

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4852605号  
(P4852605)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年10月28日(2011.10.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

請求項の数 3 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-522305 (P2008-522305)	(73) 特許権者	000207827
(86) (22) 出願日	平成19年6月28日(2007.6.28)		大鵬薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/000711		東京都千代田区神田錦町1-27
(87) 国際公開番号	W02008/001502	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開日	平成20年1月3日(2008.1.3)		特許業務法人アルガ特許事務所
審査請求日	平成21年2月16日(2009.2.16)	(74) 代理人	100068700
(31) 優先権主張番号	特願2006-181945 (P2006-181945)		弁理士 有賀 三幸
(32) 優先日	平成18年6月30日(2006.6.30)	(74) 代理人	100077562
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射線治療増強剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

5 - クロロ - 6 - [ 1 - ( 2 - イミノピロリジニル ) メチル ] ウラシル又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする放射線治療増強剤。

【請求項2】

癌放射線療法と併用するためのものである請求項1記載の放射線治療増強剤。

【請求項3】

更に、  
、  
、  
 - トリフルオロチミジンを併用するものである請求項1又は2記載の放射線治療増強剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌放射線療法と併用して放射線量を低減でき、副作用も軽減できる放射線治療増強剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、癌(悪性腫瘍)に対する治療として外科的療法、化学療法、免疫療法、温熱療法及び放射線療法が行われている。Stage IIII~IV期の進行した胃癌、直腸癌、膀胱癌、頭頸部癌、食道癌、肺癌、及び乳癌など様々な癌腫では放射線治療が施行されることが多いが、放射線単独(現在の臨床での総放射線量として40~60Gy)では、

血液系毒性や口渇といった消化器系副作用のため長期的な施行が困難とされ、そのため臨床効果（抗腫瘍効果）も充分とは言えない。高い抗腫瘍効果を得るため、最近では化学療法剤と放射線の併用による化学放射線療法が標準的治療の一つとして取り入れられ、放射線単独或いは化学療法単独に比して治療成績が良好であると言われている（非特許文献1）。例えば、頭頸部癌ではカルボプラチン/フルオロウラシルと放射線の併用（非特許文献2）やシスプラチンと放射線の併用（非特許文献3）が、食道癌ではフルオロウラシル/シスプラチンと放射線との併用（非特許文献4）が、膵癌ではフルオロウラシルと放射線の併用（非特許文献5）が、非小細胞肺癌ではシスプラチン/ビンブラスチンと放射線の併用（非特許文献6）が、放射線単独治療よりも有意に生存期間を延長することが開示されている。また直腸癌では手術後にchemoradiotherapyを施行した患者のほうが、しない患者よりも再発率が低くまた生存期間が長いことが報告されている（非特許文献7）。しかしながら、従来の化学療法剤と放射線療法との併用は、化学療法剤自体の副作用もあるため、その結果、医療行為の中断を余儀なくさせる場合がある。また、副作用の軽減効果については十分満足できる効果が得られていない。

10

### 【0003】

放射線治療による治療効果を低下させることなく放射線量を低減させて副作用を軽減させる放射線増感剤に関しては様々な試みがなされている。例えば、ある種のニトロイミダゾール誘導体は放射線増感剤として知られており、ミソニダゾール及びエタニダゾール等の化合物が開発されてきたが、増感活性が得られる用量では神経毒性が強すぎる等から、実用には至っていない。放射線抵抗性腫瘍の治療において、放射線感受性を増強する薬剤の併用が望まれるが、報告されている放射線治療増強剤（放射線増感剤等）の多くは、この神経毒性が開発上での問題となっている。

20

【非特許文献1】International Journal of Clinical Oncology, Vol. 9, No. 6, (2004): 414 - 490

【非特許文献2】Calais et al., J. Natl. Cancer Inst. 91 (1999): 2081 - 2086

【非特許文献3】Jeremic B, et al., J. Clin. Oncol. 18 (2000): 1458 - 1464

【非特許文献4】Al-Sarraf M, et al., J. Clin. Oncol. 15 (1997): 277 - 284

30

【非特許文献5】Moertel CG, et al., Cancer 48 (1981): 1705 - 1710

【非特許文献6】Sause W, et al., Chest 117 (2000): 358 - 364

【非特許文献7】Tveit KM, et al., Br. J. Cancer 84 (1997): 1130 - 1135

### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

### 【0004】

従って、本発明の目的は、癌放射線療法と併用して放射線量を低減できるとともに、副作用も軽減できる放射線治療増強剤を提供することにある。

40

#### 【課題を解決するための手段】

### 【0005】

斯かる実情に鑑み本発明者は、式(1)で示されるウラシル誘導体又は薬学的に許容される塩についてさまざまな観点から鋭意研究を行った結果、これらの化合物が低用量の放射線と併用することにより、放射線による抗腫瘍効果を増強しかつ、高用量放射線のための治療と同等あるいはそれ以上の効果をもたらすことを見出した。

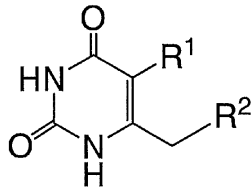
### 【0006】

すなわち、本発明は、一般式(1)

