

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5875660号
(P5875660)

(45) 発行日 平成28年3月2日(2016.3.2)

(24) 登録日 平成28年1月29日(2016.1.29)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/737 (2006.01)	A 6 1 K 31/737
A 6 1 K 36/03 (2006.01)	A 6 1 K 36/03
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12

請求項の数 2 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-218444 (P2014-218444)	(73) 特許権者	504150461 国立大学法人鳥取大学
(22) 出願日	平成26年10月27日(2014.10.27)		鳥取県鳥取市湖山町南4丁目101番地
(62) 分割の表示	特願2011-532918 (P2011-532918) の分割	(73) 特許権者	390016953 株式会社海産物のきむらや
原出願日	平成22年2月22日(2010.2.22)		鳥取県境港市渡町3307番地
(65) 公開番号	特開2015-17135 (P2015-17135A)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(43) 公開日	平成27年1月29日(2015.1.29)		弁理士 山崎 宏
審査請求日	平成26年11月21日(2014.11.21)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	特願2009-222553 (P2009-222553)	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(32) 優先日	平成21年9月28日(2009.9.28)	(72) 発明者	池口 正英 鳥取県米子市西町36-1 国立大学法人 鳥取大学内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		最終頁に続く
特許法第30条第1項適用 2009鳥取大学シーズ集 (2009年3月31日)国立大学法人鳥取大学産学・ 地域連携推進機構発行 表表紙、目次頁及び1頁に発表			

(54) 【発明の名称】 制癌剤副作用抑制剤ならびに予後改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤であって、副作用が中等症(NCI-CTC基準の2点)以上のものであり、フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくであり、フコイダンの分子量が30万であり、該副作用が消化器系副作用および/または疲労感である副作用抑制剤(食品の態様を除く)。

【請求項2】

フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤であって、フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくであり、フコイダンの分子量が30万である予後改善剤(食品の態様を除く)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤に関する。詳細には、薬物療法は、FOLFOXまたはFOLFIRIのごとき5-フルオロウラシルを用いるものであり、副作用は悪心、嘔吐、疲労感などである。本発明は、日本国特許出願第2009-222553号に対して優先権を主張するものであり、参照により該日本国特許出願の全内容を本願に取り入れる。

【背景技術】

【0002】

大腸癌に対する薬物療法としては、現在、5 - フルオロウラシル (5 - F U)、オキサリプラチン、C P T - 1 1、アバスチンなどの抗癌剤が種々の組合せで使用されている。これらの抗癌剤がその効果を発揮するには、一定の期間の継続使用が不可欠である。しかし、これらの抗癌剤使用時には、悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状の他、疲労感、白血球減少、神経毒性などの多彩な副作用が発現する。そのため、抗癌剤の継続を断念せざるを得ない症例も多い。副作用のため抗癌剤の継続使用ができない症例では、抗癌剤の持つ効果が発揮できず、患者にとって大きな不利益となっている。すなわち、癌治療においては、抗癌剤の副作用対策は緊急の課題と認識されている。

10

【0003】

フコイダンは、もずくやメカブ (ワカメの胞子葉) などの海藻に多く存在するフコースを主鎖とする含硫多糖の総称で、食品として流通している。最近、フコイダンが、胃がん培養細胞の増殖を抑制し、抗癌剤である5 - F Uの正常細胞に対する毒性を軽減することが証明されている (特開2004 - 75595号公報参照)。しかしながら、臨床において実際にフコイダンが抗癌剤の毒性を軽減することができるか否かは、未だ報告がない。

【特許文献1】特開2004 - 75595号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

フコイダンが実際に臨床において大腸癌の薬物療法の副作用を抑制できるかどうかを検証し、フコイダンをかかるとして使用することが、本発明の解決しようとする課題であった。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、上記課題を解決せんと鋭意研究を重ね、フコイダンが、5 - F Uを用いる大腸癌の薬物療法における悪心、嘔吐、疲労感などの副作用を抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は以下のものを提供する。

