

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5576591号
(P5576591)

(45) 発行日 平成26年8月20日(2014.8.20)

(24) 登録日 平成26年7月11日(2014.7.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
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

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2007-500529 (P2007-500529)	(73) 特許権者	000207827
(86) (22) 出願日	平成18年1月25日 (2006.1.25)		大鵬薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/301097		東京都千代田区神田錦町1-27
(87) 国際公開番号	W02006/080327	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開日	平成18年8月3日 (2006.8.3)		特許業務法人アルガ特許事務所
審査請求日	平成20年10月2日 (2008.10.2)	(74) 代理人	100077562
審査番号	不服2012-7744 (P2012-7744/J1)		弁理士 高野 登志雄
審査請求日	平成24年4月26日 (2012.4.26)	(74) 代理人	100096736
(31) 優先権主張番号	11/042, 059		弁理士 中嶋 俊夫
(32) 優先日	平成17年1月26日 (2005.1.26)	(74) 代理人	100117156
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 村田 正樹
(31) 優先権主張番号	特願2005-165156 (P2005-165156)	(74) 代理人	100111028
(32) 優先日	平成17年6月6日 (2005.6.6)		弁理士 山本 博人
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α , α , α -トリフルオロチミジンとチミジンホスホリラーゼ阻害剤とを配合した抗癌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

、 、 -トリフルオロチミジン (FTD) と 5 -クロロ - 6 - (1 - (2 - イミノピロリジニル) メチル) ウラシル塩酸塩とをモル比 1 : 0 . 5 で含有する組成物であって、 F T D 換算量として 5 0 ~ 7 0 mg / m² / 日の用量を 1 日 2 回に分割してヒトに経口投与するための癌治療薬。

【請求項 2】

1 週間の投与スケジュールが、週あたり 5 日投与 2 日休薬である請求項 1 記載の癌治療薬。

【請求項 3】

投与スケジュールが、週あたり 5 日投与 2 日休薬を 2 週間繰り返し 2 週間休薬するものである請求項 1 記載の癌治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、 、 、 -トリフルオロチミジン (FTD) とチミジンホスホリラーゼ阻害剤 (TP1) とを併用した抗癌剤であって、癌治療効果が増強された癌治療薬に関する。

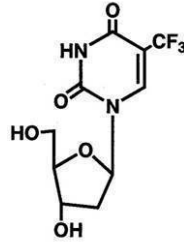
【背景技術】

【 0 0 0 2 】

、 -トリフルオロチミジン (FTD、下記構造式参照) は Heidelberg ger らによって合成されたチミジンの5位のメチル基をトリフルオロメチル基に置換した核酸誘導体である (非特許文献1及び2)。

【0003】

【化1】



10

【0004】

FTDは、臨床において汎用されているフルオロラウシル (FU) 系抗腫瘍剤と違い RNA に対する作用はなく、細胞内チミジンキナーゼによりリン酸化され、モノリン酸化体トリフルオロチミジンモノホスフェート (F₃TMP) を形成する。その F₃TMP はチミジレートシンターゼ (TS) と結合することで DNA 合成阻害作用を発現する (非特許文献3及び4)。臨床に於いて汎用されている FU 系抗腫瘍剤の主作用は TS 阻害とされているが、近年 FU 系抗腫瘍剤に感受性の低い患者がいることが判明してきた (非特許文献5~7)。これに対し FTD は、DNA に取り込まれることから、FTD の抗腫瘍効果は FU 系抗腫瘍剤と差別化でき、上記の問題点が克服された臨床上有用な抗腫瘍剤となると考えられた。FTD は1970年代に臨床試験が試みられたが、静脈内投与では生体内のチミジンホスホリラーゼ (TP) による FTD の分解とそれによる血中 FTD の半減期が約12分と非常に短くなる FTD 自身の問題点が指摘された (非特許文献8)。さらに3時間おきに静脈内投与することで患者の中には腫瘍縮小効果が見られたが、この投与手段では汎用性にかける上、血液毒性及び消化管毒性が見られること、さらには腫瘍縮小が見られた患者でも必ずしも延命に寄与できていないなどの問題点も指摘されてきた (非特許文献9)。

