

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5623906号
(P5623906)

(45) 発行日 平成26年11月12日(2014.11.12)

(24) 登録日 平成26年10月3日(2014.10.3)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/7032 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/7032
A 61 K 35/74
A 61 P 11/00
A 61 P 43/00

G

121

請求項の数 6 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2010-523589 (P2010-523589)
(86) (22) 出願日 平成20年9月8日 (2008.9.8)
(65) 公表番号 特表2010-538054 (P2010-538054A)
(43) 公表日 平成22年12月9日 (2010.12.9)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2008/003019
(87) 國際公開番号 WO2009/030929
(87) 國際公開日 平成21年3月12日 (2009.3.12)
審査請求日 平成23年9月6日 (2011.9.6)
(31) 優先権主張番号 0717442.8
(32) 優先日 平成19年9月7日 (2007.9.7)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 508144107
イシス イノベーション リミテッド
イギリス国 オックスフォード サマータ
ウン エワート ブレイス エワート ハ
ウス
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕幸
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】胸水貯留または気胸の処置において使用するためのリポテイコ酸を含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

胸水貯留または気胸の処置のための薬剤の製造におけるリポテイコ酸Tの使用。

【請求項2】

リポテイコ酸Tがさらなる胸膜癒着剤と組み合わせて投与される、請求項1記載のリポテイコ酸Tの使用。

【請求項3】

リポテイコ酸Tを含む、胸水貯留または気胸を処置するための薬学的組成物。

【請求項4】

哺乳動物に使用するための、請求項3記載の薬学的組成物。

10

【請求項5】

ヒトに使用するための、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項6】

さらなる胸膜癒着剤と組み合わせて使用するための、請求項3～5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胸水貯留または気胸の処置において使用するためのリポテイコ酸Tに関する。本発明は、胸水貯留または気胸を処置するための薬剤の製造におけるリポテイコ酸T

20

(LTA-T)の使用にも関する。本発明は、リポテイコ酸Tを含む薬学的組成物と、組成物が胸膜癒着剤として使用するためのものであることを示す説明書とを含むキットにも関する。さらに、本発明は、リポテイコ酸Tの対象への投与を含む、胸水貯留または気胸を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

毎年、西洋化された国々における50万人を超える患者が、多数の疾患により誘導される胸膜腔（肺と胸壁との間の腔）内の液体または空気の望まれない集積を管理するため、肺を胸壁へと癒着させる、壁側胸膜と臓側胸膜との癒着（胸膜癒着術）を必要とする。

【0003】

治療的排液は、胸水により引き起こされる呼吸困難の処置において有効であるが、貯留の過半数は、一回の排液の後に再発し (Antunes G et al., Thorax 2003;58 Suppl 2:ii29-ii38 (非特許文献1))、痛みを伴う反復的な排液、または病院で約1週間を必要とする胸膜癒着術による肺の胸壁への癒着を必要とする。現在、胸水貯留または気胸のため認可されている胸膜内処置は存在しない。

【0004】

胸水貯留または気胸を処置するために現在使用されている薬剤は、これらの適応症のためには認可されていない。最も一般的に使用されている薬剤は、滅菌された医療用タルク粉末である。これは、部分的にのみ有効であり（長期的な胸水貯留を有する患者の約70%および気胸を有する患者の約90%においてのみ、有効な胸膜癒着を引き起こす）、使用時に激しい痛みを伴い (Tschopp JM et al., Eur Respir J 2002;20(4):1003-1009 (非特許文献2)、Stefani A et al., Eur J Cardiothorac Surg 2006;30(6):827-832 (非特許文献3))、それを受け容した患者において、肺炎による、重度の、時には生命を危うくし、致命的となることもある血中酸素レベルの降下を引き起こすことがある（例えば、Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light R.W. Lancet 1997;394:251-252 (非特許文献4) およびMaskell NA et al., Am J Respir Crit Care Med 2004;170(4):377-382 (非特許文献5)）。この合併症は、標準的なタルク胸膜癒着術を受け容した患者の1%超において生じる (Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB et al., Chest 2005;127(3):909-915 (非特許文献6))。

