

明 細 書

発明の名称：副作用のない抗癌剤

技術分野

[0001] 本発明は、抗癌活性物質のSN-38と4-アームPEG（PEG）とが、SN-38の長時間徐放に係るリンカーを介して共有化学結合しているタイプの抗癌剤の用法及び用量に特徴のある癌治療用医薬組成物及び治療法に関する。

背景技術

[0002] 低分子医薬をPEG（PEG）化することにより血中安定性を増大するとともに、効能を高める研究が進展している（非特許文献1）。そのような低分子医薬として、カンプトテシン、イリノテカン、ドキソルビシン、SN-38、パクリタキセル、ドセタキシル、シスプラチン、ゲムシタビンなどの抗癌剤についてPEG化された医薬が開発されている。

[0003] このうちSN-38（正式名称：7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン）は、イリノテカン（Irinotecan）（これは、別名「CPT-11」とも呼ばれる）の活性成分である。その意味では、イリノテカンは、SN-38のプロドラッグである。

[0004] イリノテカンは、ヌマミズキ科キジユヨシより見出されたカンプトテシンをリード化合物として合成された抗腫瘍薬であり、生体内で活性化される。肝臓などの組織内のカルボキシルエステラーゼによって活性代謝物SN-38に変換される。I型DNAトポイソメラーゼ活性を阻害することにより抗腫瘍作用を示し、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌（大腸癌）、乳癌、悪性リンパ腫などの癌化学療法に広く用いられている。骨髓機能抑制、感染症、下痢、腸閉塞などの症状のある患者には致命的な副作用を発現するといわれている（特許文献1、非特許文献2）。

[0005] イリノテカンやSN-38の血中安定性とそれによる薬剤効果を改善するための提案がされている。例えば、特許文献2には、4アームPEG化イリノテカンからなるポリマー性プロドラッグが記載されており、これに類似したSN-38のポリマー性プロドラッグが特許文献3及び4に記載されている。これらのプロドラ

ッグではいずれも、イリノテカンやSN-38の20位のOH基と、4アームPEGとが、血液中でエステラーゼ等により酵素的に加水分解を受け易いエステル結合（-O-CO-）により結合されている。

[0006] また、特許文献5には、速度が制御された β -脱離を介して薬物またはプロドラッグを放出するリンカーを含む、巨大分子キャリアと薬物との共役体が記載されており、具体的には、4アームPEG化SN-38が例示されており、リンカーとSN-38との結合部位は、SN-38のフェノール性水酸基であり、エステル結合と異なる結合が使用されている。

[0007] 上記例示のようなプロドラッグなどの多分岐(multi-arm)で水溶性のポリマーの薬物複合体、特にポリマーベースのプロドラッグは、特許文献6にも記載されているが、多分岐ポリマー部分と活性物質の間の連結部は、生体内で加水分解され易いものが望ましく、通常、カルボン酸エステル、炭酸エステル、磷酸エステル、酸無水物、アセタール、ケタール、アシルオキシアルキルエーテル、イミン、オルトエステル、オリゴヌクレオチドなどであるが、カルボン酸や炭酸のエステルが好ましいと記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：特許4694776号公報
特許文献2：特開2011-213727号公報
特許文献3：特表2013-500253号公報
特許文献4：特表2012-524102号公報
特許文献5：特表2013-528593号公報
特許文献6：特表2007-505928号公報

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：W. Li, Progress in Polymer Science (2013) 38: 421 - 444
非特許文献2：S. Sawada et al., Chem. Pharm. Bull. (1991) 39(6): 1446-1454

発明の概要

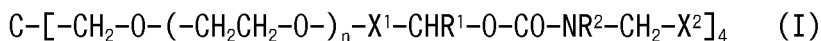
発明が解決しようとする課題

- [0010] 抗癌剤であるイリノテカン[®]は、広範な癌に対し抗癌活性を有するが、重篤な下痢を伴う消化管障害や顕著な白血球や好中球減少（骨髄抑制）などの副作用を有することが知られている。
- [0011] 本発明の目的は、重篤な副作用の所為で癌患者の体力の回復を待つための休薬期間をとる必要がないので、繰り返し投与が可能であり、その結果、患者側の体力を著しく消耗させることなく強力な抗癌作用を提供することができる、SN-38が4-アームPEGに（長時間にわたってSN-38の徐放性を制御できる機能を有する）リンカーを介して結合しているタイプの抗癌剤の用法及び用量に特徴をもつ、癌治療用医薬組成物及び治療法を提供することである。

課題を解決するための手段

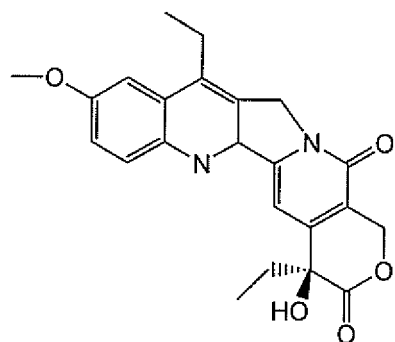
- [0012] 本発明は、要約すると、以下の特徴を有する。

- [0013] (1) 下記の式I：



（式中、 $X^1-CHR^1-O-CO-NR^2$ はリンカーであり、 X^1 は、スペーサーであり、 R^1 は、置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルであり、 R^2 は、フェニル基若しくは置換フェニル基であり、 X^2 は、下記の式II：

[化1]



(II)

- [0014] によって表される基であり、並びに、 n は、200～1,000の整数である。）

によって表される化合物を有効成分として含む癌治療用医薬組成物であって、癌をもつ被験体に対し、約0.01 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに、少なくとも2週にわたり非経口投与する用法及び用量で使用する事が可能であること、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の低い用量でイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することを特徴とする前記組成物。

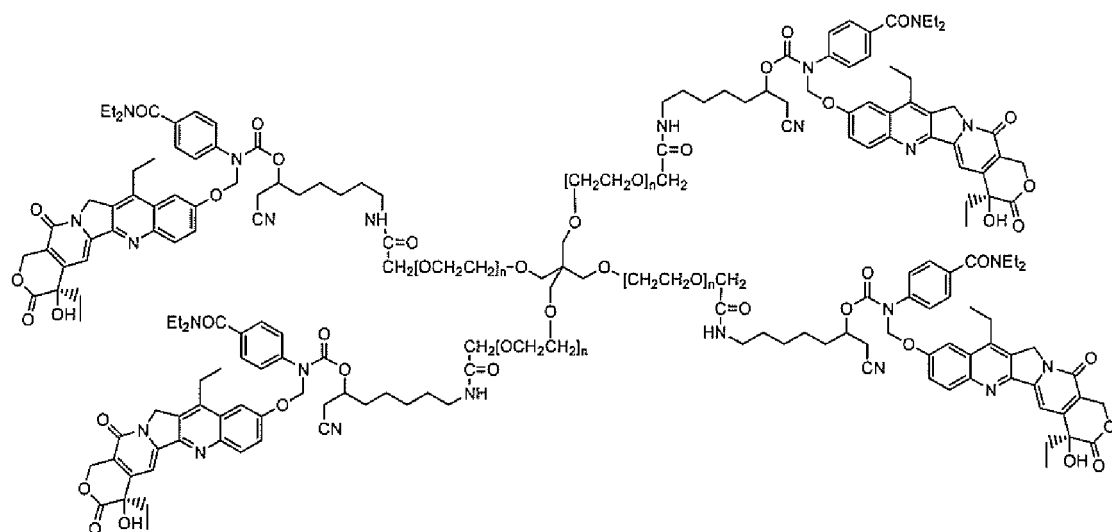
[0015] (2) 前記式Iの化合物において、R¹、R²、X²及びnは、前記定義のとおりであり、並びに、X¹が、(CH₂)₁₋₅-CONH-(CH₂)₁₋₂₀又は(CH₂)₁₋₅-NHCO-(CH₂)₁₋₂₀である、(1)に記載の組成物。

[0016] (3) 前記式Iの化合物において、X¹、X²及びnは、前記定義のとおりであり、R¹は、メチル、エチル、置換メチル又は置換エチルであり、並びに、R²は、置換フェニルである、(1)又は(2)に記載の組成物。

[0017] (4) 前記式Iの化合物において、X¹及びX²は前記定義のとおりであり、R¹は、置換メチルであり、R²は、4-置換フェニルであり、並びに、nは、200～800の整数である、(2)又は(3)に記載の組成物。

[0018] (5) 前記式Iの化合物が、式III

[化2]



(III)

[0019] により示される化合物（nは上記定義のとおりである。）である、(4)に記載の組成物。

[0020] (6) 癌が、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、(1)～(5)のいずれかに記載の組成物。

[0021] (7) (1)～(5)のいずれかに記載の組成物を、癌をもつ被験体に対し、約0.01 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の化合物の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに少なくとも2週にわたり非経口投与することを含み、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の用量で重篤な下痢、白血球減少及び/又は好虫球減少を含むイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することを特徴とする、癌の治療方法。

[0022] (8) 癌が、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、(7)に記載の方法。

[0023] (9) 非経口投与が、静脈内投与である、(7)又は(8)に記載の方法。

[0024] (10) 静脈内投与が、注入投与又はボーラス投与である、(9)に記載の方法。

[0025] 本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2013-237219号、2013-209574号の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

