

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年8月26日(26.08.2021)



(10) 国際公開番号

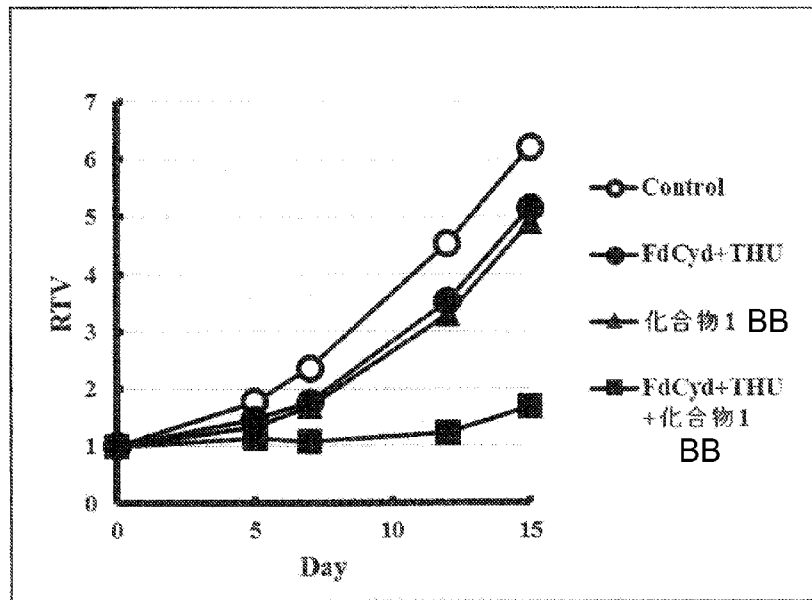
WO 2021/167006 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/006128
- (22) 国際出願日: 2021年2月18日(18.02.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2020-025500 2020年2月18日(18.02.2020) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社
 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田中望(TANAKA, Nozomu); 〒1018444 東京都千代田区神田錦町1丁目2-7 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

(54) Title: ANTITUMOR EFFECT ENHANCING AGENT CONTAINING URACIL DERIVATIVE COMPOUND

(54) 発明の名称: ウラシル誘導体化合物を含有する抗腫瘍効果増強剤

[図1]



BB Compound

(57) Abstract: Provided is a method which is for treating a tumor and by which a remarkably excellent antitumor effect is exhibited and side effects are few. This antitumor effect enhancing agent for 5-fluoro-2'-deoxycytidine and a cytidine deaminase inhibitor contains, as an active ingredient, (R)-N-(1-(3-(cyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propane-1-sulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



WO 2021/167006 A1

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 顕著に優れた抗腫瘍効果を示し、副作用の少ない腫瘍の治療方法の提供。 (R) -N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果増強剤。

明 細 書

発明の名称： ウラシル誘導体化合物を含有する抗腫瘍効果増強剤

技術分野

[0001] 本発明は、デオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害作用を有するウラシル誘導体化合物を用いた抗腫瘍効果増強剤、及び抗腫瘍剤に関する。

背景技術

[0002] 腫瘍を治療するために、生体内の単一の標的を阻害するのみならず、複数の標的を同時に阻害することが知られている。複数の標的を同時に阻害するためには、異なる標的を阻害する複数の化合物を組み合わせて服用することや、その様な化合物を予め組み合わせた合剤を提供することにより行われることが多い。しかし、現状では、複数の化合物の組み合わせ方が無限に存在するところ、その多くは毒性、副作用が増強され、腫瘍の治療に適さず、研究開発の途上で断念せざるを得ない。

更には、同じ標的を阻害する異なる二つ以上の化合物があるとき、それらをそれぞれ他の標的を阻害する化合物と組み合わせた場合には、その効果や副作用は、異なる二つ以上の化合物の間で、互いに類推することができないくらい異なる挙動を示すことが常であるといつて過言では無い。従って、抗腫瘍効果を有する化合物を組み合わせて服用することや合剤を提供することは、非常に困難であるのが実状である。

[0003] DNAメチル化は遺伝子の発現を抑制する遺伝子発現調節機構の一つとして知られている。また腫瘍に於いては、高度なDNAメチル化により本来腫瘍の増殖を抑える遺伝子の発現抑制が認められており、DNAメチル化の阻害は、腫瘍の治療に有用であると期待されている。

DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）はDNAのメチル化に関与するタンパク質であり、その阻害はDNAのメチル化を抑制することになる。そのため、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（DNMTi）による

腫瘍の治療が期待されている。DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、シチジン骨格を有するものとして5-フルオロ-2'-デオキシシチジン (FdCyd)、5-アザ-2'-デオキシシチジン (デシタビン (Decitabine); 5-AZA-CdR)、ゼブラリン、グアデシタビン (Guadecitabine; SGI-110)、アザシチジン (Azacytidine) 等が知られ、シチジン骨格を有しないものとして、プロカインアミド、RG-108、SGI-1027等が知られている (非特許文献1)。これらのDNAメチルトランスフェラーゼを阻害する薬剤は、造血器腫瘍 (急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、多発性骨髄腫 (MM)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性リンパ性白血病 (ALL) 等)、固形癌 (乳癌、肺癌、大腸癌、肝癌、膵癌、前立腺癌、食道癌、頭頸部癌、腎癌、皮膚癌、骨・軟部腫瘍等) 等に対する治療効果を期待し (非特許文献2)、幾つかの化合物は臨床試験が実施され、幾つかは医薬品としての承認が得られている (非特許文献3)。

[0004] しかし、シチジン骨格を有するDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、シチジンデアミナーゼ (CDA) の酵素活性によりウリジン骨格への変化を受け、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害活性を失活しやすい (非特許文献4)。そのため、腫瘍の治療において、シチジン骨格を有するDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤を用いるとき、同時にシチジンデアミナーゼを更なる治療標的とすることが提唱され、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤とシチジンデアミナーゼ阻害剤 (CDAi) を組み合わせて用いることが提案されている。シチジンデアミナーゼ阻害剤としては、テトラヒドロウリジン (Tetrahydrouridine; THU) やセダズリジン (Cedazuridine; CDZ)、デオキシTHU、ER-876437、ER-876400等が知られている (非特許文献1)。現在、デシタビン及びセダズリジンの併用 (ASTX727)、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びテトラヒドロウリジンの併用等の臨床試験が実施されている。

[0005] しかし、抗腫瘍性の主剤であるDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤がシチジンデアミナーゼ阻害剤によって体内での分解を免れ、腫瘍に到達したとしても、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤自体の腫瘍細胞への取り込みに関わるトランスポーター（ENT1）及びその後の活性化を司るデオキシシチジinkinナーゼ（DCK）の低下、更にシチジンデアミナーゼの上昇も同時に誘導して、DNAメチルトランスフェラーゼを阻害する薬剤自身の効果を低下させることが示唆されている（非特許文献5及び6）。実際、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤の単独の臨床試験、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の臨床試験が数多く実施されているが、その臨床効果は限定的である（非特許文献7）。また、アザシチジンの臨床試験では、吐き気（nausea）、嘔吐（vomiting）、下痢（diarrhea）、肝毒性（hepatotoxicity）が観察され（非特許文献8）、加えて5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとテトラヒドロウリジンの併用による臨床試験では、試験開始から早期に大腸炎（colitis）、肝酵素の上昇（elevations in liver enzymes）を伴った倦怠感（fatigue）、血小板減少（thrombocytopenia）・白血球減少（leukopenia）・消化管障害（gastrointestinal toxicities）を伴った好中球減少（neutropenia）等が用量制限毒性として認められており（非特許文献9）、そういった副作用がDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤の臨床効果に必要な曝露やその継続を阻み、臨床上の課題となっている。

[0006] 一方、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド（以下、「化合物1」とも称す）又はその薬学的に許容される塩は、TAS-114とも呼ばれ、デオキシウリジントリホスファターゼを阻害し、その結果、核酸代謝拮抗剤の一つであるFU系抗腫瘍剤に対し、その抗腫瘍効果を増強する化合物と

して知られている（特許文献1）。

しかし、これまでに、デオキシウリジントリホスファターゼ阻害活性を有するウラシル誘導体化合物とDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤とを併用することも、デオキシウリジントリホスファターゼ阻害活性を有するウラシル誘導体化合物とDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤とシチジンデアミナーゼ阻害剤とを併用することも明示乃至示唆する文献は存在しない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2011/065541号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Biomolecules, 2017; 7: 3

非特許文献2：Biomark Res, 2017; 5: 1

非特許文献3：Br J Cancer, 2018; 118: 1062-1073

非特許文献4：Anticancer Res, 2013; 33: 2989-2996

非特許文献5：Oncol Lett, 2015; 10: 761-767

非特許文献6：PLoS One, 2011; 6(8): e23372

非特許文献7：Epigenomics, 2010; 2(1): 71-86

非特許文献8：Pharmaceuticals 2010, 3, 2022-2044

非特許文献9：Cancer Chemother Pharmacol, 2015; 75: 537-546

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、顕著に優れた抗腫瘍効果を示し、副作用の少ない腫瘍の治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、デオキシウリジントリホスファターゼ阻害活性を有するウラシル誘導体である化合物1を、シチジン骨格を有するDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤のなかでも5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、またシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用すれば、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強し、同時に副作用を抑制することを見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち、本発明は、以下の発明〔1〕～〔6〕を提供するものである。

〔1〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を併用する抗腫瘍剤の効果増強剤。

〔2〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤を組み合わせる抗腫瘍剤。

〔3〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と使用説明書を含む5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するためのキット製剤であって、

当該使用説明書には、適用すべき患者に対して、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2-

′-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤とが併用投与されることが記載されているキット製剤。

〔4〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用投与するための、5-フルオロ-2′-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を組み合わせる抗腫瘍剤。

〔5〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5-フルオロ-2′-デオキシシチジンと併用投与するための、シチジンデアミナーゼ阻害剤を含有する抗腫瘍剤。

〔6〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するための、5-フルオロ-2′-デオキシシチジンを含有する抗腫瘍剤。

[0012] また、本発明は、以下の発明〔7〕～〔15〕を提供するものである。

〔7〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の剤。

〔8〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2′-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の剤。

〔9〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容

される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である〔8〕記載の剤。

〔10〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046~0.46 : 7.5~75である〔8〕記載の剤。

〔11〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046~0.46 : 0.42~4.2である〔8〕記載の剤。

〔12〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔1〕~〔7〕のいずれかに記載の剤。

〔13〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である〔12〕記載の剤。

〔14〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)

) -N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~15である〔12〕記載の剤。

〔15〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である〔12〕記載の剤。

[0013] また、本発明は、以下の発明〔16〕~〔20〕を提供するものである。

〔16〕5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を併用する抗腫瘍剤の効果増強剤の製造のための、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の使用。

〔17〕5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤と組み合わせてなる抗腫瘍剤を製造するための、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の使用。

〔18〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用投与するための抗腫瘍剤を製造するための、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の組み合わせの使用。

[19] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と 5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと併用投与するための抗腫瘍剤を製造するための、シチジンデアミナーゼ阻害剤の使用。

[20] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するための抗腫瘍剤を製造するための、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンの使用。

[0014] また、本発明は、以下の発明 [21] ~ [29] を提供するものである。

[21] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである [16] ~ [20] のいずれかに記載の使用。

[22] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される [16] ~ [21] のいずれかに記載の使用。

[23] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が 1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000 である [22] 記載の使用。

[24] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と

、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である〔22〕記載の使用。

〔25〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である〔22〕記載の使用。

〔26〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔16〕~〔21〕のいずれかに記載の使用。

〔27〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である〔26〕記載の使用。

〔28〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である〔26〕記載の使用。

〔29〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,

4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である〔26〕記載の使用。

[0015] また、本発明は、以下の発明〔30〕~〔39〕を提供するものである。

〔30〕 5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果増強に使用するための(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔31〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである〔30〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔32〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔30〕又は〔31〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔33〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~1