30

(1) フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤；

(2) 該薬物療法がF O L F O Xおよび/またはF O L F I R Iである(1)記載の副作用抑制剤；

(3) 該副作用が消化器系副作用および/または疲労感である(1)または(2)記載の副作用抑制剤；

(4) フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、(1) ~ (3)のいずれかに記載の副作用抑制剤；

(5) フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制方法；

40

(6) 該薬物療法がF O L F O Xおよび/またはF O L F I R Iである(5)記載の方法；

(7) 該副作用が消化器系副作用および/または疲労感である(5)または(6)記載の方法；

(8) フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、(5) ~ (7)のいずれかに記載の方法；

(9) 5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用；

(10) 該薬物療法がF O L F O Xおよび/またはF O L F I R Iである(9)記載の使用；

50

(1 1) 該副作用が消化器系副作用および/または疲労感である (9) または (1 0) 記載の使用 ;

(1 2) 該副作用抑制剤によって成人 1 日あたり約 3 ~ 約 5 g (乾燥重量) のフコイダンが投与される、(9) ~ (1 1) のいずれかに記載の使用 ;

(1 3) フコイダンの分子量が約 3 0 万である、(9) ~ (1 2) のいずれかに記載の使用 ;

(1 4) フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、(9) ~ (1 3) のいずれか 1 項記載の使用 ;

(1 5) 該薬物療法が F O L F O X および/または F O L F I R I であり、該副作用が疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される 1 つ以上のものであり、該副作用抑制剤によって成人 1 日あたり約 0 . 5 ~ 約 5 g (乾燥重量) のフコイダンが投与され、フコイダンの分子量が約 3 0 万であり、フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項 9 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の使用。

10

さらに本発明は以下のものを提供する。

(1 6) フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤 ;

(1 7) フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善方法 ;

(1 8) 5 - フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用。

20

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、大腸癌の薬物療法による副作用を抑制することができ、患者に対する治療効果が増大し、患者の Q O L も高められる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】図 1 は、実施例 1 にて行った m F O L F O X 6 療法を説明するスキームである。

【図 2】図 2 は、フコイダン投与群と非投与群において投与クールを比較したグラフである。

【図 3】図 3 は、フコイダン投与群 (実線) と非投与群 (破線) の生存率を比較したグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明は、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む癌の薬物療法の副作用抑制剤を提供する。フコイダンは天然界に見出される含硫多糖で、もずく、メカブなどの海藻類に多く含まれている。本発明の剤中の有効成分たるフコイダンは精製品であってもよく、粗精製品、例えばもずくなどの海藻からの抽出物であってもよい。

【0010】

本発明の剤中の有効成分たるフコイダン含有素材は、フコイダンを含有しヒトに対して無毒のものであればいずれの素材であってもよい。本発明に好ましいフコイダン含有素材としては、海藻類、とくに褐藻類が挙げられる。フコイダン含有褐藻類としては、もずく (沖縄もずく、糸もずく、太もずく、石もずくなど)、メカブ (ワカメの胞子葉)、ワカメ、アラメ、ガゴメ、マコンブ、クロメ、カジメ、ミツイシコンブ、ヨレモク、ヒジキ、ホンダワラ、ヤツマタモク、アカモク、ヒバマタ、ウミトラノオなどが例示されるが、これらに限定されない。なお、本明細書において「もずく」という場合にはあらゆる種類のもずくを包含するが、特に沖縄もずくおよび糸もずくの両方を包含するものとする。

40

【0011】

本発明の剤を適用することができる大腸癌の薬物療法は 5 - フルオロウラシル (5 - F U) を用いるものであれば、いかなる薬物療法であってもよい。薬物療法は 5 - F U 単独による薬物療法であってもよく、5 - F U と他の薬剤と組み合わせた薬物療法であっても

