

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年1月11日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/02014 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, (TANIDA, Norifumi) [JP/JP]. 後藤 武 (GOTO, Takeshi) [JP/JP]. 富沢直子 (TOMIZAWA, Naoko) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04327
- (22) 国際出願日: 2000年6月30日 (30.06.2000) (74) 代理人: 弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.); 〒160-0003 東京都新宿区本塩町19番地 AOIビル 葛和国际特許事務所 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, ID, JP, KR, US, VN.
- (30) 優先権データ: 特願平11/188408 1999年7月2日 (02.07.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga (JP). 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷田宣文
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR TREATING COLORECTAL CANCER

(54) 発明の名称: 大腸癌治療用医薬組成物

(57) Abstract: Medicinal compositions for colorectal cancer to be administered to the large intestine by taking advantage of preparations disintegrating in the large intestine, characterized by containing a cyclooxygenase inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor. These compositions are appropriate for inhibiting the postoperative liver metastasis and recurrence of colorectal cancer.

(57) 要約:

本発明は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を配合することを特徴とする、大腸崩壊性の製剤を利用した、大腸投与用の大腸癌治療用医薬組成物に関し、大腸癌の術後の肝転移および再発を抑制するために好適である。



WO 01/02014 A1

## 明 細 書

## 大腸癌治療用医薬組成物

## [技術分野]

本発明は、大腸癌治療のための大腸投与用の薬剤組成物に関する。

## [背景技術]

癌の治療は現在のところ手術療法が主流である。しかし、手術療法の成績を更に向上させるためには、化学療法の補助的活用が不可欠である。特に大腸癌からの血行性転移による肝臓や肺への癌転移症例は高い頻度で観察されており、術後の補助化学療法が必要不可欠となっている。術後の癌の再発や転移を抑制することを目的とする化学療法には、通常5-フルオロウラシルに代表されるような経口抗癌剤が主に用いられている。このような抗癌剤を転移抑制や再発防止を期待して利用する場合には、1年から2年以上の服薬期間が必要であるが、強い消化器障害や重篤な骨髄抑制等の全身性の副作用が発現するために投薬を断念せざるを得ない症例が多いのが現状である。従って、抗癌剤を主体とした化学療法だけでは、上記の目的を達成させることに自ずと限界がある。

また、化学療法を特に大腸癌術後の肝転移防止を目的とした場合、癌細胞の転移ルートである腸間膜静脈から門脈への薬物送達および門脈血液中の薬物濃度の維持を行うことが肝要である。

以上の観点から、大腸癌の術後補助化学療法には、抗癌剤以外の転移抑制に適した長期間投薬が可能な副作用の低い薬剤を大腸に直接投与することが有効であると考えられる。また前述したように、在宅で長期投与可能な剤型という観点からは、当然のことながら経口剤のような剤型が好ましい。

現在、転移抑制剤として開発されているものの代表的なものに、細胞接着分子であるフィブロネクチン、ICAM-1、インテグリン、セレクチン、カドヘリン、ラミニン等に対する抗体やペプチドのフラグメント、アンチセンス等の癌細胞と血管内皮細胞等の細胞の接着や相互作用を阻害するような薬剤がある（特開平10-147600号公報等）。これらの薬剤は、特異的に細胞接着や転移は抑制するものの、全て高分子性のオリゴペプチドまたはオリゴヌクレオチドであるため、静脈内投与のような投与方法しかなく、簡便性の点で劣り在宅療法には向かない。

一方、低分子量の薬物の中でアスピリン、アセトアミノフェンに代表されるようなシクロオキシゲナーゼ活性阻害作用を有する非ステロイド性の抗炎症薬が、発癌、癌再発および血管新生を抑制する作用が報告されている (Carcinogenesis, 19(12):2195-9, 1998、 Inflammation Research., 47 Suppl 2:S112-6, 1998等)。これらの薬物は低分子量の薬物であるために経口投与が可能であるが、期待した効果を得るために投薬量を増す必要があり、また継続的に投与すると消化器障害を高頻度で発現する。

