

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-24140

(P2010-24140A)

(43) 公開日 平成22年2月4日(2010.2.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2007-100676 (P2007-100676)	(71) 出願人	000207827
(22) 出願日	平成19年4月6日 (2007.4.6)		大鵬薬品工業株式会社
			東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7
		(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(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】 シチジン誘導体を含有する持続静脈内投与用抗腫瘍剤

(57) 【要約】

【課題】 E C y d の末梢神経毒性を発現することなく治療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、E C y d の投与方法の提供。

【解決手段】 E C y d 又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、癌患者に対して、1 回当たり E C y d 換算量で $1.30 \sim 8.56 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量が $2 \sim 336$ 時間かけて持続静脈内投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシン又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、癌患者に対して、1 回当たり 1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシン換算量で $1.30 \sim 8.56 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量が $2 \sim 336$ 時間かけて持続静脈内投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 2】

4 ~ 72 時間かけて投与されるものである請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 3】

24 時間かけて投与されるものである請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

10

【請求項 4】

1 回当たり 1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシン換算量で $2.80 \sim 8.56 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量が投与されるものである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【請求項 5】

1 回当たり 1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシン換算量で $6.85 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量が投与されるものである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、癌患者に対して持続静脈内投与される抗腫瘍剤に関する。

【背景技術】

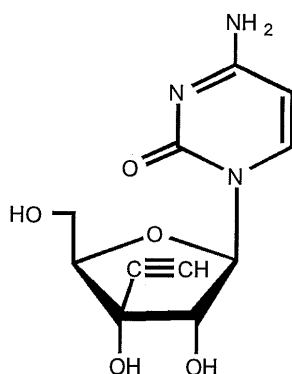
【0002】

1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシン (「ECyd」、下記構造式参照) は、シチジンのリボースの 3' β 位をエチニル基に置換した新規代謝拮抗剤である。

【0003】

【化 1】

30



40

【0004】

ECyd は、本邦で合成されたシチジンアナログであり、臨床において汎用されているピリミジン系抗腫瘍剤 (5 - FU) 又はデオキシシチジン系誘導体 (ゲムシタビン) と違い DNA に対する作用は弱く、主として RNA 合成阻害作用を有する。詳細には、ECyd が細胞内ウリジン / 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 (ECTP) を形成し、これが RNA ポリメラーゼ I、II 及び III の機能を阻害することにより細胞を死滅させるものと考えられている。

【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が、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

50

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。DNA合成阻害剤と異なり、ECy dの有するRNA合成阻害作用による抗腫瘍効果は、腫瘍の細胞周期には影響を受けないことから、臨床で汎用されているDNA合成阻害剤と差別化でき、ECy dが臨床上有用な抗腫瘍剤となると考えられた。

【0006】

ECy dは、幅広い腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示し（非特許文献1、2）、動物モデルを使った抗腫瘍試験においても、多くのヒト由来腫瘍株に対して、急速静脈内注射で週1回2週間投与の投与法により、強い抗腫瘍効果を示すことが見出された（非特許文献3）。また、動物モデルにおいては、抗腫瘍効果が見られる有効用量で目立った副作用は殆んど観察されず、臨床での有用性が期待された。

10

【0007】

ECy dを有効成分として含む癌治療薬は、米国において臨床第I相試験が行われ、3週間に1回投与、または、週1回3週間投与1週間休薬の2スケジュールを急速静脈内投与で開始され、十分な血中濃度は確保され、また、従来の薬剤では治療効果が見られない複数癌種の癌患者の少数例に対し、腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告された。

【0008】

しかしながら、用量制限毒性として末梢神経毒性が観察され、抗腫瘍剤として評価するための更なる用量の増加及び投薬の継続が困難となり、臨床における癌治療効果は満足いくものとなっていないのが現状である（非特許文献4、5）。

20

【非特許文献1】J.Med.Chem.,39,5005-5011,1996

【非特許文献2】Oncol.Rep.,3,1029-1034,1996

【非特許文献3】Jpn.J.Cancer Res.,92,343-351、2001

【非特許文献4】EORTC-NCI-AACR Symposium,Abs.67A,2002

【非特許文献5】EORTC-NCI-AACR Symposium,Abs.364,2002

【発明の開示】

【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、且つ末梢神経毒性を発現する危険性の低い、ECy dの新たな使用法を提供することに関する。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は、ECy dの使用方法について研究を重ねた結果、長期間をかけて持続的に静脈内投与した場合に、高い抗腫瘍効果が得られ、毒性を軽減させることができ、これ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】