### 【0007】

50

## 【化 1】



(1)

## 【0008】

[式中、 $R^1$  はハロゲン原子又はシアノ基を示し； $R^2$  は置換基として低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルオキシ基若しくはアミノ基を有してもよい、窒素原子を1～3個含有する4～8員の複素環基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノチオ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基若しくはシアノ基で置換されていてもよいグアニジノ基；低級アルキルアミジノ基；又は1-ピロリジニルメチル基を示す]で表されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする放射線治療増強剤を提供するものである。

10

また本発明は、放射線治療増強剤製造のための、上記一般式(1)で表されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする放射線治療増強方法を提供するものである。

20

また、本発明は、上記一般式(1)で表されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩の投与と、癌放射線療法とを併用することを特徴とする癌の治療方法を提供するものである。

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明の放射線治療増強剤を放射線療法と併用すれば、より少ない放射線量で優れた癌治療効果が得られ、かつ副作用も軽減できるため、長期的かつ有効な癌治療が可能となる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】試験例3における、放射線照射のみの群の大腿部の皮膚状態を示す写真である(11日目及び13日目)。

30

【図2】試験例3における、5-クロロ-6-[1-(2-イミノピロリジニル)メチル]ウラシル塩酸塩投与と放射線照射併用群の大腿部の皮膚状態を示す写真である(11日目及び13日目)。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0011】

上記一般式(1)中、 $R^1$  で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子である。

## 【0012】

$R^2$  で示される複素環基、アミジノチオ基、グアニジノ基及びアミジノ基上に置換し得る低級アルキル基としては、炭素数1～4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられるが、中でもメチル基が特に好ましい。

40

## 【0013】

$R^2$  で示される窒素原子を1～3個含有する4～8員の複素環基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリン-1-イル、3-ピロリン-1-イル、1-ピロリル、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリン-1-イル、3-ピラゾリン-1-イル、4-ピラゾリン-1-イル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリジニル、2-イミダ

50

ゾリン - 1 - イル、3 - イミダゾリン - 1 - イル、4 - イミダゾリン - 1 - イル、1 - イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、ピペリジノ、1 - ピペラジル、モルホリノ、1 - ペルヒドロアゼピニル又は1 - ペルヒドロアゾシニル基等が挙げられる。このうち、1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、1 - イミダゾリジニル、1 - イミダゾリル基が好ましく、特に1 - ピロリジニル基が好ましい。

【0014】

また、この複素環基の環上には、1個又は2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタン  
 スルホニルオキシ基及びアミノ基が挙げられる。このような置換基を有していてもよい複素  
 環基の具体例としては、1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、2, 5 - ジメチルピロリ  
 ジン - 1 - イル、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イ  
 ル、2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル、3 - メタンズルホニルオキシピロリジ  
 ン - 1 - イル、3 - アミノピロリジン - 1 - イル、2 - ピロリン - 1 - イル、3 - ピロリ  
 ン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - ピロリン - 1 - イル、1 - ピロリル、1 - ピラゾリジニ  
 ル、2 - メチルピラゾリジン - 1 - イル、4 - イミノピラゾリジン - 1 - イル、2 - ピラ  
 ザリン - 1 - イル、3 - ピラゾリン - 1 - イル、2 - メチル - 3 - ピラゾリン - 1 - イル  
 、5 - イミノ - 3 - ピラゾリン - 1 - イル、4 - ピラゾリン - 1 - イル、2 - メチル - 4  
 - ピラゾリン - 1 - イル、3 - イミノ - 4 - ピラゾリン - 1 - イル、1 - ピラゾリル、1  
 - イミダゾリジニル、3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチ  
 ルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピルイミダゾリジン - 1 - イル  
 、2 - イミダゾリン - 1 - イル、3 - イミダゾリン - 1 - イル、4 - イミダゾリン - 1 -  
 イル、3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 4 - イミダゾリン - 1 -  
 イル、2 - イミノ - 3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチル  
 - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピル - 4 - イミダゾリン - 1  
 - イル、1 - イミダゾリル、2 - メチルイミダゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾ  
 ール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、ピペリジノ、1 - ピペラジル、  
 4 - メチルピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、1 - ペルヒドロアゼピニル、1 - ペルヒ  
 ドロアゾシニル基等が挙げられる。より好ましくは1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル  
 、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ  
 - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチルイミダゾリジン - 1 -  
 イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミダゾリン - 1  
 - イル、2 - イミノ - 3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチ  
 ル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、1 - イミダゾリル基が挙げられる。

【0015】

R<sup>2</sup>の窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノチオ基  
 は、アミジノ基の窒素原子上の3個の水素原子のうち1~3個が上記低級アルキル基で置  
 換されていてもよいものであり、特に、アミジノチオ基、N<sup>1</sup> - メチルアミジノチオ基及  
 びN<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ジメチルアミジノチオ基が好ましい。

【0016】

窒素原子上の水素原子が低級アルキル基又はシアノ基で置換されていてもよいグアニジ  
 ノ基としては、グアニジノ基の4個の水素原子のうち1~4個が上記低級アルキル基又  
 はシアノ基で置換されていてもよいもので、特に1 - グアニジノ基、1 - メチルグアニジ  
 ノ基、3 - メチルグアニジノ基、2, 3 - ジメチルグアニジノ基及び2 - シアノ - 3 - メ  
 チルグアニジノ基が好ましい。

