(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4297620号
(P4297620)

(45)発行日　平成21年7月15日(2009.7.15)　(24)登録日　平成21年4月24日(2009.4.24)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00	
A61P 35/04	(2006.01)	A61P 35/04	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	121
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	

請求項の数 2　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願2001-23900(P2001-23900)
(22)出願日　平成13年1月31日(2001.1.31)
(65)公開番号　特開2001-240542(P2001-240542A)
(43)公開日　平成13年9月4日(2001.9.4)
審査請求日　平成15年8月13日(2003.8.13)
(31)優先権主張番号　89101826
(32)優先日　平成12年2月2日(2000.2.2)
(33)優先権主張国　台湾(TW)

前置審査

(73)特許権者　501044231
ティティワイ・バイオファーム・カンパニー・リミテッド
ＴＴＹ　Ｂｉｏｐｈａｒｍ　Ｃｏｍｐａｎｙ　Ｌｉｍｉｔｅｄ
台湾、タイペイ、ミン－チュアン・イースト・ロード、セクション３、ナンバー１７０、４フロアー
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】肝細胞性腫瘍処置用薬剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬的有効量のサリドマイドと医薬的に許容される担体を含む、他の処置が成功しなかった肝細胞性腫瘍を局所的に処置するために使用される医薬組成物であって、該組成物が肝細胞性腫瘍処置における補助的処置剤として使用され、該肝細胞性腫瘍処置が経皮的エタノール注射、手術、経カテーテル的動脈化学塞栓術または凍結療法である、医薬組成物。
【請求項２】
処置対象に医薬的有効量各１００ｍｇを一日２回投与する、請求項１記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、サリドマイド（Thalidomide）を有効成分とする、肝細胞性腫瘍処置に使用する薬剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
サリドマイドは、１９５３年に初めて合成され、鎮静剤として、或いは妊娠中の嘔吐の防止に広く使用された。１９６３年、妊娠の初期３ヶ月以内にサリドマイドを服用した婦人に、あざらし肢症のような奇形原因を生ずることが見出されたために、ヨーロッパや米国

ではその使用が禁止されるに至った。

【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。

【０００４】

更に、U.S.Patent Nos. 5,593,990および5,629,327は、サリドマイドが血管形成を効果的に阻止したことを開示し、U.S.Patent No. 5,654,312は、炎症性、自己免疫性皮膚疾患の処置方法を開示している。

【０００５】

更に又、J.Infectious Diseases, 1993, 168, p.408-414は、サリドマイドが腫瘍壊死性因子α（ＴＮＦ－Ｉ）を効果的に阻止出来たことを教示し、Anti-Cancer Drugs, 1996, 7, p.339-343は、サリドマイドが繊維芽細胞成長因子誘導血管形成を効果的に阻止したことを証明している。

【０００６】

サリドマイドは、高度に脈管系であって、化学療法では効果的に処置することの出来ない悪性腫瘍の臨床的処置に広く適用されている。例えば、U.S. Patent No. 5,696,092には、上皮細胞起源のがん、特にひとの前立腺がんの転移の阻止のために、サリドマイドを使用することが開示されている。

【０００７】

このように、多くの公知学術文献や特許に、サリドマイドの種々の疾病に対する使用が開示されているが、肝細胞性腫瘍の処置に対するサリドマイドの具体的使用については、それらのいずれにも記載するところがない。

【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。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。

【０００９】

【発明が解決しようとする課題】

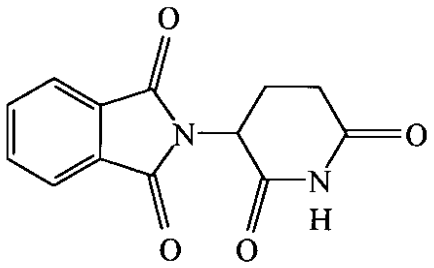
本発明の目的は、肝細胞性腫瘍の処置に使用する薬剤および医薬組成物を提供することである。

【００１０】

本発明の他の目的は、局所的処置が成功しなかった、肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者の処置に使用する薬剤および医薬組成物を提供することである。

本発明の更に他の目的は、局所的処置が成功しなかった、肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者の処置に、補助的（adjuvant）処置剤として使用する薬剤および医薬組成物を提供することである。当該処置には、経皮的エタノール注射、手術、経カテーテル的動脈化学塞栓術（ＴＡＣＥ）、冷凍療法などがある。