【0005】

従って、副作用が低減されている新たな有効な胸膜癒着剤が、明らかに必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Antunes G et al., Thorax 2003;58 Suppl 2:ii29-ii38

【非特許文献2】Tschopp JM et al., Eur Respir J 2002;20(4):1003-1009

【非特許文献3】Stefani A et al., Eur J Cardiothorac Surg 2006;30(6):827-832

【非特許文献4】Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light R.W. Lancet 1997;394:251-252

【非特許文献5】Maskell NA et al., Am J Respir Crit Care Med 2004;170(4):377-382

【非特許文献6】Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB et al., Chest 2005;127(3):909-915

【発明の概要】

【0007】

本発明は、胸膜が胸壁から分離された状態の処置に関する。これには、胸膜と胸壁との間の腔に液体が集積する胸水貯留、および胸膜と胸壁との間の腔に空気が集積する気胸の処置が含まれる。

【0008】

本発明の第一の局面は、胸水貯留または気胸の処置において使用するためのリポテイコ

10

20

30

40

50

酸T(LTA-T)を提供する。

【0009】

LTA-Tは、細胞表面上のToll様受容体に結合することにより、病原体が免疫学的に認識されることを可能にするグラム陽性病原体細胞壁モチーフである。LTA-Tは、敗血症の動物モデルにおいて極めて炎症促進性であり、NF-κBシグナル伝達を活性化する(TLR-2を介した)Toll様受容体経路を通した効果を媒介する。LTA-Tは、抗腫瘍調製物として使用するため、米国特許第6,114,161号に記載されている。米国特許第6,114,161号からのLTA-Tの全ての局面が、参照により本明細書に組み入れられる。

【0010】

本発明は、胸水貯留または気胸を処置するための、TLR2に結合し炎症を誘導する任意の物質も含む。そのような物質には、ペプチドグリカン、非定型LPS、MALP-2およびMALP-40-4(リポタンパク質)、OspA、ポリン、抗原混合物、LcrV、リポマンナン、GPIアンカー、リゾホスファチジルセリン、リポホスホグリカン(LPG)、ザイモサン、hsp60、ならびに赤血球凝集素が含まれる。

10

【0011】

LTA-Tは、炎症細胞により感知され、炎症を誘発する。本発明は、LTA-Tにより誘導される炎症が、治療的に有用な胸膜間の癒着をもたらすことを初めて示す。この炎症は、胸膜腔内のフィブリンの生成を刺激し、それが後に瘢痕組織(コラーゲン)により侵襲され、胸膜を癒着させる。この胸膜の癒着は、呼吸困難およびその他の医学的合併症を引き起こす胸膜腔内の望まれない液体または空気の集積を防止する。

20

【0012】

胸水貯留とは、肺周囲の液体で満たされた腔、胸膜腔に蓄積する過剰の液体である。胸水貯留は、癌、心不全、低い血中タンパク質レベルを引き起こす疾患(例えば、肝硬変およびネフローゼ症候群)、細菌性肺炎、結核、肺塞栓症、ならびに胸膜炎症を引き起こす疾患(例えば、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、およびその他の自己免疫疾患)、出血(しばしば、胸部外傷による)、乳び胸水、偶発的な液体の侵入、食道破裂または脾臓病、腹腔内膿瘍、慢性関節リウマチ、石綿胸水貯留、メイグス症候群、ならびに卵巣過剰刺激症候群のような、多数の異なる疾患および状態により引き起こされ得る。

【0013】

気胸とは、胸膜腔内の空気である。気胸は、穿通性胸部創傷、肺の気圧性外傷、肺気腫を含む慢性肺病理、喘息、急性感染、鍼術、結核のような慢性感染、癌、および(胸腔内の子宮内膜症による)月経随伴性気胸のような、多数の異なる疾患および状態により引き起こされ得、有意な基礎肺疾患がない場合にも、原発性の自然気胸の形態で発生することがある。