【0017】

低級アルキルアミジノ基はアミジノ基に上記低級アルキル基が1又は2個結合している  
 ものであり、このうちメチルアミジノ基、エチルアミジノ基、ジメチルアミジノ基又はジ  
 エチルアミジノ基が好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0018】

また、 $R^2$  で示される基のうち、好ましいものの具体例としては、1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、1 - イミダゾリル、アミジノチオ、 $N^1$  - メチルアミジノチオ、 $N^1$ ,  $N^2$  - ジメチルアミジノチオ、1 - グアニジノ、1 - メチルグアニジノ、3 - メチルグアニジノ、2, 3 - ジメチルグアニジノ、メチルアミジノ又は1 - ピロリジニルメチル基が挙げられ、より好ましくは1 - ピロリジニル基、2 - イミノピロリジン - 1 - イル基、アミジノチオ基、3 - メチルグアニジノ基又は1 - ピロリジニルメチル基であり、特に好ましくは2 - イミノピロリジン - 1 - イル基である。

10

## 【0019】

一般式(1)で表わされるウラシル誘導体としては、 $R^1$  が塩素原子、臭素原子又はシアノ基であり； $R^2$  が1 - ピロリジニル基、2 - イミノピロリジン - 1 - イル基、アミジノチオ基、3 - メチルグアニジノ基又は1 - ピロリジニルメチル基であるものが好ましい。

## 【0020】

ウラシル誘導体(1)の塩は、特に限定されないが、薬学的に許容される酸又は塩基性化合物を作用させた酸付加塩及び/又は塩基塩が好ましい。この酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸との塩；シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が例示できるが、塩酸又はp - トルエンスルホン酸との塩が好ましい。塩基塩としては、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属との塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ピペリジン、シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン等のアミン類との塩が例示できる。

20

## 【0021】

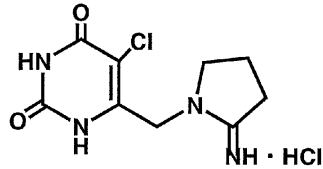
ウラシル誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩の好ましい具体例としては、5 - クロロ - 6 - (1 - ピロリジニルメチル)ウラシル、5 - ブロモ - 6 - (1 - ピロリジニルメチル)ウラシル、5 - シアノ - 6 - (1 - ピロリジニルメチル)ウラシル、5 - クロロ - 6 - (1 - アゼチジニルメチル)ウラシル、5 - クロロ - 6 - [1 - (2 - イミノピロリジニル)メチル]ウラシル塩酸塩、5 - ブロモ - 6 - [1 - (2 - イミノピロリジニル)メチル]ウラシル塩酸塩、5 - シアノ - 6 - [1 - (2 - イミノピロリジニル)メチル]ウラシル、5 - クロロ - 6 - [1 - (2 - イミノイミダゾリジニル)メチル]ウラシル、5 - ブロモ - 6 - [1 - (2 - イミノイミダゾリジニル)メチル]ウラシル、5 - クロロ - 6 - (1 - イミダゾリルメチル)ウラシル塩酸塩、5 - クロロ - 6 - (3 - メチルグアニジノ)メチルウラシル塩酸塩、5 - ブロモ - 6 - (3 - メチルグアニジノ)メチルウラシル塩酸塩、5 - シアノ - 6 - (3 - メチルグアニジノ)メチルウラシル塩酸塩、5 - クロロ - 6 - アミジノチオメチルウラシル塩酸塩、5 - ブロモ - 6 - アミジノチオメチルウラシル塩酸塩、5 - シアノ - 6 - アミジノチオメチルウラシル塩酸塩、5 - クロロ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル)ウラシル、5 - ブロモ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル)ウラシル、5 - シアノ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル)ウラシル等が挙げられ、特に好ましくは下記式で示される5 - クロロ - 6 - [1 - (2 - イミノピロリジニル)メチル]ウラシル塩酸塩である。

30

40

## 【0022】

## 【化2】



## 【0023】

式(1)の化合物は、例えば国際公開WO96/30346号パンフレット記載の方法によって製造できる。本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物は公知であり、その薬理作用についてはチミジンフォスホリラーゼ活性阻害作用及び抗腫瘍効果の増強作用(国際公開WO96/30346号パンフレット)、癌転移抑制作用(国際公開WO98/13045号パンフレット)、抗腫瘍剤の消化管障害の軽減作用(国際公開WO00/56337号パンフレット)、抗HIV作用(国際公開WO01/34162号パンフレット)が知られている。しかしながら、当該化合物が、放射線治療に対してどのような作用を示すかについては全く知られていない。

