

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4509574号
(P4509574)

(45) 発行日 平成22年7月21日(2010.7.21)

(24) 登録日 平成22年5月14日(2010.5.14)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/664 (2006.01)	A 6 1 K 31/664
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00

請求項の数 7 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-577901 (P2003-577901)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月26日(2002.3.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/002914
 (87) 国際公開番号 W02003/080075
 (87) 国際公開日 平成15年10月2日(2003.10.2)
 審査請求日 平成17年3月15日(2005.3.15)

前置審査

(73) 特許権者 594156569
 鍵谷 勤
 京都府京都市左京区吉田神楽岡町3-16
 番地
 (73) 特許権者 000106771
 シーシーアイ株式会社
 岐阜県関市新迫間12番地
 (74) 代理人 100072349
 弁理士 八田 幹雄
 (72) 発明者 鍵谷 勤
 日本国京都市京都市左京区吉田神楽岡町3
 -16番地
 (72) 発明者 村瀬 博宣
 日本国岐阜県岐阜市長良2435番地の1
 78

最終頁に続く

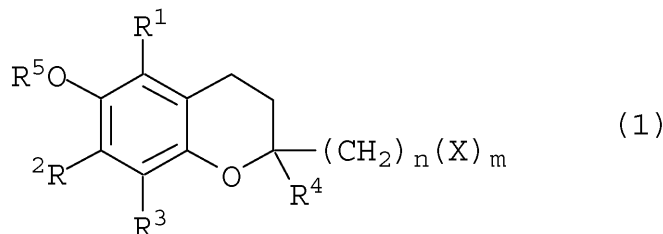
(54) 【発明の名称】 癌化学治療改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)

【化1】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を表し、 X は糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、 n は0~6の整数であり、および m は1~6の整数である)で表されるクロマノール配糖体含有してなり、抗癌作用増強剤として用いられる癌化学治療改善剤。

【請求項2】

前記癌化学治療は細胞障害性抗癌剤治療である請求の範囲第1項記載の癌化学治療改善

剤。

【請求項3】

前記細胞障害性抗癌剤はアルキル化剤、抗腫瘍性植物成分製剤、抗腫瘍性抗生物質製剤またはDNAキレート剤である請求の範囲第2項記載の癌化学治療改善剤。

【請求項4】

前記細胞障害性抗癌剤はシスプラチン、シクロホスファミドまたは塩酸ドキソルピシンである請求の範囲第2項記載の癌化学治療改善剤。

【請求項5】

前記クロマノール配糖体は2-(-D-グルコピラノシルオキシ)メチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オールである請求の範囲第1~4項記載の癌化学治療改善剤。

10

【請求項6】

水性製剤である請求の範囲第1~5項記載の癌化学治療改善剤。

【請求項7】

前記クロマノール配糖体の1回の投与量が0.01~1mg/kg体重である請求の範囲第1~6項記載の癌化学治療改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な癌化学治療改善剤に関する。詳しくは、水溶性のクロマノール配糖体を有効成分とする癌化学治療改善剤である。

20

【背景技術】

【0002】

癌は1981年以来日本人の死亡原因の第一位を占める疾患となっており、その患者数は年々増加の一途をたどっている。一方、癌治療に関する基礎研究および臨床研究もここ10余年のうちに世界的レベルで進展し、癌診断技術の進歩と相まって癌の早期発見および治療も可能となりつつある。

【0003】

癌治療の基幹を成すものは、外科的手術、放射線治療および癌化学治療(抗癌剤治療)である。このうち、癌化学治療は、抗癌剤を投与することにより悪性腫瘍を治療する方法であるが、癌細胞と正常細胞に及ぼす影響に本質的な差異はないため効果の強いものほど副作用が強く、例えばシスプラチンでは、腎機能障害、悪心、嘔吐、神経障害、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄障害等の重篤な副作用が現れる。このような癌化学治療に伴う副作用の発現は、抗癌剤用量を制限したり、治療を中止せざるを得ない事態を招く場合が多い。また、副作用の抑制は患者の延命に重要な影響を与える。したがって、癌化学治療の施行にあたっては、抗癌剤の治療効果を抑制せずに副作用を抑制することが極めて重要な要請となっている。