以上のようにシクロオキシゲナーゼ阻害剤は、経口投与可能な癌再発抑制および転移抑制のための医薬品としては実用化の可能性はあるものの、単独での活性の弱さと消化器系への副作用の問題で実用化には至っていないのが現状である。

上述のように癌の転移抑制や癌再発抑止を目的とした術後補助化学療法が可能な薬剤開発は種々試みられているものの、現在まで高い効果を持ち、簡便に長期間投与できる経口投与可能な薬剤は開発されていない。従来術後補助化学療法に用いられてきた5-FU系の経口抗癌剤も簡便に経口投与することが可能であるが、抗癌剤の持つ強い消化器障害や骨髄抑制が問題となる。また、癌再発抑制を目的として生菌製剤やβカロチンのような毒性の低い薬剤を長期間投与する試みもなされているが、現状では十分な効果があるとは言い難い。

#### [発明の開示]

従って、本発明の課題は、上記の問題点を解決し、大腸崩壊性の製剤を利用して、大腸癌の術後の肝転移および再発を抑制するために最も適した大腸投与用の大腸癌治療用医薬組成物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を進めた結果、わずかに転移抑制・血管新生抑制作用を持つシクロオキシゲナーゼ阻害剤が、それ単独ではほとんど転移抑制効果が認められないHMG-CoAレダクターゼ阻害剤との配合により癌転移抑制効果が相乗的に増強され、大幅に予後の生存率を改善することが可能であるとの知見を得て、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を配合することを特徴とする、大腸癌治療用医薬組成物に関する。

また本発明は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤

との配合比率が、モル比において1 : 0.1 ~ 1 : 5であることを特徴とする、前記大腸癌治療用医薬組成物に関する。

本発明はまた、シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、非ステロイド系の抗炎症薬であることを特徴とする、前記大腸癌治療用組成物に関する。

さらに本発明は、非ステロイド系の抗炎症薬が、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、イソプロピルアンチピリン、アンチピリン、フェナセチン、トルフェナム酸、メフェナム酸、エテンザミド、スルピリン、フェンブフェン、ピロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、メクロフェナメート、フルビプロフェン、ジクロフェナク、スリンダク、アスピリン、サリチル酸、アセトアミノフェン、メロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン、セレコキシブ、ロフェコキシブより選択される、前記大腸癌治療用医薬組成物に関する。

また本発明は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン及びセルバスタチンより選択される1又は2以上であることを特徴とする、前記大腸癌治療用医薬組成物に関する。

本発明はまた、前記の組成物を含有する、大腸到達性製剤に関する。

さらに本発明は、前記組成物を含有する、大腸崩壊性製剤にも関する。

#### [図面の簡単な説明]

図1は、実施例1で調製した薬剤混合溶液を用いて、吉田肉腫ラット大腸担癌モデルにおける肝転移抑制効果を評価した場合の、各溶液における転移抑制率を示したグラフである。

#### [発明の実施の形態]

以下、発明の実施の形態を説明する。

好適な態様としては、シクロオキシゲナーゼ阻害剤とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤との配合比率が、モル比において1 : 0.1 ~ 1 : 5、より好ましくは1 : 0.5 ~ 1 : 2である。つまり、配合比率を調整することにより、単独では低い癌転移抑制効果しか持たない各々の薬剤の効果が相乗的な作用により飛躍的に向上し、大腸癌の術後補助化学療法として利用することにより、大幅に予後の生存率を改善することが可能となる。

本発明において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤としては、好ましくはシンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン及びセルバスタチンまたはその塩類を用いる。

また、シクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、好ましくはロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、イソプロピルアンチピリン、アンチピリン、フェナセチン、トルフェナム酸、メフェナム酸、エテンザミド、スルピリン、フェンブフェン、ピロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、メクロフェナメート、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、スリンダク、アスピリン、サリチル酸、アセトアミノフェン、メロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン等に代表される非ステロイド性の抗炎症薬またはその塩類を用いる。また、より好ましくはシクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害するメロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン、セレコキシブ、ロフェコキシブに代表される様な阻害剤を用いる。

