

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

602986

發明專利說明書

公告本

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93112112

※申請日期：93年04月30日

※IPC分類：A61M 36/02, A61K 31/36,

A61P 35/00

壹、發明名稱：

(中) 結合放射線療法用於治療皮膚轉移性癌的含砷醫藥組成物

(外)

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 台灣東洋藥品工業股份有限公司

(英)

代表人：(中) 1. 林榮錦

(英)

地址：(中) 台北市民權東路三段一七〇號四樓

(英)

國籍：(中英) 中華民國 TAIWAN

參、發明人：(共 5 人)

1. 姓名：(中) 賴允亮

(英)

地址：(中) 台北市中山北路二段九十二號

(英)

2. 姓名：(中) 陳裕仁

(英)

地址：(中) 台北市中山北路二段九十二號

(英)

3. 姓名：(中) 胡宇方

(英)

地址：(中) 台北市民權東路三段一七〇號四樓

(英)

4. 姓名：(中) 康吉良

(英)

地址：(中) 台北市民權東路三段一七〇號四樓

(英) _____

5. 姓 名：(中) 邱光君 _____

(英) _____

地 址：(中) 台北市民權東路三段一七〇號四樓 _____

(英) _____

肆、聲明事項：

■ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書規定之期間，其日期為：
2003/11/01、0000/00/00

(英) _____

5. 姓 名：(中) 邱光君 _____

(英) _____

地 址：(中) 台北市民權東路三段一七〇號四樓 _____

(英) _____

肆、聲明事項：

■ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書規定之期間，其日期為：
2003/11/01、0000/00/00

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結合放射線療法用於治療腫瘤／癌症的含砷醫藥組成物，特別是關於結合放射線療法用於治療皮膚轉移性癌的含砷醫藥組成物，該含砷化合物係選自 As_2O_3 、 As_2S_3 、 As_2S_2 及其組合所組成者。

【先前技術】

腫瘤／癌症一直是人類健康的威脅者。多年來，醫藥界致力於研發有效的藥物用於治療腫瘤／癌症。但是，目前於臨床上，仍尚未有任何一種藥物可以達到有效治療腫瘤／癌症的功效，例如在治療皮膚轉移性癌上，最常見的皮膚轉移性癌來源為乳癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌、頭頸部癌及口腔癌等癌症〔鄭企峰（Cheng CF）等人，台灣內科學誌，2003；14：31-36〕。

在20世紀初期，砷化合物係用於治療慢性骨髓性白血病及惡性淋巴瘤。近年來，三氧化二砷（ As_2O_3 ）已使用於治療原發性及難治的急性前骨髓細胞白血病（acute promyelocytic leukemia, APL）病患，可達到高反應率及高血液／分子緩解率〔Soignet SL 等人，N Engl J Med 1998；339：1341-1348〕。對於具有伴隨成人T細胞白血病／淋巴瘤之第一型人類T淋巴球細胞性病毒的病患，亦已獲得臨床反應〔Bazarbachi A & Hermine O., Virus Res 2001；78：79-92〕。自1990年起，含砷化合物（

(2)

arsenicals) 在腫瘤/癌症的治療上提供另一個研究發展的方向。再者， As_2O_3 在某些類型的癌症中抑制細胞生長及引發細胞凋亡作用 (apoptosis)，此等癌症包括 APL [Shao W 等人，J Natl Cancer I 1998；90：124-133]，肝細胞癌 [Siu KP 等人，Life Sci. 2002；71：275-285]，以及胰臟癌 [Li X 等人，Anticancer Res 2002；22：2205-2213] 及胃癌 [Jiang XH 等人，Int J Cancer 2001；91：173-179]。據報導，除了三氧化二砷之外，例如“複方青黛片 (Composite Indigo Naturalis Tablets)”之含砷物質，其包含二硫化二砷 (As_2S_2) 及純四硫化四砷 (As_4S_4)，可分別達到 98% 及 84.9% 之完全緩解率 [Wang Z.Y., Cancer Chemother Pharmacol (2001)，48 (suppl 1)：S72-S76]。