10

## 【0024】

式(1)の化合物の投与と放射線治療とを併用すれば、放射線治療単独の場合に比べて放射線による癌治療効果が顕著に増強される。従って、式(1)の化合物は、放射線治療増強剤として有用である。また、放射線治療効果が増強される結果、より少ない放射線量で十分な癌治療効果が得られるので、式(1)の化合物は癌治療における放射線量低減剤としても作用する。更に、従来は、高用量の放射線治療を継続すると、血液毒性、消化器毒性、食欲不振、倦怠感、体重減少などの副作用が生じるため長期治療ができないケースがあったが、式(1)の化合物と放射線療法とを併用すれば、放射線量が低減でき、副作用も軽減できるため、より長期の放射線治療が可能となり、結果として癌治療効果が向上する。

20

## 【0025】

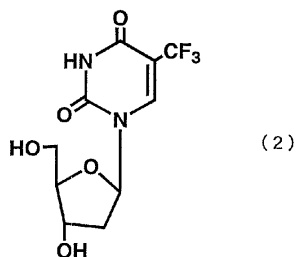
また、本発明の放射線治療増強剤には、(A)上記一般式(1)で表されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩に加えて、(B)  $\text{CF}_3$  -トリフルオロチミジンを配合してもよい。

30

ここで用いられる  $\text{CF}_3$  -トリフルオロチミジン(以下、FTDと略す場合がある)は、下記式(2)で表される。当該FTDはHeidelberg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(J. Am. Chem. Soc., 84:3597-3598, 1962; J. Med. Chem., 7:1-5, 1964)。また、式(1)の化合物と  $\text{CF}_3$  -トリフルオロチミジンの配合による抗腫瘍組成物も公知である(国際公開WO96/30346号パンフレット)。しかしながら、当該組成物が、放射線治療に対してどのような作用を示すかについては全く知られていない。

## 【0026】

## 【化3】



40

## 【0027】

成分(A)と成分(B)を配合する場合、その使用割合は特に限定されないが、成分(

50

B) 1モルに対して成分(A)を0.1~500モル程度、より好ましくは0.2~10モル程度、特に好ましくは0.5モル程度使用する。

【0028】

成分(A)のうち、好ましいウラシル誘導体としては、5-クロロ-6-[1-(2-イミノピロリジニル)メチル]ウラシル又はその薬学的に許容される塩である。

【0029】

成分(A)及び(B)を含有する組成物と放射線治療とを併用すれば、放射線治療単独の場合に比べて放射線による癌治療効果が顕著に増強される。従って、当該組成物は、放射線治療増強剤として有用である。また、放射線治療効果が増強される結果、より少ない放射線量で十分な癌治療効果が得られるので、この組成物は癌治療における放射線量低減剤としても作用する。更に、従来は、高用量の放射線治療を継続すると、血液毒性、消化器毒性、食欲不振、倦怠感、体重減少などの副作用が生じるため長期治療ができないケースがあったが、この組成物と放射線療法とを併用すれば、放射線量が低減でき、副作用も軽減できるため、より長期の放射線治療が可能となり、結果として癌治療効果が向上する。

10

【0030】

なお、本明細書で用いる「放射線治療増強剤」とは、作用機序のいかに拘わらず、放射線感受性を増強(向上)する薬剤(放射線増感剤又は放射線感作剤ともいう)を指す。

【0031】

また、本発明で企図される放射線療法は、当該技術分野で一般に用いられており、当業者に知られているプロトコルに従って実施することができる。例えば、セシウム、イリジウム、ヨード、又はコバルト照射が前記放射線療法に含まれる。放射線療法は、全身照射(急性白血病、悪性リンパ腫、一部の固形癌に対して)であってよいが、腫瘍のある箇所、組織(固形癌に対して腹部、肺、肝臓、リンパ節、頭部等)に局所的に照射するのが好ましい。典型的には、放射線療法は、一日2~3分で、25~30回(約5~6週間)に分けて行われる。

20

【0032】

本発明の放射線治療増強剤は、元来放射線感受性の高くない悪性腫瘍、或いは放射線治療の結果として放射線耐性を獲得した悪性腫瘍の放射線療法において、補助剤として併用できる。また、本発明の放射線治療増強剤は、腫瘍細胞の放射線感受性を増強することによって、治療に適用される放射線量を下げることができ、治療期間(暴露時間)を通常のプロトコルで定められた期間よりも延長できる。更に、放射線療法に必然的に伴う、放射線障害による副作用(例えば、口内炎、骨髄障害、放射線潰瘍、放射線肺炎)を軽減できる。

30

【0033】

本発明の放射線治療増強剤は、放射線治療時に投与されるものであり、放射線治療の前又は後に投与される。また、本発明の放射線治療増強剤は、前記のように放射線治療効果を増強するので、他の抗腫瘍剤と併用してもよい。かかる抗腫瘍剤としては、プラチナ系薬剤、タキサン系薬剤、ピンカアルカロイド系薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤等が挙げられる。より具体的には、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、ピンデシン、塩酸イリノテカン、トポテカン、エトポシド、テニポシド、ドキシソルピシン、フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カペシタビン、ゲムシタビン、シタラビン、メトトレキサート、ペメトレキセド、シクロホスファミド、アドリアマイシン、マイトマイシン等の1種又は2種以上が挙げられる。なお、当該抗腫瘍剤を併用するときは、患者の年齢、性別、症状・副作用の程度、配合禁忌等を考慮して併用される。