さらには、本発明は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤を大腸崩壊性の経口投与製剤に適用することで、本来の薬効であるコレステロール低下作用や抗炎症作用のみならず、それらの薬剤の副作用である消化器障害等についても発現させることなく転移抑制・癌再発抑制作用を発揮することができる。すなわち、これらの経口投与製剤を対象患者となる術後大腸癌患者に経口投与した場合、大腸癌の転移ルートに沿って高濃度に薬剤送達させることが可能となるため、薬剤が目的部位である大腸に到達する前に吸収されてしまうことが多い単純な経口投与製剤に比べ、製剤中に含まれるそれぞれの薬剤の本来の薬効である脂質低下作用や抗炎症作用は発現しないものの、逆に副作用の発現もなく、また癌転移抑制や再発防止については格段の効果を期待することができる。

これらの薬剤を配合することによる相乗的な作用機序の一つとして考えられることは、シクロオキシゲナーゼ阻害活性をもつ非ステロイド性抗炎症薬およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、癌組織の新生血管となる血管内皮細胞の増殖を阻害する一方で、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が血管内皮細胞内のt-PA（組織プラスミノゲン活性化因子）の発現を阻害し、フィブリンクロットを溶解する

プラスミン活性を下げるため、新生血管内にわずかな障害が起きたときに血栓を作り閉塞状態となる。その結果、癌細胞が臓器・組織に生着するのを妨げるものと考えられる。

これらの配合薬剤は全て低分子性の薬剤で構成されているため、経口製剤化が可能な大腸投与用として最も適した癌治療用組成物となる。

本発明の大腸投与を目的とする大腸癌治療医薬組成物は、好適には公知の方法で大腸崩壊性の経口投与製剤として製剤化される。大腸送達性製剤としては、例えばpH5.5以上でのみ溶解するポリマーと不溶性のポリマーを組み合わせることによって大腸を放出ターゲットとした経口製剤（欧州特許49590号公報）や、pH7.0以上で溶解する陰イオン性ポリマー（商品名：オイドラギットS、レーム社製）を適当量コーティングした固形経口投与形態（国際出願公開WO83/00435号公報）、pH7.0以上で溶解する陰イオン性コポリマー（商品名：オイドラギットS、レーム社製）及び水難溶性のメタアクリル酸エステルコポリマー（商品名：オイドラギットRS、レーム社製）の適当な組成比でコーティングした経口製剤（欧州特許第225189号公報）、あるいは腸溶性コーティングポリマーをコーティングした浸透圧ポンプ製剤（ベルギー特許第03502号公報）、pH7.0以上で溶解する内部層の上に中間層としてゲル化ポリマー層、更にその上にpH5.5以上で溶解する胃耐性外部層をコーティングした大腸到達性経口医薬製剤（特公平4-501411号公報）等が知られている。

また、医薬添加剤用のコーティングポリマーを用いた大腸デリバリー技術がいくつか報告されている（国際出願公開WO90/13286号公報、特開平9-87169号公報、国際公開番号WO95/28963号公報）。本発明者らも、大腸に対する特異性が高い下部消化管放出性の経口医薬製剤を提案してきた（国際出願公開WO94/10983号公報、特開平10-152431号公報）。これは、圧縮成型した錠剤あるいは顆粒、粉末または液剤を封入したカプセルを核とし、陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造からなることを特徴とする製剤である。この製剤は、大腸に対する特異性が極めて優れたものであり、大腸を標的とした薬物の放出をより確実により速やかに行うことを可能とした。

本発明はこれらの大腸崩壊性製剤を利用することにより、大腸癌治療用のシクロオキシゲナーゼ阻害剤とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤との配合組成物を小腸において一切吸収させることなく、大腸に未変化の状態を送達することが可能となる。このため、本来の薬効であるコレステロール低下作用や抗炎症作用のみならずそれらの薬剤の副作用である消化器障害等についても発現させることなく、術後の大腸癌の転移ルートに沿った薬物送達を可能とし、優れた転移抑制・癌再発抑制効果を得ることが可能となるので、かかる製剤は本発明の所期の目的を達成する上でより好ましい。