於 2001 年，美國的國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 進行三氧化二砷在血液腫瘤及固態腫瘤之癌細胞株的臨床試驗，並於報告中指出，三氧化二砷可抑制多種癌細胞株的生長，並促進癌細胞株的細胞凋亡。在血液腫瘤疾病的臨床試驗方面，除了急性前骨髓細胞白血病之外，尚包括急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、急性淋巴細胞白血病 (acute lymphocytic leukemia)、慢性骨髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML)、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic

(3)

leukemia) 、骨髓成形不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 以及多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 等。而在固態腫瘤的臨床試驗方面，包括攝護腺癌 (prostate cancer) 、子宮頸癌 (cervical cancer) 以及膀胱癌 (bladder cancer) 等 [Murgu AJ, The Oncologist (2001), 6 (suppl 2) : 22-28] 。

美國的食品與藥物管理局 (FDA) 於 2000 年 9 月核准三氧化二砷當作孤兒藥上市，用以治療急性前骨髓細胞白血病。中華民國衛生署於 2002 年 1 月核准台灣東洋藥品公司上市一種三氧化二砷醫藥製劑 (衛署罕藥製第 000005 號，中文名稱爲「砷定注射劑」，英文名稱爲「ASADIN Injection」) 。

在腫瘤/癌症的治療上，除了化學療法之外，自 1898 年居禮夫婦發現放射性鐳元素 (^{226}Ra) 之後，放射線開始被應用於醫學領域以供疾病的診斷、治療，特別是癌症 (例如皮膚癌、鼻咽癌等) 的治療。二次世界大戰結束之後，由於核子科學研究的進展，使科學家更瞭解放射線對於生物體的影響，更加改善了放射線治療的方法與技術，並提昇癌症病患的生存率與存活時間，同時也減低放射線對於正常組織的副作用。

Chun 等人，已證實 As_2O_3 在活體外及活體內，皆可使人類子宮頸癌細胞對離子化放射線敏感 [Chun YJ 等人, FEBS Lett. 2002; 519: 195-200]。與離子化放射線組合時， As_2O_3 的預治療對於已安置之人類子宮頸腫瘤異種移

(4)

植物的降低之增殖細胞存活及緩解，具有增效作用〔Chun YJ 等人，FEBS Lett 2002；519：195-200〕。然而，在撰寫此報告時， As_2O_3 及放射線之組合對於臨床癌症病患的效果尚未被報導。再者，於Chun等人之發表文獻中，未揭露有關子宮頸癌之治療能否擴展至皮膚轉移性癌的討論。

在先前皮膚轉移性乳癌的研究中，已證實局部 As_2O_3 能在無顯著之系統或局部負面作用下，改良局部腫瘤控制及減少傷口分泌物〔鄭企峰（Cheng CF）等人，台灣內科學誌，2003；14：31-36〕。

然而，單獨利用放射線療法或化學療法治療皮膚轉移性癌已顯示出大致令人失望的結果。

【發明內容】

在本發明中，發明人試驗放射線與 As_2O_3 預治療之組合的效率及安全性，緩和乳癌病患的表淺性惡性病灶。對於有效性評估，記錄所包含之皮膚轉移區域的直徑、疼痛評估指數及每日所需換藥（changing dressing, CD）頻率。為了安全考量，亦監測治療方法的皮膚、胃腸、血液、腎及肝毒性。

在上文中提及之所有文獻及專利，以及其中引用的文獻，皆全文併入本案說明書中以供參考。

本發明係提供一種醫藥組成物及其結合放射線用於治療癌症的方法。

(5)

另外，本發明係提供一種治療患有皮膚轉移性癌之人類病患的方法，其係包含下述步驟：(a)將含砷醫藥組成物局部地投藥至人類病患之皮膚轉移性癌的部位，該含砷醫藥組成物包括治療上有效量的含砷化合物及一醫藥上可接受的載體；以及(b)將一電子束經由皮膚施用至該部位，以致於容許將該含砷醫藥組成物輸送至透入該皮膚轉移性癌的細胞內。

本發明係提供一種結合放射線療法用以治療皮膚轉移性癌的含砷醫藥組成物，其係包含有效量之含砷化合物，該含砷化合物係選自 As_2O_3 、 As_2S_3 、 As_2S_2 及其組合所組成者。

