

(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
2022年9月29日(29.09.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/202477 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/197 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/011540

(22) 国際出願日: 2022年3月15日(15.03.2022)

(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 2021-048209 2021年3月23日(23.03.2021) JP

(71) 出願人: 国立大学法人九州大学 (KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: 池田 昌隆 (IKEDA, Masataka); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 井手 友美 (IDE, Tomomi); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7

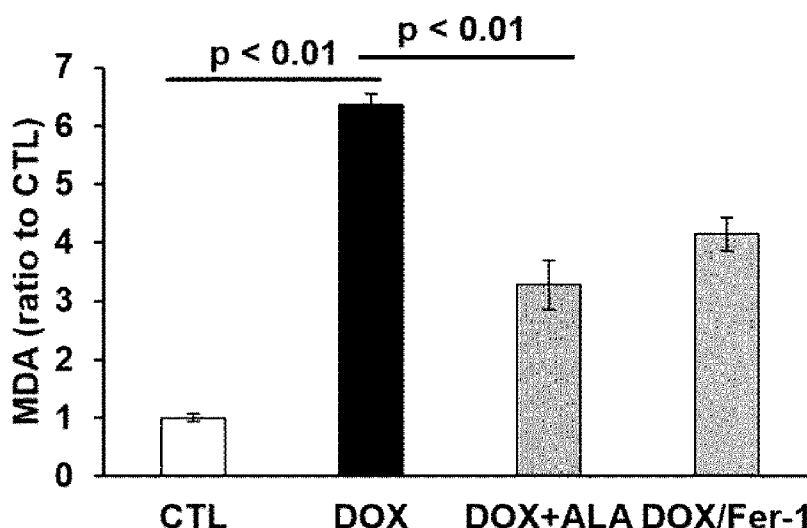
4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 筒井 裕之 (TSUTSUI, Hiroyuki); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 阿部 巧 (ABE, Kou); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 南条 雅裕, 外 (NANJO, Masahiro et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 1-1-7 コスモ新宿御苑ビル 3 階 特許業務法人 東京 A C T i 国際特許事務所 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, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, 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,

(54) Title: PROPHYLACTIC AGENT OR THERAPEUTIC AGENT FOR SIDE EFFECTS OF ANTHRACYCLINE ANTICANCER AGENT

(54) 発明の名称: アントラサイクリン系抗がん剤の副作用の予防剤又は治療剤



(57) Abstract: [Problem] To provide a safe prophylactic agent or therapeutic agent for side effects of an anthracycline anticancer agent, the agent having a broad range of applications. [Solution] In a treatment of a cancer using an anthracycline anticancer agent, 5-aminolevulinic acid is used in combination.

(57) 要約: 【課題】 適用範囲が広く安全な、アントラサイクリン系抗がん剤の副作用の予防剤又は治療剤の提供。【解決手段】 アントラサイクリン系抗がん剤によるがんの治療において、5-アミノレブリン酸類を併用する。

[続葉有]



WO 2022/202477 A1

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))

明 細 書

発明の名称：

アントラサイクリン系抗がん剤の副作用の予防剤又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、アントラサイクリン系抗がん剤の副作用を予防又は治療するための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ドキソルビシンをはじめとするアントラサイクリン系抗がん剤は、白血病、リンパ腫、乳がん、子宮がん、卵巣がん、肺がんを含む多くのがんの治療に用いられている。アントラサイクリン系抗がん剤は用量依存的に副作用が現れやすく、一定の投与量を越えるとアントラサイクリン（ドキソルビシン）心筋症と呼ばれる不可逆性の心筋収縮障害を来し、発症後の生命予後は極めて不良である。そのためアントラサイクリン系抗がん剤の累積投与量は診療ガイドラインにて厳格に制限（ドキソルビシンでは 500 mg/m^2 以下）されている。しかしながら特に、寛解・再発を繰り返す血液腫瘍についてはこの限界投与量に至ることは稀でなく、この制限に伴い第一選択の治療レジメンを断念せざるを得ず、悪性腫瘍に対する化学療法は不十分となっている現状がある。さらに厳格な投与量制限に関わらずアントラサイクリン系抗がん剤を投与した患者の2割弱に心臓毒性が発生し、その大半は化学療法終了から1年以内に発生するという報告もある。従って、心筋症を発症することなく、悪性腫瘍に対する十分な化学療法を行うためにはアントラサイクリン（ドキソルビシン）心筋症の予防法の確立が不可欠である。しかし、心臓毒性が発現するメカニズムは明確には解明されておらず、有効な対処方法も確立されていない。

[0003] アントラサイクリン系抗がん剤の静脈内投与における血管外漏出治療薬として、デクスラゾキサン（Dexrazoxane）が知られている（非特許文献1）。

先行技術文献

非特許文献

- [0004] 非特許文献1 : Langer S.W. Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects. Cancer Manag. Res. 2014;6:357-363.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 上記のとおり、アントラサイクリン系抗がん剤の副作用の治療薬としてデクスラゾキサンが知られているが、日本においては適用可能な場面は薬剤の血管外漏出に限られている。デクスラゾキサンは米国を中心とした海外ではドキソルビシン心筋症の予防薬として認可されているが、デクスラゾキサンによるドキソルビシンの抗腫瘍効果の減弱が懸念されている。さらに、デクスラゾキサン自体にも骨髄抑制、悪心、注射部位の発熱・疼痛、嘔吐等の副作用が認められているだけでなく、二次性の悪性腫瘍を誘発する可能性も報告されており、FDAによりデクスラゾキサン自体の使用が厳格に制限されているのが現状である。アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性出現を抑制する薬剤の開発とその併用により、抗がん剤としての安全な使用が強く望まれている。そのため、より適用範囲が広く安全な、抗がん剤の副作用の予防剤又は治療剤の開発が求められている。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らは、驚くべきことに、アントラサイクリン系抗がん剤と5-アミノレブリン酸類（ALA類）とを併用することにより、アントラサイクリン系抗がん剤の薬効を維持したまま、副作用を低減することができることを見出した。
- [0007] すなわち本発明は、一実施形態において、5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する、アントラサイクリン系抗がん剤の毒性を低減するための医薬組成物に関する。
- [0008] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が、さらに鉄化合物を含

むことを特徴とする。

[0009] 本発明の一実施形態においては、前記毒性が、心機能低下又は過酸化脂質の上昇であることを特徴とする。

[0010] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が経口、もしくは経静脈投与されることを特徴とする。

[0011] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が0.5 mg/kg～20 mg/kgの投与量で前記対象に投与されるように調製されていることを特徴とする。

[0012] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が、5 mg～1500 mgの5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩を含有することを特徴とする。

[0013] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に、又は投与の2時間～7日前に前記対象へ投与されることを特徴とする。

[0014] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与の1日から15日前の期間に渡って、前記対象へ毎日投与されることを特徴とする。

[0015] 本発明の一実施形態においては、前記医薬組成物が、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与前の少なくとも3日間（好ましくは7日間）から、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与後少なくとも7日間（好ましくは14日間）まで、連続して前記対象へ投与されることを特徴とする。

[0016] 本発明の一実施形態においては、前記の投与サイクルが1週間～4週間毎に繰り返されることを特徴とする。

[0017] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類が、下記式（I）で示される化合物

[化1]



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す)又はその薬理学的に許容される塩若しくはエステルであることを特徴とする。

[0018] 本発明の一実施形態においては、前記鉄化合物が、クエン酸第一鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄、グルコン酸第一鉄、DTPA鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸アンモニウム鉄アンモニウム、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、含糖酸化鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム、硫酸鉄、及び硫化グリシン鉄からなる群より選ばれる1種又は2種以上の鉄化合物であることを特徴とする。

[0019] 本発明の一実施形態においては、前記アントラサイクリン系抗がん剤が、ドキソルビシン、アクリルビシン、ピラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、アムルビシン、これらの誘導体、およびこれらの薬理学的に許容される塩、からなる群から選択される抗がん剤であることを特徴とする。

[0020] 本発明の他の実施形態は、アントラサイクリン系抗がん剤を有効成分として含有する、腫瘍の増殖を抑制するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩とともに用いられることを特徴とする、医薬組成物に関する。

[0021] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が、鉄化合物とともに前記対象へ投与されることを特徴とする。

- [0022] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が、前記アントラサイクリン系抗がん剤の毒性を低減するために投与されることを特徴とする。
- [0023] 本発明の一実施形態においては、前記毒性が、心機能低下又は過酸化脂質の上昇であることを特徴とする。
- [0024] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が経口投与されることを特徴とする。
- [0025] 本発明の一実施形態においては、前記治療有効量のアントラサイクリン系抗がん剤が、0.5 mg/kg～20 mg/kgの前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩と組み合わせて投与されることを特徴とする。
- [0026] 本発明の一実施形態においては、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に、又は投与の2時間～7日前に前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が投与されることを特徴とする。
- [0027] 本発明の一実施形態においては、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与の1日から15日前（好ましくは1日から3日前）の期間に渡って、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が毎日投与されることを特徴とする。
- [0028] 本発明の一実施形態においては、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与前の少なくとも3日間（好ましくは7日間）から、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与後少なくとも7日間（好ましくは14日間）まで、連続して前記対象に投与されることを特徴とする。
- [0029] 本発明の一実施形態においては、前記の投与サイクルが1週間～4週間毎に繰り返されることを特徴とする。
- [0030] 本発明の他の実施態様は、対象におけるアントラサイクリン系抗がん剤の毒性の低減方法であって、前記対象へのアントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に又は異時に、前記対象へ5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導