30

【0014】

LTA-Tは、本発明の一部として本明細書に記載されるような薬学的組成物の形態をとることができる。

【0015】

本発明において、処置される対象は、これらの疾患/状態のうちの一つもしくは複数に罹患していてもよいし、または胸水貯留もしくは気胸が生じたその他の任意の疾患/状態に罹患していてもよい。

40

【0016】

本発明の一つの態様において、LTA-Tは、さらなる胸膜癒着剤と組み合わせて使用されてもよい。LTA-Tおよび他の胸膜癒着剤の投与は、同時、別々、かつ/または連続的であり得る。

【0017】

胸膜癒着剤とは、胸水貯留または気胸を処置するために使用され得る、胸膜腔へ与えられる任意の薬剤である。

【0018】

他の胸膜癒着剤は、胸膜内タルク、ミノサイクリン、コリネバクテリウム・パルバム(

50

Cornebacterium parvum)、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、酢酸メチルプレドニゾロン、フルオロウラシル、ブレオマイシン、インターフェロンB、マイトマイシンC、シスプラチン、ドキソルビシン、TGF- β 、キナクリン、2%ポリドカノール(polydocanol)、OK-432、化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、フィブリン組織接着剤、ポビドンヨード(ベタジン(Betadine))、ヨウ化銀、硫酸バリウム、ブリドカノール(povidocanol)、エトポシド、またはイポビドン(ipovidone)、または胸膜腔内の胸水もしくは空気を管理するために胸膜腔へ投与されるその他の任意の物質であり得る。

【0019】

本発明によると、胸膜癒着術のためのLTA-Tは、胸膜内投与による。LTA-Tが別の胸膜癒着剤と共に投与される場合、両方が、好ましくは、胸膜内投与される。

10

【0020】

本発明の第二の局面は、LTA-Tを含む薬学的組成物と、組成物が胸膜癒着剤として使用するためのものであることを示す説明書とを含むキットである。胸膜癒着剤は、好ましくは胸膜内投与により、胸水貯留または気胸を処置するための薬剤である。

【0021】

本発明に係る薬学的組成物は、通常、薬学的に許容される担体を含む、無菌の薬学的組成物の一部として供給されることができる。この薬学的組成物は、任意の適当な形態をとることができる。それは単位投与剤形(unit dosage form)で提供されてもよく、一般に、密封容器で提供されるであろう。本発明のキットは、複数の前記単位投与剤形を含んでいてもよい。

20

【0022】

薬学的組成物は、溶液または懸濁物として製剤化ができる。溶液の調製のため使用され得る賦形剤には、例えば、水、ポリオール、および糖が含まれる。懸濁物の調製のためには、水中油型または油中水型の懸濁物を提供するため、不活性の油(例えば、植物油)が使用され得る。

【0023】

薬学的組成物は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香料、塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有することができる。それらは、治療的活性を有する薬剤をさらに含有していてもよい。

【0024】

本発明の物質の投与量は、処置される状態、処置される個体の健康等に依って、広い範囲で変動し得、医師が、使用される適切な投与量を決定することができる。製剤は、便利には単位投与剤形で提示され得、薬学分野において周知の任意の方法によって調製され得る。単一の投与剤形を作製するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主、特定の投与モードに依って変動するであろう。単一の投与剤形を作製するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、一般に、治療効果を生ずるLTA-Tの量であろう。

30

【0025】

一つの態様において、本発明に係るLTA-Tの投与量は、300~400mcg、700~800mcg、および1450~1550mcgを含む、250~3000mcgである。さらなる態様において、本発明に係るLTA-Tの投与量は、900~1100mcgを含む750~1500mcg(10~20mcg/kg)である。投与は、適切な頻度で繰り返されてもよい。