20

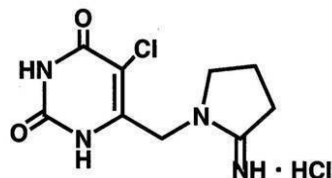
【0005】

そこで出願人は、FTD の血中濃度を維持し、汎用性を向上させるために経口投与を可能とすべく、FTD の分解を抑制するためのチミジンホスホリラーゼ阻害剤 (TPI) である5-クロロ-6-(1-(2-イミノピロリジニル)メチル)ウラシル塩酸塩 (下記構造式参照) を見出し、FTD と当該 TPI とをモル比1:0.5で配合した癌治療薬 (TAS-102) を開発した (特許文献1、非特許文献10)。

30

【0006】

【化2】



40

【0007】

この配合剤は、USAにおいて臨床第I相試験が行われ、1日1回経口投与で開始され、血中FTD濃度は維持され、当該配合剤が経口投与可能な薬剤であることが確認された。しかしながら、この配合剤の臨床における癌治療効果は満足いくものではなかった。

【非特許文献1】 J. Am. Chem. Soc., 84: 3597-3598, 1962

【非特許文献2】 J. Med. Chem., 7: 1-5, 1964

【非特許文献3】 Biochemistry, 33: 15086-15094, 1994

50

- 【非特許文献4】Mol. Pharmacol., 1: 14 - 30, 1965
 【非特許文献5】J. Clin. Oncol., 12: 2640 - 2647, 1994
 【非特許文献6】J. Clin. Oncol., 14: 176 - 182, 1996
 【非特許文献7】J. Clin. Oncol., 21: 815 - 819, 2003
 【非特許文献8】Cancer Res., 32: 247 - 253, 1972
 【非特許文献9】Cancer Chemother. Rep., 55: 205 - 208, 1971
 【非特許文献10】International Journal of Oncology 25: 571 - 578, 2004
 【特許文献1】特許第3088757号

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って本発明の目的は、より有効性の高い癌治療薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

そこで、本発明者は、前記配合剤の投与スケジュールを変更し、ヒトに対する1日2～4回の分割経口投与を行ったところ、1日1回投与では1日100mg/m²(FTD換算量として)の投与量が必要であったのに対し、全く意外にも1日20～80mg/m²という低投与量で顕著な抗癌効果が認められることを見出し、本発明を完成した。

20

【0010】

すなわち、本発明は、FTDと5-クロロ-6-(1-(2-イミノピロリジニル)メチル)ウラシル塩酸塩(以下、TPI-1)とをモル比で1:0.5で含有する組成物(以下、TAS-102)であって、FTD換算量として20～80mg/m²/日の用量を1日2～4回に分割して経口投与するための癌治療薬を提供するものである。

【発明の効果】

【0011】

本発明の癌治療薬によれば、1日合計投与量が1日1回投与の場合に比べて低いにもかかわらず、より優れた癌治療効果が得られる。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】FTD及びTPI-1を含有するTAS-102製剤を、1日3回経口投与した場合と、1日1回投与した場合の消化器癌における治療効果を比較した図である(PD:進行、SD:安定、MR:微効、PR:部分奏効)。縦軸は個々の患者を表し、横軸は治療コース数を示す。治療コースについては、週あたり5日投与2日休薬を2週間繰り返し2週間休薬する合計4週間を1コースとする。なお、患者の健康状態、副作用の状態等必要に応じて休薬期間を漸増することができる。

【図2】FTD及びTPI-1を含有するTAS-102製剤を、1日2回経口投与した場合の乳癌における治療効果を比較した図である(PD:進行、SD:安定、MR:微効、PR:部分奏効)。縦軸は個々の患者を表し、横軸は治療コース数を示す。治療コースについては、上記とおなじである。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の組成物は、FTDとTPI-1とをモル比1:0.5で含有する組成物である。ここでFTDは、C1=NC(=C2C(=N1)N(C2)C3=CC=CC=C3)N-トリフルオロチミジンであり、細胞内チミジンキナーゼによりリン酸化されF₃TMPを形成し、それがチミジンシターゼと結合することによりDNA合成阻害作用を発現することにより、癌細胞の増殖を抑制する薬剤である。一方、TPI-1はFTDの分解酵素であるチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、

50

F T Dの分解による失活を防止する薬剤である。

【 0 0 1 4 】

当該組成物は、経口投与可能な組成物であればよく、F T DとT P I - 1との両方を含む一の製剤であってもよく、F T Dを含む製剤とT P I - 1を含む製剤との組み合わせであってもよい。これらの製剤の形態としては、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等が挙げられる。これらの製剤は、医薬的に許容される担体等を用い、この分野で通常知られた慣用的な製剤化方法により製剤化することができる。また当該製剤は、 $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の用量を1日2～4回に分割投与されるように、適宜分割して包装することも可能である。包装方法としては、この分野で通常知られた慣用的な包装方法であれば特に制限はなく、例えば、錠剤であれば、湿気及び酸素保護包装用材料中に包装することができる。