体又はそれらの塩を投与するステップを含む、方法に関する。

[0031] 本発明の他の実施態様は、対象における腫瘍の増殖を抑制するための方法であって、5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩とアントラサイクリン系抗がん剤とを、同時又は異時に前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

[0032] 上記の本発明の一又は複数の特徴を任意に組み合わせた発明も、本発明の範囲に含まれる。

発明の効果

[0033] 5-アミノレブリン酸（ALA）は生体においてヘムの前駆体として利用される天然アミノ酸の1種であり、医薬品やサプリメント等の様々な用途にも利用されている。5-アミノレブリン酸は高い安全性が確認されている物質であるため、アントラサイクリン系抗がん剤の副作用の予防剤や治療剤として幅広い対象に使用し得る。

図面の簡単な説明

[0034] [図1]図1は、ドキソルビシンの影響による過酸化脂質の増加が5'-ALAの投与により抑制されたことを示す。

[図2]図2は、ドキソルビシンの影響による細胞死が5'-ALAの投与により抑制されたことを示す。

[図3]図3は、*in vivo*の実験系において、ドキソルビシンの影響による、左室駆出率（left ventricular ejection fraction；LVEF）により示される左室収縮能の低下が5'-ALAの投与により改善されたことを示す。

[図4]図4は、*in vivo*の実験系において、ドキソルビシンの影響による過酸化脂質（アクロレイン、MDA）の増加が5'-ALAの投与により抑制されたことを示す。

[図5]図5は、各種アントラサイクリン系抗がん剤の影響による細胞死が5'-ALAの投与により抑制されたことを示す。

[図6]図6は、ドキソルビシンの作用により、心筋細胞及び心筋組織において

ヘム合成経路の律速酵素であるALA1が低下することを示す。

[図7]図7は、ドキソルビシンの作用により、心筋細胞においてヘム合成経路の中間代謝物質であるプロトポルフィリンIX (PpIX)が低下することを示す。

[図8]図8は、ドキソルビシンの作用により、心筋細胞において鉄過剰及びヘム合成障害が生じるが、5'-ALAの作用により当該状態が正常化されることを示す。

[図9]図9は、ドキソルビシンの作用により、心筋組織において鉄過剰及びヘム合成障害が生じるが、5'-ALAの作用により当該状態が正常化されることを示す。

[図10]図10は、5'-ALAがドキソルビシンの薬効である細胞死誘導効果を減弱させないことを示す。

発明を実施するための形態

[0035] 本発明はアントラサイクリン系抗がん剤と5-アミノレブリン酸類 (ALA類) とを併用することにより、アントラサイクリン系抗がん剤の薬効を維持しつつ副作用を低減し得るという発見に基づく。すなわち、本発明はALA類のアントラサイクリン系抗がん剤の副作用の予防剤又は治療剤としての用途、又は、アントラサイクリン系抗がん剤とALA類との組み合わせに関する。あるいは、本発明は、アントラサイクリン系抗がん剤を用いた標準治療レジメンにおけるALA類の使用に関する。

[0036] 本開示において、アントラサイクリン系抗がん剤とALA類とは、対象に同時に投与されてもよいし、異時に投与されてもよいが、対象へのアントラサイクリン系抗がん剤の投与に先立ってALA類が投与されることが好ましい。ALA類を1回投与する場合には、例えば、対象へのアントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に、又は投与の2時間～7日前のいずれかのタイミングで対象へALA類を投与してよい。なお、本開示において「同時に」という場合は、分単位での厳密な同時性ではなく、医療現場を考慮した実質的な同時性 (例えば、アントラサイクリン系抗がん剤の投与の前後2時間以

内にALA類を投与する、等)を意味する。ALA類を複数回に渡って投与する場合には、例えば、アントラサイクリン系抗がん剤の少なくとも3日前(好ましくは7日前)から継続的に対象にALA類を投与してよい。また、アントラサイクリン系抗がん剤の投与後少なくとも7日間(好ましくは14日間)に渡って、さらに対象にALA類を投与してもよい。がんの治療のためにアントラサイクリン系抗がん剤が複数回投与される場合は、上記のアントラサイクリン系抗がん剤とALA類との組み合わせによる治療サイクルを複数回繰り返し行ってよい。

[0037] 一般的に、アントラサイクリン系抗がん剤はストレプトマイセス属微生物に由来する抗腫瘍性抗生物質の一群を意味し、アントラサイクリン系抗生物質とも呼ばれる。代表的なアントラサイクリン系抗がん剤としてはドキソルビシン、アクリルビシン、ピラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、アムルビシン等を挙げることができるが、本発明におけるアントラサイクリン系抗がん剤はこれらに限定されず、一般的にアントラサイクリン系抗がん剤として分類される薬剤を全て含んでよい。また、本発明の範囲には、これらの化合物と同様の薬理学的活性を有する誘導体や、これらの化合物の製剤等を広く含む。

[0038] 本発明の適用対象となるがんの種類は限定されず、これまでアントラサイクリン系抗がん剤の効果が確認されているがんの種類であってよい。非限定的な具体例としては、悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん(胃がん、胆のうがん、胆管がん、膵臓がん、肝細胞がん、大腸がん、等)、膀胱がん、尿路上皮がん、骨肉腫、乳がん、子宮体がん、骨・軟部腫瘍、骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫、等)を挙げることができる。

[0039] アントラサイクリン系抗がん剤の副作用は、心臓毒性(例えば、心機能の低下、心筋細胞又は心筋組織における過酸化脂質の上昇、心筋細胞又は心筋組織中のミトコンドリアにおける遊離鉄の上昇)や骨髄抑制等が知られているが、本発明は、特に心臓毒性の予防又は治療のために適用されてよい。

[0040] アントラサイクリン系抗がん剤の対象への投与経路は限定されないが、例えば、薬剤の添付文書の指示に従った投与経路（例えば、静脈内投与）としてよい。アントラサイクリン系抗がん剤の対象への投与量も限定されず、対象の治療ステージや症状等に応じて、当業者（例えば、医師）が最適な投与量を決定してよい。

[0041] 本明細書において、ALAは、5-アミノレブリン酸を意味する。ALAは、 δ -アミノレブリン酸ともいい、天然アミノ酸の1種である。

[0042] 本発明において、ALAの誘導体は、生体内で代謝されてPPiXを生じる化合物を差し、下記式（I）で表される化合物を例示することができる。式（I）において、R¹は、水素原子又はアシル基を表し、R²は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。なお、式（I）において、ALAは、R¹およびR²が水素原子の場合に相当する。

[化2]



[0043] 式（I）のR¹におけるアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオンイル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ベンジルカルボニル基等の直鎖又は分岐状の炭素数1～8のアルカノイル基や、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル基等の炭素数7～14のアロイル基を挙げることができる。

[0044] 式（I）のR²におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖又は分岐状の炭素数1～8のアルキル基を挙げることができる。

[0045] 式（I）のR²におけるシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル、1-シクロヘキセニル基等の飽和、又は一部不飽和

結合が存在してもよい、炭素数3～8のシクロアルキル基を挙げることができる。

[0046] 式(1)の R^2 におけるアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等の炭素数6～14のアリール基を挙げることができる。

[0047] 式(1)の R^2 におけるアラルキル基としては、アリール部分は上記アリール基と同じ例示ができ、アルキル部分は上記アルキル基と同じ例示ができ、具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル基等の炭素数7～15のアラルキル基を挙げることができる。

[0048] A L A類のうち、A L A又はその誘導体の塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の各無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トルエンスルホン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩等の各有機酸付加塩を例示することができる。金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の各アルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム塩等の各アルカリ土類金属塩、アルミニウム、亜鉛等の各金属塩を例示することができる。アンモニウム塩としては、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアルキルアンモニウム塩等を例示することができる。有機アミン塩としては、トリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トルイジン塩等の各塩を例示することができる。

[0049] A L A類のエステルとしては、これに限定されるものではないが、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、ヘプチルエステル等を挙げることができる。

[0050] A L A類は安全性の高い物質であるため、対象への投与経路は限定されず

、様々な投与経路を選択することができる。例えば、舌下投与を含む経口投与、吸入投与、カテーテルによる標的組織又は臓器への直接投与、点滴を含む静脈内投与、貼付剤等による経皮投与、座薬、又は、経鼻胃管、経鼻腸管、胃ろうチューブ若しくは腸ろうチューブを用いる強制的経腸栄養法による投与等の非経口投与などを挙げることができる。最も単純な投与方法としては、経口投与を挙げることができる。

[0051] A L A 類の対象への投与量は、対象の治療ステージや症状等に応じて、当業者（例えば、医師）が最適な投与量を決定してよい。具体的には、A L A 換算で対象の体重 1 k g あたり、0. 1 m g ~ 1 0 0 0 m g / 日、好ましくは 0. 2 m g ~ 5 0 0 m g / 日、0. 3 m g ~ 2 5 0 m g / 日、さらにより好ましくは 0. 4 m g ~ 1 0 0 m g / 日、最も好ましくは 0. 5 m g ~ 2 0 m g / 日の投与量であってよい。

[0052] 本開示において、A L A 類は鉄化合物とともに対象に適用されてよい。鉄化合物の非限定的な例としては、クエン酸第一鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム（S F C）、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄、グルコン酸第一鉄、D T P A 鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸アンモニウム鉄アンモニウム、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、含糖酸化鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム、硫酸鉄、硫化グリシン鉄を挙げることができる。

