

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4177890号
(P4177890)

(45) 発行日 平成20年11月5日 (2008. 11. 5)

(24) 登録日 平成20年8月29日 (2008. 8. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)
 A 6 1 K 9/08 (2006. 01)
 A 6 1 K 9/107 (2006. 01)
 A 6 1 K 9/48 (2006. 01)
 A 6 1 K 47/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/107
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 47/16

請求項の数 15 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-517171
 (86) (22) 出願日 平成6年12月19日 (1994. 12. 19)
 (65) 公表番号 特表平9-507056
 (43) 公表日 平成9年7月15日 (1997. 7. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1994/004210
 (87) 国際公開番号 W01995/017187
 (87) 国際公開日 平成7年6月29日 (1995. 6. 29)
 審査請求日 平成13年9月26日 (2001. 9. 26)
 (31) 優先権主張番号 08/172, 620
 (32) 優先日 平成5年12月22日 (1993. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

バイオニューメリック ファーマシューテ
 イカルズ インク
 アメリカ合衆国, 7 8 2 2 9 テキサス州
 サンアントニオ, データーポイント ド
 ライブ 8 1 2 2, スィート 1 2 5 0

(74) 代理人

弁理士 鎌田 充生

(74) 代理人

弁理士 大菅 義之

(72) 発明者

ハリダス, コチャット
 アメリカ合衆国, 7 8 2 4 0 テキサス州
 サンアントニオ, ノース ノール 5 7
 0 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシンのラクトン安定処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

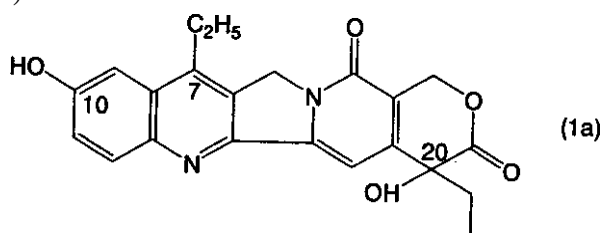
(1) 10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン及び (2) ジメチルイソソルバイド
 又はジメチルアセトアミドで構成され、酸性溶液又は酸性懸濁液状の薬学的に許容できる
 抗腫瘍処方物。

【請求項 2】

非水性の酸性溶液又は酸性懸濁液状である特許請求の範囲第 1 項記載の抗腫瘍処方物。

【請求項 3】

50 モル% 超過の 10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシンが、ラクトン形状 (1 a
)



である特許請求の範囲第 1 又は 2 項記載の抗腫瘍処方物。

【請求項 4】

pH が 2 - 5 である特許請求の範囲第 1 項 ~ 第 3 項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項 5】

pHが3-4である特許請求の範囲第4項記載の抗腫瘍処方物。

【請求項6】

前記処方物が更に、タウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩、ポリエチレングリコール及び水を含む特許請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項7】

10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン1重量部当たり、1-10重量部のジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド、0.005-0.5重量部の薬学的に許容できる酸、1-10重量部のタウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩、1-10重量部のポリエチレングリコール及び0.1-2.0重量部の水を含む特許請求の範囲第6項記載の抗腫瘍処方物。

10

【請求項8】

処方物が更にベンジルアルコール又はグリセリンを含む特許請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項9】

処方物が更にエタノール又はベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及び界面活性剤を含む特許請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項10】

0.1mg-2.0mgの10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン（HECPT）と、HECPT1重量部に対して、1-10重量部のジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド、0.1-0.5重量部の薬学的に許容できる有機カルボキシル酸、5-9重量部のポリエチレングリコール、0.1-2.0重量部のエチル又はベンジルアルコール、及び1-10重量部の非イオン界面活性剤とを含む特許請求の範囲第9項の抗腫瘍処方物。

20

【請求項11】

処方物がクエン酸を含む特許請求の範囲第1項～第10項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項12】

注射又は静脈注入に適した性状である特許請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項13】

特許請求の範囲第1項～第11項のいずれか一項に記載の抗腫瘍処方物を含むカプセル。

30

【請求項14】

癌を治療するための特許請求の範囲第1項～第12項のいずれかに記載の抗腫瘍処方物。

【請求項15】

癌を治療するための特許請求の範囲第13項記載のカプセル。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

1. 発明の分野

10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン（“HECPT”）はCPT-11に似たカンプトテシンの活性代謝産物であり、抗癌剤としての試用を受けている。HECPTは水に溶解しにくい。水への溶解性が乏しいために、HECPTは癌細胞の成長を抑制する目的で、非経口又は経口経路で直接投与されていない。本発明はこれらの限定を克服し、新規な薬学的に許容できるHECPT処方物及びそれら双方からなる抗腫瘍組成物並びに人の抗癌治療への使用を請求するものである。