発明の効果

[0026] 本発明の医薬組成物及び治療法は、重篤な副作用の所為で癌患者の体力を回復させる為の休薬期間をとる必要がないので繰り返し投与が可能であり、癌患者の体力を損なうことなく、強力な抗癌作用を提供することができる、SN-38が4-アームPEGに（長時間にわたってSN-38の徐放性を制御できる機能を有する）リンカーを介して共有化学結合しているタイプの抗癌剤の投与条件に特徴を有するものである。予め決定された用量範囲で、ヒトを含む被験体に、週1回の頻度で1週おきに少なくとも2週にわたり非経口投与することが可

能であり、並びに、イリノテカンが示す様な（すなわち、イリノテカン様の）重篤な下痢等の副作用がなく、隔週ごとに継続的な繰り返し投与が可能となるため、効能が持続的に維持され、その結果、強力な抗癌作用が期待できる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]この図は、効能試験でのラットの体重変化を示す。試験物質として、DFP-13318（用量50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg）及びIrinotecan（イリノテカン）（用量70mg/kg（1回目投与）/50mg/kg（2回目投与））を用いて試験した。対照としてベヒクルが用いられた。

[図2]この図は、効能試験の期間中のラット群の平均体重の変化を示す。被験物質として、DFP-13318（用量50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg）及びIrinotecan（イリノテカン）（用量70mg/kg（一回目投与）/50mg/kg（2回目投与））を用いて試験した。対照としてベヒクルが用いられた。 $** 0.001 < P \leq 0.01$; P値: Irinotecan vs. ベヒクル = 0.006。

[図3]この図は、ヒト大腸癌細胞株HT-29皮下移植ラットモデルの処置におけるDFP-13318（用量50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg）及びIrinotecan用量（70mg/kg（一回目投与）/50mg/kg（2回目投与））の抗腫瘍活性を示す。対照としてベヒクルが用いられた。腫瘍の移植後9日目と16日目に試験物質が静脈内投与された。

[図4]この図は、DFP-13318の静脈内投与後のHT-29腫瘍組織内のDFP-13318の含有量が用量依存的であることを示す。

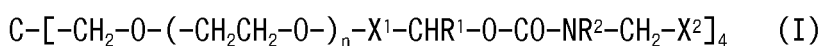
[図5]この図は、DFP-13318の静脈内投与後のHT-29腫瘍組織内のSN-38の含有量が用量依存的であることを示す。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明をさらに詳細に説明する。

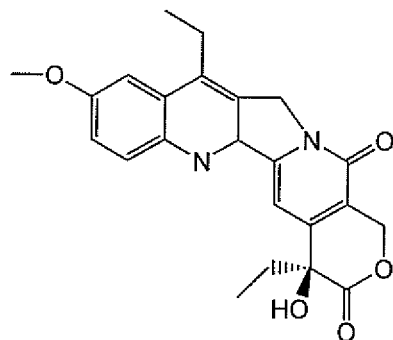
[0029] <抗癌化合物>

本発明の医薬組成物及び治療法での有効成分である化合物は、下記の式I：



(式中、 X^1 -CHR¹-O-CO-NR²はリンカーであり、 X^1 は、スペーサーであり、R¹は、置換されていてもよい炭素数1~4個のアルキルであり、R²は、フェニル基若しくは置換フェニル基であり、 X^2 は、下記の式II：

[化3]



(II)

[0030] によって表される基であり、並びに、 n は、200～1,000の整数である。）

によって表される。

[0031] この化合物の特徴は、基X¹と基X²の間にCHR¹-O-CO-NR²-CH₂からなる基を有することである。CHR¹-O-CO-NR²-CH₂に類似する基は、特表2013-528593号公報（或いは、WO 2011/140393）に記載されており、そのような基は、おそらく、腫瘍内で、-CHR¹基に隣接する基の炭素原子上の水素原子（H）の引き抜きによるβ-脱離及び酸性環境下の切断により、ポリマー部分と活性物質に分離し、活性物質が腫瘍選択的に働くと推定される。β-脱離を有利にするために、R¹基は、置換基として電子吸引性基を含むことが好ましい。電子吸引性基には、例えばシアノ基、メタンスルホニル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アセトキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基）などが含まれる。

[0032] X²は、上記式IIのSN-38部分であり、SN-38のフェノール性水酸基と、X¹-CHR¹-O-CO-NR²-CH₂のCH₂との間で、エーテル結合(-O-)を介して結合されている。この点で、生体内で切断を起こしやすいといわれるエステル結合と異なる。

[0033] R^2 が、置換フェニル基である場合、置換基は、例えばハロゲン（フルオロ、クロロ、ブロモ若しくはヨード）、C1-C4アルコキシカルボニル基（例えばメ

トキシカルボニル又はエトキシカルボニル)、N,N-ジC1-C4アルキルカルボキシアミド(例えばN,N-ジエチルカルボキシアミド)、モルホリノカルボニル、モルホリノスルホニルなどであり、置換基数や置換位置は制限されないが、置換基数が1~3、好ましくは1であり、置換位置が、o-、p-若しくはm-位、好ましくはp-位(「4位」ともいう)である。

[0034] X¹は、式IにおけるようにPEG部分とその他の部分とを結合するためのスペーサーであり、例えば、1以上のメチレン基と、CONH又はNHCOなどの連結基とを含むリンカー、例えば(CH₂)₁₋₅-CONH-(CH₂)₁₋₂₀、(CH₂)₁₋₅-NHCO-(CH₂)₁₋₂₀、CO-(CH₂)₁₋₅-CONH-(CH₂)₁₋₂₀などを挙げることができる。

[0035] 式Iの化合物は、4アームPEGの末端に種々の官能基を付与した誘導体と、(末端官能基を有するX¹部分)-CHR¹-O-CO-NR²-CH₂-X²とを反応させることによって製造可能である。

[0036] 4アームPEGの末端に種々の官能基を付与した誘導体は、例えばペンタエリスリトール核に、必要に応じてスペーサーを介して、種々の重量平均分子量のPEG誘導体を結合することによって得ることができる。4アームPEG誘導体は、例えばJenKem Technologyなどから入手可能である。

[0037] 式Iの化合物のPEGポリマー部分のnは、非限定的に約65以上であり、例えば約100~約2,300、好ましくは約200~約1,000であり、また、ポリマーの重量平均分子量は、約3kDa~約100kDaであり、例えば約4kDa~約80kDa、約5kDa~約60kDa、約8kDa~約40kDa、約10kDa~約20kDaなどである。4アームPEG誘導体の粘度や毒性などの影響を考慮すると、約10kDa~約20kDaが好ましい。

[0038] 4アームPEG誘導体の末端官能基の例は、該誘導体のCH₂-O-(-CH₂CH₂-O-)n-に連結される、-CH₂-COO-NHS、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-COO-NHS、-CH₂CH₂-CHO、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH(OC₂H₅)₂、-CH₂CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂-マレイイミド、-CH₂CH₂SHなどの基であるが、これらに限定されない。ここで、NHSは、N-ヒドロキシスクシンイミドを表す。

[0039] 一方、PEG部分の末端官能基と反応性のX¹部分の末端官能基の例は、NHS基と反応する、例えばNH₂、OH若しくはSH基、CHO基と反応するNH₂基、NH₂基と反応

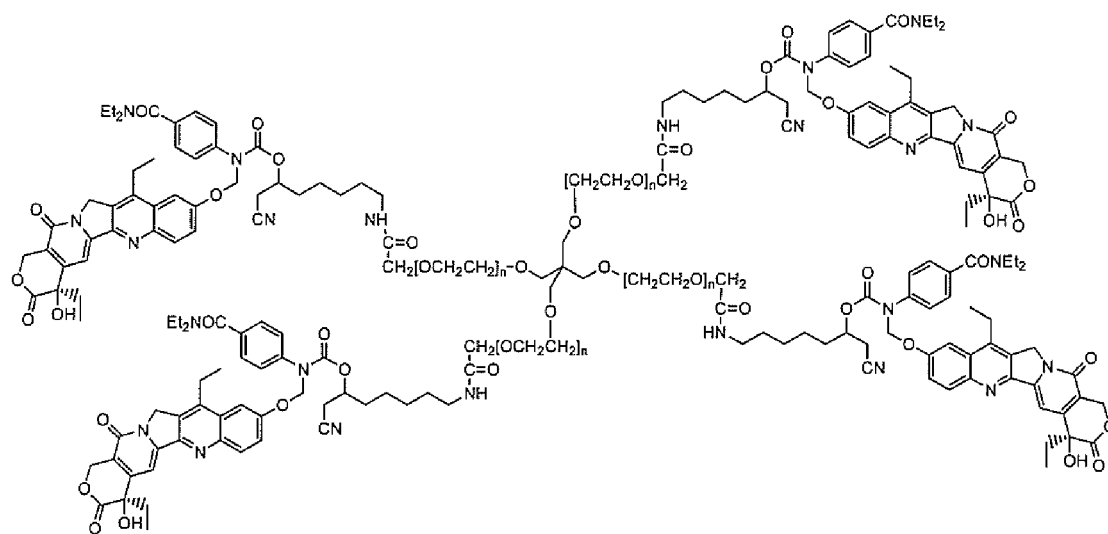
するCOOH基、SH基と反応するSH、マレイイミド若しくはCOOH基、 $(OC_2H_5)_2$ 基と反応するNH₂基、マレイイミド基と反応するSH基などであるが、これらに限定されない。

