	100

ａ：全ての動物を14日間観察した。

ｂ：CPT-11処置した40匹のマウスのうち7匹は、5日目（N=1）、6日目（N=3）、7日目（N=1）および8日目（N=2）に死んだ。

ｃ：CPT-11とPHY906の併用処置（4日間）で１匹のマウスが、6日目に死んだ。

【０１９３】

（実施例７）　Ｃｏｌｏｎ　３８腫瘍を有するＢＤＦ－１でのＦＵ／ＬＶの抗腫瘍活性に対するＰＨＹ９０６の効果

ＦＵ／ＬＶの併用は、有力な抗腫瘍活性を示し、患者において結腸直腸癌の第一番目の治療として使用される（Ｇｏｌｄｂｅｒ　Ｒ．Ｍ．　ａｎｄ　Ｅｒｌｉｃｈｍａｎ　Ｃ．，　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　１２：　５９－６３　（１９８８）；　Ｓａｌｔｚ　Ｌ．Ｂ，　Ｃｏｘ　Ｊ．Ｖ，　Ｂｌａｎｋｅ　Ｃ，ら，　Ｎｅｗ．　Ｅｎｇ．Ｊ．　Ｍｅｄ．　３４３：　９０５－９１４　（２０００））。したがって、ＣＰＴ－１１処置について説明したのと同様の実験を、動物においてＦＵ／ＬＶで実施した。Ｃｏｌｏｎ　３８腫瘍を有するマウスを４つの群に分割した。（Ａ）群：ビヒクルによる処置、（Ｂ）群：ＰＨＹ９０６単独による処置、（Ｃ）群：ＦＵ／ＬＶ単独による処置、および（Ｄ）群：ＦＵ／ＬＶプラスＰＨＹ９０６による処置。各処置計画の順序は、「原料および方法」中に現れる。このセットの実験で、ＦＵ／ＬＶを０日目に一度だけマウスに与えたのに対して、ＰＨＹ９０６を４日連続の間、毎日２回投与した。

【０１９４】

図５と６にそれぞれ示すように、体重および腫瘍サイズの変化を毎日モニターした。図

５で表されるように、前記４つの群で体重の変化は、ほとんど起こらなかった。この観察は、ＣＰＴ－１１処置で得られる観察と対照的である。体重減少に対するＦＵ／ＬＶの用量・応答試験を実施しなかったので、この実験で投与されたＦＵ／ＬＶ用量が毒性および関連する体重減少を誘発するのに十分高くなかったことはあり得る。体重減少がＦＵ／ＬＶに対するＰＨＹ９０６の保護作用を実証するためには不十分であったけれども、図６はＰＨＹ９０６の相伴う処置がＣｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスにおいて、ＦＵ／ＬＶの抗腫瘍活性を損なわなかったことを示す。Ｄ群中の動物の腫瘍増殖プロフィルは、Ｃ群中のそれより遅く、これはＰＨＹ９０６がこの動物モデルでＦＵ／ＬＶの抗腫瘍活性を増強するかもしれないことを示唆している。それに加えて、ＰＨＹ９０６を付随して投与された処置マウスにおいて、ＦＵ／ＬＶの血液学的な毒性を４日目、８日目および１２日目にモニターした。ＦＵ／ＬＶによって誘発される周知の副作用である白血球減少症または血小板減少症（ｖａｎ ｄｅｒ Ｗｉｌｔ Ｃ．Ｌ，ｖａｎ Ｇｒｏｅｎｉｎｇｅｎ，Ｃ．Ｊ，Ｐｉｎｅｄｏ Ｈ．Ｍ，ら，Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１２３：５９５－６０１（１９９７））は、ＰＨＹ９０６によって逆転されなかった（図７）。

【０１９５】

（実施例８）Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの抗腫瘍活性に対するＰＨＹ９０６の効果

ＦＤＡは、進行した結腸直腸癌の第１番目の治療としてＣＰＴ－１１プラスＦＵ／ＬＶの新しい３者併用療法を最近承認した（Ｇｏｌｄｂｅｒ Ｒ．Ｍ．およびＥｒｌｉｃｈｍａｎ Ｃ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １２：５９－６３（１９８８）；Ｓａｌｔｚ Ｌ．Ｂ，Ｃｏｘ Ｊ．Ｖ，Ｂｌａｎｋｅ Ｃ，ら，Ｎｅｗ．Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：９０５－９１４（２０００））。この治療計画は、死亡率と同様に腫瘍増殖の進行を遅くすることが証明された。しかしながら、ひどい、遅れて始まる下痢が、この３者併用治療計画を受けている患者において、たびたび観察される。以前の実験によって、ＰＨＹ９０６がＣｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスで、ＣＰＴ－１１の治療指数を増加し得ることが証明された。したがって、実施例７の場合と類似したプロトコルを使って、３重化学療法の用量を制限する毒性を軽減するその効力について、ＰＨＹ９０６を評価した。Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスを２つの群に分割した。すなわち、（Ａ）群：ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶのみで処理、（Ｂ）群：ＰＨＹ９０６プラスＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶで処置。両方の群で使用したＦＵとＬＶの用量は、それぞれ１００ｍｇ／ｋｇであった。というのは、以前の試験によればこれらの用量で非常に低い毒性が観察されていたからである。この３重化学療法計画では、ＣＰＴ－１１の用量依存性の試験を実施しなかったが、２００ｍｇ／ｋｇか３００ｍｇ／ｋｇのいずれかのＣＰＴ－１１を用いた。各治療計画の順序は、「原料および方法」中に現れる。ＰＨＹ９０６を化学療法後、４日間、毎日２回投与した。

【０１９６】

図８と図９にそれぞれ示すように、それらの結果は、ＰＨＹ９０６が２００ｍｇ／ｋｇおよび３００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１両方で３重療法の抗腫瘍効力を損なわないことを示す。図８に表されるように、３重併用療法で２００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１を用いると、ＰＨＹ９０６は１４日目（ｐ＝０．０４５）に、わずかに腫瘍抑制を増強する。３００ｍｇ／ｋｇのＣＰＴ－１１では、腫瘍抑制におけるＰＨＹ９０６の増強は、１４日目（ｐ＝０．０５）にはたいしたことはないが、２１日目（ｐ＝０．０１４）には、ＰＨＹ９０６処置を受けていない群と比較すると、かなりのものであった。この結果は、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶ腫瘍抑制に対するＰＨＹ９０６の増強を観察するにはより長い時間が必要かもしれないことを示唆している。試験した用量において、ＰＨＹ９０６が３重併用療法とＣＰＴ－１１処置とで、抗腫瘍活性に対して同様に有益な効果を示した。

【０１９７】

３重併用治療で使用した用量で、動物は体重減少を示した。しかしながら、図１０に示すように、ＰＨＹ９０６は治療の間、体重減少を遅くしなかった。それに加えて、ＰＨＹ

９０６は体重減少の回復に影響を及ぼさなかった。

【０１９８】

（実施例９）　ＰＨＹ９０６の存在下および不存在下、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学

ＰＨＹ９０６の存在下および不存在下、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するＢＤＦ－１マウスでのＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの薬物動態学を図１８～２０に示す。ＰＨＹ９０６－６は、ＰＨＹ９０６の臨床バッチであり、１０％の添加剤（澱粉）を含む。

【０１９９】

血漿中のＣＰＴ－１１カーブ（ＡＵＣ）の下の面積は、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの３重併用とＰＨＹ９０６の共投与の後、増加する。ＰＨＹ９０６共投与の後、腫瘍または肝臓組織のいずれにもＣＰＴ－１１の重要な変化がない。

【０２００】

ＣＰＴ－１１の活性代謝産物であるＳＮ－３８は、血漿、肝臓または腫瘍において不変のままである。

【０２０１】

血漿または肝臓中のＦＵのＡＵＣｓとそのヌクレオシド／ヌクレオチド代謝産物（ＦＵ＋ＦＵＲ＋ＦＵＭＰ）は、ＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの３重併用とＰＨＹ９０６共投与の後で変化する。

【０２０２】

（実施例１０）　ヒトＨｅｐＧ２腫瘍を有するヌードマウスでのＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性と毒性に対するＰＨＹ９０６の効果

上記の実施例、特に実施例５、７と８からの結果は、化学療法剤と併用するＰＨＹ９０６が化学療法剤の抗腫瘍作用を増強し、さらに腫瘍増殖を遅らせるかもしれないことを示す。ＰＨＹ９０６（表１）に含まれる薬草の知られている薬理学的なプロフィルに基づいて、その増強効果が正常マウスの免疫系統および／または血液系統を通して作用しているのかもしれないと推測される。したがって、免疫系統および血液系統において欠陥のあるヌードマウスで、前記仮説を調べるために実験を立案した。