40

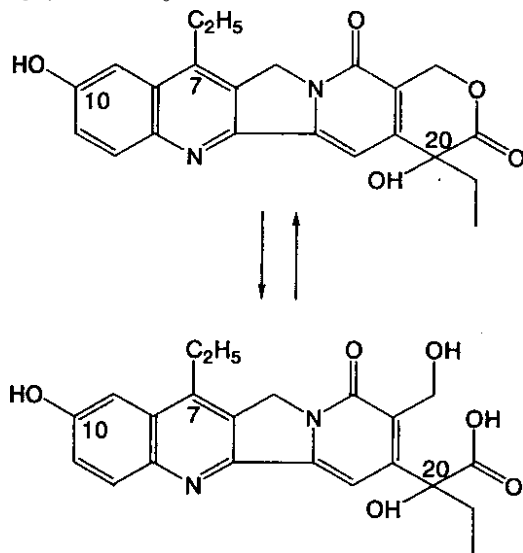
2. 関連技術の説明

CPT-11（カンプトテシンの水溶性の誘導物）の活性代謝産物である10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン（HECPT）への代謝転換は患者により異なり、患者によって耐えられることのできるHECPTの血漿中の最高濃度の達成に関連したCPT-11の利用を制限している。HECPTの水溶性の乏しさは癌治療としてHECPTの実用的でない直接投与を行わしめてきた。CPT-11のHECPTへの転換はCPT-

50

11からHECPTへの代謝生産を主に司っていると一般に信じられているカルボキシルエステラーゼ酵素と係わり合っている。人の肺癌細胞系は正常な細胞よりCPT-11からHECPTへの転換が少ないと観察されてきた。この癌細胞の代謝転換の減少はCPT-11に対する抵抗の状態を表し、人の癌細胞の成長を防止するために、HECPTの血漿中の適した濃度を確実にしかも安全に達成することにおいてCPT-11の有用性を制限している。HECPTには生体内で平衡状態の2つの形状、即ちラクトン環形状(1a)及び開環カルボキシレート形状(1b)が存在する。これらの異性形状は相互交換可能であり、可逆可能なpH-依存加水分解により、酸条件で生成されるラクトン環形状は、アルカリ条件で生成される開環カルボキシレート形状に転換される。その平衡は以下に示されている。

10



20

HECPTはDNAのレプリカ (replication) に含まれている酵素のトポイソメラーゼIを抑制することによってその有効成分を引き出していると考えられている。このことは動いているレプリカの分岐の先頭に導入されている捻れた重圧を楽にする。ラクトン環形状のみがトポイソメラーゼを抑制する。(M. L. Rothenbergら、Journal of Chemical Oncology、11、2194-2204 (November 1993参照))。

30

1つの問題は、HECPTが水への溶解性が乏しいため、臨床での直接使用は不適當であると考えられていることであった。

発明の概要

本発明はラクトン形状HECPTの安定化された処方物 (以降簡潔に“ラクトン安定HECPT”と呼ぶ) を提供することにより前記問題を解決した。

本発明の処方物は (1) HECPT、(2) ジメチルイソソルバイド (DMI) 又はジメチルアセトアミド (DMA) 及び (3) 薬学的に許容できる酸からなる溶液又は懸濁液である。

いくつかの計画及び種々の投与量により人の抗腫瘍に優れた効果を生むに十分な水準のラクトン安定HECPTが提供される。HECPTのその効果的な水準は投与で起こる特別の副作用の厳しさ及びその発生率に於いて、十分に安全であり、癌の治療を受ける患者のための標準医薬慣行にかなっている。HECPTの直接投与はCPT-11の投与に優れ、多くの重要な臨床の利点を与える。例えば、

40

1. HECPTの直接投与により、臨床医は患者の耐性に合わせて活性細胞毒種 (ラクトン安定HECPT) の投与を行える。

2. HECPTの直接投与は、CPT-11からHECPTへの代謝に於いて鍵となる酵素の多形性に起因しているかもしれない患者間の差異を克服する。

3. 臨床医は薬の投与量及び最大の有益な臨床抗癌効果を導くようなHECPT (活性種) の耐性最大投与量を達成する計画をより適切に最適化することができる。

50

人の癌治療のためのH E C P Tの臨床有用性に関し、本発明は次に掲げる内容を提供する。

1. 癌患者への投与用のラクトン安定H E C P T
2. ラクトン安定H E C P Tの溶液
3. ラクトン安定H E C P Tからなる抗腫瘍組成物
4. 非経口用のラクトン安定H E C P T
5. 癌治療の標準臨床慣行で観察される受け入れ可能な臨床毒性範囲内で、最大耐性投与量を達成するための薬理学計画に従って投与するためのラクトン安定H E C P T
6. 経口投与用のラクトン安定H E C P T
7. 体の種々の空洞に少しずつ注ぐ直接投与による癌局所的併発症の治療用のラクトン安定H E C P T