0000である〔32〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔34〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.046~0.46:7.5~75である〔32〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔35〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.046~0.46:0.42~4.2である〔32〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

〔36〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔30〕又は〔31〕記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3

— ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[37] (R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である [36] 記載の (R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[38] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012~0.12 : 1.5~15である [36] 記載の (R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[39] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012~0.12 : 0.11~1.1である [36] 記載の (R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジ

オキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[0016] また、本発明は、以下の発明〔40〕～〔49〕を提供するものである。

〔40〕腫瘍の治療に使用するための、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤の組み合わせ。

〔41〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである〔40〕記載の組み合わせ。

〔42〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔40〕又は〔41〕に記載の組み合わせ。

〔43〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である〔42〕記載の組み合わせ。

〔44〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.046~0.46:7.5~75である〔42〕記載の組み合わせ。

〔45〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.046~0.46:0.42~4.2である〔42〕記載の組み合わせ。

〔46〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔40〕又は〔41〕記載の組み合わせ。

〔47〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である〔46〕記載の組み合わせ。

〔48〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~15である〔46〕記載の組み合わせ。

〔49〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)

) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である〔46〕記載の組み合わせ。

[0017] また、本発明は、以下の発明〔50〕～〔59〕を提供するものである。

〔50〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用して腫瘍の治療に使用する、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の組み合わせ。

〔51〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドウルジン又はセダズリジンである〔50〕記載の組み合わせ。

〔52〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔50〕又は〔51〕記載の組み合わせ。

〔53〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である〔52〕記載の組み合わせ。

〔54〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドウルジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドウルジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である〔52〕記載の組み合

わせ。

〔55〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.046~0.46:0.42~4.2である〔52〕記載の組み合わせ。

〔56〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔50〕又は〔51〕記載の組み合わせ。

〔57〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である〔56〕記載の組み合わせ。

〔58〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~15である〔56〕記載の組み合わせ。

〔59〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,

4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である〔56〕記載の組み合わせ。

[0018] また、本発明は、以下の発明〔60〕~〔69〕を提供するものである。

〔60〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと併用して腫瘍の治療に使用する、シチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔61〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである〔60〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔62〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔60〕又は〔61〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔63〕 (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である〔62〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔64〕 シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と

、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である〔62〕のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔65〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である〔62〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔66〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔60〕又は〔61〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔67〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である〔66〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

〔68〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である〔66〕記載のシチジ

ンデアミナーゼ阻害剤。

〔69〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である〔66〕記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

[0019] また、本発明は、以下の発明〔70〕~〔79〕を提供するものである。

〔70〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用して腫瘍の治療に使用する、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

〔71〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである〔70〕記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

〔72〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される〔70〕又は〔71〕記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

〔73〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である〔72〕記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

〔74〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である〔72〕記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

〔75〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である〔72〕記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

〔76〕(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔70〕又は〔71〕記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

〔77〕(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である〔76〕記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

〔78〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 -

((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である〔76〕記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

〔79〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である〔76〕記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[0020] また、本発明は、以下の発明〔80〕～〔84〕を提供するものである。

〔80〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果増強方法。

〔81〕腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔82〕(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許

容される塩と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[83] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、シチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[84] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの有効量を投与することを含む、方法。

[0021] また、本発明は、以下の発明[85]～[93]を提供するものである。

[85] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである[80]～[84]のいずれかに記載の方法。

[86] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される[80]～[85]のいずれかに記載の方法。

[87] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001～10000:0.0001～1

0000である〔86〕記載の方法。

〔88〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である〔86〕記載の方法。

〔89〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である〔86〕記載の方法。

〔90〕(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される〔80〕 ~ 〔85〕のいずれかに記載の方法。

〔91〕(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である〔90〕記載の方法。

〔92〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)

メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~15である〔90〕記載の方法。

〔93〕シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である〔90〕記載の方法。

発明の効果

[0022] 上記化合物1は、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤と共に併用することで、副作用の発症を抑えつつ、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を併用したときの抗腫瘍効果を増強する。よって、本発明によれば、高い抗腫瘍効果を奏する腫瘍の治療を行うことが可能である。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとテトラヒドロウリジンとの併用効果を示す図である。

[図2]化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとテトラヒドロウリジンとを併用した際の体重変化を示す図である。

[図3]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である(ヒト造血器腫瘍細胞株K562)。

[図4]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である(ヒト造血器腫瘍細胞株MM1S)。

[図5]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図であ

る（ヒト造血器腫瘍細胞株M o l t 4）。

[図6]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト造血器腫瘍細胞株M V - 4 - 1 1）。

[図7]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト造血器腫瘍細胞株H T）。

[図8]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト脳腫瘍細胞株A 1 7 2）。

[図9]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト卵巣癌細胞株E S - 2）。

[図10]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト大腸癌細胞株L o v o）。

[図11]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト胃癌細胞株S N U 5）。

[図12]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト膵臓癌細胞株A s P C 1）。

[図13]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト子宮癌細胞株R L 9 5 - 2）。

[図14]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト肺癌細胞株S H P 7 7）。

[図15]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト前立腺癌細胞株PC3）。

[図16]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト乳癌細胞株AU565）。

[図17]化合物1によるテトラヒドロウリジン或いはセダズリジン存在下での5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの抗腫瘍効果の増強効果を示す図である（ヒト腎癌細胞株ACHN）。

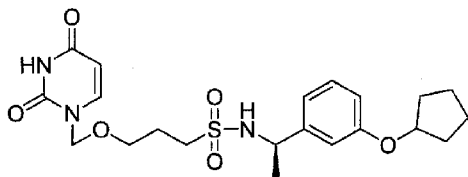
[図18]化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとセダズリジンとの併用効果を示す図である。

[図19]化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとセダズリジンとを併用した際の体重への影響を示す図である。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明において化合物1は、下記式で表される。

[0025] [化1]



[0026] 化合物1又はその薬学的に許容される塩は、優れたデオキシウリジントリホスファターゼ阻害活性を有する公知の化合物であり、例えば、特許文献1（国際公開第2011/065541号）に記載の方法に準じて合成することができる。

[0027] 化合物1の薬学的に許容される塩としては、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウ

ム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

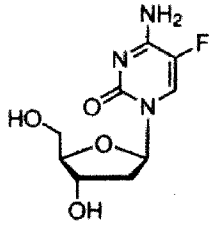
[0028] 化合物1又はその塩は、アモルファスであっても、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても本発明化合物1又はその薬学的に許容される塩に包含される。結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0029] 化合物1又はその薬学的に許容される塩には、そのプロドラッグも含まれる。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明化合物又はその薬学的に許容される塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物又はその薬学的に許容される塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明化合物又はその薬学的に許容される塩に変化する化合物をいう。また、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で本発明化合物又はその薬学的に許容される塩に変化するものであってもよい。

[0030] 本発明において5-フルオロ-2'-デオキシシチジン（以下、「F d C y d」とも称す）は、下記式で表されるDNAメチルトランスフェラーゼの阻害薬である。

[0031]

[化2]



[0032] 5-フルオロ-2'-デオキシチジンは、文献（例えば、Visser, Gerard W. M., J Chem Soc, Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1972-1999; 1988 (9): 2547-54)に記載の方法により得ることができる。

[0033] 本発明において、5-フルオロ-2'-デオキシチジンは、その薬学的に許容される塩をも含む。そのような塩としては、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

[0034] 本発明においてシチジンデアミナーゼ阻害剤は、シチジンデアミナーゼの酵素活性を阻害する薬剤を指す。シチジンデアミナーゼ阻害剤としては、例えば、テトラヒドロウリジン（以下、「THU」とも称す）、セダズリジン

(以下、「CDZ」とも称す)、deoxy THU等が挙げられる。

テトラヒドロウリジンは、文献(例えば、Hanze, A. R., J Am Chem Soc. 1967; 89: 6720)に記載の方法により、また、セダズリジンは、米国特許第8268800号明細書に記載の方法により得ることができる。

[0035] 本発明において、テトラヒドロウリジンやセダズリジンは、その薬学的に許容される塩をも含む。そのような塩としては、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

[0036] 後記実施例に示すとおり、化合物1は、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用に、更に併用することで、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強する。

一方、化合物1を、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用に、更に併用すると、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用に起因する体重減少等の副作用の発生は抑えられる。

[0037] 従って、一つの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩を

有効成分とする、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果増強剤が提供される。

また、他の実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤の併用とを組み合わせる抗腫瘍剤が提供される。

本発明において抗腫瘍効果は、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍成長の停滞や生存期間の延長等として評価することができる。

[0038] 本発明において、抗腫瘍効果の増強とは、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強することをいい、抗腫瘍効果の効果増強剤とは、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強を発揮する薬剤をいう。

抗腫瘍効果の効果増強剤は、ともすると副作用の増強を伴う事が多いが、好ましくは副作用の増強が軽度であるものであり、より好ましくは副作用の増強を伴わないものであり、更に好ましくは、副作用の軽減を伴うものである。

[0039] 本発明の医薬の治療の対象となる腫瘍は特に制限はされないが、癌腫、肉腫、脳腫瘍、造血器腫瘍等が挙げられる。

癌腫としては、特に制限はされないが、頭頸部癌（口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌等）、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌等））、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等）、皮膚癌等が挙げられる。

肉腫としては、特に制限はされないが、骨腫瘍・軟部腫瘍等が挙げられる。

造血器腫瘍としては、特に制限はされないが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等が挙げられる。

白血病は、特に制限はされないが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、成人T細胞白血病、骨髄異形

成症候群、ヘアリーセル白血病等が挙げられる。悪性リンパ腫は、特に制限はされないが、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫が挙げられ、非ホジキンリンパ腫としてはB細胞由来リンパ腫、T/NK細胞由来リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫等が挙げられる。

脳腫瘍は、特に制限はないが、例えば、転移性脳腫瘍（例えば、肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、膀胱癌、胆道癌、子宮癌等の脳転移）、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星細胞腫、乏突起膠腫・乏突起星細胞腫、退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、膠芽腫、上衣腫、退形成性上衣腫、神経節膠腫、中枢性神経細胞腫、髓芽腫、胚腫（germinoma）、中枢神経系悪性リンパ腫、髄膜腫、神経鞘腫、GH産生下垂体腺腫、PRL産生下垂体腺腫、ACTH産生下垂体腺腫、非機能性下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、脊索腫、血管芽腫、類上皮腫等が挙げられる。

[0040] なお、ここで腫瘍には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓等）に転移した腫瘍をも含む。また、本発明の抗腫瘍剤は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前に行われる術前補助化学療法であってもよい。

[0041] 化合物1又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能である。

剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤等）、注射剤、坐剤、貼付剤、軟膏剤等が例示できる。好ましくは、経口剤、注射剤である。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0042] 薬学的担体としては、通常薬剤に汎用される各種のもの、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

[0043] 本発明の医薬の投与スケジュールは、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲で適宜選択され、各有効成分は同時又は間隔を空けて別々に投与される。別々に投与される場合は、どちらを先に投与しても構わない。

[0044] 本発明の医薬は、各有効成分の投与形態や投与スケジュールに基づき、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化してもよく、一つの剤形にまとめて製剤化してもよい。また、各製剤を併用投与に適した1個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

[0045] 化合物1又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の投与又は配合割合は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されない。

化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を経口投与する場合、副作用の発症を抑えつつ、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強するという観点から、化合物1又はその薬学的に許容される塩 1モルに対して、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンは0.0001~10000モルとすればよく、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.01~100モル、更に好ましくは0.015~1.5モル、特に好ましくは0.046~0.46モル、最も好ましくは0.06~0.18モルとすればよい。