[0040] 式Iの化合物において、X¹、X²及びnは上記定義のとおりであり、R¹は、メチル、エチル、置換メチル又は置換エチルであり、並びに、R²は、置換フェニルである化合物が好ましい。ここで、置換基は、上記例示のとおりである。

[0041] さらに好ましい式Iの化合物は、式Iにおいて、X¹及びX²は上記定義のとおりであり、R¹は、置換メチルであり、R²は、4-置換フェニルであり、並びに、nは、200～800の整数である化合物である。ここで、置換基は、上記例示のとおりである。

[0042] 具体的には、式Iの化合物が、式III

[化4]



(III)

[0043] により示される化合物 (nは上記定義のとおりである。) である。

[0044] 本発明における有効成分である上記の化合物について、血中安定性が、後述の実施例記載の血中濃度－時間曲線下面積(AUC)からみると、その代謝物であるSN-38やSN-38G (これはSN-38のグルクロン酸抱合体である。) と比べて約50,000倍以上高く、約0.01 μmol/kg体重～約11 μmol/kg体重の化合物の単回用量で1週間に1回の頻度で非経口投与した場合であっても、1週間もの長い

期間にわたり抗癌活性成分であるSN-38が徐放されるので、重篤なイリノテカン様の副作用を伴うことなく薬剤の効能を発揮しうる。

[0045] 明細書中の「イリノテカン様の副作用」は、白血球減少や好虫球減少等の骨髓抑制、下痢などの症状を含む副作用を指す。

[0046] 本発明の有効成分である上記の化合物はまた、上記のような投与条件で、白血球減少や好虫球減少等の骨髓抑制、下痢などの重篤な副作用が認められないため、上記の用量範囲で、少なくとも2週、好ましくは、少なくとも4週、少なくとも6週、休薬期間をとらずに、繰り返し被験体に非経口投与することができる。SN-38の重篤な下痢症状は、胆汁から排泄されたSN-38Gが腸管内でSN-38となり、この活性体が腸管粘膜を傷害し下痢を誘発すると考えられている (K. Takasuna et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 42: 280-286, 1998)。本発明の投与条件での式Iの化合物は、SN-38Gの生体内生成量が、例えばイリノテカンの1/100以下と少ない（後述の表10参照）。このため、重篤な下痢の副作用がないという根拠になっている。

[0047] 本発明の化合物はまた、イリノテカンの1/10（モル比）以下の低用量（後述の表6参照）でイリノテカン（CPT-11ともいう）と同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することができる（図3参照）。

[0048] 上記式Iの化合物は、担癌ラットでの静脈内投与試験により、抗癌活性が確認されている（図3）ことから、血液中の滞留時間が極めて長く、その結果、腫瘍部位に接触する確率が高まり、高分子物質であるが故に、腫瘍細胞内へエンドサイトーシスにより導入されること、腫瘍細胞内で活性物質SN-38を遊離すること、などの段階を経て、生体内で効能を発揮すると考えられる。腫瘍細胞は、正常細胞と比べて、高分子物質を取り込みやすい性質を有しているため、本発明の式Iのような高分子量の化合物を取り込むと考えられる。

[0049] <医薬組成物>

本発明はまた、上記化合物を有効成分として含む癌治療用医薬組成物を提供する。この組成物は、癌をもつ被験体に対し、約0.01 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の化合物の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに少なくと

も2週にわたり非経口投与する用法及び用量で使用することが可能であり、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の用量でイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することが可能であることを特徴とする。

[0050] 1回あたりの化合物の用量は、被験体の性別、年齢、体重、症状、重篤度などにより異なるものであり、約0.01 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の範囲内が適当であり、例えば、約1 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重、約3.5 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約7 $\mu\text{mol/kg}$ 体重、約4 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約6 $\mu\text{mol/kg}$ 体重、約0.1 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約1.8 $\mu\text{mol/kg}$ 体重、約0.4 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約1 $\mu\text{mol/kg}$ 体重などである。後述の実施例では、ラットを使用した実験で有効用量を見出したが、ラットの有効用量（mg/kg）をヒトでの用量（mg/kg）に換算する場合、ラットの有効用量（mg/kg）の約1/100～約1/6（又は約1/10）であることが知られている。化合物が例えば式IIIの化合物（DFP-13318、MW45,700）である場合、1回あたりの用量としては、約0.5mg/kg体重～約450mg/kg体重の範囲内が適当であり、例えば、約50mg/kg体重～約450mg/kg体重、約100mg/kg体重～約300mg/kg体重、約150mg/kg体重～約300mg/kg体重、約170mg/kg体重～約250mg/kg体重、約0.5 mg/kg体重～約75mg/kg体重、約17mg/kg体重～約42mg/kg体重などである。なお、本発明の式Iの化合物は、1分子あたり4分子の活性成分SN-38(MW392)を含む。

[0051] 図3に薬剤の静脈内投与による腫瘍増殖抑制を例証しているように、1週間に1回の頻度で、1週おきに2週にわたり薬剤を投与したとき、イリノテカンの1/25(モル比)の低用量(200 mg/kg)でのDFP-13318の投与であっても、イリノテカンに優る強力な抗腫瘍活性を示し、61% (P=0.030)の腫瘍増殖抑制 (TGI) であった。

[0052] 後述の実施例2で示されるように、ラットでの動物実験で、225mg/kgの用量でDFP-13318を静脈内投与したのち、平均Tmax及びCmaxの値は、DFP-13318についてそれぞれ2時間及び3.05mg/mL、SN-38についてそれぞれ1時間及び97.6ng/mL、SN-38Gについてそれぞれ1時間及び12.7ng/mLであった。また、DFP-133

18は、36.8時間の平均血漿 $T_{1/2}$ 値を有していた。DFP-13318のクリアランス及び MRT_{last} の平均値はそれぞれ、2.02 mL/hr/kg及び28.8時間であった。分布の平均体積(V_{ss})は、92.2 mL/kgであり、また、DFP-13318の AUC_{last} 値及び AUC_{inf} 値はそれぞれ、92.6hr・mg/mL及び117hr・mg/mLであった。さらに、平均 $AUC_{\%Extrap}$ 値は、24.0%であった。

[0053] 上記の結果は、DFP-13318の血中滞留時間が格段に長いことから、血中安定性が非常に高いことを示している。この特性は、DFP-13318を含む本発明の上記式Iの化合物についてもいえることである。

[0054] 有効成分である式Iの化合物を含む医薬組成物は、非経口投与製剤に製剤化される。非経口経路には、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、皮内、筋肉内、頭蓋内、経鼻内、経粘膜などが含まれ、好ましい経路は、静脈内経路である。このため、製剤は、注射用又は（点滴）注入用又はボーラス投与用の製剤に製剤化されることが好ましい。製剤化は、例えばREMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th Ed)などに記載される手法、賦形剤、希釈剤、添加剤などを使用して行うことができる。注射用又は（点滴）注入用又はボーラス投与用製剤は、式I又は式IIIの化合物を上記の有効量で、生理食塩水、バッファー、リンゲル液などの希釈剤に溶解し、滅菌フィルターを通過させて製剤化しうる。必要に応じて、溶解剤、保存剤などの添加剤を含有させることができる。

[0055] 本発明において、治療対象の癌としては、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫、悪性リンパ腫など、イリノテカンで臨床的に対象としている癌はすべて包含されるが、本発明の組成物は、重篤な下痢、白血球減少、好虫球減少などのイリノテカン様の副作用がないため、上記以外の癌に対しても有効に使用できると考えられる。

[0056] また、癌治療の対象である被験体は、ヒトを含む動物、好ましくは哺乳動物、例えばヒト、ペット動物（イヌ、ネコなど）などである。好ましい動物はヒトである。

[0057] <治療法>

本発明はさらに、上記式I又は式IIの化合物を、癌をもつ被験体に対し、約 $0.01 \mu\text{mol/kg}$ 体重～約 $11 \mu\text{mol/kg}$ 体重の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに少なくとも2週、少なくとも4週、又は少なくとも6週にわたり非経口投与することを含み、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の用量で重篤な下痢、白血球減少、及び/又は、好中球減少を含むイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することを特徴とする、癌の治療方法を提供する。

[0058] 化合物及び医薬の説明は、上記したとおりである。

[0059] 本発明の治療法で使用される化合物は、例えば静脈内投与などの投与後、腫瘍内に用量依存的に蓄積し、しかも、腫瘍内で活性体であるSN-38を用量依存的に、かつ、持続的に放出するという特徴を有する（図4及び図5）。これに対して、同様の条件でイリノテカンを投与したときには、SN-38は全く検出されなかった（実施例3参照）。