10

好適実施例の説明

ジメチルイソソルバイド (D M I) は筋肉緩和剤 (米国特許第 3, 6 9 9, 2 3 0 号)、テトラサイクリン (米国特許第 3, 2 1 9, 5 2 9 号)、アスピリン (商標名) (米国特許第 4, 2 2 8, 1 6 2 号) 及びステロイド (米国特許第 4, 0 8 2, 8 8 1 号) の溶媒として用いられてきた。ジメチルアセトアミド (D M A) は p H 7. 0 - 8. 3 で 5 - アザサイトシンアラビノサイド (a r a - c) 及び 5 - アザサイチジンの溶媒として提案されている (米国特許第 4, 6 8 4, 6 3 0 号 (R e p t a) 参照)。D M I 及び D M A は毒性面で優れており、エタノール、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレート、水、ジエチルエーテル、コーン油、アセトン及び綿実油と混合可能である。

20

本発明の処方物は溶液又は懸濁液である。懸濁液は肉眼で見られるように通常溶液である。これらは薬学的投与が簡便であるために及び以下に述べる投与に適合した取り扱いを行うために液体である。

濃縮した溶液又は懸濁液は経口投与用、ことにカプセル充填液用として有用である。非経口、例えば注射液又は静脈注入液用としては溶液が好ましい処方物である。

本発明の処方物に含まれる H E C P T の量は特に制限されるものでなく、薬学的目的に合えばいかなる量でも良く、好ましい投与量に従って選ばれることができる。好ましいカプセル充填用溶液は、溶液 m l 当たり約 0. 1 m g - 約 3. 0 m g の H E C P T 有効成分を含む。

本発明の処方物は H E C P T を 5 0 モル % 以上、好ましくは 1 0 0 モル % ラクトン形状にするために酸性である。それ故、これらの p H は 7 以下であり、通常 2 - 5、好ましくは 3 - 4 である。

30

薬学的に許容できるいかなる酸、例えば塩酸のような鉱酸、酒石酸、クエン酸、琥珀酸、リンゴ酸又はマレイン酸のような有機カルボキシル酸をも用いることができる。有機カルボキシル酸が好ましく、特にクエン酸が好ましい。酸の使用量は H E C P T 1 重量部当たり約 0. 0 0 5 - 約 0. 5 重量部で、好ましくは約 0. 0 1 - 0. 3 重量部である。好ましいクエン酸の使用量は H E C P T 1 重量部当たり約 0. 0 1 - 約 0. 5 重量部で、好ましくは約 0. 0 5 - 約 0. 1 重量部、又はタウロコール酸の場合、あるいはこれらの薬学的に許容できる塩が処方物に含まれる場合には、H E C P T 1 重量部当たり約 0. 1 - 約 0. 5 重量部である。

40

本発明の処方物において、H E C P T は溶解しており、かつ活性ラクトン形状である。p H により不安定な E リングの閉環ラクトン (活性) から開環したカルボキシレート形状 (不活性) への非酵素転換は酸性 (p H 2 - 5) 条件下で H E C P T を処方することにより減少する。好ましくは、胃で希釈されたときにも酸性の p H 値が維持されるように酸が含まれる。このことが胃中で H E C P T のミセル溶液の形成となり、消化管部分ですぐに吸収されると信じられている。しかしながら、出願人は本発明の H E C P T 処方物の優れた経口のバイオアベイラビリティ (生物学的利用能) の理論的説明により固定されることを望まない。本発明で効果的な固形水溶性有機カルボキシル酸の好ましい例はクエン酸、グルコン酸、マレイン酸、酒石酸又はアスコルビン酸を含む。これ以外の酸も用いられることができるが、クエン酸が最も好ましい。

50

本発明のもう1つの具体例として、H E C P Tの処方物は溶液1 m l 当たり約0. 1 m gー約3. 0 m gの活性1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン有効成分を含む。この濃度はH E C P Tの経口及び非経口投与用に効果的である。

経口投与がカプセル形態で行われなければならないとき、軟質又は硬質ゼラチンカプセル内にカプセル化するためには濃度の高い溶液が優れている。濃度の高い溶液は患者が飲みやすい、より小さいサイズのカプセル調製を可能にし、更に飲むカプセルの数を減少させることができる。これらの要素はガン患者の衰えた条件の観点から重要なことである。

タウロコール酸、胆汁酸は患者の薬の腸吸収を高めるかもしれない。本発明において、タウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩が投与組成物溶液にH E C P Tと共に含まれると薬の吸収が改善され、投与組成物の摂取が良くなる効果がある。これは胃の内容物での希釈時にH E C P Tのミセル溶液形成に起因すると信じられている。

タウロコール酸を含み、胆汁酸で媒介された貧水溶性薬のミセル溶解現象が、以前グルテチミド、ヘキサストロール、グリセオフルピン（B a t e s 他）レセルピン（M a l l o n e 他）及び脂肪酸及びコレステロール（W e s t e r g a a r d 他）に関して報告されている。本発明のタウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩の使用は、1ー1 0 0容積の水での希釈時、安定した溶液又は懸濁液を提供する独特の性質を持つH E C P Tの薬学的溶液を含んでいる。この溶液又は懸濁液は患者の投与吸収に十分な時間である少なくとも2時間の間安定であり沈澱がない。