ここで利用可能な薬理活性物質としては、以下のものが挙げられる。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤としては、好ましくはシンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン及びセルバスタチン等またはその塩類を用いる。また、好ましくはロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、イソプロピルアンチピリン、アンチピリン、フェナセチン、トルフェナム酸、メフェナム酸、エテンザミド、スルピリン、フェンブフェン、ピロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、メクロフェナメート、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、スリンダク、アスピリン、サリチル酸、アセトアミノフェン、メロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン、セレコキシブ、ロフェコキシブ等に代表される非ステロイド性の抗炎症薬またはその塩類を用いる。また、より好ましくはシクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害するメロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン、セレコキシブ、ロフェコキシブに代表される様な阻害剤を用いる。なお、HMG-CoA阻害剤とシクロオキシゲナーゼ阻害剤は各々一種または二種以上を任意に組み合わせて配合できる。

本発明の大腸投与用の大腸癌治療用医薬組成物は、以上の薬理活性物質とともに、適当な賦形剤、湿潤剤、崩壊剤と配合することによって製剤化することができる。具体的には、薬理活性物質と賦形剤とを混合した錠剤を作製しその後、コーティングを施し、大腸崩壊性製剤として利用することにより、大腸癌の転移抑制を目的とした場合、従来使用されている抗癌剤を始めとする術後補助化学療法に用いられる薬剤と比較して、副作用や効果が大幅に改善される。

以上詳しく説明したように、シクロオキシゲナーゼ阻害剤とHMG-CoAレダク

ターゼ阻害剤との配合剤を大腸内投与することにより癌転移抑制効果が飛躍的に向上し、大腸癌の術後補助化学療法として利用することにより、大幅に予後の生存率を改善することが可能となる。

#### [実施例]

以下、実施例、比較例および試験例を示して、本発明の大腸投与用の大腸癌治療用医薬組成物についてさらに詳細かつ具体的に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

##### 実施例 1

プラバスタチンとアスピリンを以下の配合割合で混合した溶液を調製し、ラット大腸癌肝転移モデルにおける薬効評価を行った。

処方例A アスピリン単独投与

処方例B プラバスタチン単独投与

処方例C アスピリン：プラバスタチン＝1：0.1（モル比）混合溶液

処方例D アスピリン：プラバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液

処方例E アスピリン：プラバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液

処方例F アスピリン：プラバスタチン＝1：5（モル比）混合溶液

実施例1で調製した混合溶液を用いて、吉田肉腫ラット大腸担癌モデルにおける肝転移抑制効果を以下の手順で評価した。

ドンリュウ系ラット（8週齢）を用い、ペントバルビタールナトリウム麻酔下、回盲部より結腸内にカテーテルを挿入し、プラグを背部より出し固定した。同時にS状結腸漿膜下に吉田肉腫（ $1.5 \times 10^6$ 個/30  $\mu$ l/rat）を注入した。

手術の翌日から実施例1で調製した混合溶液を10 mg/2ml/kgの投与量で5日間結腸内投与または経口投与し、6日目に剖検した。

6日目の試験終了時、放血死させ剖検した。各個体から肝臓を摘出し、中性緩衝ホルマリン溶液で固定した後、組織切片を作製し病理組織所見を得た。転移抑制率はコントロール群の癌細胞の生着率と比較して算出した。

結果を図1に示す。Aはアスピリン単独投与群、Bはプラバスタチン単独投与

群、Cはアスピリンとプラバスタチン1：0.1の混合薬液投与群、Dはアスピリンとプラバスタチン1：0.5の混合薬液投与群、Eはアスピリンとプラバスタチン1：1の混合薬液投与群、Fはアスピリンとプラバスタチン1：5の混合薬液投与群を意味する。

各薬剤の混合溶液による肝転移抑制効果を比較したところ、アスピリンおよびプラバスタチン単独ではほとんど転移抑制効果は認められなかったが、これらの薬剤を配合した溶液では顕著な肝転移抑制効果が認められた。しかしながら、経口投与群では混合溶液であってもほとんど転移抑制効果は認められなかった。

