

(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
2012年2月9日(09.02.2012)

(10) 国際公開番号
WO 2012/018145 A2

PCT

(51) 国際特許分類:

A61K 35/50 (2006.01) A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) A61K 35/407 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01) A61K 38/21 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)

治(KADOTA Yoshiharu) [JP/JP]; 〒1510063 東京都
渋谷区富ヶ谷 1 丁目 4 4-4 株式会社日本生
物製剤内 Tokyo (JP). 平野 栄一(HIRANO Eiichi)
[JP/JP]; 〒1510063 東京都渋谷区富ヶ谷 1 丁目 4
4-4 株式会社日本生物製剤内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 廣瀬 孝美(HIROSE Takayoshi); 〒
5300047 大阪府大阪市北区西天満 5 丁目 1 3-3
高橋ビル北 3 号館 6 階 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/068339

(22) 国際出願日: 2011 年 8 月 4 日(04.08.2011)

(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 2010-176441 2010 年 8 月 5 日(05.08.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株
式会社日本生物製剤(Japan Bioproducts Co., Ltd.)
[JP/JP]; 〒1510063 東京都渋谷区富ヶ谷 1 丁目 4
4-4 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川口 光彦
(KAWAGUCHI Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒7000913 岡山
県岡山市北区大供 2 丁目 2-1 6 川口内科医
院内 Okayama (JP). 畝 義人(UNE Yoshito) [JP/JP];
〒7370821 広島県呉市三条 3 丁目 6-2 畝クリ
ニック内 Hiroshima (JP). 後藤 研介(GOTOU
Kensuke) [JP/JP]; 〒7000913 岡山県岡山市北区大
供 1 丁目 2-1 5-2 0 1 ごとうクリニック
内 Okayama (JP). 郭 太乙(KAKU Taiichi) [JP/JP];
〒1510063 東京都渋谷区富ヶ谷 1 丁目 4 4-4
株式会社日本生物製剤内 Tokyo (JP). 角田 喜

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告なし; 国際調査報告を受け取り
次第公開される。(規則 48.2(g))

(54) Title: AGENT FOR IMPROVING QUALITY OF LIFE

(54) 発明の名称: QOL 改善剤

(57) Abstract: Provided is an agent for improving the quality of life of hepatocellular carcinoma patients. The agent for improving the quality of life of hepatocellular carcinoma patients is characterized by including a human placenta extract, and is preferably used concomitantly with a liver function-improving agent (for example, a glycyrrhizinate). The agent for improving quality of life shrinks hepatoma cells, improves the subjective symptoms of patients and improves quality of life, and thus is particularly effective for the treatment of hepatocellular carcinoma, including end-stage hepatocellular carcinoma.

(57) 要約: 肝細胞癌患者の QOL (Quality of Life) 改善剤を提供する。本発明の QOL 改善剤はヒト胎盤抽出物を含有することを特徴とする、肝細胞癌患者の QOL 改善剤であり、特に肝機能改善剤 (例えばグリチルリチン酸塩) と併用するのが好ましい。本発明の QOL 改善剤によれば、肝癌細胞を縮小させ、患者の自覚症状を改善し、QOL を向上させることができるので、末期の肝細胞癌も含め、肝細胞癌の治療において格別な効果をもたらす。



WO 2012/018145 A2

明細書

発明の名称

QOL改善剤

技術分野

本発明はQOL (Quality of life: 生活の質) 改善剤に関する。より詳細には、ヒトの胎盤抽出物（胎盤分解物、胎盤水解物、胎盤エキス、胎盤加水分解物などとも称される）を含有し、安価で、肝臓癌（肝細胞癌）患者のQOLを向上させることのできるQOL改善剤に関する。

背景技術

原発性肝臓癌は、肝臓の実質である肝細胞から発生する肝細胞癌と、肝臓内の胆管から発生する胆管細胞癌に大別され、原発性肝臓癌の約90%は肝細胞癌である。

肝細胞癌の80%～90%は、肝硬変あるいはその前段階である慢性肝炎に合併して発生する。肝細胞癌の前段階である慢性肝炎に対しては、その原因（ウイルス、アルコール、非アルコール、薬物、自己免疫性など）に応じた治療が行われる（例えば、非特許文献1の11頁、18～19頁、26頁、36～37頁など参照）。

B型慢性肝炎患者には、年齢、ウイルス量、GPT (ALT) 値、炎症の程度、線維化の程度等の病態を考慮して、ペグインターフェロンを含むインターフェロン製剤、あるいはラミブジン等の核酸関連化合物、さらにはウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム等の肝機能改善剤（肝庇護剤）などの単独あるいは併用療法が多用されるが、ラミブジンは胎児への影響や長期投与による耐性ウイルスの出現などが知られている。

一方、C型慢性肝炎患者の場合も、年齢、ウイルス量、GPT値等の病態を考慮して、ペグインターフェロン製剤、あるいはリバビリン（核酸関連化合物）、さらにはウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム等の肝機能改善剤などの単独あるいは併用療法が多用されるが、副作用により治療を断念する例も少なくない。

ちなみに、高HCV-RNA値のC型肝炎患者にリバビリン単独あるいはペグインターフェロンとリバビリンを併用投与した場合、副作用による脱落率は17%（65歳以上は28%）にも達する。副作用による治療断念の理由は、貧血・ヘモグロビン減少が最も多い。貧血症状を来すと、リバビリン投与は不可能になる。その他、発疹・掻痒症、うつ状態を含む精神症状、肝発癌なども中止の理由となっている。

肝硬変に対しては、B型由来の場合は抗ウイルス療法を、C型由来の場合はインターフェロン療法を行うこともあるが、治療の基本は利尿剤の投与など対症的である。

上述した薬物療法によって慢性肝炎患者、肝硬変患者のQOLが向上したという報告は多くない。ウイルス性肝炎の場合、ウイルスの消失、GPT値の低下が目標である。そのためには、副作用を少なくし、標準的治療方法（例えば、ペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法）をいかに持続させうるかがポイントになる。

肝炎・肝硬変が進展した肝細胞癌は、ウイルス性に限らず、再発率が高い疾患であり、転移性肝細胞癌は予後が悪い疾患である。現在、種々の治療法が試みられており（前掲非特許文献1の第62～69頁参照）、例えば早期癌に対しては、肝切除、内科的局所治療（経皮的エタノール局所療法、経皮的マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法等）が根治的に行われるようになった。

進行癌に対しては、TAE（肝動脈塞栓療法）、肝動注化学療法等による治療が行われている。

化学療法としては、抗肝癌剤（例えば、ミトキサントロン酸塩、ミリプラチン水和物、シスプラチンなど）が使用されており、最近、分子標的薬ソラフェニブ（商品名：ネクサバル、登録商標）が承認、製造販売されるなど、薬物療法にも進展はみられつつある。

肝細胞癌の発生機序について多くの知見が集積されているにもかかわらず、依然として不明な点が多いこともあって、治療法は確立されていない。このように、肝細胞癌を制圧することは極めて困難な状況であり、よって長年、入退院を繰り返しながら治療を受ける患者や、通院で治療を受ける患者に対しては、QOLの維持・改善をとくに考慮する必要がある。そのQOLの維持・改善対策について

も多面的な検討は行われているが、薬物療法の面では、前記抗肝細胞癌剤の副作用（例えば、GOT値の上昇のような肝機能障害、白血球や血小板の減少のような血液障害、食欲不振のような消化器障害など）が高頻度に発生することに加え、高薬価であることが患者の経済的負担になっており、QOLの維持・改善対策推進の大きな障害になっている。

なお、特許文献1には、カゼイン、ペプトン、RNA及び血清アルブミン分解生成物を含有する組成物を投与することからなる各種癌患者のQOLの改善が記載されているが、肝細胞癌に対する効果は明らかにされていない。

先行技術文献

特許文献

特許文献1：特表2008-542369号公報

非特許文献

非特許文献1：日本肝臓学会編、慢性肝炎の治療ガイド 2008、文光堂、平成21年10月16日発行

発明の概要

発明が解決しようとする課題

本発明は、上記の課題に着目して行われたものである。その目的は肝細胞癌患者の経済的負担が少なく、肝細胞癌の増殖を抑制あるいは縮小、QOLを向上させ、結果として、肝細胞癌患者の生存率を延長させることにあり、本発明者らが鋭意検討したところ、ヒト胎盤抽出物が肝細胞癌患者のQOLを著しく改善することを見出した。即ち、本発明は胎盤抽出物を有効成分として含有する、肝細胞癌患者用のQOL改善剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