【０２０３】

ヒトＨｅｐＧ２腫瘍細胞をＮＣｒ－ヌードマウスに移植して、ＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性に対するＰＨＹ９０６の効果を試験した。以前の実験によって、ヌードマウスでのＣＰＴ－１１の最大許容用量が２００ｍｇ／ｋｇであることが示されたので、それをこの研究で使用した。ＣＰＴ－１１（２００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）を０日目に与えた。ＰＨＹ９０６は、０日目から始めて、５００ｍｇ／ｋｇで、毎日二回与えた。図１１で示すように、ＰＨＹ９０６はヌードマウス中のヒトＨｅｐＧ２異種移植片に対するＣＰＴ－１１の抗腫瘍作用を弱めなかった。しかしながら、ＢＤＦ－１マウスでの観察とは異なり、ＰＨＹ９０６は、ＣＰＴ－１１に起因する体重減少（図１２）または動物の死（データ示さず）を防ぐことに有益な効果を示さなかった。それが正常マウスを保護するように、ＰＨＹ９０６がヌードマウスを体重減少から保護しないという事実によって、ＰＨＹ９０６は、ヌードマウスに不足している血液系統および免疫系統を通してその効果を生じることが示唆される。

【０２０４】

（実施例１１）　マウスでのＣＰＴ－１１抗腫瘍作用、体重減少および生存に対する異なる漢方製剤の効果。

【０２０５】

下痢は、癌化学療法剤で治療される患者の間で用量を制限する毒性の１つである。ＰＨＹ９０６に加えて、他の抗下痢薬を調べた。これらには、漢方薬（例えば、ＰＨＹ－１４ＳＴ、ＰＨＹ－１５ＳＴおよびＰＨＹ－９１５）、同様にＣＰＴ－１１に誘発され、発症が遅れる下痢のために抗下痢薬として現在推薦されているロペラミドが含まれる。

【０２０６】

腫瘍増殖阻害と体重減少に加えて、単一大型丸薬用量ＣＰＴ－１１と併用して、異なる

薬草製剤を受けているマウスにおいての生残率を調べた。いくつかの調べた製剤の中で、ＰＨＹ９０６に含まれる薬草が他の薬草製剤中にも存在するけれども、ＰＨＹ９０６は、ＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性（表９）を増強するのが観察された唯一のものであった。死亡率の研究では、ＰＨＹ９０６は動物の死亡率（Ｐ＝０．０４４）になんら統計的な効果を示さなかった。ＰＨＹ－１４ＳＴ、ＰＨＹ－１５ＳＴおよびロペラミドのような、試験した他の抗下痢薬は、体重減少を防ぐかまたはＣＰＴ－１１の抗腫瘍作用を増強するのに、完全に効力がないことが観察された。驚くべきことに、ＰＨＹ－９１５は、ＣＰＴ－１１の抗腫瘍活性（表１０）を減少させることが観察された。

【０２０７】

【表１０】

Colon38腫瘍をもつCPT-11で処置されたBDF-1マウスに対する異なる薬草製剤の効果

薬草製剤（1g[c]/kg,bid,8日間）	体重減少からの保護	P値[b,d]	抗腫瘍効果	P値[b,e]	動物の死（死/総数）
なし					7/40
PHY906	相当	0.0004	増強	0.0027	0/24
PHY14ST	変化なし	0.1072	変化なし	0.2742	1[f]/10
PHY15ST	変化なし	0.3259	変化なし	0.6535	0/3
PHY915	相当	0.0306	減少	0.0885	0/5
ロペラミド	変化なし	0.9706	変化なし	0.1595	3[g]/10

a：全ての動物を14日間観察した。

b：Student’s paired t-テストを用いて、Ｐ値を計算した。

c：添加剤を含む製剤の乾燥重量に基づく。

d：CPT-11処置したマウスが最大の体重減少に達した日に、計算した。

e：最初の薬物処置の後、6日目に腫瘍サイズを計算した。

f：１匹のマウスは、6日目に死んだ。

g：マウスは、3日目（N=1）、4日目（N=1）および5日目（N=1）に死んだ。

【０２０８】

（実施例１２）　異なる腫瘍細胞系でのＰＨＹ９０６の細胞毒性

品質管理の基準として、インビトロ細胞モデルを評価するために、異なるヒト腫瘍細胞系とマウスＣｏｌｏｎ３８腫瘍細胞系の増殖阻害に対する２つの異なるＰＨＹ９０６調製物（ＰＨＹ９０６ＡとＰＨＹ９０６Ｂ）の効果を調べた。表１１で示すように、ＰＨＹ９０６ＡとＰＨＹ９０６Ｂは、それら細胞系の間で増殖阻害活性について大した違いを示さなかった。注目すべきは、ＨｅｐＧ２細胞系が、他のヒト細胞系よりもＰＨＹ９０６に感受性があるとわかった。

【０２０９】

【表１１】

異なる細胞系でのPHY906の細胞毒性

IC_{50}（mg/ml）[a]

薬草製剤[b]	KB	HepG2	CEM	HCT116	Colon38
PHY906A	0.67±0.26	0.14±0.08	0.73±0.17	0.65	0.08±0.02
PHY906B	0.90±0.5	0.09±0.06	0.64±0.01	0.6	0.07±0.02

ａ：生の薬草の水抽出液の乾燥重量に基づく。

ｂ：異なるPHY906研究用バッチ

【０２１０】
上記の実験結果によって、ＰＨＹ９０６がＣＰＴ－１１、ＦＵ／ＬＶまたはＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶを用いる３重併用療法によって誘発される一部のホスト毒性を減らすことが示唆される。植物薬ＰＨＹ９０６は、試験した化学療法剤の抗腫瘍活性を維持するばかりでなく、増強する。実際に、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍を有するマウスヌードやヒトＨｅｐＧ２異種移植片マウスで全体的な抗腫瘍活性を増加することによって、ＰＨＹ９０６はＣＰＴ－１１、ＦＵ／ＬＶおよびＣＰＴ－１１／ＦＵ／ＬＶの治療指数を増やす。これらの所見を２つの異なる腫瘍モデルでいくつかの抗癌剤を用いて、確かめた（図３、６、８、９および１１）。

【０２１１】
（実施例１３）　Ｌ－ＯｄｄＣで処置され、Ｃｏｌｏｎ３８を接種されたマウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果

Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を接種したマウスにおける腫瘍増殖のためＬ－ＯｄｄＣ（β－Ｌ－ジオキソランシチジン）療法のモジュレーターとしてＰＨＹ９０６を評価した。マウスは、マウスＣｏｌｏｎ３８腫瘍細胞の皮下注射を受けた。癌細胞接種の７日後、マウスをＬ－ＯｄｄＣ（２５ｍｇ／ｋｇ）腹膜内に、ＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）の経口投与で処置した。動物は、それから実験の残りの間、連続的にＰＨＹ９０６の同じ用量のみを投与された。

【０２１２】
図１３で示すように、Ｌ－ＯｄｄＣによる処置は、ＰＨＹ９０６がＬ－ＯｄｄＣの抗腫瘍効力を妨げないし、悪くもしないしことを実証している。事実、そのデータはこの生薬が実際にＬ－ＯｄｄＣ抗腫瘍活性を増強するかもしれないことを示唆している。

【０２１３】
このように、これらの結果によって、薬草ＰＨＹ９０６は、前記Ｌ－ＯｄｄＣの抗腫瘍の効力を弱めることなく、有毒な副作用をかなり改善し、軽減するためのＬ－ＯｄｄＣ化学療法用のモジュレーターとして使用できることが示唆される。

【０２１４】
（実施例１４）　ＶＰ－１６で処置され、Ｃｏｌｏｎ３８を接種されたマウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果

Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を接種したマウスにおける腫瘍増殖のためＶＰ－１６（エトポシド（トポイソメラーゼＩＩ阻害剤））療法のモジュレーターとしてＰＨＹ９０６を評価した。マウスは、マウスＣｏｌｏｎ３８腫瘍細胞の皮下注射を受けた。癌細胞接種の７日後、マウスをＶＰ－１６（２５ｍｇ／ｋｇ）腹膜内に、ＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）の経口投与で処置した。動物は、それから実験の残りの間、連続的にＰＨＹ９０６の同じ用量のみを投与された。