[0060] 対象となる癌及び対象とする被験体についても、上記したとおりである。好ましい癌は、例えば大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫、悪性リンパ腫などであるが、それらに限定されない。また、好ましい被験体は、ヒトである。

[0061] 本発明の治療法では、非経口投与が用いられ、好ましい経路は、上記のとおり、静脈内投与であり、この投与には、好ましくは（点滴）注入投与又はボラス投与が含まれる。

実施例

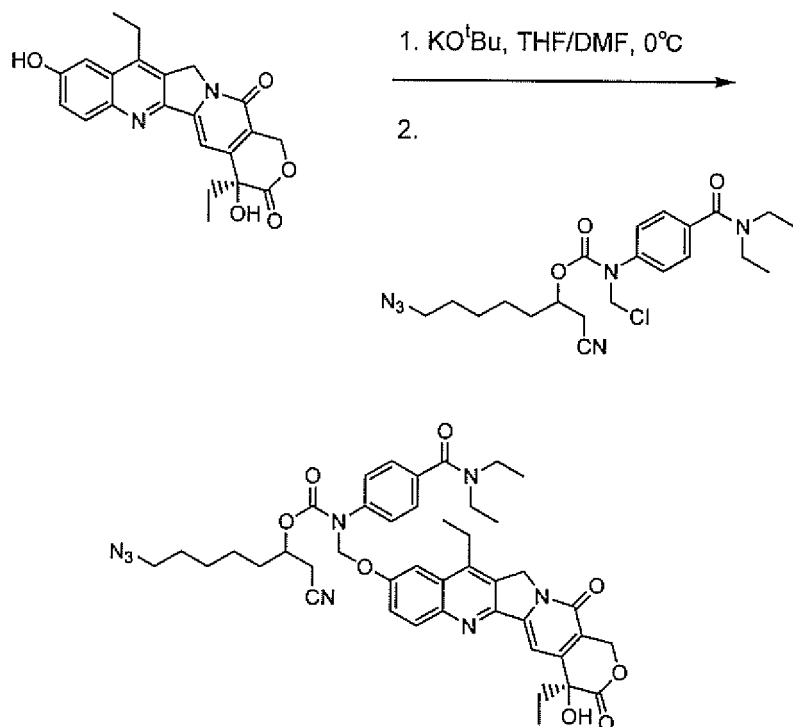
[0062] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明をするが、本発明の技術的範囲は、それらの実施例によって制限されないものとする。

[0063] [実施例1]

<化合物DFP-13318の製造>

1. アジド-リンカー-SN-38の製造

[化5]



[0064] SN-38 (1.00g, 2.55mmol; Haorui)を無水ピリジン10mLに懸濁したのち、真空下、50℃で乾燥するまで濃縮した。この操作を無水THF10mLで同様に繰り返した。得られた薄黄色固体を、窒素雰囲気下で無水THF50mLと無水DMF50mLの混合溶媒に溶解し、氷上で冷却した、THF中のカリウム t -ブトキシドの1.0 M 溶液(2.55 mL, 2.55 mmol)を添加したところ、最初の暗緑色から、濃いオレンジ色の懸濁液に変化した。15分後、国際公開W0 2011/140393に記載の方法で合成された7-アジド-1-シアノ-2-ヘキシル N-(クロロメチル)-4-(N,N-ジエチルカルボキシアミド)-フェニルカルバメート (7.5 mL, 2.8 mmol)のTHF溶液を添加した。4℃で15分後、明るいオレンジ色の混合物を室温まで温めた。1時間後、HPLC分析(サンプル5 μ L + CAN/TFA1mL)したところ、生成物/SN-38= 86/14を示した。薄黄色混合物を酢酸エチル200mLで希釈し、2 $\times$ 100mLの水で洗浄し、100mLの飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、さらに濾過後に蒸発させた。余分のDMFを、油状残渣を水と摩擦することによって除去し、さらに残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、濾過、蒸発して、黄色ガラス状物質2.96gを得た。残渣を、段階的グラジエントによるシリカゲルクロマトグラフィ

ー (SiO₂ 80 g)に掛けた。このとき、段階的グラジエントは、それぞれ200mLずつの、ヘキサン、ヘキサン中のアセトン20%, 40%, 60%, 80%及び100%を使用した。クロマトグラフィーにより、アジド-リンカー-SN-38(1.66g, 81%)を得た。

[0065] この物質をアセトン50mLに溶解し、0.1%酢酸水溶液45mLを、攪拌下、混合物が曇るまで滴下した。攪拌中、固体物質が分離した。0.1%酢酸水溶液をさらに5mL添加して完全に沈殿させた。2時間攪拌後、固体を減圧濾過により回収し、水洗し、乾燥して、薄黄色粉末1.44g(70%)を得た。

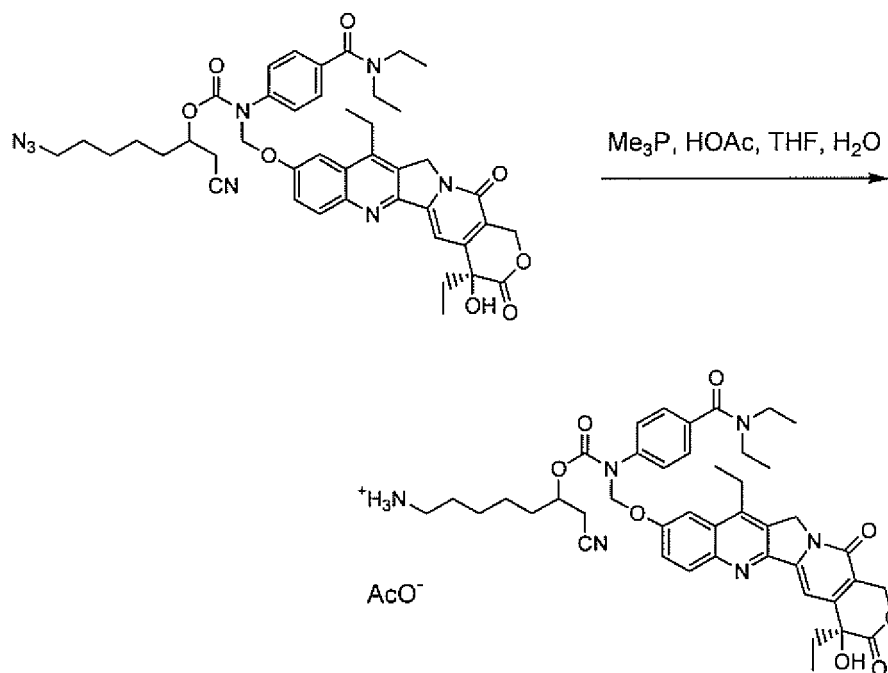
[0066] 分析値は以下のとおりである。

[0067] ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 7.40 (4H, m), 7.25 (1H, d, J = 2), 5.75 (2H, br), 5.73 (1H, d, J = 16 Hz), 5.28 (1H, d, J = 16 Hz), 5.22 (2H, s), 4.99 (1H, m), 3.84 (1H, s), 3.53 (2H, br), 3.53 (2H, br), 3.17 (2H, t, J = 7 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 1, 17 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 5, 17), 1.86 (2H, m), 1.6 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7 Hz), 1.25 (6 H, m), 1.12 (4 H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz)

LC-MS: [M+H]⁺ = 805.3 (C₄₄H₅₁N₈O₈の計算値 = 805.3)

2. アミノ-リンカー-SN38酢酸塩の製造

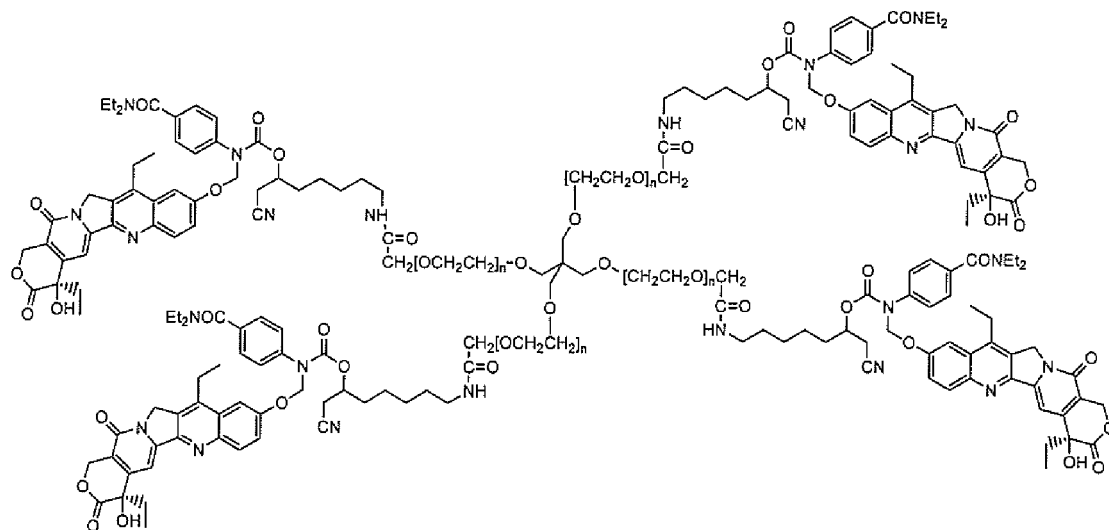
[化6]