上記の課題を解決するためになされた本発明の要旨は、ヒト胎盤抽出物を含有することからなる、肝細胞癌患者のQOL改善剤である。

上記の肝細胞癌患者は、インターフェロン製剤及び核酸関連化合物製剤を含め

て肝機能改善剤を投与されている患者であってもよく、当該肝機能改善剤としては、グリチルリチン酸塩、ウルソデオキシコール酸、アデノシン三リン酸塩、フラビンアデニンジヌクレオチド、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、グルクロノラクトン、グルタチオン、マロチラート、メチルメチオニンスルホニウムクロリド、ポリエンフォスファチジルコリン、プロトポルフィリン塩、分岐鎖アミノ酸製剤、肝水解物、インターフェロン製剤及び核酸関連化合物製剤から選ばれた少なくとも1種が例示される。更に、ヒト胎盤抽出物としてはラエンネック（商品名、登録商標）が好適に使用される。

また、本発明は、ヒト胎盤抽出物の有効量を、肝細胞癌患者に投与する工程を含む、QOLの改善方法であり、肝細胞癌患者のQOLを改善するための剤を調製するためのヒト胎盤抽出物の使用である。

発明の効果

後記実施例に示されるように、胎盤抽出物（例えばラエンネック）は肝細胞癌株の増殖を阻害する作用を有しており、特に肝機能改善剤（例えばグリチルリチン酸モノアンモニウム）と併用すると、それらの相乗効果により肝細胞癌株の増殖を顕著に抑制し得る。また、胎盤抽出物と肝機能改善剤との併用投与により、長期間の投与が可能になり、その結果、癌細胞を縮小させ、患者の自覚症状を改善し、QOLを向上させることができる。さらには、胎盤抽出物は、静脈内単独連続投与によっても、癌細胞を縮小させることができる。

また、胎盤抽出物は肝機能改善剤と併用することにより、肝機能改善剤の単独投与より、より長期間の肝機能改善剤の投与が可能になり、慢性肝疾患患者の肝機能が改善し、QOLが一層向上する。

しかも、これら投与によって発生する副作用は少ないという特長を有している。従って、本発明によれば、ラエンネックの薬価が低いことを考慮すると、末期の肝細胞癌も含め、肝細胞癌の治療において格別な効果をもたらす。

図面の簡単な説明

図1はラエンネックのヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれ HepG2、HLE 及び Huh-7 細胞を示す。

図2は、ラエンネックとグリチルリチン酸モノアンモニウムの併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれHepG2、HLE及びHuh-7細胞を示す。また、□はグリチルリチン酸モノアンモニウム単独、●はグリチルリチン酸モノアンモニウム+10%ラエンネック、○はグリチルリチン酸モノアンモニウム+20%ラエンネックを示す。コントロール（グリチルリチン酸モノアンモニウム 0 μ M）にはラエンネックは含まれていない。データは平均値±標準偏差（n=3）で示した。有意差検定はグリチルリチン酸モノアンモニウム単独に対して行った。* p<0.05、** p<0.005

図3は、実施例2において、第三段階までにGPT値が低下しなかった患者（124例）にラエンネックを併用したときに、GOT（AST）値及びGPT値が低下したことを示す図である。

図4は、副作用のためインターフェロン療法を中止したC型肝炎患者に、ペグインターフェロン α とラエンネックを併用した結果、GOT値及びGPT値が低下し、HCV（ヒトC型肝炎ウイルス）が消失したことを示す図である。なお、GOT値及びGPT値に関し、縦軸はIU/Lである。

図5は、実施例4において、肝細胞癌患者の腹水が治療により消失していく経緯を示した腹部ダイナミックCT画像である（その1）。

図6は、実施例4において、肝細胞癌患者の腹水が治療により消失していく経緯を示した腹部ダイナミックCT画像である（その2）。

図7は、ラエンネックとウルソデオキシコール酸の併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれHepG2、HLE及びHuh-7細胞を示す。また、□はウルソデオキシコール酸単独、●はウルソデオキシコール酸+10%ラエンネック、○はウルソデオキシコール酸+20%ラエンネックを示す。データは平均値±標準偏差（n=3）で示した。有意差検定はウルソデオキシコール酸単独とラエンネック単独に対して行った。* p<0.05、** p<0.005

図8はラエンネックとグルクロノラクトンの併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれHepG2、HLE及びHuh-7細胞を示す。また、□はグルクロノラクトン単独、●はグルクロノラクトン+10%ラエンネック、○はグルクロノラクトン+20%ラエンネックを示す。

データは平均値±標準偏差（ $n = 3$ ）で示した。有意差検定はグルクロノラクトン単独とラエンネック単独に対して行った。 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.005$

図9はラエンネックとグルタチオンの併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれ HepG2、HLE 及び Huh-7 細胞を示す。また、□はグルタチオン単独、●はグルタチオン+10%ラエンネック、○はグルタチオン+20%ラエンネックを示す。データは平均値±標準偏差（ $n = 3$ ）で示した。有意差検定はグルタチオン単独とラエンネック単独に対して行った。 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.005$

図10はラエンネックと分岐アミノ酸の併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれ HepG2、HLE 及び Huh-7 細胞を示す。また、□は分岐アミノ酸単独、●は分岐アミノ酸+10%ラエンネック、○は分岐アミノ酸+20%ラエンネックを示す。データは平均値±標準偏差（ $n = 3$ ）で示した。有意差検定は分岐アミノ酸単独とラエンネック単独に対して行った。 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.005$

図11はラエンネックとメチルメチオニンスルホニウムクロリドの併用によるヒト肝細胞癌増殖への抑制効果を示す図である。図中、(a)、(b)及び(c)はそれぞれ HepG2、HLE 及び Huh-7 細胞を示す。また、□はメチルメチオニンスルホニウムクロリド単独、●はメチルメチオニンスルホニウムクロリド+10%ラエンネック、○はメチルメチオニンスルホニウムクロリド+20%ラエンネックを示す。データは平均値±標準偏差（ $n = 3$ ）で示した。有意差検定はメチルメチオニンスルホニウムクロリド単独とラエンネック単独に対して行った。 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.005$

発明を実施するための形態

本発明は、ヒト胎盤抽出物を含有することからなる、肝細胞癌患者のQOL改善剤である。

本発明において、ヒト胎盤抽出物は、その抽出方法、精製法、処理方法が特に限定されるものではないが、例えば、ヒト胎盤を水洗して血液を除去し、必要に応じて脱脂した後、粉碎、凍結融解、酵素分解、酸加水分解などの常法により処理した後、不溶性成分を除去したものを挙げることができる。なお、胎盤抽出物

は胎盤分解物、胎盤水解物、胎盤エキス、胎盤加水分解物などとも称される。

医療用医薬品として製造販売中のヒト胎盤抽出物含有製品は、慢性肝疾患に適用されるものと更年期障害・乳汁分泌不全に適用されるものに大別される。慢性肝疾患に適用される医薬品は、日本では（株）日本生物製剤がラエンネック（商品名、登録商標）として、更年期障害・乳汁分泌不全に適用される医薬品は、メルスモン製薬（株）がメルスモン（商品名、登録商標）として、製造販売している。両者は製造方法が異なるため、含有成分が同じではない。

ラエンネックは、胎盤を水洗して除血後、アセトン脱脂し、粉碎、プロテアーゼで酵素分解し、更に塩酸を使用した加熱酸加水分解し、不溶性成分を除去することにより得た製剤である。ラエンネックは、1管（2ml）当り、上記のヒト胎盤分解物の水溶性物質を112mg含有し、添加物としてペプシン、乳糖、pH調整剤を含有する。ラエンネックのpHは5.5～6.5であり、浸透圧比（生理食塩水に対する比）は約1である。ラエンネックには、蛋白質、アミノ酸の他に核酸塩基類などが含まれていること明らかになっているが、含有成分すべてが同定されているわけでない。また、含有成分のいずれが効能効果に関与しているのか、多年に亘って研究されているものの、解明されていない。

ヒト胎盤抽出物含有製品が、医薬品として承認されている効能効果は上記のとおりであるが、ヒト胎盤抽出物含有製品は、それ以外にも多様な作用を示すことが明らかになっている。

そのうち、癌治療に対しては、坂元らの報告1件のみである（坂元秀壮ら、第94回日本消化器病学会九州支部例会／第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集、第132頁の133、平成21年11月27日 - 28日）。当該報告では、末期の肝細胞癌患者へプラセンタ療法を行ったところ、肝細胞癌が著明に縮小したと報告している。しかし、プラセンタ療法の科学的根拠、使用した医薬品名と購入先、併用薬、用法用量、長期投与の可能性、予後、QOL向上などを一切明らかにしていない。

