

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5529360号
(P5529360)

(45) 発行日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)

(24) 登録日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/706 (2006. 01) A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 47/44 (2006. 01) A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 35/00 (2006. 01) A 6 1 P 35/00

請求項の数 10 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2000-569787 (P2000-569787)	(73) 特許権者	307012403
(86) (22) 出願日	平成11年8月27日 (1999. 8. 27)		ネルビアーノ・メデイカル・サイエンシー
(65) 公表番号	特表2002-524496 (P2002-524496A)		ズ・エッセ・エルレ・エルレ
(43) 公表日	平成14年8月6日 (2002. 8. 6)		イタリア国、20014・ネルビアーノ (ミラノ)、
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/006298		ピアレ・パストゥール・10
(87) 国際公開番号	W02000/015203	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成12年3月23日 (2000. 3. 23)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	平成18年8月15日 (2006. 8. 15)	(74) 代理人	100140523
審査番号	不服2011-16738 (P2011-16738/J1)		弁理士 渡邊 千尋
審査請求日	平成23年8月4日 (2011. 8. 4)	(74) 代理人	100103920
(31) 優先権主張番号	9820012.4		弁理士 大崎 勝真
(32) 優先日	平成10年9月14日 (1998. 9. 14)	(72) 発明者	パチアリーニ, マリア, アデーレ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イタリア国、イ-20158・ミラノ、ピ ア・デツリ・インブリアーニ、39

最終頁に続く

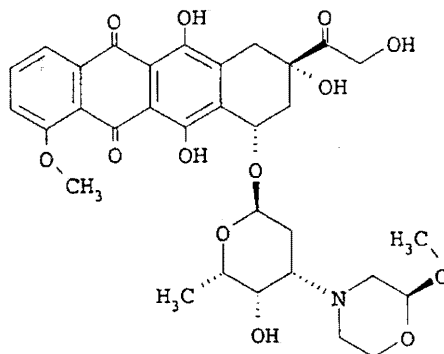
(54) 【発明の名称】 肝臓腫瘍治療へのアントラサイクリン誘導体の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト肝臓腫瘍の治療において肝動脈を介した肝臓内投与のために製剤される医薬品の製造における下記式のメトキシモルホリノドキシソルピシン (MMDX) の使用であって、前記肝臓腫瘍は、主として肝臓に限定された腫瘍であり、原発性肝細胞癌 (HCC) 又は胆管癌から選択され、または、前記肝臓腫瘍は、肝臓転移であり、MMDX の製剤は、 $100\text{ mcg/m}^2 \sim 1000\text{ mcg/m}^2$ の用量で、4 週ごとの 15 分から 30 分の注入として投与されるよう製剤されている、使用。

【化 1】



【請求項 2】

10

20

MMDXの投与を、肝動脈からの注射後に肝臓腫瘍に選択的に留まる薬剤とともに投与する請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記薬剤がヨウ素化オイルである請求項2に記載の使用。

【請求項4】

MMDXを、 $100\text{mcg}/\text{m}^2 \sim 800\text{mcg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与する請求項1に記載の使用。

【請求項5】

前記用量が $200\text{mcg}/\text{m}^2$ である請求項4に記載の使用。

【請求項6】

有効成分としてのMMDXおよび肝臓動脈を介した注射後に肝臓腫瘍に選択的に留まる医薬的に許容される薬剤を含むヒト肝臓腫瘍の治療のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、肝動脈を介した肝臓内投与により投与され、前記肝臓腫瘍は、主として肝臓に限定された腫瘍であり、原発性肝細胞癌(HCC)又は胆管癌から選択され、または、前記肝臓腫瘍は、肝臓転移である、医薬組成物。

【請求項7】

前記薬剤がヨウ素化オイルである請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

肝臓腫瘍の治療のための医薬品の製造における、請求項6または7に記載の医薬組成物の使用。

【請求項9】

ヒト肝臓腫瘍の治療で肝臓動脈を介して肝臓内投与するために製剤される医薬品の製造における、有効成分としてのMMDXおよび肝臓動脈を介した注射後に肝臓腫瘍に選択的に留まる医薬的に許容される薬剤を含む医薬組成物の使用。