以上の結果より、アスピリンおよびプラバスタチンをある一定のモル比率にて配合した溶液を大腸内に直接投与することにより、著しく高い癌細胞の肝転移抑制効果を示すことが明らかとなった。

#### 実施例 2

HMG-CoAレダクターゼとしてプラバスタチン、シンバスタチンを用い、シクロオキシゲナーゼ阻害剤としてCox-2選択阻害剤であるメロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトンを用いて以下の混合溶液を調製した。

- 処方例 1 メロキシカム：プラバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 2 メロキシカム：プラバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液
- 処方例 3 エトドラク：シンバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 4 エトドラク：シンバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液
- 処方例 5 ニメスリド：プラバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 6 ニメスリド：プラバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液
- 処方例 7 ナブメトン：シンバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 8 ナブメトン：シンバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液
- 処方例 9 セレコキシブ：プラバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 10 セレコキシブ：プラバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液
- 処方例 11 ロフェコキシブ：シンバスタチン＝1：0.5（モル比）混合溶液
- 処方例 12 ロフェコキシブ：シンバスタチン＝1：1（モル比）混合溶液

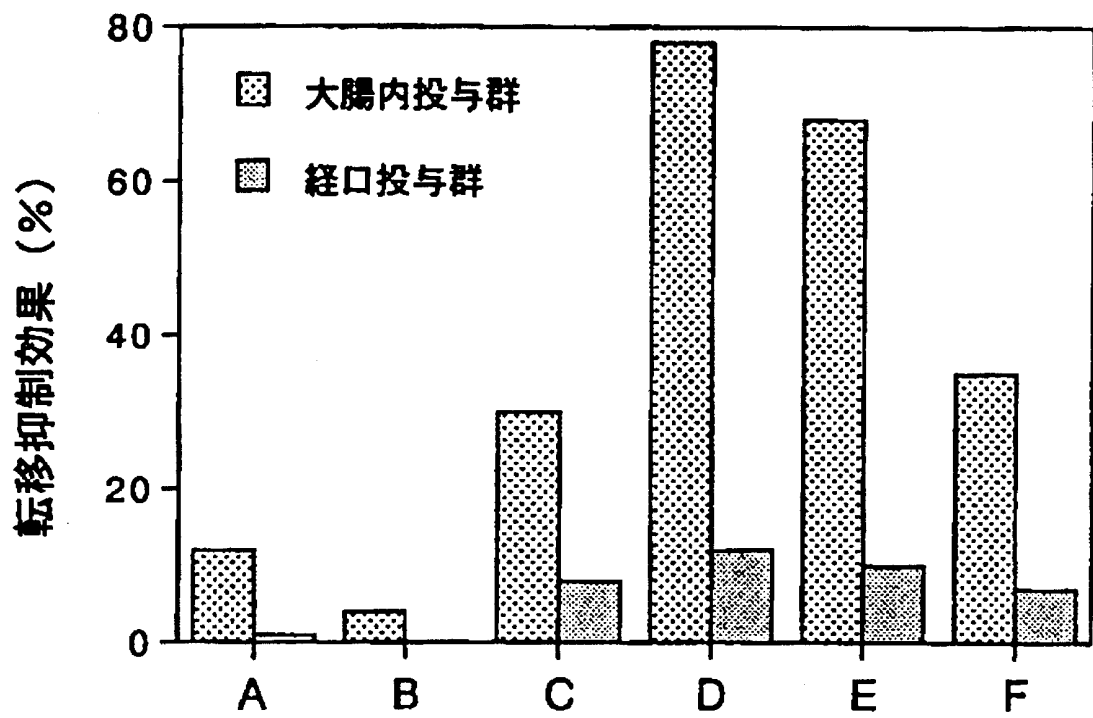
**[産業上の利用可能性]**

本発明の大腸癌治療用医薬組成物は、優れた癌転移抑制効果を有するため、大腸癌の術後補助化学療法に用いることにより、大幅に予後の生存率を改善することができる。また、経口投与を行っても、消化器障害などの副作用が発現しないとともに、薬剤を高濃度で目的部位に送達せしめることができるため、在宅での長期投与に用いることもできる。従って、本発明は、医薬産業において、優れた技術的価値を有するものである。