癌治療に伴う随伴症状に関しては、メルスモンを試用した都築の報告とラエンネックを試用した品川らの報告の2件がある。

都築（都築靖、基礎と臨床12巻12号345頁、昭和53年）は、メルスモンを胃癌（6例）、直腸癌（2例）、乳癌（1例）、前立腺癌（1例）らの患者に1

日1回2mlを2週間筋肉内投与したところ、胃癌患者の5例に食欲増進等の自覚症状が認められた。しかし、肝転移や全身悪液質の患者には効果は認められなかったと報告している。

品川ら（品川和子他、第87回日本消化器病学会北陸支部例会講演要旨集、第28頁の29、平成10年）は、ラエンネックが肝細胞増殖因子（HGF）を含有していることから、肝切除後の患者の肝再生を期待してラエンネックを静脈内投与した。その結果、腹水が消失したと報告している。しかし、品川らは、肝細胞癌に対する効果、長期連続投与の可能性、QOL向上については言及していない。なお、平成10年当時、ラエンネックにはHGFが含有されていると考えられていたが、その後の成分研究で、ラエンネックにはHGFは微量しか含まれていないことが分かっている。

ラエンネックは、昭和59年11月以降、慢性肝疾患の肝機能改善剤（筋肉内あるいは皮下投与）として製造販売されてきたが、肝細胞癌へ適応されることは皆無であった。その主な理由は、以下のとおりである。

- ・ラエンネックと同じ効能効果（慢性肝疾患に対する肝機能改善）を有する、前掲の医薬品と異なり、肝機能改善作用の機序が解明されていないこと；
- ・ラエンネックを肝細胞癌患者に投与する際の科学的根拠（実験データ）がないこと；
- ・ラエンネックと同じ効能効果（慢性肝疾患に対する肝機能改善）を有する、前掲の医薬品のうち、抗肝細胞癌作用が研究されたことのある医薬品は、その一部にすぎないこと（即ち、アデノシン三リン酸ナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチド、グリチルリチン酸モノナトリウム、ウルソデオキシコール酸等のみであること）；
- ・しかも、これら医薬品が肝細胞癌患者を含む慢性肝疾患患者のQOLを向上させるとする報告が見当たらないこと。

このような状況から、本発明者らは、

- ・ラエンネックを肝細胞癌患者へ適応する根拠を確立するために、ラエンネックによって癌細胞の増殖が抑制されるかを、ヒト肝癌細胞を用いて検証した。即ち、
- ・多くの慢性肝疾患患者に、肝機能改善剤とラエンネックを併用し、GPT値、GOT値等の変動を長期に亘って測定すると同時に、患者へのアンケート調査を

実施し、ラエンネックの併用投与が肝機能を改善し、QOLを向上するかを検証した。

・肝細胞癌患者に、ラエンネックを筋肉内に肝機能改善剤（グリチルリチン酸モノアンモニウム）と長期に併用投与し、またラエンネックを静脈内に長期単独投与し、癌細胞の縮小、腹水の消失、自覚症状改善、QOL向上を検査・調査した。

これらの結果に基づき、ラエンネックが、末期の肝細胞癌患者を含めて、肝細胞癌患者にも応用しうるかを検証したところ、ラエンネックの投与は所期の目的を達成し得ることが判明した。係る検証に基づいて、本発明は完成したものである。

本発明において、QOLの改善とは、肝細胞癌によって低下した患者の生活の質を向上させ、次いで維持させることにより、通常のヒトの生活状態により近づけることを意味する。前述のように、進行性の肝細胞癌の根治的治療が困難な状況では、抗癌剤による治療を長く続けることは逆に患者の寿命を縮めることがあり、癌が完治しなくとも延命ができ、快適な生活をおくれる方が肝要であるという発想に基づく。

肝細胞癌により低下した患者のQOLの例としては、食欲不振、体重減少、疲労感、全身倦怠、微熱、腹部膨満、腹痛、腹水、黄疸などが挙げられる。

本発明のQOL改善剤は胎盤抽出物を含有すれば、製剤中の含有量は特に限定されず、適宜な量とすることができる。また、必要に応じて、安定化剤、酸化防止剤、pH調整剤、無痛化剤などの慣用の助剤を添加することもできる。

本発明において、胎盤抽出物の肝細胞癌患者への投与量は、患者の疾患の程度、年齢、体重などによって、適宜選択することができるが、ラエンネックに換算して、一日1～3アンプル（1アンプル当たり胎盤由来成分112mg含有）を1回又は数回に分けて投与する。投与方法としては、ラエンネックが認可されている皮下投与及び筋肉内投与の他、静脈内投与（適用外使用）も可能である。

本発明のQOL改善剤は、胎盤抽出物と共に肝機能改善剤を使用すると、それらが相乗的に作用しより優れた効果を奏する。即ち、肝細胞癌患者は、本発明のQOL改善剤と共に肝機能改善剤を投与されることが好ましい。本発明において、肝機能改善剤とは、疾患特異的な薬剤及び非特異的な薬剤を問わず、肝炎を抑え、肝機能を向上させ、肝硬変や肝癌への進行を抑制し得る薬剤を意味する。

係る肝機能改善剤としては、疾患特異的な薬剤であるインターフェロン製剤及び核酸関連化合物製剤を含めて、以下のような例を挙げることができる。

グリチルリチン酸塩（モノアンモニウム塩、モノナトリウム塩）：例えば強力ミノファーゲンP（静注）（商品名）、強力ネオミノファーゲンC（商品名）

アデノシン三リン酸塩（ナトリウム塩）：例えばATP注第一（商品名）

フラビンアデニンジヌクレオチド：例えばアデラビン9号注（商品名）

ウルソデオキシコール酸：例えばウルソ錠（商品名）

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン：例えばリバオール錠（商品名）

グルクロノラクトン：例えばグロンサン注（商品名）

グルタチオン：例えばタチオン注（商品名）

マロチラート：例えばカンデック錠（商品名）

メチルメチオニンスルホニウムクロリド：例えばキャベジンUコーワ（商品名）

ポリエンフォスファチジルコリン：例えばプロビーンカプセル（商品名）

プロトポルフィリン塩（2ナトリウム塩）：例えばプロルモン錠（商品名）

分岐鎖アミノ酸製剤：例えばリーバクト（商品名）

肝水解物：例えばプロヘパール錠（商品名）

インターフェロン製剤（ペグインターフェロン製剤を含む）：例えばスミフェロン（商品名）

核酸関連化合物製剤：例えばリバビリン（商品名）

これらの肝機能改善剤は、添付文書に記載される用量用法で使用すればよい。

なお、上記の肝機能改善剤において、グリチルリチン酸塩、ウルソデオキシコール酸、分岐鎖アミノ酸製剤、グルクロノラクトン、グルタチオン、メチルメチオニンスルホニウムクロリドが好ましく、特にグリチルリチン酸塩、ウルソデオキシコール酸が好適である。

実施例

以下、実施例に基づいて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

実施例 1

ラエンネックとグリチルリチン酸モノアンモニウムとの併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。

[材料と実験方法]

試薬；胎盤抽出物としてはラエンネックを用いた。MTT アッセイはナカライより購入した。

細胞；HepG2（肝癌細胞株、分化型、理化学研究所より入手）、HLE（肝癌細胞株、未分化型、JCRB (Japanese Collection of Research Bioresources)より入手）は 10%血清含有 DMEM 培地、Huh-7（肝癌細胞株、高分化型、東北大加齢研究所より入手）は 10%血清含有 RPMI 培地でそれぞれ培養した。

細胞増殖抑制試験；HepG2 (1.5×10^3 cells/ 90μ l/well)、Huh-7 (4.5×10^3 cells/ 90μ l/well)及び HLE (1.0×10^3 cells/ 90μ l/well)を 96 穴プレートに播種して 24 時間培養後、ラエンネック単独又はラエンネック及びグリチルリチン酸モノアンモニウムを添加した。48 時間後、MTT アッセイにより細胞増殖または抑制を判定した。

[結果と考察]

ラエンネック単独は HepG2、HLE 及び Huh-7 細胞に対して、5%添加以降において濃度依存的な増殖抑制作用を示した(図 1；a, b, c 参照)。

また、ラエンネックとグリチルリチン酸モノアンモニウムの併用により有意な増殖抑制作用が示された(図 2；a, b, c 参照)。これらの結果より、ラエンネック、特にラエンネックとグリチルリチン酸モノアンモニウムの併用は臨床上有用である可能性が推測された。

