世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5		(11) 国際公開番号
A61K 31/53 // (A61K 31/53 A61K 31:44, 31:505)	A1	WO 92/21345
		(43) 国際公開日 1992年12月10日(10. 12. 1992)

(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00656
(22) 国際出願日 1992年5月22日(22. 05. 92)

(30) 優先権データ
特願平3/121247 1991年5月27日(27. 05. 91) JP

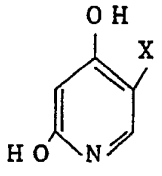
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
大鵬薬品工業株式会社
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
白坂哲彦(SHIRASAKA, Tetsuhiko)[JP/JP]
〒350 埼玉県川越市的場1-10-3 Saitama, (JP)
福島正和(FUKUSHIMA, Masakazu)[JP/JP]
〒520 滋賀県大津市千町2丁目9-7 Shiga, (JP)
大下英之(OHSHIMO, Hideyuki)[JP/JP]
〒357 埼玉県飯能市南町10-28 Saitama, (JP)
島本雄司(SHIMAMOTO, Yuji)[JP/JP]
〒520-02 滋賀県大津市仰木の里2丁目9-11 Shiga, (JP)
(74) 代理人
弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.)
〒541 大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル
Osaka, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : COMPOSITION, METHOD AND KIT FOR POTENTIATING ANTITUMOR ACTIVITY AND FOR CURING TUMOR

(54) 発明の名称 抗腫瘍効果増強のための及び腫瘍治療のための組成物、方法及びキット



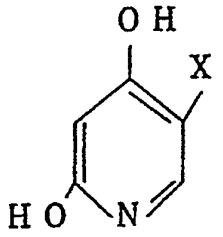
(I)

(57) Abstract

A composition for potentiating the antitumor activity of tegafur and reducing the adverse effects, comprising a compound represented by general formula (I) wherein X represents halogen or cyano and oxonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a method and kit therefor; and a composition for curing tumors comprising tegafur, a compound represented by formula (I) and oxonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a method and kit therefor.

(57) 要約

本発明は、一般式



（Ⅰ）

［Xはハロゲン原子又はシアノ基を示す］で表わされる化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含む、テガフールの抗腫瘍効果を増強すると共に副作用を軽減する抗腫瘍効果増強のための組成物、方法及びキット、並びに、テガフール、上記一般式（Ⅰ）の化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含む腫瘍治療のための組成物、方法及びキットを提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GN ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

明細書

抗腫瘍効果増強のための及び腫瘍治療のための組成物、方法及びキット

技術分野

本発明は、テガフール(tegafur) の抗腫瘍効果増強のための組成物、方法及びキット、並びに、腫瘍治療のための組成物、方法及びキットに関する。

背景技術

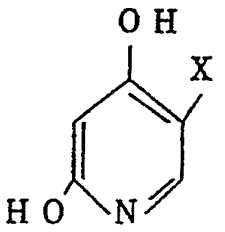
５－フルオロウラシル（以下、５－ＦＵと称する）および５－ＦＵ誘導体の抗腫瘍効果増強剤として、特公昭６２－１５５２１５号公報にある種のピリジン化合物の併用が報告されており、その併用により生体内５－ＦＵ濃度が持続するという特徴がある。一方、５－ＦＵの単独持続点滴静注でもたびたび見られるように、５－ＦＵは生体内で持続して存在することにより、口腔内、消化管組織等にしばしば障害（炎症）が発生するという重大な問題点があることが知られている。

また、国際公開Ｗ０９０／０７３３４号公報においては、５－ＦＵ又は５－ＦＵ誘導体にオキソン酸(oxonic acid) 類を併用することにより、５－ＦＵおよび５－ＦＵ誘導体により起こる炎症の発生を抑えることができると報告されているが、同時に抗腫瘍効果を減弱させると

いう事実もあり、抗腫瘍効果の増強及び副作用の軽減という点では決定的なものではない。

発明の開示

本発明者はこのような現状に鑑み、テガフールの抗腫瘍効果を更に高める目的で研究を重ねた結果、下記一般式（Ｉ）で表わされる化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩をテガフールと共に使用する時、炎症等の副作用を抑制しつつ当該抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を著しく増強できることを見出した。本発明はこの知見に基づき完成されたものである。



