

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5570429号
(P5570429)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014. 7. 4)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 6 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2010-535152 (P2010-535152)	(73) 特許権者	311005736
(86) (22) 出願日	平成21年4月28日 (2009. 4. 28)		Delta-Fly Pharma株式会
(65) 公表番号	特表2011-518761 (P2011-518761A)		社
(43) 公表日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)		徳島県徳島市川内町宮島錦野37番地の2
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/058725	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開番号	W02009/133963		特許業務法人アルガ特許事務所
(87) 国際公開日	平成21年11月5日 (2009. 11. 5)	(74) 代理人	100077562
審査請求日	平成23年12月1日 (2011. 12. 1)		弁理士 高野 登志雄
(31) 優先権主張番号	12/111, 369	(74) 代理人	100096736
(32) 優先日	平成20年4月29日 (2008. 4. 29)		弁理士 中嶋 俊夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 デオキシシチジン誘導体を含有する抗腫瘍剤を投与する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する抗腫瘍剤を、患者に対して、1日当たり該患者の体表面積 1 m²に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 2 . 0 m g の量を 3 3 6 時間持続静脈内投与するための組成物。

【請求項 2】

前記患者に対して、前記抗腫瘍剤を 1 治療コースとして 3 週間に 1 回投与し、該治療コースを少なくとも 2 回行う請求項 1 記載の抗腫瘍剤を持続静脈内投与するための組成物。

【請求項 3】

4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する抗腫瘍剤を、患者に対して、1日当たり該患者の体表面積 1 m²に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 3 . 0 m g の量を 1 6 8 時間持続静脈内投与するための組成物。

【請求項 4】

前記患者に対して、前記抗腫瘍剤を 1 治療コースとして 2 週間に 1 回投与し、該治療コースを少なくとも 2 回行う請求項 3 記載の抗腫瘍剤を持続静脈内投与するための組成物。

【請求項 5】

10

20

生理学的に許容される抗腫瘍剤静脈内搬送用液状媒体で希釈した、4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する容器を含む抗腫瘍剤を、患者に対して、1 日当たり患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 2 . 0 mg の量を 3 3 6 時間持続静脈内投与するための組成物。

【請求項 6】

生理学的に許容される抗腫瘍剤静脈内搬送用液状媒体で希釈した、4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する容器を含む抗腫瘍剤を、患者に対して、1 日当たり患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 3 . 0 mg の量を 1 6 8 時間持続静脈内投与するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌患者に対して静脈内注入によって、及びある好適な実施態様では持続静脈内注入によって投与される抗腫瘍剤に関する。

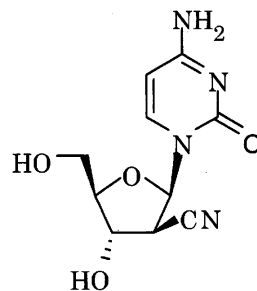
【背景技術】

【0002】

4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン (「CNDAC」、下記構造式参照) は、デオキシシチジンのリボースの 2' 位をシアノ基に置換した代謝拮抗剤である。

【0003】

【化 1】



【0004】

本願出願時において、CNDAC は、本邦で合成されたデオキシシチジンアナログである。CNDAC は、臨床において汎用されているデオキシシチジン系誘導体 (ゲムシタビン) と違い、主として DNA 鎖切断作用を有する。詳細には、CNDAC が細胞内デオキシシチジンキナーゼによりリン酸化されて、トリリン酸化体 (CNDACTP) を形成し、CNDACTP が DNA 鎖に取り込まれて加水分解を起こして DNA 鎖を切断し、細胞周期を G 2 / M 期で停止させ、細胞を死滅させるものと考えられている (特許文献 1 及び非特許文献 1 ~ 2 参照) 。

【0005】

DNA 合成阻害作用を主作用として臨床で汎用されている抗腫瘍剤の多くは、S 期阻害作用により効果を示す。しかしながら、動物試験で使用する比較的増殖の早い腫瘍と異なり、臨床においては、腫瘍の増殖は遅く S 期の細胞が少ないことが判明してきた。一方、CNDAC の有する DNA 鎖切断作用による抗腫瘍効果は、その結果 G 2 / M 期で細胞周期を停止させ腫瘍細胞を死に至らしめる。それ故に、CNDAC は臨床で汎用されている DNA 合成阻害剤と差別化でき、CNDAC が臨床上有効な抗腫瘍剤であると考えられた (非特許文献 3) 。

【0006】

CNDACの臨床におけるより高い抗腫瘍効果を発揮するためには、投薬の継続が可能となり、患者の生存期間を確実に延長させるような高い治療効果が得られる治療法を開発する必要性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許2559917号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】J Med Chem. 1991; 34(9): 2917-9.