[0053] 本明細書において用いられる用語は、特に定義されたものを除き、特定の実施態様を説明するために用いられるのであり、発明を限定する意図ではない。

[0054] また、本明細書において用いられる「含む」との用語は、文脈上明らかに異なる理解をすべき場合を除き、記述された事項（部材、ステップ、要素、数字など）が存在することを意図するものであり、それ以外の事項（部材、ステップ、要素、数字など）が存在することを排除しない。

[0055] 異なる定義が無い限り、ここに用いられるすべての用語（技術用語および科学用語を含む。）は、本発明が属する技術の当業者によって広く理解されるのと同じ意味を有する。ここに用いられる用語は、異なる定義が明示されていない限り、本明細書および関連技術分野における意味と整合的な意味を有するものとして解釈されるべきであり、理想化され、又は、過度に形式的な意味において解釈されるべきではない。

[0056] 以下において、本発明を、実施例を参照してより詳細に説明する。しかしながら、本発明はいろいろな態様により具現化することができ、ここに記載される実施例に限定されるものとして解釈されてはならない。

実施例

[0057] ラット新生仔より摘出した心臓をトリプシンおよびコラゲナーゼ処理にて単離し、シャーレ上に播種した。数日間の培養後に無血清培地（DMEM）へ交換し、無血清培地24時間後からドキソルビシン2 μ M（終濃度）を添加し、24時間後にRIPAバッファーにて回収した。なお、アミノレブリン酸（5'ALA, 1mM）又はフェロスタチン-1（Fer-1, 50 μ M）は、ドキソルビシン添加の1時間前に添加した。回収したサンプルを用いて、thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay kit (Cayman Chemical) によるmalondialdehyde (MDA) の測定を行った。BCA法にてそれぞれの蛋白濃度を測定し、MDA濃度を蛋白濃度で補正（nmol/mg protein）し、コントロール群の平均値を1として規格化した。

[0058] 試験結果を図1に示す。図に示すとおり、5'ALAの添加により、ドキソルビシンの影響による心臓細胞における過酸化脂質の増加が抑制された。

また、その抑制効果は、フェロトーシス阻害剤として知られている F e r - 1 の効果と同程度であった。

[0059] ラット新生仔より摘出した心臓をトリプシンおよびコラゲナーゼ処理にて単離し、シャーレ上に播種した。数日間の培養後に無血清培地 (D M E M) へ交換し、無血清培地 2 4 時間後からドキソルビン 2 μ M (終濃度) を添加した。なお、アミノレブリン酸 (5' A L A, 1 m M) 又はフェロスタチン-1 (F e r - 1, 5 0 μ M) は、ドキソルビン添加の 1 時間前に添加した。ドキソルビン添加 2 4 時間後に C e l l C o u n t i n g K i t - F (同仁堂) を用い、プレートリーダー (V a r i o s k a n L U X M u l t i m o d e M i c r o p l a t e R e a d e r) にて蛍光強度により、細胞死評価アッセイを行った。コントロール群を 1 として規格化し、データ提示とした。

[0060] 試験結果を図 2 に示す。図に示すとおり、5' A L A の添加により、ドキソルビンにより誘導される心臓細胞の細胞死 (フェロトーシス) が抑制された。また、その抑制効果は、フェロトーシス阻害剤として知られている F e r - 1 と同程度であった。

[0061] 8 週齢の C 5 7 B L / 6 J マウスに尾静脈より第 0, 2, 4 日目に計 3 回のドキソルビン (6 m g / k g / 回) 投与を行った。アミノレブリン酸の投与はマウス 1 日の飲水量を 4 m l / 日と仮定し、3 0 0 m g / k g / 日のアミノレブリン酸の投与量となるように飲水ボトルに溶解し、ドキソルビン投与 3 日前より飲水投与を開始した。ドキソルビン投与開始 7 日目、1 4 日目で心エコー (V e v o 1 1 0 0, F U J I F I L M V i s u a l S o n i c s) による計測を行った。

[0062] 試験結果を図 3 に示す。図に示すとおり、5' A L A の前投与により、ドキソルビン心筋症モデルにおける左室収縮能の低下が有意に改善された。

[0063] 1 4 日目に心エコー後に、マウスの安楽死後に組織の回収を行い、速やかに液体窒素にて凍結保存を行った。回収した凍結組織から R I P A バッファを用いて蛋白抽出を行い、抽出した蛋白を w e s t e r n b l o t 法に

よりacrolein (JalCA, MAR-020n) を用いて免疫染色を行った。得られた画像をimageJ (NIH) により定量解析を行った。なお、内在性コントロールとしてGAPDH (Santa Cruz Biotechnology Inc., sc-32233) を用いた。

同様に、回収した凍結組織からRIPAバッファーを用いて蛋白抽出を行い、抽出したサンプルを用いて、thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay kit (Cayman Chemical) によるmalondialdehyde (MDA) の測定を行った。BCA法にてそれぞれの蛋白濃度を測定し、MDA濃度を蛋白濃度で補正 (nmol/mg protein) し、コントロール群の平均値を1として規格化した。

[0064] 試験結果を図4に示す。図に示すとおり、5'ALAの前投与により、ドキシソルビン心筋症モデルの心臓細胞における過酸化脂質（アクロレイン、MDA）の増加が有意に抑制された。

[0065] ラット新生仔より摘出した心臓をトリプシンおよびコラゲナーゼ処理にて単離し、シャーレ上に播種した。数日間の培養後に無血清培地 (DMEM) へ交換し、無血清培地24時間後からドキシソルビン (DOX; 1もしくは2 μ M)、ダウノルビン (DNR; 1もしくは2 μ M)、ピラルビン (THP; 1もしくは2 μ M)、イダルビン (IDR; 1もしくは2 μ M)、エピルビン (EPI; 1もしくは2 μ M) を添加した（全て終濃度）。なお、アミノレブリン酸 (5'ALA, 1mM) は、ドキシソルビン添加の2時間前に添加した。ドキシソルビン添加26時間後にCell Counting Kit-F (同仁堂) を用い、プレートリーダー (Varioskan LUX Multimode Microplate Reader) による蛍光強度測定により、細胞死評価アッセイを行った。コントロール群を1として規格化し、データ提示とした。

[0066] 試験結果を図5に示す。図に示すとおり、いずれの投与群においても、抗

がん剤の投与量の増加に伴って心臓細胞の細胞死（フェロトーシス）がみられた。しかし、いずれの投与群においても、5'ALAの前投与により心臓細胞の細胞死が抑制された。

[0067] ラット初代単離心筋細胞においてドキソルビン（2 μ M、24時間）添加した後、RIPAバッファーを用いて蛋白抽出を行い、抽出した蛋白をwestern blot法によりAlas1（Abcam, ab84962）を用いて免疫染色を行った。得られた画像をimage J（NIH）により定量解析を行った。なお、内在性コントロールとして β -actin（Santa Cruz, sc-47778）を用いた。結果を図6Aに示す。

[0068] 次に、8週齢のC57BL/6Jマウスに尾静脈より第0, 2, 4日目に計3回のドキソルビン（6 mg/kg/回）投与を行った。第7日目にマウスの安楽死後に組織の回収を行い、速やかに液体窒素にて凍結保存を行った。回収した心臓の凍結組織からRIPAバッファーを用いて蛋白抽出を行い、抽出した蛋白をwestern blot法によりAlas1（Abcam, ab84962）を用いて免疫染色を行った。得られた画像をimage J（NIH）により定量解析を行った。なお、内在性コントロールとしてGAPDHを用いた。結果を図6Bに示す。

[0069] 図6A、図6Bに示すとおり、ドキソルビンの作用により、心筋細胞及び心筋組織においてヘム合成経路の律速酵素であるALAS1が低下することが明らかとなった。

[0070] ラット初代単離心筋細胞においてドキソルビン（2 μ M、24時間）添加した後、PBSで回収した。50%酢酸とdimethylformamide（DMF）/2-propanol（IPA）の混合液を回収サンプルに添加し、激しくボルテックスにて混和した。遠心後に上清を回収し（上清1）、ペレットに再度DMF/IPA混合液を加え、再度遠心を行った。遠心後の上清（上清2）を上清1と合わせてProtoporphyrin IX抽出液とした。抽出液にアセトアニリルを添加し、脱蛋白を行った

後、20000g×20分間の遠心を行った。その後、上清を質量分析器（カラム：1.8μM, 2.1×100mm; Waters, MA, USA、測定機器：Qexactive Ultimate 3000; Thermo Fisher Scientific）にて心筋細胞中のProtoporphyrin IX (PPIX) を測定した。結果を図7に示す。

[0071] 図7に示すとおり、ドキソルビシンの作用により、心筋細胞においてヘム合成経路の中間代謝物質であるプロトポルフィリンIX (PpIX) が低下することが明らかとなった。

[0072] ラット初代単離心筋細胞において5'-ALA (1mM) を添加し、1時間後よりドキソルビシン (2μM) を添加した。ドキソルビシン添加24時間後にPBSで1回洗浄し、ミトコンドリア鉄を蛍光染色するMito-FerroGreen (5μM) を添加した培地で30分培養した。再度PBSで洗浄した後、蛍光顕微鏡 (BZ-X800, Keyence) を用いて観察した (図8A)。得られた画像のシグナル強度をimageJ (NIH) により定量解析を行った。結果を図8Bに示す。