當配合後附圖式閱讀本發明之下述詳細說明時，將更能完全明白本發明此等及其他方面及特徵。

發明之詳細說明

在本發明中，術語“有效量”意指足以在活體外及活體內提供充分抑制腫瘤細胞生長之功效的量。

在本發明中，術語“載體”或“醫藥上可接受之載體”意指用於製備醫藥組成物之稀釋劑、賦形劑及接受器等。

對生物膜使用電子束已眾所皆知。已知的“電化學療法 (Electrochemotherapy)”涉及施用電子束至一目標細胞，造成細胞膜的通透性增加，即已知所謂的“電穿孔作用 (electroporation)”，並容許較多量的抗癌藥物分子進

(6)

入目標細胞的細胞膜。因此，在未犧牲有效性及在相同時間下，可利用較低濃度的藥物，以降低或去除習知技術中的副作用。

在本發明中，三個具有胸腔壁皮膚浸潤性病灶的病患與一個例示於圖式中的病患達到完全緩解作用。用於此等胸腔壁皮膚浸潤性病灶之緩解作用的累計放射線劑量分別為 20、22 及 28 Gy。對於其他三個具有胸腔壁蕈傘型潰瘍腫瘤的病患，可達到部分緩解作用（參照表 1）。一具有胸腔壁蕈傘型潰瘍腫瘤之病患證實對於此組合療法有抗性且被分類為穩定的疾病。對每一病患施與的放射線劑量係列示於表 2 中。於治療 1 個月後，隨著每日平均所需換藥（CD）頻率自 4.4 改變至 0.9，所有表淺性及蕈傘型潰瘍傷口的傷口分泌物係顯著地減少。藉由視覺類比評分表（visual analog scale，VAS）評估，7 個病患皆達到胸腔壁疼痛之舒解（表 1）。

(7)

表 1：對治療的反應

病患	病患之放射線劑量 (Gy) ^a	腫瘤反應	每日所需傷口換藥 (CD) 的改變	VAS 中皮膚疼痛的降低 (mm)
1	50	完全	6 → 0	75
2	50	完全	4 → 0	65
3	50	完全	4 → 0	80
4	50	部分	5 → 1	70
5	50	部分	3 → 1	65
6	30	部分	5 → 2	75
7	50	穩定	4 → 2	55

^a 50 Gy 之劑量分成 25 次輸送；30 Gy 之劑量分成 10 次輸送。

表 2 顯示出在組合治療期間及組合治療後所發生的最大負面作用。在此實驗中觀察到最嚴重的急性放射線皮膚炎為二個病患之等級 3 皮膚炎，然而，此皮膚炎在完成放射線治療 2－3 週後已令人滿意地癒合，但沒有病患發生等級 3 之慢性放射線皮膚炎。在組合療法期間，未發現第 2－4 級之粒細胞增多 (granulocytosis) 或白血球減少 (leukopenia)。其他負面反應包括在放射線治療期間的頭部輕飄感 (light-headedness) 以及在放射線治療後的適度疲勞；然而，在效能狀態上明顯沒有改變。再者，在組合治療期間，沒有皮膚色素斑產生或腎臟或肝功能上的顯

(8)

著改變。未發現顯著之心電圖 Q-T 間期的延長。

表 2：負面作用及毒性

	CTC 等級				
	0	1	2	3	4
粒細胞增多 (granulocytosis)	6	1	0	0	0
白血球減少 (leukopenia)	7	0	0	0	0
血小板減少 (Thrombocytopenia)	7	0	0	0	0
噁心 (Nausea)	4	2	1	0	-
厭食 (Anorexia)	4	2	1	0	0
嘔吐 (Vomit)	6	1	0	0	0
急性放射線皮膚炎	1	1	3	2	0
慢性放射線皮膚炎	4	2	1	0	0
疲勞	3	2	2	0	0
色素過度沈澱 (Hyperpigmentation)	7	0	0	-	-

上表中顯示於等級 0-4 下方的數字為產生負面作用之病患的編號。

在對於皮膚轉移性乳癌進行局部 As_2O_3 治療的初步研究中，由藥物動力學的研究未測定出 As_2O_3 之顯著系統吸收作用〔鄭企峰 (Cheng CF) 等人，台灣內科學誌 2003；14：31-36〕。因此，除了減少傷口分泌物以及改善局部腫瘤控制之外，可發現包括乾燥皮膚病灶及降低令人嫌惡之臭味等其他優點。