50

よい。現在多く行われている大腸癌の薬物療法のうち、5-FUと他の薬剤の組合せの例としては、FOLFFOXおよびFOLFIRI、ならびにそれらの変法が挙げられ、いずれも本発明の剤の適用対象である。FOLFFOXは、5-FU、フォリン酸、オキサリプラチンを併用する薬物療法である。FOLFFOXにはFOLFFOX4、FOLFFOX6、modified FOLFFOX6(mFOLFFOX6)、FOLFFOX7などが含まれる。FOLFIRIは5-FU、フォリン酸、イリノテカンを併用する薬物療法である。FOLFFOXとFOLFIRIは単独で用いられても、組み合わせて用いられてもよい。本発明の剤の適用対象である。本発明の剤を適用することができる大腸癌の薬物療法はFOLFFOXやFOLFIRIなどの薬物療法にアバスタチンなどの他の薬物療法を併用するものであってもよい。本明細書においては、カペシタピンなどの5-FUのプロドラッグを用いる大腸癌の薬物療法も5-FUを用いる薬物療法に包含されるものとする。

10

【0012】

本発明において大腸癌はいずれの種類であってもよく、盲腸癌、横行結腸癌、上行結腸癌、下行結腸癌、S状結腸癌、直腸癌などを包含する。また、本発明において、大腸癌は進行性、再発性などその性質を問わない。

【0013】

本発明の剤は大腸癌の薬物療法と併用される。本発明の剤を大腸癌の薬物療法の開始時から終了時まで、継続的に投与してもよく、断続的に投与してもよい。本発明の剤を大腸癌の薬物療法の開始前、例えば数日前、2週間前、3週間前、1ヶ月前から投与してもよい。また、本発明の剤を大腸癌の薬物療法の終了後に投与し、残存する副作用を軽減してもよい。本発明の剤を毎日投与してもよく、1ないし数日間隔で投与してもよい。本発明の剤を1日に1回～数回、例えば1～3回投与してもよい。通常は、成人の場合、1日あたり数10mg～数gのフコイダン（フコイダン含有素材の場合にはフコイダン乾燥重量に換算）を投与することができる。例えば、成人の場合、1日あたり約10mg～約10gのフコイダン（乾燥重量）を投与することができ、例えば、約10mg～約0.5g、約0.5g～約5g、約1g～約5g、約1g～約3g、約3g～約5g、約5g～約7g、約7g～約10gのフコイダン（乾燥重量）を投与することができる。本発明の剤の投与時期、投与間隔、投与経路、投与量、剤形などの諸条件は上記のものに限定されず、医師が患者の状態および副作用の程度を見ながら決定または変更することができる。

20

【0014】

本発明の剤の投与経路は経口投与が一般的である。経口投与の場合には、本発明の剤は粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤などの固形剤形であってもよく、溶液、懸濁液、抽出液などの液体剤形であってもよい。また、本発明の剤を飲食物に混ぜて投与してもよい。本発明の剤はもずく加工食品の形態であってもよい。本発明の剤はフコイダンまたはフコイダン含有素材のほかに賦形剤または担体、あるいは酢、砂糖、醤油、香料などの風味調節剤などを含んでいてもよい。

30

【0015】

本発明の剤により抑制される大腸癌の薬物療法の副作用の種類は特に限定されないが、本発明の剤は、とりわけ、悪心、嘔吐などの消化器系副作用、および全身倦怠感などの疲労感からなる群より選択される1つまたはそれ以上の副作用に対して効果がある。

40

【0016】

本発明は、さらなる態様において、大腸癌の薬物療法の副作用を軽減する方法であって、制癌剤とともにフコイダンまたはフコイダン含有素材を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。好ましくは、薬物療法はFOLFFOXおよび/またはFOLFIRIである。好ましくは、副作用は疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものである。好ましくは、フコイダンはもずく由来のものであるが、フコイダン含有素材はもずくである。

【0017】

本発明は、さらなる態様において、大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の製造のためのフコイダンまたはフコイダン含有素材の使用を提供する。好ましくは、薬物療法はFOLF