【請求項10】

前記薬剤がヨウ素化オイルである請求項9に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、肝臓癌の治療におけるメトキシモルホリノドキシソルピシンの使用に関する。詳細には本発明は、肝臓腫瘍療法で使用されるメトキシモルホリノドキシソルピシンの肝臓内投与に関するものである。

【0002】

(背景技術)

下記式の構造

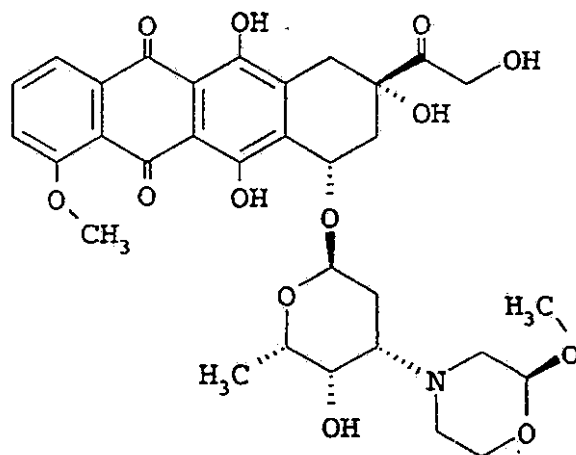
【0003】

10

20

30

【化 2】



10

を有するメトキシモルホリノドキシソルピシン（MMDX、社内コード番号PNU152243）は、糖部分の3'位-NH₂をメトキシモルホリノ基で置き換えることで得られる新たなドキシソルピシン誘導体である。この化合物は、少なくとも部分的に新規な作用形態を有する新たなアントラサイクリン類を同定し、多薬剤抵抗性（mdr）腫瘍に対する活性などの広い活性スペクトラムを得ることを目的とした研究プログラムの途上で合成されたものである。

20

【0004】

MMDXは、アントラサイクリン類に対して抵抗性でmdr表現型を示す腫瘍細胞に対してin vitroおよびin vivoで活性であり、その最後の機序はヒトでも起こることが認められている。

【0005】

L-PAMやcDDPに抵抗性の腫瘍細胞ならびにトポイソメラーゼII阻害薬（at-mdr）に対して抵抗性の細胞には交差抵抗性は認められなかった。

【0006】

MMDXは、腹腔内投与、静脈投与または経口投与後によって活性であり、マウス白血病や固形マウスおよびヒト腫瘍モデルに対して良好な抗腫瘍活性を有する。

30

【0007】

この化合物は、in vivoで投与した場合に非常に強力であるという点でほとんどのアントラサイクリン類とは異なり、至適静脈投与用量はドキシソルピシンの場合の80倍以上低い。この結果およびマウス、ラットおよびヒト肝臓ミクロソーム存在下においてin vitroでMMDXの細胞毒性活性が高くなるという所見は、MMDXが非常に細胞毒性の高い代謝物に変換され得ることを示唆している。

【0008】

哺乳動物における抗腫瘍アントラサイクリン類の代謝変換に関して公知の経路は、相当する13-ジヒドロ誘導体を与える側鎖カルボニル基還元である。MMDXの還元誘導体はドキシソルピシン抵抗性モデルに対してin vitroおよびin vivoでの活性を維持しているが、親薬剤と比較して用量は10倍高くなっている。高細胞内濃度に達する能力をこの化合物に与え、抵抗性モデルに対するこの化合物の効力の理由の一つである可能性が最も高い、分子の高親油性によって、経口投与によってもこの化合物は有効となる。MMDXの経口抗腫瘍効力については、各種投与計画での各種腫瘍型パネルで調べられている。得られた結果は、MMDXの経口投与によって、調べた全ての動物モデルで、静脈投与（i.v.）後に認められるものと同等の抗腫瘍活性が得られることを示している。これらのモデルでは、MMDXの有効経口用量は、有効静脈投与用量の1.3～2倍である。詳細にはM5076マウス線維肉腫からの肝臓転移において、最も良好な結果（生存時間の倍化）が得られたのは1日1回5日間にわたって投与した経口製剤であり、注射製剤はそれよ