（Ｉ）

［式中、Ｘはハロゲン原子又はシアノ基を示す。］

即ち、本発明は抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表わされる化合物と、副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を有効成分として、薬学的に許容される担体と共に含有することを特徴とする、治療に有効な量のテガフールを含有する抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強させると共に該抗腫

瘍剤の副作用を抑制する抗腫瘍効果増強剤に係る。

更に本発明は、治療に有効な量のテガフール、抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含有することを特徴とする抗腫瘍剤に係る。

上記本発明の抗腫瘍効果増強剤及び抗腫瘍剤は、前記副作用乃至毒性を上昇させること無く、公知の抗腫瘍化合物であるテガフールの抗腫瘍効果を増強することができる。

本発明で使用されるテガフールは、生体内で活性化を受けて活性本体である５－ＦＵを放出することが知られている薬剤である。

従って、本発明は、更に、

治療に有効な量のテガフール、抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の５－フルオロウラシル療法に感受性を有する癌の治療方法、並びに、

抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表わされる化合物と副作用抑制のために有効な量のオキソ

ン酸又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、５－フルオロウラシル療法に感受性を有する癌を有する患者に、治療に有効な量のテガフールを含有する抗腫瘍剤を投与する際の抗腫瘍効果を増強させると共に副作用を抑制する方法

を提供するものでもある。

換言すれば、特に、本発明は、治療に有効な量のテガフールを投与することからなる治療を必要とする患者の、テガフール療法に感受性を有する癌の治療方法において、抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表わされる化合物を該患者に投与することにより抗腫瘍効果を増強し、テガフールの副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することによりテガフール投与により惹起される副作用を抑制することからなる改良を提供するものである。

本発明において使用するテガフールは、公知化合物であり、公知の方法、例えば特公昭４９－１０５１０号公報に記載されている方法に従って製造される。

上記一般式（Ｉ）で表わされる化合物は、いずれも公知であり、公知方法により容易に製造される。一般式（Ｉ）の化合物において、Ｘで示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等

が例示できる。一般式（Ｉ）の化合物のうちでも、２，４－ジヒドロキシー５－クロロピリジン、２，４－ジヒドロキシー５－シアノピリジン等が好ましい。

オキソン酸自体は公知の化合物であり、その薬学的に許容される塩としては例えば酸付加塩及び塩基性化合物塩の両者が含まれる。該酸付加塩を形成し得る酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。又薬学的に許容される塩基性化合物塩を形成し得る塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を例示できる。またオキソン酸として、生体内に於てオキソン酸を産生する物質、例えばオキソン酸のエステル誘導体を用いても構わない。

本発明の抗腫瘍効果増強剤は、一般式（Ｉ）の化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩とをそれぞれ別個の製剤として又は一つの製剤として製剤化することにより得られ、各種の投与単位形態に製剤したテガフールと、それぞれ別々に又は同時に投与することができる。すなわち、本発明の抗腫瘍効果増強剤は、テガフー

ルの投与前、投与後又は同時の任意の時期に投与することができる。好ましくは、テガフールの投与と同時に、又はテガフールの投与前4時間以内又は投与後4時間以内に、本発明の抗腫瘍効果増強剤を投与するのが良い。なお、一般式（Ｉ）の化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩は、同時に投与しても良いし、又は、別々に投与しても良いが、いずれの場合も、テガフールの投与と同時か又は投与前4時間以内又は投与後4時間以内に投与を行なうのが好ましい。一般には、一般式（Ｉ）の化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩は、それぞれ別個の製剤で投与する場合も、両者を同時に投与するのが好ましい。

本発明の一般式（Ｉ）の化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩とを有効成分とするテガフールの抗腫瘍効果増強剤においては、一般式（Ｉ）の化合物1モルに対し、オキソン酸又はその薬学的に許容される塩を０．１～１０モル程度、好ましくは０．５～５モル程度使用するのが、通常、適当である。

本発明の抗腫瘍効果増強剤をテガフールと別々にまたは同時に投与する場合、テガフール1モルに対して、一般式（Ｉ）で表わされる化合物が０．１～５モル程度、好ましくは０．１～１．５モル程度、オキソン酸又はそ