すなわち、本発明は、以下の1)~5)の発明に係るものである。

1) ECy d又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、癌患者に対して、1回当たりECy d換算量で1.30~8.56mg/m²の量が2~336時間かけて持続静脈内投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。

40

2) 4~72時間かけて投与されるものである上記1)に記載の抗腫瘍剤。

3) 24時間かけて投与されるものである上記1)に記載の抗腫瘍剤。

4) 1回当たりECy d換算量で2.80~8.56mg/m²の量が投与されるものである上記1)~3)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

5) 1回当たりECy d換算量で6.85mg/m²の量が投与されるものである上記1)~3)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【発明の効果】

【0012】

本発明の抗腫瘍剤によれば、末梢神経毒性を発現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。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の抗腫瘍剤の有効成分であるECy dは、1 - (3 - C - エチニル - β - D - リボペントフラノシル)シトシンで示される公知化合物であり、RNA合成阻害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。なお、ECy dを持続静脈内投与することにより、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ことは報告されていない。

【0014】

ECy dの塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、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の有機酸塩が挙げられる。

本発明におけるECy d又はその塩は、公知の方法、例えば特許第3142874号公報に記載の方法により製造できる。

【0015】

本発明の抗腫瘍剤は、静脈内投与されるものであり、その投与形態は注射剤である。斯かる注射剤は、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などの固形状注射剤であってもよい。

【0016】

本発明の抗腫瘍剤は、ECy d又はその塩を、薬理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。斯かる担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、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、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、着色剤などの製剤添加物を用いることもできる。

【0017】

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混合物等が挙げられる。

【0018】

本発明の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回当た

10

20

30

40

50

り、ECy d換算量で $1.30 \sim 8.56 \text{ mg/m}^2$ が好ましく、 $2.80 \sim 8.56 \text{ mg/m}^2$ がより好ましく、 6.85 mg/m^2 が特に好ましい。

【0019】

また、本発明の抗腫瘍剤は、癌患者に対して2～336時間かけて持続静脈内投与されるものであり、副作用発症の危険性と抗腫瘍効果の関係から、4～72時間かけて投与するのがより好ましく、24時間かけて投与するのが特に好ましい。

斯かる長時間の持続静脈内投与により、末梢神経毒性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。

【0020】

また、本発明の抗腫瘍剤は、一連の投与スケジュールを1コースとして繰り返し持続静脈内投与されることが、末梢神経毒性を軽減しながら、より高い抗腫瘍効果を奏する点で好ましく、斯かる投与スケジュールとしては、1～3週間に1回の持続静脈内投与が好ましく、3週間に1回の持続静脈内投与が特に好ましい。

10

【0021】

本発明の抗腫瘍剤の投与スケジュールとしては、3週間に1回ECy d換算量で $1.30 \sim 8.56 \text{ mg/m}^2$ を、24時間かけて持続静脈内投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うこと、4週間のうちに、1週間に1回ECy d換算量で $1.30 \sim 8.56 \text{ mg/m}^2$ を、4時間かけて持続静脈内投与することを3回繰り返すことを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く、3週間に1回ECy d換算量で 6.85 mg/m^2 を、24時間かけて持続静脈内投与することを1コースとして1回又は複数回繰り返し行うこと、4週間のうちに、1週間に1回ECy d換算量で 1.30 mg/m^2 を、4時間かけて持続静脈内投与することを3回繰り返すことを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。

20

【0022】

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、特に頭頸部癌、肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、膵臓癌、乳癌が好ましい。

また、本発明の抗腫瘍剤の投与対象である癌患者は、癌治療を受けたことのない患者であっても、現在治療を受けている患者であっても、治療を受けたことのある患者であっても良い。

30

【0023】

本発明の抗腫瘍剤は、他の抗腫瘍剤や放射線と併用してもよく、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、エトポシド、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】

【0024】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

40

実施例 1

癌患者へ3週間に1回、ECy d換算量で $2.80 \sim 8.56 \text{ mg/m}^2$ を24時間かけて持続静脈内投与することを1コースとして繰り返し行った場合と、癌患者へ3週間に1回、ECy d換算量で $2.81 \sim 9.46 \text{ mg/m}^2$ を急速静脈内投与することを1コースとして繰り返し行った場合の神経毒性の発症頻度と治療効果を検討した。