40

50

り効果が劣った。これは、肝臓への初回通過効果による当該薬剤の異なる挙動を反映しているものと考えられる。

【 0 0 0 9 】

現在のところ、原発性肝細胞癌（HCC）患者および肝臓を浸潤する胆管細胞癌患者については従来の治療で有効なものがないことが知られている。

【 0 0 1 0 】

さらに、肝臓は多くのヒト癌において一般的な転移部位である。

【 0 0 1 1 】

原発性肝臓癌

肝臓腫瘍は、世界的に最も一般的な悪性腫瘍の一種である。この疾患の世界的な年間発生数は約100万例であり、男性/女性の比率は約4:1である。世界的には年間120万人が死亡している。北米の2/100000から東南アジアの30/100000に相当するかなり大きい発生率の地理的変動がある。ただし、これらの数字は原発と二次との間で区別しない「総肝臓癌」を指す場合が多い。

10

【 0 0 1 2 】

肝臓癌の発生率が最も高いのは極東であり、それは土地に固有のB型肝炎キャリア率が高いことや食物、貯蔵穀類、飲料水および土壌の汚染に関連している。これらの悪性腫瘍管理の進歩は、B型およびC型肝炎に対する免疫戦略ならびにあらゆる起源の肝硬変を低下させる手段の開発によって決まる。肝硬変は、特に欧州および米国ではHCCに関連している場合が非常に多い。全身化学療法は期待外れであり、応答率は平均で20%未満である。アントラサイクリンがやはり最も広く使用される薬剤である。マイトマイシンCも使用される。

20

【 0 0 1 3 】

外科的および非外科的な多様な療法がHCCについては使用可能となった。切除術および正位移植が唯一の治療選択肢であるが、このアプローチに適している患者は10%未満であって、長期的結果は良好ではないと推定されている。広範囲の転移ではなく局所的な肝臓進行のためにHCCは致死的となる傾向を有する点とともに、切除可能性が低くしかも再発率が高い（手術後5年で40%）ことから、動脈内化学療法などのいくつかの領域移動型（locoregional）の治療アプローチが開発された。LIPIODOL（商標）などの塞栓剤、ゲルフォームおよび分解性デンプンミクロスフェアとともに投与される肝臓内動脈（IHA）化学療法では、比較的高い応答率が報告されているように思われる。このアプローチは極東で徐々に使用が増加している。アントラサイクリン類（ドキソルビシンおよびエピルビシン）がこの状況では広く使用される。しかしながら、現在の化学療法努力では、生存率にほとんど改善は得られない。そこで新しい有効な治療が強く望まれている状況は変わらない。

30

【 0 0 1 4 】

二次肝臓癌

肝臓は多くのヒト癌において一般的な転移部位であり、肝臓の関与が播種性悪性腫瘍における罹患率および死亡率の主要な原因となっている。詳細には、多くの原発性結腸直腸癌患者においては、門脈排液系によって肝臓が通常は最初の（そして恐らくは唯一の）転移部位であり、メラノーマ、肺癌および乳癌でも肝臓に転移する場合が非常に多いと考えられる。転移肝臓腫瘍が患者の癌進行の最初の証拠となる場合が多く、特に結腸直腸癌では検出される唯一の腫瘍である。結腸直腸癌は、先進国国民の疾患である。米国では年間160000人を超える新たな患者が診断され、その疾患が進行したために75000人が死亡したと推定される。疫学的試験から、直腸結腸ガンの発生率が上昇していることが明らかになっている。進行性疾患患者の40~70%で肝臓の関与が認められ、30%にも及ぶ転移疾患患者で、肝臓が唯一の初発腫瘍再発部位である。未処置のまま放置すると、結腸直腸癌から肝臓への転移病変のために、生存期間は3~24ヶ月となる。