(9)

約 10% 之具有轉移性癌病患具有皮膚性轉移。利用放射線療法或化學療法處理此等轉移性皮膚病灶一般無法令人滿意。在乳癌之表淺性惡性病灶的研究中，發明人發現組合局部 As_2O_3 及放射線療法不僅得到令人滿意之腫瘤反應，且可達到良好的緩和作用。

As_2O_3 可使腫瘤細胞週期停止在 G2 / M 期。〔Bazarbachi A 等人，Blood 1999；93：278-283〕，在此週期階段，腫瘤細胞對放射線最敏感〔Chakravarthy A 等人，Clin Breast Cancer 2000；1：68-71〕。此可產生固態腫瘤細胞對放射線的敏化作用〔Lew YS 等人，Cancer Res 2002；62：4202-4205〕。然而，此等先前文獻並未建議 As_2O_3 及放射線之組合可用於治療皮膚性轉移性癌。

在此初步探究中，與單獨使用局部 As_2O_3 治療相較，局部 As_2O_3 及放射線治療的組合使用可達到較高的臨床反應速率（42.9% 之完全緩解率及 42.9% 之部分緩解）〔鄭企峰（Cheng CF）等人，台灣內科學誌 2003；14：31-36〕。基於此等有利的結果，組合局部 As_2O_3 及放射線達到較佳之表淺性惡性病灶的區域性控制並建議進行進一步的臨床研究。

因為 As_2O_3 同時具有啟動細胞凋亡及分化的活性，粒細胞增多（granulocytosis）的發展為 As_2O_3 在臨床上使用於白血病之全身性治療的共同特徵〔Soignet SL 等人，N Engl J Med 1998；339：1341-1348〕。然而，在發明人的研究中，未觀察到顯著的血液系統變化。此發現之可能解

(10)

釋為在放射線治療之前移除凝膠，限制了循環的透入作用。再者，雖然已證實局部 As_2O_3 治療具有例如皮膚紅疹之皮膚毒性〔Rust DM 及 Soignet SL, *Oncologist* 2001; 6 (suppl) : 32-37〕，發明人在本發明之研究中未發現任何此類型的毒性，也許是因為每天施用（少於1小時）及治療（不超過5週）的最適期間。

有關生命品質， As_2O_3 及放射線治療的組合顯示出對於患有表淺性惡性病灶的乳癌病患之緩和性照顧，可提供有效的、可耐受的及安全的治療模式。

【實施方式】

實施例

以下述實施例說明本發明之組成物的製備方法、特徵及用途。此等實施例不能企圖以任何方式來縮限本發明。

實施例1 病患及臨床工作程序

在2001年12月及2003年3月之間，7名已進行標準治療之具有表淺性蕈傘型潰瘍腫瘤或皮膚浸潤性腫瘤的乳癌病患，在馬偕紀念醫院接受局部 As_2O_3 及放射線治療（表3）。此實施例研究的適格標準包括藉由病理學檢驗確認乳癌之診斷。此外，病患在例如手術、放射線療法或化學療法等標準治療後必須已復發。6名病患已接受胸腔壁及腋下區域之手術後放射線治療。要求病患簽署書面知情同意書，以及研究計畫係經由馬偕紀念醫院之研究機構內的

(11)

審查委員會審查及核可。

表 3：病患特徵

病患	性別	年齡	初期惡性 腫瘤的細 胞形式	病灶類型	預放射線療 法之 WHO 效能狀態
1	女性	53	IDC	皮膚浸潤性病灶	1
2	女性	46	IDC	皮膚浸潤性病灶	2
3	女性	62	LIC	皮膚浸潤性病灶	2
4	女性	33	IDC	蕈傘型潰瘍腫瘤	2
5	女性	41	LIC	蕈傘型潰瘍腫瘤	2
6	女性	57	IDC	蕈傘型潰瘍腫瘤	3
7	女性	71	IDC	蕈傘型潰瘍腫瘤	3