30

【0004】

抗癌剤治療の副作用を抑制する薬剤としては、悪心、嘔吐に対するグラニセトロン、オンダンセトロン等の5-HT₃受容体拮抗剤や、白血球減少等に対するフィルグラスチム、レノグラスチム等の骨髄機能賦活剤等が知られている。しかし、癌化学治療において、抗癌剤の抗癌作用を増強し、かつ様々な副作用を抑制する新規な癌化学治療改善剤の開発がさらに望まれている。

40

【0005】

一方、本発明に用いられるクロマノール配糖体は既知の化合物である(特開平7-118287号公報、特開平9-249688号公報、特開平11-21291号公報)。該クロマノール配糖体は、代表的なビタミンEである-トコフェロールのクロマン環の2位のフィチル基をアルコールで置換し、さらに糖を結合させて得られるものであり、高い水溶性と優れた抗酸化作用を有する。しかし、該クロマノール配糖体を上述の癌化学治療改善剤として利用することは未だ知られていない。

50

【 0 0 0 6 】

本発明は上記従来技術の有する問題点に鑑みて行なわれたものである。その目的とするところは、安全かつ少用量で効果的に作用して、癌化学治療に伴う様々な副作用に対して優れた抑制作用を示す新規な癌化学治療改善剤を提供することにある。

【 0 0 0 7 】

本発明の他の目的は、癌化学治療における抗癌剤の抗癌作用を増強し得る新規な癌化学治療改善剤を提供することにある。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 8 】

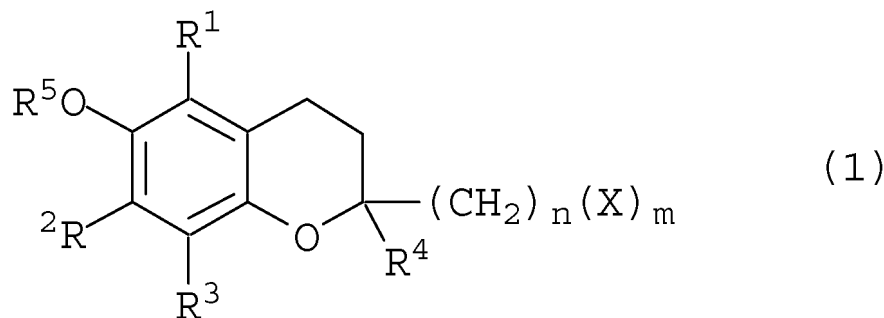
本発明者らは、癌化学治療の副作用を抑制する薬剤について鋭意研究を重ねた結果、前記クロマンオール配糖体が、抗癌剤の抗癌作用を増強するばかりでなく、極めて効果的に癌化学治療に伴う各種副作用を抑制することを見出して本発明を完成した。

【 0 0 0 9 】

即ち、本発明は、下記一般式(1)

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



【 0 0 1 1 】

(ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を表し、 X は糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、 n は 0 ~ 6 の整数であり、および m は 1 ~ 6 の整数である) で表されるクロマンオール配糖体を含有してなり、副作用抑制剤または抗癌作用増強剤として用いられる癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、前記癌化学治療は細胞障害性抗癌剤治療である前記癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、前記細胞障害性抗癌剤はアルキル化剤、抗腫瘍性植物成分製剤、抗腫瘍性抗生物質製剤または DNA キレート剤である前記癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 4 】

本発明はまた、前記細胞障害性抗癌剤はシスプラチン、シクロホスファミドまたは塩酸ドキソルピシンである前記癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、前記クロマンオール配糖体は 2 - (- D - グルコピラノシルオキシ) メチル - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オールである前記癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、水性製剤である前記癌化学治療改善剤である。

【 0 0 1 7 】

前記一般式(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の低級アルキル基としては、炭素原子数が 1 ~ 8、好ましくは 1 ~ 6 の低級アルキル基がよく、例えば、メチル