の薬学的に許容される塩が０．１～５モル程度、好ましくは、０．２～２モル程度となる範囲で本発明の抗腫瘍効果増強剤を投与すると、特に良好な結果が得られることが多い。

また、本発明では、テガフールに上記抗腫瘍効果増強剤を配合し、抗腫瘍剤とすることができる。すなわち、該抗腫瘍剤は、テガフール、一般式（Ｉ）の化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の三者を有効成分とするものであり、薬学的に許容される担体を使用して各種の投与単位形態に製剤した後、投与される。

このテガフール、一般式（Ｉ）の化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の三者を有効成分とする抗腫瘍剤にあっては、通常テガフール１モルに対して一般式（Ｉ）で表わされる化合物が０．１～５モル程度、好ましくは０．１～１．５モル程度、オキソン酸又はその薬学的に許容される塩が０．１～５モル程度、好ましくは、０．２～２モル程度となる範囲とするのが適当である。

尚、この抗腫瘍剤において一般式（Ｉ）の化合物とオキソン酸又はその薬学的に許容される塩との比率は、特に限定されず、上記使用割合の範囲で適宜選択すればよいが、やはり、一般式（Ｉ）の化合物１モルに対してオ

キソン酸又はその薬学的に許容される塩を０．１～１０モル程度、好ましくは０．５～５モル程度使用することにより良好な結果が得られることが多い。

本発明の抗腫瘍効果増強剤は、一般式（Ｉ）の化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩に、薬学的に許容される担体を添加して各種の製剤形態に調製される。本発明の抗腫瘍効果増強剤は、一般式（Ｉ）の化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、それぞれ別個の製剤に調製した形態又は一つの製剤に調製した形態のいずれであっても良い。

また、本発明の抗腫瘍剤は、前記したようにテガフールと上記抗腫瘍効果増強剤を一つの製剤中に含む混合製剤形態、或いは、テガフールと抗腫瘍効果増強剤をそれぞれ別個に含む製剤形態に調製される。

いずれの場合も之等は適当な製剤用担体を用いて通常の方法に従い、非注射剤形態の製剤組成物とされる。ここで用いられる担体としては通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば充填剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤ないし賦形剤等を例示できる。

また、本発明は、上記した一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を

含むキットを提供する。即ち、本発明は、

(i) テガフールの抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表される化合物、および

(ii)テガフールの副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩

を含み、且つ、これらの成分(i) 及び(ii)が別々の容器に収納されている、テガフールの抗腫瘍効果を増強すると共にテガフールの副作用を抑制するためのキットを提供するものでもある。

上記成分(i) 及び(ii)は、いずれも、薬学的に許容される担体と組み合わせた製剤形態にあるのが好ましい。

また、本発明は、上記した一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩をそれぞれ別個の製剤中又は一つの製剤中に含む抗腫瘍効果増強剤と、テガフールとを含むキットを提供する。即ち、本発明は、

(i) 治療に有効な量のテガフール、

(ii)テガフールの抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式（Ｉ）で表される化合物、および

(iii) テガフールの副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩

から選ばれた３成分、及び、これらの成分(i) 、(ii)及

び(iii) を収納するための2個又は3個の容器を含み、テガフール(i) が、成分(ii)及び(iii) とは異なる容器に収納されている、哺乳動物における癌の治療用キットを提供するものでもある。このキットにおいて、成分(ii)及び(iii) は、それぞれ別個の容器に収納されていても良いし、又は、あらかじめ両者を混合して一つの製剤とし、一つの容器に収納しても良い。

上記成分(i) 、(ii)及び(iii) は、いずれも、薬学的に許容される担体と組み合わせた製剤形態にあるのが好ましい。

上記本発明のキットでは、各成分は、同時に、又は一の成分の投与前又は後の任意の時期に、他の成分を投与することができる。各成分を同時に投与するか、又は一の成分の投与前4時間以内又は投与後4時間以内に他の成分を投与するのが好ましい。各成分を同時に、もしくは、一の成分の投与前2時間以内又は投与後2時間以内に他の成分を投与するのがより好ましい。

本発明のキットによれば、テガフールを有効成分として含有する抗腫瘍組成物の抗腫瘍効果が、一般式（Ⅰ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を同一製剤中にまたは別個の製剤中に含有する抗腫瘍効果増強剤により、消化管毒性等の毒性の上昇