50

OXおよび/またはFOLFIRIである。好ましくは、副作用は疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものである。好ましくは、フコイダンはもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材はもずくである。

【0018】

大腸癌の薬物療法における副作用を軽減することは、薬物療法のクール数を増加させ、治療効果を増大させ、患者の生存率やQOLを向上させることにつながる。FOLFOLXあるいはFOLFIRIを用いた大腸癌の制癌剤投与回数(クール数)は10以上であることが目標とされている。本発明により10以上のクール数を達成できたことは、本発明の格別顕著な効果を示すものである。

【0019】

本発明は、さらなる態様において、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤；フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善方法；ならびに5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用を提供する。

【0020】

以下に実施例を示して本発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、実施例は本発明を限定するものではない。

【実施例1】

【0021】

鳥取大学医学部病態制御外科に入院または外来で通院中の進行・再発大腸癌患者で、制癌剤治療(mFOLFOLX6)が予定されている者(成人)、またはmFOLFOLX6+アバスチンの治療が予定されている者(成人)を、無作為にフコイダン投与群(N=10)と非投与群(N=10)の2群に分ける無作為群間比較試験を行った。試験前にこれらの患者に本試験の概要を説明し、文書による同意取得を行った。

【0022】

mFOLFOLX6療法のスキームは以下のとおりであった(図1も参照のこと)。2週を1コースとして下記の投薬方法、投薬量で行った。

1) プレメディケーションとして5-HT₃拮抗薬ならびにステロイドを投与する。

2) L-OHP(オキサリプラチン)85mg/m²を250mLの5%ブドウ糖液に溶解する。

3) 1-LV(レボホリナート)200mg/m²を250mLの5%ブドウ糖液に溶解する。

4) 2)と3)を別々のバッグに入れてYラインを使用し、同時に2時間かけて静注する。

5) 5-FU 400mg/m²を15分以内で急速静注する。

6) 5-FU 2400mg/m²を46時間かけて持続静注する。

7) 治療期間2日目より3日間経口ステロイド剤を投与する。

【0023】

フコイダン投与群には海藻食品フコイダン(もずく抽出物、(株)海産物のきむらや製)が入ったパック(1パックはフコイダンを乾燥重量で1350mg含有、もずく120gに相当)を1回に1パックで1日3回摂取させた。投与期間は、制癌剤治療開始時より6ヶ月間とした。上記海藻食品フコイダンは以下のように調製されたものである。もずくとして沖縄もずく(Cladosiphon okamuranus)を用い、もずくの湿潤重量の1~5倍の水に懸濁させ、酸性に調製した。次に50℃以上に加熱しフコイダンを溶出させた後、遠心分離を行って沈殿物を除いた。上清から低分子成分を分画または透析することで濃縮、脱塩し、フコイダン(もずく抽出物)を得た。低分子画分(分子量約5000未満の画分)は捨てた。得られたフコイダンの重量平均分子量(Mw)は、プルラン分子量を標準とした換算分子量で約30万(ゲル濾過法にて測定：株式会社島津製作所製の高速液体クロマトグラフProminenceおよび昭和電工株式会社製の糖分析

10

20

30

40

50

用カラム K S - 8 0 5 を使用)、硫酸基含有量はフコイダンの乾燥重量に対して 1 3 % であった。また、沖縄もずく湿潤重量 1 0 0 k g からのフコイダンの収量は乾燥重量で 1 . 1 2 5 k g であった。

【 0 0 2 4 】

以下の項目：

- 1 . 食欲の低下、 2 . 悪心、嘔吐、 3 . 下痢、 4 . 口内炎、 5 . 神経症状、 6 . 疲労感、 7 . 血球減少

について、N C I - C T C 基準に照らして評点をつけた。評価は投与期間中、3 ヶ月ごとに行った。上記試験において解析可能であった患者数は、フコイダン投与群では 9 名、フコイダン非投与群では 8 名であった。