10

20

30

40

50

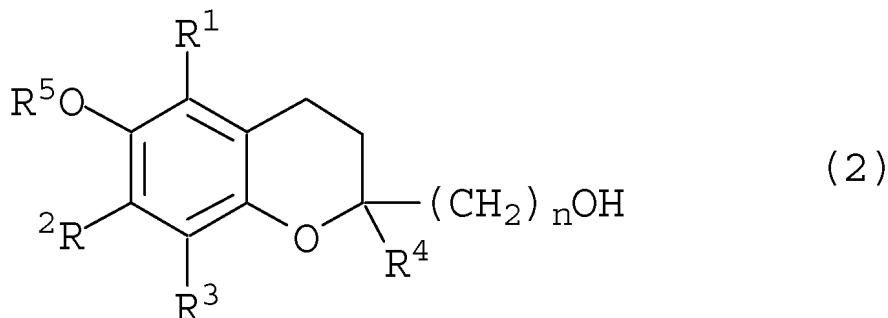
基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。これらの中では、メチル基またはエチル基が好ましい。また、 R^5 の低級アシル基としては、炭素原子数が 1 ~ 8、好ましくは 1 ~ 6 の低級アシル基がよく、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル等が挙げられる。これらの中では、アセチル基、プロピオニル基またはブチリル基が好ましい。また、 X の単糖残基としては、グルコース、ガラクトース、フコース、キシロース、マンノース、ラムノース、フルクトース、アラビノース、リキソース、リボース、アロース、アルトロース、イドース、タロース、デオキシリボース、2 - デオキシリボース、キノボース、アベクオース等の糖残基が挙げられる。 X のオリゴ糖残基としては、上記単糖が 2 ~ 4 個結合したものの、例えばマルトース、ラクトース、セロピオース、ラフィノース、キシロピオース、スクロースの糖残基等が挙げられる。これらの中ではグルコース、ガラクトース、フコース、キシロース、ラムノース、マンノース、フルクトース等の単糖残基が好ましい。また、 X の糖残基中の水酸基の水素原子は低級アルキル基、好ましくは炭素原子数が 1 ~ 8 の低級アルキル基、または低級アシル基、好ましくは炭素原子数が 1 ~ 10 の低級アシル基で置換されていてもよい。さらに、 n は 0 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4 の整数であり、 m は 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 3 の整数である。一般式 (1) で表されるクロマノール配糖体の好ましい例としては、2 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - D - ガラクトピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - L - フコピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - L - ラムノピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - D - キシロピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - D - フルクトフラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール、2 - (β - D - マンノピラノシルオキシ) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール等が挙げられる。

【0018】

本発明に用いられるクロマノール配糖体は、例えば特開平 7 - 118287 号公報、特開平 9 - 249688 号公報、特開平 11 - 21291 号公報に記載の方法により、下記一般式 (2) :

【0019】

【化 2】



【0020】

(ただし、式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 および n は前記と同義である) で表される 2 - 置換アルコールおよびオリゴ糖類を相当する糖転位作用を促進する酵素の存在下に反応させ、2 - 置換アルコールの 2 位の水酸基に対して特異的に糖の特定の水酸基を結合させる酵素反応によって製造される (酵素法)。

【0021】

上記反応において原料として用いられる一般式 (2) で表される 2 - 置換アルコール (

10

20

30

40

50

以下、単に「2-置換アルコール」という)は公知の物質であり、例えば、特公平1-43755号公報や特公平1-49135号公報等に開示された方法により得ることができる。また、例えば、一般式(2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がメチル基、 R^5 が水素原子であり、 n が1である2-置換アルコールは、 α -トコフェロールのクロマン環の2位のフィチル基がカルボキシル基で置換された構造を有する6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸(商品名「トロロックス(Trolox)」)を水素化リチウムアルミニウムの存在下においてジエチルエーテル中で加熱還流処理すること等により容易に得ることができる。