を引き起こすこと無く、著しく増強される。

本発明は、更に、

抗腫瘍効果が増強されると共に副作用が抑制された、哺乳動物における癌の治療用組成物を製造するための、テガフール、一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用、並びに、

テガフールの抗腫瘍効果を増強すると共にテガフールの副作用を抑制するための組成物を製造するための、一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用

を提供するものでもある。

上記本発明の抗腫瘍効果増強剤又は抗腫瘍剤を、人を含む哺乳動物の悪性腫瘍の治療の目的で使用する際の投与単位形態としては、非注射剤形態であれば特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等の非経口剤を例示できる。これら投与剤は、この分野で通常知られた慣用的な製剤方法により製剤化される。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプ

ン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フイルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の

崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

カプセル剤は抗腫瘍効果増強剤又はこれとテガフールとを上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

ペースト、クリーム及びゲルの形態に調製する際には、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

更に上記各製剤には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を配合してもよい。

本発明抗腫瘍効果増強剤における有効成分である一般式（Ｉ）で表わされる化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の量、又は本発明抗腫瘍剤における有効成分であるテガフール、一般式（Ｉ）で表わされる化合物及びオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の量は、剤型、投与経路、投与計画等により変わり、特に限定されず適宜選択すればよいが、いずれも通常製剤中の有効成分量を１～７０重量％程度とするのがよい。

本発明抗腫瘍効果増強剤又は抗腫瘍剤の投与方法は、例えば、経腸投与、経口投与、直腸投与、口腔内投与、経皮投与等の非注射投与であれば特に制限されず、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。坐剤は直腸内投与される。軟膏剤は、皮膚、口腔内粘膜等に塗布される。

本発明製剤の各有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択できる。通常、経口投与の場合、成人に対して、テガフールの量が０．１～１００mg／kg／日程度、好ましくは１～３０mg／kg／日程度、一般式（Ｉ）で表わされる化合物の量が０．１～１００mg／kg／日程度、好ましくは１～５０mg／kg／日程度、オキソン酸又はその薬学的に許容される塩の量が０．１～１００mg／kg／日程度、好ましくは１～４０mg／kg／日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。これら本発明製剤は１日に１回又は２～４回程度に分けて投与することができる。坐剤の場合、通常、成人に対して、テガフール量として、１～１００mg／kg程度を、１日１～２回、６～１２時間の間隔をおいて、直腸内に挿入して投与する。

本発明製剤を投与することにより治療できる悪性腫瘍としては、活性本体である５－ＦＵに感受性を示すものであれば、特に制限はなく、例えば、頭頸部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌等が挙げられる。

実施例

以下に本発明の実施例として、薬理試験例、抗腫瘍効果増強剤の処方例及び本発明の抗腫瘍効果増強剤をテガフールと組み合わせた抗腫瘍剤の処方例を挙げ、本発明を一層明瞭なものとする。

薬理試験例１

（ａ）被検液の調製Ｉ

テガフール（以下、ＦＴと称する）及び２，４－ジヒドロキシ－５－クロロピリジン（以下、ＣｌＤＵと称する）を各々２．０mg／ml及び０．７３mg／mlになるように、１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約２０分撹拌した後、氷冷下に５分間超音波処理し、ＦＴ－ＣｌＤＵ混合液（被検液（１））を得た。更に、これに１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を、ＦＴの濃度が１．０及び０．５mg／mlとなるように加えて、それぞれ被検液（２）及び（３）を得た。

（ｂ）被検液の調製II

ＦＴ、ＣｌＤＵ及びオキソン酸カリウムを夫々２．０mg／ml、０．７３mg／ml及び１．９５mg／mlになるように１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約２０分撹拌した後、氷冷下に５分間超音波処理し、ＦＴ、ＣｌＤＵ及びオキソン酸カリウム混合液（被検液（４））を得た。さらにこれに１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液をＦＴの濃度が１．０及び０．５mg／mlとなるように加えて、それぞれ被検液（５）及び（６）を得た。