IDC：皮膚浸潤性乳腺管癌；LIC：乳房葉狀侵犯性癌。

實施例 2 As₂O₃凝膠醫藥組成物之製備

凝膠中每單位劑量之醫藥組成物係由下述成分組成：

成分	含量 (mg)	百分比 (%)
As ₂ O ₃	0.5	0.05
高分子膠 940	95	0.95
PEG400	90	9
對羥基苯甲酸丙酯	100	10
純水	800	80
總量	1000	100

(12)

實施例 3 治療進度表

將藉由實施例 2 製備的 As_2O_3 凝膠投藥至病患，其每天局部劑量範圍為 0.01 至 $0.5 \text{ mg/cm}^2/\text{天}$ ，較佳為 0.05 - $0.15 \text{ mg/cm}^2/\text{天}$ 。凝膠係在每天放射線治療前投藥，並接著在曝露於放射線之前 5 分鐘去除。利用線性加速器（ 9 - 12 MeV ，劑量速率 2.4 Gy/分鐘 ；Clinac 1800；Varian Associate，Palo Alto，CA）輸送電子束輻射療法。每週照射放射線 5 天（總劑量： 50 Gy 分成 25 次輸送或 30 Gy 分成 10 次輸送）。

實施例 4 反應的評估

每天進行腫瘤反應及皮膚反應的觀察，每週拍照。完全反應係定義為：在放射線照射區域內所有已知的皮膚病灶消失，其係由至少相隔 4 週之後續觀察來確認。部分反應係定義為：放射線照射區域所包含的皮膚面積的最大垂直直徑的總和，減少超過 50%，其係由至少相隔 4 週之後續觀察來確認。漸進性疾病係定義為放射線照射區域所包含的皮膚面積的最大垂直直徑的總和，增加至少 25%，或在放射性照射區域內出現新的病灶。所有其他腫瘤結果係分類為穩定性疾病。對於疼痛控制的效率，胸腔壁疼痛係利用視覺類比評分表（visual analog scale，VAS）作為主觀評估。將治療前的 VAS 分數設定為每一位病患的基準線，以及比較治療後之後續數據與基準線之間的改變。當在 100-mm 的刻度表中差異大於 50 mm 時，定義該病患為

(13)

有反應者。傷口之每天所需換藥（CD）次數亦由負責各個病患的護士記錄。結果如上述表 1 所示。

實施例 5 負面作用的監測

關於經由皮膚之藥物吸收，評估可能的全身性負面作用。進行連續血液計數及繪製血清化學分布圖。血清化學分布包括利用 Synchron LX20 分光光度計（Beckman Coulter, San Diego, CA）測量丙胺酸轉胺酵素（alanine aminotransferase）、天門冬胺酸轉胺酵素（aspartate aminotransferase）、血中尿素氮及肌酸酐（creatinine）。在每位病患進行放射線治療之前及之後記錄心電圖。根據 DCTD、NCI、NIH 及 DHHS 於 1999 年出版的通用毒性標準（Common Toxicity Criteria, (CTC)）第 2.0 版，評估負面作用及毒性。結果如上文中表 2 所示。

雖然本發明已參照特定具體實施例來描述，很明顯地，熟習該項技術者可在未偏離本發明之技術範疇下進行各種不同的改變及改良，該等改變及改良應仍屬本發明的範圍，本發明的範圍係由後附申請專利範圍所限制。

【圖式簡單說明】

第 1(A)圖顯示乳癌病患（病患 1）之皮膚浸潤性腫瘤在組合治療之前的情況；以及

第 1(B)圖顯示乳癌病患（病患 1）之皮膚浸潤性腫瘤在組合治療 3 週後的情況。

(14)

參考文獻

1. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Engl J Med 1998; 339 : 1341-1348.
2. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma : current strategy and future perspectives. Virus Res 2001; 78 : 79-92.
3. Shao W, Fanelli M, Ferrara FF, et al. Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. J Natl Cancer I 1998; 90 : 124-133.
4. Siu KP, Chan JY, Fung KP. Effect of arsenic trioxide on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells : inhibition of proliferation and induction of apoptosis. Life Sci 2002; 71 : 275-285.
5. Li X, Ding X, Adrian TE. Arsenic trioxide inhibits proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. Anticancer Res 2002; 22 : 2205-2213.
6. Jiang XH, Wong BC, Yuen ST, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human gastric cancer cells through up-regulation of p53 and activation of caspase-3. Int J Cancer 2001; 91 : 173-179.
7. Wang Z.Y., Arsenic compounds as anticancer