[0073] 図8A、図8Bに示すとおり、ドキソルビシンの作用により心筋細胞において鉄過剰状態が生じるが、5'-ALAの作用により当該鉄過剰状態が正常化されることが明らかとなった。

[0074] ラット初代単離心筋細胞において5'-ALA (1mM) を添加し、1時間後よりドキソルビシン (2μM) を添加した。ドキソルビシン添加24時間後に細胞をPBSで回収し、mitochondria isolation kit (P507L, 101 Bio, LLC, Mountain View, CA, USA) を用いてミトコンドリアを単離した。単離したミトコンドリアからRIPAバッファーで蛋白抽出し、Quant-iChrom Heme Assay Kit (BioAssay Systems, Hayward, CA, USA) を用いてミトコンドリアヘムを測定した。蛋白抽出溶液にアルカリ溶液を加えて5分後にプレートリーダー (Varioskan LUX Multimode Micro

plate Reader) にて400nmの吸光度を測定し、検量線よりヘム量を推定した。測定したヘム量は蛋白抽出液の蛋白濃度で除して補正した。結果を図8Cに示す。

[0075] 図8Cに示すとおり、ドキソルビシンの作用により心筋細胞においてヘムの合成障害が生じるが、5'-ALAの作用により当該障害が正常化されることが明らかとなった。

[0076] 8週齢のC57BL/6Jマウスに尾静脈より第0, 2, 4日目に計3回のドキソルビシン(6mg/kg/回)投与を行った。5'-ALAはドキソルビシン初回投与の3日前より飲水に添加(25gマウス1匹あたり4mL/日の飲水量と推定して5'-ALA 300mg/kg/日の経口投与となるよう1.875mg/mLで溶解)して投与した。第14日目にマウスの安楽死後に組織の回収を行い、速やかに液体窒素にて凍結保存を行った。回収した心臓の凍結組織からHESバッファーを用いた遠心分離法でミトコンドリアを単離し、RIPAバッファーで蛋白を抽出した。蛋白抽出液にHClを加えてpH 2-3に調整し、遠心分離して得た上清をメタロアッセイキット(Metallo Assay Iron LS, Metallogenics, Chiba, Japan)を用いたフェロジン法により560nmで吸光度を測定し、検量線より総鉄量を推定した。総鉄量は蛋白抽出液の蛋白濃度で除して補正した。結果を図9Aに示す。

[0077] 図9Aに示すとおり、ドキソルビシンの作用により心筋組織において鉄過剰状態が生じるが、5'-ALAの作用により当該鉄過剰状態が正常化されることが明らかとなった。

[0078] 8週齢のC57BL/6Jマウスに尾静脈より第0, 2, 4日目に計3回のドキソルビシン(6mg/kg/回)投与を行った。5'-ALAはドキソルビシン初回投与の3日前より飲水に添加(25gマウス1匹あたり4mL/日の飲水量と推定して5'-ALA 300mg/kg/日の経口投与となるよう1.875mg/mLで溶解)して投与した。第14日目にマウスの安楽死後に組織の回収を行い、速やかに液体窒素にて凍結保存を行った

。回収した心臓の凍結組織からH E Sバッファーを用いた遠心分離法でミトコンドリアを単離した。単離したミトコンドリアからR I P Aバッファーで蛋白を抽出し、Q u a n t i C h r o m H e m e A s s a y K i t (B i o A s s a y S y s t e m s , H a y w a r d , C A , U S A) を用いてミトコンドリアヘムを測定した。蛋白抽出液にアルカリ溶液を加えて5分後にプレートリーダー (V a r i o s k a n L U X M u l t i m o d e M i c r o p l a t e R e a d e r) にて400nmの吸光度を測定し、検量線よりヘム量を推定した。測定したヘム量は蛋白抽出液の蛋白濃度で除して補正した。

[0079] 図9Bに示すとおり、ドキソルビシンの作用により心筋組織においてヘムの合成障害が生じるが、5' - A L A の作用により当該障害が正常化されることが明らかとなった。

[0080] マウス悪性リンパ腫細胞であるE L - 4 細胞において、5' - A L A (1 m M) を添加し、1時間後にドキソルビシン (1 μ M) を添加した。ドキソルビシン添加24時間後に細胞を回収し、T r y p a n B l u e 染色にて死細胞を染色し、自動セルカウンターにより生細胞と死細胞の細胞数をカウントした (C o u n t e s s I I F L , T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) 。総細胞数のうち生細胞数の割合 (%) にて細胞生存評価を行った。結果を図10Aに示す。

[0081] ヒト子宮頸がん細胞であるH e L a 細胞において、5' - A L A (1 m M) を添加し、1時間後にドキソルビシ (2 μ M) を添加した。ドキソルビシン添加24時間後にC e l l C o u n t i n g K i t - F (同仁堂) を用い、プレートリーダー (V a r i o s k a n L U X M u l t i m o d e M i c r o p l a t e R e a d e r) による蛍光強度測定 (e x 490nm / e m 520nm) により、細胞死評価アッセイを行った。コントロール群を1として規格化し、データを提示した。結果を図10Bに示す。

[0082] 図10A、図10Bに示すとおり、癌細胞 (マウス悪性リンパ腫細胞であ

るE L - 4細胞、ヒト子宮頸がん細胞であるH e L a細胞)において、ドキソルビシンの薬効である細胞死誘導効果が見られたが、その効果は5' - A L Aの適用によって減弱されることはなかった。

請求の範囲

- [請求項1] 5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する、アントラサイクリン系抗がん剤の毒性を低減するための医薬組成物。
- [請求項2] さらに鉄化合物を含む、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記毒性は、心機能低下又は過酸化脂質の上昇である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 経口投与される、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が0.5mg/kg～20mg/kgの投与量で前記対象に投与されるように調製された、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 5mg～1500mgの5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩を含有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に、又は投与の2時間～7日前に前記対象へ投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与の1日から15日前の期間に渡って、前記対象へ毎日投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与前の少なくとも3日間（好ましくは7日間）から、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与後少なくとも7日間（好ましくは14日間）まで、連続して前記対象へ投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 前記の投与サイクルが1週間～4週間毎に繰り返される、請求項9に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記5-アミノレブリン酸類が、下記式（I）で示される化合物
[化1]



（式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す）又はその薬理学的に許容される塩若しくはエステルである、請求項1から10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 前記鉄化合物が、クエン酸第一鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄、グルコン酸第一鉄、DTPA鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸アンモニウム鉄アンモニウム、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、含糖酸化鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム、硫酸鉄、及び硫化グリシン鉄からなる群より選ばれる1種又は2種以上の鉄化合物である、請求項1から11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項13] 前記アントラサイクリン系抗がん剤が、ドキソルビシン、アクリルビシン、ピラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、アムルビシン、これらの誘導体、およびこれらの薬理学的に許容される塩、からなる群から選択される抗がん剤である、請求項1から12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項14] アントラサイクリン系抗がん剤を有効成分として含有する、腫瘍の

増殖を抑制するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩とともに用いられることを特徴とする、
医薬組成物。

[請求項15] 前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が、鉄化合物とともに前記対象へ投与される、請求項14に記載の医薬組成物。

[請求項16] 前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩は、前記アントラサイクリン系抗がん剤の毒性を低減するために投与される、請求項14又は15に記載の医薬組成物。

[請求項17] 前記毒性は、心機能低下又は過酸化脂質の上昇である、請求項14から16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項18] 前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が経口投与される、請求項14から17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項19] 前記治療有効量のアントラサイクリン系抗がん剤が、0.5 mg/kg～20 mg/kgの前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩と組み合わせて投与される、請求項14から18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項20] 前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時に、又は投与の2時間～7日前に前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が投与される、請求項14から19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

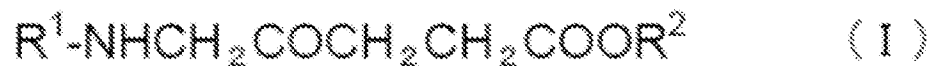
[請求項21] 前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与の1日から15日前（好ましくは1日から3日前）の期間に渡って、前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が毎日投与される、請求項14から19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項22] 前記5-アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩が

、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与前の少なくとも3日間（好ましくは7日間）から、前記アントラサイクリン系抗がん剤の投与後少なくとも7日間（好ましくは14日間）まで、連続して前記対象に投与される、請求項14から19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項23] 前記の投与サイクルが1週間～4週間毎に繰り返される、請求項22に記載の医薬組成物。

[請求項24] 前記5-アミノレブリン酸類が、下記式（1）で示される化合物
[化2]



（式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す）又はその薬理学的に許容される塩若しくはエステルである、請求項14から23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項25] 前記鉄化合物が、クエン酸第一鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄、グルコン酸第一鉄、DTPA鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸アンモニウム鉄アンモニウム、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、含糖酸化鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム、硫酸鉄、及び硫化グリシン鉄からなる群より選ばれる1種又は

2 種以上の鉄化合物である、請求項 1 4 から 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項26] 前記アントラサイクリン系抗がん剤が、ドキソルビシン、アクリルビシン、ピラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、アムルビシン、これらの誘導体、およびこれらの薬理学的に許容される塩、からなる群から選択される抗がん剤であることを特徴とする、請求項 1 4 から 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