【非特許文献2】J Med Chem. 1993; 36(26): 4183-9.

【非特許文献3】Mol Pharmacol. 2001; 59(4): 725-31.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、抗腫瘍効果が高く、且つ持続的な投与が困難となる毒性を発現する危険性が低い方法でCNDACを使用することにより、上述の課題を解決する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は、CNDACの使用方法について研究を重ねた結果、長期間をかけてCNDACを持続的に静脈内注入した場合に、高い抗腫瘍効果が得られ、この使用方法が患者の生存期間延長に寄与する有効な方法となり得ることを見出した。

【0011】

本発明は、ある実施態様では、癌患者に対して、4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン又はその塩を含有する抗腫瘍剤を、1日当たり該患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で2.0~4.0mgの量を168~336時間かけて持続静脈内注入する方法によって投与することを含む抗腫瘍治療方法を提供する。ある好適な実施態様では、前記抗腫瘍剤を、1日当たり前記患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で2.0mgの量を336時間かけて投与する。ある好適な実施態様では、前記抗腫瘍剤を、1日当たり前記患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で3.0mgの量を168時間かけて投与する。ある実施態様では、治療コースを少なくとも2回行い、該コースは、3週間に1回、1日当たり前記患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で2.0mgの量を336時間かけて持続静脈内注入することによって前記抗腫瘍剤を投与することを含む。ある実施態様では、治療コースを少なくとも2回行い、該コースは、2週間に1回、1日当たり前記患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で3.0mgの量を168時間かけて持続静脈内注入することによって前記抗腫瘍剤を投与することを含む。

【0012】

また、本発明は、1日当たり患者の体表面積1m²に対して4-アミノ-1-(2-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)-2(1H)-ピリミジノン換算量で2.0~4.0mgの量を168~336時間かけてもたらすのに十分な濃度まで、生理学的に許容される抗腫瘍剤静脈内搬送用液状媒体で希釈した、4-アミノ-1-(2-

10

20

30

40

50

シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する容器を含む、患者に対して抗腫瘍剤を持続静脈内投与するための組成物を提供する。ある好適な実施態様では、前記抗腫瘍剤の濃度は、1日当たり前記患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 2.0 mg の量を 336 時間かけてもたらすのに充分である。ある好適な実施態様では、前記抗腫瘍剤の濃度は、1日当たり前記患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で 3.0 mg の量を 168 時間かけてもたらすのに充分である。

【 0 0 1 3 】

10

また、本発明は、1日当たり患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で $2.0 \sim 4.0\text{ mg}$ の量を 168 ~ 336 時間かけてもたらすのに十分な濃度まで、生理学的に許容される抗腫瘍剤静脈内搬送用液状媒体で希釈した、4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩を含有する容器を含む、患者に対して抗腫瘍剤を持続静脈内投与するための組成物を提供する。

【 0 0 1 4 】

また、本発明は、患者に対して、1日当たり該患者の体表面積 1 m^2 に対して 4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン換算量で $2.0 \sim 4.0\text{ mg}$ の量を 168 ~ 336 時間かけて持続静脈内注入する方法によって投与する抗腫瘍剤を製造するための、4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノン又はその塩の使用を提供する。

20

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明の抗腫瘍剤によれば、体重抑制や白血球減少等を主とする副作用を発症する危険性を軽減した上で、高い抗腫瘍効果を奏することができる。すなわち、副作用による治療の中断の危険性が少なく、患者の生存期間を確実に延長させるような高い治療効果が得られる。