実施例 2

B 型ウイルス、C 型ウイルス、非 B 型非 C 型ウイルス、その他の原因によって罹患した肝炎患者の QOL が、ラエンネック投与によって向上することを、本実施例で示す。

ウイルス性肝炎の場合、ウイルスの消失、GPT 値の低下が目標である。そのためには、副作用を少なくし、標準的治療方法（例えば、ペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法）をいかに持続させうるかがポイントになる。

持続療法の一環として、標準的治療方法に先行してラエンネックを C 1 型、C 2 型肝炎患者に投与した場合、消失したウイルスが陽性に転じる例が少なく、ま

たペグインターフェロンによる副作用中止例が減少する可能性を吉田がすでに示唆している（吉田健太郎、日本胎盤臨床研究会研究要覧 第1号（平成20年）、32-33頁、47頁、49-50頁）。しかし、吉田は、ラエンネックによる患者のQOL向上については定量的なデータは公表していない。

そこで、肝機能改善剤（ウルソデオキシコール酸とグリチルリチン酸モノアンモニウムとの併用）にラエンネックを追加し、GOT、GPT値の推移とQOL向上との関係を検討した。その結果、以下の知見が得られた。

i) 肝機能改善剤投与のレジメン

肝機能改善剤投与など治療の対象にした肝炎患者総数（759例）は表1のとおりであるが、患者の自覚所見、他覚所見（血液データ、血液生化学データ等変動）から肝機能改善剤投与のレジメンは、原則、以下のとおりとした。

第一段階：ウルソデオキシコール酸（600mg/日）を経口投与

第二段階：ウルソデオキシコール酸に、さらにグリチルリチン酸モノアンモニウム（40ml～60ml 週3回）を静脈内投与

第三段階：ウルソデオキシコール酸に併用するグリチルリチン酸モノアンモニウムを増量（60ml～100ml 週3回）

第四段階：ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸モノアンモニウムに、さらにビタミンC（600mg 経口）、ビタミンE（300mg 経口）、ラエンネック（筋肉内に週2回、1～3アンプル）併用

ii) 臨床効果

ii-1) GOT・GPT値の推移

肝炎患者総数（759例）のうち、第三段階までにGPT値が低下しない患者は124例であった。そこで、これら患者にラエンネックを平成19年3月から平成21年8月の23カ月に亘って併用すると、113例（男性：52例、女性：61例）にGPT値の低下を認めた（図3参照）。

ii-2) 自覚症状を改善（QOLの向上）

ラエンネックを併用した124例のうちの58例（表2）から自覚症状の変化（QOLの向上）に関するアンケートを回収することができた。

アンケートの結果は表3のとおりであるが、非代償性肝硬変のような不定愁訴が多い症状を明らかに改善することが分かり、GPT値等の低下とQOLの向上

に関連性があることを明らかにすることができた。

自覚症状を改善することから、89%の患者はラエンネックの併用を引き続き希望していることも分かった。

[表 1]

治療の対象にした肝炎患者（759例）の内訳

原因 肝疾患	B 型 ウイルス	C 型 ウイルス	非 B 非 C 型 ウイルス	その他	合計
慢性肝炎	124 例	279 例	76 例	117 例	596 例
非代償性肝硬変	4	30	5	5	44
代償性肝硬変	9	52	7	5	73
その他の肝疾患*	—	—	—	46	46

*自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝炎

[表 2]

自覚症状が改善したと答えた肝炎患者（58例）の内訳

原因 肝疾患	B 型 ウイルス	C 型 ウイルス	非 B 非 C 型 ウイルス	その他	合計
慢性肝炎	0 例	23 例	9 例	0 例	32 例
非代償性肝硬変	0	7	1	0	8
代償性肝硬変	0	11	5	0	16
その他の肝疾患*	—	—	—	2	2

*自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝炎

[表 3]

自覚症状の変化

自覚症状	患者数
からだが軽くなった	58例のうち、33例
食欲が改善した	58例のうち、15例
肌がきれいになった	58例のうち、23例
寝起きがよくなった	58例のうち、16例
その他	58例のうち、13例

ii-3) インターフェロンとの併用

ラエンネックにQOL向上効果があることから、副作用が多発するインターフェロン療法との併用の有用性が示唆された。そこで、副作用のため、ペグインター

ーフェロン α 療法を中止したC型肝炎患者に、ペグインターフェロン α とラエンネック（1回3アンプル、筋肉内投与）との併用を試みた。その結果、併用開始後から、GOT・GPT値が低下し、HCVも消失した（図4参照）。

ii-4) 副作用

ラエンネックを併用した患者124例のいずれにも重篤な副作用はなく、全身浮腫が1例、眠気が2例、全身掻痒感が5例見られた程度であった。

[結論]

ラエンネックを、肝機能改善剤（ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）と併用すると、長期治療が可能になり、結果として、血液学的所見のみならず、QOLを著しく向上、肝機能を改善することが分かった。

また、C型肝炎患者に対するインターフェロン療法にラエンネックを併用すると、インターフェロン療法による副作用が軽減し、肝機能を改善する知見も得た。

実施例3

C型肝炎（ジェノタイプ2a）、代償性肝硬変、びまん性肝細胞末期癌に罹患した50歳代の男性で、広島県のある病院で余命1カ月と宣告され、平成19年4月9日に来院した。全身倦怠感、食欲不振等の自覚症状があり、顔面は茶色化していた。

平成19年4月20日：患者さんの同意を得て、ラエンネック（1回1アンプルの隔日筋肉内）とグリチルリチン酸モノアンモニウム（隔日に3アンプル静脈内）の併用投与を開始。UFT（テガフル・ウラシル、毎日2錠経口投与）も処方した。その結果を経時的に示す。

- ・平成19年10月5日以降：GOT、GPT、 γ -GTP、ALT、PIVKA-IIの各値が正常化。

- ・平成20年6月21日：びまん性肝細胞癌が著明に縮小し（CT検査）、それまで認めていた右側腹部の圧痛が消失したので、ラエンネックの投与を中止。

- ・平成20年10月1日：PIVKA-II値が上昇したので、ラエンネックの投与を再開。ラエンネックの投与量は週1回1アンプル。

- ・平成21年12月28日以降：ラエンネックを週1回1アンプル、グリチルリチン酸モノアンモニウムを週1回3アンプル投与。UFTも毎日2錠処方。

- ・平成22年2月2日現在：平成21年12月28日時点に比べ、A F T値は若干上昇、P I V K A - I I 値は変化せず。

- ・平成19年4月20日のラエンネックの併用投与開始後、特記すべき副作用は発生していない。この間の肝機能検査、血液検査データは表4にまとめた。

患者のQ O Lの改善度は、ラエンネックの併用投与開始約3カ月後、約6カ月後、約12カ月後にS F - 3 6 (MOS 36 Item-Form Health Survey, 登録商標)を用いて測定した結果、健康状態は時間とともに明らかに改善されていることが分かった(表5参照)。患者はすでに職場復帰しており、平成19年4月以降、36か月経過した平成22年4月現在も健康状態は良好である。

[表 4]

各検査値の変化

検査項目	肝機能検査				血液検査			その他
	GOT	GPT	γ-GTP	AFP	赤血球数	血小板数	白血球数	PIVKA II
基準値	8~40	4~45	<80(♂)	<10	430-550 (♂)	13.4-34.9	3500- 9700	<40
測定日								
H.19.4.9 (初診時)	183	53	143	175000				14738
H.19.5.9 ¹⁾	39	43	81					
H.19.7.13	43	37	51	492				
H.19.8.31	33	30	36	22.4				25
H.19.10.5	28	28	36	4.5				21
H.19.12.27				2.7				21
H.20.1.30	38	42	38	2.6	495	10.2	4400	
H.20.4.28	32	34	39	2.4	493	10.0	5300	25
H.20.6.21 ²⁾	40	49	50	3.4	495	11.6	5800	44
H.20.10.1 ³⁾	45	42	48	2.9	471	10.5	6000	98
H.21.1.19	48	51	52	4.7	511	11.7	6300	97
H.21.2.14	47	45	50	—	471	10.5	7000	—
H.21.3.2	41	50	49	5.8	485	11.0	11000	95
H.21.4.24	43	47	50	7.3	486	10.8	5200	107
H.21.6.12	43	39	49	10.1	468	9.4	4600	119
H.21.9.29	65	53	52	21.8	454	11.4	5800	92
H.21.12.28	49	55	65	41.8	465	10.0	4800	79
H.22.2.2	52	49	56	52.0	467	11.6	5900	79

注 1) ラエンネックの併用投与開始 20 日後

2) ラエンネックの併用投与中止

3) ラエンネックの併用投与再開

4) 数値の太字は基準値外

[表 5]