## 請求の範囲

1. シクロオキシゲナーゼ阻害剤およびHMG -CoAレダクターゼ阻害剤を配合することを特徴とする、大腸癌治療用医薬組成物。
2. シクロオキシゲナーゼ阻害剤とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤との配合比率が、モル比において1 : 0.1 ~ 1 : 5であることを特徴とする、請求項1に記載の大腸癌治療用医薬組成物。
3. シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、非ステロイド系の抗炎症薬であることを特徴とする、請求項1または2に記載の大腸癌治療用組成物。
4. 非ステロイド系の抗炎症薬が、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、イソプロピルアンチピリン、アンチピリン、フェナセチン、トルフェナム酸、メフェナム酸、エテンザミド、スルピリン、フェンブフェン、ピロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、メクロフェナメート、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、スリンダク、アスピリン、サリチル酸、アセトアミノフェン、メロキシカム、ニメスリド、エトドラク、ナブメトン、セレコキシブ、ロフェコキシブより選択される、請求項3に記載の大腸癌治療用医薬組成物。
5. HMG -CoAレダクターゼ阻害剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン及びセルバスタチンより選択される1又は2以上であることを特徴とする、請求項1または2に記載の大腸癌治療用医薬組成物。
6. 請求項1 ~ 5のいずれかに記載の組成物を含有する、大腸到達性製剤。
7. 請求項1 ~ 5のいずれかに記載の組成物を含有する、大腸崩壊性製剤。

Fig. 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04327

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, A61K31/351, 31/352, 31/541, 31/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00-08, A61K31/351, 31/352, 31/541, 31/60

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2000	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) BIOSIS (STN)  
 REGISTRY (STN) EMBASE (STN)  
 MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	AGARWAL, Banke. et al., 'Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac', GASTROENTEROLOGY, 03 October, 1999 (03.10.99) Vol.117, No.4, pp.838-847, Full text	1-7
Y	GOLDMAN, Angela. P. et al., 'Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells', Carcinogenesis, 1998, Vol.19, No.12, pp.2195-2199, Full text	1-7
Y	NARISAWA, Tomio. et al., 'Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice', Carcinogenesis, 1994, Vol.15, No.9, pp.2045-2048, Full text	1-7
Y	SACKS, Frank. M. et al., 'The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels', The New England Journal of Medicine, 1996, Vol.335, No.14, pp.1001-1009, Full text, especially, p.1006, left column, lines 30-34; p.1007, right column, lines 45-51	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 31 August, 2000 (31.08.00)	Date of mailing of the international search report 19 September, 2000 (19.09.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/06, A61K31/351, 31/352, 31/541, 31/60		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00-08, A61K31/351, 31/352, 31/541, 31/60		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報	1922-1996年	
日本国公開実用新案公報	1971-2000年	
日本国登録実用新案公報	1994-2000年	
日本国実用新案登録公報	1996-2000年	
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語)		
CAPLUS (STN)	BIOSIS (STN)	
REGISTRY (STN)	EMBASE (STN)	
MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	AGARWAL, Banke. et al, 'Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac', GASTROENTEROLOGY, 3. 10月. 1999 (03. 10. 99) 第117巻、第4号、pp 838-847、全文	1-7
Y	GOLDMAN, Angela. P. et al, 'Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells', Carcinogenesis, 1998年、第19巻、第12号、pp 2195-2199、全文	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「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	
「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)	「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	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日	31. 08. 00	国際調査報告の発送日
		19.09.00
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 2938
日本国特許庁 (ISA/JP)	田村 聖子	印
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	NARISAWA, Tomio. et al, 'Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice', Carcinogenesis, 1994年、第15巻、第9号、pp 2045-2048、全文	1-7
Y	SACKS, Frank. M. et al, 'The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels', The New England Journal of Medicine, 1996年、第335巻、第14号、pp 1001-1009、全文、特に第1006頁左欄第30-34行、第1007頁右欄第45-51行	1-7