30

【 0 0 1 6 】

さらに本発明について、続く本発明の詳細な説明において、記載した多くの非制限的な図面を参照して述べる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1】図 1 は、ヒト肺癌株 L X - 1 担癌ラットに投与された C N D A C の急速静脈内注入と持続静脈内注入での抗腫瘍効果を示す。

【図 2】図 2 は、ヒト結腸癌株 K M 2 0 C 担癌ラットに投与された C N D A C とゲムシタピンの持続静脈内注入における抗腫瘍効果を示す。

【図 3】図 3 は、ヒト膵癌株 P A N - 4 担癌ラットに投与された C N D A C の持続静脈内注入での抗腫瘍効果を示す。

40

【図 4】図 4 は、ヒト膵癌株 P A N - 4 担癌ラットに投与された C N D A C の持続静脈内投与での副作用（体重抑制）を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 8 】

特に明記しないかぎり、化合物又は成分への言及は、化合物又は成分単独のほか、化合物の混合物等の他の化合物又は成分との組み合わせを包含する。

【 0 0 1 9 】

本明細書に用いるように、「ある」、「一つの」、「該」及び「前記」の単数形は、明らかに別の指示がないかぎり、複数形の意味を包含する。

50

【 0 0 2 0 】

特に指示のないかぎり、明細書及び特許請求の範囲で使用する成分量、反応条件及びその他のすべての数は、「約」という用語にすべての例で修正されながら理解されることとなる。したがって、特に明記しないかぎり、続く明細書及び特許請求の範囲で述べられる数値パラメータは、本発明で得られる所望の特性によって変動し得る近似値である。少なくとも、そして、特許請求の範囲を均等の範囲に制限することを意図せず、各々の数値パラメータは、有効数字の数と通常の四捨五入の慣例を考慮して解釈されなければならない。

【 0 0 2 1 】

また、本明細書内の数値範囲の記載は、その範囲内のすべての数値の開示であるとみなされる。例えば、範囲が約 1 ～ 約 5 0 である場合、かかる範囲内の例えば 1 , 7 , 3 4 , 4 6 . 1 , 2 3 . 7 又は他の値も含むと考えられる。

10

【 0 0 2 2 】

本発明者らは、CNDAC が広範囲に亘る癌種に対して強い抗腫瘍効果を奏することを見出した。動物モデルを用いた抗腫瘍試験において、10 日間連続して、1 週間につき 5 回を 2 週間で、また 1 週間に一回を 2 週間での迅速な静脈内注入によって投与した場合、CNDAC が強い抗腫瘍効果と抗増殖効果を示すことがわかった。しかしながら、腫瘍の再増殖は投与終了後に認められ、細胞減少効果が必ずしも示されるわけではなかった。さらに、抗腫瘍効果を増大させるために投薬量を増やすことは、体重抑制及び白血球減少を含む毒性を引き起こす。

20

【 0 0 2 3 】

本発明の発明者らによってCNDACを用いる方法の広範囲な研究の結果として、CNDAC が長期間に亘る持続静脈内注入によって投与された場合に高い抗腫瘍効果がもたらされること、及びこのようにしてかかる使用方法が患者の生存期間を延長させるのに効果的な方法であることが判明した。

【 0 0 2 4 】

本発明における抗腫瘍剤の有効成分であるCNDACは、4 - アミノ - 1 - (2 - シアノ - 2 - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) - 2 (1 H) - ピリミジノンで示される公知化合物である。かかる化合物は、DNA 鎖切断作用により多くの癌種に対し抗腫瘍効果を奏することが知られている。Biochemical Pharmacology 2001 ; 61 (12) : 1497 - 507 . には、CNDAC を長時間癌細胞に接触させることにより、細胞増殖抑制作用が増強されることが記載されている。しかしながら、副作用の発症を抑えながら、癌を効率的に治療できることは示唆されていない。

30

【 0 0 2 5 】

CNDAC の塩としては、例えば無機酸塩及び有機酸塩等の薬学的に許容される塩であれば特に制限されない。無機酸塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられる。有機酸塩としては、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。このうち、塩酸塩又は酢酸塩がより好ましい。