【０２１５】
図１４で示すように、ＶＰ－１６による処置は、ＰＨＹ９０６がＶＰ－１６の抗腫瘍効力を妨げないし、悪くもしないしことを実証している。事実、そのデータはこの生薬が実際にＶＰ－１６抗腫瘍活性を増強するかもしれないことを示唆している。
【０２１６】
このように、これらの結果によって、薬草ＰＨＹ９０６は、前記ＶＰ－１６の抗腫瘍の効力を弱めることなく、有毒な副作用をかなり改善し、軽減するためのＶＰ－１６化学療法用のモジュレーターとして使用できることが示唆される。
【０２１７】
（実施例１５）　５－フロロウラシルで処置され、Ｃｏｌｏｎ３８を接種されたマウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果
Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を接種したマウスにおける腫瘍増殖のため５－フロロウラシル（ＦＵ）療法のモジュレーターとしてＰＨＹ９０６を評価した。マウスは、マウスＣｏｌｏｎ３８腫瘍細胞の皮下注射を受けた。癌細胞接種の７日後、マウスを２つの用量の５－フロロウラシル（０日目に１つの用量２５０ｍｇ／ｋｇ、または０日目から４日目まで毎日３０ｍｇ／ｋｇの用量）で腹膜内に、ＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）の経口投与で処置した。動物は、それから実験の残りの間、連続的にＰＨＹ９０６の同じ用量のみを投与された。
【０２１８】
図１５と１６で示すように、５－フロロウラシルによる処置は、ＰＨＹ９０６が５－フロロウラシルの抗腫瘍効力を妨げないし、悪くもしないしことを実証している。事実、そのデータはこの生薬が実際に５－フロロウラシルの抗腫瘍活性を増強するかもしれないことを示唆している。
【０２１９】
このように、これらの結果によって、薬草ＰＨＹ９０６は、前記５－フロロウラシルの抗腫瘍の効力を弱めることなく、有毒な副作用をかなり改善し、軽減するための５－フロロウラシル化学療法用のモジュレーターとして使用できることが示唆される。
【０２２０】
（実施例１６）　ＣＰＴ－１１とロペラミドで処置され、Ｃｏｌｏｎ３８を接種されたマウスでの腫瘍増殖に対するＰＨＹ９０６の効果
抗下痢薬の存在下、Ｃｏｌｏｎ３８腫瘍細胞を接種したマウスにおける腫瘍増殖のためＣＰＴ－１１療法のモジュレーターとしてＰＨＹ９０６を評価した。マウスは、マウスＣｏｌｏｎ３８腫瘍細胞の皮下注射を受けた。癌細胞接種の７日後、マウスをＣＰＴ－１１（４００ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）のみ、経口投与ＰＨＹ９０６（５００ｍｇ／ｋｇ、ｂ．ｉ．ｄ．）有りで、またはロペラミド（２ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ｂ．ｉ．ｄ．）存在下、処置した。
【０２２１】
図１７は、ＰＨＹ９０６とロペラミドの抗腫瘍効果を比較している。図１７で示すように、ＰＨＹ９０６存在下、ＣＰＴ－１１は、腫瘍増殖（始期の腫瘍重量の百分率（パーセント）比として決定される）を減らすことにおいて、ロペラミドより効果的である。
【０２２２】
これらの予備的な結果は、薬草ＰＨＹ９０６がＣＰＴ－１１により誘発された遅延性下痢のためにロペラミドの標準的投与より効果的であることを示唆する。
【０２２３】
（実施例１７）　イリノテカンとの併用で与えられるときのＰＨＹ９０６投与の最小の有効用量（ＭＥＤ）と最適継続期間を決定すること
序論：いくつかの研究によって、７つの薬草からなる漢方薬が動物でのＣＰＴ－１１により誘発された下痢が起こるのを防ぎ、そして、インビボでＣＰＴ－１１により誘発された下痢の厳しさを減らすことに効果的であることが示されている（Ｍｏｒｉ，　１９９８）。

【０２２４】
ＰＨＹ９０６は、またインビボ動物モデルで評価され、そしてイリノテカンにより誘発された毒性の厳しさを減らすことが示された。したがって、人間での安全性を証明している長い歴史の経験（１５００年）、動物モデルでのこの化合物の有望な前臨床の活性、およびこのセッティングで関連した薬草化合物に注目された潜在的な活性に基づいて、化学療法によって誘発された毒性（例えば体重減少、下痢）の重症度、全体的な活動状態、生活の質および不応の進行した結腸直腸癌患者におけるイリノテカンまたは他の薬の抗腫瘍活性に対するＰＨＹ９０６の効果を評価するために試験を実施することができる。
【０２２５】
この研究は、組織学的に確立された、ＦＵに不応の進行した結腸直腸癌患者を含む。測定できるかまたは評価可能な病気は要求されない。ＣＮＳ病が手術、化学療法および／または放射線療法の完了に続く少なくとも４週間の間、安定したままであったならば、中枢神経系（ＣＮＳ）転移をもつ患者は適格である。
【０２２６】
この試験への参加者は、１８才以上ということになり、現れていない重要な病気にかかっていないであろう。全ての患者は、ＥＣＯＧ　０－２の活動状態、少なくとも３ヵ月の期待寿命を持ち、告知に基づく同意（インフォームドコンセント）を与えることになる。ＥＣＯＧは、「東洋に協力的な癌グループ」（Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ）の略称である。ＥＣＯＧ　０＝通常の活動を実行している患者；　ＥＣＯＧ　１＝最小の徴候を持っている患者；　ＥＣＯＧ　２　＝ベッドで＜５０％の時間を過ごす患者；　ＥＣＯＧ　３＝ベッドで＞５０％の時間を過ごす患者；　ＥＣＯＧ　４　＝ベッドに釘付けになっている患者。患者は、いかなる以前の手術の影響からも十分に回復してしまっていなければならない、そしてこの試験に入る４週間以内（ニトロソウレアまたはマイトマイシンＣについては、６週間）に、広領域放射線またはいかなる化学療法をも受けてはならない。試験に入るためには、ＡＮＣ（絶対好中球カウント）＞１５００／μｌ、血小板カウント＞４０ｍｌ／ｍｉｎおよび総ビリルビン＜２．０ｍｇ／ｄｌが必要である。
【０２２７】
処置前評価：処置開始の前に、全ての患者は、完全な病歴、身体検査と彼らの体調状態の決定を受けることになる。検査室での検査には、示差付き完全な血球カウント（ＣＢＣ）、血清アルブミン、電解質、グルコース、血中尿素窒素（ＢＵＮ）、クレアチニン、血清カルシウムおよびマグネシウム、肝臓機能検査、プロトロンビンと部分的なトロンボプラスチン時間、さらに尿検査が含まれる。
【０２２８】
処置：イリノテカンは、凍結乾燥粉剤から２ｍｌ滅菌水へ再構成されて、１００ｍｌのＤ５Ｗ（５％デキストロース水）で希釈し、１２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で、９０分間にわたって投与される。イリノテカン化学療法は、参加している各病院の外来患者クリニックで２週間の休止期間と共に４週間、毎週のスケジュールで投与される。
【０２２９】
ＰＨＹ９０６は、食事３０分前の空腹時に服用される。化学療法処置日には、最初の用量がイリノテカンの投与前に服用される。
【０２３０】
ＰＨＹ９０６は、０．６０ｇの最初の用量から始めて各食事の前に、１日に３回経口投与される（毎日の全用量、１．８０ｇｍ／日）。東洋で現在患者によって使われているＰＨＹ９０６の用量は、７．２ｇｍ／日であり、現在まで、不都合な事態は観察されなかった。このように、この試験を始めるのに提案された用量は、その生薬の通常用量の１／４である。ＰＨＹ９０６は、２週間休止でイリテカンと共に化学療法の全４週コースの間、与えられる。最少３人の患者が、ＰＨＹ９０６のこの最初の用量レベルで処置される。その３人の患者が全６週サイクルを完了してしまい、３人の患者のうちの０人が用量を制限する毒性（ＤＬＴ）を経験するならば、次のより高い用量が３人の患者の以降のグループ

のために使われことになる。全ての患者において、薬物動態学的試験が化学療法の最初のサイクルの開始２４時間後に実施される。

【０２３１】

３人の患者のうち１人がＤＬＴを経験するならば、もう３人の患者は同じ用量レベルで処置されることになる。次３人のうち＜１人がＤＬＴ（６人の全患者のうち１または２人）を経験するならば、それらの出来事が２倍化スキームの間に起こるときを除いて、用量は次の用量レベルに上げる、そのとき次の上昇は、修正されたフィボナァチ（Ｆｉｂｏｎａｃｃｉ）スキーム（表１２）上でｎ　＋　１のレベルになる。

【０２３２】

【表１２】

PHY906の用量上昇予定表

用量レベル	上昇(escalation)	全体の用量　(gm/日)
1	開始	1.8
2	2 x レベル1	3.6
3	2 x レベル2	7.2
7.2gm/日の用量レベルに達して、このレベルで>２級の毒性が観察されないと、下記に示す「n」修正されたフィボナァチ上昇が実行される。		
N + 1	1.5 xレベルn	
N + 2	1.33 xレベルn + 1	
N + 3	1.25 xレベルn + 2	
以降の全てレベル：最大許容用量に達するまで、25%増加		

【０２３３】

ＰＨＹ９０６の用量上昇予定表：主任研究者によって臨床上示され、そして必要であるとみなされるならば、上記に指定されたレベルよりむしろ低い用量レベルが利用されるかもしれない。