（ｃ）被検液の調製III

上記被検液の調製Ｉ、IIでＣｌＤＵの量を１．４６mg／mlとした以外は同様の方法で被検液（７）～（１２）を得た。

（ｄ）被検液の調製IV

ＵＦＴ（大鵬薬品工業社製、ウラシルとＦＴとをモル比４：１で含む）をＦＴの濃度として１、２及び３mg／mlになるように１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させた。それぞれにオキソン酸カリウムを０．９７５、１．９５及び２．９３mg／mlになるように加え、室温にてスターラーで約２０分間撹拌した後、氷冷下に超音波処理し、ＵＦＴ－オキソン酸カリウム混合

液（被検液（１３）～（１５））を得た。

（ｅ）被検液の調製Ｖ

上記被検液の調製Ｉ、IIでＣｌＤＵの量を０．５８mg／mlとした以外は同様の方法で被検液（１６）～（２１）を得た。

（ｆ）制癌実験

５週令のドンリュー系雄性ラットの背部皮下に２×10^4個の吉田肉腫細胞を移植した。移植から２４時間経過後より、１日１回の割合で、ラットの体重１００ｇに対し上記被検液（１）～（２１）のそれぞれ１．０mlを経口投与した。投与は７日間行なった。対照群の担癌ラットには、１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液のみを経口投与した。

腫瘍移植後８日目にラットを屠殺し、腫瘍及び消化管組織を取り出した。摘出した腫瘍の重量を測定し、下記式により腫瘍減少率（％）を求めた。

腫瘍減少率＝［１－（Ｔ／Ｃ）］×１００

［式中、Ｔは被検液投与群の腫瘍重量（ｇ）であり、Ｃは対照群の腫瘍重量（ｇ）である。］

摘出した消化管から切片標本を作製し、これを光学顕微鏡で観察し、消化管の炎症の発生頻度を調べた。炎症発生頻度は、その数に基づいて、（－）炎症なし、（＋）

軽度の炎症、（＋＋）中程度の炎症、（＋＋＋）高度の炎症の４段階に評価分けした。尚、切片標本は摘出した消化管を開管して生理食塩水で洗浄し、１０％中性緩衝ホルマリン溶液に浸漬して固定することにより得られた。

又、経時的に体重を測定し、腫瘍移植前と移植後８日目より体重変化（ＢＷＣ）を求め、下記式により治療係数（ＴＩ）を求めた。

$$TI = BWC_{50} / ED_{50}$$

[式中、BWC_{50}は対照群と比較して体重増加が５０％になるＦＴの濃度であり、ED_{50}は対照群と比較して腫瘍重量の増加が５０％になるＦＴの濃度である。]

以上の結果を表１に示す。尚、ＵＦＴ＋オキソン酸カリウムの投与では対照群と比較して腫瘍重量の増加が５０％以下とはならず、従ってED_{50}値は求められなかった。また表１中、「Ｏｘｏ」は、オキソン酸カリウムを指す。

表 1

被検液	Drug (モル比)	Dose(*) (mg/kg)	腫瘍減少率 (%)	治療係数 BWC_{50}/ED_{50}	消化管障害
3	FT+ClDU (1:0.5)	5	16	1.28	−
2		10	73		+
1		20	100		++
6	FT+Oxo+ClDU (1:1:0.5)	5	36	2.50	−
5		10	65		−
4		20	99		−
9	FT+ClDU (1:1)	5	12	1.07	−
8		10	90		+
7		20	100		+++
12	FT+Oxo+ClDU (1:1:1)	5	30	1.84	−
11		10	86		−
10		20	99		−
13	UFT+Oxo (1:1)	10	0	——	−
14		20	42		−
15		30	24		−
18	FT+ClDU (1:0.4)	5	28	0.76	−
17		10	20		+
16		20	100		++
21	FT+Oxo+ClDU (1:1:0.4)	5	0	>2.35	−
20		10	72		−
19		20	99		−

(*) FT量として

薬理試験例２

（ａ）被検液の調製Ｉ

ＦＴ及び２，４－ジヒドロキシ－５－シアノピリジン（以下、ＣＮＤＵと称する）を各々３．０mg／ml及び１．０２mg／mlになるように、１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約２０分間撹拌した後、氷冷下に５分間超音波処理し、ＦＴ－ＣＮＤＵ混合液（被検液（１））を得た。