40

【 0 0 1 5 】

孤立性肝臓転移の患者の場合、切除術が最良の治療選択肢であり、20~30%の5年

50

間生存率がある。手術が可能であるのは患者のうちのわずか10%であり、切除術を受けた患者の25%までが転移肝臓癌を再発する。全身化学療法による緩和が現在のところ広範囲または複数の肝臓転移のあるほとんどの患者に提供される。今日までのところ、全身5-フルオロウラシル(5-FU)と葉酸が転移結腸直腸癌に対する最適な治療であると考えられるが、応答率は20%に過ぎず、全体の生存期間は約12ヶ月である。5-FUロイコボリンが不首尾であった後にはイリノテカン(irinotecan)塩酸塩3水和物が標準的な治療であり、応答率は15%であって、生存期間の中位値は約9ヶ月である。5-FUロイコボリンと併用される第1線治療としてのイリノテカンの役割を確認することを目的とした臨床試験が進行中である。

【0016】

疾患が肝臓に限定され、手術ができない場合、局所動脈内化学療法が適応である場合がある。5-FUまたはその類縁物である5-フルオロデオキシウリジン(FUDR)の肝動脈注入によって、臨床結果を最大限とする試みが行われているが(症例の50%までの応答率)、生存率にはほとんど効果がなかった。

【0017】

MMDXは肝臓癌の治療における治療選択肢を代表するものである。

【0018】

MMDXが肝臓腫瘍で有効であるという期待は、静脈投与経路によって実施したI相試験およびII相試験における肝臓での応答について評価可能な患者30名中で5名が肝臓転移の退行を経験したという所見から来るものである。結腸直腸癌患者2名が3サイクル後に肝臓病変の<50%の退行を有し、腎臓癌患者2名が3サイクルの投与後に肝臓病変に50%を超える退行を示し、別の結腸直腸癌患者で参加時に複数の肝臓転移を有していた患者(後に最初の投与サイクル後に肺塞栓症のために死亡)において剖検で肝臓転移を示す証拠が認められなかった。静脈投与での1250~1500mcg/m²の用量で腫瘍の収縮が起こった。主要な毒性は吐き気および嘔吐(鎮吐剤の静脈投与が必要)、脊髄抑制(myelosuppression)およびアミノ転移酵素の一過性上昇であった。さらに、肝臓転移を有する乳癌患者(以前には進行疾患の治療を受けていない)での静脈経路によるII相試験で、投与を行った(静脈投与1500mcg/m²)患者6名の肝臓病変において、1名で完全応答、3名で部分応答(そのうちの1名は4週間離れて確認されていない)、1名で軽度の応答が認められた。

【0019】

これらの所見は、結腸直腸癌および腎臓癌などの従来の化学療法に対して抵抗性の腫瘍型であっても、肝臓病変に対するMMDXの興味深い親和性を示唆するものである。

【0020】

肝臓における抗腫瘍効力を示す強い証拠は、前臨床データによっても裏付けられる。M5076マウス網膜肉腫からの肝臓転移に対するMMDXの活性は、静脈投与経路と比較して経口投与後の方が高く、初回通過効果が肝臓での効力に有利である可能性を示唆している。さらに、経口投与されたMMDXは、肝臓転移に対しての効果の方が同じモデルで原発の固形癌に対するより高い。肝臓転移に対するこの特異的効果は恐らく、肝臓酵素によって産生される代謝物によるものと考えられる。この仮説は、MMDXがin vitroで肝臓ミクロソームによって活性化されて非常に細胞毒性の高い生成物となることを示すいくつかの結果によって裏付けられる。この代謝変換はヒトでも起こると考えられている。

【0021】

mdrモデルおよび肝臓転移モデルでのMMDXの活性と併せて、現在の臨床経験で認められる活性のヒントによって、肝臓腫瘍病変のある患者での臨床結果が改善されることが期待される。

【0022】

従って、薬剤搬送戦略を確立して、肝臓レベルで抗腫瘍活性を有すると現在考えられているMMDXの静脈投与用量が高くなるのを回避し、原発性肝臓癌および肝臓転移に対するMMDXの抗腫瘍効力を高めることが望ましいと考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

全身曝露と従って毒性を低減しながら、肝臓腫瘍部位でのMMDX濃度を高める必要がある。

【 0 0 2 4 】

(発明の開示)