【０２３４】

項目に入るスピードと次の用量投与計画への上昇は、各用量レベルに入れられる患者の安全性プロフィルの評価に依存する。毒性は、評価されて、ＮＣＩ臨床試験ガイドライン（ＣＴＧ）拡張された共通の毒性基準に従って、評価され等級分けされることになる。

【０２３５】

このプロトコルのための抗嘔吐スケジールは、各処置日において化学療法の１／２時間前に５０ｍｌの通常の食塩水に混ぜられて、投与される１～２ｍｇのグラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）からなる。吐き気および／または嘔吐を制御する必要があるに従って、制吐剤（静脈内にまたは経口で投与される）は、８時間ごと繰り返される。処置は、２週間の休止が続く４週間連続で、毎週繰り返される。これが治療の１サイクルを構成する。

【０２３６】

イリノテカン注入の間またはその後まもなく起こる下痢は、静脈内へのアトロピン（０．５～１ｍｇ）で処置される。イリノテカン投与＞１２時間後起きる下痢に対しては、少

なくとも１２時間の間下痢の完全な解消があるまで、下痢の最初の徴候で経口４ｍｇ、続いて２時間ごと経口２ｍｇ（夜は４時間ごと経口で４ｍｇ）とロペラミドを用いて、患者を処置する。下痢に血が混じり、＞１０１．６^{0}Ｆの発熱を伴い、そして＞１２時間、変らないままでいる場合、患者を更なる診察と処置のために入院させることになる。

【０２３７】

イリノテカンの用量修正：この試験でイリノテカンの用量上昇はないであろう。製造者（表１３）によって提供されるパッケージ中に推薦されているように、毒性のための用量修正がなされる。

【０２３８】

表１３　毎週および週１回の予定用の推薦される用量修正

顆粒球カウントが＞１５００／ｍｍ^{3}にまで回復し、血小板カウントが＞１００，０００／ｍｍ^{3}にまで回復して、そして治療に関連した下痢が充分に解決するまで、療法の新しいコースを開始してはならない。治療は、処置に関連した毒性からの回復を考慮に入れるために１～２週間遅らすべきである。患者が２週間の遅延の後、回復しなかった場合、Ｃａｍｐｔｏｓａｒを中止するように考慮すべきである。

【０２３９】

【表１３】

毎週の毒性 NCI等級[b] 値	治療コースの間	次の治療コースの開始時（適切な回復後） 前コースの出発用量と比較して	
	毎週	毎週	3週間ごとに一度
毒性なし	用量レベルを維持	↑25mg/m^2、最大用量150mg/m^{2}まで	用量レベルを維持
好中球減少症 1（1500～1999/mm^3） 2（1000～1499/mm^3） 3（550～999/mm^3） 4（<500/mm^3）	用量レベルを維持 ↓25mg/m^2 用量を省略、それから、<2等級に解消したら↓25mg/m^2 用量を省略、それから、<2等級に解消したら↓50mg/m^2	用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m^2 ↓50mg/m^2	用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m^2 ↓50mg/m^2
好中球減少の発熱 (4等級好中球減少、>2等級発熱)	用量を省略、それから、<2等級に解消したら↓50mg/m^2	↓50mg/m^2	↓50mg/m^2
他の血液学的毒性	白血球減少症、血小板減少症のためおよびNCI毒性基準にも基づく用量修正、そして、続く治療のコースの開始時に同一のものが上記好中球減少症に推薦される。		

【表１３－２】

下痢 1（2-3回/日>pretx[c]） 2（4-6回/日>pretx[c]） 3（7-9回/日>pretx[c]） 4（= 10回/日>pretx[c]）	用量レベルを維持 ↓25mg/m² 用量を省略、それから、<2等級に解消したら↓25mg/m² 用量を省略、それから、<2等級に解消したら↓50mg/m²	用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m² ↓50mg/m²	用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m² ↓50mg/m²
他の非血液学的毒性 1 2 3 4		用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m² ↓50mg/m²	用量レベルを維持 用量レベルを維持 ↓25mg/m² ↓50mg/m²

a：全ての用量修正は、前の最悪の毒性に基づかなければならない。

b：国立癌研究所の共通毒性基準

c：前処置

【０２４０】

応答と毒性アセスメント：毒性は、毎週の身体検査と血球計算によって査定されて、国立癌研究所の共通毒性基準に従って等級分けされる。これらの評価と完全な化学的プロフィルは、各処置の前に繰り返される。

【０２４１】

また、患者は、彼らの腸の調子および反運動性薬剤の使用について毎日の記録をつける。この日記には、ＰＨＹ９０６の経口摂取の時間、彼らの便通の頻度と硬さ（形をしているか、ゆるいかまたは水っぽいか）、およびこの徴候を管理するために患者によって使われた反運動性処置の記録が含まれる。

【０２４２】

調査する看護婦は、下痢の管理と日記の完成について指示を徹底するために、最初のサイクルの間、訪問の間に少なくとも週一回各々の患者と連絡をとる。衰弱、吐き気、嘔吐および食欲減退を含む全体的な生活の質も、確立されたＦＡＳＴ方法論を使って評価される。

【０２４３】

ＰＨＹ９０６の服薬遵守を査定するために、ピルカウントが治療のための各臨床訪問に薬剤師によってなされる。病気への応答の評価は、２回の処置サイクル後に行われる。応答は、ＥＣＯＧ基準に従って定義され、測定できるかまたは評価され得る病気をもつ全ての患者において査定されるが、この試験の終点を構成することはない。

【０２４４】

イリノテカンの薬物動態学：選ばれた患者で、薬物動態学的な研究を実施して、ＰＨＹ９０６がイリノテカンの新陳代謝と排泄に影響を及ぼすかどうかを査定する。これらの患

者において、イリノテカンの最初の用量は単独で与えられ（サイクル１／１日目）、そしてＰＨＹ９０６は２日目に開始される。

【０２４５】

イリノテカンの投与直前、イリノテカン注入の間３０、６０、９０分およびサイクル１の１日目、並びにサイクル１の８日目の注入の終わりから０．５、１．５、３．５と６ｈ後、血液サンプルをヘパリン化したチューブに集める。サンプルは、ポリスチレンチューブ中、２．５０μｌ血漿を加えた内部基準液５００μｌで直ちに処理する。内部基準液は、氷酢酸（１００ｍｌ中４．０ｍｌ）で酸性化したアセトニトリル中カンプトテシン５０μｇ／ｍｌから成る。サンプルを３０秒間ボルテックスし、４０℃の水浴に１５分間、置き、室温で冷し、それから９００μｌの２５ｍＭトリエチルアミン緩衝液（ｐＨ　４．２）と混ぜ合わせる。上澄みを１．５ｍｌのエッペンドルフ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）チューブに移し、マイクロ遠心分離機（ｍｉｃｒｏｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ）中、１３，０００ｘ　ｇで４分間、遠心分離する、そして澄んだ上澄みのアリコートを高速液クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）で分析する。

【０２４６】

クロマトグラフ分析は、Ｍｉｃｒｏｓｏｒｈ　Ｃ１８（４．５　ｘ　２５０ｍｍ、５μｍ粒径）逆相ＨＰＬＣカラム上、７２：２８（ｖ／ｖ）２５ｍＭＴＥＭ／アセトニトリル緩衝液を用いて１ｍｌ／分で溶出され、λＥＸ３７２ｎｍおよびλＥＸ５３５ｎｍを備える（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎ　ＳＯＰ　＃ＵＰＪ－１２０－５）蛍光検出器を利用して行われる。最大の血漿濃度、ターミナル半減期とＡＵＣ（カーブの下の面積）は、ＰＣ－ＮＯＮＬＩＮソフトウェア（Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｃｏｎｓｕｌｔｉｎｇ　レキシントン、ケンタッキー州）と標準の薬物動態学の式を利用して、データの非区分化解析によって決定される。薬物動態学的な研究は、サイクル１／１日目およびサイクル１／８日目に実施して、ＰＨＹ９０６へ長期間曝すことがイリノテカンの血漿クリアランスに対して、蓄積効果を及ぼすかどうかを決定する。

【０２４７】

前述の議論と実施例は、単に特定の好ましい実施の形態の詳細な説明を提示するだけであると理解すべきである。したがって、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正物および等価物を作りえることが当業者には明らかであるべきである。本出願中で同定される、全ての雑誌の論文類、他の文献類、特許、および特許出願は、引用によりそれらの全体が援用される。

【０２４８】

前述の詳細な説明は、理解を明瞭にするためだけに与えられたものであり、修正は、当業者に自明であるので、それから不必要な限定をくみ取るべきではない。

【０２４９】

本発明は、その特定の実施の形態と関連して説明されてきたが、それが更なる修正を可能とし、そして本出願は、一般に本明の原則に従い、本発明の開示からの逸脱であり、本発明が属する当該技術内での既知または習慣的な慣行の範囲内にあり、そして前記に記載された本質的な事項に適用され、かつ添付された特許請求の範囲に従うようなものを含む、本発明のいかなる改変、使用また改作をも包含することを意図していると分かるであろう。