【 0 0 2 5 】

N C I - C T C 基準に照らした総得点を、フコイダン投与群とフコイダン非投与群とで比較した結果を表 1 に示す。

【表 1】

項目	フコイダン投与群 (N=9)	フコイダン非投与群 (N=8)
1. 食欲の低下	7	9
2. 悪心、嘔吐	6	10
3. 下痢	1	1
4. 口内炎	7	2
5. 神経症状	6	3
6. 疲労感	5	13
7. 血球減少	13	8

【 0 0 2 6 】

フコイダン投与群において疲労感の軽減が顕著であった。フコイダン投与群において悪心、嘔吐の軽減も確認された。

【 0 0 2 7 】

中等症 (N C I - C T C 基準の 2 点) 以上の症例数を表 2 にまとめた。

【表 2】

項目	フコイダン投与群 (N=9)	フコイダン非投与群 (N=8)	P
1. 食欲の低下	1	2	0. 4 5 3
2. 悪心、嘔吐	0	3	0. 0 4 3
3. 下痢	0	0	—
4. 口内炎	3	0	0. 0 7 2
5. 神経症状	0	0	—
6. 疲労感	0	5	0. 0 0 5
7. 血球減少	4	3	0. 7 7 2

【 0 0 2 8 】

フコイダン投与は中等症以上の疲労感、および食欲の低下、悪心、嘔吐の軽減にも効果的であることが確認された。

【 0 0 2 9 】

上記試験条件で治療を継続し、制癌剤投与回数 (投与クール) をフコイダン投与群と非投与群で比較した (図 2) 。フコイダン非投与群では平均クール数が 7 . 9 (S E 2 . 7) であったのに対し、フコイダン投与群では平均クール数が 1 3 . 8 (S E 0 . 3) であり、フコイダン投与により大幅なクール数の増加が可能となった。

【0030】

さらに、上記試験条件における生存率についても調べた(図3)。Kaplan-Meier法にて生存率の検定をlog-rank testで行った。フコイダン投与群では、フコイダン非投与群に比べて生存率の向上が確認された。

【0031】

以上の結果より、フコイダンは大腸癌症例におけるFOLFOXやFOLFIRIなどの5-FUを含む薬物療法に伴う、悪心、嘔吐などの消化器系副作用や疲労感などの副作用の軽減に有効であり、その結果、治療クール数を増やすことができ、予後も良好であることがわかった。