[0068] THF中のトリメチルホスフィン1M溶液(2.9mL, 2.9mmol)を、THF10mL中のアジド-リンカー-SN-38 (1.13 g, 1.4 mmol)及び酢酸 (0.19mL, 3.3mmol)の溶液に添加した。2時間攪拌後、水(1.0mL)を添加し、混合物をさらに1時間混合した。残渣を、エーテルと水の間に分配し、水相を酢酸エチルで1回洗浄し、得られた透明な黄色水相を蒸発して、黄色の泡状物質800mgを得た。THFに溶解後、濾過し、UV吸光度によって定量し、生成物 $1.2\mu\text{mol}$ (86%)を含有する溶液を得た。C18 HPLC分析で単一ピークを示し、LC-MS分析で $[\text{M}+\text{H}]^+ = 779.3$ (理論値779.4)を示した。

[0069] 3. 化合物DFP-13318(分子量約45,700)の製造

[化7]



[0070] 4-アーム テトラ-(スクシンイミジル-カルボキシメチル)-PEG (JenKem Technology; 10.0g, 1.0mmol HSE)、上記2のアミノリンカー-SN38酢酸塩(1.2mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL, 1.2mmol)を、THF75mL中で混合し室温に放置した。結合の進行をHPLCでモニターし、90分までに反応が完結したことを示した。全2時間後、混合物を、攪拌したt-ブチルメチルエーテル (MTBE) 500mL中に濾過した。減圧濾過により沈殿物を回収し、MTBEで洗浄し、真空乾燥して、ワックス状の薄い黄色の固体(10.1g, 95%)を得た。1.0 mLの水に溶解した2.0mgのサンプルを分光学的分析に掛けたところ、0.17mMのSN-38 (重量からの理論計算値; 0.175 mM SN38) (収率96%)を示した。C18-HPLC分析は、単一の主ピーク (363nmで全ピーク面積の98%、256nmで97%)を示し、遊離SN-38の混入量は、0.6mol%であった。

[0071] [実施例2]

<化合物DFP-13318の抗腫瘍性>

1. 試験条件

毒性、薬物動態及び効能試験を、試験物質の担癌ラットへの静脈注射(iv)により、表1及び表2に示す条件で行った。

[表1]

効能試験のためのラット群と処置

群	n*	処置	用量 (mg/kg)**	投与経路/スケジュール
1	5	ベヒクル対照***	--	iv, qwk x 2 wks
2	5	DFP-13318	50	iv, qwk x 2 wks
3	5	DFP-13318	100	iv, qwk x 2 wks
4	5	DFP-13318	200	iv, qwk x 2 wks
5	5	Irinotecan	70/50	iv, qwk x 2 wks

註: * n:動物数; **用量:体重に応じて用量を調整した(10 μ L/g);

***ベヒクル対照:10mM 酢酸バッファー,pH 5

[表2]

薬物動態(PK)評価のためのサテライト群

群	n*	処置	用量 (mg/kg)**	投与経路/スケジュール
-	3	DFP-13318	200	iv, 単回 ボーラス投与

註: * n:動物数; **用量: 体重に応じて用量を調整した(10 μ L/g)

[0072] 2. 試験動物

試験動物は、以下のラットを使用した。

[0073] 種: Rattus Norvegicus

株: ニードラット

年齢: 6～8週齢

性別: 雌

体重: 140～180g

動物数: 25匹のラット+40%の余分ラット

供給元: Vital River Laboratory Animal Technology. Co., LTD.

3. 細胞株

ヒト大腸癌細胞株HT-29を、McCoy 5a改良培地（10%加熱不活性化ウシ胎児血清、100 U/mLペニシリン及び100 μ g/mLストレプトマイシン、L-グルタミン（2 mM）含有）中、37℃、5% CO₂/空気雰囲気下で、単層培養で維持した。腫瘍細胞を、トリプシン-EDTA処理により週2回、通常のやり方で継代した。指数増殖期の細胞を回収し、細胞数をカウントして腫瘍接種に用いた。

[0074] 4. 腫瘍接種

各ヌードラットの側腹に、0.1mLのPBS中のHT-29腫瘍細胞 (5×10^6)を皮下注射し腫瘍を発生させた。平均腫瘍サイズが約120mm³になったとき、腫瘍接種後9日目に処置を開始した。各群は、効能試験用と薬物動態 (PK) 試験用についてそれぞれ5匹の担癌ヌードラットから構成された。試験物質を、効能試験の場合、ラットに腫瘍を接種したのち9日目から毎週1回ずつ2回、一方、PK評価の場合、サテライト群のラットに1回、静脈内投与により投与した。

[0075] 5. 試験物質の処方物の調製

試験物質の処方物の調製について、表3に示す。

[表3]

化合物	調製 ^a	濃度 ^b (mg/ml)	保存
ベヒクル (10mM酢酸バッファー)	300mLの生理食塩水に酢酸ナトリウム246mgを溶解し、十分混合して10mM酢酸バッファー (pH5) を調製した。	—	4°C
DFP-13318	ベヒクル21mLに420mgのDFP-13318 を溶解し、十分混合した。	20	-20°C、 遮光
	ベヒクル9mLにDFP-13318(20mg/ml)を溶解し、十分混合した。	10	
	ベヒクル6mLにDFP-13318(10mg/ml)を溶解し、十分混合した。	5	
Irinotecan	生理食塩水11.43mLにIrinotecan 80mgを溶解し、十分混合した。	7	4°C、 遮光
Irinotecan	生理食塩水16mLにIrinotecan 80mgを溶解し、十分混合した。	5	4°C、 遮光
DFP-13318 (PKプロファイリング用)	ベヒクル12mLに240mgのDFP-13318 を溶解し、十分混合した。	20	-20°C、 遮光
1Mクエン酸バッファー/ 0.1% Pluronic F68	WFI 2mLにクエン酸ナトリウム588.20mgを溶解したのち、2 mgのPluronic F68を添加し、十分混合した(pH 4.5)。	--	4°C

註: a. 各使用前に新鮮な処方物を調製した。b. 濃度は化合物重量に基づく。

[0076] 6. 腫瘍測定と終点

主な終点は、腫瘍増殖が遅延可能か否か、或いは、腫瘍が消失したか否かを見ることであった。週2回体重を測定し、カリパーを用いて2次元で週2回腫

瘍差サイズを測定した。腫瘍体積は、式 $V=a \times b^2/2$ （ここで、a及びbはそれぞれ腫瘍の長径と短径を表す。）を用いて mm^3 の単位で示す。腫瘍増殖抑制(TGI)について腫瘍体積を用いて抗腫瘍有効性を評価した。TGIは、次の式から算出された。 $\text{TGI}=(1-T/C) \times 100\%$ （ここで、C及びTはそれぞれ、対照群と処置群の所定日での平均腫瘍体積である）。耐性 (tolerability) は、処置の期間、%体重差に基づいて評価された。2回目の接種2週間後に有効な試験群から、サイズ $200 \sim 400 \text{mm}^3$ の腫瘍断片を採取し、 -80°C に、生物学的分析のために保存した。

[0077] 7. 薬物動態(PK)試験

サテライト群から投与後0時間目(投与前)、1時間目、72時間目、及び120時間目にPK試験のため血液サンプルを採取した。各時間間隔で、各担癌ヌードラットの後眼窩静脈叢から0.5mLずつ全血サンプルを採血し、1Mクエン酸バッファー/0.1% Pluronic F68溶液 (pH4.5) 50 μL に直接添加し、サンプルのpHを低下し、血液凝固を防止するとともに、試験物質の残存する無傷のコンジュゲートを安定化した。60分以内に採取した血液サンプルを 4°C で10分間、約 $1,500 \times g$ で遠心分離して、200~250 μL の血漿を回収した。その後、血漿を2つのアリコートに分けてシリンジバイアルに入れ、 -80°C のフリーザーに保存し、PK分析用の生物分析群（全12サンプル）に移された。血漿サンプル中のDFP-13318、SN-38及びSN-38Gの濃度を、HPLC/FLD及びLC-MS/MS法を用いて分析した。

[0078] 8. 統計分析

平均、平均標準誤差(SEM)、各時点の腫瘍体積、及びTGIなどのデータをまとめた。群間の腫瘍体積の差の統計分析は、腫瘍接種後27日目に、或いは処置開始後18日目に、測定した最良の腫瘍活性の時点で得られたデータを用いて行われた。分散分析法のone way ANOVAは、群間の体重と腫瘍体積を比較するために行われ、すべてのデータを、ソフトウェアSPSS 17.0を用いて解析した。 $P \leq 0.05$ は、統計的有意と認められる。

[0079] 9. 化合物DFP-13318の副作用低減

試験動物での薬剤耐性試験を行った。

[0080] 効能試験でDFP-13318（用量50mg/kg, 100mg/kg, 200mg/kg）及びIrinotecan（70/50mg/kg）で処置した担癌ヌードラットの体重変化を測定した結果を、図1及び図2に示した。