同様の観点から、化合物1又はその薬学的に許容される塩 1モルに対して、シチジンデアミナーゼ阻害剤は0.0001~10000モルとすればよい。THUの場合、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.03~300モル、更に好ましくは2.3~230モル、特に好ましくは7.5~75モル、最も好ましくは18~54モルとすればよい。CDZの場合、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.03~300モル、更に好ましくは0.15~15モル、特に好ましくは0.42~4.2モル、最も好ましくは0.56~1.7モルとすればよい。

[0046] また、化合物1を経口投与し、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を注射投与する場合、副作用の発症を抑えつつ、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強するという観点から、化合物1又はその薬学的に許容される塩 1モルに対して、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンは0.0001~10000モルとすればよく、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.005~50モル、更に好ましくは0.006~0.6モル、特に好ましくは0.012~0.12モル、最も好ましくは0.015~0.045モルとすればよい。

同様の観点から、化合物1又はその薬学的に許容される塩 1モルに対して、シチジンデアミナーゼ阻害剤は0.0001~10000モルとすればよい。THUの場合、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.03~300モル、更に好ましくは0.45~45モル、特に好ましくは1.5~15モル、最も好ましくは3.8~11.4モルとすればよい。CDZの場合、好ましくは0.001~1000モル、より好ましくは0.01~100モル、更に好ましくは0.04~4モル、特に好ましくは0.11~1.1モル、最も好ましくは0.17~0.51モルとすればよい。

[0047] 本発明の医薬において、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。

例えば、化合物1と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を経口投与する場合、1日あたりのヒト一人における化合物1又はその薬学的に許容される塩の投与量は、0.3~30000mg/m²/日である。5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強するという観点から、好ましくは1~10000mg/m²/日であり、より好ましくは3~3000mg/m²/日であり、更に好ましくは10~1000mg/m²/日であり、特に好ましくは60~600mg/m²/日であり、最も好ましくは90~270mg/

$\text{m}^2/\text{日}$ である。

5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの投与量は、 $0.1 \sim 10000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。抗腫瘍効果の発揮と、副作用の発症を抑制するという観点から、好ましくは $0.3 \sim 3000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、より好ましくは $0.6 \sim 600 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、更に好ましくは $1 \sim 100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、特に好ましくは $3 \sim 30 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、最も好ましくは $4 \sim 12 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

シチジンデアミナーゼ阻害剤の投与量は、 $0.1 \sim 200000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。抗腫瘍効果の発揮と、副作用の発症を抑制するという観点から、THUの場合、好ましくは $2 \sim 20000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、より好ましくは $18 \sim 18000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、更に好ましくは $150 \sim 15000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、特に好ましくは $500 \sim 5000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、最も好ましくは $1200 \sim 3600 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。CDZの場合、好ましくは $1 \sim 10000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、より好ましくは $3 \sim 3000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、更に好ましくは $10 \sim 1000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、特に好ましくは $30 \sim 300 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、最も好ましくは $40 \sim 120 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

[0048] 化合物1を経口投与し、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を注射投与する場合、1日あたりのヒト一人における化合物1又はその薬学的に許容される塩の投与量は、 $0.3 \sim 30000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果を増強するという観点から、好ましくは $1 \sim 10000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、より好ましくは $3 \sim 3000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、更に好ましくは $10 \sim 1000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、特に好ましくは $60 \sim 600 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、最も好ましくは $90 \sim 270 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの投与量は、 $0.1 \sim 10000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。抗腫瘍効果の発揮と、副作用の発症を抑制するという

観点から、好ましくは0.2~2000 mg/m²/日であり、より好ましくは0.3~300 mg/m²/日であり、更に好ましくは0.4~40 mg/m²/日であり、特に好ましくは0.8~8 mg/m²/日であり、最も好ましくは1~3 mg/m²/日である。

シチジンデアミナーゼ阻害剤の投与量は、0.01~30000 mg/m²/日である。抗腫瘍効果の発揮と、副作用の発症を抑制するという観点から、THUの場合、好ましくは1~10000 mg/m²/日であり、より好ましくは5~5000 mg/m²/日であり、更に好ましくは30~3000 mg/m²/日であり、特に好ましくは100~1000 mg/m²/日であり、最も好ましくは250~750 mg/m²/日である。CDZの場合、好ましくは0.6~6000 mg/m²/日であり、より好ましくは1~1000 mg/m²/日であり、更に好ましくは3~300 mg/m²/日であり、特に好ましくは8~80 mg/m²/日であり、最も好ましくは12~36 mg/m²/日である。

これを1日1回又は数回程度に分けて投与することができる。

[0049] 本発明はまた、化合物1又はその薬学的に許容される塩と、癌患者に対して化合物1又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤とを併用投与することを記載した使用説明書を含むキット製剤に関する。ここで「使用説明書」とは、上記投与量が記載されたものであればよく、法的拘束力の有無を問わないが、上記投与量が推奨されているものが好ましい。具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説明書を含むキット製剤とは、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに抗腫瘍剤とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。

実施例

[0050] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

[0051] 実施例1 *in vitro*試験-1

ヒト造血器腫瘍細胞株MV-4-11を培地中に懸濁させ、マルチウエルプレートの各ウェルに播種し、培養器中で培養した。培養開始翌日に化合物溶液を添加し、更に3日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社が推奨するプロトコールに基づき行った。

[0052] 以下の式より細胞生存率を算出し、細胞生存を50%阻害する化合物の濃度（IC50（ μM ））を求めた。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (T/C) \times 100$$

T：化合物を添加したウェルの発光強度

C：化合物を添加しなかったウェルの発光強度

[0053] また、併用効果の指標として、以下の式により化合物1（10 μM ）の併用有無によるIC50（ μM ）の変化率（化合物1による併用効果）を求め、FdCyd+THU（THU：10 μM ）に対する化合物1の増強効果を求めた。

[0054] 化合物1による併用効果＝化合物1を併用しなかった際のIC50（ μM ）／化合物1を併用した際のIC50（ μM ）

[0055] その結果、化合物1は、THU存在下でのFdCydの抗腫瘍効果を10倍以上増強した。

[0056] 実施例2 *in vivo*試験-1

ヒト造血器腫瘍細胞株MV-4-11をBALB/cA Jcl-nu/nuマウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径（mm）及び短径（mm）を測定し、下式により腫瘍体積（tumor volume：TV）を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分けを実施した日をDay0とした。

$$TV (\text{mm}^3) = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

[0058] Day1から投与を開始し、Control群は媒体である0.5%ヒプロメロース（HPMC）水溶液を、FdCyd+THU投与群は1+10

0 mg/kg/day の FdCyd+THU を、化合物 1 投与群は 600 mg/kg/day の化合物 1 を、FdCyd+THU+化合物 1 投与群は 1+100+600 mg/kg/day の FdCyd+THU+化合物 1 を、Day 1-14 に 1 日 1 回連日経口投与を行った。抗腫瘍効果及び毒性の指標として、各群の TV 及び体重 (body weight: BW) から、下式により Day 0 に対する相対腫瘍体積 (relative tumor volume: RTV) 及び体重変化 (body weight change: BWC) を求めてプロットし、各群の RTV 及び BWC の経日的推移を比較した。

[0059] $RTV = (\text{評価日における } TV) / (\text{Day } 0 \text{ における } TV)$

$BWC (\%) = (\text{評価日における } BW - \text{Day } 0 \text{ における } BW) / (\text{Day } 0 \text{ における } BW) \times 100$

[0060] その結果、図 1 及び図 2 に示すように、化合物 1 は、FdCyd+THU の抗腫瘍効果を増強し、一方で FdCyd+THU に起因する体重減少を抑制するという、極めて優れた作用を示した。

[0061] 実施例 3 *in vitro* 試験-2

下記の表 1 に示すヒト造血器腫瘍由来の各種細胞株を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレートの各ウェルに播種し、培養した。培養開始翌日に化合物溶液を添加し、更に 3 日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ (プロメガ社製) を用いて、プロメガ社が推奨するプロトコールに基づき行った。

[0062] [表 1]

種類	細胞株
ヒト白血病	K562
ヒト多発性骨髄腫	MM1S
ヒト白血病	Molt4
ヒト白血病	MV-4-11
ヒトリンパ腫	HT

[0063] 以下の式より細胞生存率を算出し、THU或いはCDZ存在下（THU：10 μ M、CDZ：10 μ M）でのFdCyd、Decitabine、SGI-110、Azacytidine及びCytarabine（シタラビン）の細胞生存を50%阻害する濃度（IC50（ μ M））、並びに5-フルオロウラシル（5-FU）、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン（FdUrd）の細胞生存を50%阻害する濃度（IC50（ μ M））を、化合物1（10 μ M）の併用有り、併用無しのそれぞれについて求めた。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (T/C) \times 100$$

T：化合物を添加したウェルの発光強度

C：化合物を添加しなかったウェルの発光強度

[0064] 化合物1の併用効果の指標として、以下の式により化合物1の併用効果を求めた。

結果を図3～図7に示した。

[0065] 化合物1による併用効果＝化合物1を併用しなかった際のIC50（ μ M）／化合物1を併用した際のIC50（ μ M）

[0066] その結果、図3～図7に示す通り、化合物1は、THU或いはCDZ存在下でのFdCydの抗腫瘍効果の増強作用を持つことが、様々な種類の造血器腫瘍由来の細胞株において認められた。それは、化合物1によるTHU或いはCDZ存在下での他のDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、Decitabine、SGI-110、Azacytidine）や同様にシチジン骨格を有するCytarabineの抗腫瘍効果の増強作用と比較して、著しく強い。また、それは、化合物1による、5-FUやFdUrdの抗腫瘍効果の増強作用を上回っていた。

造血器腫瘍に対する、化合物1によるTHU或いはCDZ存在下でのFdCydの抗腫瘍効果の増強作用は、他のピリミジン骨格を持つ化合物とくらべ特異的であり、驚くべき結果である。

[0067] 実施例4 *in vitro*試験-3

下記の表2に示すヒト癌腫、肉腫及び脳腫瘍由来の各種細胞株を培地中に

懸濁させ、マルチウェルプレートの各ウェルに播種し、培養した。培養開始翌日に化合物溶液を添加し、更に3日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社が推奨するプロトコールに基づき行った。

その余は実施例3と同様に、化合物1による併用効果を求めた。

結果を図8～図17に示した。

[0068] [表2]

種類	細胞株
ヒト脳腫瘍	A 1 7 2
ヒト卵巣癌	E S - 2
ヒト大腸癌	L o v o
ヒト胃癌	S N U 5
ヒト膵臓癌	A s P C 1
ヒト子宮癌	R L 9 5 - 2
ヒト肺癌	S H P 7 7
ヒト前立腺癌	P C 3
ヒト乳癌	A U 5 6 5
ヒト腎癌	A C H N

[0069] その結果、図8～図17に示す通り、化合物1は、THU或いはCDZ存在下でのFdCy dの抗腫瘍効果の増強作用を持つことが、様々な種類の癌腫、肉腫及び脳腫瘍由来の細胞株において認められた。それは、化合物1による、5-FU、FdUrdの抗腫瘍効果の増強作用を上回っていた。このことは、驚くべき結果である。

癌腫、肉腫及び脳腫瘍に対して、そもそもDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果はシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用有無に関わらず限定的と考えられている。それに対して、化合物1は、THU或いはCDZ存在下でのFdCy dの抗腫瘍効果の増強作用を持つことが認められた。このことは、更に驚くべき結果である。

[0070] 実施例5 *in vivo*試験-2

ヒト造血器腫瘍細胞株MV-4-11をBALB/cA Jcl-nu/nuマウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径（mm）及び短径（mm）を測定し、下式により腫瘍体積（tumor volume: TV）を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分けを実施した日をDay 0とした。