40

【 0 0 2 6 】

本発明におけるCNDAC又はその塩は、公知の方法、例えば特許第 2 5 5 9 9 1 7 号公報に記載の方法により製造できる。

【 0 0 2 7 】

本発明における抗腫瘍剤は、静脈内投与されるものである。かかる剤は注射剤の形態で投与される。かかる注射剤は、液状注射剤であっても、用時に溶解させて使用することができる凍結乾燥注射剤や粉末注射剤等の固形状注射剤であってもよい。

【 0 0 2 8 】

本発明における抗腫瘍剤は、CNDAC 又はその塩に、薬理学的に許容される担体を添加し、常法により調製することができる。かかる担体として、製剤素材として慣用の各種

50

有機あるいは無機担体物質を用いることができる。固形状注射剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等が配合できる。液状注射剤においては、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、無痛化剤等が配合できる。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0029】

賦形剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、マルトース、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、イノシトール、デキストラン、ソルビトール、アルブミン、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、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。結合剤としては、例えば、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、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、エチルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、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、乳糖及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。希釈剤としては、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、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオ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及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ホウ酸、ブドウ糖、グリセリン及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。pH調整剤及び緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。無痛化剤としては、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン及びこれらの成分の混合物等が挙げられる。

【0030】

本発明における抗腫瘍剤の投与量は、副作用発症の危険性と抗腫瘍効果の関係から、1日当たり、患者の体表面積 1 m^2 に対するCNDAC換算量（本明細書では mg/m^2 としても示す）で $2.0 \sim 3.0\text{ mg}$ が好ましい。

【0031】

体重抑制や白血球減少等の副作用の発症を抑えながら、癌を効率的に治療することができるという点から、抗腫瘍剤の1日当たり投与量がCNDAC換算量で $2.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の場合、本発明の抗腫瘍剤を168～336時間かけて投与するのが好ましい。かかる抗腫瘍剤を336時間かけて投与するのがより好ましい。抗腫瘍剤の1日当たり投与量がCNDAC換算量で $3.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の場合、168時間かけて投与するのが好ましい。

【0032】

毒性を軽減しながら、より高い抗腫瘍効果を得るために、一連の投与スケジュールを1コースとして本発明の抗腫瘍剤を繰り返し持続静脈内投与するのが好ましい。かかる投与スケジュールとしては、3週間に1回CNDAC換算量で1日当たり $2.0 \sim 4.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の量を、336時間かけて持続静脈内注入によって投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うこと、及び2週間に1回CNDAC換算量で1日当たり $3.0 \sim 4.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の量を、168時間かけて持続静脈内注入によって投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うことが好ましい。3週間に1回CNDAC換算量で1日当たり $2.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の量を、336時間かけて持続静脈内注入によって投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うこと、及び2週間に1回CNDAC換算量で1日当たり $3.0\text{ mg}/\text{m}^2$ の量を、168時間かけて持続静脈内注入によって投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うことがより好ましい。

【 0 0 3 3 】

本発明の抗腫瘍剤が適用される癌としては、特に制限はなく、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、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、骨・軟部肉腫、悪性リンパ腫、白血病、子宮頸癌、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。特に、かかる抗腫瘍剤を頭頸部癌、乳癌、肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、膵臓癌、膀胱癌に適用するのが好ましい。

【 0 0 3 4 】

本発明の抗腫瘍剤は、癌治療を受けたことのない患者にも、現在治療を受けている患者にも、治療を受けたことのある患者にも投与してよい。

【 0 0 3 5 】

本発明の抗腫瘍剤は、他の抗腫瘍剤及び／又は放射線と併用してもよい。併用できる抗腫瘍剤としては、例えば5-FU、テガフル・ウラシル製剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム製剤、ドキソルピシン、エピルピシン、塩酸イリノテカン、エトボシド、ドセタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、クレスチン、レンチナン、ピシバニール等が挙げられる。

【実施例】

【 0 0 3 6 】

本発明が、ある好適な及び／又は特定の実施態様とともに記載される一方、後述の実施例だけでなく上述の記載が例証であり、発明の範囲を制限しないことを意図していると理解すべきである。本発明の範囲内における他の態様、利点及び修正は、本発明が関係する当業者にとって明らかであろう。