H E C P Tからなる抗腫瘍組成物

本発明の好ましい具体例として、本発明の抗腫瘍組成物は（1）1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン、（2）ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド及び（3）1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン1重量部当たり、薬学的に許容できる有機カルボキシル酸約0. 0 1ー約0. 9重量部からなる溶液又は懸濁液であることを特徴とする。この処方物は0. 1ー5 0 m g / m l、通常0. 1ー5 m g / m l、特に0. 1ー3 m g / m lのH E C P T有効成分を含む。1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン1重量部当たり、薬学的に許容できる有機カルボキシル酸0. 0 1ー0. 2重量部の使用が好ましい。

本発明のさらに好ましい具体例として、1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン1重量部当たり、薬学的に許容できる有機カルボキシル酸約0. 0 5ー約0. 1重量部を含み、その酸はクエン酸であることを特徴とする。

他の具体例として、本発明の抗腫瘍組成物はタウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩、ポリエチレングリコール及び水を更に含むことを特徴とする。

更に、本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物は1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン1重量部当たり、ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド1ー1 0重量部、薬学的に許容できる酸0. 0 0 5ー0. 5重量部、タウロコール酸又はその薬学的に許容できる塩1ー1 0重量部、ポリエチレングリコール1ー1 0重量部及び水0. 1ー2. 0重量部を含む。さらなる具体例は、前記酸は有機カルボキシル酸であり、好ましくはクエン酸である。

本発明の好ましい具体例として、抗腫瘍組成物が更にエタノール及び／又はベンジルアルコール（防腐剤として）を含むことを特徴とする。本発明の更に好ましい具体例として、抗腫瘍組成物が更に共溶媒としてグリセリンを含むことを特徴とする。

本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物が更にタウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩、ポリエチレングリコール、水、エタノール、グリセリン及び酸p Hを維持するための酢酸ナトリウムのような緩衝剤を含むことを特徴とする。

更に、本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物が1 0ーヒドロキシー7ーエチルカンプトテシン1重量部当たり、ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド1ー1 0重量部、薬学的に許容できる酸0. 0 0 5ー0. 5重量部、タウロコール酸又は薬学的に許容できるその塩1ー1 0重量部、ポリエチレングリコール1ー1 0重量部、グリセリン0. 1ー2重量部、エタノール0. 1ー2重量部、緩衝剤0. 0 0 5ー0. 5重量部及び水0. 1ー2. 0重量部を含むことを特徴とする。

本発明の他の具体例として、ポリエチレングリコールは約300の分子量を持つ。他の具体例として、抗腫瘍組成物が更に非イオン界面活性剤を含むことを特徴とする。多くの種々界面活性剤の内、好ましくはポロキサマー (poloxamer) であり、好ましいポロキサマーはポロキサマー407である。

更に、本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物が更にエチル又はベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及び界面活性剤を含むことを特徴とする。好ましくは、薬学的に許容できる酸がクエン酸であり、ポリエチレングリコールの分子量が約300であり、アルコールがエタノールで界面活性剤がポリソルベート80である。

本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物は(1)10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン約0.1mg-約2.0mg、(2)ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド1-10部及び(3)薬学的に許容できる有機カルボキシル酸で最終pH3-4に調節するために約0.1-0.5部からなる溶液又は懸濁液であることを特徴とする。この抗腫瘍組成物は更にポリエチレングリコール約5-9重量部、薬学的に許容できるアルコール約0.1-2.0部及び非イオン界面活性剤約1-10部を含むことを特徴とする。特に断らなければHECPTの量はmgであり、“部”はHECPT1重量部当たりを意味する。更に好ましくは、この抗腫瘍剤組成物は酸がクエン酸であり、ポリエチレングリコールの分子量が約300であり、アルコールがエタノールで、界面活性剤がポリソルベート80である。

他の具体例として、抗腫瘍組成物は(1)10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン約0.1mg-約2.0mg、(2)ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド1-10部及び(3)薬学的に許容できる有機カルボキシル酸0.1-0.5部からなる溶液又は懸濁液であることを特徴とする。この溶液は更に薬学的に許容できるアルコール約0.1-2.0部及び非イオン界面活性剤約1-約10部を含むことを特徴とする。好ましくは、この抗腫瘍剤組成物は酸がクエン酸であり、アルコールがエタノールであり、非イオン界面活性剤がポリオキシエチレン化ひまし油である。

本発明の他の具体例として、抗腫瘍組成物は(1)10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン約0.1mg-約2.0mg、(2)ジメチルイソソルバイド又はジメチルアセトアミド1-10部及び(3)クエン酸約0.1-0.9部からなる溶液又は懸濁液であり、この溶液又は懸濁液は更にポリオキシエチレン化ひまし油約1-10部及び無水エチルアルコール約0.1-2重量部を含むことを特徴とする。

更に好ましい具体例として、HECPTは無水エチルアルコール約0.1-2重量部、ベンジルアルコール0.1-2.0重量部、クエン酸0.1-0.9重量部、ポリエチレングリコール(分子量200-300)4-10重量部、ポリソルベート80(Tween(商標名)80)1-10部及びジメチルイソソルバイド1-10部からなりpHが3-4の酸性媒体である酸性溶液1-2ml当たり、HECPT1部の無菌非水溶液を作り臨床治療用として好ましい方法で、HECPTが溶解される。