[0071] $TV (mm^3) = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$

[0072] Day 1から投与を開始し、Control群（媒体である0.5% ヒプロメロース（HPMC）水溶液）、化合物1投与群（600mg/kg/day）、FdCyd+CDZ投与群（1+100mg/kg/day）、FdCyd+CDZ+化合物1投与群（1+100+600mg/kg/day）をDay 1-14に1日1回連日経口投与を行った。抗腫瘍効果及び毒性の評価の為、投与最終日の翌日となるDay 15における各群のTV及び体重（body weight: BW）を求めた。

TVを図18に、BWを図19に示した。また抗腫瘍効果の増強作用の評価の為、TVを使って有意差検定（t検定）を行った（ $p < 0.001$ （**））。

[0073] その結果、図18及び図19に示すように、化合物1は、FdCyd+CDZと併用すると、体重への影響は限定的でありながら、その抗腫瘍効果の増強作用が観察された。

請求の範囲

- [請求項1] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を併用する抗腫瘍剤の効果増強剤。
- [請求項2] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗腫瘍剤。
- [請求項3] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と使用説明書を含む5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するためのキット製剤であって、
当該使用説明書には、適用すべき患者に対して、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤とが併用投与されることが記載されているキット製剤。
- [請求項4] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用投与するための、5 - フルオロ - 2'

ーデオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤を組み合わせる抗腫瘍剤。

[請求項5] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと併用投与するための、シチジンデアミナーゼ阻害剤を含有する抗腫瘍剤。

[請求項6] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するための、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンを含有する抗腫瘍剤。

[請求項7] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項1～6のいずれか1項に記載の剤。

[請求項8] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項1～7のいずれか1項に記載の剤。

[請求項9] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001～10000 : 0.0001～10000である請求項8記載の剤。

- [請求項10] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である請求項8記載の剤。
- [請求項11] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である請求項8記載の剤。
- [請求項12] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載の剤。
- [請求項13] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項12記載の剤。
- [請求項14] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル)

− 3 − ((2, 4 − ジオキソ − 3, 4 − ジヒドロピリミジン − 1 (2 H) − イル) メトキシ) プロパン − 1 − スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、 5 − フルオロ − 2′ − デオキシシチジンと、 テトラヒドロウリジンのモル比が 1 : 0. 012 ~ 0. 12 : 1. 5 ~ 15 である請求項 12 記載の剤。

[請求項15] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、 (R) − N − (1 − (3 − (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) − 3 − ((2, 4 − ジオキソ − 3, 4 − ジヒドロピリミジン − 1 (2 H) − イル) メトキシ) プロパン − 1 − スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、 5 − フルオロ − 2′ − デオキシシチジンと、 セダズリジンのモル比が 1 : 0. 012 ~ 0. 12 : 0. 11 ~ 1. 1 である請求項 12 記載の剤。

[請求項16] 5 − フルオロ − 2′ − デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤を併用する抗腫瘍剤の効果増強剤の製造のための、 (R) − N − (1 − (3 − (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) − 3 − ((2, 4 − ジオキソ − 3, 4 − ジヒドロピリミジン − 1 (2 H) − イル) メトキシ) プロパン − 1 − スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項17] 5 − フルオロ − 2′ − デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤と組み合わせてなる抗腫瘍剤を製造するための、 (R) − N − (1 − (3 − (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) − 3 − ((2, 4 − ジオキソ − 3, 4 − ジヒドロピリミジン − 1 (2 H) − イル) メトキシ) プロパン − 1 − スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項18] (R) − N − (1 − (3 − (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) − 3 − ((2, 4 − ジオキソ − 3, 4 − ジヒドロピリミジン − 1 (2 H) − イル) メトキシ) プロパン − 1 − スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用投与するための抗腫瘍剤を製造するた

めの、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の組み合わせの使用。

[請求項19] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと併用投与するための抗腫瘍剤を製造するための、シチジンデアミナーゼ阻害剤の使用。

[請求項20] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用投与するための抗腫瘍剤を製造するための、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの使用。

[請求項21] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項16~20のいずれか1項に記載の使用。

[請求項22] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項16~21のいずれか1項に記載の使用。

[請求項23] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である請求項22記載の使用。

- [請求項24] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である請求項22記載の使用。
- [請求項25] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である請求項22記載の使用。
- [請求項26] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項16 ~ 21のいずれか1項に記載の使用。
- [請求項27] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項26記載の使用。
- [請求項28] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル)

−3−（（2，4−ジオキソ−3，4−ジヒドロピリミジン−1（2H）−イル）メトキシ）プロパン−1−スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5−フルオロ−2′−デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1：0.012～0.12：1.5～15である請求項26記載の使用。

[請求項29] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、（R）−N−（1−（3−（シクロペンチルオキシ）フェニル）エチル）−3−（（2，4−ジオキソ−3，4−ジヒドロピリミジン−1（2H）−イル）メトキシ）プロパン−1−スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5−フルオロ−2′−デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1：0.012～0.12：0.11～1.1である請求項26記載の使用。

[請求項30] 5−フルオロ−2′−デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の併用の抗腫瘍効果増強に使用するための（R）−N−（1−（3−（シクロペンチルオキシ）フェニル）エチル）−3−（（2，4−ジオキソ−3，4−ジヒドロピリミジン−1（2H）−イル）メトキシ）プロパン−1−スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項31] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項30記載の（R）−N−（1−（3−（シクロペンチルオキシ）フェニル）エチル）−3−（（2，4−ジオキソ−3，4−ジヒドロピリミジン−1（2H）−イル）メトキシ）プロパン−1−スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項32] （R）−N−（1−（3−（シクロペンチルオキシ）フェニル）エチル）−3−（（2，4−ジオキソ−3，4−ジヒドロピリミジン−1（2H）−イル）メトキシ）プロパン−1−スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5−フルオロ−2′−デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項30又は31

に記載の (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項33]

(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が 1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000 である請求項32記載の (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項34]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が 1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75 である請求項32記載の (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項35]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容

される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046~0.46 : 0.42~4.2である請求項32記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項36]

(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項30又は31記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項37]

(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である請求項36記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項38]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2

H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~1.5である請求項36記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項39] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である請求項36記載の(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩。

[請求項40] 腫瘍の治療に使用するための、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤の組み合わせ。

[請求項41] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項40記載の組み合わせ。

[請求項42] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はそ

の薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項40又は41に記載の組み合わせ。

[請求項43] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である請求項42記載の組み合わせ。

[請求項44] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.046~0.46:7.5~75である請求項42記載の組み合わせ。

[請求項45] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.046~0.46:0.42~4.2である請求項42記載の組み合わせ。

[請求項46] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオ

キシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項40又は41記載の組み合わせ。

[請求項47] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項46記載の組み合わせ。

[請求項48] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である請求項46記載の組み合わせ。

[請求項49] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である請求項46記載の組み合わせ。

[請求項50] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用して腫瘍の治療に使用する、5 - フルオロ - 2' - デオキシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の組み

合わせ。

[請求項51] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項50記載の組み合わせ。

[請求項52] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項50又は51記載の組み合わせ。

[請求項53] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項52記載の組み合わせ。

[請求項54] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である請求項52記載の組み合わせ。

[請求項55] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジ

ンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である請求項52記載の組み合わせ。

[請求項56] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項50又は51記載の組み合わせ。

[請求項57] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項56記載の組み合わせ。

[請求項58] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である請求項56記載の組み合わせ。

[請求項59] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である請

求項56記載の組み合わせ。

[請求項60] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと併用して腫瘍の治療に使用する、シチジンデアミナーゼ阻害剤。

[請求項61] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項60記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

[請求項62] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項60又は61記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

[請求項63] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項62記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

[請求項64] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 7.5 ~ 75である請求項62記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

- [請求項65] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046 ~ 0.46 : 0.42 ~ 4.2である請求項62記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。
- [請求項66] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項60又は61記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。
- [請求項67] (R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項66記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。
- [請求項68] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である請求項66記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。
- [請求項69] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N -

(1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である請求項66記載のシチジンデアミナーゼ阻害剤。

[請求項70]

(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用して腫瘍の治療に使用する、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

[請求項71]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項70記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

[請求項72]

(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項70又は71記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

[請求項73]

(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001 ~ 10000 : 0.0001 ~ 10000である請求項72記載の5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン。

[請求項74]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R

) -N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.046~0.46:7.5~75である請求項72記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項75] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.046~0.46:0.42~4.2である請求項72記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項76] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項70又は71記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項77] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1:0.0001~10000:0.0001~10000である請求項76記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項78] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)

) -N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1:0.012~0.12:1.5~15である請求項76記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項79] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1:0.012~0.12:0.11~1.1である請求項76記載の5-フルオロ-2'-デオキシシチジン。

[請求項80] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含み、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果増強方法。

[請求項81] 腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含み、方法。

[請求項82] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-

1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンとシチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項83]

(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、シチジンデアミナーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項84]

(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩とシチジンデアミナーゼ阻害剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンの有効量を投与することを含む、方法。

[請求項85]

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジン又はセダズリジンである請求項80~84のいずれか1項に記載の方法。

[請求項86]

(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が経口投与される請求項80~85のいずれか1項に記載の方法。

[請求項87]

(R) -N- (1- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) -3- ((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン

と、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である請求項86記載の方法。

[請求項88] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.046~0.46 : 7.5~75である請求項86記載の方法。

[請求項89] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.046~0.46 : 0.42~4.2である請求項86記載の方法。

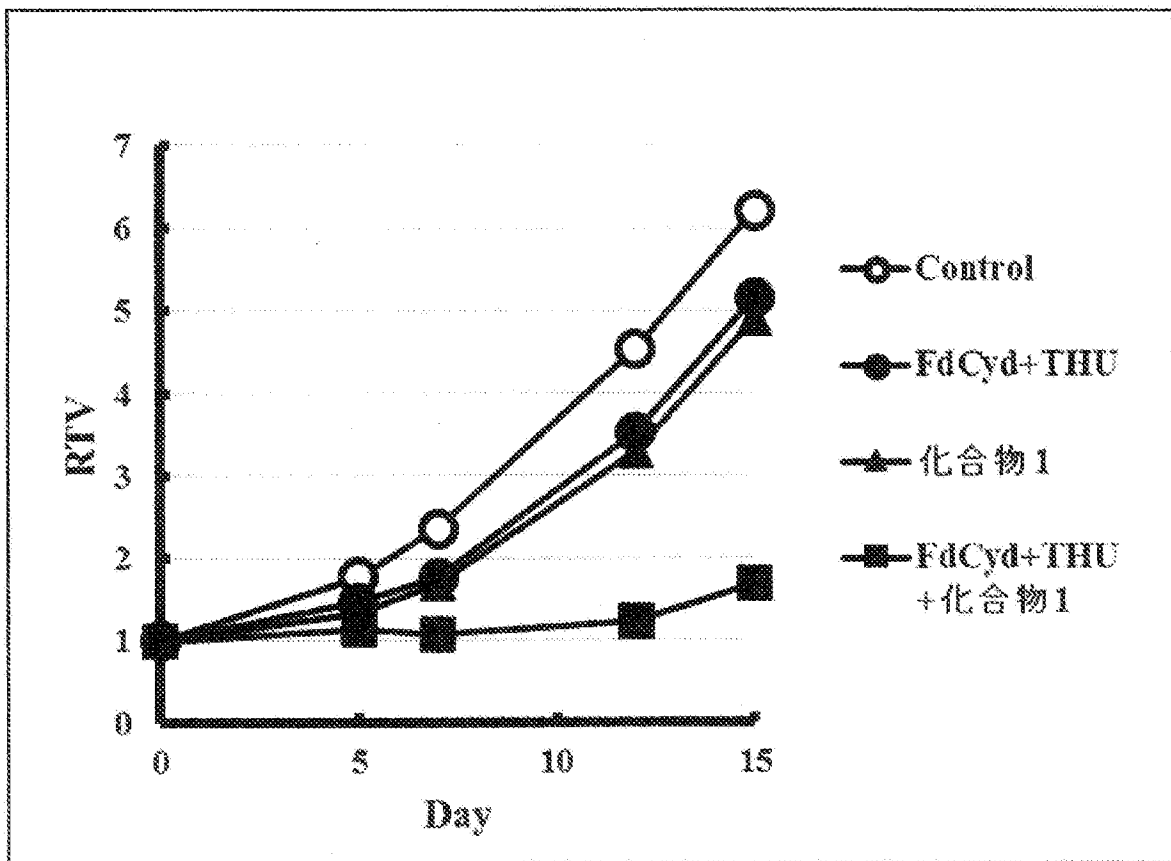
[請求項90] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩が経口投与され、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン及びシチジンデアミナーゼ阻害剤が注射投与される請求項80~85のいずれか1項に記載の方法。