ラエンネック併用投与による肝細胞癌患者のQOL向上の評価 (SF-36 v.1. 20)

評価項目	併用投与開始 約3カ月後 (H.19. 7. 31)	併用投与開始 約6カ月後 (H.19. 10. 5)	併用投与開始 約12カ月後 (H.20. 6.21)	備考【総合的評価】
問1 (健康状態：調査時点)	3 (=良い)	2 (=とても良い)	1 (=最高に良い)	時間とともに改善
問2 (健康状態：1年前と比較して)	2 (=やや良い)	1 (=はるかに良い)	1 (=はるかに良い)	時間とともに改善
問3 (身体機能) 【10項目について評価】	3 (=ぜんぜん難しくくない) が全項目	3 (=ぜんぜん難しくくない) が全項目	3 (=ぜんぜん難しくくない) が全項目	併用開始後、変化していない
問4 (日常生活機能：身体) 【4項目について評価】	2 (=問題はない) が 全項目	2 (=問題はない) が 全項目	2 (=問題はない) が 全項目	併用開始後、変化していない
問5 (日常生活機能：精神) 【3項目について評価】	2 (=問題はない) が 全項目	2 (=問題はない) が 全項目	2 (=問題はない) が 全項目	併用開始後、変化していない
問6 (社会生活機能： 付き合いの減少)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	併用開始後、変化していない
問7 (社会生活機能： 付き合い時間の減少)	5 (=ぜんぜんない)	5 (=ぜんぜんない)	5 (=ぜんぜんない)	併用開始後、変化していない
問8 (体の痛み：痛みの程度)	1 (=ぜんぜんなかった)	1 (=ぜんぜんなかった)	1 (=ぜんぜんなかった)	併用開始後、変化していない
問9 (体の痛み： 痛みによる生活の制限)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	1 (=ぜんぜん、妨げられな かった)	併用開始後、変化していない
問10 (活力と心の健康) 【活力は4項目、 心の健康は5項目で評価】	・ 1 (=いつも元気など) が3項目 ・ 6 (=気分が落ち込ま ないなど) が6項目	・ 1 (=いつも元気など) が4項目 ・ 6 (=気分が落ち込ま ないなど) が5項目	・ 1 (=いつも元気な ど) が4項目 ・ 6 (=気分が落ち込ま ないなど) が5項目	3カ月後までは「楽しい気分がぜ んぜんなかった」が、 6か月以降、「いつも楽しい気分」 に変化している
問11 (全体的健康感) 【4項目で評価】	・ 5 (=ぜんぜんあては まらない) が1項目 ・ 3 (=何と言えない) が3項目	3 (=何と言えない) が全項目	3 (=何と言えない) が全項目	併用開始後、変化していない

評価項目の用語は、箕野晶子(川崎医科大学附属川崎病院)ら、「局所療法を受ける肝細胞癌患者の健康関連QOL評価 SF-36を用いて」、
日本看護学会論文集：看護総合 (1347-815X) 36号29-31頁 (2005. 11) も参考にした。

[結論]

実施例 1 で示した実験データ(図 2 ; a , b , c)、即ち、ラエンネックをグリチルリチン酸モノアンモニウムと併用すると、抗肝癌作用が増強されることが臨床でも実証された。

なお、臨床の場合は、グリチルリチン酸モノアンモニウムを長期間静脈内に投与すると Q O L が低下し、投与を断念せざるを得ないことを経験する。したがって、Q O L 改善・維持のためには、ラエンネックとの併用が必要と結論付けられた。これは、実施例 2 で示されたラエンネックによる慢性肝疾患患者の Q O L 向上の知見と符合する。

実施例 4

症例は 50 歳代男性で、25 歳時に交通事故で輸血歴あり。特に著患なく仕事をしてきた。平成 20 年 9 月、全身倦怠感、腹部膨満、腹部不快を主訴に来院した。来院時腹部超音波検査で多量の腹水を認め、採血で H C V 陽性および肝機能低下を認めた。肝硬変重症度分類 (C h i l d - p u g h) スコアは 10 点であった。他の医療機関に入院して肝庇護療法を行ったが、腹水は軽度減少したのみにとどまった。

退院後、当院で平成 20 年 10 月からラエンネックを 1 回 1 アンプル、6 回/週の割合で静脈内に慎重に点滴投与した。

その後腹部 C T 検査で S 6 に肝細胞癌が発見された。投与 2 ヶ月後の平成 20 年 12 月には腹水の減少が見られ、平成 21 年 3 月には腹水はほぼ消失した。腹部 C T でも肝臓容量の増加をみとめ肝機能も軽快し、肝硬変重症度分類 (C h i l d - p u g h) スコアは、来院当初の 10 点から、6 点に好転した。

そこで、肝細胞癌に対し血管造影にて血管塞栓術を施行した。治療後軽度腹水は出現したものの、その後消失し、退院後、ラエンネック投与を再開し現在 19 ヶ月を経過しているが、肝細胞癌の再発および肝機能の悪化、腹水の出現はなく経過は良好である。

来院時(平成 20 年 9 月)と腹水がほぼ消失した時点(平成 21 年 4 月)での血液検査等のデータを表 6 に、平成 20 年 10 月から平成 21 年 10 月までの腹部ダイナミック C T の画像の変化を図 5 及び図 6 に示す。

なお、特記すべき副作用は発生しなかった。

[結論]

ラエンネックは、静脈内に慎重に長期間点滴投与すれば、単独投与でも肝細胞癌の再発を抑制し、肝機能を著明に改善させる可能性があることを見出した。これらの知見は、実施例 1 で示した図 1 ; a , b , c の結果を立証したものになっている。

[表 6]

主な検査値の変化

	肝炎の進展とともに	平成20年 9月3日	平成21年 4月17日	ラエンネックの 投与によって
血液学的検査				
赤血球数	治療薬によって は低下する	373×万/μl	373×万/μl	変化せず
血小板数	低下する	10.5×万/μl	11.7×万/μl	わずかに上昇
生化学検査				
GOT	上昇する	79 U/L	53 U/L	低下した
GPT	上昇する	61 U/L	40 U/L	低下した
コリンエステラーゼ	低下する	206 U/L	206 U/L	変化せず
総コレステロール	低下する	156 mg/dl	166 mg/dl	上昇した
総ビリルビン	上昇する	2.1 mg/dl	0.8 mg/dl	低下した
直接ビリルビン	上昇する	0.9 mg/dl	0.3 mg/dl	低下した
ALP	上昇する	386 U/L	386 U/L	変化せず
γGTP	上昇する	57 U/L	96 U/L	上昇した
アルブミン	低下する	3.3 g/dl	3.4 g/dl	わずかに上昇
グロブリン	上昇する	2.9 g/dl	2.9 g/dl	変化せず
プロトロンビン時間	低下する	35.8 %	81.6 %	上昇した
免疫学的検査				
AFP	上昇する	55.3 ng/dl	80.3 ng/dl	上昇した
PIVKA II	上昇する	208 mAU/I ¹⁾	89 mAU/I ²⁾	低下した
HCV抗体		陽性	陽性	変化せず
HBs抗原		陰性		
HBs抗体		陰性		

検査項目のうち、肝機能に関係の項目のみを抽出、作表した

注1) 平成20年12月の測定値

注2) 平成21年5月19日以降も低下し、平成21年11月10日には、24 mAU/Iに達した(基準値: 40 mAU/I 未満・ECLIA法)。

実施例 5

ラエンネックとウルソデオキシコール酸との併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。材料と実験方法は、実施例1の材料と実験方法と同様である。なお、試験は独立して6回実施した。

[併用効果の有無の判定]

併用効果の有無の判定は以下のように行った。

「ラエンネック単独」と「ラエンネックとウルソデオキシコール酸との併用」について有意差検定を行い、 $p < 0.05$ を示した群をプールした（プール1）。

続いて、「ウルソデオキシコール酸単独」と「ラエンネックとウルソデオキシコール酸との併用」について、有意差検定を行い、 $p < 0.05$ を示した群をプールした（プール2）。

プール1とプール2の両者間で $p < 0.05$ を示した群を「併用効果あり」と判定した。

[結果と考察]

試験結果を図7に示す。図7に示されるように、ウルソデオキシコール酸に10%、20%ラエンネックを併用すると、HepG2、HLE及びHuh-7の何れの癌細胞に対しても、明らかな増殖抑制効果を示すことが判明し（図7の(a)、(b)及び(c)参照）、両薬物の併用は臨床上有用であると推測された。

実施例6

ラエンネックとグルクロノラクトンとの併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。材料と実験方法及び併用効果の有無の判定は、実施例5と同様である。