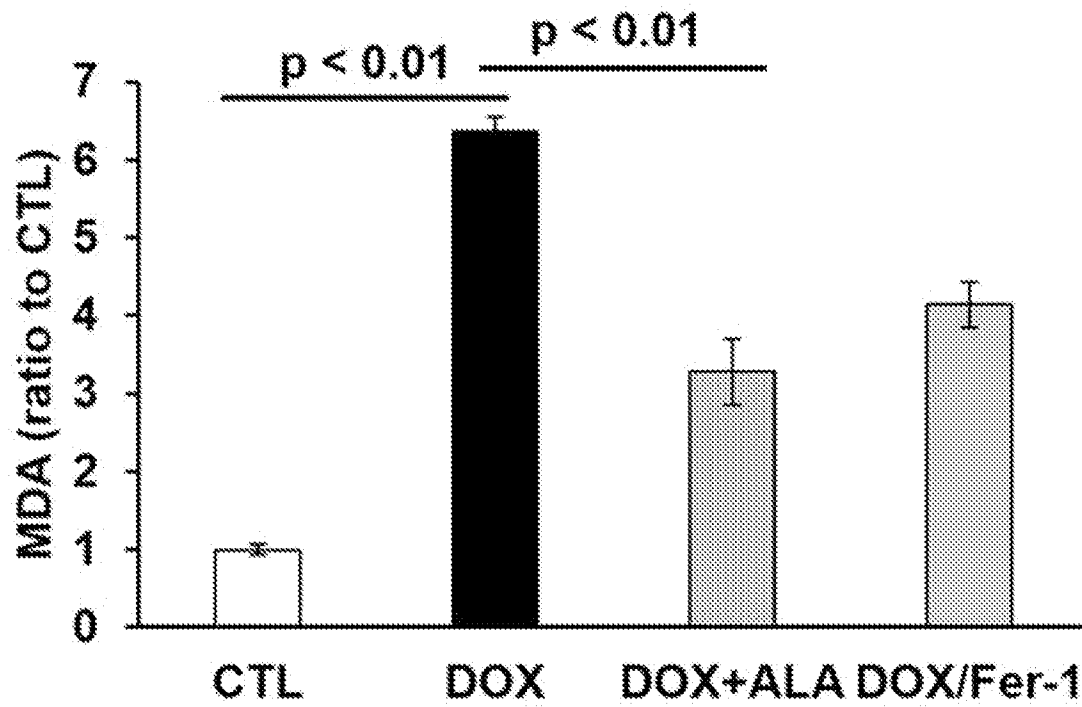
[請求項27] 対象におけるアントラサイクリン系抗がん剤の毒性の低減方法であって、

前記対象へのアントラサイクリン系抗がん剤の投与と同時又は異時に、前記対象へ 5 - アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩を投与するステップを含む、方法。

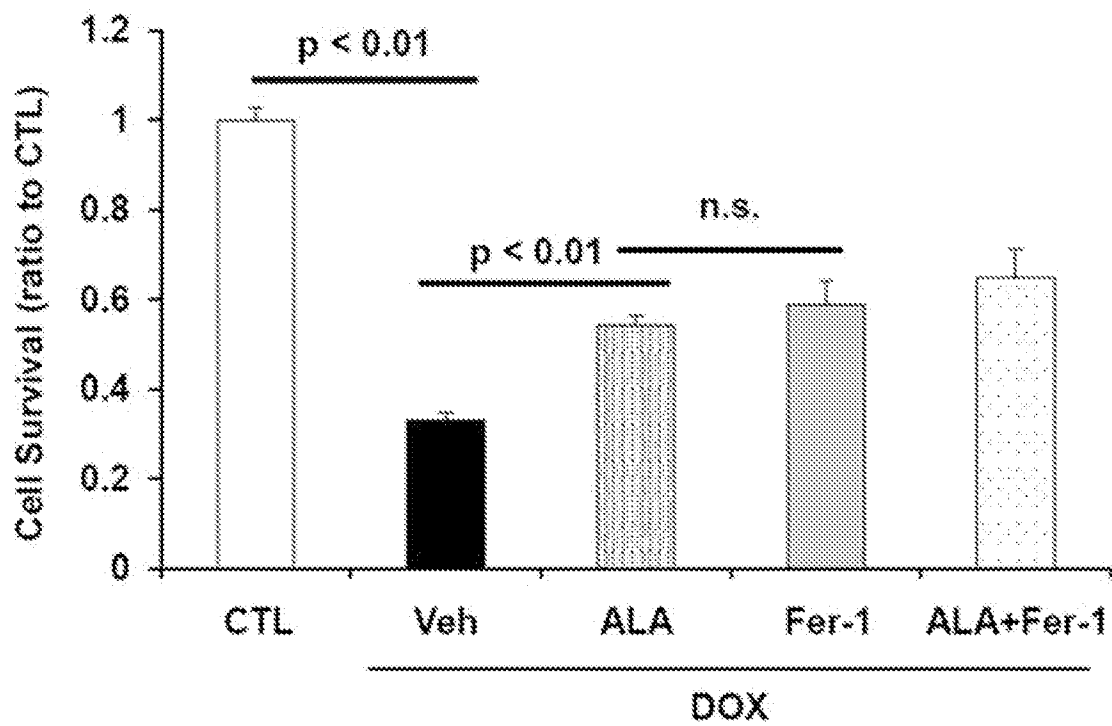
[請求項28] 対象における腫瘍の増殖を抑制するための方法であって、

5 - アミノレブリン酸類若しくはその誘導体又はそれらの塩とアントラサイクリン系抗がん剤とを、同時又は異時に前記対象に投与するステップを含む、方法。

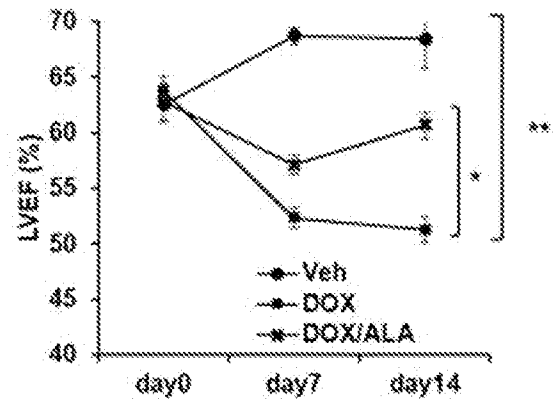
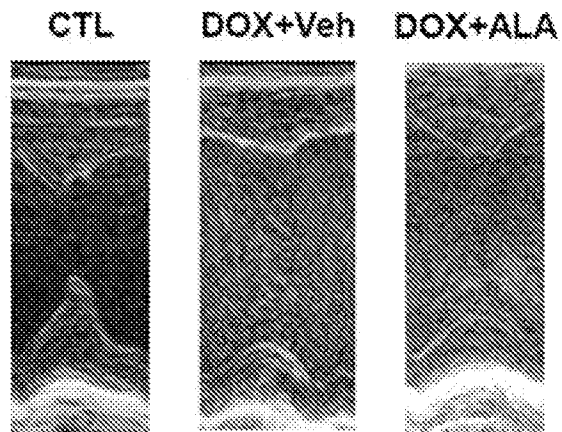
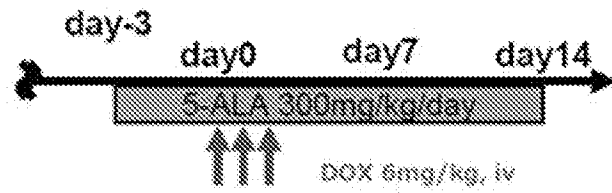
[図1]



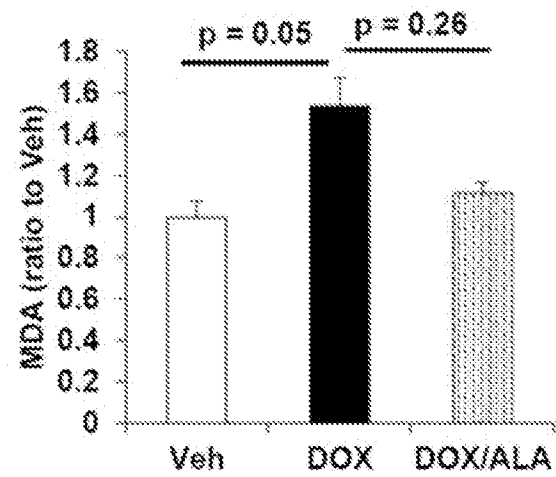
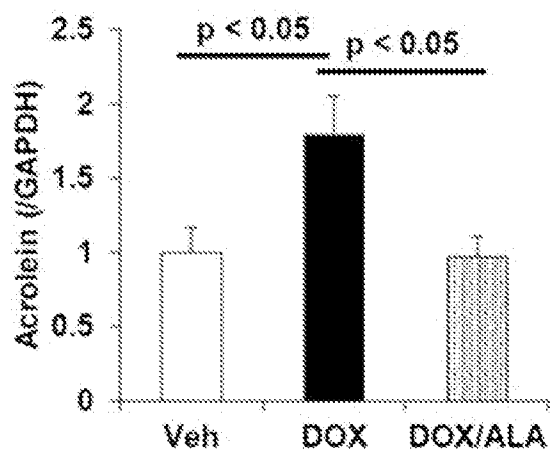
[図2]