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、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。その際に、腫瘍に対する治療効果も、評価

50

可能な場合には、評価することとしている。腫瘍に対する治療効果は、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。当該試験において、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かな増悪また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十分ではないが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。また、MR（微効）とは、腫瘍の縮小が30%未満ではあるが、それに近い効果（15%程度の縮小）を維持するか、一時的にPR相当の治療効果を示した症例を指す。

結果を図1に示す。

【0025】

図1において、ECy d 製剤（注射剤）を3週間1回2.80～9.46 mg/m²、急速静脈内投与と24時間持続静脈内投与を行った結果であり、急速静脈内投与を行った場合には、2.81 mg/m²の投与量から3例中2例（66%）に末梢神経毒性が見られ、治療効果は認められず、6.31 mg/m²においても末梢神経毒性は3例中2例に認められ、有効性（SD以上）は3例中2例であった。一方、持続静脈内投与を行った場合には、2.80 mg/m²～5.48 mg/m²においては末梢神経毒性は認められず、有効性（SD以上）は20～50%であった。

従って、ECy d 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、乳癌等）患者への当該持続静脈内投与は、末梢神経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。

実施例 2

4週間のうちに、1週間に1回ECy d 換算量で1.30 mg/m²を、4時間かけて持続静脈内投与することを3回繰り返すことを1コースとして繰り返し行った場合と、4週間のうちに、1週間に1回ECy d 換算量で1.32 mg/m²を、急速静脈内投与することを3回繰り返すことを1コースとして繰り返し行った場合の神経毒性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。

本試験の結果として、急速静脈内投与を行った場合には、3例中1例（33%）に末梢神経毒性が見られ、有効性（SD以上）は認められなかった。一方、持続静脈内投与を行った場合には、3例中1例（33%）に末梢神経毒性が見られたものの、有効性（SD以上）は66%であった。

従って、ECy d 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、乳癌等）患者への当該持続静脈内投与は、末梢神経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。

【0026】

実施例 3

神経堤由来のラット副腎髄質クロム親和性細胞腫PC12株におけるECy d 接触スケジュールによる細胞増殖抑制に対する影響を検討した。

AUC（接触時間とECy d 濃度の積）を同等とし、ECy d を100時間接触した際のIC80（0.08 μM）の効力を示すECy d 濃度と同等のAUCを維持した各スケジュールにおいて、プレートに播種したPC12株を処理した後に、細胞培養液を交換した。その後の細胞増殖をCrystal Violet を用いて測定した結果を図2に示す。

【0027】

0.5時間接触においては、PC12株の細胞増殖は6日後においてもほとんど回復し

10

20

30

40

50

なかったが、接触時間を25時間から100時間においては、PC12株の細胞増殖は回復を示し、接触時間が長いほど細胞増殖の回復が早かったことから、神経細胞PC12株の細胞増殖抑制は、Cmaxに影響を受けやすく、ECy d高濃度を短時間接触するよりも、低濃度を長時間接触する方が細胞増殖抑制は、軽度であることが判明した。

従って、ECy dの持続投与による神経細胞の細胞増殖への影響が軽微であることが明らかになった。

【0028】

実施例4

ヒト肺癌腫瘍A549株におけるECy d接触スケジュールによる細胞増殖抑制に対する影響を検討した。

AUC（接触時間とECy d濃度の積）を同等とし、ECy dを100時間接触した際のIC80（0.08 μ M）の効力を示すECy d濃度と同等のAUCを維持した各スケジュールにおいて、プレートに播種したA549株を処理した後に、細胞培養液を交換した。その後の細胞増殖をCrystal Violetを用いて測定した結果を図3に示す。

【0029】

0.5時間から100時間接触において、A549株の細胞増殖は6日後においても、ほとんど回復しなかった。腫瘍細胞の細胞増殖抑制は、Cmaxに影響を受けないことが判明した。

従って、ECy dの持続投与は、急速投与と同等の細胞増殖抑制効果を奏することが示された。

以上より、本発明のECy dの持続投与は、末梢神経毒性の発症させずに、高い細胞増殖抑制効果を示す、有効な癌治療法であることが示された。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】ECy d製剤を3週間1回急速静脈内投与した場合と、持続静脈内投与した場合の癌における用量制限毒性としての神経毒性の発現と治療効果を比較した図である（PR：部分奏功、SD：安定）。横軸は、神経毒性発症または治療効果の頻度（%）を示す。