試験結果を図8に示す。図8に示されるように、グルクロノラクトンに10%ラエンネックを併用すると、HepG2及びHuh-7の癌細胞に対しては有意性のある増殖抑制効果を示さなかったが、HLEに対しては顕著な抑制効果を示した（図8の(b)の●参照）。

実施例7

ラエンネックとグルタチオンとの併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。材料と実験方法及び併用効果の有無の判定は、実施例5と同様である。

試験結果を図9に示す。図9に示されるように、グルタチオンに10%ラエンネックを併用すると、HepG2及びHuh-7の癌細胞に対しては有意性のある増殖

抑制効果を示さなかったが、HLE に対しては顕著な抑制効果を示した（図 9 の(b)の●参照）。

実施例 8

ラエンネックと分岐アミノ酸との併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。材料と実験方法及び併用効果の有無の判定は、実施例 5 と同様である。なお、ここで分岐アミノ酸としては、ロイシン：イソロイシン：バリン＝2：1：1.2（モル比）の組成からなるアミノ酸製剤を使用した。

試験結果を図 10 に示す。図 10 に示されるように、分岐アミノ酸に 10%ラエンネックを併用すると、HepG2 及び Huh-7 の癌細胞に対しては有意性のある増殖抑制効果を示さなかったが、HLE に対しては顕著な抑制効果を示した（図 10 の(b)の●参照）。

実施例 9

ラエンネックとメチルメチオニンスルホニウムクロリドとの併用による、生体外でのヒト肝癌細胞の増殖抑制効果を検討した。材料と実験方法及び併用効果の有無の判定は、実施例 5 と同様である。

試験結果を図 11 に示す。図 11 に示されるように、メチルメチオニンスルホニウムクロリドに 10%ラエンネックを併用すると、HepG2 及び Huh-7 の癌細胞に対しては有意性のある増殖抑制効果を示さなかったが、HLE に対しては顕著な抑制効果を示した（図 11 の(b)の●参照）。

産業上の利用可能性

本発明の QOL 改善剤によれば、肝癌細胞を縮小させ、患者の自覚症状を改善し、QOL を向上させることができるので、末期の肝細胞癌も含めて肝細胞癌の治療において有用である。特に、本発明の QOL 改善剤は、肝機能改善剤と併用すると、それらの相乗効果により肝細胞癌の増殖を顕著に抑制し得るので、肝細胞癌の治療に有用である。

請求の範囲

1. ヒト胎盤抽出物を含有することを特徴とする、肝細胞癌患者のQOL (Quality of life)改善剤。
2. 肝細胞癌患者が、肝機能改善剤を投与されている請求項1記載のQOL改善剤。
3. 肝機能改善剤が、グリチルリチン酸塩、アデノシン三リン酸塩、フラビンアデニンジヌクレオチド、ウルソデオキシコール酸、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、グルクロノラクトン、グルタチオン、マロチラート、メチルメチオニンスルホニウムクロリド、ポリエンフォスファチジルコリン、プロトポルフィリン塩、分岐鎖アミノ酸製剤、肝水解物、インターフェロン製剤及び核酸関連化合物製剤から選ばれた少なくとも1種である請求項2記載のQOL改善剤。
4. ヒト胎盤抽出物がラエンネック（商品名、登録商標）である請求項1～3記載のQOL改善剤。
5. ヒト胎盤抽出物の有効量を、肝細胞癌患者に投与する工程を含む、QOLの改善方法。
6. 肝細胞癌患者が、肝機能改善剤を投与されている請求項5記載のQOLの改善方法。
7. 肝機能改善剤が、グリチルリチン酸塩、アデノシン三リン酸塩、フラビンアデニンジヌクレオチド、ウルソデオキシコール酸、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、グルクロノラクトン、グルタチオン、マロチラート、メチルメチオニンスルホニウムクロリド、ポリエンフォスファチジルコリン、プロトポルフィリン塩、分岐鎖アミノ酸製剤、肝水解物、インターフェロン製剤及び核酸関連化合物製剤から選ばれた少なくとも1種である請求項6記載のQOLの改善方法。
8. ヒト胎盤抽出物がラエンネック（商品名、登録商標）である請求項5～7記載のQOLの改善方法。
9. 肝細胞癌患者のQOLを改善するための剤を調製するためのヒト胎盤抽出物の使用。