ジメチルイソソルバイドを用いたこのHECPT処方物の好ましい具体例が以下の表に要約されている。

成分	重量部
10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン	1
エタノール	0.1-2.0
ベンジルアルコール	0.1-2.0
クエン酸	0.1-0.5
PEG 300	5-9
ジメチルイソソルバイド	1-10
ポリソルベート80(Tween(商標名)-80)	1-10

更に好ましい非経口処方物は、クレマホル(商標名)EL(ポリオキシエチレン化ひまし油)1-10部、無水エチルアルコール0.1-2部、ジメチルイソソルバイド1-10部及び最終pH3-4に調節するためにクエン酸0.1-0.9部からなる非水溶液溶媒

2 ml 当たり、1 部の H E C P T を含む非口径投与前 H E C P T 治療用希薄溶液からなることを特徴とする。

ジメチルイソソルバイドを用いたこの H E C P T 処方物の好ましい具体例は次の表の通りである。

成分	重量部
10-ヒドロキシ-7-エチルカプトテン	1
クレマホル（商標名）E L	1-10
エチルアルコール	0.1-2.0
クエン酸	0.01.0.5
ジメチルイソソルバイド	1.10

10

本発明の他の具体例として、ラクトン安定 H E C P T（本発明の処方物）が癌患者の投与に用いられる。本発明において、未治療の患者とは化学療法用の薬で癌を一度も治療されなかった人を指す。

好ましい投与量及び H E C P T 組成物の非経口投与計画

21-28 日毎に約 120 分をかけて約 2.0 mg/m²-約 33.0 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を静脈注入する癌患者への H E C P T 投与。

21-28 日毎に、連続 3 日間約 120 分をかけて約 1.0 mg/m²-約 16.0 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を静脈注入する癌患者への H E C P T 投与。

毎 3 週間の後 2 週間休む繰り返して、連続 3 週間、週に一度ほぼ 120 分をかけて約 1.0 mg/m²-約 200 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を静脈注入する癌患者への H E C P T 投与。

20

毎 3 週間の後 2 週間休む繰り返して連続 3 週間、週に一度ほぼ 120 分をかけて約 2.0 mg/m²-約 24.0 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を静脈注入する未治療癌患者への H E C P T 投与。

21-28 日毎に、ほぼ 24-120 時間をかけて約 0.1 mg/m²/d-約 6.0 mg/m²/d のラクトン安定 H E C P T を連続的に静脈注入する癌患者への H E C P T 投与。

好ましい投与量及び H E C P T 組成物の経口投与計画

決められた時間後繰り返して、予定時間をかけて一度の投与量又は小分けにした投与量で与えられる量の H E C P T からなる癌患者への H E C P T 経口投与。

30

21-28 日毎に、24 時間内に一度の又は小分けにした投与量で約 2.5 mg/m²-約 100 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を投与する癌患者への H E C P T 経口投与。

21-28 日毎に、連続 3 日間一度の又は小分けにした投与量で毎日約 1.0 mg/m²-50 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を投与する癌患者への H E C P T 経口投与。

毎 3 週間の後 2 週間休む繰り返して連続 3 週間、週に一度 24 時間以内に一度の又は小分けにした投与量で約 1.0 mg/m²-約 60 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を投与する癌患者への H E C P T 経口投与。

毎 3 週間の後 2 週間休む繰り返して連続 3 週間、週に一度 24 時間以内に一度の又は小分けにした投与量で約 20 mg/m²-約 75 mg/m²のラクトン安定 H E C P T を投与する未治療癌患者への H E C P T 経口投与。

40

21-28 日毎に、連続 2-5 日間それぞれ 24 時間以内に一度の又は小分けにした投与量で毎日約 0.5 mg/m²/d-約 18.0 mg/m²/d のラクトン安定 H E C P T を投与する癌患者への H E C P T 経口投与。

本発明の他の具体例として、経口処方物は硬質又は軟質のカプセルでカプセル化される。本発明の特定の具体例として、軟質ゼラチンカプセル（ゼラチン/グリセリン/ソルビトール/精製物/精製水）中の H E C P T 経口処方物はクエン酸 0.1-0.9 重量部、精製水 1 重量部、グリセリン 1-10 重量部、ポリエチレングリコール（分子量 200-300）5-9 重量部、無水エチルアルコール全溶液重量に対して 10-20 重量%、酢酸

50

ナトリウム 0.05-0.5 重量部、界面活性剤及びジメチルイソソルバイド 1-10 重量部からなる溶液に HECPT 1.0 部を含む。更に好ましい経口処方物は界面活性剤としてプルロニック（商標名）F-127 ポロキサマー 0.005-1.0 部水溶液を含む。