40

【0026】

さらなる態様において、LTA-Tの投与量は、100mcg~250mcg、250mcg~400mcg、および400~550mcgを含む、50~550mcgであり、繰り返し投与される。投与は、毎時間、毎日、毎週、またはその他の適切な期間で繰り返されてもよい。

【0027】

本願において記載された組成物および使用は、ヒトにおける適用および獣医学的適用を有すると企図される。それらは、好ましくは、哺乳動物、特に、ヒトに適用可能であるが、家畜、特に、ヒツジ、ウシ、ブタ、ニワトリ、およびヤギにおいても、ペット、特に、

50

ネコおよびイヌ、ならびにウマのような競技動物において使用するためにも適用可能である。

【0028】

本発明の第三の局面は、LTA-Tを対象へ投与することを含む、胸水貯留または気胸を処置する方法である。本発明の第三の局面において、方法は、好ましくは、処置を必要とする対象に対して実施される。一つの態様において、対象は哺乳動物である。さらなる態様において、対象はヒトである。LTA-Tは、本発明の一部として本明細書に記載されるような薬学的組成物の形態をとることができる。

【0029】

本発明において、「処置」という用語は、主として、治療的処置である。しかしながら、LTA-Tは、気胸または胸水貯留の再発を止めるため、気胸または胸水貯留が消散した後の、液体または空気を含有していない胸膜腔に投与されてもよい。

【0030】

本発明の第四の局面は、胸水貯留または気胸を処置するための薬剤の製造におけるリポティコ酸T(LTA-T)の使用である。

【0031】

本発明の第一の局面に関して記載されたような好ましい態様は、必要な変更を加えて、本発明のその他の局面に関しても同様である。

【0032】

他に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語が、本発明の領域の当業者によって一般的に理解される意味を有する。

[請求項1001]

胸水貯留または気胸の処置において使用するためのリポティコ酸T。

[請求項1002]

さらなる胸膜癒着剤と組み合わせて投与される、請求項1001記載の使用のためのリポティコ酸T。

[請求項1003]

胸水貯留または気胸の処置のための薬剤の製造におけるリポティコ酸Tの使用。

[請求項1004]

リポティコ酸Tがさらなる胸膜癒着剤と組み合わせて投与される、請求項1003記載のリポティコ酸Tの使用。

[請求項1005]

リポティコ酸Tを含む薬学的組成物と、該組成物が胸膜癒着剤として使用するためのものであることを示す説明書とを含むキット。

[請求項1006]

リポティコ酸Tの対象への投与を含む、胸水貯留または気胸を処置する方法。

[請求項1007]

対象が哺乳動物である、請求項1006記載の方法。

[請求項1008]

対象がヒトである、請求項1007記載の方法。

[請求項1009]

リポティコ酸Tがさらなる胸膜癒着剤と組み合わせて投与される、請求項1006～1008のいずれか一項記載の方法。

[請求項1010]

薬学的組成物の形態の、請求項1001記載の使用のためのリポティコ酸T。

【0033】

本発明は、図面に関連して説明される。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】胸水貯留の処置に関してLTA-Tを試験するために実施された臨床試験の経時的ス

10

20

30

40

50

キームを例示する。

【図2A】全ての患者における調査の週までの胸水生成を例示する。個々の患者の結果が、各群の平均値およびエラーバーに加えて示される。対応のあるt検定から導出されたP値。

【図2B】750mcg以上のLTA-Tを受容した患者における調査の週までの胸水生成を例示する。個々の患者の結果が、各群の平均値およびエラーバーに加えて示される。対応のあるt検定から導出されたP値。

【図3A】全ての患者における生理食塩水対照またはLTA-Tの胸膜内投与の24時間後の末梢白血球数の変化を例示する。個々の結果、ならびに各群の平均値およびSDデータが示される。

【図3B】750mcg以上のLTA-Tを受容した患者における生理食塩水対照またはLTA-Tの胸膜内投与の24時間後の末梢白血球数の変化を例示する。個々の結果、ならびに各群の平均値およびSDデータが示される。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本発明を、以下の非限定的な実施例に関連して説明する。