図 1

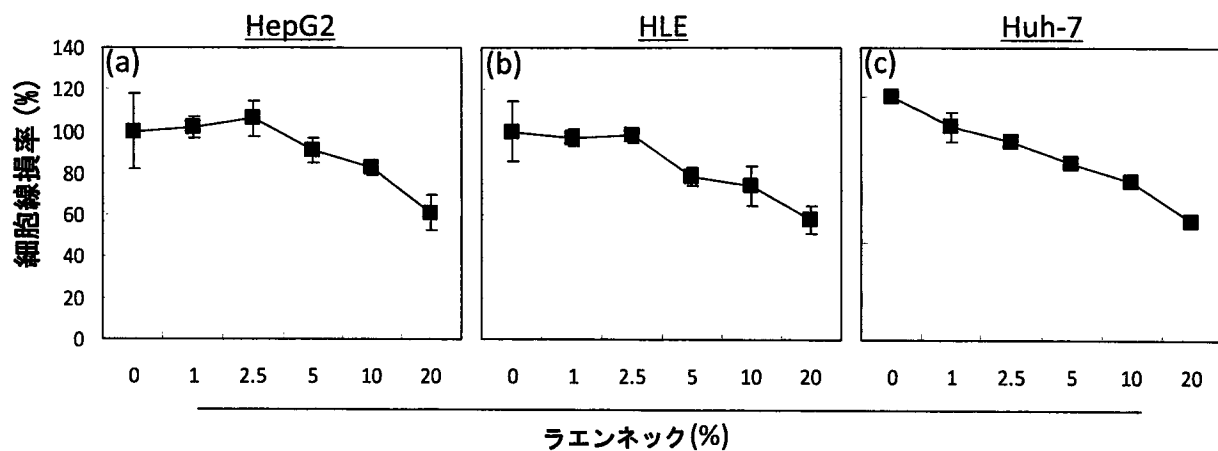


図 2

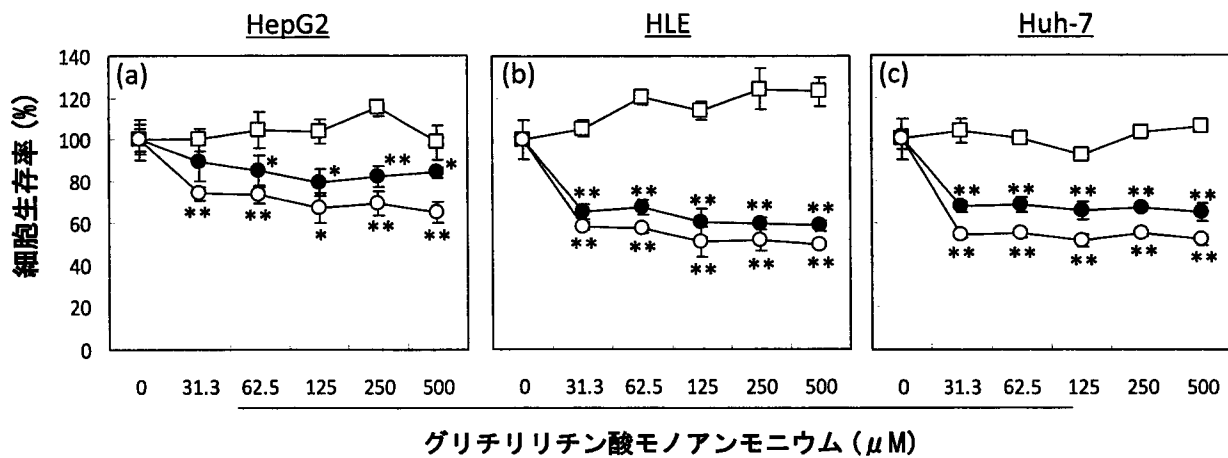


図 3

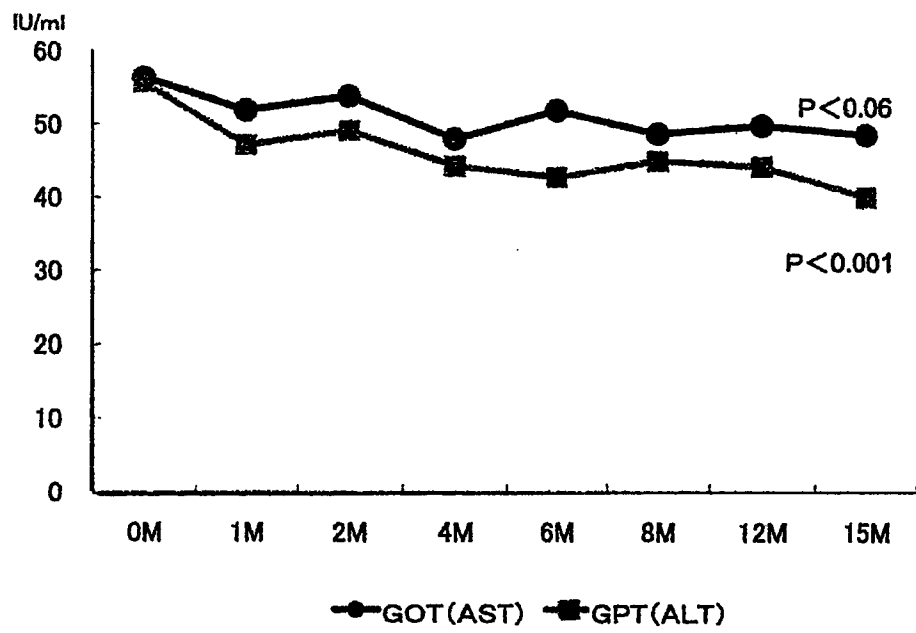
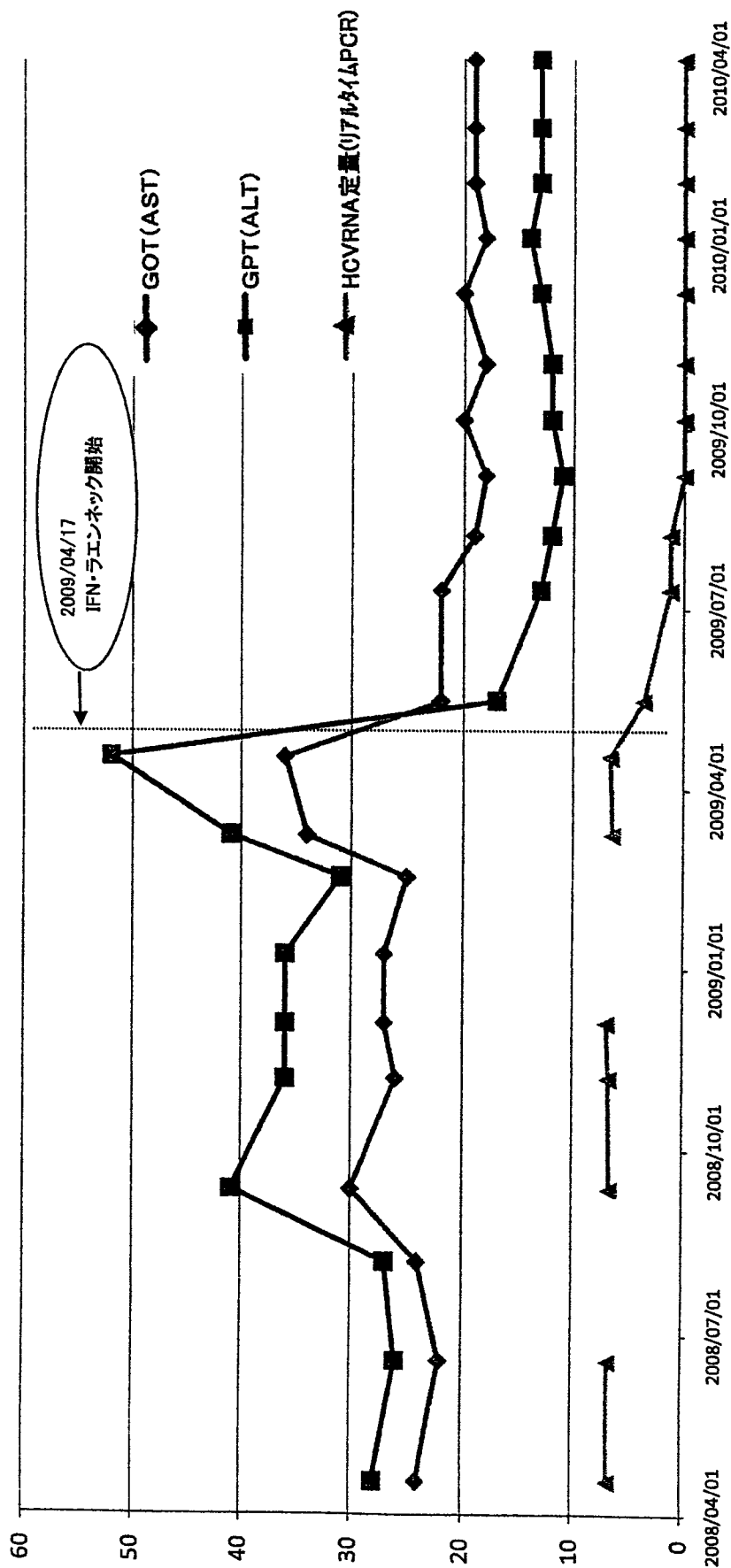