他の好ましい経口処方物は更に追加のタウロコール酸 2-10 重量部を含む。軟質ゼラチンカプセルはこの目的のために使用し得るならば、例えばゼラチン、グリセリン、ソルビトール、精製水及びパラベンス（parabens）の混合物を含む多くの化合物から構成されうる。

下記表において、投与される好ましい経口処方物のカプセル中に含まれる種々の成分は重量部で示されている。" **" でマークされている 4 つの成分はこの好ましい処方物においてさえ任意成分を意味している。これらの含有成分は様々の異なる要因、即ち癌の種類患者が以前治療されたかどうか等に依存する。

成分	重量部
10-ヒドロキシ-7-エチルノボトシ	1
クエン酸	0.1-0.5
精製水	0.5-1.5
グリセリン**	0.4-2
PEG 300	5-9
イタール**（全溶液重量に対する重量%）	10-20
ジメチルイソソルバイド	1-10
ポリキサマー界面活性剤（プルロニック（商標名）F-127）**	0.05-1.0
酢酸ナトリウム	0.05-0.5
タウロコール酸**	2-10

臨床医は癌患者に HECPT を投与するにあたり、それが持っている潜在抗腫瘍効果を最大にし、その副作用である毒性を最小にするように計画する。薬で高血漿濃度を作り出すような極端に多量の投与を除いて、CPT-11 及び HECPT 抗腫瘍活性は投与量（投与量依存）の増加よりもむしろ使用期間（時間依存）の延長によって増加されうる。使用期間延長で相乗効果づけられる、より大きな抗腫瘍効果は CPT-11 及び HECPT の抗腫瘍活性の優れた S-相モードに最も良く関連している。HECPT は S-相-活性医薬品である。それ故、人体における卓越した抗腫瘍効果は長期の静脈注入又は患部に接した位置に繰り返しの投与計画で、良い結果が得られるのである。上述の投与計画は、その許容毒性水準で、より多くの環状腫瘍組織を薬に曝すことができ、S-相で腫瘍細胞を薬に曝す頻度を増す。

本発明の処方物及び組成物は肺、乳房、結腸、前立腺、黒色腫、膵臓、胃（胃潰瘍）、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣及び泌尿管等の癌を含むあらゆる腫瘍の治療に使用される。治療される腫瘍の部位及びタイプは、多くの場合好ましい投与経路及び適用される治療養生法に影響する。結果的に、本発明の処方物は極く通常の静脈内注射又は静脈注入により投与され得るけれども、腫瘍部位に直接投与することもできるし又は腫瘍部位に薬を直接ねらい打ちするように工夫された他の方法により投与することもできる。例えば、悪性胸膜滲出の患者において胸膜腔内経路が好ましく、思わしくない静脈発病患者においては、皮下経路の投与が望まれ、脳又は神経系統を含む第一次又は転移している癌患者においては、腔内又は皮下経路投与が最も効果的であり、悪性腹水第二次の癌患者においては、腹膜内投与が選択されることができ、そして嚢の癌患者においては、直接小脳内点滴が最も効果的である。同様に、皮膚腫瘍においては、処方物は局部的に用いられることができる。経口処方物は、また、適当なところで使用するために提供される。

本発明の処方物は癌患者に対し、断種されるに望ましい場所、経口、胸膜腔内、鞘内又はくも膜下腔内、皮下、槽内、小嚢内、腹腔内、局所又は非経口的の投与に調製可能である。

本発明の処方物は副合治療法で他の薬と併用して用いられることができ、この併用投与に

において、追加の単数の薬又は複数の薬はラクトン安定H E C P T組成物と、例えばC P T-11、トポテカン、カンプトテシン又は10, 11-メチレンジオキシカンプトテシンと一緒に薬学的に許容できる担体を用いて投与され、この併用投与は最適の投与量及び計画に基づいて行われる。例えば、好ましい実施例において、C P T-11はラクトン安定H E C P Tと共に併用投与されうる。また、ラクトン安定H E C P TはC P T-11、トポテカン、カンプトシン及び10, 11-メチレンジオキシカンプトテシンとの組み合わせで併用投与可能で、この併用投与は最適の投与量及び計画に基づいて行われる。例えば、C P T-11及びトポテカンはラクトン安定H E C P Tと併用投与されることができ
る。

