【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成16年8月26日(2004.8.26)

【公開番号】特開2001-240542(P2001-240542A)
【公開日】平成13年9月4日(2001.9.4)
【出願番号】特願2001-23900(P2001-23900)
【国際特許分類第７版】
　Ａ６１Ｋ　31/454
　Ａ６１Ｋ　45/06
　Ａ６１Ｋ　48/00
　Ａ６１Ｐ　 1/16
　Ａ６１Ｐ　35/00
　Ａ６１Ｐ　35/04
　Ａ６１Ｐ　43/00
// Ｃ０７Ｄ 401/04
【ＦＩ】
　Ａ６１Ｋ　31/454
　Ａ６１Ｋ　45/06
　Ａ６１Ｋ　48/00
　Ａ６１Ｐ　 1/16
　Ａ６１Ｐ　35/00
　Ａ６１Ｐ　35/04
　Ａ６１Ｐ　43/00　　１２１
　Ｃ０７Ｄ 401/04

【手続補正書】
【提出日】平成15年8月13日(2003.8.13)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００３】
近年の研究によると、サリドマイドは免疫系関連疾病の処置につながる、免疫系の調節に効果があることが明らかになっている。例えば、Arch.Dermatol., 1993, Vol.129, p.1548-1550には、皮膚エリトマトーデスの処置におけるサリドマイドの使用が記載され、J.Rheumatology, 1989, 16, p.159-163には、難治性リウマトイド関節炎の処置におけるサリドマイの使用が記載され、Arch. Dermatol., 1990, Vol.126, p.923-927には、ベーチェット症候群の処置におけるサリドマイドの処置が記載され、J.Pediatr.Gastroenerol.Nurt., 1999, Vol.28, p.214-216 には、コーン病の処置におけるサリドマイドの使用が記載され、J.Rheumatology, 1998, Vol.25, p.964-969には、リュウマトイド関節炎におけるサリドマイドの使用が記載されている。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００８】
現在まで、肝細胞性腫瘍を効果的に処置出来る薬剤は、知られていない。局所的処置に成

功しなかった、肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者は、通常、３～４ヶ月程度の余命を維持するのみである。局所的処置に成功しなかった、肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者は、主に全身治療となる。ドキソルビシン（Doxorubicin)の使用またはドキソルビシンと併用したタモキシフェン（Tamoxifen)の高用量の使用或いはＥＡ－ＰＦＬ(エトポキシド、アドリマイシン(adrimycin)、シスプラチン、フルオロウラシルおよびロイコボリン)の使用は、効果的な例であって、それらの薬剤による寛解傾向割合は１５～３０％のレベルに達する。しかしながら、肝細胞性腫瘍の患者は、肝硬変やその他の合併症（例えば白血病、血小板減少症、肝機能障害）を惹起するのが普通であるため、全身性化学療法を適用することが出来ない。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１４】
図１－４は、患者に対するサリドマイド投与前後の、当該患者のコンピュータ化腹部断層撮影法（トモグラフィ（ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ））による写真である。図１と２は、サリドマイド投与前の腹部トモグラフィ走査により得られた写真であって、患者の左と右の肝葉が拡散された肝細胞性腫瘍により浸潤していることを示している。図１と２において、動脈塞栓術適用後の肝葉上にリピオドール（Ｌｉｐｉｏｄｏｌ）の沈着が認められる。図２には、また、左肝葉に５ｃｍ×５ｃｍ大の塊状病変が示されている。患者の血中におけるα－フェトプロテイン濃度は４３３５μｇ／ｍｌである。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１５】
図３と４は、サリドマイド投与後の腹部トモグラフィ走査により得られた写真であって、患者の左と右の肝葉に浸潤した殆どの拡散肝細胞性腫瘍が消失したことを示している。図２に示されていた、左肝葉の５ｃｍ×５ｃｍ大の塊状病変は、３ｃｍ×３ｃｍ大に縮小している。患者のα－フェトプロテイン血中濃度は１５０１μｇ／ｍｌである。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１７】
図５－７は、サリドマイド投与前後における３人の患者の血中α－フェトプロテイン濃度の変化を示すグラフである。サリドマイド投与により、α－フェトプロテインの血中濃度が顕著に低下することが理解される。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２５】
実施例２
Ｃ型肝炎の病歴を有する体重５５ｋｇ、４４歳の男性患者が、１９９８年１２月、肝細胞性腫瘍と診断され、経カテーテル動脈化学塞栓術による処置を受けた。同患者は、更に１

９９９年3月および6月にも同様の処置を受けた。その後、コンピュータ化腹部トモグラフィおよび胃腸管バリウム浣腸により、右結腸と十二指腸の肝細胞性腫瘍侵襲が疑われたので、１９９９年７～９月の間、右肝葉に放射線療法を受けた。１ヶ月後、患者の血液におけるα－フェトプロテイン濃度は、処置前の１０５μｇ／ｍｌから５３５μｇ／ｍｌに上昇した。追跡磁気共鳴画像（ＭＲＩ）により、患者の肝細胞性腫瘍の悪化と肝門静脈の腫瘍血栓の進行が確認されたので、４回目の経カテーテル的動脈化学塞栓術による処置が施された。α-フェトプロテインの血中濃度は、１５７２μｇ／ｍｌまで上昇した。

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２６】
１９９９年１１月、追跡コンピュータ化腹部トモグラフィ走査により、患者の２つの肝葉に、広い肝細胞性腫瘍浸潤（図１および２参照）、食道および胃静脈瘤、肝門静脈の腫瘍血栓および肝臓における主門脈が認められた。α-フェトプロテインの血中濃度は、４３３５μｇ／ｍｌまで上昇した。肝機能は更に悪化し、総ビリルビン９．２ｍｇ／ｍｌ、ＧＯＴ／ＧＰＴ２５３／１１５ＩＵ、アルカリ性ホスフェート（ＡＬＰ）２３９単位／ｌを示した。患者の肝機能の悪化が著しいので、更に経カテーテル的動脈塞栓術による処置を施すのは適切ではなかった。サリドマイド処置期間中、患者に対し、サリドマイド１００ｍｇを含むカプセルを１日２回経口投与した。２週間にわたる処置後、患者の右上方１／４部分の圧痛が顕著に緩和された。４週間後、α-フェトプロテインの血清レベルは、１５０１μｇ／ｍｌまで低下し、総ビリルビン１０．２ｍｇ／ｍｌ、ＧＯＴ／ＧＰＴ１８４／１０２ＩＵ、アルカリ性ホスフェート２３３単位／ｌを示した。また、追跡ＭＲＩは、２つの肝葉の肝細胞性腫瘍が顕著に軽減したことを示した（図３および４参照）。腹水が認められたが、これは自然的細菌性腹膜炎によるものであることが腹部の穿刺術によって証明された。肝細胞性腫瘍は示されなかった。自然的細菌性腹膜炎の処置のため、患者に対し、抗生物質を投与した。患者は、現在に至るまでサリドマイドによる処置が続けられている。患者の血液中におけるα-フェトプロテイン濃度変化を図５に示す。サリドマイド投与後、α-フェトプロテインの濃度は、顕著に低下している。