【図2】神経堤由来のラット副腎髄質クロム親和性細胞腫PC12株におけるECy d接触スケジュールによる細胞増殖抑制に対する影響を示す図である。

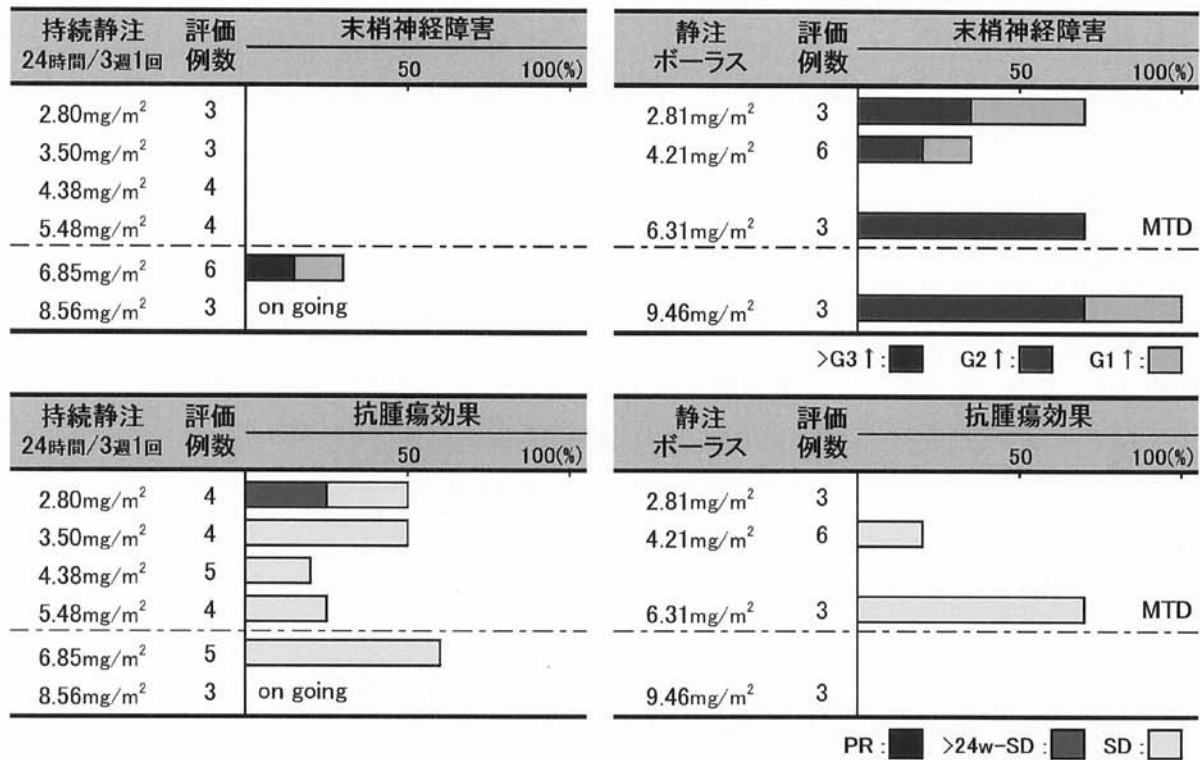
【図3】ヒト肺癌腫瘍A549株におけるECy d接触スケジュールによる細胞増殖抑制に対する影響を示す図である。