10

【 0 0 1 5 】

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

20

【 0 0 1 6 】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤などを使用できる。

30

【 0 0 1 7 】

カプセル剤は常法に従い、前記成分を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【 0 0 1 8 】

経口用液体製剤とする場合は、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を用い、常法により、内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合、矯味剤としては、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

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

40

【 0 0 2 0 】

当該組成物は、F T D換算量として $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の用量を1日2～4回分割経口投与される。より好ましい1日投与量はF T D換算量として $25 \sim 75 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ であり、さらに $30 \sim 75 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ が好ましく、特に $50 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ が好ましい。ここで患者に対する投与量は、患者の身長及び体重から算出された体表面積(B S A)により決定される。体表面積の計算方法としては、患者の人種、性別、健康状態、症状等により適宜慣用の方法が用いられるが、例えば、下記1～5のような計算式が挙げられ、好ましくは下記1または2(a)である。

1 . T h e M o s t e l l e r f o r m u l a (N E n g l J M e d 1 9 8

50

7 Oct 22 ; 317 (17) : 1098 (letter) 参照)

$$BSA (m^2) = ([身長 (cm) \times 体重 (kg)] / 3600) 1 / 2$$

2. The DuBois and DuBois formula (Arch Int Med 1916 17 : 863 - 71 ; J Clin Anesth . 1992 ; 4 (1) : 4 - 10 参照)

$$(a) BSA (m^2) = 0.20247 \times 身長 (m)^{0.725} \times 体重 (kg)^{0.425}$$

$$(b) BSA (m^2) = 0.007184 \times 身長 (cm)^{0.725} \times 体重 (kg)^{0.425}$$

3. The Haycock formula (The Journal of Pediatrics 1978 93 : 1 : 62 - 66 参照)

$$BSA (m^2) = 0.024265 \times 身長 (cm)^{0.3964} \times 体重 (kg)^{0.5378}$$

4. The Gehan and George formula (Cancer Chemother Rep 1970 54 : 225 - 35 参照)

$$BSA (m^2) = 0.0235 \times 身長 (cm)^{0.42246} \times 体重 (kg)^{0.51456}$$

5. The Boyd formula (Minneapolis : university of Minnesota Press , 1935 参照)

$$BSA (m^2) = 0.0003207 \times 身長 (cm)^{0.3} \times 体重 (grams)^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(grams))}$$

例えば、身長175cm、体重70kgの癌患者の体表面積を上記1の計算式を用いて計算した場合、体表面積は $([175 (cm) \times 70 (kg)] / 3600) 1 / 2 = 1.84 (m^2)$ と算出される。当該患者において投与量を $60 \text{ mg} / m^2 / \text{日}$ とする場合は、 $1.84 \times 60 = 111 \text{ mg}$ となり、1日合計投与量は約 110 mg と設定され、当該投与量を2～4回に分割し投与されることとなる。

【0021】

本発明においては、FTD換算量として $20 \sim 80 \text{ mg} / m^2 / \text{日}$ の用量を1日2～4回に分割経口投与されるが、1日2～3回分割経口投与するのがさらに好ましい。投与と投与の間隔は、6時間以上あけるのが好ましい。

【0022】

本発明においては、1週間の投与スケジュールは、毎日投与してもよいが、患者への負担軽減の点から週あたり5日投与2日休薬のスケジュールとするのが好ましく、さらに週あたり5日投与2日休薬を2週間繰り返し2週間休薬するのが好ましい。

【0023】

本発明の癌治療薬が対象となる癌は、特に限定されないが、例えば食道癌、胃癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、骨・軟部肉腫、皮膚癌、悪性リンパ腫、白血病、脳腫瘍等が挙げられ、好ましくは、胃癌、膵癌、乳癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、胆のう・胆管癌、肺癌等の悪性の固形癌である。

【0024】

本発明によれば、従来の日1回投与に比べて、少ない投与量であるにもかかわらず、極めて優れた癌治療効果が得られる。これは、1日2～4回に分割投与することにより、標的部位DNAへのFTDの取り込み量が増加するためである。さらに、本発明方法においては、副作用の管理も容易であった。

【実施例】

【0025】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0026】

製剤例1.