【００１１】
【課題を解決するための手段】
上記の目的（または課題）は、サリドマイドを有効成分とする薬剤を使用する、本発明により解決される。
すなわち、本発明は、「サリドマイドを有効成分とする、肝細胞性腫瘍処置用薬剤」を要旨とし、肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者、特に局所的処置が成功しなかった患者の処置に、サリドマイドを使用する点に特徴を有する。
【００１２】
［作用］
本発明により、サリドマイドが困難な腫瘍の処置に優れた効果を発揮することが見出された。そのような効果としては、骨髄の停滞や肝毒性のような顕著な副作用を惹起することなく、α－フェトプロテイン濃度の有意かつ迅速な低下、腫瘍の縮小および患者の症状の緩和をもたらすことが挙げられる。
【００１３】
図面は、本発明薬剤の効果を示すもの、すなわち、現実に肝細胞性腫瘍と診断された患者について、本発明の薬剤の有効成分であるサリドマイドを投与したときの腫瘍軽減効果を示すものである。
【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。
【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。
【００１６】
なお、当該走査写真は、腹水の発生を示している。腹部穿刺術による検出後、腹水が自然的細菌性腹膜炎によって惹起されたことが証明され、肝細胞性腫瘍の存在は認められなかった。
【００１７】
図５－７は、サリドマイド投与前後における個々の患者の血中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。
【００１８】
本発明で使用されるサリドマイドは、化学名：２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジニル）－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオンであり、白色結晶性粉末、無臭、融点２６９－２７１℃、水、メタノール、エタノール、アセトンに難溶性であって、次の化学式を有している：
【化１】



【００１９】
本発明の医薬組成物に関して使用される「医薬的有効量」とは、上記処置を行うために、処置を必要とする哺乳類に対して投与される量を言う。医薬的有効量は、投与対象の個体、処置されるべき疾病、個体の体重と年齢、疾病の程度、投与経路などによって左右され、当該技術分野の専門家によって決定され得る。本発明により使用されるサリドマイドの医薬的有効量は、通常、成人の一日あたりの経口投与では３０～１２００ｍｇ、好ましくは５０～８００ｍｇ、更に好ましくは１００～５００ｍｇである。
【００２０】
本発明の医薬組成物は、抗がん性化学療法剤、ホルモン、生物学的レスポンス改変剤、血管形成阻止剤などのような他の肝細胞性腫瘍処置用薬剤と、または免疫療法もしくは遺伝子療法と併用することが出来る。
【００２１】
本発明の医薬組成物は、種々の経路で投与することが出来、経口、直腸、局所皮下、静脈、筋肉内または経鼻的投与を例示することが出来る。当該化合物は、注射および経口のいずれでも有効である。
【００２２】
当該本発明の医薬組成物は、通常の技術を使用することにより個々の用量型として製剤し得、例えば、カプセル、カシェ剤、錠剤、グラニュールまたは丸薬；水溶性液体または非水溶性液体の溶液または懸濁液；または水中油型乳剤もしくは油中水型乳剤およびボラスであり、適当な医薬的に許容される担体を伴う。例えば、錠剤は、圧縮またはモールディングにより製造され得、所望により１以上の賦形剤または担体成分を伴う。適当な機械において、サリドマイドを圧縮することにより、結合剤、香料、可溶化剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤または分散剤と混合したパウダーまたはグラニュールのようなフリーフローイング型で圧縮錠剤を調製し得る。当該錠剤は、所望により、サリドマイドの放出を調節するため、被覆されるか、または製剤され得る。
【００２３】
サリドマイドを含む本発明医薬組成物の肝細胞性腫瘍の処置における治療的効果は、臨床例によって支持される。その一例を挙げれば、次のとおりである。
【００２４】
【実施例】
実施例１
サリドマイド５０ｍｇをそれぞれ含むカプセルを以下の通り製造する：サリドマイド５０ｍｇ、ラクトース５０ｍｇ、コーンスターチ１８ｍｇ、およびＡｖｉｃｅｌ６５ｍｇを混合し、Ｎｏ．４５メッシュの篩に通過させ、ハードゼラチンカプセルに充填した。
【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１９９９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。

【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％、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％、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。

【００２７】

実施例３

局所的処置をできないかまたは局所的処置に成功し得なかった局所的進行性肝細胞性腫瘍または転移性肝細胞性腫瘍の患者二人にサリドマイド処置した。サリドマイド１００ｍｇを一日２回を投与した。２－４週間毎に彼らを血清α－フェトプロテイン試験し、４－８週間毎にトモグラフィまたは磁気共鳴映像試験をコンピューター処理した。図６および７に示すように、患者二人の血清α－フェトプロテインは、サリドマイド処置後有意に減少した。