[請求項91] (R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロ-2'-デオキシシチジンと、シチジンデアミナーゼ阻害剤のモル比が1 : 0.0001~10000 : 0.0001~10000である請求項90記載の方法。

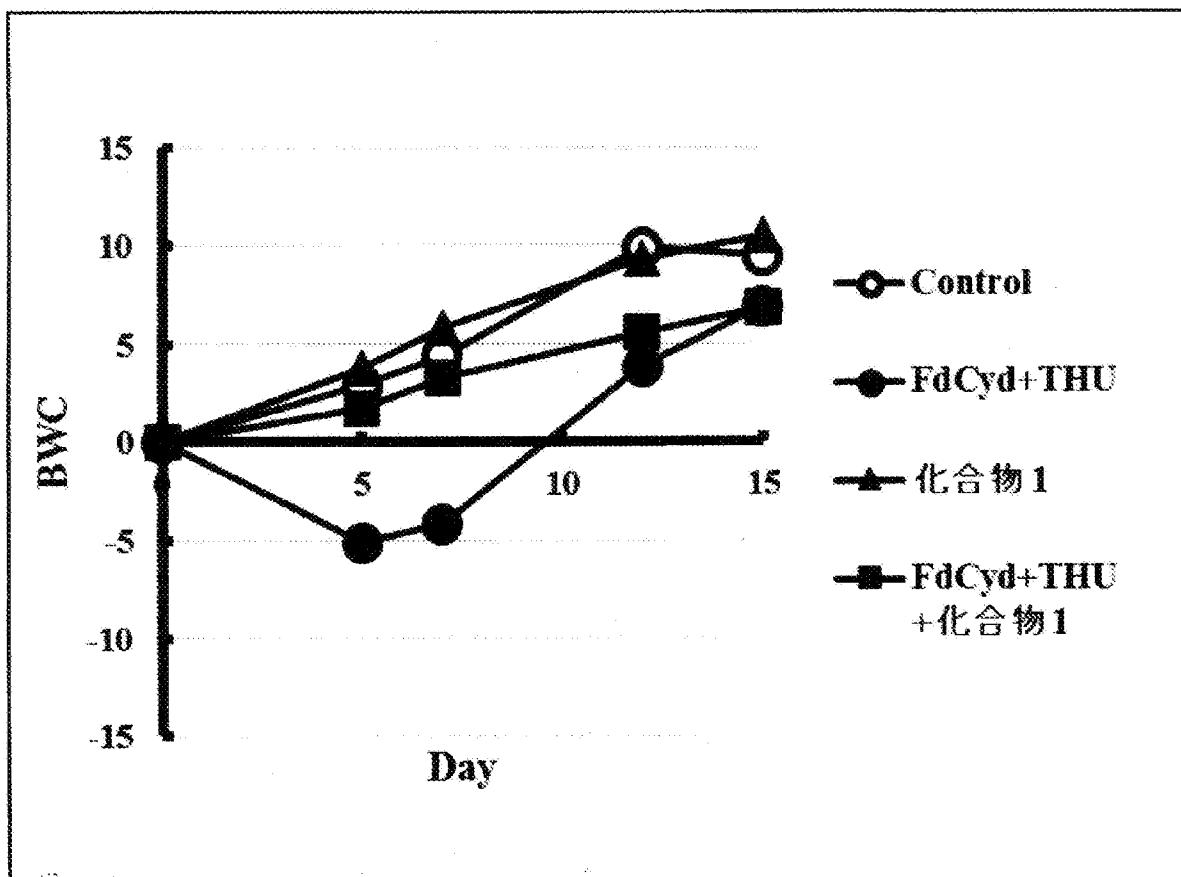
[請求項92] シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、テトラヒドロウリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 1.5 ~ 15である請求項90記載の方法。

[請求項93] シチジンデアミナーゼ阻害剤がセダズリジンであり、(R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩と、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジンと、セダズリジンのモル比が1 : 0.012 ~ 0.12 : 0.11 ~ 1.1である請求項90記載の方法。

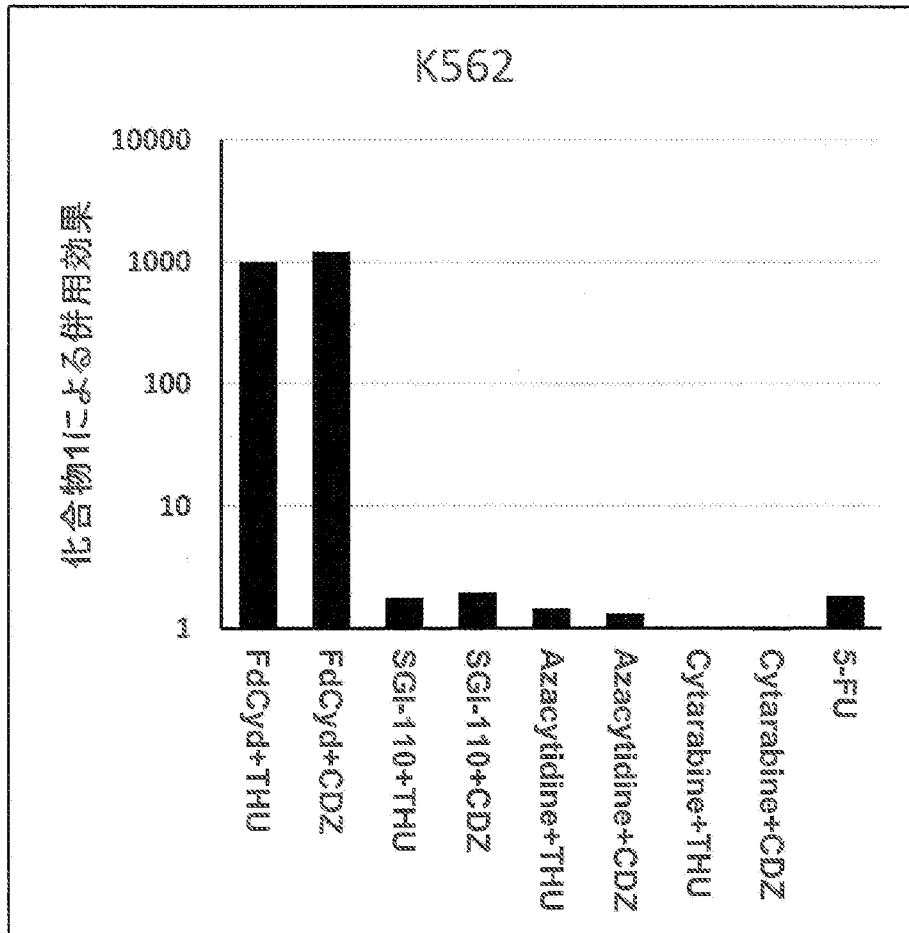
[図1]



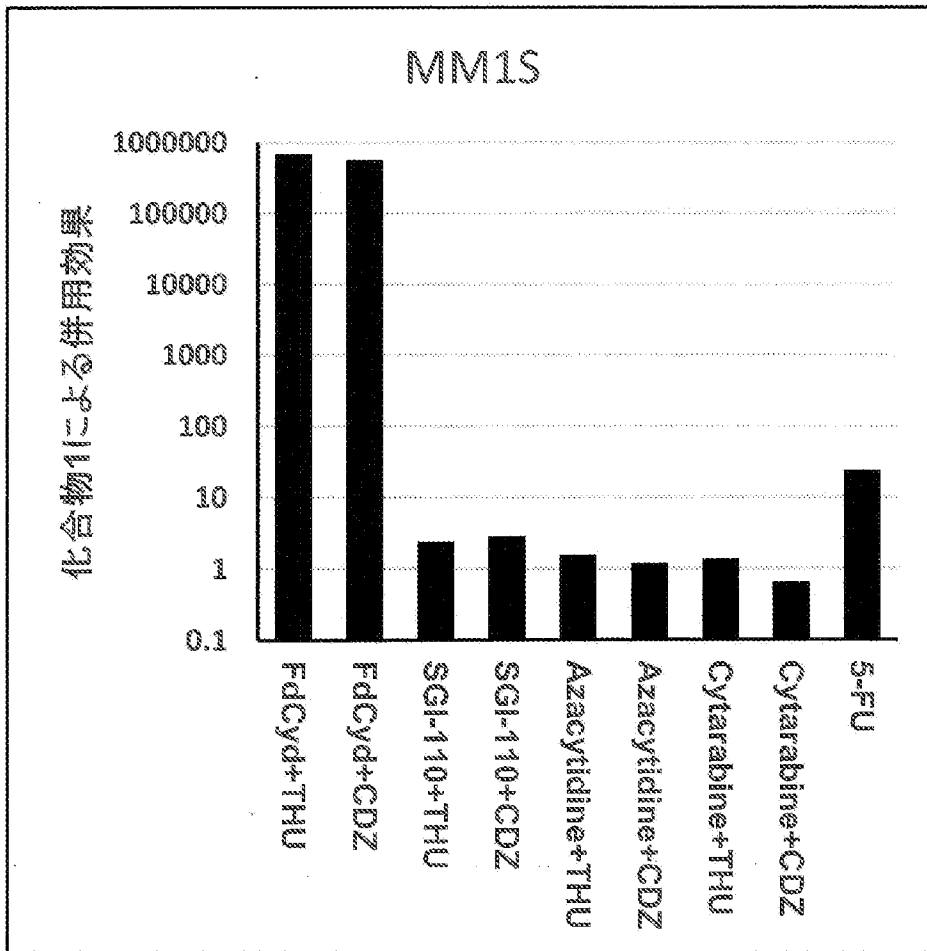
[図2]



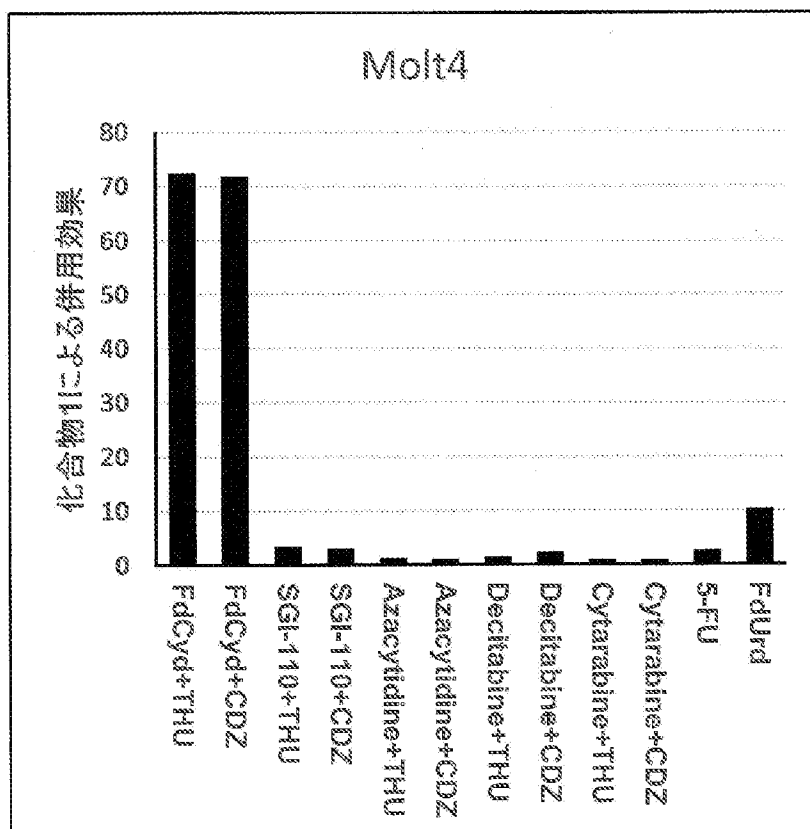
[図3]