（ｂ）被検液の調製II

ＦＴ、ＣＮＤＵ及びオキソン酸カリウムを夫々３．０mg／ml、１．０２mg／ml及び２．９３mg／mlになるように、１％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約２０分撹拌した後、氷冷下に５分間超音波処理し、ＦＴ、ＣＮＤＵ及びオキソン酸カリウム混合液（被検液（２））を得た。

（ｃ）制癌実験

４週令のＩＣＲ系雄性マウスの背部皮下に1×10^{7}個のザルコーマＳ－１８０を移植した。移植から２４時間経過後より、１日１回の割合で、マウスの体重１００ｇに対し上記被検液（１）及び（２）のそれぞれ１．０mlを経口投与した。投与は７日間行なった。対照群の担癌マウスには、１％ヒドロキシプロピルメチルセルロー

ス溶液のみを経口投与した。

腫瘍移植後１０日目にマウスを屠殺し、腫瘍を取り出した。摘出した腫瘍の重量を測定し、下記式により腫瘍減少率（％）を求めた。

腫瘍減少率＝［１－（Ｔ／Ｃ）］×１００

［式中、Ｔは被検液投与群の腫瘍重量（ｇ）であり、Ｃは対照群の腫瘍重量（ｇ）である。］

又、経時的に体重を測定し、腫瘍移植前と移植後１０日目の体重測定値より体重増加量を求め、下記式により体重変化率（％）を求めた。

体重変化率＝（ＴＢＩ／ＣＢＩ）×１００

［式中、ＴＢＩは被検液投与群の体重増加（ｇ）であり、ＣＢＩは対照群の体重増加（ｇ）である。］

結果を表２に示す。表２中、「Ｏｘｏ」は、オキソン酸カリウムを指す。

表２

被検液	Ｄｒｕｇ（モル比）	Dose(*) (mg/kg)	腫瘍減少率 (%)	体重変化率 (%)
1	FT+CNDU (1:0.5)	３０	５８	５６
2	FT+Oxo+CNDU (1:1:0.5)	３０	６２	８９

（＊）ＦＴ量として

薬理試験例３

（ａ）被検薬剤の調製Ｉ

ＦＴ及びＣｌＤＵを、ビーグル犬の体重１ｋｇ当たり、各々６ｍｇ及び１．７４ｍｇの量で使用し、これらを動物用ゼラチンカプセル（１３号、１／８オンス）に入れ、良く振とうして混合し、このＦＴ－ＣｌＤＵ混合物を被検薬剤（１）とした。

（ｂ）被検薬剤の調製 II

ＦＴ、ＣｌＤＵ及びオキソン酸カリウムを、ビーグル犬の体重１ｋｇ当たり、夫々６ｍｇ、１．７４ｍｇ及び５．８８ｍｇの量で使用し、これらを動物用ゼラチンカプセル（１３号、１／８オンス）に入れ、良く振とうして混合し、このＦＴ、ＣｌＤＵ及びオキソン酸カリウムの混合物を被検薬剤（２）とした。

（ｃ）被検薬剤の調製 III

ＦＴ及びウラシルを、ビーグル犬の体重１ｋｇ当たり、各々２０ｍｇ及び４４．８ｍｇの量で使用し、これらを動物用ゼラチンカプセル（１３号、１／８オンス）に入れ、良く振とうして混合し、このＦＴ－ウラシル混合物を被検薬剤（３）とした。

（ｄ）薬理試験

体重９～１０ｋｇの雄性ビーグル犬の夫々に、上記所

定量の被検薬剤（１）～（３）を強制経口投与した。被検薬剤（１）及び（２）の投与は、一日１回で５日連日投与した。被検薬剤（３）の投与は、一日１回で４日連日投与した。

経口投与期間中、毎日、嘔吐及び下痢（消化管障害）の発生の有無を観察した。下痢の状態については、軟便の状態までを（－）とし、粘液便、液状便の状態を（＋）とした。観察期間は、最終投与の翌日まで行ない、期間中に１回でも嘔吐、下痢（＋）の発生が見られた個体の数をカウントした。