【００２８】

【発明の効果】

上記実施例からも明らかなように、サリドマイドを必須成分とする本発明薬剤は、肝細胞性腫瘍の処置に有効である。

【図面の簡単な説明】

【図１】　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る。

【図２】　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る。

【図３】　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る。

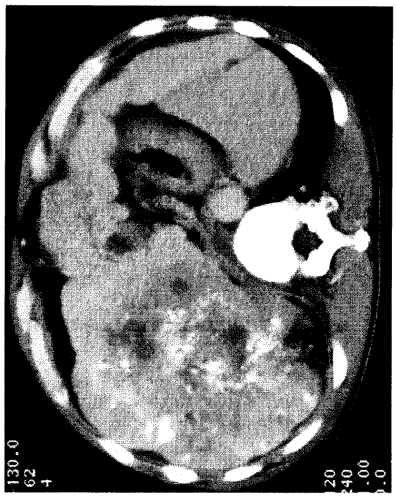
【図４】　サリドマイド投与後の腹部トモグラフィ走査により得られた写真である。

【図５】　サリドマイド投与前後における患者の血中α‐フェトプロテイン濃度の変化を示すグラフである。

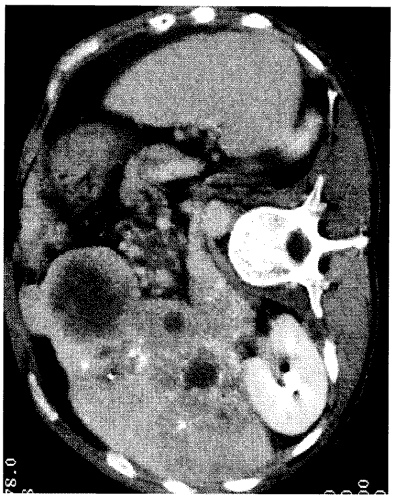
【図６】　サリドマイド投与前後における患者の血中α‐フェトプロテイン濃度の変化を示すグラフである。