FTD	20.00mg
TPI-1	9.42mg
乳糖	70.00mg

10

20

30

40

50

結晶セルロース	3 . 5 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 0 m g
タルク	1 . 0 0 m g
コーンスターチ	3 . 5 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 5 . 0 0 m g
1錠当り	1 3 3 . 4 2 m g

常法により、上記配合割合で錠剤を調製した。

【 0 0 2 7 】

製剤例 2 .

F T D	1 5 . 0 0 m g	10
T P I - 1	7 . 0 7 m g	
乳糖	4 5 . 0 0 m g	
カルボキシメチルセルロース	5 . 0 0 m g	
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 0 m g	
酸化チタン	0 . 5 0 m g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 . 0 0 m g	
ポリエチレングリコール 4 0 0 0	0 . 5 0 m g	
1錠当り	8 5 . 0 7 m g	

常法により、上記配合割合で錠剤を調製した。

【 0 0 2 8 】

製剤例 3 .

F T D	3 0 . 0 0 m g	20
T P I - 1	1 4 . 1 3 m g	
乳糖	8 5 . 0 0 m g	
コーンスターチ	1 0 0 . 0 0 m g	
ヒドロキシプロピルセルロース	2 . 5 0 m g	
1包当り	2 3 1 . 6 3 m g	

常法により、上記配合割合で顆粒剤を調製した。

【 0 0 2 9 】

製剤例 4 .

F T D	1 0 . 0 0 m g	30
T P I - 1	4 . 7 1 m g	
乳糖	2 4 . 0 0 m g	
結晶セルロース	1 2 . 5 0 m g	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 0 m g	
1カプセル当り	5 2 . 2 1 m g	

常法により、上記配合割合でカプセル剤を調製した。

【 0 0 3 0 】

実施例 1 .

癌患者への T A S - 1 0 2 投与について、F T D 換算量として $1 0 0 \text{ mg} / \text{m}^2$ を 1 日 1 回経口投与した場合 (試験 1) と $7 0 \text{ mg} / \text{m}^2$ を 1 日 3 回経口投与した場合 (試験 2) の治療効果を検討した。

今回の試験は、標準的な治療法が無効又は治療法のない消化器癌の患者を対象に施行され、安全性を主として評価し、各癌腫別に実施される臨床第 I I 相試験で副作用を問題とすることなく安全に投与できる至適投与量 (R D) を決定するための臨床第 I 相試験に相当する。その際に、腫瘍に対する治療効果も、評価可能な場合には、評価することとしている。腫瘍に対する治療効果は、R E C I S T の評価法 (J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 2 0 0 0 , V o l 9 2 , N o . 3 , 2 0 5 - 2 1 6) を参考とし、標的病変 (C T 等でのスライス幅に応じた測定可能なサイズ以上の病変) と非標的病変 (標的病変以外のすべての病変) との総合的な評価

40

50

で腫瘍への縮小効果を判定した。当該試験において、P R（部分奏効）とは、各標的病変の長径の総和が投与前の総和の30%以上の縮小を示し、一定の期間（通常4週間）においてその効果が維持され、その間に非標的病変の増悪を認めない場合を指す。P D（進行）とは、試験開始以降に記録された最小の長径和と比較して標的病変の長径和が20%以上増加するか、既存の非標的病変の明らかな増悪または新病変を認めた場合を指す。S D（安定）は、P Rとするには腫瘍の縮小が十分ではないがP Dとするには不十分であり、腫瘍の進行が止まり、悪化が認められない場合を指す。また、M R（微効）とは、腫瘍の縮小が30%未満ではあるが、それに近い効果（15%程度の縮小）を維持するか、一時的にP R相当の治療効果を示した症例を指す。

結果を図1に示す。図1において、試験1はT A S - 1 0 2 製剤（錠剤）を1日1回100mg/m²（F T D換算量）、1週間あたり5日投与2日休薬を行った結果であり、6例中2例（33%）が有効（腫瘍を悪化させることなく安定）であった。試験2は、同製剤を1日70mg/m²（F T D換算量）で3回分割投与、1週間あたり5日投与2日休薬を行った結果であり、6例中4例（67%）が有効であった。すなわち、4例において腫瘍の進行が止まり、悪化が認められず、1例においては腫瘍の縮小も認めた。従って、T A S - 1 0 2 投与において、標準治療が無効又は治療法のない消化器癌患者への当該分割投与は、有効な投与方法であることが示唆された。

【0031】

実施例2.