【0022】

また、本発明に用いられるクロマノール配糖体は、特願平10-75599号に記載の方法により、前記2-置換アルコールの6位の水酸基を保護基で保護したものとアノマー位に脱離基を導入し、他の水酸基を保護基で保護した糖の誘導体を縮合反応させることによっても製造できる。

10

【0023】

本発明によるクロマノール配糖体は、脂質親和性を備えた水溶性ビタミンEである。したがって、本発明によるクロマノール配糖体は、従来の水に不溶性あるいは貧溶性のビタミンE誘導体とは異なり、水に溶解して使用しても脂質親和性を保つので、細胞膜を透過し、さらに細胞内にも入ることができ、抗癌剤の治療効果を増強するだけでなく、癌化学治療に伴う各種副作用を効果的に抑制する。また、上記反応により得られたクロマノール配糖体は、熱安定性およびpH安定性に関してトコフェロール、トロロックスまたは2-

20

【0024】

本発明の癌化学治療改善剤は、癌化学治療における抗癌剤の抗癌作用を増強させるための抗癌作用増強剤、および癌化学治療に伴う副作用を抑制するための副作用抑制剤として用いることができる。

【0025】

本発明における癌疾患としては、脳腫瘍、頭頸部癌、胃癌、大腸癌、肝癌、胆道癌、膵癌、肺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、骨・軟部組織腫瘍、白血病等が挙げられる。

【0026】

また、本発明における癌化学治療とは、抗癌剤を投与することにより行う癌治療であり、かかる抗癌剤としては、アルキル化剤、抗腫瘍性植物成分製剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、DNAキレート剤(白金化合物)等の細胞障害性抗癌剤が挙げられる。アルキル化剤としては、シクロホスファミド、イミダゾールカルボキサミド、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキサイド、メルファラン、イホスファミド等のクロロエチルアミン系化合物、カルボコン、トリエチレンチオフォスファラミド等のアジリジン(エチレンイミン)系化合物、プスルファン、トシル酸インプロスルファン等のスルホン酸エステル系化合物、ミトブロニトール等のエポキシド系化合物、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソウレア系化合物、リン酸エストラムスチンナトリウム等が挙げられる。抗腫瘍性植物成分製剤としては、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンデシン等のピンカルカロイド製剤、エトポシド等のポドフィリン製剤、塩酸イリノテカン等が挙げられる。抗腫瘍性抗生物質製剤としては、塩酸ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、塩酸イダルピシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸アクラルピシン、塩酸エピルピシン、塩酸ブラルピシン等のアントラサイクリン類、プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン等のプレオマイシン類、マイトマイシンC等のマイトマイシン類、アクチノマイシンD等のアクチノマイシン類、ジノスタチンステチマラマー、ネオカルチノスタチン等のポリペプチド類等が挙げられる。DNAキレート剤(白金化合物)としては、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン等が挙げられる。その他の抗癌剤としては、ソブゾキサソ、トレチノイン、ペントスタチン、L-アスパラギナーゼ、フルタミド、ポルフィマーナトリウム、塩酸ファドロゾール、塩酸プロカルバジン、アセグラトン、塩酸ミトキサントロン等が挙げられる。

30

40

50

【0027】

また、本発明の癌化学治療改善剤の適用可能な癌治療の副作用としては、上記癌治療に伴って発現する白血球減少、顆粒球減少、リンパ球減少、血小板減少、赤血球減少等の骨髓障害、血漿フィブリノーゲン減少等の血液障害、悪心、嘔吐、食欲不振、胃部重感、下痢、便秘、口内炎、食道炎等の消化器障害、慢性肺炎、肺綿維症等の肺障害、角化、肥厚、色素沈着、脱毛、発疹、爪の変化等の皮膚障害、知覚異常、深部反射の消失、神経麻痺、聴力障害、発語障害、見当識障害、精神症状、小脳性運動失調、傾眠、昏睡、めまい、尿意頻数、便意頻数等の神経系障害、脳下垂体障害、副腎障害、高血糖、低血糖等の内分泌腺障害、性欲減退、精子減少、女性化乳房月経異常等の生殖器障害、心筋障害、不整脈、低血圧、頻脈、心不全等の循環器障害、肝障害、膵障害、腎障害、膀胱障害、高尿酸血症、免疫能の低下、感染等が挙げられる。