[0081] 10. 化合物DFP-13318の腫瘍増殖抑制活性

DFP-13318及びIrinotecanで処置されたそれぞれの担癌ラット群の腫瘍体積の変化及び腫瘍増殖抑制を調べた。

[0082] 結果を表4、表5に示し、腫瘍増殖曲線を図3に示した。

[表4]

腫瘍体積(ヒト大腸癌細胞株 HT-29 移植ラットモデル)

腫瘍体積(mm ³) ^a					
日	ベヒクル対照	DFP-13318 50 mg/kg	DFP-13318 100 mg/kg	DFP-13318 200 mg/kg	Irinotecan 70/50 mg/kg
9	115 ± 16	113 ± 11	116 ± 17	116 ± 17	114 ± 14
13	355 ± 43	308 ± 20	255 ± 32*	178 ± 15***	168 ± 14***
16	540 ± 62	468 ± 47	342 ± 41**	244 ± 23***	258 ± 30***
20	964 ± 123	810 ± 61	640 ± 80*	407 ± 45***	518 ± 78***
23	1,352 ± 188	1,178 ± 109	871 ± 72	572 ± 55	727 ± 92
27	1,914 ± 223	1,676 ± 76	1,233 ± 79	756 ± 82*	1,037 ± 112
30	2,577 ± 299	2,109 ± 78	1,697 ± 159	1,004 ± 93*	1,453

註: a. 平均±SEM. * 0.01<P≤0.05, ** 0.001<P≤0.01, ***P≤0.001

[表5]

腫瘍増殖抑制(ヒト大腸癌細胞株 HT-29 移植ラットモデル)

処置	腫瘍体積 (接種27日目, mm ³) ^a	TGI (接種27日目, %)	P値 ^b
G1: ベヒクル 対照	1,914 ± 223	--	--
G2: DFP-13318 50 mg/kg	1,676 ± 76	13	0.948
G3: DFP-13318 100 mg/kg	1,233 ± 79	35	0.204
G4: DFP-13318 200 mg/kg	756 ± 82	61	0.030
G5: Irinotecan 70/50 mg/kg	1,037 ± 112	45	0.089

註: a. 平均±SEM; b. vs. ベヒクル対照

P値: G2 vs. G3=0.031; G2 vs. G4<0.001; G2 vs. G5=0.017; G3 vs. G4=0.025;

G3 vs. G5=0.784; G4 vs. G5=0.452

[0083] 投与された試験物質のモル比を、表6に示す。

[表6]

試験物質	用量 (mg/kg)	用量 (μ mol/kg)	SN-38換算 用量 (μ mol/kg)	DFP-13318 /CPT-11のモル比(%)
DFP-13318	50	1.16	0.04	1.0
DFP-13318	100	2.33	0.08	1.9
DFP-13318	200	4.65	0.17	3.9
Irinotecan	70	119.32	119.32	100

[0084] 上記の試験では、試験化合物であるDFP-13318の抗腫瘍活性と薬物耐性が、50、100及び200 mg/kgの用量で評価され、ヒト大腸癌細胞株HT-29移植ヌードラットモデルの処置においてIrinotecan (70/50 mg/kg)と比較された。異なる時点での5匹の処置群の腫瘍体積は、上記の表4、表5及び図3に示したとおりである。

[0085] ベヒクル処置群の腫瘍体積が、腫瘍接種後27日目に1,914mm³に達したが、Irinotecanの1/25(mol比)の低用量(200 mg/kg)でのDFP-13318の投与であっても、Irinotecanに優る強力な抗腫瘍活性を示し、61% (P=0.030)の腫瘍増殖抑制(TGI)であった。50mg/kg及び100mg/kgの用量(それぞれ、Irinotecanの1/100、1/50 (mol比)の用量)でDFP-13318を投与したときには、TGI値はそれぞれ、13%及び35%であった。一方、Irinotecanを70/50 mg/kgで投与したときには、TGI値が45%で中程度の抗腫瘍活性を示した。DFP-13318の抗腫瘍活性は、そのPEGコンジュゲートから全重量の4%未満である放出されたSN-38によるものであるので、公平な比較のために、物質の用量については、表6に示すように、試験物質の用量 (mg/kg) は、DFP-13318対Irinotecanのモル比に変換されて比較されるべきである。そのように比較するとき、DFP-13318の抗腫瘍活性は、Irinotecanと比較して非常に強力効能であることが明らかである。

[0086] 安全性に関して、DFP-13318 は、3つの用量レベルで担癌ラットに対し良好な薬物耐性を示した。体重減少は高々2.0%未満であり、DFP-13318で処置された群で下痢は観察されなかった。これは、重篤な下痢の原因であるSN-38Gの生成レベルが、イリノテカンと比べて1/100以下であり非常に低いためである。

と考えられる。具体的には、後述の表10及び表11の結果からSN-38に対するSN-38Gの生成割合が、DFP-13318を225mg/kg、450mg/kg投与したときそれぞれ0.07倍、0.06倍であるのに対し、イリノテカンの場合、SN-38に対するSN-38Gの生成割合が8.7倍であった（Cancer Chemother. Pharmacol. 42(4): 280-286, 1998の表1）。一方、Irinotecanを初期用量70 mg/kgで投与したとき、重大な体重減少(16%)を起こしたため、2回目の投与では50 mg/kgに用量を減少させた。

[0087] 1 1. 化合物DFP-13318の薬物動態(PK)試験

8～12週齢のSDラット（雌）（Vital River Laboratory Animal Technology, Co. Ltd）のうち3匹ずつ1群（単回ボーラスiv投与）と2群（10分間のiv注入）にランダムに分けてPK試験に用いた。各動物は、表7に示すように1日目に単回投与を受けた。

[表7]

試験動物群

群	処置	用量レベル (mg/kg)	用量体積 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与経路	動物数
1	DFP-13318	225	5	45	ivボーラス注射	3
2	DFP-13318	450	10	45	10分間のiv注射	3

[0088] 投与の日に、所定量のDFP-13318を10mM酢酸ナトリウムバッファー(pH5.0)に溶解し、45mg/mLのDFP-13318の新鮮な溶液を調製し、この溶液を、投与前に、0.22 μ m PVDFフィルターを通過させて滅菌した。

[0089] PKプロファイルのための血液サンプルの採血スケジュールは、表8のように行った。

[表8]

採血スケジュール

動物		すべてのラット
採血時点	1群 ^a	0 (投与前), 投与後1, 2, 4, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120 時間(11時点)
	2群	0 (注入終了), 投与後1, 2, 4, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120時間(11時点)
採血部位		カテーテルにより頸静脈から採血
採血量		各時点で0.4 mL(全血)
採血チューブ		40μLの1Mクエン酸/0.1% Pluronic F68溶液(pH 4.5)を含むチューブ

^a 投与の 14 分前にサンプルを採血した「投与前」を除いて、投与後の時間である。

[0090] DFP-13318を分析するためにHPLC/FLD法を開発、使用し、一方、LC-MS/MS法をSN-38及びSN-38Gを定量するために確立し用いた。DFP-13318及び代謝物のSN-38、SN-38Gの個々の血漿中の濃度を用いて、ノンコンパートメント解析(Phoenix™ WinNonlin (登録商標), version 6.1, model Plasma (200-202))を用いてPKパラメーターを計算した。LL0Q (BLL0Q)より低い血漿濃度は、PKパラメーターの計算から排除された。PKパラメーターの平均値は、Microsoft Excelを用いて計算された。

[0091] 表9に、DFP-13318の血漿濃度の測定結果を示し、表10に、SN-38の血漿濃度の測定結果、また、表11にSN-38Gの血漿濃度の測定結果をそれぞれ示した。さらにまた、表12に、DFP-13318のPKパラメーターの計算結果を示し、表13に、SN-38のPKパラメーターの計算結果、また、表14にSN-38GのPKパラメーターの計算結果をそれぞれ示した。

[表9]

DFP-13318静脈内投与後のDFP-13318の血漿濃度(mg/mL)

群 No.	投与量	投与経路	動物 No.	時点											
				投与前	0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr
1	225 mg/kg	IVボース 注射	78979	BLLOQ	-	2.88	3.03	2.74	2.30	1.85	1.76	1.40	0.954	0.577	0.264
			78980	BLLOQ	-	3.00	3.10	2.92	2.58	2.12	1.80	1.42	0.983	0.579	0.310
			78981	BLLOQ	-	2.92	3.03	2.68	2.27	1.88	1.71	1.19	NS	NS	NS
			平均	-	-	2.93	3.05	2.78	2.38	1.95	1.76	1.33	0.969	0.578	0.287
			SD	-	-	0.061	0.043	0.125	0.169	0.147	0.045	0.129	0.021	0.001	0.033
2	450 mg/kg	10分間 IV I注入	78982	-	9.20	5.91	5.59	6.61	3.53	3.46	3.27	2.33	1.15	0.724	0.281
			78983	-	5.66	5.47	4.94	6.18	5.17	3.44	3.23	2.20	1.15	0.730	0.287
			78984	-	6.86	6.27	6.22	4.80	4.50	4.17	3.80	2.81	1.28	0.636	0.271
			平均	-	7.24	5.88	5.58	5.86	4.40	3.69	3.43	2.44	1.19	0.697	0.280
			SD	-	1.80	0.401	0.640	0.946	0.825	0.413	0.318	0.321	0.075	0.053	0.008