結果を表３に示す。表３中、「Ｏｘｏ」は、オキソン酸カリウムを指す。

表　3

被検薬剤	Ｄ ｒ ｕ ｇ（モル比）	Dose(*) (mg/kg)	投与回数	動物数	嘔 吐 発生数	下 痢 発生数
1	FT+ClDU (1:0.4)	6	5	１１	7/11	10/11
2	FT+Oxo+ClDU (1:1:0.4)	6	5	１１	1/11	1/11
3	FT+Uracil (1:4)	２０	4	6	6 / 6	0 / 6

（＊）ＦＴ量として

製剤例１　錠剤

ＣｌＤＵ	４１ｍｇ
オキソン酸カリウム	６０ｍｇ
デンプン	１１２ｍｇ
マグネシウムステアレート	１７ｍｇ
乳　　糖	４５ｍｇ
合　　計	２７５ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、１錠当り２７５ｍｇの錠剤を調製した。

製剤例２　錠剤

テガフール	３０ｍｇ
ＣｌＤＵ	２０ｍｇ
オキソン酸カリウム	３０ｍｇ
デンプン	１１０ｍｇ
マグネシウムステアレート	１７ｍｇ
乳　　糖	４３ｍｇ
合　　計	２５０ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、１錠当り２５０ｍｇの錠剤を調製した。

製剤例３　錠剤

ＣＮＤＵ	１６ｍｇ
オキソン酸カリウム	５０ｍｇ
乳　　糖	４５ｍｇ
結晶セルロース	２０ｍｇ
マグネシウムステアレート	５ｍｇ
タルク	４ｍｇ
メチルセルロース	１０ｍｇ
合　　計	１５０ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、１錠当り１５０ｍｇの錠剤を調製した。

製剤例４　錠剤

テガフール	４０ｍｇ
ＣＮＤＵ	１０ｍｇ
オキソン酸カリウム	３８ｍｇ
乳　　糖	５４ｍｇ
結晶セルロース	２０ｍｇ
マグネシウムステアレート	５ｍｇ
タルク	３ｍｇ
メチルセルロース	１０ｍｇ
合　　計	１８０ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、１錠当り１８０ｍｇの錠剤を調製した。

製剤例５　顆粒剤

Ｃ１ＤＵ	５０ｍｇ
オキソン酸カリウム	１５０ｍｇ
乳　　糖	３４０ｍｇ
コーンスターチ	４５０ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	１０ｍｇ
合　　計	１０００ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、顆粒剤を調製した。

製剤例６　顆粒剤

テガフール	２００ｍｇ
Ｃ１ＤＵ	５０ｍｇ
オキソン酸カリウム	１５０ｍｇ
乳　　糖	３４０ｍｇ
コーンスターチ	４５０ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	１０ｍｇ
合　　計	１２００ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、顆粒剤を調製した。

製剤例７　坐剤

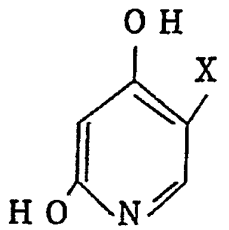
テガフール	３００ｍｇ
Ｃ１ＤＵ	３００ｍｇ

オキソン酸カリウム	４００ｍｇ
ウィテップゾールＷ－３５	９００ｍｇ
合　　計	１９００ｍｇ

上記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

請求の範囲

1．抗腫瘍効果増強のために有効な量の一般式



（Ⅰ）

［式中Ｘはハロゲン原子又はシアノ基を示す］で表わされる化合物と、副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩とを有効成分として、薬学的に許容される担体と共に含有することを特徴とする、治療に有効な量のテガフールを含有する抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強させると共に該抗腫瘍剤の副作用を抑制する抗腫瘍効果増強剤。

2．請求項１に記載の一般式（Ⅰ）の化合物１モルに対して、０．１～１０モル程度のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含有する請求項１に記載の抗腫瘍効果増強剤。

3．請求項１に記載の一般式（Ⅰ）の化合物１モルに対して、０．５～５モル程度のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含有する請求項１に記載の抗腫瘍効果増強剤。

4．治療に有効な量のテガフール、抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項1に記載の一般式（Ⅰ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

5．テガフール1モルに対して、0．1～5モル程度の請求項1に記載される一般式（Ⅰ）で表わされる化合物及び0．1～5モル程度のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含有する請求項4に記載の抗腫瘍剤。