【 0 0 3 7 】

添付の実施例に記載の全ての化学試薬は、特に明記しないかぎり市販のものである。

【 0 0 3 8 】

[実施例1]

癌患者へ3週間に1回、CNDAC（遊離塩基）換算量で2.0～4.0 mg/m²/日の量を336時間かけて持続静脈内注入によって抗腫瘍剤を投与することを1コースとして、繰り返し行った場合の有害事象の発症頻度と治療効果を検討した。

【 0 0 3 9 】

本試験は、標準的な治療法が無効又は治療法のない各種固形癌（例えば、消化器癌、頭頸部癌、乳癌等）の患者を対象に施行された。かかる試験は、安全性を主として評価し、各癌腫別に実施される臨床第II相試験で副作用を問題とすることなく安全に投与できる至適投与量（RD）を決定するための臨床第I相試験に相当する。腫瘍に対する治療効果も、評価可能な場合には、評価することとした。かかる治療効果試験では、RECISTの評価法（Journal of the National Cancer Institute、2000、Vol. 92、No. 3、205～216）を参考とし、標的病変（CT等でのスライス幅に応じた測定可能なサイズ以上の病変）と非標的病変（標的病変以外のすべての病変）との総合的な評価で腫瘍への縮小効果を判定した。本試験において、PR（部分奏効）とは、各標的病変の長径の総和が投与前の総和の30%以上の縮小を示し、一定の期間（通常4週間）においてその効果が維持され、その間に非標的病変の増悪を認めない場合を指す。PD（進行）とは、試験開始以降に記録された最小の長径和と比較して標的病変の長径和が20%以上増加するか、既存の非標的病変の明らかな増悪又は新病変を認めた場合を指す。SD（安定）は、PRとするには腫瘍の縮小が充分ではないがPDとするには不十分であり、腫瘍の進行が止まり、悪化が認められない場合を指す。

【 0 0 4 0 】

CNDAC製剤（注射剤）を3週間に1回2.0～4.0 mg/m²/日の量で、336時間持続静脈内注入の投与を行った結果であり、4.0 mg/m²/日を投与した場合3例中3例（100%）で用量制限毒性（DLT）（全例でCTCAE Grade 3の発熱性好中球減少、3例中1例でGrade 4の血小板減少）が見られ、実施計画書に規定された最低2コースの投与を完遂できなかった。また、3.0 mg/m²/日を投与し

10

20

30

40

50

た場合、DLTの発現は認められなかったものの、2コースにGrade 3及び4の好中球減少がそれぞれ1例ずつで認められ、1例は減量を余儀なくされた。有効性(SD)は3例中1例であった。一方、 $2.0\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を投与した場合、投与中止を要する有害事象は認められなかった。有効性の評価が可能であった6例中4例(66%)でSDとなり、内1例で約15%の縮小が認められた。

【0041】

従って、CNDAC投与において、標準治療が無効又は治療法のない各種固形癌(例えば、消化器癌、肺癌、膀胱癌等)患者へ投与される当該持続静脈内注入は、毒性の発症を抑えた上で高い有効性を奏する投与方法であることが示唆された。

【0042】

[実施例2]

2週間のうちに1回1日当たり、体表面積の 1 m^2 に対してCADAC(遊離塩基)換算量の $3.0\sim 4.0\text{ mg}$ の量を、168時間かけて持続静脈内注入によって投与することを1コースとして、繰り返し行った場合の有害事象の発症頻度と治療効果を検討した。なお、本試験の対象患者、評価方法及び評価基準は実施例1の試験と同様である。

【0043】

CNDAC製剤(注射剤)を2週間に1回 $3.0\sim 4.0\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の量を、168時間持続静脈内注入の投与を行った結果であり、 $4.0\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を投与した場合、安全性評価が可能な3例中2例(67%)で用量制限毒性(DLT)(1例でCTCAE Grade 3の発熱性好中球減少、1例でGrade 4の好中球減少)が見られた。有効性(SD)は有効性評価が可能な3例中2例(67%)であった。一方、 $3.0\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を投与した場合、投与中止を要する有害事象は認められず、有効性の評価が可能であった8例中2例(25%)でSDとなった。