40

【0034】

本発明の放射線治療増強剤は、薬学的に許容される担体、例えば充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、賦形剤等を用いて通常の医薬製剤の形態とす

50

ることができる。この医薬製剤をヒトを含む哺乳動物に投与する際には、治療目的に応じて各種の薬学的投与形態とすることができ、具体的には、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、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、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、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、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常剤皮を施した錠剤、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あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、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、ラミナラン末、カンテン末等の崩壊剤等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物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。坐剤の形態に成形するに際しては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。注射剤として調製する場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤として公知のものを広く使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、ポリエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。軟膏剤、例えばペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ペントナイト等を使用できる。更に上記各製剤には必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

#### 【0035】

上記の医薬製剤中に含有されるべき有効成分（A）の量、又は成分（A）及び成分（B）の合計量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中1～70質量%とするのがよい。

#### 【0036】

上記医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。軟膏剤は、皮膚、経口内粘膜等に塗布される。中でも経口投与するのが特に好ましい。

#### 【0037】

本発明の製剤の各有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択できる。通常ウラシル誘導体（1）又はその薬学的に許容される塩の量は0.01～1000mg/kg/日程度、好ましくは0.5～100mg/kg/日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。また、 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}$  - トリフルオロチミジンを配合する場合は、その量は0.1～100mg/kg/日程度、好ましくは0.5～5

10

20

30

40

50



0 mg / kg / 日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。なお、これら本発明の製剤は1日1回又は2～4回程度に分けて投与することができる。

【0038】

本発明の放射線治療増強剤と放射線療法を併用することにより、優れた癌治療方法が提供できる。当該治療方法が可能な腫瘍としては、特に制限はない。特に、放射線感受性の高いとされる癌に適しているが、感受性の低いとされる癌でも本発明の増強剤は、放射線感受性を高めうるので放射線治療効果の向上が期待できる。例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌、脳腫瘍、悪性リンパ腫、急性白血病、慢性白血病、髄芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、ウイルムス(Wilms)腫、Hodgkins病、多発性骨髄腫、形質細胞腫、胸腺腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、ユーイング(Ewing)腫、甲状腺癌、卵巣癌、唾液腺癌、奇形腫、悪性黒色腫、神経膠腫、腎細胞癌、骨肉腫等が挙げられ、好ましくは頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵癌、乳癌であり、より好ましくは頭頸部癌、食道癌、肝臓癌、肺癌、膵癌等の治癒切除が困難な癌種であり、特に好ましくは肺癌、頭頸部癌である。

【実施例】

【0039】

以下、試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】

(試験例1)

(a) 被験液の調製：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と略す) を 2.5 及び 5.0 mg / mL になるように 0.5% (W/V) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下HPMCと略す) 溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約10分攪拌した後、氷冷下で約5分間超音波処理し、25 mg / kg / day 及び 50 mg / kg / day の TPI 薬液を得た。

(b) 放射線 (X線) 照射の方法：日立メディコ社製のMBR-1505R2型放射線照射装置を用いて、マウス当たり一回の照射が2 Gy 及び 5 Gy になるよう照射条件 (照射位置) を設定し、マウスの右大腿部に移植したヒト腫瘍株に対して局所照射を行った。照射の方法として全身照射を避けるため、鉛で作られた収納箱にマウスを入れて右足のみ放射線に暴露されるようにした。

(c) 試験：生後5～6週齢のBALB/cA-nuマウスの右大腿部に、前もって同系統のマウス背部皮下に移植して増殖させていたヒト肺癌株(LC-11)を摘出して生理食塩水中で約2mm角にハサミで細片化したものを、移植針を使って皮下移植し、少なくとも1～2週間前飼育したのち、各群(1群6匹)の腫瘍体積、標準偏差(S.D.)ともできる限り均等になるように対照群、放射線単独群、薬剤単独群及び薬剤と放射線併用群を設定した後、薬剤投与及び放射線照射を開始した。薬剤投与群は1日1回の割合で体重10gに対し上記のTPI投与薬液をそれぞれ0.1mLの割合で経口投与用ゾンデを用いて14日間連日経口投与した。放射線照射群は試験開始の1日目と8日目に、TPI薬液を投与した後の約1時間以内に、上記の方法によって2 Gy 及び 5 Gy を照射した。対照群(非放射線照射、非薬剤投与群)及び放射線照射単独群の担癌マウスには0.5% HPMC液のみを同じ方法に従って14日間経口投与した。

【0041】

各群の各マウスの腫瘍体積は下記の数式1で求め、治療実験開始前、3日目、5日目、8日目(1週後)、11日目、投与終了後の15日目(2週後)、18日目、21日目(3週後)、25日目、29日目(4週後)にそれぞれ腫瘍体積を算出し、開始時の腫瘍体積に対する腫瘍体積比(Relative Tumor Volume; RTV)を求め、各群の平均RTVと標準偏差値(S.D.)を表1に示した。また治療期間終了後の15日目及び22日目における対照群に対する各治療群の平均腫瘍増殖阻害率(IR;%)を数式2で求め表1に示した。

## 【 0 0 4 2 】

( 数 式 1 )

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = (\text{長径}) \times (\text{短径})^2 \times 1 / 2$$