【０２５０】

（完全な引用が明細書の本文中に提供されていない参考文献類）

ここで引用される全ての参考文献類は、それらの全体が援用される。

Ｂｉｅｎｖｅｎｕ　ＪＡ，　Ｍｏｎｎｅｒｅｔ　Ｇ，　Ｇｕｔｏｗｓｋｉ　ＭＣ．ら．ヒト血清および組織中のサイトカインアッセイ（Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　ａｓｓａｙｓ　ｉｎ　ｈｕｍａｎ　ｓｅｒａ　ａｎｄ　ｔｉｓｓｕｅｓ）　Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ　１２９：　５５－６１（１９９８）。

Ｂｌｅｉｂｅｒｇ，　Ｈ．：　消化器癌でのＣＰＴ－１１（ＣＰＴ－１１　ｉｎ　Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ）．　Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ

of Cancer, 35巻, 3号, 371－379, 1999。
Bleiberg, H., Cvitkovic, E.: CPT－11（イリノテカン）によって誘発される副作用事象の同定と臨床的な管理（Characterization and clinical management of CPT－11（irinotecan）－induced adverse events）: 欧州での観点（The European perspective）. Eur. J. Cancer 32A（Suppl 3）：S18－S23, 1996。
Calabresi P.およびChabner BA: 腫瘍性疾患の化学療法（Chemotherapy of Neoplastic Diseases）, Goodman & Gilman's The Pharmocological Basis of Therapeutics, 9版, X節：1225－1232, 1996。
Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P.: 抗腫瘍剤（Antineoplastic Agents）, Goodman & Gilman's The Pharmocological Basis of Therapeutics, 9版, 51章：1233－1287。
Chen J. J.W, Wu R, Yang PC, ら. 比色検出を備えるcDNAマイクロアレイシステムによって、示差的に発現した遺伝子の発現パターンのプロファイリングと単離（Profiling expression patterns and isolating differentially expressed genes by cDNA microarray system with colorimetry detection）Genomics 51：313－324（1998）。
Chu, X－Y, Kato, Y, Ueda, K. ら. ヒトでのCPT－11およびその代謝産物の胆管からの排泄メカニズム：一次活性な輸送体の関与 （Biliary Excretion Mechanism of CPT－11 and Its Metabolites in Humans: Involvement of Primary Active Transporters.）Cancer Res. 58：5137－5143, 1998。
Douillard J., Cunningham D., Roth A., Germa J., James R., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Gruia G., Dembak M., Slbaud D., Rougier P.: 転移性の結腸直腸癌をもつ患者で、第一線の化学療法イリノテカン＋5FU／葉酸を5FU／FAの同一スケジュールと比較する無作為化第III相試験 （A randomized phase III trial comparing Irinotecan + 5FU／Follnic Acid (FA) to the same schedule of 5FU／FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT)), Proc. ASCO, 18巻, 233a, 1999。
Gilman, M. 1993. リボヌクレアーゼ保護アッセイ：分子生物学の最新のプロトコール （Ribonuclease protection assay. In Current Protocols in Molecular Biology）, 1巻. （Ausubel, F.M., R. Brent, R.E. Kingston, D.D. Moore, J.G. Seidman, J.A. SmithおよびK. Stuhl編）, 4.7.1－4.7.8, 頁, John Wiley and Sons, Inc., New York。
Guo X, Lerner－Tung M, Chen HX, Chang CN, Zhu JL, Chang CP, Pizzorno G, Lin, TS,

Ｃｈｅｎｇ ＹＣ．　５－フルオロ－２－ピリミジノン、肝アルデヒドオキシダーゼに活性化される５－フルオロウラシルのプロドラッグ（５－Ｆｌｕｏｒｏ－２ ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｏｎｅ，Ａ ｌｉｖｅｒ ａｌｄｅｈｙｄｅ ｏｘｉｄａｓｅ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｄｒｕｇ ｏｆ ５－ｆｌｕｏｒｏｕｒａｃｉｌ）．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍ，４９，１１１１－１１１６（１９９５）。

Ｇｕｐｔａ Ｅ，Ｍｉｃｋ Ｒ，Ｒａｍｉｒｅｚ Ｊ，Ｗａｎｇ Ｘ，Ｌｅｓｔｉｎｇｉ ＴＭ，Ｖｏｋｅｓ ＥＥ，Ｒａｔａｉｎ ＭＪ：癌患者でのトポイソメラーゼ阻害剤、イリノテカンの薬動態学および薬力学（Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｔｏｐｏｉｓｏｍｅｒａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ）．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ １５：１５０２－１５１０，１９９７。

Ｈａａｚ Ｍ．Ｃ．，Ｒｉｖｏｒｙ，Ｌ．，Ｒｉｃｈｅ，Ｃ．，ら．ヒト肝臓ミクロソームによるイリノテカン（ＣＰＴ－１１）の代謝：シトクロームＰ－４５０ ３Ａの関与および薬物の相互作用（Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ｏｆ ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ（ＣＰＴ－１１）ｂｙ ｈｕｍａｎ ｈｅｐａｔｉｃ ｍｉｃｒｏｓｏｍｅｓ：ｐａｒｔｉｃｉｐａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｙｔｏｃｈｒｏｍｅ Ｐ－４５０ ３Ａ ａｎｄ ｄｒｕｇ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ）．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５８：４６８－４７２（１９９８）。

Ｈａｎｉ Ｏｋａ Ｈｉｒｏｓｈｉ，Ｔａｋｉ Ｎｏ Ｋｏ Ｓｕｋｅ：漢方薬処方２１２の投与（Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ２１２ ｆｏｒｍｕｌａ ｏｆ Ｋａｍｐｏ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）．Ｋａｂｕｓｉｋｉ Ｋａｉｓｈｙａ，Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ，１９９８。

Ｈｓｕ Ｈ．ａｎｄ Ｈｓｕ Ｃ．，一般に使用されている中国薬草処方（Ｃｏｍｍｏｎｌｙ ｕｓｅｄ Ｃｈｉｎｅｓｅ ｈｅｒｂａｌ ｆｏｒｍｕｌａｓ）；Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，Ｏｈａｉ Ｐｒｅｓｓ。

Ｊｏｕｌｉａ，Ｊ．，Ｐｉｎｇｕｅｔ，Ｆ．，Ｙｃｈｏｕ，Ｍ．，Ｄｕｆｆｏｕｒ，Ｊ．，Ａｓｔｒｅ，Ｃ．ａｎｄ Ｂｒｅｓｓｏｌｌｅ，Ｆ．：ＦＵ大型丸薬＋高用量葉酸の連続注入を受けている、転移性結腸直腸癌患者における５－フルオロウラシルの血漿および唾液での薬物動態学（Ｐｌａｓｍａ ａｎｄ Ｓａｌｉｖａｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ ５－Ｆｌｕｏｒｏｕｒａｃｉｌ（ＦＵ）ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｃｅｉｖｉｎｇ ＦＵ Ｂｏｌｕｓ Ｐｌｕｓ Ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ Ｉｎｆｕｓｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｈｉｇｈ－ｄｏｓｅ Ｆｏｌｉｎｉｃ Ａｃｉｄ）．Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，３５巻，２号，２６－３０１，１９９９。

Ｋａｎｅｄａ Ｎ．，Ｎａｇａｔａ Ｈ．，Ｆｕｒｕｔａ Ｔ．，Ｙｏｋｏｋｕｒａ Ｔ．：マウスでのカンプトテシン同族体ＣＰＴ－１１の代謝と薬物動態学（Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ ｔｈｅ ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ ａｎａｌｏｇｕｅ ＣＰＴ－１１ ｉｎ ｔｈｅ ｍｏｕｓｅ）．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５０：１７１５－１７２０，１９９０。

Ｋｉｖｉｓｔｏ Ｋ．Ｔ．，Ｋｒｏｅｍｅｒ Ｈ．Ｋ．およびＥｉｃｈｅｌｂａｕｍ Ｍ．抗癌剤の代謝におけるヒトシトクロームＰ４５０酵素類の役割：薬物相互作用の関係（Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃｙｔｏｃｈｒｏｍｅ Ｐ４５０ ｅｎｚｙｍｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ｏｆ ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ ａｇｅｎｔｓ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｄｒｕｇ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ）Ｂｒ Ｊ．Ｃｌｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ４０：５２３－５３０（１９９５）。