10

【0028】

本発明の癌化学治療改善剤は、前記クロマノール配糖体を単体で、または製薬上許容される担体と配合した、または製薬上許容される溶剤に溶解もしくは懸濁した組成物として、癌化学治療の施行前または施行中、または施行後に、経口的または非経口的に患者に投与される。

【0029】

本剤を経口投与用とする場合には、前記クロマノール配糖体を単体で、または適当な添加剤、例えば、乳糖、ショ糖、マンニット、トウモロコシデンプン、合成もしくは天然ガム、結晶セルロース等の賦形剤、デンプン、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボシキメチルセルロースカルシウム、カルボシキメチルセルロースナトリウム、デンプン、コーンスターチ、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム等の滑沢剤、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム等の充填剤または希釈剤等と適宜混合して、錠剤、散剤（粉末）、丸剤、および顆粒剤等の固型製剤にすることができる。また、硬質または軟質のゼラチンカプセル等を用いてカプセル剤としてもよい。これらの固型製剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマー等の被覆用基剤を用いて腸溶性被覆を施してもよい。さらに、前記クロマノール配糖体を、精製水、生理食塩水等の一般的に用いられる不活性希釈剤に溶解して、必要に応じて、この溶液に浸潤剤、乳化剤、分散助剤、界面活性剤、甘味料、フレーバー、芳香物質等を適宜添加することにより、シロップ剤、エリキシル剤等の液状製剤とすることもできる。

20

30

【0030】

また、本発明の癌化学治療改善剤を非経口投与用とする場合には、前記クロマノール配糖体を精製水、リン酸緩衝液等の適当な緩衝液、生理的食塩水、リンガー溶液、ロック溶液等の生理的塩類溶液、エタノール、グリセリン及び慣用される界面活性剤等と適当に組み合わせた滅菌された水溶液、非水溶液、懸濁液、リポソームまたはエマルジョンとして、好ましくは注射用滅菌水溶液として、静脈内、皮下、筋肉内等に投与される。この際、液状製剤は、生理学的なpH、好ましくは6～8の範囲内のpHを有することが好ましい。また、本発明の癌化学治療改善剤は、ローション剤、懸濁剤、乳剤等の液状製剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏等の半固形製剤、散剤、粉剤もしくは用時溶解して塗布するための顆粒剤等の固形製剤として、標的部位およびその周辺部位に経皮的に投与してもよい。さらに、ペレットによる埋め込み、または坐薬用基剤を用いた坐薬として投与されることも可能である。上述したうち、好ましい製剤や投与形態等は、担当の医師によって選択される。

40

【0031】

本発明の癌化学治療改善剤に含まれるクロマノール配糖体の濃度は、投与形態、疾病の種類や重篤度や目的とする投与量などによって様々であるが、一般的には、原料の全質量に対して0.1～100質量%、好ましくは1～90質量%である。特に、本発明の製剤

50

が経口投与される場合には、原料の全質量に対して1～100質量%、好ましくは5～90質量%であり、非経口投与される場合には、原料の全体積に対して0.1～90体積%、好ましくは1～80体積%であることが好ましい。この際、クロマノール配糖体の濃度が前記上限値を超えると過剰な投与量に見合った抑制効果が得られず、前記下限値未満であると抑制効果が十分に期待できず、いずれも好ましくない。

【0032】

本発明の癌化学治療改善剤の用量は、患者の年齢、体重及び症状、目的とする投与形態や方法、治療効果、および処置期間等によって異なり、正確な量は医師により決定されるものであるが、通常、経口、非経口投与ともに、クロマノール配糖体の投与量換算で、毎回0.01～2000mg/kg体重の投与量の範囲である。