【0044】

従って、CNDAC投与において、標準治療が無効又は治療法のない各種固形癌(例えば、消化器癌、頭頸部癌)患者への当該持続静脈内注入は、毒性の発症を抑えた上で高い有効性を奏する投与方法であることが示唆された。

【0045】

[実施例3]

担癌ラットモデルにおけるCNDACの急速静脈内注入と持続静脈内注入での抗腫瘍効果を検討した。ヒト肺癌株LX-1担癌ラットに投与されたCNDAC急速静脈内注入と持続静脈内注入での抗腫瘍効果の検討を行った結果を図1に示す。

【0046】

CNDAC(遊離塩基)を、1、5、8、12日目に 800 mg/kg/日 の量で、又は1~5日目及び8~12日目に 20 mg/kg/日 の量でそれぞれ急速静脈内注入(注射器を使い尾静脈内に急速注入)によって投与した。或いは、CNDACを、2週間 4.5 mg/kg/日 の量で持続静脈内注入(皮下移植定速ポンプを使い皮下に24時間持続注入)によって投与した。それぞれの投与法のCNDAC投与群と薬剤を投薬していない群(対照群)における相対腫瘍体積(投与初日の腫瘍体積における投与後14日目の腫瘍体積の比)を求め比較した。持続静脈内注入において、急速静脈内注入に比べて高い抗腫瘍効果を認めた。この効果は、ヒト肺癌株以外にも、ヒト乳癌及び結腸癌株においても認められた。

【0047】

[実施例4]

ヒト結腸癌株KM20C担癌ラットに投与したCNDACとゲムシタピンの持続静脈内注入における抗腫瘍効果を比較検討した。結果を図2に示す。

【0048】

CNDACを、1日目及び8日目に36mg/kg/日の量で、または1～14日目に4.5mg/kg/日の量でそれぞれ持続静脈内注入（皮下移植定速ポンプを使い皮下に24時間持続注入）によって投与した。或いは、ゲムシタピンを、週1回2週間（1日目及び8日目）300mg/kg/日の量で急速静脈内注入によって投与し、又は2週間1.0mg/kg/日の量で持続静脈内注入によって投与した。それぞれの投与法の薬剤投与群と薬剤を投与していない群（対照群）の相対腫瘍体積を求め比較した。CNDACの持続静脈内注入では投与終了後も腫瘍体積を顕著に減少させた。それに比べ、CNDACと構造が類似するデオキシシチジン系誘導体であるゲムシタピンの持続静脈内注入では、投与終了後に腫瘍体積が減少しなかった。この結果は、CNDACにおける低用量長時間投与することによる抗腫瘍効果の増強が、ゲムシタピンによる増強と比較して予想外に顕著に強いことを示すものである。

10

【0049】

[実施例5]

ヒト膀胱癌株PAN-4担癌ラットに投与したCNDACの持続静脈内注入における抗腫瘍効果と副作用（体重抑制）の関係を検討した。結果を図3及び4に示す。

【0050】

CNDACを、1日目に36mg/kg/日の量で、または1～14日目に4.5mg/kg/日の量でそれぞれ持続静脈内注入（皮下移植定速ポンプを使い皮下に24時間持続注入）によって投与した。それぞれの投与法のCNDAC投与群と薬剤を投与していない群（対照群）の相対腫瘍体積を求め比較した。2週間持続静脈内注入において、24時間持続静脈内注入と比べて顕著に高い抗腫瘍効果を認めた。