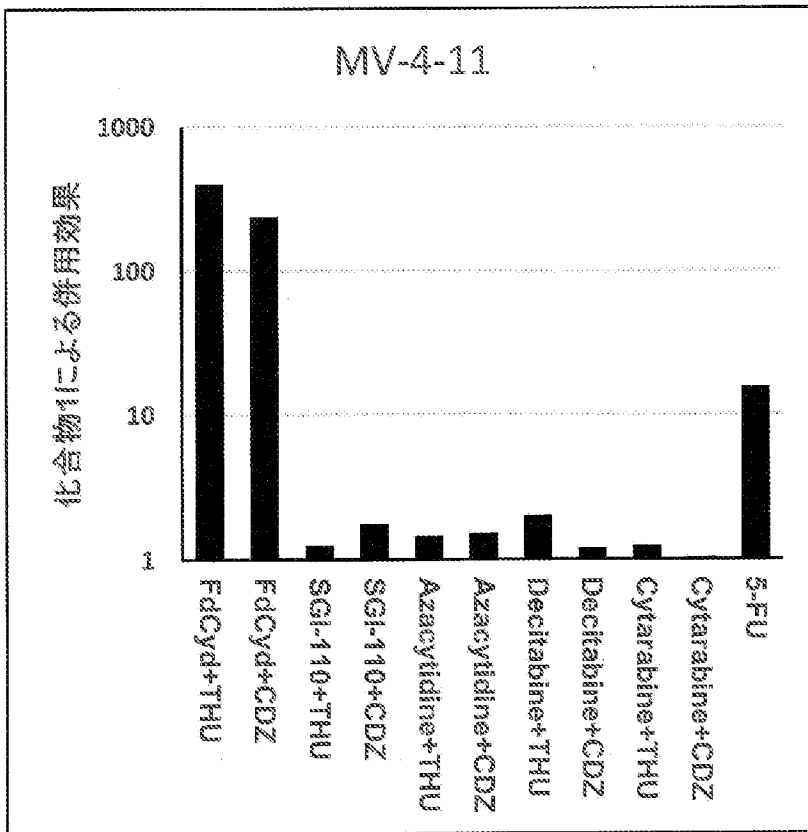
[図4]



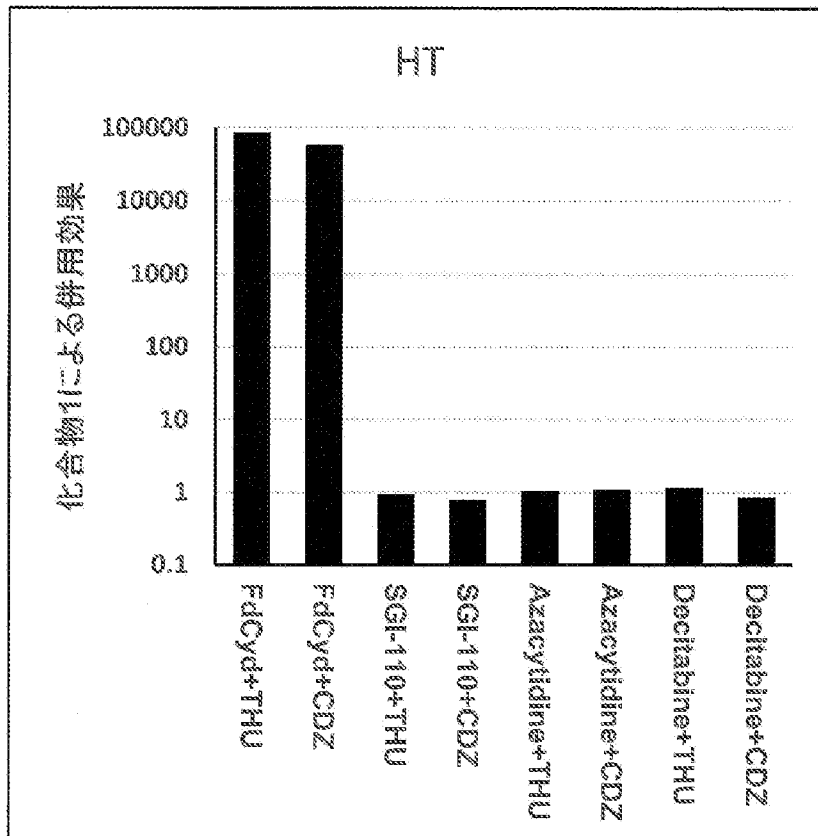
[図5]



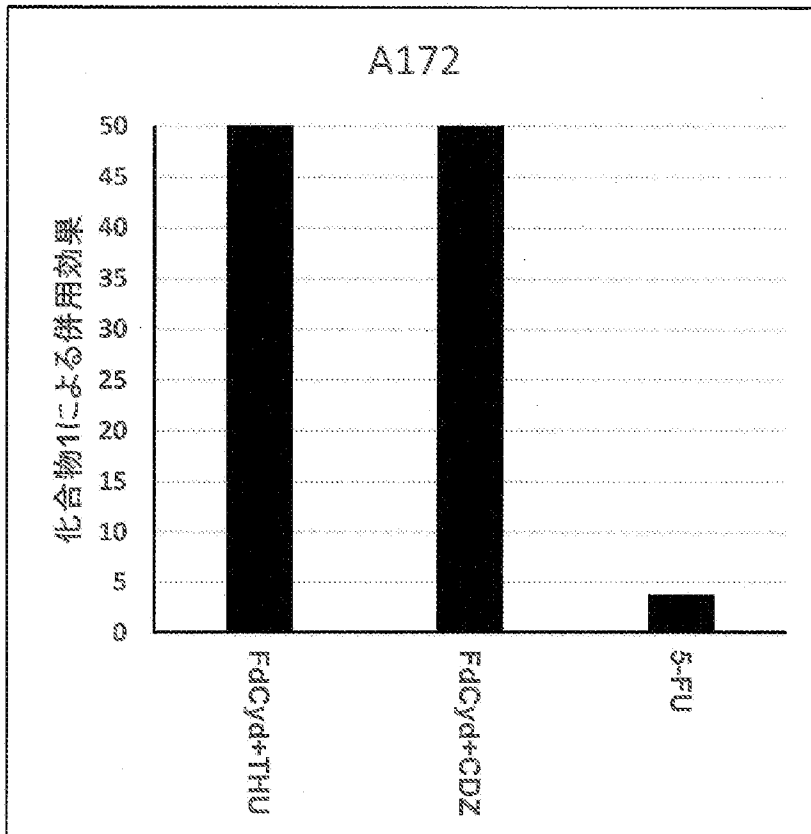
[図6]



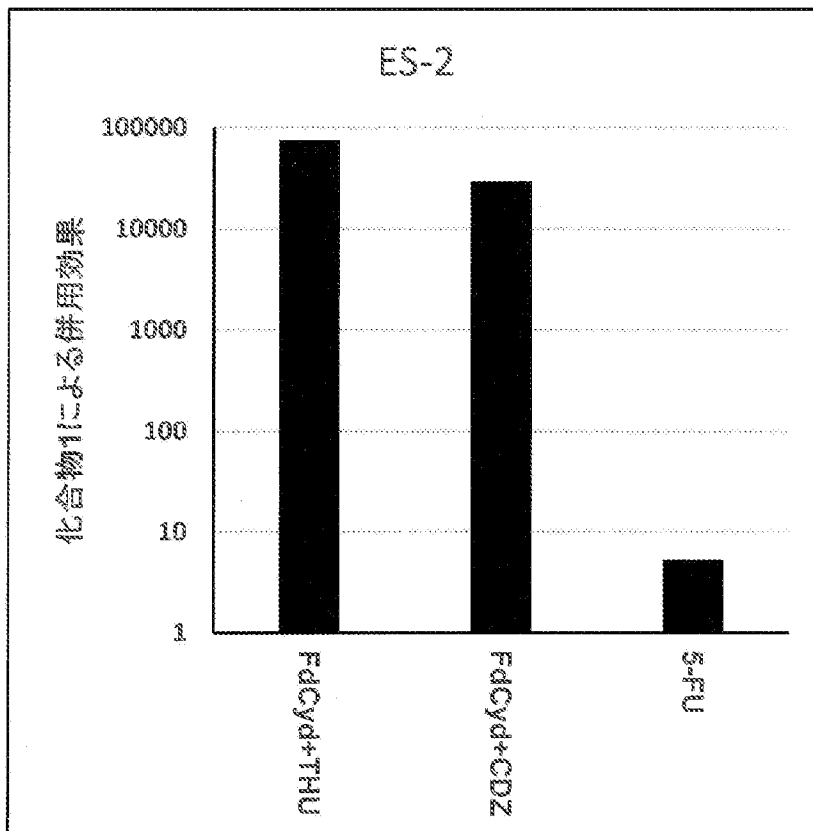
[図7]



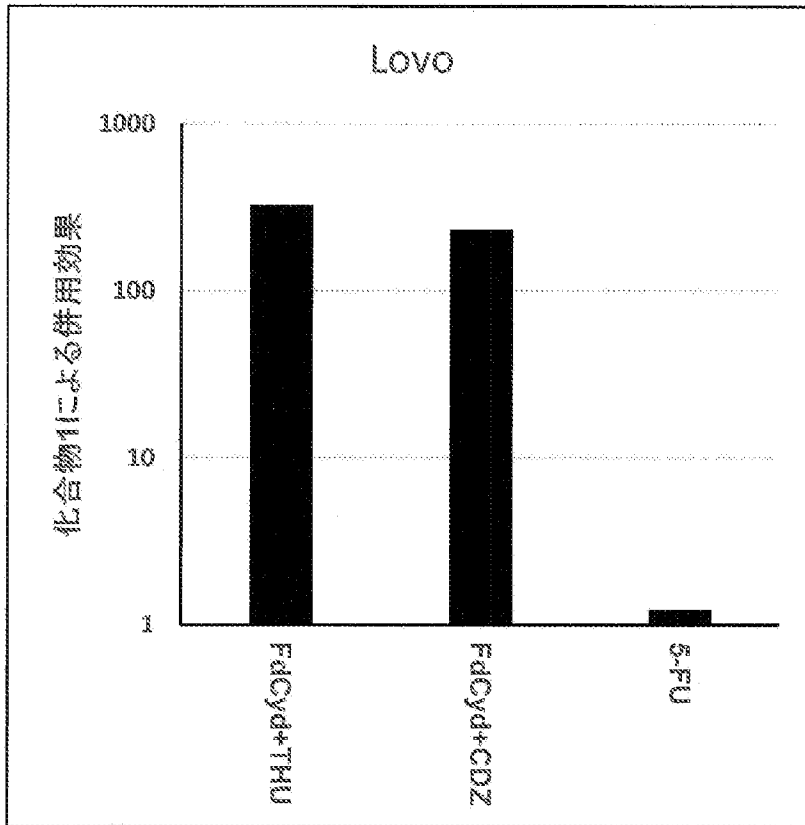
[図8]