10

【0033】

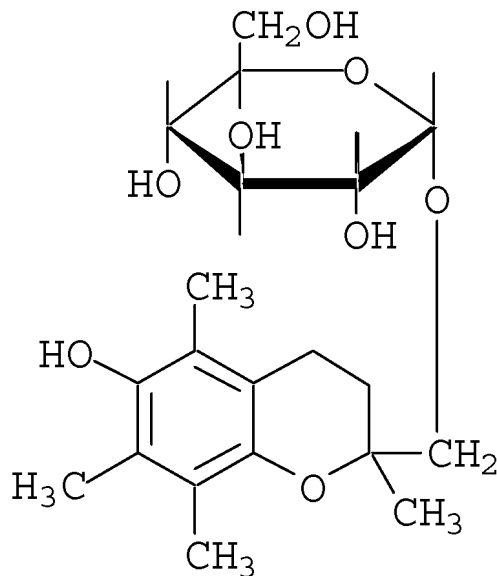
本発明の癌化学治療改善剤の癌化学治療における抗癌作用増強効果および副作用抑制効果を、以下に述べる薬理試験により確認した。

【0034】

クロマノール配糖体として、特開平7-118287号公報の実施例1に記載の方法で製造した下記式(3)で示される2-(D-グルコピラノシルオキシ)メチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール(TMG)を用いた。

【0035】

【化3】



(3)

20

30

【0036】

癌化学治療の抗癌作用増強効果確認試験(1)

8～9週令の雌性BDFマウス(1群8匹、体重20～22g)の腹腔内に、P388白血病細胞(6×10⁶個)を投与し、翌日、シスプラチン(CDDP)およびTMGの所定量を0.2mlの生理食塩水に溶かして腹腔内に投与した。CDDPおよびTMG投与から60日後の生存率を測定した結果を表1に示す。

40

【0037】

【表 1】

表 1

投与量 (mg/kg)		投与日	生存数 (匹)	生存率 (%)
CDDP	TMG			
0	0	—	0	0
0	0.01	1～9日目まで毎日	0	0
0	0.1	1～9日目まで毎日	0	0
0	1	1～9日目まで毎日	0	0
2	0	1、3、5、7日目	6	75
2	0.01	CDDP：1、3、5、7日目 TMG：1～9日目まで毎日	8	100
2	0.1	CDDP：1、3、5、7日目 TMG：1～9日目まで毎日	8	100
2	1	CDDP：1、3、5、7日目 TMG：1～9日目まで毎日	8	100
4	0	1、5、9日目	6	75
4	0.01	CDDP：1、5、9日目 TMG：1～9日目まで毎日	7	87.5
4	0.1	CDDP：1、5、9日目 TMG：1～9日目まで毎日	7	87.5
4	1	CDDP：1、5、9日目 TMG：1～9日目まで毎日	8	100

【0038】

表1の結果から、TMGがCDDPの抗癌作用を増強する作用を有することが示された。

【0039】

癌化学治療の抗癌作用増強効果確認試験(2)

8～9週令の雌性BDFマウス(1群8匹、体重20～22g)の腹腔内に、P388白血球細胞(6×10^6 個)を投与し、翌日(1日目)、360mg/kgのシクロホスファミド(CPA)と0.01mg/kgのTMGを腹腔内に投与した。その後CPA(360mg/kg)は3、5、7日目に、TMG(0.01mg/kg)は2～9日目まで毎日投与した。CPAおよびTMG投与から60日後の生存率を測定した結果を表2に示す。

【0040】

10

20

30

40

【表 2】

表 2

投与方法	生存数 (匹)	生存率 (%)
無投与	0	0
CPAのみ投与	4	50
TMGのみ投与	0	0
CPAとTMGを同時投与	6	75
CPA投与の5時間前にTMG投与	8	100

10

【0041】

表2の結果から、TMGがCPAの抗癌作用を増強する作用を有することが示された。

20

【0042】

癌化学治療の抗癌作用増強効果確認試験(3)

8～9週令の雌性BDFマウス(1群8匹、体重20～22g)の腹腔内に、P388白血病細胞(6×10^6 個)を投与し、翌日(1日目)、16mg/kgのアドリアマイシン(ADM)と所定量のTMGを腹腔内に投与した。その後ADM(16mg/kg)は3、5、7日目に、TMG(前記所定量)は2～7日目まで毎日同時に投与した。ADMおよびTMG投与から7日後の生存率を測定した結果を表3に示す。