【実施例】

【0036】

方法

調査は、第I/IIa相の毒性／非無作為化「概念実証」有効性試験であった。プロトコルは、LTA-T投与による副作用、ならびに胸膜内LTA-T後の急性胸水生成変化および長期的な胸膜癒着術有効率の両方の査定を可能にするため、生理食塩水対照の胸膜内投与、それに続く7日間の胸水生成測定、その後のLTA-T投与を含んでいた（図1参照）。

【0037】

対象は、対症療法を必要とする、組織細胞学的に立証された悪性胸水貯留を有する成人（18歳以上）であった。

【0038】

インフォームドコンセントの後、留置胸膜カテーテル（PleurX, Denver, Colorado）を胸水貯留内に設置し、胸膜腔を完全に排液した。調査の最初の14日間は毎日、その後は間隔を置いて、毒性のマーカー（臨床症状、血液パラメータ、一般状態）を記録した（図1）。

【0039】

最初の完全排液の後、30mlの生理食塩水（生理食塩水対照）を胸膜内投与した（1日目）。次いで、胸水の生成速度を定量化するため、毎日の胸水排液を7日間記録した。7日目、対象は、投与スケジュール（表1）に従って、LTA-Tの単回胸膜内注射を受容した。出発用量は250mcgであった。患者は、LTA-T投与後、一晩は、即時型の有害事象をモニタリングできるよう、急性呼吸不全のケアのため装備された呼吸器疾患集中治療室に入院した。

【0040】

次の7日間（7～14日目）、胸水流が止まらない場合には、毎日の胸水量排液および悪性細胞についての胸水細胞診を実施した。14日目、胸膜内カテーテルを洗浄し閉鎖した（しかしインサイチューに残した）、再発性の胸水が、排液による処置を必要とする呼吸困難を引き起こさない限り、調査期間中、再使用することはなかった。

【0041】

（タルク胸膜癒着に関する問題である）ガス交換不全について確認するため、第1週の1日目および3日目（対照生理食塩水の前後）、ならびに7日目および9日目（LTA-Tの前後）に、空気を取り込んだ動脈血ガスを得た。標準的な方法を使用して、これらの血液ガス試料から計算された酸素分圧の肺胞・動脈勾配の変化から、肺の酸素交換の効率を定量化した。

【0042】

患者の症状、一般状態、X線写真による胸水再発（胸部X線写真）、有害事象、およびさ

10

20

30

40

50

らなる胸水排液の臨床的な必要性を、22日目、43日目、64日目、85日目に査定した。さらなる排液が必要とされた場合には、LTA-Tの投与から最初の排液までの時間を記録した。再発性胸水を有する者には、(標準的なケアとして)無菌タルク胸膜癒着術を提示した。全ての患者を死亡時まで追跡した。

【0043】

連続変数の変化を、対応のあるt検定(SPSSバージョン12.0)を使用して、基線と比較した。

【0044】

結果

患者の特徴

10

参加した14人の患者の特徴を、投与スケジュールと共に、表1に示す。

【0045】

(表1)

パラメータ	結果	
年齢（歳） (SD)	57 (13)	
性別	6M: 8F	
参加時のカルノフスキー・パフォーマンス・インデックス (%) (中央値、IQR)	80 (60-90)	
原発腫瘍部位	類上皮型中皮腫 乳腺癌 卵巣腺癌 原発不明の腺癌 非小細胞肺癌 (扁平上皮)	4 7 (管 3) NOS 4 1 1 1
平均生存日数 中央値 (IQR)	108 (103-180)	10
血液パラメータ 平均値 (SD)	13.1 SD 1.87	20
Hb (g/dL)	10.9 SD 8.4	
白血球数 (x 10 ⁶)	394 SD 116	
血小板 (x 10 ⁶)	12.6 SD 2.0	
PT (秒)	26.6 SD 5.7	
APTT (秒)	138 SD 2.4	
ナトリウム (mmol/L)	4.1 SD 0.4	
カリウム (mmol/L)	6.2 SD 2.3	30
尿素 (mmol/L)	86 SD 17.0	
クレアチニン (mmol/L)	131.6 SD 261	
γ GT (mmol/L)		
用量増大*		
患者 1 ~ 3	250mcg	
患者 4 ~ 6	375mcg	
患者 7, 9, 10	750mcg	
患者 11~13	1500mcg	
患者 14	3000mcg	40