6．テガフール1モルに対して、0．1～1．5モル程度の請求項1に記載される一般式（Ⅰ）で表わされる化合物を含有する請求項4に記載の抗腫瘍剤。

7．テガフール1モルに対して、0．2～2モル程度のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を含有する請求項4に記載の抗腫瘍剤。

8．治療に有効な量のテガフール、抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項1に記載の一般式（Ⅰ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の癌の治療方法。

9．抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項1に記載の一般式（Ⅰ）で表わされる化合物及び副作用抑制の

ために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、５－フルオロウラシル療法に感受性を有する癌を有する患者に、治療に有効な量のテガフールを含有する抗腫瘍剤を投与する際の抗腫瘍効果を増強させると共に副作用を抑制する方法。

１０．抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、抗腫瘍剤の投与前４時間以内に又は投与後４時間以内に患者に投与する請求項９に記載の方法。

１１．抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表わされる化合物及び副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩を、抗腫瘍剤の投与と同時に患者に投与する請求項９に記載の方法。

１２．(i) テガフールの抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、および

(ii)テガフールの副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩

を含み、且つ、これらの成分(i) 及び(ii)が別々の容器

に収納されている、テガフールの抗腫瘍効果を増強すると共にテガフールの副作用を抑制するためのキット。

１３．(i) 治療に有効な量のテガフール、

(ii)テガフールの抗腫瘍効果増強のために有効な量の請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、および

(iii) テガフールの副作用抑制のために有効な量のオキソン酸又はその薬学的に許容される塩

からなる３成分、並びに、これらの成分(i) 、(ii)及び(iii) を収納するための２個又は３個の容器を含み、テガフール(i) が、成分(ii)及び(iii) とは異なる容器に収納されている、哺乳動物における癌の治療用キット。

１４．抗腫瘍効果が増強されると共に副作用が抑制された、哺乳動物における癌の治療用組成物を製造するための、テガフール、請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用。

１５．テガフールの抗腫瘍効果を増強すると共にテガフールの副作用を抑制するための組成物を製造するための、請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物およびオキソン酸又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00656

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl[5] A61K31/53//(A61K31/53, A61K31:44, A61K31:505)

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K31/53, A61K31/505, A61K31/44

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	JP, A, 56-2913 (Setsuro Fujii), January 13, 1981 (13. 01. 81)	1-7, 12-15
A	JP, A, 55-111420 (Setsuro Fujii), August 28, 1980 (28. 08. 80)	1-7, 12-15
A	JP, A, 62-155215 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), July 10, 1987 (10. 07. 87)	1-7, 12-15

* Special categories of cited documents: [10]

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
August 4, 1992 (04. 08. 92)	August 25, 1992 (25. 08. 92)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
Japanese Patent Office	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE [1]

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

1. ☒ Claim numbers 8-11 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 to 11 pertain to a medical treatment of the human body by curing.

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

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING [2]

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国　際　調　査　報　告

国際出願番号PCT/JP 92/ 00656

Ⅰ．発明の属する分野の分類

国際特許分類（IPC）　Int. Cl[5]
A61K31／53//（A61K31／53, A61K31：44, A61K31：505）

Ⅱ．国際調査を行った分野

調　査　を　行　っ　た　最　小　限　資　料

分類体系	分類記号
IPC	A61K31／53, A61K31／505, A61K31／44

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

Ⅲ．関連する技術に関する文献

引用文献のカテゴリー※	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 56－2913（藤井　節郎）, 13. 1月. 1981（13. 01. 81）	1－7, 12－15
A	JP, A, 55－111420（藤井　節郎）, 28. 8月. 1980（28. 08. 80）	1－7, 12－15
A	JP, A, 62－155215（大塚製薬株式会社）, 10. 7月. 1987（10. 07. 87）	1－7, 12－15

※引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリーの文献

Ⅳ．認　　証

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
04. 08. 92	25.08.92
国際調査機関	権限のある職員
日本国特許庁（ISA/JP）	4C 7252 特許庁審査官　佐伯　とも子 ㊞

第2ページから続く情報

V. ☑ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☑ 請求の範囲 8－11 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

請求の範囲8－11は、人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲＿＿＿＿
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲＿＿＿＿
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。