本発明は、肝臓腫瘍を患う患者に対してMMDXを投与する新規な方法であって、MMDXを肝動脈に直接注射することで、肝臓腫瘍部位でのMMDXの抗腫瘍活性を低下させることなくMMDXの量を低下させる方法を提供することで、そのようなニーズを満足するものである。

【 0 0 2 5 】

従って本発明の第1の目的は、MMDXの肝臓内投与を行うヒト肝臓腫瘍の治療のための医薬品製造でのMMDXの使用である。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の目的は、ヒト肝臓腫瘍の治療方法であって、処置を必要とする患者に対して治療上有効量のMMDXを肝臓内投与する段階を有する方法である。

【 0 0 2 7 】

本発明のさらに別の目的は、肝臓癌を患う患者のMMDX全身曝露を低減する方法であって、該患者に対して治療上有効量のMMDXを肝臓内投与する段階を有する方法である。

【 0 0 2 8 】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明によれば肝臓腫瘍は、例えば肝細胞癌または胆管癌あるいは肝臓転移などの主として肝臓に限定された腫瘍であることができる。

【 0 0 2 9 】

好ましくはMMDXの肝臓内投与は肝動脈を介して行う。

【 0 0 3 0 】

本発明の特定の実施態様ではMMDXを、静脈化学療法または肝臓内5 - フルオロウラシルもしくは5 - フルオロデオキシウリジン (FUDR) 化学療法を受けた後に進行した結腸直腸癌患者のような肝臓転移癌患者または例えば肝臓の関与する肝細胞癌もしくは胆管癌などの以前未治療の原発性肝臓癌患者など、成人患者に対する4週ごとの約15分間～約30分間または8週ごとの5～10分間のボラス投与のように、肝臓動脈を介して投与する。

【 0 0 3 1 】

本発明のさらに特定の実施態様では、患者へのMMDXの投与は、例えば約100mcg/m²～約1000mcg/m²、好ましくは約100mcg/m²～約800mcg/m²、例えば約200mcg/m²の用量で行う。

【 0 0 3 2 】

本発明のさらに特定の実施態様では、適切な用量のMMDX、好ましくは予め生理食塩水に溶解させたものを、肝臓動脈から注射した後に肝臓腫瘍に選択的に留まる好適な量の薬剤と混合する。好ましくは、この薬剤、例えばヨウ素化オイル (LIPIODOL (登録商標)) の量は、腫瘍の大きさに応じて約3mL～約20mLで変動し得る。

【 0 0 3 3 】

LIPIODOL (登録商標) は、肝臓動脈から注射した後に肝臓腫瘍に選択的に留まって、抗癌剤のキャリアとして特に有用であることが認められている脂質リンパ管造影剤である。

【 0 0 3 4 】

以下の表に、腫瘍の大きさに基づいた好適なLIPIODOL (登録商標) の容量を示してある。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

【表 1】

表

腫瘍の大きさ (cm)	L I P I O D O L (登録商標) 容量
≥ 2	3～5
2. 1～6	5～8
6. 1～11	9～14
> 11	15～20

10

M M D X の投与用量は、患者の疾患状況に応じて変動する。

【 0 0 3 6 】

従って、あらゆる療法で従来行われるような形で患者の状態、応答および併用療法の特定の内容に応じて投与法を工夫する必要がある、状態の変化に応じてないしは他の臨床的状态を考慮して投与法を調節する必要が生じる場合がある。

【 0 0 3 7 】

例えば肝臓内療法の場合、M M D X 5 0 0 m c g の入った凍結乾燥バイアルを注射用無菌生理食塩水 5 m L で希釈して、M M D X 濃度 1 0 0 m c g / m L を得る。患者に投与される適切な用量の M M D X を、好適な量の L I P I O D O L (登録商標) と混合することもできる。

20

【 0 0 3 8 】

活性薬剤は、上部前腹壁下にある肝臓内通路 (potacath) の門内に挿入された静脈投与管の側方入口に直接投与することができる。薬剤投与は例えば、通常の生理食塩水 1 0 0 m L 容量の液で 3 0 分間かけての注入で行うことができる。機器を生理食塩水 1 0 ～ 2 0 m L で洗うことで、薬剤が全て投与されるようにすることができる。通路 (portacath) を持たない患者では、大腿セルディンガー法によって肝動脈にカテーテルを挿管し、薬剤を例えば通常の生理食塩水 1 0 0 m L 容量に入れて 3 0 分間かけて注入することができる。カテーテルは局所麻酔下に挿管し、次に鼠径部から外し、圧迫包帯を施し、病院で終夜にわたる看護観察を続ける。