* = 患者8は、試験薬の投与前に急速進行性悪性疾患のため悪化した。この患者の結果は、分析から除外した。

【 0 0 4 6 】

用量増大および毒性

過去のヒトおよび動物での経験に基づき、初期用量は250mcg（胸膜内）であった。胸膜内生理食塩水対照の投与の後、有害事象は存在しなかった。2番目の患者は、微熱（その後、随伴性の尿路感染症であることが示された、表2）を経験し、患者3および4に関しては用量増大を半分にした。患者8は、LTA-Tを受容することなく、進行性悪性病変のために

急速に悪化し、調査から外された。この患者のデータは、分析から除外されている。患者14(3,000mcg)が、試験薬に起因する可能性の高い全身性炎症反応を発症し、再入院を必要とした時点で、調査を終了した。治療用量は750~1500mcgであることが見出された。それは、白血球数の上昇(図3b)から同定された、この用量における検出可能な全身性炎症の存在に基づく。

【0047】

(表2)個々の患者のLTA-T用量および毒性の記載

患者番号	用量 (mcg)	体重1kg当たりの用量 (mcg/kg)	副作用
1	250	4.53	なし
2	250	4.76	LTA-T投与の2時間後に軽度の胸部疼痛、数時間持続。投与の12時間後に頻拍、熱-12時間以内に特別な処置なしに鎮静。 尿管感染(尿培養物中の大腸菌)を有することが遅延的に見出された。
4	375	5.17	なし
5	375	5.23	なし
6	375	6.13	LTA-T投与の4時間後に軽度の頭痛および眩暈。 8時間以内に自然に消散。 観察および検査は正常。
7	750	10	なし
8	試験薬投与前に除外された	適用不可	適用不可
9	750	9.87	LTA-T後、吸息時に軽度の背部痛、処置なしで24時間以内に消散。
10	750	12.10	LTA-T投与後3日間、悪心、嘔吐、および発熱。 炎症マーカーが上昇(CRP>285)。 特別な処置なしで自然に消散。 以前に化学療法剤に対して類似の反応を起こしたことが既知の患者。
11	1500	29.07	なし
12	1500	20.33	なし
13	1500	22.42	なし
14	3000	45.18	LTA-T投与の傍らで(on side of LTA-T administration)、24時間以内に、熱、炎症性応答に関連する嘔吐、および疼痛。 再入院を必要とした。

【0048】

10

20

30

40

50

酸素分圧の肺胞・動脈勾配

酸素分圧の肺胞・動脈勾配の変化は、LTA-T後と生理食塩水後とで類似していた（LTA-T、平均基線（SD）4.24（2.92）kPa、LTA-T後4.88（1.80）kPa、差-0.64（1.98）kPa、差の95%C.I.-2.29～1.02、p=0.39；対照生理食塩水、基線4.86（2.00）kPa、生理食塩水後4.69（1.92）kPa、差0.17（0.92）kPa、差の95%C.I.-0.45～0.79、p=0.55、対応のあるt検定）。

【0049】

胸水管理

1人の患者においては、臓側胸膜上の進行した腫瘍の沈着が、肺膨張を完全に妨害し、そのため、胸膜瘻着術を通じた液体管理は達成不可能であった。

10

【0050】

その他の13人の対象において、胸水生成の速度は、LTA-T後の減少の強い傾向を示した（LTA-T前の7日間（対照の生理食塩水の週）の全胸水排液、平均1597ml、SD 1541ml、LTA-T後の7日間の全排液993ml、SD 1577 ml、差603ml、SD 1006ml、95%C.I.-35～1242、p=0.062、対応のあるt検定、図2パネルA）。