実施例1と同様に、乳癌患者を対象に臨床第I相試験を実施した。

標準的な治療法が無効又は治療法のない乳癌の患者に対し、T A S - 1 0 2 投与について、F T D換算量として60mg/m²/日で2回経口投与した場合（試験3）と50mg/m²/日で2回経口投与した場合（試験4）の治療効果を検討した。

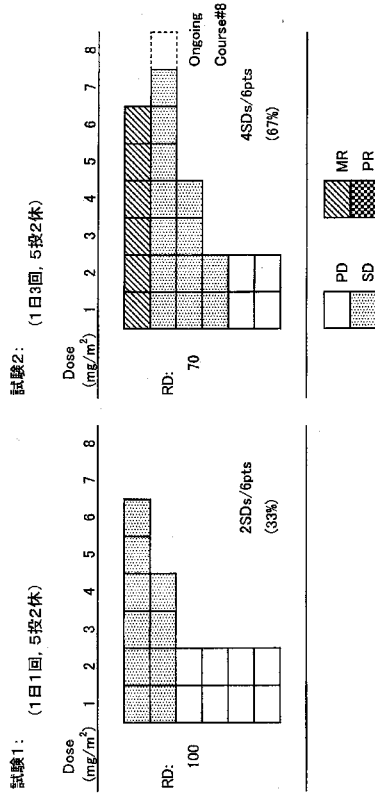
結果を図2に示す。試験3は、T A S - 1 0 2 製剤（錠剤）を1日60mg/m²（F T D換算量）で2回分割投与、1週間あたり5日投与2日休薬を行った結果であり、7例中5例（71%）が有効であった。試験4は、同製剤を1日50mg/m²（F T D換算量）で2回分割投与、1週間あたり5日投与2日休薬を行った結果であり、9例中7例（78%）が有効であった。すなわち、ほとんどの症例において腫瘍の進行が止まり、悪化が認められなかった。また、複数例で半年以上のS Dが継続し、1例においては1年以上のS Dが継続された。乳癌治療においては、6コース（約半年）以上にわたり継続可能な治療方法は臨床的有用性が高いとされている。従って、T A S - 1 0 2 投与において、標準的な治療法が無効又は治療法のない乳癌患者への当該分割投与は、実施例1と同様に、有効な投与方法であることが示唆された。

10

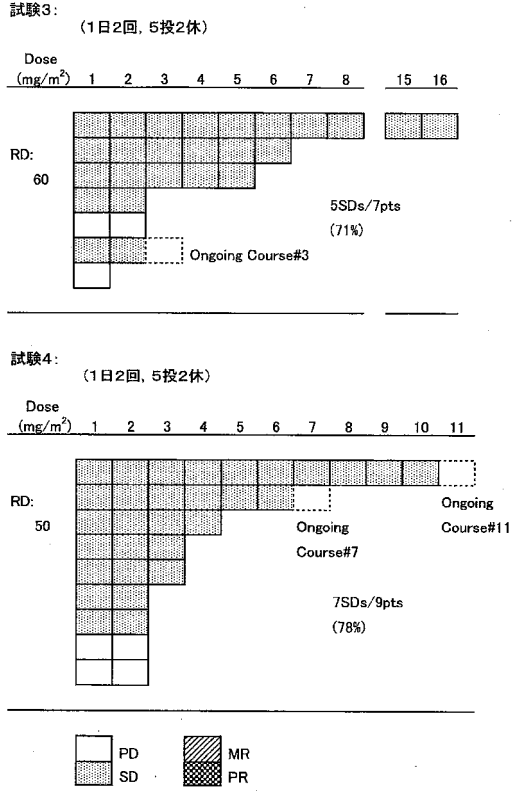
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (72)発明者 江村 智博
埼玉県飯能市美杉台1 - 27 大鵬薬品工業株式会社内
- (72)発明者 三田 明
東京都千代田区神田錦町1 - 19 大鵬薬品工業株式会社内

合議体

- 審判長 村上 騎見高
審判官 辰己 雅夫
審判官 前田 佳与子

- (56)参考文献 BAYES, M. et al., Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2004年, Vol. 26, NO. 1, p. 53 - 84
EMURA, T. et al., INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, 2004年, Vol. 13, NO. 2, p. 249 - 255

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/513

A61K31/7072

CAPLUS / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)