【0043】

【表 3】

表 3

30

TMG投与量 (mg/kg)	生存数 (匹)	生存率 (%)
0	0	0
0.1	5	62.5
1.0	3	37.5
10	1	12.5
500	1	12.5

40

【0044】

表3の結果から、TMGの同時投与によって、ADMの抗癌作用は著しく増強されることがわかった。また、TMGの低量投与が高量投与より活性が高いことが示された。

【0045】

50

癌化学治療の副作用抑制効果確認試験(1)

8週令のBDFマウス(22~25g)10匹の腹腔内に、致死量のCDDP 16mg/kgを投与して対照群とした。また、CDDPと同時にTMGを0.01mg/kgを投与した群を被験群1、および1.0mg/kgを投与した群を被験群2とした。対照群および被験群の生存率の経日変化を測定した結果を表4に示した。

【0046】

【表4】

表 4

CDDP 投与後の日数	生存率 (%)		
	対照群	被験群 1	被験群 2
0	100	100	100
5	80	100	100
8	30	100	50
10	0	100	50

10

20

【0047】

表4の結果から、TMG併用投与群は、対照群と比較して、CDDPの毒性を軽減し、マウスの死亡率を減少させること、および投与量の低い被験群1の効果が高いことがわかった。

【0048】

癌化学治療の副作用抑制効果確認試験(2)

8週令のBDFマウス5匹の腹腔内に、2mg/kgのCDDPを毎日1回、10日間投与して対照群とした。また、CDDPと同時に、1mg/kgのTMGを毎日1回、10日間投与した群を被験群とした。

30

【0049】

対照群および被験群の血液中の白血球数の経日変化を調べた結果を表5に示した。

【0050】

【表5】

表 5

実験開始後の日数	白血球数 ($\times 10^4 / \mu l$)	
	対照群	被験群
0	2.0	2.0
10	1.0	1.1
20	0.6	1.3
25	1.1	2.0

40

50

【 0 0 5 1 】

表 5 の結果から、T M G 投与群は、対照群と比較して白血球数の回復が極めて速いことが示された。

【 0 0 5 2 】

癌化学治療の副作用抑制効果確認試験 (3)

8 ~ 9 週令の雌性 B D F マウス (1 群 8 匹、体重 2 0 ~ 2 2 g) の腹腔内に、致死量の C D D P を 1 6 m g / k g 投与した後、所定時間後に T M G を 0 . 0 1 m g / k g 投与し、1 0 日後の死亡率を調べた結果を表 6 に示す。

【 0 0 5 3 】

【表 6】

10

表 6

C D D P 投与後の T M G 投与時間間隔 (h)	1 0 日後の生存率 (%)
0 (同時投与)	1 0 0
5	7 5
1 0	0

20

【 0 0 5 4 】

表 6 の結果から、C D D P を投与してから T M G を投与するまでの時間が短いほど解毒効果は高く、C D D P との同時投与が最も効果的であることが示された。

【 0 0 5 5 】

癌化学治療の副作用抑制効果確認試験 (4)

8 ~ 9 週令の雌性 B D F マウス (1 群 8 匹、体重 2 0 ~ 2 2 g) の腹腔内に、P 3 8 8 白血病細胞 (6×10^6 個) を投与した。翌日から、1 6 m g / k g の A D M を毎日 1 回、9 日間投与して対照群とした。また、A D M と同時に、0 . 1 m g / k g の T M G を毎日 1 回、9 日間投与した群を被験群とした。