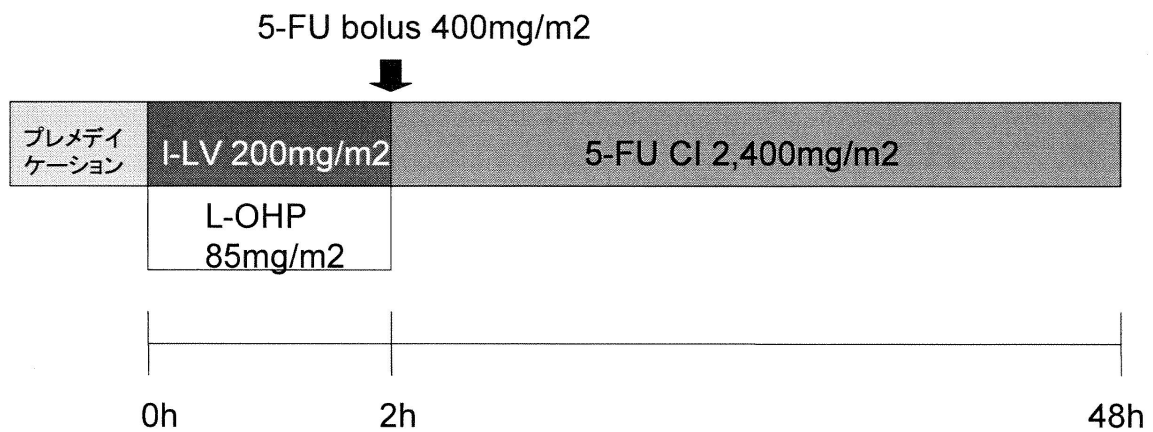
【産業上の利用可能性】

10

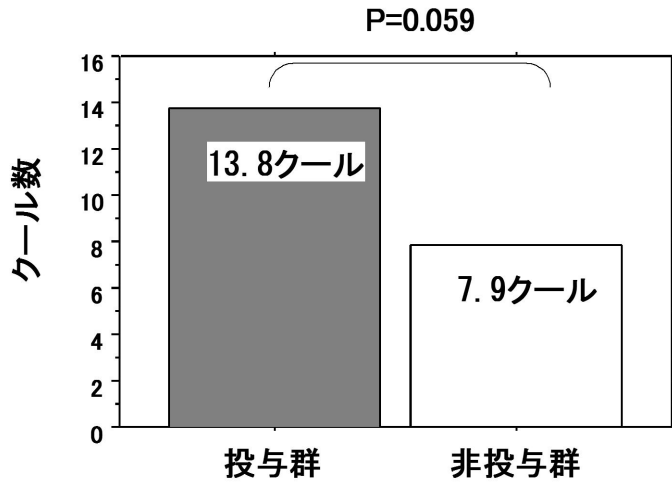
【0032】

本発明は、製薬業、食品製造業などにおいて利用可能である。

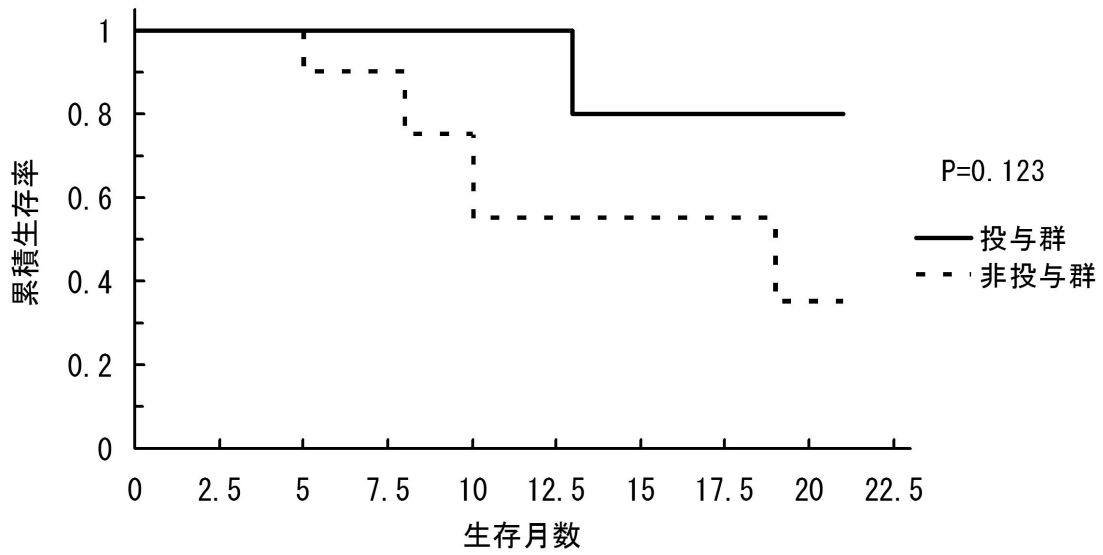
【図1】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 山本 学
鳥取県米子市西町36-1 国立大学法人鳥取大学内
(72)発明者 木村 隆行
鳥取県境港市渡町3307番地 株式会社海産物のきむらや内
(72)発明者 三木 康成
鳥取県境港市渡町3307番地 株式会社海産物のきむらや内

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開2004-075595(JP,A)
特開2001-031575(JP,A)
特開2004-083558(JP,A)
癌と化学療法, 2006年, 第33巻、第7号, 第911-914頁
癌と化学療法, 2006年, 第33巻、第7号, 第904-906頁
石渡 一夫 他, 沖縄モズク由来アセチルフコイダンの癌抑制効果, 静脈経腸栄養, 2007年
, 22(4), 489-495

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 , A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0