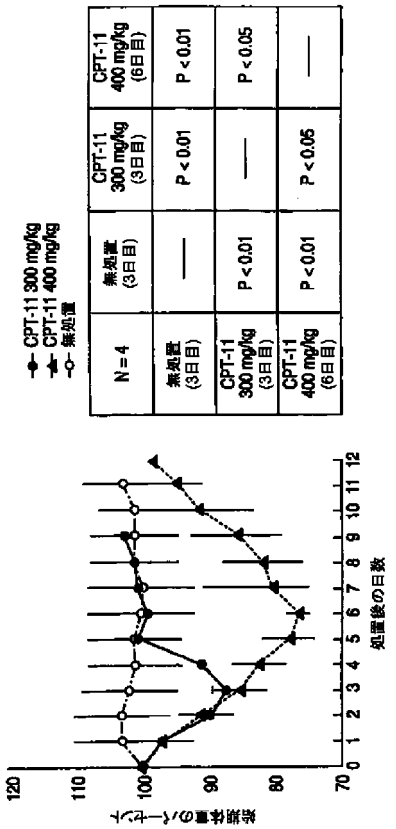
Ｋｏｉｍａ Ｋ．，ら．Ａｓｈｏ柴胡湯の長期間投与は、マウス肝臓でシトクロームＰ４５０のｍＲＮＡレベルを上昇させる（Ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔ

ion of Asho-saiko-to@increase cytochrome P-450 mRNA level in mouse liver) Biol. Pharm. Bull. 21:426-428, 1998。
Lombardi V.R.M, Garcia MおよびCacabelos L.R.R. 健常人およびアルツハイマー病人でのサイトカイン産生の確認、リンパ球サブセットパターンのスクリーニングおよびインビトロアポトーシス（Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and in vitro apoptosis in healthy and Alzheimer's Disease (AD) individuals) Journal of Neuroimmunol 97:163-171(1999)。
Miller CL and Eaves CJ. 移植可能でリンパ骨髄再構築能を有する成体マウス造血幹細胞のインビトロ拡張（Expansion in vitro of adult murine hematopoietic stem cells with transplantable lympho-myeloid reconstituting ability) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:13648-13653 (1997)。
Mori K., Hirose T., Machida S., Tominaga K.: 進行した非小肺細胞癌でのイリノテカン誘発の下痢の防止のための漢方薬（Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer) Gan To Kagaku Ryoho 25:1159-63, 1998。
Marita M., Nagai E., Hagiwara H., Aburada M., Yokoi T., Kamataki T.: SN-38 (7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン）のグルクロニドを基質に用いる漢方薬の天然グルクロニドによるβ-グルクロニダーゼの阻害（Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate) Xenobiotica 23:5-10, 1993。
Peters, G.およびvan Groeninger, C.: 5-フルオロウラシルの生化学的調節の臨床的な関連性（Clinical relevance of biochemical modulation of 5-fluorouracil) Annals of Oncology 2: 469-480, 1991。
Pinedo, H.およびPeters, G.フルオロウラシル：生化学および薬理学（Fluorouracil: Biochemistry and Pharmacology) Journal of Clinical Oncology, 6巻, 10号 (10月), 1633-1664, 1988。
Pizzorno G., Wiegand R., Lentz S.およびHandschumacher R., ブレキナルはマウスcolon 38腫瘍モデルにおいて、ウリジンヌクレオチドプールの組織特異的調節によって5-フルオロウラシルの抗腫瘍活性を増強する（Brequinar Potentiates 5-Fluorouracil antitumor activity in a Murine model colon 38 tumor by tissue-specific modulation of uridine nucleotide pools) Cancer Res., 52: 1660-1665, 1992。
Roby C.A., Anderson GDおよびDryer DA et al. St John's Wort :St John's Wort: CYP3A4活性に対する効果（Effect on CYP3A4 activity) Clin

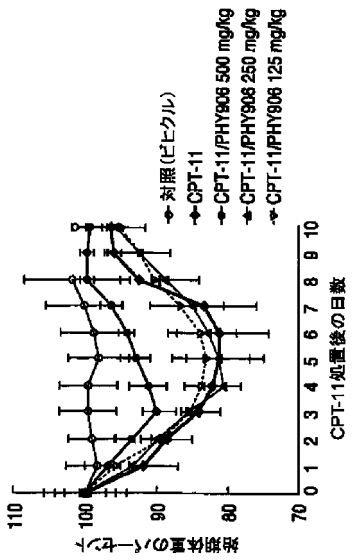
. Pharmacol. Ther. 67, 451－457 （2000）。
Saliba F, Hagipantelli R, Misset J－L, Bastian G, vassal G, Bonnay M, Herait P, Cote C, Mahjoubi M, Mignard D, Cvitkovic E： 進行した結腸直腸癌患者でのイリノテカン誘発による遅延発症する下痢の病態生理学および治療：見込みある事前評価（Pathophysiology and therapy in irinotecan－induced delayed－onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer： A prospective assessment）J Clin Oncol 16：2745－2751, 1998。
Saltz LB, Locker PK, Plrotta N, Elfring GL, Miller LL： 以前に処置されていない転移性結腸直腸癌では、毎週のイリノテカン（CPT－11）, ロイコボリン（LV）およびフルオロウラシル（FU）が、毎日5回の5 LV／FUよりも優れている（Weekly Irinotecan （CPT－11）, Leucovorin （LV）, and Fluorouracil （FU） is superior to daily x5 LV／FU in patients （PTS） with previously untreated metastatic colorectal cancer） （CRC）, Proc. ASCO, Vol. 18, 233a, 1999。
Stucky－Marshall, L.：消化器の悪性腫瘍での新しい薬剤類：1部：臨床でのイリノテカン（New Agents in Gastrointestinal Malignancies： Part 1： Irinotecan in Clinical Practice）, Cancer Nursing, 22（3）： 212－219, 1999。
Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, Kato M, ら ラット中の抗腫瘍性カンプトテカン誘導体であるイリノテカン塩酸塩の腸管毒性における腸管ミクロ菌でのβ－グルクロニダーゼの関与（Involvement of b－glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride （CPT－11） in rats） Cancer Res. 56：3752－3757 （1996）。
Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, et al. 腸管ミクロ菌の阻害－グルクロニダーゼは、ラット中の抗腫瘍剤イリノテカン塩酸塩（CPT－11）の活性代謝物の分布を変更する（Inhibition of intestinal microflora －glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride （CPT－11） in rats） Cancer Chemother Pharmacol. 42：280－286 （1998）。
Wasserman E., Myara A., Lokiec F., Goldwasser F., Trivin F., Mahjoubi M., Misset J., Cvitkovic E.： Gilbert症候群の患者での重度のCPT－11毒性：2つの症例報告（Severe CPT－11 toxicity in patients with Gilbert’s syndrome： Two case reports） Ann Oncol 8：1049－1051, 1997。
Wierda D. およびMatamoros M. シスプラチン投与後のマウスでの骨髄造血の部分的キャラクタライゼーション（Partial characteri

zation of bone marrow hemopoiesis in mice after cisplatin administration) Toxicol & Applied Pharmacol 75：25－34（1984）。
Xu Guo－Jun, 漢方への入門（Introduction to the Chinese Materia Medica) China Pharmaceutical Science Publication Inc., 北京, 中華人民共和国, 1996, 398頁。

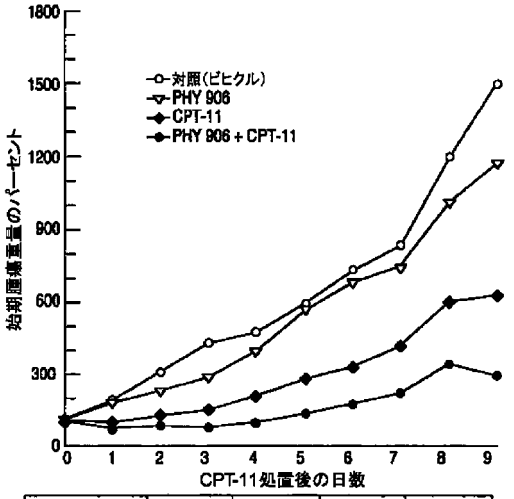
【図１】



【図２】

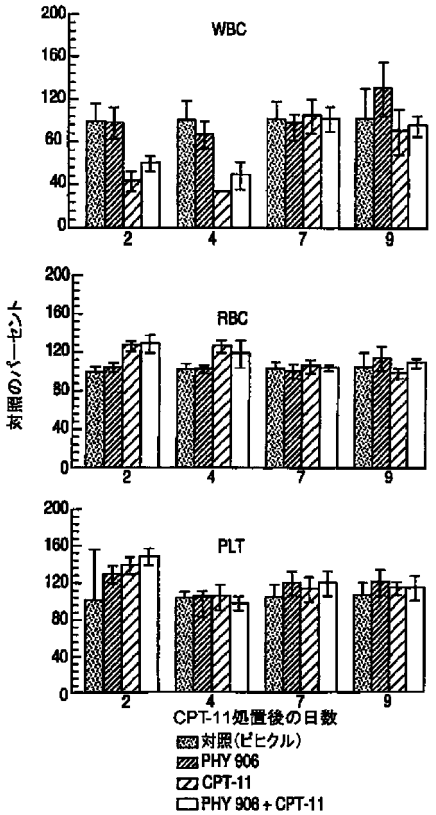


【図３】

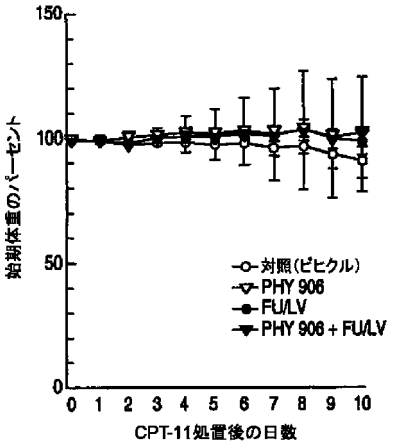


6日目の試験 P値	対照 (ビヒクル)	PHY 906	CPT-11	CPT-11 WITH PHY 906
PHY 906	0.5950	——	0.0027	0.0001
CPT-11	0.0004	0.0027	——	0.0007
CPT-11 WITH PHY 906	0.0001	0.0001	0.0007	——