他の実施例として、人の癌治療における副合治療又は組合わせ治療においてラクトン安定H E C P Tは、限定されないが、カームスチン (carmustine)、アザチオプリン、シスプラチナム (cisplatinum)、カーボプラチン (carboplatin)、イプロプラチン (iproplatin)、シクロフォスファミド (cyclophosphamide)、イフォスファミド (ifosfamide)、エトポシド (etoposide)、ara-C、ドキシソルビシン (doxorubicin)、ダウノルビシン (daunorubicin)、窒素マスタード、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン (bleomycin)、ミトマイシン-C (mitomycin-C)、フルオキシメステロン (fluoxymerone)、メクロタミン (mechlorethamine)、テニポシド (teniposide)、ヘキサメチルメラミン、ロイコボリン (leucovorin)、メルフェラン (melfelan)、メトトレキサート (methotrexate)、メルカプトプリン、ミトキサントロン (mitoxantrone)、BCNU、CCNU、プロカーバジン (procabazine)、ビンクリスチン (vincristine)、ビンブラスチン (vinblastine)、ビンデシン (vindesine)、チオTEPA、アムサクリン (amsacrine)、G-CSF、GM-CSF、エリトロポイエチン (erythropoietin)、 γ -メチレン-10-デアザアミノプテリン (γ -methylen-10-deazaaminopterin)、又は γ -メチレン-10-エチル-10-デアザアミノプテリン、タキソール (taxol)、及び5-アザシチジン (azacytidine) 等の群から選ばれる少なくとも1以上の併用の薬と共に用いられる。本発明の目的のためには、副合併用投与及び組合わせは取り替え可能なように使用される。本発明のラクトン安定H E C P T処方物は非経口的投与のため非経口用のベヒクルの適量で約0.1mg/ml又はそれより低いH E C P T活性の濃度に希釈されることが好ましい。本発明の他の実施例として、本発明のH E C P T溶液又は懸濁液処方物は全て無菌非経口ベヒクルで希釈され癌患者に無菌投与されうる。本発明の目的達成のために、無菌ベヒクルは5-10%のデキストロース水溶液であり、5-10%のデキストロースを含むか又は含まない0.9%のNaCl水溶液であり、5-10%のデキストロースを含むか又は含まない0.45%のNaCl水溶液であり、そして5-10%のデキストロースを含むか又は含まない3%のNaCl水溶液であり、又は癌患者の非経口栄養補給物として用いられる内部脂質 (intralipid) のような無菌脂質薬剤である。

好ましい実施例において、本発明は以下に示されるような新規ラクトン安定H E C P T (本発明の処方物) の調製及び投与を含む。

本発明の処方物はまず最初にH E C P TをDMA若しくはDMIに添加し、次に酸を加えるか又は酸をDMA若しくはDMIに添加し、次にH E C P TをDMA/DMI-酸混合物に加え、同時に全ての成分を混合することにより調製されうる。種々の賦形剤、希釈剤、防腐剤及び上記の他の任意成分が次に加えられるか又は必須成分の何れかと共に添加可能である。

実施例

本発明の種々の態様から選択された具体例が以下に記載されるが、これらの具体例は、本発明を限定するものではない。

実施例 1

人の水性流動体に注射又は注入のために、処方物は約10－約40%の受け入れられるアルコール、約4－約10重量部のポリエーテルグリコール及び約1－約10部の非イオン界面活性剤からなる酸性溶液中で約0.1－約20mgのHECPTと1－10部のジメチルイソソルバイドとを混合することからなる。適したアルコールは無水エチルアルコール及びベンジルアルコールを含む。適したポリエーテルグリコールはポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300及びプロピレングリコールを含む。適した非イオン界面活性剤はポリソルベート80を含む。好ましい具体例において、供給されるHECPT処方物は有効成分1mgの静脈用注射液の入った容器であり、その注射液は無水エチルアルコール、ベンジルアルコール、クエン酸、ポリエチレングリコール300及びポリソルベート（Tween（商標名）80）からなるpH3－4の酸性媒体溶液に1－2ml当たり1mgの最終濃度の有効成分の無菌非水溶液である。

10

実施例2

第2処方物は、約0.1－2部のアルコール及び約1－10部の非イオン界面活性剤からなる酸性溶液中に約0.1－約2.0mgのHECPTからなる。適したアルコールは無水エチルアルコール及びベンジルアルコールを含む。適した非イオン界面活性剤はヒマシ油、落花生油及びオリーブ油等のようなポリオキシエチル化オイルを含む。好ましい具体例において、0.1mg－2mgのHECPTが、1－10部のジメチルイソソルバイド、1－10部のクレマホル（商標名）EL（ポリオキシエチル化ヒマシ油）、0.1－2重量部の無水エチルアルコール及び最終pH3－4に調節するために、0.1－0.9部のクエン酸に添加、処方される。

20

実施例3

軟質ゼラチンカプセル（ゼラチン／グリセリン／ソルビトール／精製物／精製水からなる）中のHECPT経口処方物はジメチルイソソルバイド1－10部、クエン酸0.1－0.5重量部、精製水1重量部、グリセリン1－10重量部、ポリエチレングリコール（分子量200－300）5－9重量部、無水エチルアルコール全溶液重量に対して0.2－2重量%、酢酸ナトリウム0.05－0.5重量部、プルロニック（商標名）F-127ポロキサマー0.05－10重量部及びタウロコール酸2－10重量部からなる溶液にHECPT1.0部を含む。軟質ゼラチンカプセルはこの目的使用のために、例えばゼラチン、グリセリン、ソルビトール、精製水及びパラベンス（parabens）の混合物を含む多くの化合物から構成されうる。

30

上記記載のように処方物における酸性pH（特に3－4）の維持は生理的なpHで起こるHECPTラク톤のE－リング加水分解カルボキシレートへの緩やかな転換を減少させるために特に重要である。