図 4



3年前にインタフェロン療法を中止していたC型肝炎患者に、1年前にラエンネックの併用を開始、経過が良好の症例

図 5

平成 20 年 10 月～平成 21 年 10 月までの画像変化 腹部ダイナミックCT その 1

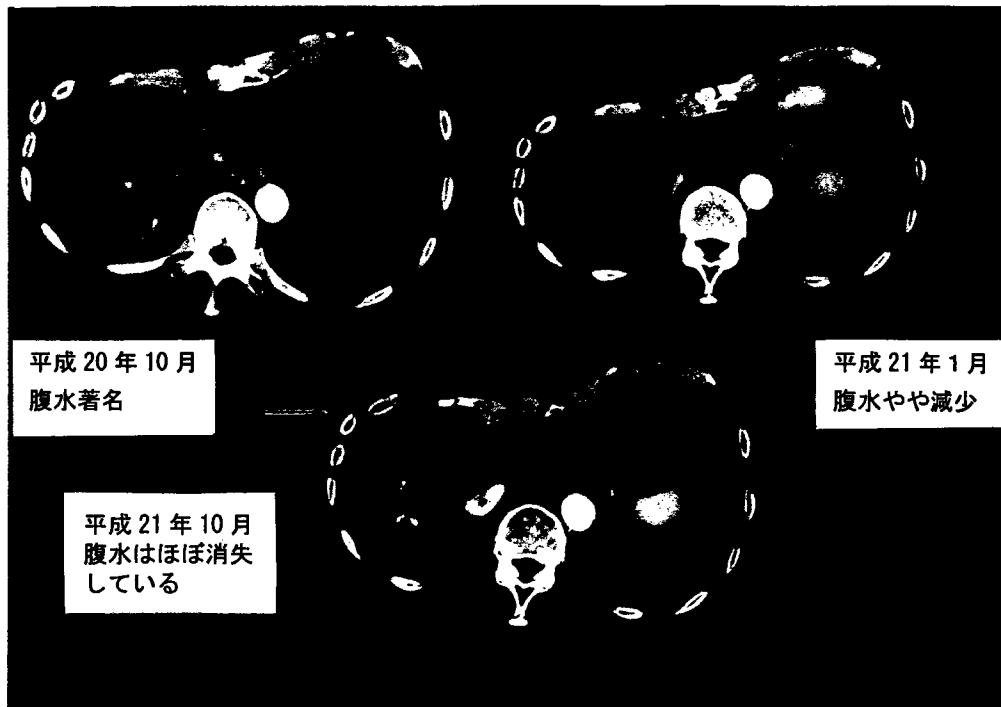


図 6

平成 20 年 10 月～平成 21 年 10 月までの画像変化 腹部ダイナミックCT その 2

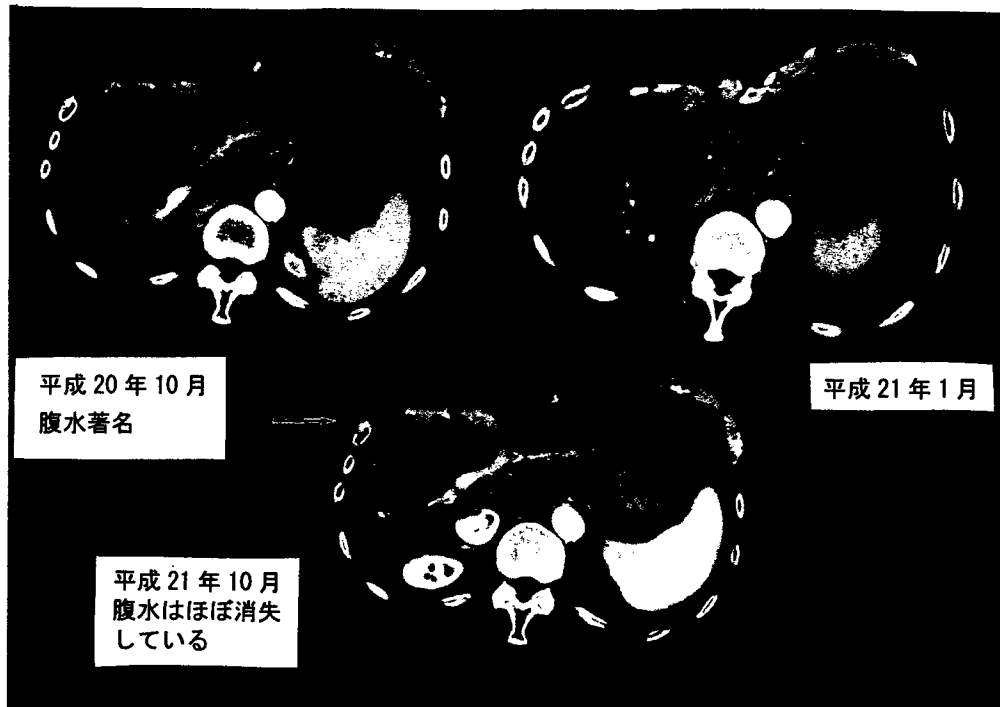


図 7

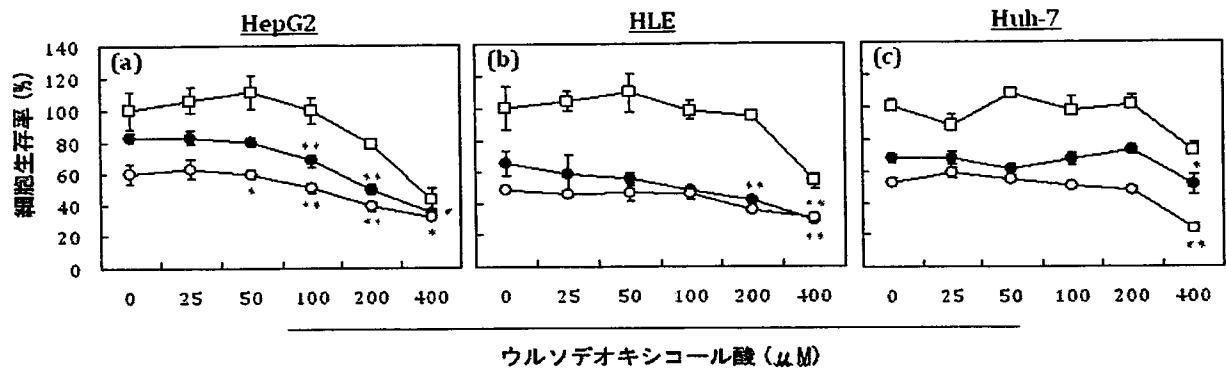


図 8

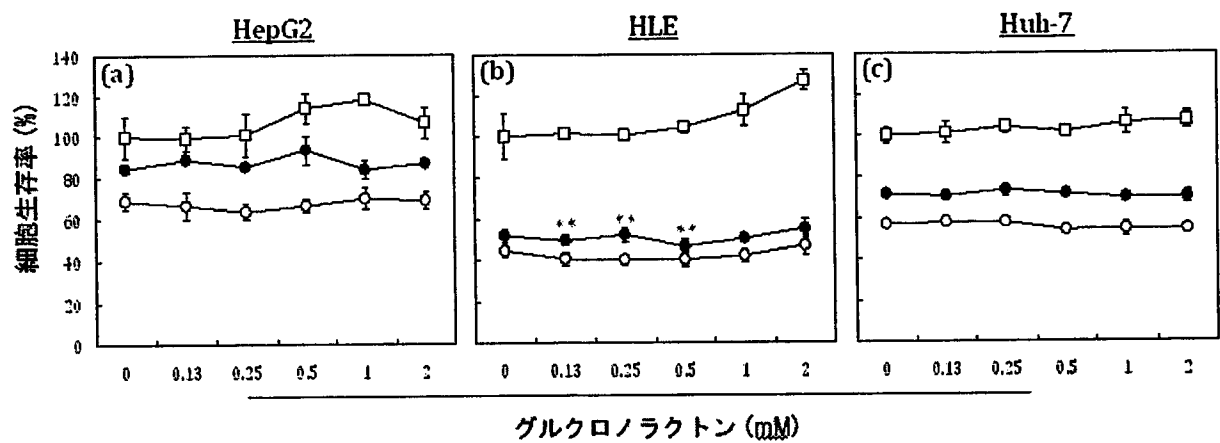


図 9

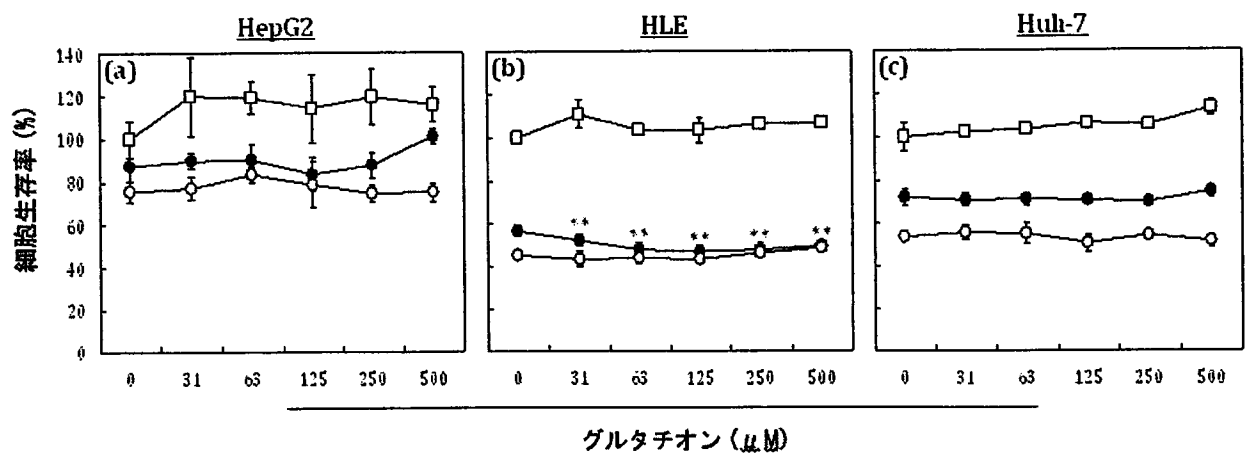


図 1 0

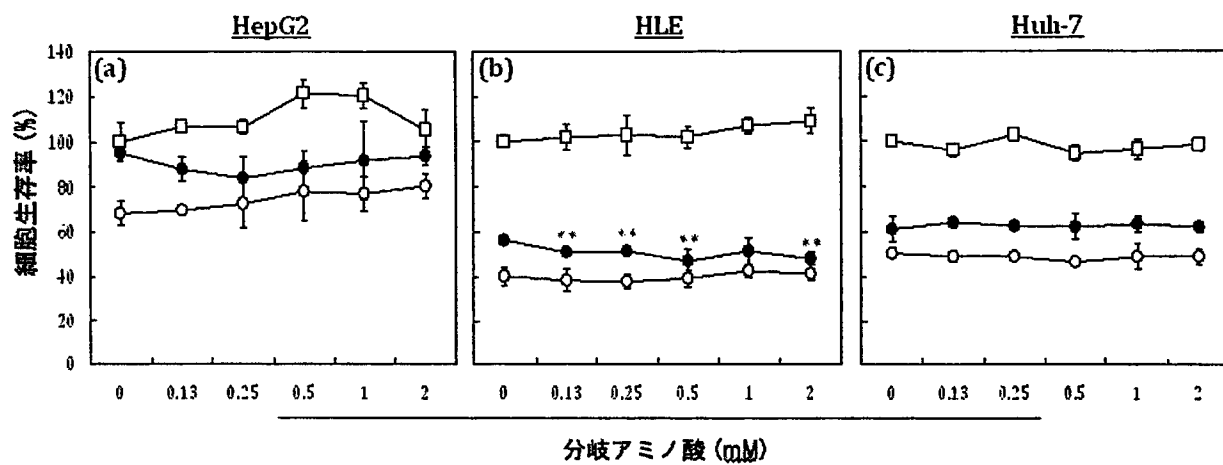


図 1 1