20

【0051】

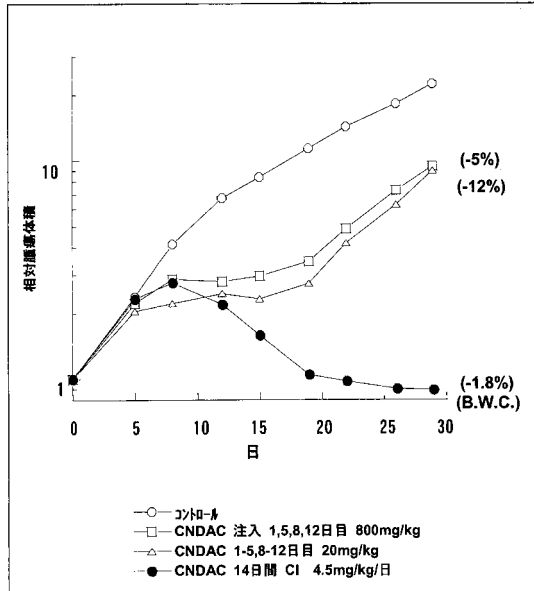
さらに、2週間持続静脈内注入群と24時間持続静脈内注入群において体重の減少を検討した。24時間持続静脈内注入群では最大で20.4%もの体重減少が確認された一方、2週間持続静脈内注入群では最大でも4.6%の体重減少にとどまった。この結果は、長期間の持続静脈内注入では、副作用（体重減少）を十分に軽減しながら、顕著に高い抗腫瘍効果が得られることを示すものである。

【0052】

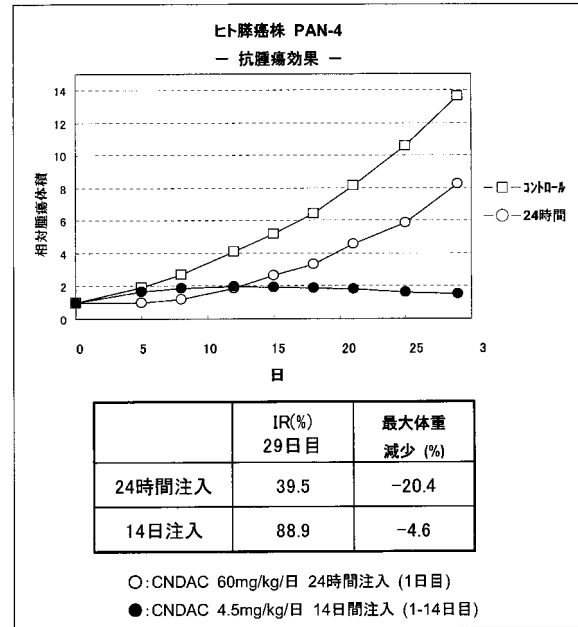
本明細書は、本明細書内における引用文献の技術を考慮すれば最も完全に理解され、その全てが参照によってここに取り込まれる。本明細書内の実施態様は、本発明の実施態様の实例を提供し、発明の範囲を制限するものとされてはならない。当業者は、特許請求の範囲に示された本発明の範囲及び趣旨とともに、多くの他の実施態様がクレームされた発明によって包含され、本明細書及び実施例が典型例としてのみ考慮されることを意図していることを理解する。