臨床静脈注入のためにHECPTの安定性及び溶解性を更に引き延ばすために、ラクトン安定HECPT薬剤は注射又は静脈注入の前に5%デキストロース水溶液（D5W）で0.001mg/ml－0.1mg/mlのHECPT最終濃度に希釈可能である。

最初、患者はHECPT処方物の耐えられる最大投与量を決めるために投与量を増大させるプロトコルで治療されうる。HECPTの出発安全投与量を決めるために、大江（Ohe）ら及びローゼンベルグ（Rothenberg）らのデータが助けになる。

ラクトン安定HECPTの種々のスケジュール及び投与量の例は次の通りである。

40

1. 静脈内投与として、21－30日毎に3－5日の連続静脈注入計画を用いるとき、適した投与量は1日当たり0.45mg－5.4mg/m²であり、21－30日毎に30－90分の静脈注入の場合、2.7mg－32.4mg/m²である。

2. 他のスケジュールは21－28日毎に静脈注入として90分かけて連続3日投与で毎日1.2－15.5mg/m²である。

3. 1日当たり2－4回の分割投与で、3－5日の間低投与量を用いる場合、薬剤の適した経口投与量は1日当たり0.5－50mg/m²である。

また、入院患者又は通院患者に与えられ得るラクトン安定HECPTの模範的計画は次の通りである。

1. 21－28日毎に90分の静脈注入の場合、2.7mg－32.4mg/m²である

50

- 。
2. 21-28日毎に静脈注入として90分かけて連続3日投与の場合、毎日1.2-15.5mg/m²である。
3. 毎3週間の後2週間休む繰り返しで連続3週間、週に一度90分をかけて既治療患者に与えられる1.0-20.0mg/m²の静脈注入。
4. 毎3週間の後2週間休む繰り返しで連続3週間、週に一度90分をかけて未治療患者に与えられる2.25-24.3mg/m²の静脈注入。
5. 21-28日毎に連続3-5日1日当たり0.45-5.4mg/m²/dの連続静脈注入。

参考文献

著者：Batesら、論題：胆汁塩溶液の溶解特性：I. グルテチミド、グリセオフルビン及びヘキサストロールの溶解性に関する温度及び胆汁塩濃度効果、掲載雑誌：Journal of Pharmaceutical Sciences, 55:191-199、(1996)。

著者：Batesら、論題：胆汁塩溶液におけるグリセオフルビン及びヘキサストロールの溶解速度、掲載雑誌：Chem. Abstracts, 65:8680b、(1966)。

著者：Batesら、論題：グルテチミド、グリセオフルビン及びヘキサストロールにおける胆汁塩溶液の溶解特性、掲載雑誌：Chem. Abstracts, 64:9517e、(1966)；65:15165a、(1966)。

著者：Maloneら、論題：経口処理されたレセルピンのデソキシコリック酸の増大、掲載雑誌：Journal of Pharmaceutical Sciences, 55:972-974、(1966)。

著者：Ohe、Y. ら、論題：5日連続静脈注入したCPT-11の相I研究及び薬物動力学、掲載雑誌：JNCI, 84(12):972-974、(1992)。

著者：Rothenberg、M. L. ら、論題：処理しにくい固形癌患者におけるCPT-11の相I及び薬物動力学試用：掲載雑誌：Amer. Soc. Clin. Onc. 11:113、(1992)。

著者：Rothenberg、M. L.、Kuhn、J. G.、Burris、H. A.、Nelson、J.、Eckardt、J. R.、Tristan-Morales、M.、Hilsenbeck、S. G.、Weiss、G. R.、Smith、L. S.、Rodriguez、G. I.、Rock、M. K.、Von Hoff、D. D.、論題：週に一度CPT-11の相I及び薬物動力学試用、掲載雑誌：Journal Clinical Oncology, 11:2194-2204、(1993)。

著者：Westergaardら、論題：胆汁酸ミセルが腸粘膜細胞への脂肪酸及びコレステロールの取り込み率を増大する機構、掲載雑誌：Journal of Clinical Investigation, 58:97-108、(1976)。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 491/22 (2006.01) C 0 7 D 491/22

(72)発明者 ハウシャー, フレデリック ハーマン
 アメリカ合衆国, 7 8 2 0 9 テキサス州 サンアントニオ, エールズベリーヒル 1 2 9

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 特開昭63-238098 (JP, A)
 特開平02-115126 (JP, A)
 特開昭62-048629 (JP, A)
 E.Rubin et al., Proceedings of the American Association for Cancer Research, 米国, 1
 994年 3月, Vol.35, p.245
 J.H.Beijnen et al., Journal of Chromatography, Biomedical Applications, Elsevier Scien
 ce Publishers B.V., 1993年 7月23日, Vol.617/No.1, p.111-117

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A61K 31/00 ~ 33/44
 A61K 9/08
 A61K 9/107
 A61K 9/48
 A61K 47/16
 A61K 47/26
 A61P 35/00
 C07D491/22
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)
 MEDLINE(STN)
 BIOSIS(STN)
 EMBASE(STN)