10

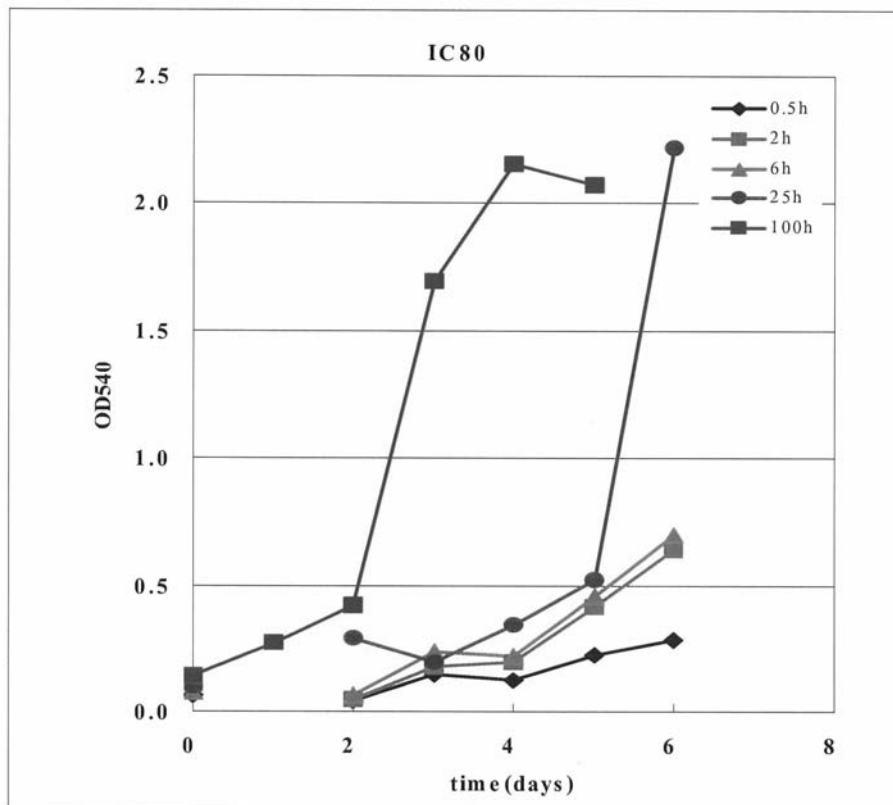
20

30

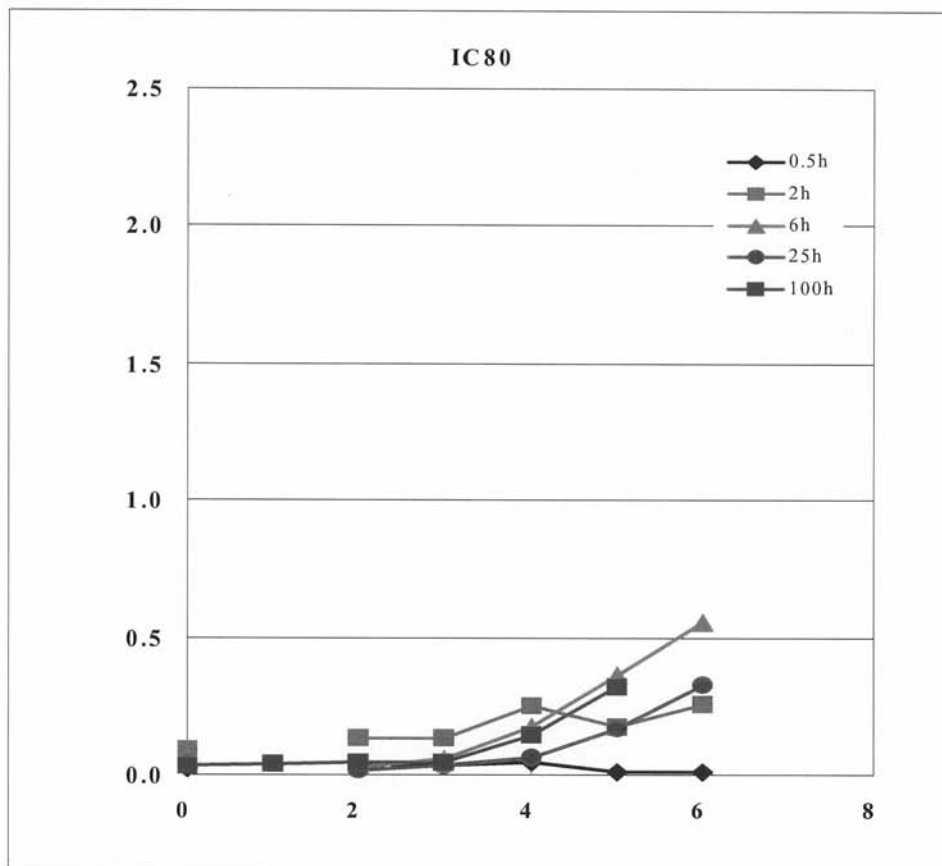
【図 1】



【図 2】



【 図 3 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
- (74)代理人 100121153
弁理士 守屋 嘉高
- (74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
- (74)代理人 100130683
弁理士 松田 政広
- (72)発明者 数野 裕美
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 小泉 克久
徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2 大鵬薬品工業株式会社内
- (72)発明者 三田 明
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
- Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA17 MA01 MA04 NA10 ZB26