BLLOQ = 定量下限値(LLOQ = 0.01 mg/mL)未満

- = 測定なし

NS = サンプルなし

[表10]

DFP-13318静脈内投与後のSN38の血漿濃度(ng/mL)															
群 No.	投与量	投与経路	動物 No.	時点											
				Pre-dose	0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr
1	225 mg/kg	IVボース 注射	78979	BLLOQ	-	42.1	36.3	43.4	54.2	23.8	22.0	20.1	10.9	6.99	4.20
			78980	BLLOQ	-	51.6	45.4	48.9	44.1	26.9	24.2	25.8	13.9	6.78	5.57
			78981	BLLOQ	-	199	103	99.0	99.2	80.8	79.3	28.3	NS	NS	NS
			平均	-	-	97.6	61.6	63.8	65.8	43.8	41.8	24.7	12.4	6.89	4.89
			SD	-	-	88.0	36.2	30.6	29.3	32.1	32.5	4.20	2.12	0.148	0.969
2	450 mg/kg	10分間 IV 注入	78982	-	324	379	380	193	95.0	63.5	58.0	67.7	32.7	23.3	10.7
			78983	-	270	186	232	119	94.9	129	59.6	82.4	33.7	51.4	5.43
			78984	-	336	381	324	316	255	179	203	229	30.6	11.2	9.23
			平均	-	310	315	312	209	148	124	107	126	32.3	28.6	8.45
			SD	-	35.2	112	74.7	99.5	92.4	57.9	83.3	89.2	1.58	20.6	2.72

BLLOQ = 定量下限値 (LLOQ = 2.00 ng/mL) 未満

- = 測定なし

NS = サンプルなし

[表11]

DFP-13318静脈内投与後のSN38Gの血漿濃度(ng/mL)

群 No.	投与量	投与経路	動物 No.	時点											
				投与前	0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr
1	225 mg/kg	IVボース 注射	78979	BLLOQ	-	15.3	5.10	4.72	6.18	5.47	4.44	4.62	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ
			78980	BLLOQ	-	14.5	6.42	6.13	5.70	3.40	2.90	3.84	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ
			78981	BLLOQ	-	8.25	2.81	3.30	2.31	4.33	3.18	3.60	NS	NS	NS
			平均	-	-	12.7	4.78	4.72	4.73	4.40	3.51	4.02	-	-	-
2	450 mg/kg	10分間IV 注入	SD	-	-	3.86	1.83	1.42	2.11	1.04	0.820	0.533	-	-	-
			78982	-	60.8	20.6	14.2	8.23	10.1	8.26	7.91	4.43	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ
			78983	-	46.3	9.95	4.79	5.70	7.71	7.81	7.84	9.48	3.50	3.29	BLLOQ
			78984	-	51.8	23.9	7.37	6.13	8.64	13.6	11.9	19.6	4.66	BLLOQ	BLLOQ
			平均	-	53.0	18.2	8.79	6.69	8.82	9.89	9.22	11.2	4.08	-	-
			SD	-	7.32	7.29	4.86	1.35	1.20	3.22	2.32	7.72	0.820	-	-

BLLOQ = 定量下限値(LLOQ = 2.00 ng/mL)未満

- = 測定なし

NS = サンプルなし

[表12]

DFP-13318静脈内投与後のDFP-13318の薬物動態パラメーター

群 No.	投与量	動物No.	T _{max} hr	C _{max} (ng/mL)	CL _{obs} (mL/h/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC_%Extrap (%)	MRT _{last} (hr)	AUC _{last} /D (hr*kg/mL)	V _z _obs (mL/kg)	V _{ss} _obs (mL/kg)	Rsq
1	225 mg/kg	78979	2	3.03	1.75	40.7	113	129	12.0	38.2	0.503	103	96.3	0.9974
		78980	2	3.10	1.61	48.0	118	140	15.4	38.3	0.526	111	99.0	0.9858
		78981	2	3.03	2.70	21.7	46.4	83.5	44.5	9.94	0.206	84.4	81.2	0.9974
		平均	2	3.05	2.02	36.8	92.6	117	24.0	28.8	0.412	99.5	92.2	-
		SD	-	-	0.591	13.6	40.2	29.8	17.8	16.3	0.179	13.8	9.57	-
2	450 mg/kg	78982	0	9.20	2.35	35.3	177	192	7.48	31.9	0.394	120	99.5	1.000
		78983	4	6.18	2.36	35.9	176	191	7.78	32.2	0.391	122	102	1.000
		78984	0	6.86	2.23	36.1	188	202	6.99	31.0	0.418	116	91.0	0.9896
		平均	0	7.24	2.31	35.8	180	195	7.42	31.7	0.401	119	97.3	-
		SD	-	-	0.0741	0.403	6.65	6.36	0.400	0.620	0.0148	3.02	5.59	-

註: T_{1/2} は、WinNonlinを用いて最後の3つの時点の濃度から算出した。相関係数(Rsq)が0.85未満であるとき、T_{1/2} はNC (計算不可)として報告された。
 -: 測定なし; T_{max}: 投与後の最大(ピーク)薬物濃度の発生時間; C_{max}: 最大濃度; CL_{obs}: クリアランス; T_{1/2}: 最終半減期; AUC_{last}: ゼロから最後の定量可能濃度時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{inf}: 時間ゼロから無限までの濃度-時間曲線下面積; AUC_% Extrap: %残存面積の外挿後の曲線下面積の%; MRT_{last}: ゼロから最後の時点までの平均滞留時間; AUC_{last}/D: AUC_{last} と投与量の比; V_z_obs: 分布の見かけ体積; V_{ss}_obs: 分布の定常体積

[表13]

DFP-13318静脈内投与後のSN38の薬物動態パラメーター

群 No.	投与量	動物 No. hr	T _{max} (ng/mL)	C _{max} (hr)	T _{1/2} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (%)	AUC_%Extrap (hr)	MRT _{last}	Rsq
1	225 mg/kg	78979	8	54.2	57.7	1567	1916	18.3	36.4	0.9828
		78980	1	51.6	NC	1799	2525	28.7	36.8	0.6678
		78981	1	199	8.71	1959	2315	15.4	8.56	0.9943
		平均	1	97.6	33.2	1775	2252	20.8	27.2	-
		SD	-	-	34.7	197	309	7.03	16.2	-
2	450 mg/kg	78982	2	380	43.8	5464	6140	11.0	31.7	0.9994
		78983	0	270	24.1	5740	5929	3.19	37.4	0.9279
		78984	1	381	NC	9206	10428	11.7	23.2	0.5408
		平均	1	315	24.0	6803	7499	8.64	30.8	-
		SD	-	-	13.9	2085	2539	4.74	7.19	-

註: T_{1/2} は、WinNonlinを用いて最後の3つの時点の濃度から算出した。相関係数(Rsq)が0.85未満であるとき、T_{1/2} はNC (計算不可)として報告された。
 -: 測定なし; T_{max}: 投与後の最大(ピーク)薬物濃度の発生時間; C_{max}: 最大濃度; Cl_{obs}: クリアランス; T_{1/2}: 最終半減期; AUC_{last}: ゼロから最後の定置可能濃度時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{inf}: 時間ゼロから無限までの濃度-時間曲線下面積; AUC_% Extrap: %残存面積の外挿後の曲線下面積の%; MRT_{last}: ゼロから最後の時点までの平均滞留時間

[表14]

DFP-13318 静脈内投与後のSN38Gの薬物動態パラメーター

群 No.	投与量	動物 No. hr	T _{max} (ng/mL)	C _{max} (hr)	T _{1/2} (hr*ng/mL)	AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (%)	AUC_%Extrap (hr)	MRT _{last}	Rsq
1	225 mg/kg	78979	1	15.3	NC	144	1069	86.5	9.54	0.1339
		78980	1	14.5	NBC	124	NBC	NBC	8.76	NBC
		78981	1	8.25	NC	91.6	2827	96.8	10.6	0.004389
		平均	1	12.7	-	120	1948	91.6	9.65	-
		SD	-	-	-	26.7	1243	7.26	0.937	-
2	450 mg/kg	78982	0	60.8	15.0	219	315	30.5	8.69	0.9973
		78983	0	46.3	NC	428	708	39.5	28.4	0.4812
		78984	0	51.8	22.8	575	728	21.0	21.6	0.8482
		平均	0	53.0	18.9	407	584	30.3	19.5	-
		SD	-	-	5.5	179	233	9.24	10.0	-

註: T_{1/2} は、WinNonlinを用いて最後の3つの時点の濃度から算出した。相関係数(Rsq)が0.85未満であるとき、T_{1/2} はNC (計算不可)として報告された。
 -: 測定なし; T_{max}: 投与後の最大(ピーク)薬物濃度の発生時間; C_{max}: 最大濃度; Cl_{obs}: クリアランス; T_{1/2}: 最終半減期; AUC_{0-∞}: ゼロから最後の定量可能濃度時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{inf}: 時間ゼロから無限までの濃度-時間曲線下面積; AUC_% Extrap: %残存面積の外挿下面積の%; MRT_{last}: ゼロから最後の時点までの平均滞留時間