30

【 0 0 5 6 】

対照群および被験群の体重の経日変化を調べた結果を表 7 に示した。

【 0 0 5 7 】

【表 7】

表 7

実験開始後の日数	体重減少 (g)	
	対照群	被験群
1	1.5	2.0
3	3.3	3.1
5	5.7	4.1
7	6.5	3.0
9	—	1.5

10

【0058】

表7の結果から、少量のTMGを併用することによって、ADM投与によるマウスの体重減少が抑制され、回復が促進されることが示された。

20

【0059】

急性毒性試験

本発明の癌化学治療改善剤について急性毒性試験を行い、その安全性を確認した。4～5週令のICR系マウスを1群3匹として用い、クロマノール配糖体として上記と同じTMGを5%アラビアゴム液に懸濁した後、TMG換算で500mg/kgを経口投与して1週間観察した。この際、対照群として5%アラビアゴム液を0.3ml経口投与した。その結果、いずれの投与群においてもマウスの死亡例は認められなかった。

【0060】

製剤例1

TMG100g、乳糖800gおよびトウモロコシデンブン100gをブレンダーで混合して散剤を得た。

30

【0061】

製剤例2

TMG100g、乳糖450gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液350gを加えて混練した。これを押し造粒機を用いて造粒、乾燥して顆粒剤を得た。

【0062】

製剤例3

TMG100g、乳糖550g、トウモロコシデンブン215g、結晶セルロース130gおよびステアリン酸マグネシウム5gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠して錠剤を得た。

40

【0063】

製剤例4

TMG100g、乳糖110g、トウモロコシデンブン58gおよびステアリン酸マグネシウム2gをV型混合機を用いて混合した後、3号カプセルに180mgずつ充填してカプセル剤を得た。

【0064】

製剤例5

TMG200mgおよびグルコース100mgを精製水2mlに溶解した後濾過し、濾

50

液を2mlアンプルに分注、封入した後滅菌して注射剤を得た。

【0065】

製剤例6

TMG 1g、エタノール3g、ヒドロキシエチルセルロース0.2gおよびパラオキシ安息香酸メチル0.1gを精製水100mlに混合溶解してローション剤を得た。

【0066】

産業上の利用可能性

上述したように、本発明の癌化学治療改善剤は、水溶性のクロマノール配糖体を有効成分とするものであり、これを併用することにより癌化学治療の抗癌作用を増強するとともに、癌化学治療に伴って発現する重篤な副作用を極めて効果的に抑制する。これにより、必要な抗癌剤用量を維持して癌化学治療を継続することができ、癌化学治療の有効性を最大限に引き出すことができるとともに、患者の肉体的負担をも軽減させることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 H 15/26	(2006.01)	C 0 7 H 15/26	
C 0 7 H 17/065	(2006.01)	C 0 7 H 17/065	

- (72)発明者 コノバリオバ ニイナ ペトロブナ
ロシア連邦共和国モスクワ地区チェルノゴロブカ トレティア街3棟1号
- (72)発明者 ボルコバ ルドミラ ミカエロブナ
ロシア連邦共和国モスクワ地区チェルノゴロブカ スコルニア街19棟116号
- (72)発明者 ルゴフスカヤ ナタリヤ ユリエブナ
ロシア連邦共和国モスクワ地区チェルノゴロブカ ストロイテレイ街4棟53号
- (72)発明者 ワシリエバ ルボフ セルゲブナ
ロシア連邦共和国モスクワ地区チェルノゴロブカ セントラルニア街4棟 - ビイ - 9

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特開平07-118287(JP,A)
特開平10-036260(JP,A)
特開平09-263538(JP,A)
特開平11-035599(JP,A)
国際公開第00/057889(WO,A1)
特開2001-261563(JP,A)
有機化学・生化学命名法 下,株式会社 南江堂,1989年 1月10日,p.223-224
日化辞番号:J1.143.112G,[online],独立行政法人 科学技術振興機構,2010年 2月18日,インターネット<http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.html>にて日化辞番号で検索
日化辞番号:J811.549D,[online],独立行政法人 科学技術振興機構,2010年 2月18日,インターネット<http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.html>にて日化辞番号で検索
医学のあゆみ,医歯薬出版株式会社,1993年,第164巻・第5号,p.376-379

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

CA/REGISTRY(STN)
C07H 15/26
C07H 17/04 - 17/08
A61K 31/7048
A61P 35/00 - 35/04