30

【 0 0 3 9 】

本発明の別の目的は、例えば肝臓動脈から肝臓内注射後に肝臓腫瘍で選択的に留まる上記の定義の医薬的に許容される薬剤ならびに 1 以上の医薬的に許容される賦形剤および / または担体とともに、活性物質としての M M D X を含む医薬組成物を提供することにある。この医薬組成物は通常、従来の方法に従って調製され、医薬的に好適な形で投与される。例えば、肝臓内注射または注入用溶液は、担体として例えば無菌水を含むことができるか、あるいは好ましくは無菌等張性生理食塩水溶液の形とすることができる。

【 0 0 4 0 】

以下、実験プロトコールによって本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

40

【 0 0 4 1 】

実験プロトコール

M M D X (P N U 1 5 2 2 4 3) を、静脈化学療法または肝臓内 5 - フルオロウラシル化学療法を受けた後に進行した肝臓転移結腸直腸癌成人患者あるいは以前には未治療である肝臓の関与する原発性の肝細胞癌もしくは胆管癌成人患者に対して肝臓動脈 (I H A) を介して 4 週ごとに 3 0 分間の短時間の注入で投与する単一部門 (arm) 多施設用量決定 I 相試験を行った。患者の疾患は試験参加時には肝臓に限定されていた。患者には in situ ですでに肝臓内通路が取り付けられていても良く、あるいは薬剤を大腿セルディンガー法によって肝動脈を介して投与しても良い。

【 0 0 4 2 】

50

本試験の主目的は、肝臓動脈を介して投与した場合のMMDXの最大耐容用量(MTD)および用量制限毒性(DLTs)の決定であった。

【0043】

本試験においては、抗腫瘍活性を記録した。

【0044】

開始用量はラットにおけるLD₅₀の1/3に相当する100mcg/m²であった。

【0045】

登録した患者計23名中18名にMMDXの肝臓内動脈(IHA)投与を行った。

【0046】

試験用量は100mcg/m²～800mcg/m²の範囲であった。

10

【0047】

結果は患者13名について得られている。100mcg/m²の患者3名(6サイクル)、200mcg/m²の患者3名(12サイクル)、400mcg/m²の患者3名(4サイクル)、600mcg/m²の患者3名(10サイクル)および800mcg/m²の患者1名(3サイクル)であった。

【0048】

血液毒性

100mcg/m²の患者1名(1サイクル)、200mcg/m²の患者1名(1サイクル)および400mcg/m²の患者1名(1サイクル)で第1級白血病が認められた。しかしながらAGCは常に正常であった。200mcg/m²の患者1名(3サイクル)および600mcg/m²の患者1名(1サイクル)で第1～2級の血小板減少症が起こり、腫瘍関連であると考えられた(HCC患者)。200、600および800mcg/m²の患者3名でそれぞれ最大第1級の貧血が報告された。

20

【0049】

非血液毒性

被験薬が原因と考えられる最も頻繁に認められた有害事象は吐き気、嘔吐および疲労であった。

【0050】

100mcg/m²では、患者3名中1名で(1サイクルで)軽度の嘔吐が報告され、患者2名(3サイクル)で第1～2級疲労があった。

30

【0051】

200mcg/m²では、患者2名(2サイクル)で第2級の吐き気、患者2名(3サイクル)で第1～2級の嘔吐、患者1名(2サイクル)で第2級疲労が報告された。

【0052】

400mcg/m²では、患者2名(2サイクル)で第2～3級の吐き気、患者1名(1サイクル)で第2級の嘔吐が生じた。患者1名(1サイクル)で通路(port-a-cath)部位で軽度の局所疼痛および軽度の脱毛が報告された。