【0051】

全身性白血球数上昇を生ずるために十分なLTA-T（>750mcg）（「治療用量」）を受容した7人の対象において、胸水排液の量は有意に低下した（生理食塩水対照の週1244ml、SD 933ml、LTA-T週394ml、SD 375ml、差850ml、SD 699ml、95%C.I.204～1497、p=0.018、対応のあるt検定、図2パネルB）。

20

【0052】

どの患者が、症状に関連した留置カテーテルからの後の治療的（>500ml）胸水排液を必要としたかに注意することにより、長期的な胸水管理を査定した（肺膨張不全（trapped lung）のために胸膜瘻着術を達成できなかった対象は排除した）。12/13人（92%）の患者が、試験開始から1ヶ月を過ぎて、さらなる治療的胸膜排液を必要としなかった。14日目（留置カテーテルを最初に閉鎖した時点）から1ヶ月目までの間に、さらに3人の患者が、1回の治療的排液を受容した（14日目以降の胸膜瘻着術成功は9/12（75%））。>750mcgの用量の胸膜内LTA-Tを受容した患者においては、6/7人が、1ヶ月目に治療的排液を必要としなかった（86%の胸膜瘻着術成功率）。

【0053】

30

末梢血白血球数

全体として、LTA-T後により高い末梢血白血球数（WCC）の強い傾向が存在した（生理食塩水対照後のWCC変化、平均0.109、SD 0.80、LTA-T後の変化、平均2.81、SD 4.0、差2.72、SD 4.35、95%C.I.0.40～5.49、p=0.053、対応のあるt検定、図3パネルA）。

【0054】

>750mcgのLTA-Tを受容した7人の対象においては、WCCの有意な増加が存在した（生理食塩水後の変化0.21、SD 0.38、LTA-T後の変化4.49、SD 3.65、差4.70（3.77）、95%C.I.1.21～8.18、p=0.016、対応のあるt検定、図3パネルB）。

【0055】

このように、LTA-Tを、第1/2a相臨床試験で13人のヒトにおいて試験した。この試験において、750mcg～1000mcgの用量が、疼痛をほとんど伴わず、血中酸素濃度低下の証拠、およびその他の有意な有害効果を伴わずに、効果的な胸膜瘻着を生じた。

40

【0056】

この試験から、750～1500mcg（10～20mcg/kgに等しい）という治療用量が確立された。治療用量における毒性は、一貫した副作用プロファイルがなく、軽度であり、臨床的標準であるタルク胸膜瘻着術で予想されるより実質的に低かった。血液パラメータ、一般状態、または呼吸状態毒性は見られなかった。

【0057】

胸膜内LTA-T投与の後、薬物投与後の1週間にわたって、胸水生成が減少した。さらに、胸膜瘻着が技術的に達成可能であった1ヶ月後、対象の75%において、効果的な胸膜瘻着