( 数 式 2 )

$$\text{腫瘍増殖阻害率 (IR, \%)} = [1 - (\text{治療群の平均腫瘍体積}) / (\text{対照群の平均腫瘍体積})] \times 100$$

## 【 0 0 4 3 】

【 表 1 】

群番号	薬剤	用量 (mg/kg)	X線 (Gy)	Day 15		Day 22	
				腫瘍体積比 (RTV)	IR (%)	腫瘍体積比 (RTV)	IR (%)
1	—	—	—	6.5±2.6	—	13.0±4.6	—
2	—	—	2	3.9±1.1	40.1	6.6±1.9	49.1
3	—	—	5	2.8±1.1	56.2	5.0±1.7	61.3
4	TPI	50	—	6.6±4.2	-2.9	10.8±5.8	16.7
5	TPI	25	2	2.5±0.6	61.3	4.1±0.9	68.7
6	TPI	50	2	2.4±0.6	61.6	4.7±1.3	64.1

10

## 【 0 0 4 4 】

( d ) 試験の結果：LC - 11 腫瘍モデルに対して 2 Gy の X 線照射では 15 日目で 40 %、22 日目では 49 % の抗腫瘍効果を示した。TPI は 50 mg / kg の用量でも殆ど抗腫瘍効果を示さなかったが、TPI の 25 mg / kg 及び 50 mg / kg を各々 2 Gy の X 線照射と併用することによって 15 日目では各々 61.3 %、61.6 %、22 日目では各々 68.7 %、64.1 % の抗腫瘍効果を示し、2 Gy の X 線照射による抗腫瘍効果を有意に増加させた。この効果は 5 Gy の X 線照射単独の抗腫瘍効果、56 % 及び 61 % に匹敵することから、TPI を併用することにより低用量の X 線照射で高用量の X 線照射の効果をもたらすことが判明した。

20

## 【 0 0 4 5 】

( 試験例 2 )

( a ) 被験液の調製 ( 1 ) : TPI を 1.5 及び 5.0 mg / mL になるように 0.5 % ( W / V ) HPMC 溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約 10 分攪拌した後、氷冷下で約 5 分間超音波処理し、15 mg / kg / day 及び 50 mg / kg / day の TPI 薬液を得た。

( b ) 被験液の調製 ( 2 ) : 5 - クロロ - 6 - アミノウラシル ( 以下 TUPI と略す ) を 5.0 mg / mL になるように 0.5 % ( W / V ) HPMC 溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約 10 分間攪拌した後、氷冷下で約 5 分間超音波処理し、50 mg / kg / day の TUPI 薬液を得た。

30

( c ) 放射線 ( X 線 ) 照射の方法：日立メディコ社製の MBR - 1505R2 型放射線照射装置を用いて、マウス当たり一回の照射が 2 Gy 及び 5 Gy になるよう照射条件 ( 照射位置 ) を設定し、マウスの右大腿部に移植したヒト腫瘍株に対して局所照射を行った。照射の方法として全身照射を避けるため、鉛で作られた収納箱にマウスを入れて右足のみ放射線に暴露されるようにした。

( d ) 試験：生後 5 ~ 6 週齢の BALB / c A - nu マウスの右大腿部に、前もって同系統のマウス背部皮下に移植して増殖させていたヒト肺癌株 ( LC - 11 ) を摘出して整理食塩液中で約 2 mm 角にハサミで細片化したものを、移植針を使って皮下移植し、少なくとも 1 ~ 2 週間前飼育したのち、各群 ( 1 群 6 匹 ) の腫瘍体積、標準偏差 ( S . D . ) ともできる限り均等になるように対照群、放射線単独群、薬剤単独群及び薬剤と放射線併用群を設定した後、薬剤投与及び放射線照射を開始した。薬剤投与群は 1 日 1 回の割合で体重 10 g に対し上記の TPI 投与薬液及び TUPI 投与薬液をそれぞれ 0.1 mL の割合で 14 日間連日経口投与用ゾンデを用いて経口投与した。放射線照射群は試験開始の 1 日目と 8 日目に、TPI 及び TUPI 薬液を投与した後の約 1 時間以内に、上記の方法によって 2 Gy 及び 5 Gy を照射した。対照群 ( 非放射線照射、非薬剤投与群 ) 及び放射線照射単独群の担癌マウスには 0.5 % HPMC 液のみを同じ方法に従って 14 日間経口投与した。

40

50

## 【0046】

各群の各マウスの腫瘍体積は試験例1の数式1で求め、治療実験開始前、3日目、5日目、8日目(1週後)、11日目、投与終了後の15日目(2週後)、18日目、21日目(3週後)、25日目、29日目(4週後)にそれぞれ腫瘍体積を算出し、開始時の腫瘍体積に対する腫瘍体積比(Relative Tumor Volume; RTV)を求め、各群の平均RTVと標準偏差値(S.D.)を表2に示した。また治療期間終了後の15日目、22日目及び29日目における対照群に対する各治療群の平均腫瘍増殖阻害率(IR; %)を試験例1と同様に求め、表2に示した。