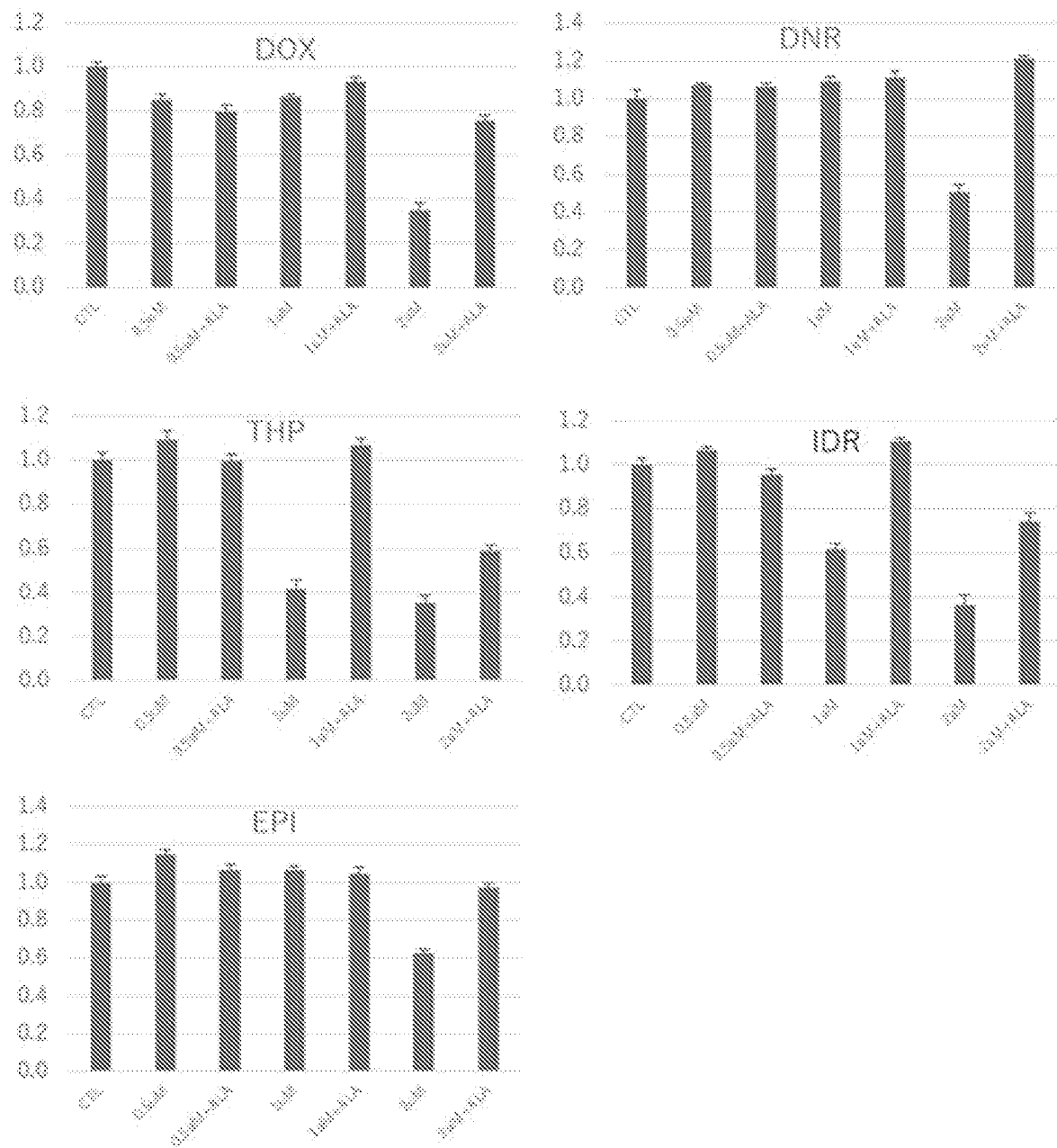
[図3]



[図4]

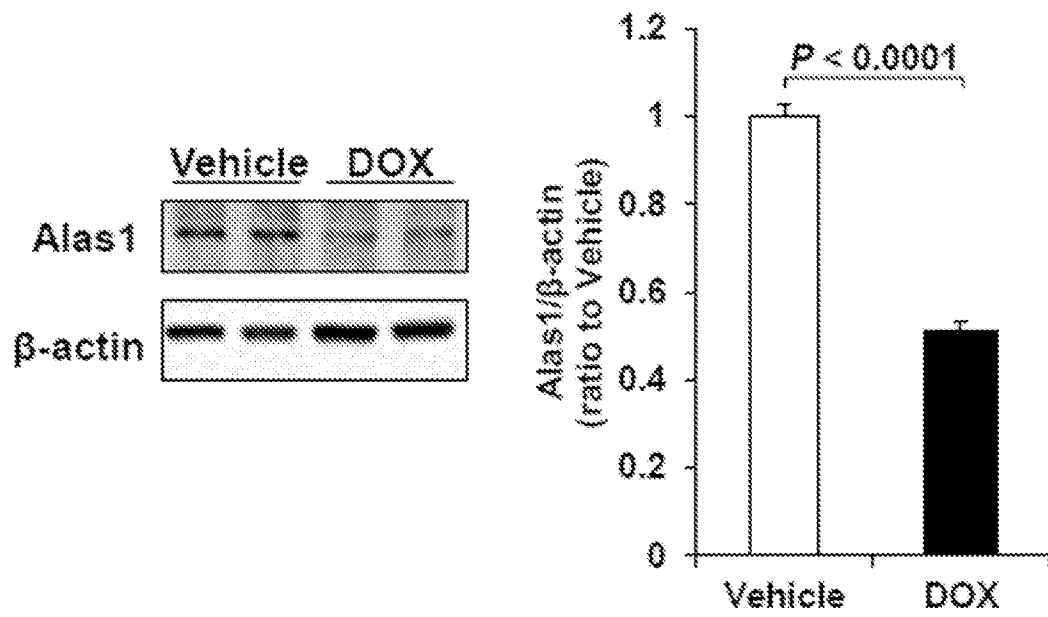


[図5]

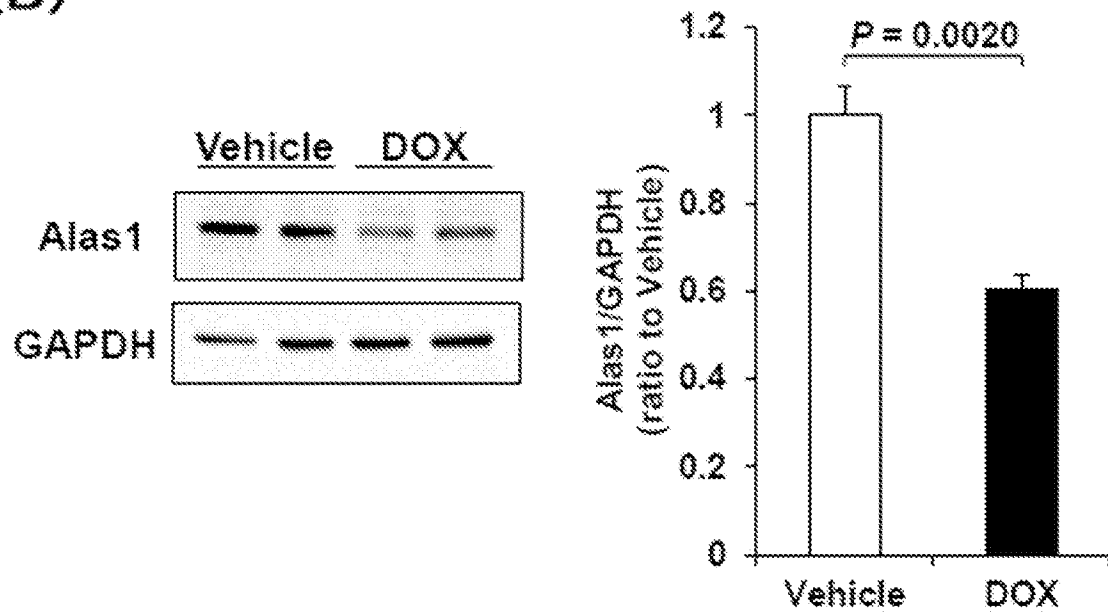


[図6]

(A)