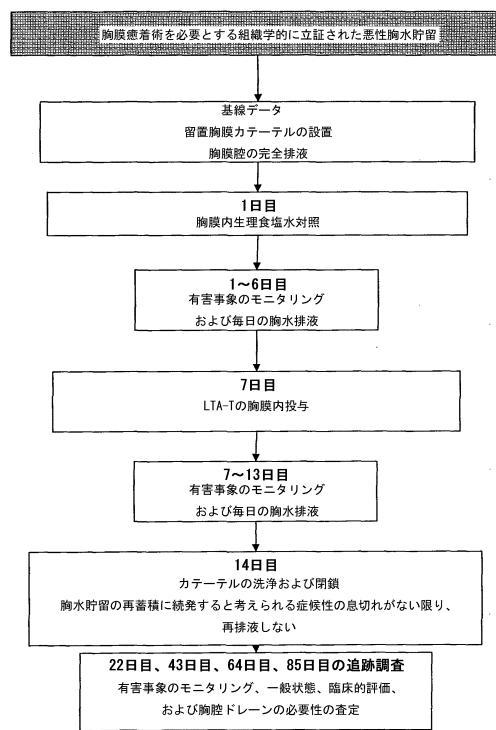
50

が起こった。これは、タルク胸膜癒着術の治療効力と比較可能であるが、タルク胸膜癒着術に関連した副作用はなかった。

【 0 0 5 8 】

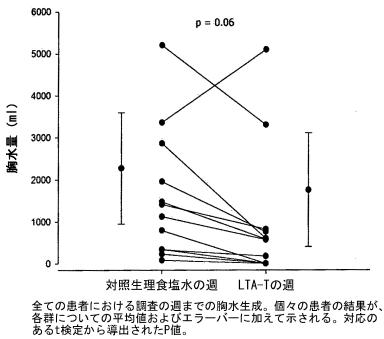
LTA-Tの毒性プロファイルは、UK、USA、および世界中で最も一般的に使用されている胸膜癒着剤である胸膜内タルクのものより優れている。

【 図 1 】



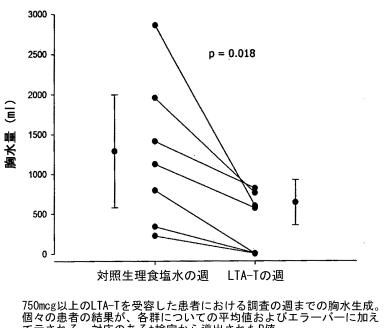
試験の経時的スキーム

【 図 2 A 】



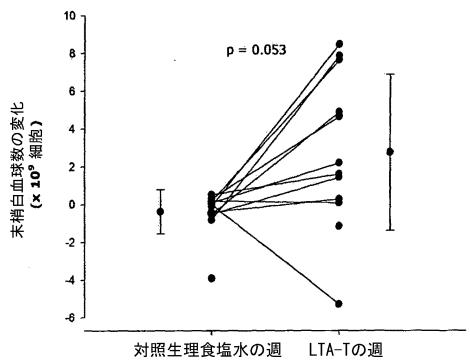
全ての患者における調査の週までの胸水生成。個々の患者の結果が、各群についての平均値およびエラーバーに加えて示される。対応のあるt検定から導出されたP値。

【 図 2 B 】



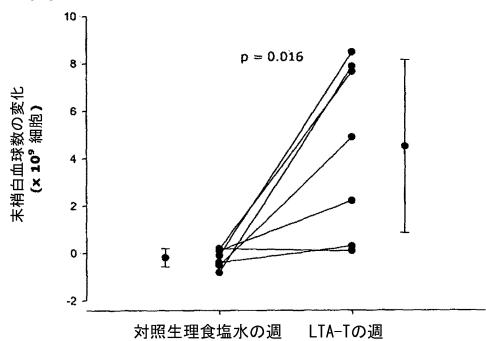
750mg以上のLTA-Tを受容した患者における調査の週までの胸水生成。個々の患者の結果が、各群についての平均値およびエラーバーに加えて示される。対応のあるt検定から導出されたP値。

【図3 A】



全ての患者における生理食塩水対照またはLTA-Tの胸膜内投与の24時間後の末梢白血球数の変化。個々の結果、ならびに各群の平均値およびSDデータが示される。

【図3 B】



750mcg以上のLTA-Tを受容した患者における生理食塩水対照またはLTA-Tの胸膜内投与の24時間後の末梢白血球数の変化。個々の結果、ならびに各群の平均値およびSDデータが示される。

フロントページの続き

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 デイビス ロバート ジョン オリエル
イギリス国 オックスフォードシャー ヘディングトン ジョン ラドクリフ ホスピタル ナフ
ィールド デパートメント オブ クリニカル メディセン

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特表平11-500901 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 7032

A 61 K 35 / 74

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)