## 【0047】

## 【表2】

群番号	薬剤	用量 (mg/kg)	X線 (Gy)	Day 15		Day 22		Day 29	
				腫瘍体積比(RTV)	IR (%)	腫瘍体積比(RTV)	IR (%)	腫瘍体積比(RTV)	IR (%)
1	—	—	—	5.0±1.5	—	8.9±1.8	—	17.8±3.8	—
2	—	—	2	3.1±0.9	38.3	4.9±1.8	45.4	9.7±3.0	45.4
3	—	—	5	2.3±0.7	54.9	3.3±0.6	63.5	4.9±1.0	72.6
4	TUPI	50	—	4.4±1.8	12.7	7.4±3.3	17.5	14.0±6.3	21.4
5	TUPI	50	2	3.2±0.8	36.6	5.3±1.7	41.2	8.8±2.5	50.2
6	TPI	50	—	4.7±1.3	5.6	8.1±2.0	9.8	14.5±4.1	18.6
7	TPI	15	2	2.9±0.8	42.1	4.2±1.8	52.8	7.4±3.2	58.4
8	TPI	50	2	2.5±1.2	50.6	3.8±2.1	56.9	5.4±1.7	69.7

10

## 【0048】

(e) 試験の結果: LC-11腫瘍モデルに対して、2GyのX線単独では15日目で38%、22日目で45%、29日目で45%の抗腫瘍効果を示した。また5Gyでは各々55%、63.5%、72.6%のIRを示した。50mg/kgのTUPIは単独投与ではこの腫瘍モデルに対して殆ど抗腫瘍効果を示さなかったが、2GyのX線と併用しても抗腫瘍効果の増強は観察されなかった。これに対し、TPIも単独では殆ど抗腫瘍効果を示さなかったが、2GyのX線と併用することにより、抗腫瘍効果は用量依存的に上昇し、50mg/kgのTPIを2GyのX線と併用することにより15日目で50.6%、22日目で57%、29日目で70%のIRが得られ、その効果は5GyのX線単独照射のそれに匹敵した。

20

## 【0049】

## (試験例3)

(a) 被験液の調製: TPIを10.0mg/mLになるように0.5%(W/V)HPMC溶液に懸濁させ、室温にてスターラーで約10分攪拌した後、氷冷下で約5分間超音波処理し、100mg/kg/dayのTPI薬液を得た。

30

(b) 放射線(X線)照射の方法: 日立メディコ社製のMBR-1505R2型放射線照射装置を用いて、マウス当たり一回の照射が20Gyになるよう照射条件(照射位置)を設定し、マウスの右大腿部に局所照射を行った。照射の方法として全身照射を避けるため、鉛で作られた収納箱にマウスを入れて右足のみ放射線に暴露されるようにした。

## 【0050】

(c) 試験: 生後6~8週齢のBALB/cA-nuマウスを一群6匹になるように対照群、放射線単独群、及び薬剤と放射線併用群に分け、薬剤投与及び放射線照射を開始した。薬剤(TPI)はそれ自身連日経口投与しても抗腫瘍作用又は副作用を示さないため薬剤単独群は省略した。放射線照射群は10Gy/マウスを試験開始の1日目、2日目及び3日目に照射し、薬剤と放射線併用群は放射線を前述のように3日間照射するとともに、TPI薬液をマウスの体重10gに対し0.1mLの用量で1日1回ずつ7日間連続で経口投与用ゾンデを用いて経口投与した。併用群においてはTPI薬液を投与した後の約1時間以内に、X線10Gyを照射した。対照群(非放射線照射及び非薬剤投与)の正常マウスには0.5%HPMC液のみを同じ方法に従って7日間経口投与した。

40

## 【0051】

(d) 皮膚傷害度の判定: 試験開始7日以降より、放射線照射による大腿部の皮膚傷害の程度をDouglasらの方法(Douglas BG, et al.: The effect of multiple small doses of X-rays on

50

skin reactions in the mice and a basic interpretation. Radiation Res, 66: 401-426, 1976.) に従って評価した。

【0052】

(e) 試験の結果：放射線照射のみの群では10日目より6例全例に皮膚の水分損失と角質化(グレード1.0~1.5)、皮膚表面の欠落(グレード2.5~3.0)が起こり始め、13日目にそれらの症状が最大に達した(図1)。これに対し、薬剤(TPI)と放射線併用群では軽度の傷害(発赤・腫れ・皮膚表面の角質化)が見られたが、重度の症状は観察されなかった(図2)。対照群は何の皮膚傷害も見られなかった。

以上の結果より、TPIは腫瘍に対しては放射線照射による抗腫瘍効果を増強するとともに、正常組織(ここでは正常皮膚)に対しては放射線による傷害を増強せず、むしろ軽減する作用を有することが判明した。

【0053】

(試験例4)

(a) 被験液の調製I： , , -トリフルオロチミジン(以下FTDと略す)及びTPIをそれぞれ5.0mg/mL、2.65mg/mLになるように0.5%(W/V)HPMC溶液に懸濁し、室温で約10分間攪拌したのち氷冷下で超音波処理して、50mg/kg/day(FTD換算量として)の配合(以下TAS-102と略す)薬液を得た。このTAS-102薬液の用量はマウスに14日間経口投与したときの最大無毒性用量である。