【0053】

600mcg/m²では、患者2名(2サイクル)で第1～2級の吐き気、患者1名(2サイクル)で第2級の疲労、患者1名(2サイクル)で軽度の脱毛が報告された。

40

【0054】

800mcg/m²では、患者1名(それぞれ1サイクル)で第1級の吐き気、疲労、粘膜炎および発熱が生じた。

【0055】

他の第3～4級事象は報告されなかった。

【0056】

トランスアミナーゼ類の軽度ないし中等度(等級1～2)の増加(被験薬によると考えられるもの)が、200mcg/m²(患者3名中2名)、400mcg/m²(患者3名中2名;3番目の環Aは恐らく用いたIHA法のために第2～3級のトランスアミナーゼ上昇を示した)および600mcg/m²(患者3名中2名)で認められた。800m

50

cg / m^2 で投与を受けた患者では第3級のトランスアミナーゼ上昇が報告されている。

【0057】

トランスアミナーゼの最大上昇が、投与後の最初の1週間で見られた。第2級のビリルビン血症増加が $100 \text{ mcg} / \text{m}^2$ から始まって認められたが、被験薬が原因とは考えられなかった。

【0058】

他の重度の非腫瘍関連である臨床検査異常は、 $200 \text{ mcg} / \text{m}^2$ で投与を受けた患者2名で認められた第3級の赤血球増加症であった（一方の患者では基底線から持続し、他方の患者では食後であった）。

【0059】

10

活性

HCC患者において $200 \text{ mcg} / \text{m}^2$ で、2種類の他覚的腫瘍応答が肝臓で認められた。

【0060】

患者1名が、試験参加時にNMRによって追跡される測定可能な肝臓疾患を有していた（全体で 17.75 cm^2 ）。IHAを2サイクル後、部分応答（PR）が得られた（86%を超える低減）。PRは第4回のIHAサイクル後に確認され、第6回のIHAサイクル後には完全応答（CR）となった。患者については治療法を止め、現在のところ患者には再発がなく追跡調査中である。

【0061】

20

第2の患者は基底線時に複数の肝臓病変を示した（比較的大きいものは、CTスキャンによる評価で直径 6 cm であった）。さらにこの場合、IHA 2サイクル後にPRが認められ、第3のIHAサイクル後に確認された（比較的大きい病変が直径で50%低減した）。肝臓外腫瘍進行（骨）があったものの、患者にはさらに別のIHA投与を行い、その後患者については治療を停止した。2ヶ月後に肝臓CTスキャンを再度行い、相対的に大きい病変についての以前の所見が確認されたが、最も小さい病変はわずかに増加していた。

【0062】

$800 \text{ mcg} / \text{m}^2$ 投与を受けた第3のHCC患者では、3サイクル後に軽度の応答が報告された。

30

【0063】

これらの活性データは、肝動脈を介したMMDX化学療法が、静脈経路によって用いられる用量よりはるかに低いMMDX用量で肝臓癌患者に対して有効であって、危険な全身曝露、従ってMMDXの毒性を強力に低下させることを示している。

フロントページの続き

(72)発明者 バロツタ, オルガ

イタリア国、イ - 20025・レニヤーノ、ピア・ナザリオ・サウロ、99

(72)発明者 カー, デイビッド

イギリス国、バーミンガム・ビー・38・8・テイー・エル、キングズ・ノートン、ウエストヒル
・ロード・27

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 川口 裕美子

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 KIRK, S., et al., Surgery, 109(6), pp.694-697 (1991)

ROBERT, J., et al., Pharmacokinetics and Metabolism of Anthracyclines, Cancer Surveys (Volume 17: Pharmacokinetics and Cancer Chemotherapy), pp.219-252 (1993)

Vasey PA et al., Phase I clinical and pharmacokinetic study of 3'-deamino-3'-(2-methoxy-4-morpholinyl)doxorubicin (FCE 23762). Cancer Res. 1995 May 15;55(10):2090-6.

今野俊光、抗癌剤動注療法における油性キャリアの利用、医学のあゆみ、1993年01月30日、第164巻第5号、328~332

荒井保明、肝動注化学療法、画像診断、1996年12月01日、第16巻第12号、1413~1424

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H1/00-99/00, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS(JDreamII)