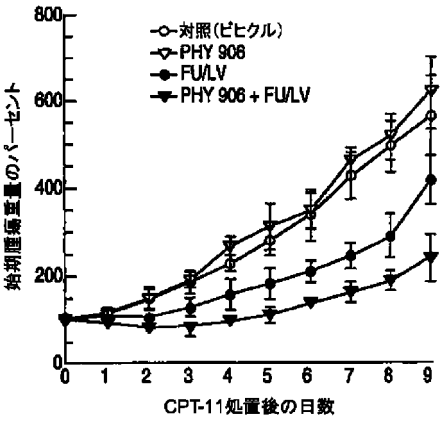
【図４】



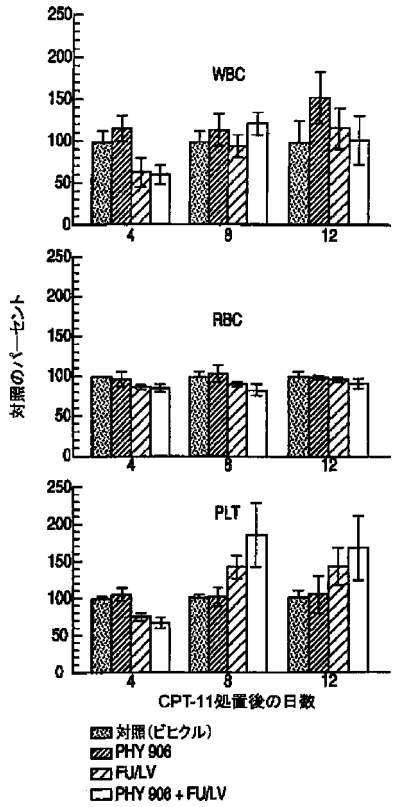
【図５】



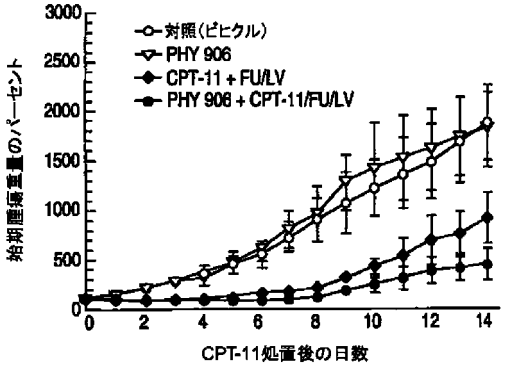
【図６】



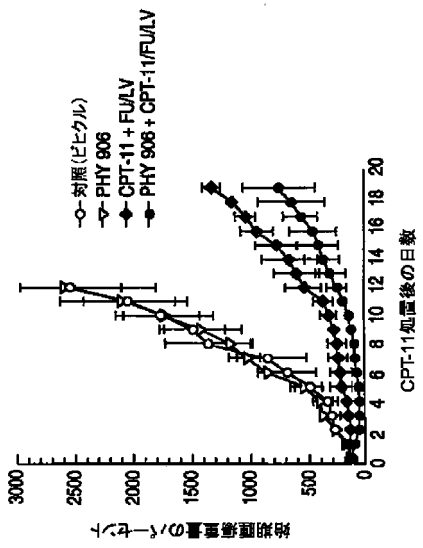
【図７】


WBC
RBC
PLT
対照のパーセント
CPT-11処置後の日数
対照(ビヒクル)
PHY 906
FU/LV
PHY 906 + FU/LV

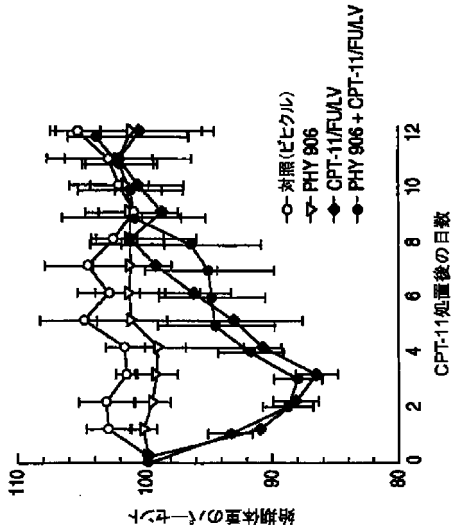
【図８】


対照(ビヒクル)
PHY 906
CPT-11 + FU/LV
PHY 906 + CPT-11/FU/LV
始期腫瘍重量のパーセント
CPT-11処置後の日数

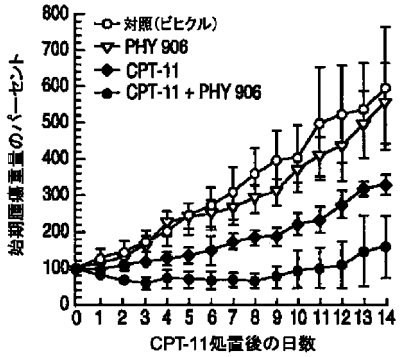
【図９】


対照(ビヒクル)
PHY 906
CPT-11 + FU/LV
PHY 906 + CPT-11/FU/LV
始期腫瘍重量のパーセント
CPT-11処置後の日数

【図１０】

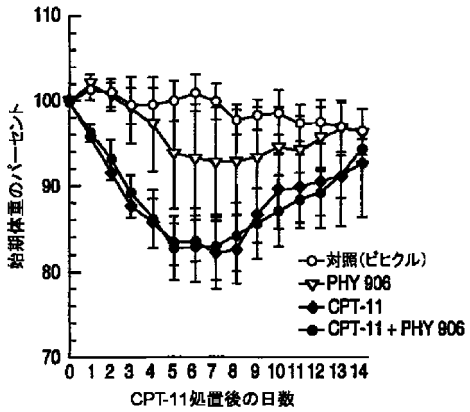

対照(ビヒクル)
PHY 906
CPT-11/FU/LV
PHY 906 + CPT-11/FU/LV
始期体重のパーセント
CPT-11処置後の日数

【図１１】

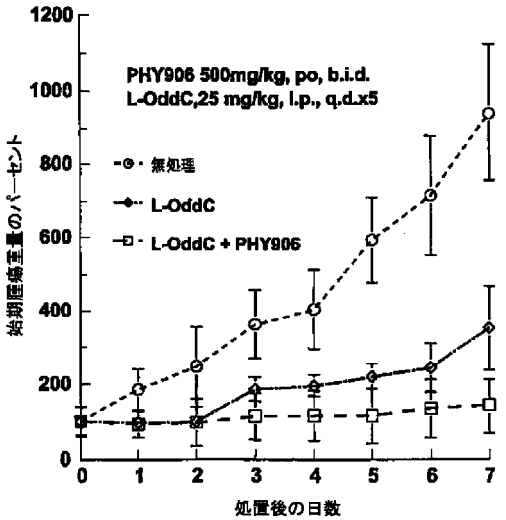


14日目の試験 (P値)	対照 (ビヒクル)	CPT-11	PHY 906
CPT011	0.02	—	0.02
PHY 906	0.6	0.02	—
CPT-11 + PHY 906	0.002	0.01	0.003