(15)

agents. Cancer Chemother Pharmacol (2001), 48 (suppl 1)
: S72-S76

8. Murgo A.J., Clinical trials of arsenic trioxide in
hematologic and solid tumors: overview of the National
Cancer Institute Cooperative Research and Development
Studies. The Oncologist (2001), 6 (suppl 2): 22-28

9. Chun YJ, Park IC, Park MJ, et al. Enhancement
of radiation response in human cervical cancer cells in
vitro and in vivo by arsenic trioxide (As₂O₃). FEBS Lett
2002; 519: 195-200.

10. Cheng CF, Hsu HH, Huang ML, Huang MJ. Study
on the systemic absorption of topically applied As₂O₃
lotion in patients with cutaneous metastatic breast
cancer—report of 2 cases. J Intern Med Taiwan 2003; 14
: 31-36.

11. Bazarbachi A, El Sabban ME, Nasr R, et al.
Arsenic trioxide and interferon alpha synergize to induce
cell cycle arrest and apoptosis in human T-cell
lymphotropic virus type I-transformed cells. Blood 1999;
93: 278-283.

12. Chakravarthy A, Nicholson B, Kelley M, et al. A
pilot study of neoadjuvant paclitaxel and radiation with
correlative molecular studies in stage II/III breast cancer.
Clin Breast Cancer 2000; 1: 68-71.

(16)

13. Lew YS, Kolozsvary A, Brown SL, Kim JH. Synergistic interaction with arsenic trioxide and fractionated radiation in locally advanced murine tumor. Cancer Res 2002; 62 : 4202-4205.

14. Rust DM, Soignet SL. Risk/benefit profile of arsenic trioxide. Oncologist 2001; 6(suppl) : 32-37.

伍、中文發明摘要

發明之名稱：結合放射線療法用於治療皮膚轉移性癌的
含砷醫藥組成物

本發明係提供一種結合放射線療法用於治療腫瘤／癌症的含砷醫藥組成物。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：



第 1 圖

柒、（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(1)

拾、申請專利範圍

第 93112112 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 96 年 6 月 6 日修正

1. 一種與用於治療皮膚轉移性癌之放射線療法組合使用的含砷醫藥組成物，其特徵係該含砷醫藥組成物為含砷凝膠配方，且包含有效量之含砷化合物及醫藥上可接受之載劑，該含砷醫藥組成物的投藥劑量範圍為 0.01 至 0.5 mg/cm^2 / 天。

2. 如申請專利範圍第 1 項之含砷醫藥組成物，其中該含砷化合物係選自 As_2O_3 、 As_2S_3 、 As_2S_2 及其組合所組成之群組。

3. 如申請專利範圍第 1 項之含砷醫藥組成物，其中該含砷化合物為 As_2O_3 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之含砷醫藥組成物，其中該皮膚轉移性癌係選自於乳癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌、頭頸部癌及口腔癌之癌症之群組。

5. 如申請專利範圍第 4 項之含砷醫藥組成物，其中該皮膚轉移性癌為乳癌。

6. 如申請專利範圍第 1 項之含砷醫藥組成物，其中該含砷醫藥組成物的投藥劑量範圍為 0.05 至 0.15 mg/cm^2 / 天。

7. 如申請專利範圍第 1 項之含砷醫藥組成物，其中該含砷醫藥組成物係於進行放射線療法之前，局部地投藥至

(2)

患有皮膚轉移性癌之病患的皮膚轉移性癌部位。

8.如申請專利範圍第7項之含砷醫藥組成物，其中該含砷醫藥組成物係局部地投藥至該患有皮膚轉移性癌之病患的該皮膚轉移性癌部位後，以及在進行放射線療法之前，自該皮膚轉移性癌部位上去除。

9.如申請專利範圍第1項之含砷醫藥組成物，其中該放射線療法的總放射線劑量範圍為30至50 Gy／5天。