30

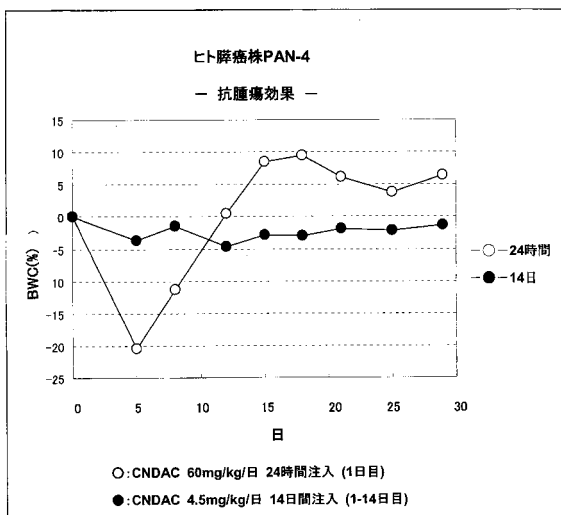
【図 1】



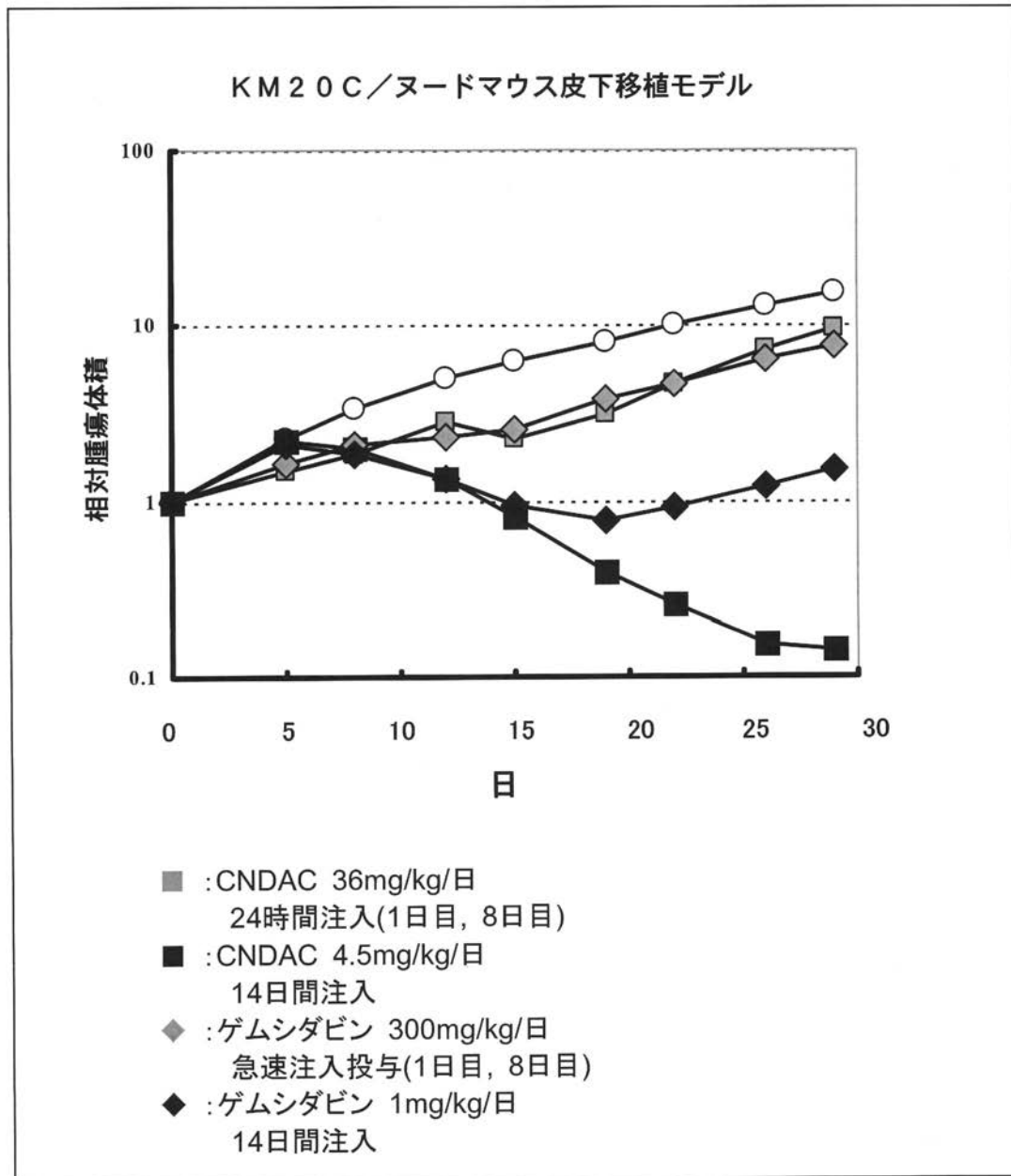
【図 3】



【図 4】



【図 2】



フロントページの続き

(72)発明者 岡部 博之

埼玉県飯能市美杉台 1 - 2 7 大鵬薬品工業株式会社内

(72)発明者 荒川 和人

東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7 大鵬薬品工業株式会社内

審査官 田中 耕一郎

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 1 3 1 3 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 2 2 2 8 (W O , A 1)

特開平 0 4 - 2 3 5 1 8 2 (J P , A)

M.Tanaka, et al., Cancer Letters, 1992, 64, pp67-74

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - A 6 1 K 3 3 / 4 4