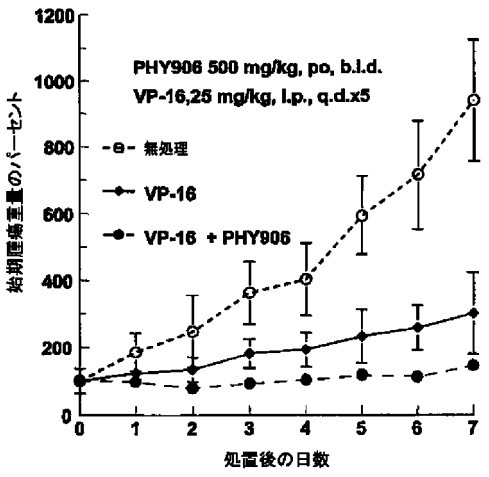
【図１２】



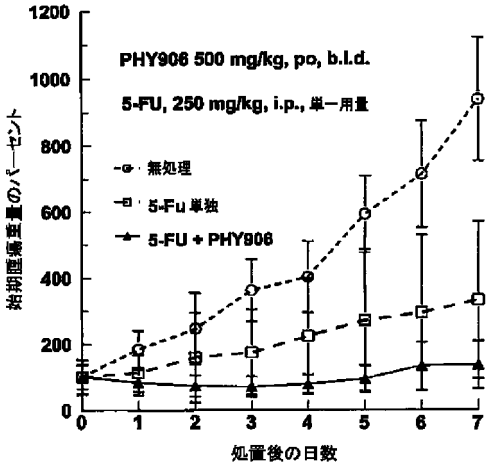
【図１３】



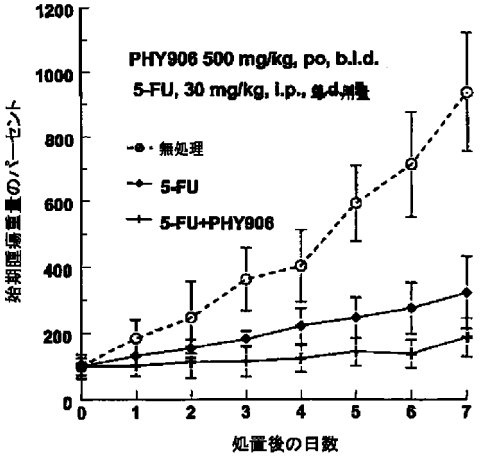
【図１４】



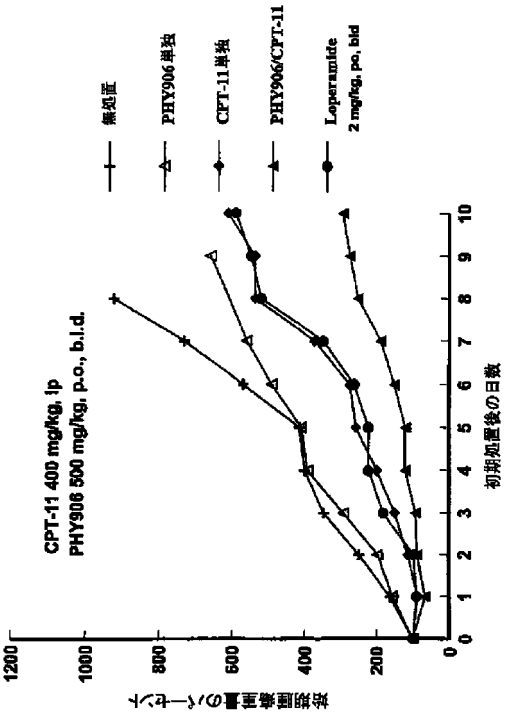
【図１５】



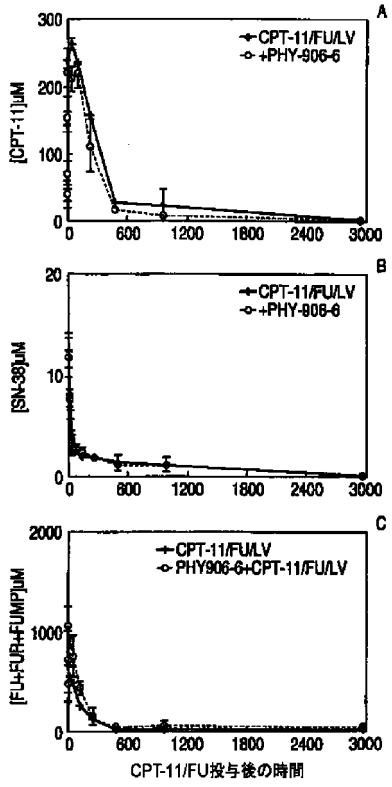
【図１６】



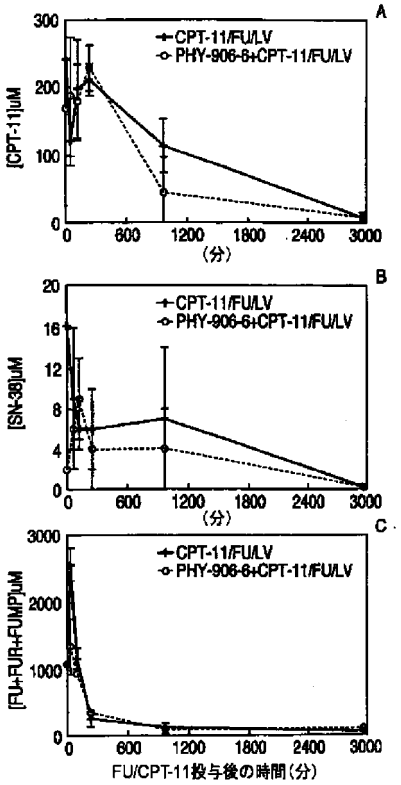
【図１７】



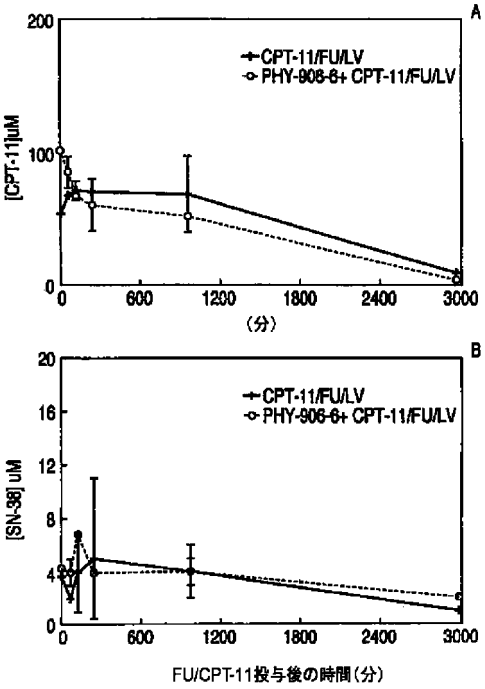
【図１８】



【図１９】



【図２０】



【手続補正書】
【提出日】平成24年4月19日(2012.4.19)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ、ならびに薬学的に許容される担体からなる薬草調製物と
ｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤と
の組合せを含む、癌治療用組合せ薬剤。
【請求項２】
ｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ、ならびに薬学的に許容される担体からなる薬草調製物と
ｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤と
の組合せを含む、化学療法化合物の副作用を軽減するための組合せ薬剤。
【請求項３】
ｉ）Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａ、ならびに薬学的に許容される担体からなる薬草調製物と
ｉｉ）化学療法化合物を含む化学療法用製剤との組合せを含む、化学療法用製剤の抗腫瘍活性を増加させるための組合せ薬剤。
【請求項４】
前記薬草調製物がＳｃｕｔｅｌｌａｒｉａ　ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒ

ｈｉｚａ　ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ　ｊｕｊｕｂａ、Ｐａｅｏｎｉａ　ｌａｃｔｉｆｌｏｒａ、及び１つまたはそれ以上の薬学的に許容される担体からなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項５】

前記薬草調製物が経口経路によって投与され、前記化学療法用製剤が経口または非経口経路によって投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項６】

前記薬草調製物が経口経路によって投与され、前記化学療法用製剤が静脈内経路によって投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項７】

前記薬草調製物が、前記化学療法用製剤が投与される前に投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項８】

前記薬草調製物が、前記化学療法用製剤が投与された後に投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項９】

前記薬草調製物が、前記化学療法用製剤が投与されると同時に投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項１０】

前記薬草調製物が、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、ＺｉｚｉｐｈｕｓおよびＰａｅｏｎｉａのそれぞれのエキス、ならびに薬学的に許容される担体からなる請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

【請求項１１】

前記薬草調製物が、Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ　ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　ｕｒａｌｅｎｓｉｓ、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ　ｊｕｊｕｂａおよびＰａｅｏｎｉａ　ｌａｃｔｉｆｌｏｒａのそれぞれのエキス、ならびに薬学的に許容される担体からなる請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ薬剤。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 36/00 (2006.01)	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｗ

(72)発明者 チェン, ヤン－チー
アメリカ合衆国, コネチカット州, ウッドブリッジ, ボルドウィン ロード ９６１
(72)発明者 リュー, シュー－フエイ
アメリカ合衆国, コネチカット州, マディソン, ジョシュア トレイル ９２

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 MA55 NA05 NA14 ZB262 ZC752
4C088 AB12 AB37 AB58 AB59 CA03 MA08 MA52 MA55 NA05 NA14
ZB26 ZC75