【図７】　サリドマイド投与前後における患者の血中α‐フェトプロテイン濃度の変化を示すグラフである。

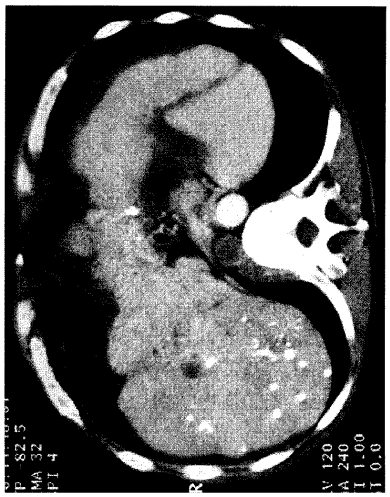
【図１】



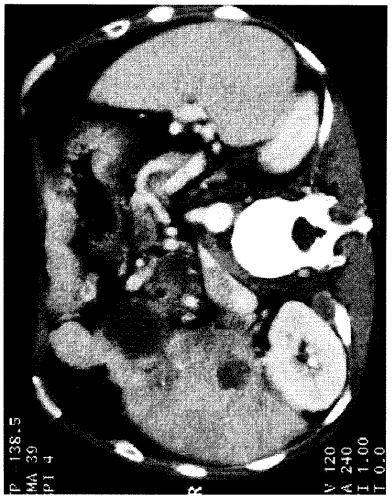
【図２】



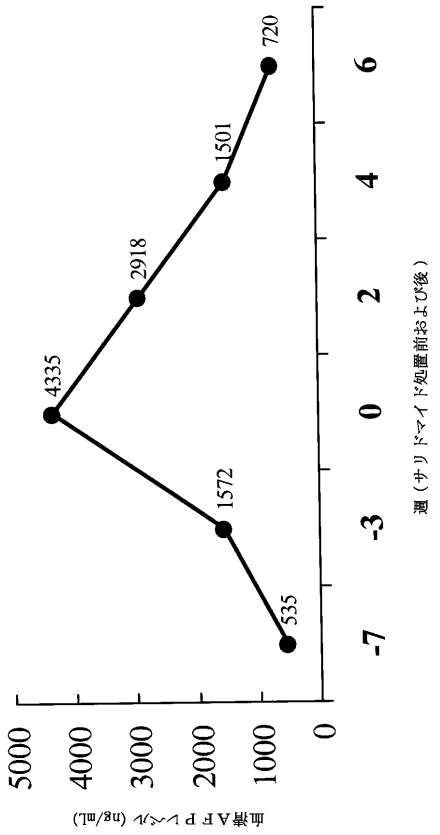
【図３】



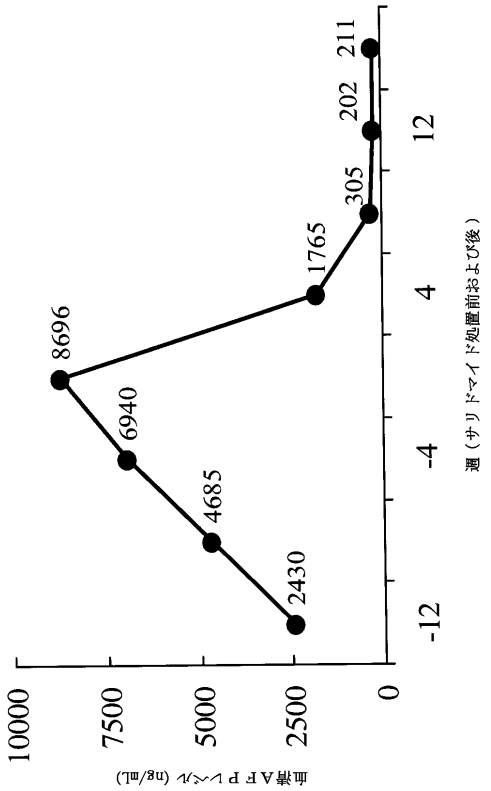
【図４】



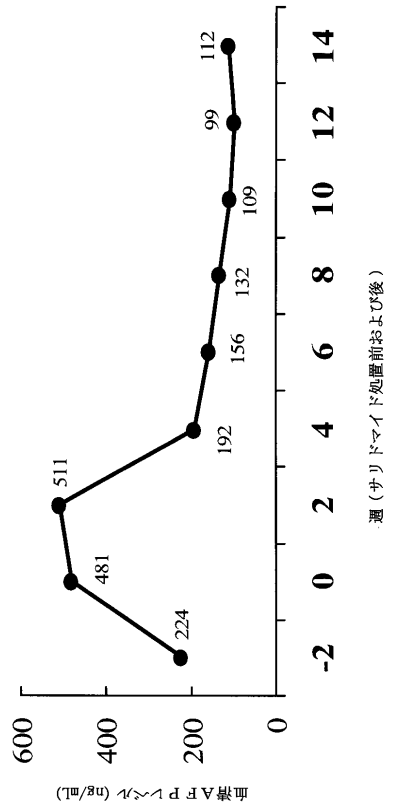
【図５】


5000
4000
3000
2000
1000
0
-7
-3
0
2
4
6
4335
2918
1501
720
1572
535
血清ＡＦＰレベル（ng/mL）
週（サリドマイド処置前および後）

【図６】


10000
7500
5000
2500
0
-12
-4
4
12
8696
6940
4685
2430
1765
305
202
211
血清ＡＦＰレベル（ng/mL）
週（サリドマイド処置前および後）

【図７】


600
400
200
0
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
224
481
511
192
156
132
109
99
112
血清ＡＦＰレベル（ng/mL）
週（サリドマイド処置前および後）

フロントページの続き

(74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
(72)発明者 ファン・チュンーイン
台湾、タイペイ、ミンーチュン・イースト・ロード、セクション３、レイン１８４、ナンバー１、８フロアー
(72)発明者 ファンーペン・ジアーカン
台湾、タイペイ、イェンーチュウーユアン・ロード、セクション２、レイン６１、アレー３、ナンバー９、５フロアー
(72)発明者 チェン・リーツォン
台湾、カオシュン・シティ、リンーシェン１ロード、ナンバー１５３
(72)発明者 リュウ・ツァンーウ
台湾、タイペイ、アンーホ・ロード、セクション１、レイン１０２、ナンバー１１、４フロアー
(72)発明者 チャン・ジャンーヤン
台湾、タイペイ、ムーチャ・ロード、セクション２、レイン１０９、アレー１００、ナンバー９８
(72)発明者 シュ・ミンーチュ
台湾、タイペイ、チュンーシャン・ノース・ロード、セクション２、レイン９３、ナンバー５

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特表平０８－５０７７６７（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－２９０１８０（ＪＰ，Ａ）
BAUER Kenneth S., Biochemical Pharmacology, １９９８年, Vol.55, Pages 1827-1834

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/454
A61K 45/00
C07D 401/04
CA(STN)
REGISTRY(STN)