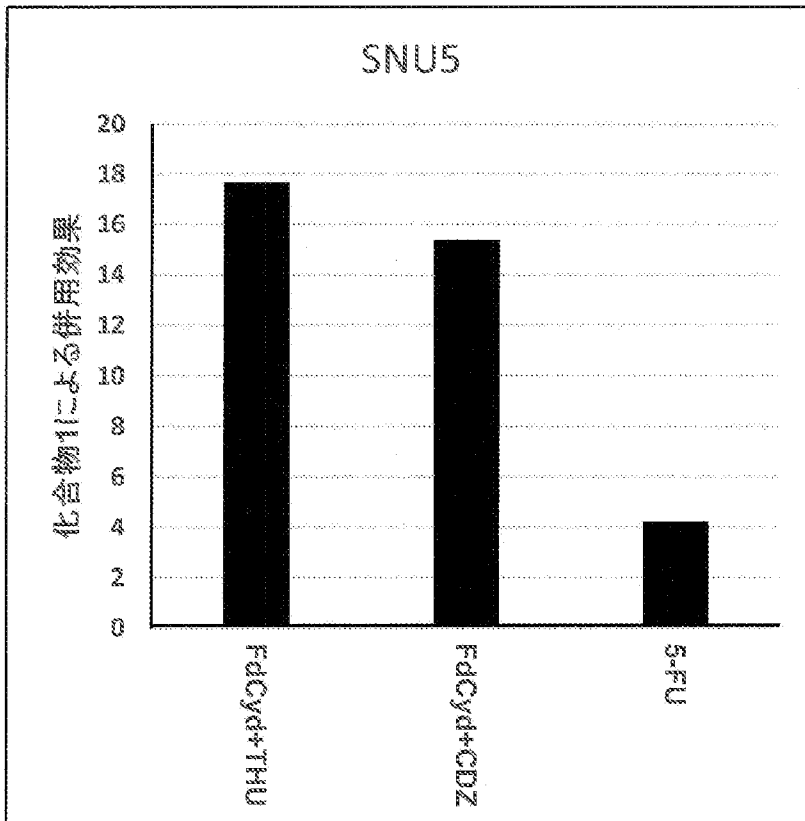
[図9]



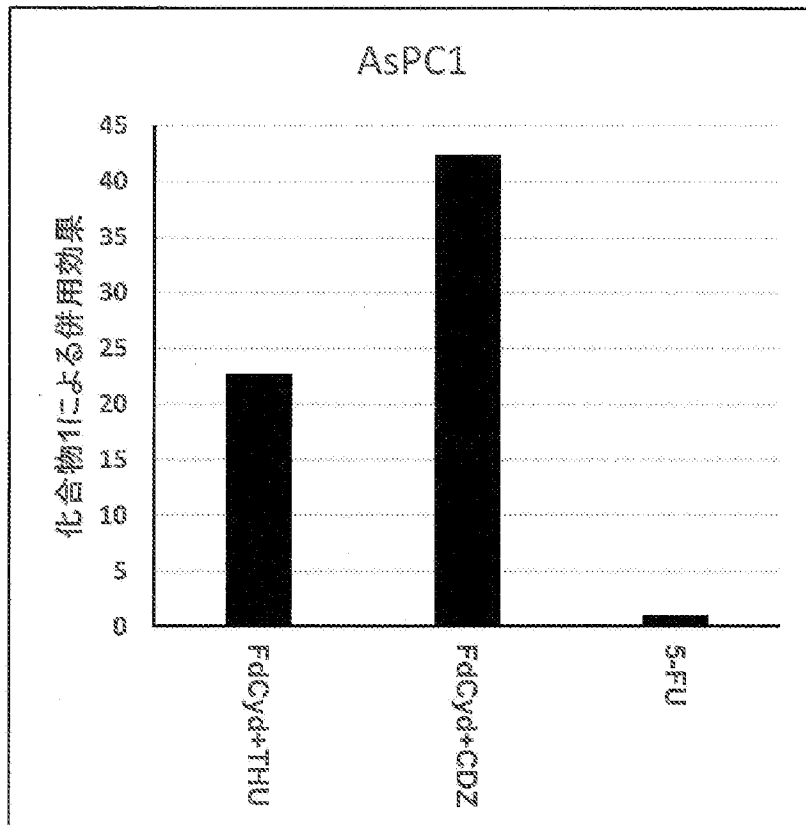
[図10]



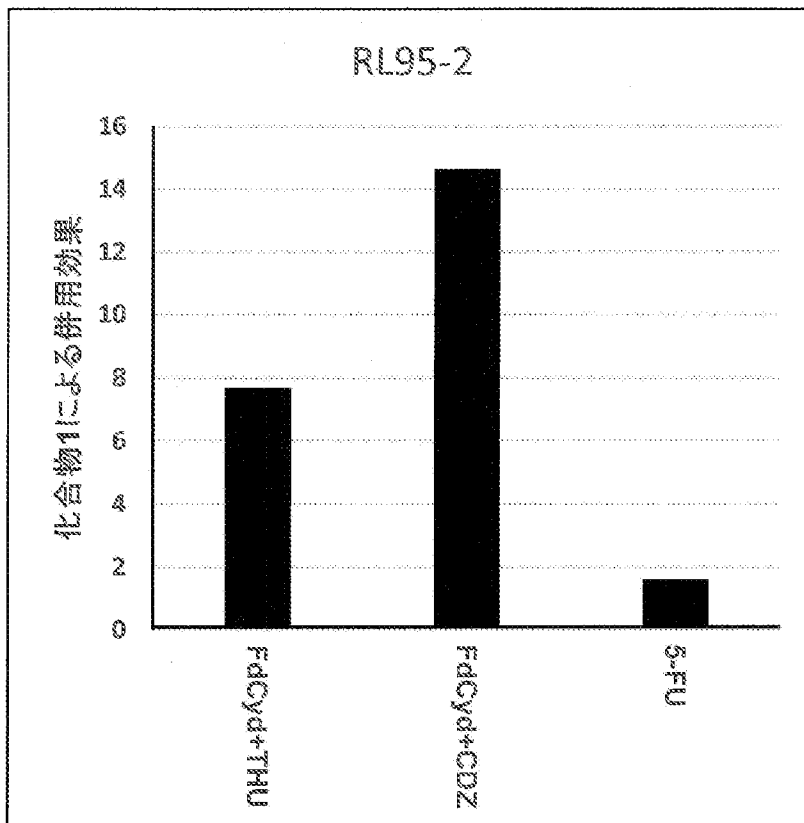
[図11]



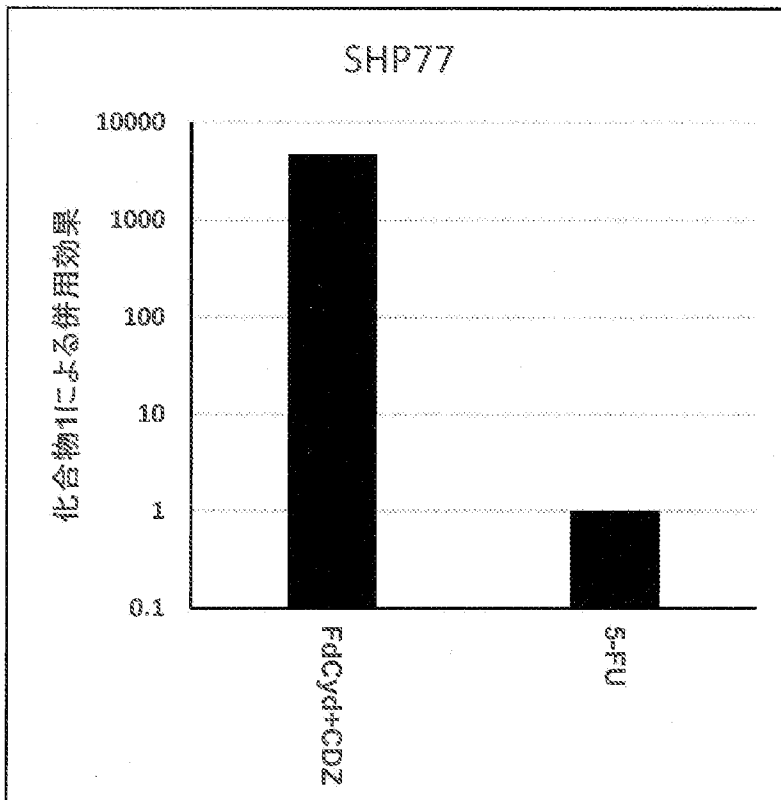
[図12]



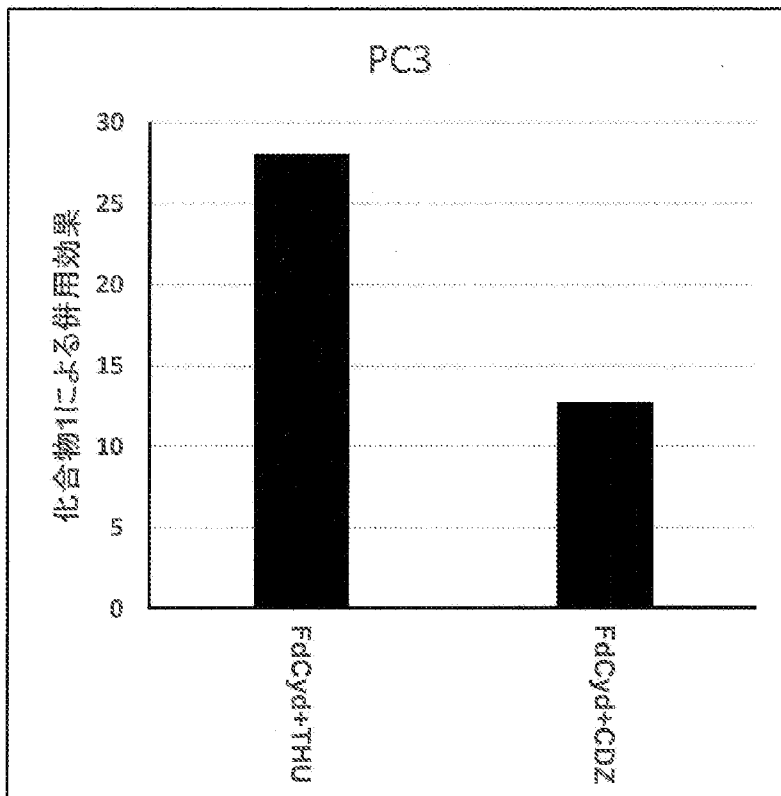
[図13]



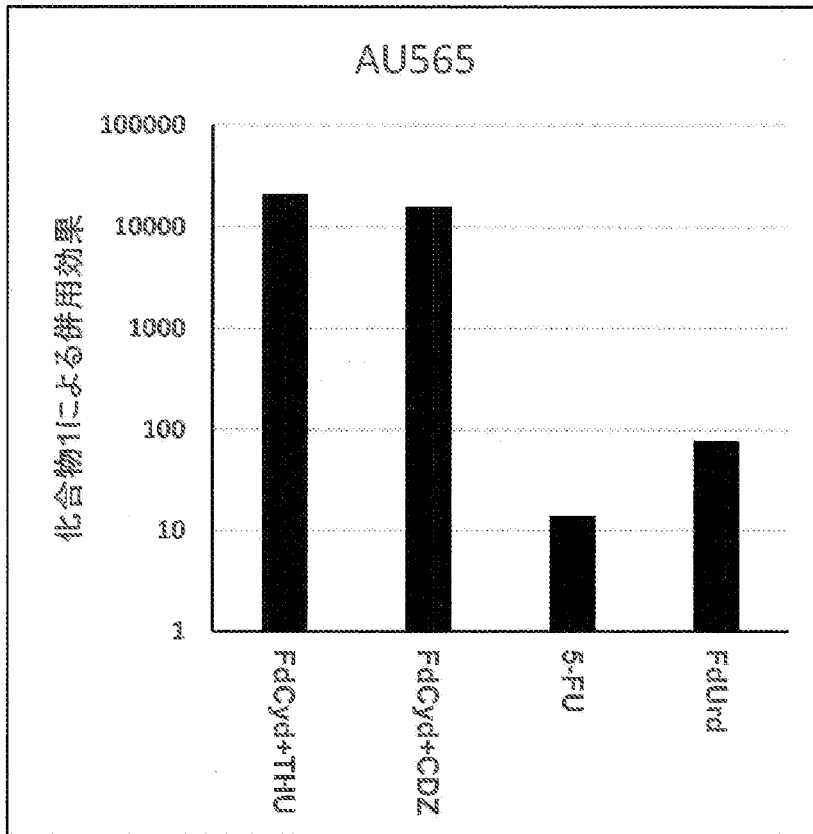
[図14]