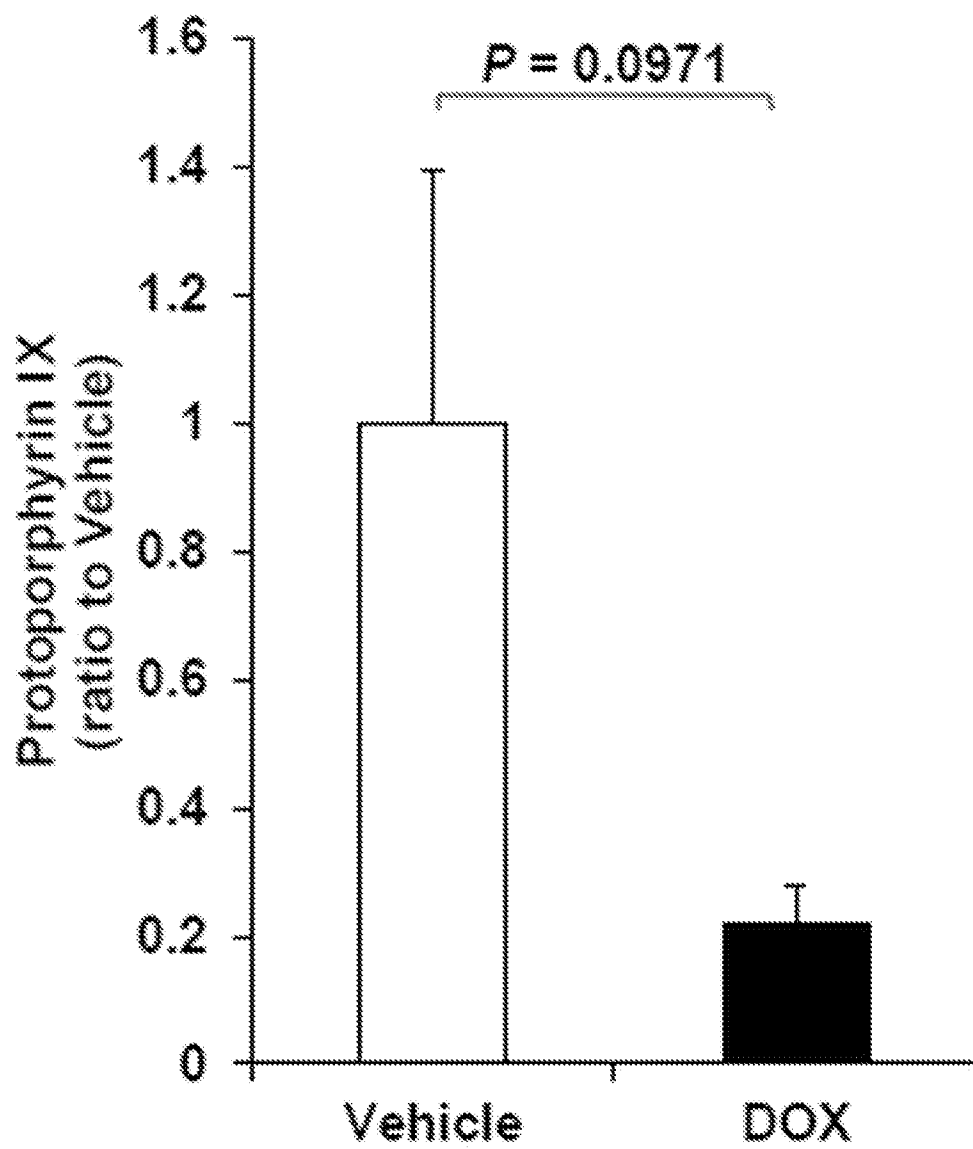


(B)



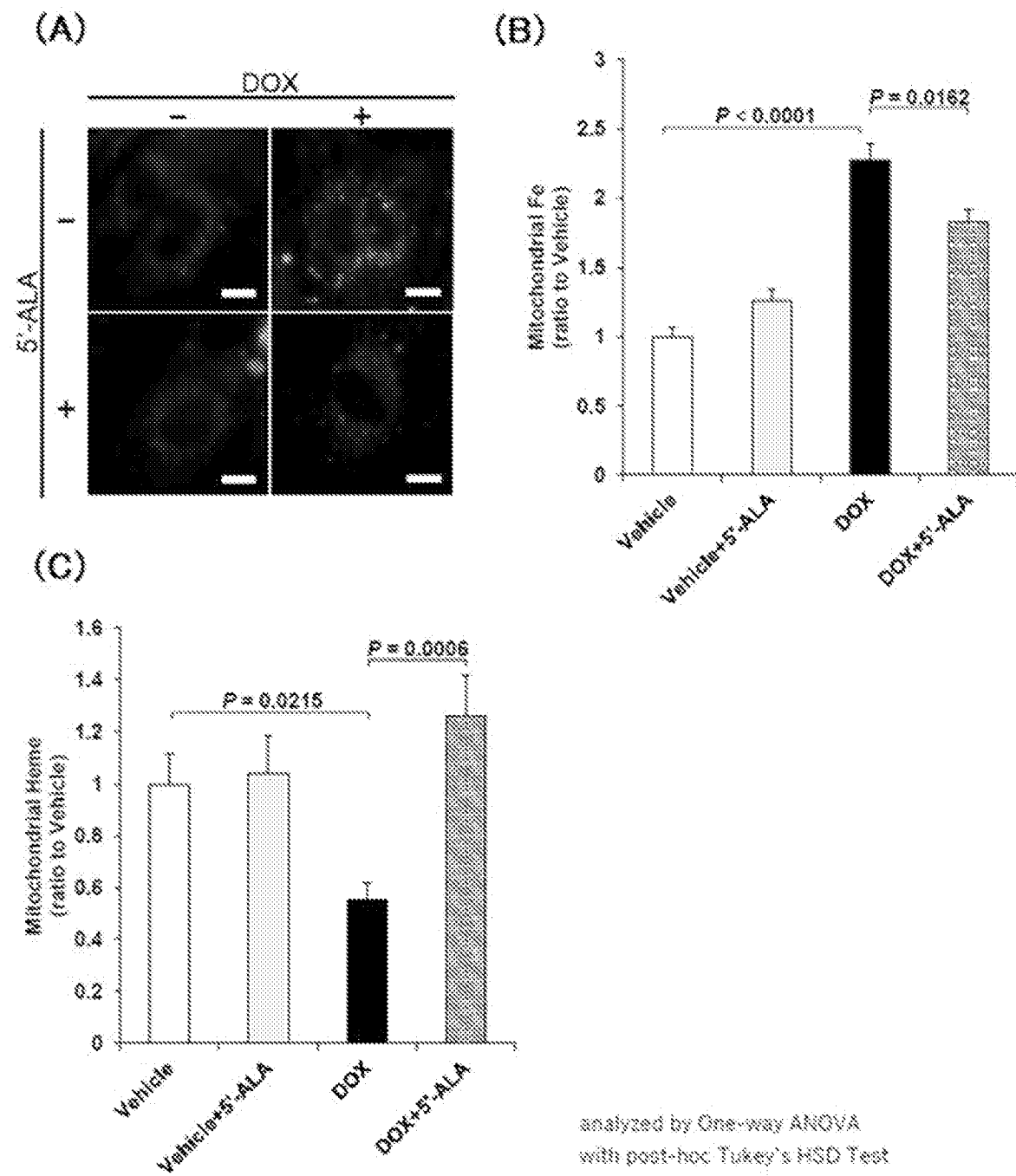
Analyzed by Student's t test

[図7]

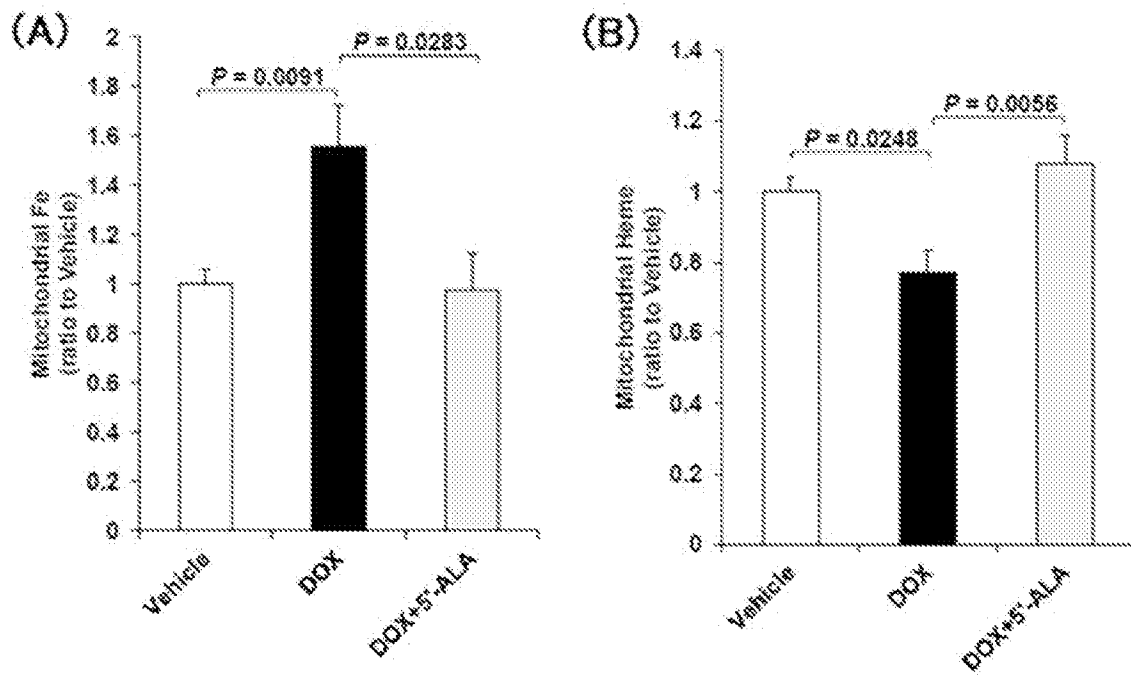


Analyzed by Student's t test

[図8]