(b) 被験液の調製II：FTDを5.0mg/mLになるように0.5%(W/V)HPMC溶液に懸濁し、室温で約10分間攪拌したのち氷冷下で超音波処理して、50mg/kg/dayのFTD薬液を得た。このFTDの用量はマウスに14日間経口投与したときの最大無毒性用量である。

(c) 放射線(X線)照射の方法：日立メディコ社製のMBR-1505R2型放射線照射装置を用いて、マウス当たり一回の照射が2Gy及び5Gyになるよう照射条件(照射位置)を設定し、マウスの右大腿部に移植したヒト腫瘍株に対して局所照射を行った。照射の方法として全身照射を避けるため、鉛で作られた収納箱にマウスを入れて右足のみ放射線に暴露されるようにした。

【0054】

(d) 試験：生後5~6週齢のBALB/cA-nuマウスの右大腿部に、前もって同系統のマウス背部皮下に移植して増殖させていたヒト肺癌株(LC-11)を摘出して整理食塩液中で約2mm角にハサミで細片化したものを、移植針を使って皮下移植し、少なくとも1~2週間前飼育したのち、各群(1群6匹)の腫瘍体積、標準偏差(S.D.)とともできる限り均等になるように対照群、放射線単独群、薬剤単独群及び薬剤と放射線併用群を設定した後、薬剤投与及び放射線照射を開始した。薬剤投与群は1日1回の割合で体重10gに対し上記のTAS-102及びFTD投与薬液をそれぞれ0.1mLの割合で14日間連日経口投与用ゾンデを用いて経口投与した。放射線照射群は試験開始の1日目と8日目に、TAS-102及びFTD薬液を投与した後の約1時間以内に、上記の方法によって2Gy及び5Gyを照射した。対照群(非放射線照射、非薬剤投与群)及び放射線照射単独群の担癌マウスには0.5%HPMC液のみを同じ方法に従って14日間経口投与した。

【0055】

各群の各マウスの腫瘍体積は試験例1の数式1で求め、治療実験開始前、3日目、5日目、8日目(1週後)、11日目、投与終了後の15日目(2週後)、18日目、21日目(3週後)、25日目、29日目(4週後)にそれぞれ腫瘍体積を算出し、開始時の腫瘍体積に対する腫瘍体積比(Relative Tumor Volume; RTV)を求め、治療期間終了後の15日目、22日目及び4週経過後の29日目における対照群に対する各治療群の平均腫瘍増殖阻害率(IR;%)を試験例1と同様に求め、表3に示した。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

【表 3】

薬剤	用量 (mg/kg)	X線 (Gy)	N	IR (%)		
				Day15	Day22	Day29
—	—	2	6	21.2	16.3	25.7
—	—	5	6	48.9	58.6	68.6
TAS-102	50	—	6	22.9	32.3	48.7
TAS-102	50	2	6	48.7	55.5	60.9
FTD	50	—	6	51.8	57.2	59.0
FTD	50	2	6	35.8	48.6	58.5

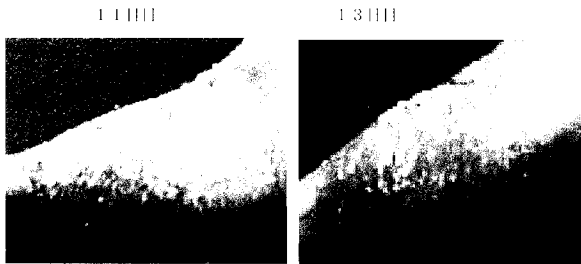
10

【 0 0 5 7 】

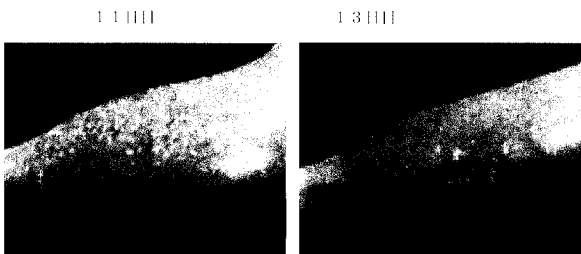
(e) 試験の結果：LC-11腫瘍モデルにおいて、2 GyのX線照射は15日目で21%、22日目で16%、29日目で25.7%の抗腫瘍効果を示し、またTAS-102は単独で各々23%、32%、49%の効果を示したが、両者を併用することにより、有意に抗腫瘍効果が上昇し、その効果は15日目で49%、22日目で55.5%、29日目で61%であった。この併用効果は5 GyのX線単独のそれに匹敵した。一方、FTDは単独投与では各々52%、57%、59%の効果を示したが、2 GyのX線を併用してもその抗腫瘍効果は上昇しなかった。以上の結果からTPIを含むTAS-102製剤は放射線による抗腫瘍効果の増強作用を有することが判明した。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 D 403/06 (2006.01) C 0 7 D 403/06

(72)発明者 福島 正和  
徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2 大鵬薬品工業株式会社内

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 3 0 3 4 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 8 / 0 1 3 0 4 5 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A61K 31/00  
C07D 403/00  
CAPLUS/REGISTRY(STN)