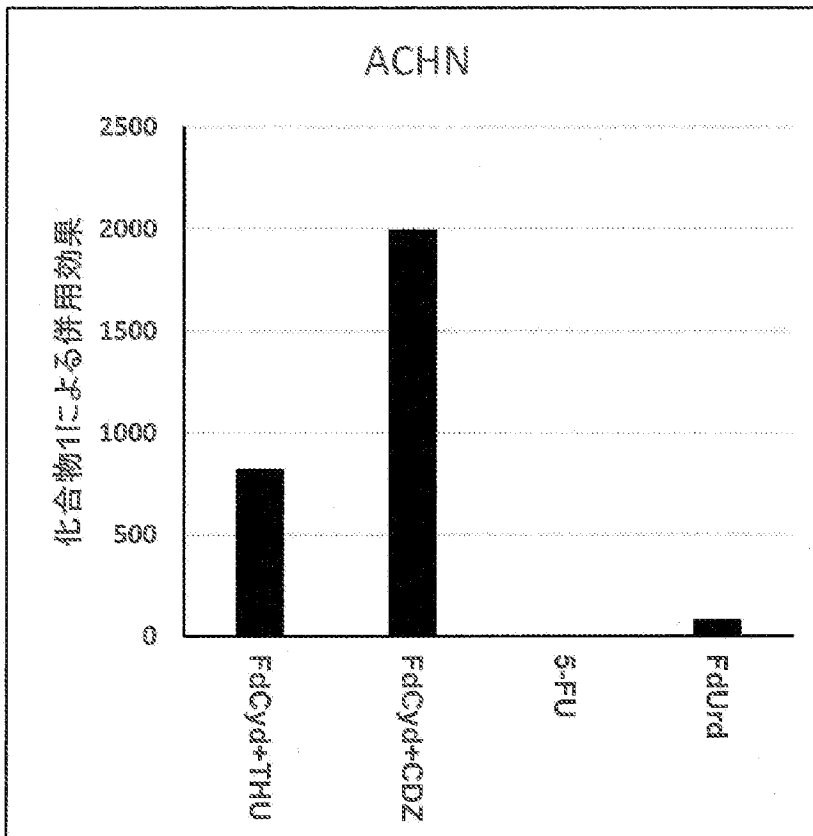
[図15]



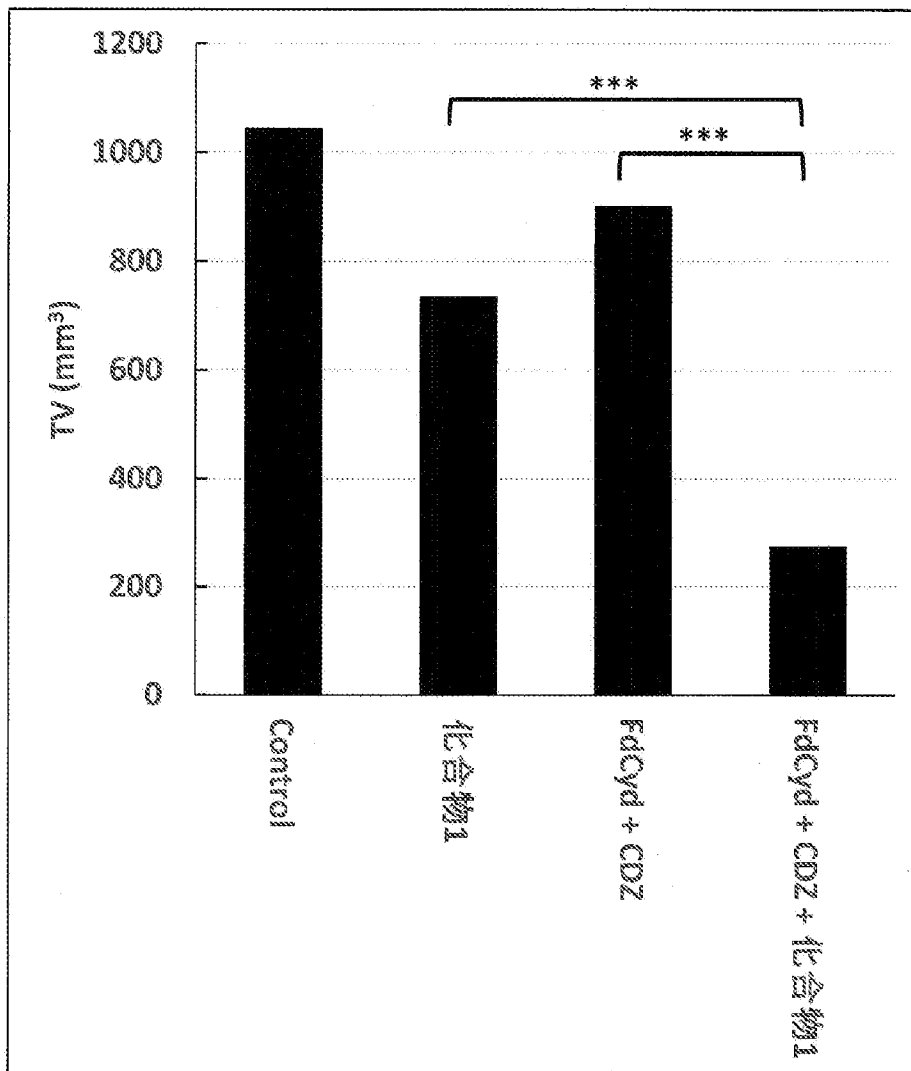
[図16]



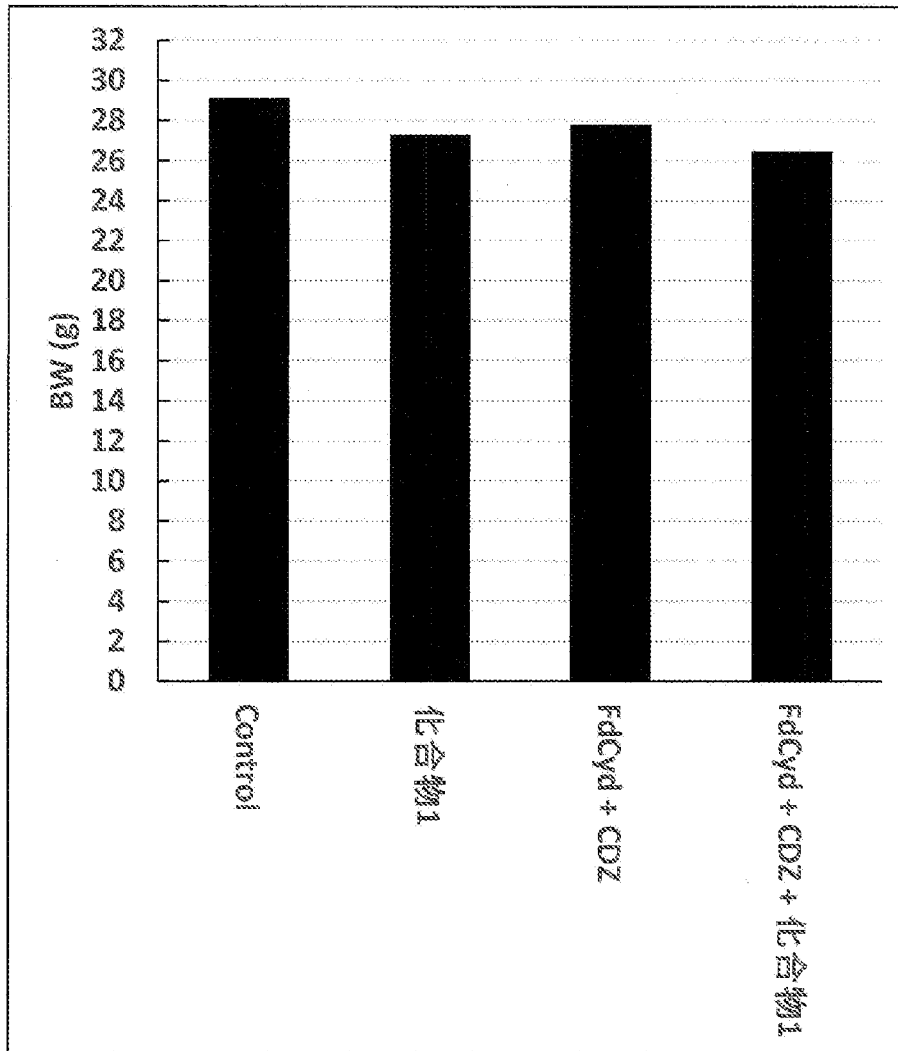
[図17]



[図18]



[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/006128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/513; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00 121 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) A61K31/513; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan	1922-1996	
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021	
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021	
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2016/175324 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 November 2016 (2016-11-03) example 1 abstract, paragraphs [0029]-[0030]	30-39 1-29, 40-93
X A	WO 2011/065541 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 June 2011 (2011-06-03) example 2 abstract, paragraphs [0046]-[0047]	30-39 1-29, 40-93
X A	GUO, D. et al., "Stability of 5-Fluoro-2'- deoxycytidine and Tetrahydrouridine in Combination", AAPS PharmSciTech, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 247-252, ISSN 1530-9932 abstract	70-79 1-69, 80-93
<input type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 when the document is taken alone "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	
Date of the actual completion of the international search 14 April 2021 (14.04.2021)	Date of mailing of the international search report 27 April 2021 (27.04.2021)	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/006128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016/175324 A1	03 Nov. 2016	US 2018/0110780 A1 abstract, paragraphs [0076]-[0077], example 1 EP 3290038 A1 CN 107613983 A	
WO 2011/065541 A1	03 Jun. 2011	US 2012/0225838 A1 abstract, paragraphs [0091]-[0093], example 2 EP 2508185 A1 CN 102612369 A KR 10-2012-0116925 A RU 2012127309 A BR 112012013049 A2	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/513; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00 121		
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）） A61K31/513; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00 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 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAlplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDream111)		
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 請求項の番号
X	WO 2016/175324 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 03.11.2016 (2016-11-03) 実施例1	30-39
A	要約, 段落[0029]-[0030]	1-29, 40-93
X	WO 2011/065541 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 03.06.2011 (2011-06-03) 実施例2	30-39
A	要約, 段落[0046]-[0047]	1-29, 40-93
X	GUO, D et al., Stability of 5-Fluoro-2'-deoxycytidine and Tetrahydrouridine in Combination, AAPS PharmSciTech, 2010, Vol.11, No.1, pp.247-252, ISSN 1530-9932	70-79
A	Abstract	1-69, 80-93
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" 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	“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抵触するものではなく、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文献	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの		
“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		
“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		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
14.04.2021	27.04.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 星 功介 4C 4439 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
 PCT/JP2021/006128

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2016/175324	A1	03.11.2016	US	2018/0110780	A1	
					要約, 段落[0076]-[0077], 実施例1		
				EP	3290038	A1	
				CN	107613983	A	

WO	2011/065541	A1	03.06.2011	US	2012/0225838	A1	
					要約, 段落[0091]-[0093], 実施例2		
				EP	2508185	A1	
				CN	102612369	A	
				KR	10-2012-0116925	A	
				RU	2012127309	A	
				BR	112012013049	A2	