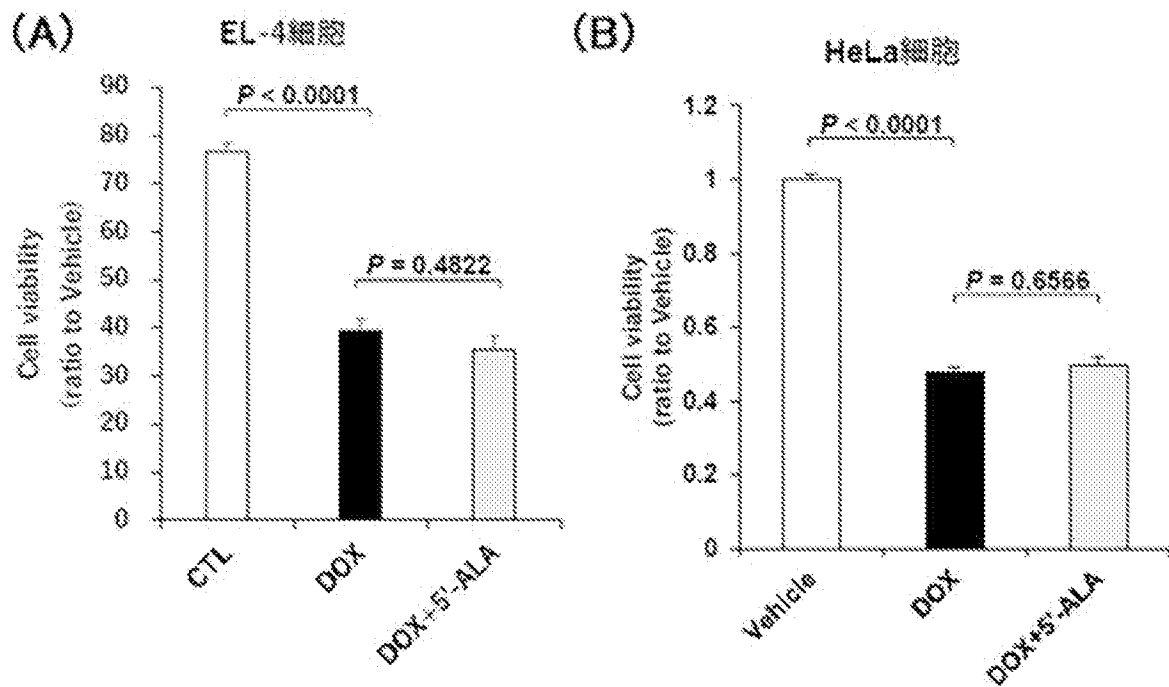


[図9]



analyzed by One-way ANOVA with post-hoc Tukey's HSD Test

[図10]



analyzed by One-way ANOVA with post-hoc Tukey's HSD Test

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/011540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/197(2006.01)i; **A61K 31/704**(2006.01)i; **A61K 33/26**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i
FI: A61K31/197; A61P35/00; A61P43/00 121; A61K31/704; A61K33/26

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)

A61K31/197; A61K31/704; A61K33/26; 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 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011-225471 A (UNIV OF TSUKUBA) 10 November 2011 (2011-11-10) in particular, example 1, fig. 1	1, 4-11, 13, 14, 16-24, 26-28
Y	in particular, example 1, fig. 1	2, 12, 15, 25
A	in particular, example 1, fig. 1	3
X	JP 2011-225472 A (UNIV OF TSUKUBA) 10 November 2011 (2011-11-10) in particular, reference examples 1, fig. 1	1, 4-11, 13, 14, 16-24, 26-28
Y	in particular, reference examples 1, fig. 1	2, 12, 15, 25
A	in particular, reference examples 1, fig. 1	3
Y	WO 2013/054756 A1 (SBI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 18 April 2013 (2013-04-18) entire text, in particular, examples	2, 12, 15, 25
A	entire text, in particular, examples	3
X	ILHAMI, F. B. et al. Photo-Responsive Supramolecular Micelles for Controlled Drug Release and Improved Chemotherapy. Int. J. Mol. Sci. 25 December 2020, 22, 154 (pp. 1-15), https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010154 entire text, in particular, abstract, scheme 1	14, 16-20, 24, 26, 28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

21 April 2022

Date of mailing of the international search report

17 May 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG, Y. et al. Glutathione-Responsive Multifunctional "Trojan Horse" Nanogel as a Nanotheranostic for Combined Chemotherapy and Photodynamic Anticancer Therapy. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020, 12, pp. 50896-50908, https://dx.doi.org/10.1021/acsami.0c15781 entire text, in particular, abstract, scheme 1	14, 16-20, 24, 26, 28
X	BAI, S. et al. Prodrug-Based Versatile Nanomedicine for Enhancing Cancer Immunotherapy by Increasing Immunogenic Cell Death. Small. 2020, 16, 2000214 (pp. 1-11), DOI:10.1002/sml.202000214 entire text, in particular, abstract, scheme 1	14, 16-20, 24, 26, 28
A	井手 友美, Cardio-Oncologyを考える～新たな細胞死の概念であるフェロトーシス, eLetter, 2020, spring issue, pp. 1-3 entire text, non-official translation (IDE, Tomomi. Think Cardio-Oncology -Ferroptosis, concept of a novel cellular death.)	1-28
A	赤澤 宏, アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害の分子メカニズムとOnco-Cardiology, 心臓, 2017, 49(8), pp. 805-811 entire text, (AKAZAWA, Hiroshi. Shinzo.), non-official translation (Molecular mechanism of myocardial damage caused by anthracyclin antibiotics, and Onco-Cardiology)	1-28
P, X	KUROKAWA, H. et al. The Cytotoxicity of Doxorubicin Can be Accelerated by a Combination of Hyperthermia and 5-Aminolevulinic Acid. Antioxidants. 27 September 2021, 10, 1531 (pp. 1-10), https://doi.org/10.3390/antiox10101531 entire text	14-26, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/011540

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2011-225471	A	10 November 2011	(Family: none)	
JP	2011-225472	A	10 November 2011	(Family: none)	
WO	2013/054756	A1	18 April 2013	US 2014/0302173 A1	
				entire text, in particular, examples	
				US 2014/0288172 A1	
				US 2014/0288173 A1	
				US 2014/0256806 A1	
				WO 2013/054755 A1	
				WO 2013/054770 A1	
				WO 2013/054765 A1	
				EP 2767277 A1	
				EP 2767279 A1	
				EP 2767280 A1	
				EP 2767276 A1	
				CN 104066428 A	
				CN 103974702 A	
				CN 104105482 A	
				CN 110339207 A	
				CN 103974701 A	
				CN 108403678 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/197(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 33/26(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/197; A61P35/00; A61P43/00 121; A61K31/704; A61K33/26		
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）） A61K31/197; A61K31/704; A61K33/26; 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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	JP 2011-225471 A（国立大学法人 筑波大学）10.11.2011（2011-11-10） 特に、実施例1，図1	1, 4-11, 13, 14, 16-24, 26-28
Y	特に、実施例1，図1	2, 12, 15, 25
A	特に、実施例1，図1	3
X	JP 2011-225472 A（国立大学法人 筑波大学）10.11.2011（2011-11-10） 特に、参考例1，図1	1, 4-11, 13, 14, 16-24, 26-28
Y	特に、参考例1，図1	2, 12, 15, 25
A	特に、参考例1，図1	3
Y	WO 2013/054756 A1（SBIファーマ株式会社）18.04.2013（2013-04-18） 全文、特に、実施例	2, 12, 15, 25
A	全文、特に、実施例	3
X	ILHAMI, F. B. et al., Photo-Responsive Supramolecular Micelles for Controlled Drug Release and Improved Chemotherapy, Int. J. Mol. Sci., 2020.12.25, 22, 154(pp.1-15), https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010154 全文、特に、アブストラクト、スキーム1	14, 16-20, 24, 26, 28
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ 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 “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 “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		
国際調査を完了した日 21.04.2022		国際調査報告の発送日 17.05.2022
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） 伊藤 幸司 4C 9450 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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	WANG, Y. et al., Glutathione-Responsive Multifunctional "Trojan Horse" Nanogel as a Nanotheranostic for Combined Chemotherapy and Photodynamic Anticancer Therapy, ACS Appl. Mater. Interfaces, 2020, 12, pp.50896-50908, https://dx.doi.org/10.1021/acsami.0c15781 全文、特に、アブストラクト、スキーム1	14, 16-20, 24, 26, 28
X	BAI, S. et al., Prodrug-Based Versatile Nanomedicine for Enhancing Cancer Immunotherapy by Increasing Immunogenic Cell Death, Small, 2020, 16, 2000214(pp.1-11), DOI:10.1002/sml1.202000214 全文、特に、アブストラクト、スキーム1	14, 16-20, 24, 26, 28
A	井手 友美, Cardio-Oncologyを考える～新たな細胞死の概念であるフェロトーシス, eLetter, 2020, 春号, pp.1-3 全文	1-28
A	赤澤 宏, アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害の分子メカニズムとOnco-Cardiology, 心臓, 2017, 49(8), pp.805-811 全文	1-28
P, X	KUROKAWA, H. et al., The Cytotoxicity of Doxorubicin Can be Accelerated by a Combination of Hyperthermia and 5-Aminolevulinic Acid, Antioxidants, 2021.09.27, 10, 1531(pp.1-10), https://doi.org/10.3390/antiox10101531 全文	14-26, 28

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/JP2022/011540

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2011-225471	A	10.11.2011	(ファミリーなし)	
JP	2011-225472	A	10.11.2011	(ファミリーなし)	
WO	2013/054756	A1	18.04.2013	US 2014/0302173 A1	
				全文、特に、実施例	
				US 2014/0288172 A1	
				US 2014/0288173 A1	
				US 2014/0256806 A1	
				WO 2013/054755 A1	
				WO 2013/054770 A1	
				WO 2013/054765 A1	
				EP 2767277 A1	
				EP 2767279 A1	
				EP 2767280 A1	
				EP 2767276 A1	
				CN 104066428 A	
				CN 103974702 A	
				CN 104105482 A	
				CN 110339207 A	
				CN 103974701 A	
				CN 108403678 A	