[0092] 雌ラットに225mg/kgの用量でDFP-13318を静脈内投与したのち、平均T_{max}及びC_{max}の値は、DFP-13318についてそれぞれ2時間及び3.05mg/mL、SN-38についてそれぞれ1時間及び97.6ng/mL、SN-38Gについてそれぞれ1時間及び12.7ng/mLであった。また、DFP-13318は、36.8時間の平均血漿T_{1/2}値を有していた。DFP-13318のクリアランス及びMRT_{last}の平均値はそれぞれ、2.02 mL/hr/kg及び28.8時間であった。分布の平均体積(V_{ss})は、92.2 mL/kgであり、また、DFP-13318のAUC_{last}値及びAUC_{inf}値はそれぞれ、92.6hr・mg/mL及び117hr・mg/mLであった。さらに、平均AUC_%Extrap値は、24.0%であった。

[0093] 一方、代謝物であるSN-38及びSN-38Gについては、平均血漿T_{1/2}値が、SN-38について33.2時間、SN-38Gについて、測定係数(r²)が低いため計算不可(NC/NBC)であった。SN-38及びSN-38GのMRT_{last}の平均値はそれぞれ、27.2時間、9.65時間であった。また、AUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値は、SN-38についてそれぞれ1,775 hr・ng/mL及び2,252 hr・ng/mL、SN-38Gについてそれぞれ120 hr・ng/mL及び1,948hr・ng/mLであった。SN-38及びSN-38GについてのAUC_%Extrapの平均値はそれぞれ、20.8%及び91.6%であった。

[0094] 試験中、1群のラット1匹(動物No.: 78981)が、投与後24時間の時点でサンプルを採血後に出血のために死亡したことが判明した。サンプルの採取前には異常な臨床徴候はなかった。この群の残りの2匹のラットは、異常な徴候なく最後の時点まで全サンプルの採血を行うことができた。さらに、全生存期間中、高用量のDFP-13318を投与したラット群では、異常な臨床徴候は見られなかった。したがって、ラットの死は、出血によるものであり、試験物質に関連したものでないと結論した。

[0095] 雌ラットに450mg/kgの用量でDFP-13318を静脈内注入したのち、平均T_{max}及びC_{max}の値は、DFP-13318についてそれぞれ0時間及び7.24mg/mL、SN-38についてそれぞれ1時間及び315ng/mL、SN-38Gについてそれぞれ0時間及び53.0ng/mLであった。また、DFP-13318は、35.8時間の平均血漿T_{1/2}値を有していた。DFP-13318のクリアランス及びMRT_{last}の平均値はそれぞれ、2.31 mL/hr/kg及び31.7時間であった。分布の平均体積(V_{ss})は、97.3 mL/kgであり、また、DFP-13

318のAUC_{last}値及びAUC_{inf}値はそれぞれ、180hr・mg/mL及び195 hr・mg/mLであった。さらに、平均AUC_%Extrap値は、7.42%であった。

[0096] 一方、代謝物であるSN-38及びSN-38Gについては、平均血漿T_{1/2}値が、SN-38について34.0時間、SN-38Gについて18.9時間であった。SN-38及びSN-38GのMR T_{last}の平均値はそれぞれ、30.8時間、19.55時間であった。また、AUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値は、SN-38についてそれぞれ6,803hr・ng/mL及び7,499hr・ng/mL、SN-38Gについてそれぞれ407hr・ng/mL及び584hr・ng/mLであった。SN-38及びSN-38GについてのAUC_%Extrapの平均値はそれぞれ、8.64%及び30.3%であった。

[0097] DFP-13318が225 mg/kgでivボーラスによって、また、450 mg/kgでiv注入によって投与されたとき、DFP-13318についてのC_{max}及びAUC_{last}の値は、通常、用量に比例して増加した。しかし、SN-38及びSN-38Gについては、増加の程度は用量比例よりも大きかった。DFP-13318についての、同様の薬物動態プロファイル、T_{1/2}、CL及びV_{ss}は、DFP-13318をivボーラス及びiv注入により動物に投与したのちに観察された。

[0098] [実施例3]

<DFP-13318の腫瘍内蓄積の確認>

本実施例は、DFP-13318及びその代謝物SN-38が、ヒト大腸癌細胞株HT-29皮下移植ヌードラットモデルへのDFP-13318の静脈内投与後にPK/PD(薬物動態学/薬力学)試験のラットから回収した腫瘍組織内に蓄積されることを確認するために行った。

[0099] PK/PD試験では、表15に示されるとおり、25匹のヌードラットを使用した。

[表15]

ラット群と処置

群	n*	処置	用量 (mg/kg)**	投与経路/スケジュール
1	5	ベヒクル対照***	--	iv, qwk x 2 wks
2	5	DFP-13318	50	iv, qwk x 2 wks
3	5	DFP-13318	100	iv, qwk x 2 wks
4	5	DFP-13318	200	iv, qwk x 2 wks
5	5	Irinotecan	70/50	iv, qwk x 2 wks

註: * n: 動物数; **用量:体重に応じて用量を調整した(10 μ L/g);

***ベヒクル対照:10mM 酢酸バッファ、pH 5

[0100] 第2回目の投与の2週間後に回収し - 80℃に保存した25個の腫瘍片（サイズ200～400 mm³）のうち、群2～群4からの15個のサンプルを用いてDFP-13318及びSN-38の両方を定量し、群5からの5個のサンプルを用いてSN-38を定量し、群1からの5個のサンプルを用いて検量線の作成とサンプルの調製を行った。

[0101] HPLC/FLD及びLC-MS/MS生物分析法を用いて、腫瘍サンプル中のDFP-13318とSN-38を定量した。生物分析法の手順は、以下のとおりである。

[0102] (1) 約200mgブランク（又は、サンプル）をチューブに量りとり、これに、0.8mLの酢酸バッファ（10mM, pH5）を1:4の比で加え、超音波破碎にかける。

[0103] (2) サンプルを1.1mLのプラスチックチューブに移す。

[0104] (3) 各チューブを攪拌し、十分にサンプルを混合し、約10分間振盪し、1109×g、10分間、4℃で遠心分離に掛ける。

[0105] (4) 280 μ Lの上清を別の1.1mLのチューブに移し、窒素ガスを吹き付けて40℃で上清を乾燥する。

[0106] (5) チューブ内の残渣を、10mM酢酸バッファ(pH5)を用いて再構成し、約1分間攪拌する。

[0107] (6) サンプル溶液20 μ LをHPLCに注入する。

[0108] HPLC条件は、以下のとおりである。

[0109] 装置Agilent 1200HPLCシステム

分析カラム: Agilent ZORBAX C18カラム (5 μ m, 3.0mm×50mmカラム)

カラム温度: 室温

分析時間：2.0分

移動相A:20mM酢酸アンモニウム(pH5.0)、B:アセトニトリル

注入量10 μ L

保持時間：SN-38:0.46分、内部標準0.49分

グラジエントプログラム：時間0分～2.00分：A50%及びB50%、流速0.600mL/分、時間2.00分以降：A50%及びB50%、流速0.600mL/分

自動サンプラー温度：5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C

Massスペクトロメーターの条件は以下のとおりである。

[0110] 装置：Applied Biosystems/AB Sciex API 4000 triple quadrupole mass spectrometer、Analyst 1.5.2 software

ソース：ESI

イオン化モード：positive

モニターモード：MRM

キャピラリー：5500V

ガス温度：500 $^{\circ}$ C

ピーク積算：ピーク面積

DFP-13318の検量線は、0.0100～1.00 mg/mLの範囲であり、線形回帰係数は、0.9957 (HPLC/FLD)であった。検量標準の各精度は、91.0%～108%の範囲であった。また、SN-38の検量線は、2.00～1,000 ng/mL の範囲であり、線形回帰係数は0.9961であった。検量標準の各精度は、89.8%～107%の範囲であった。許容されたバッチでは、検量標準の少なくとも75%の精度が、許容規準(公称値の85%～115%に入る、ただし、公称値の80%～120%に入るべきであるLL0Qを除く)を満たした。試験した腫瘍サンプル中の検量標準及び検量線パラメーターの濃度を計算した。

[0111] サンプルの各精度は、DFP-13318の場合94.0%～111%の範囲であり、SN-38の場合98.5%～112%であり、それらのすべてが、許容規準(全サンプルの精度67%以上が、公称値の80%～120%に入り、各濃度レベル(低、中、高)のサンプルの50%以上が公称値の80%～120%に入る)を満たした。結果を表16に

まとめて示した。

- [0112] 低、中及び高のサンプルのばらつき度は、DFP-13318の場合1.52%～3.86%の範囲であり、SN-38の場合1.42%～6.00%の範囲であった。
- [0113] 各腫瘍組織内のDFP-13318及びその代謝物SN-38の含有量をそれぞれ、表17及び表18にまとめた。図4及び図5は、腫瘍組織内のDFP-13318含有量及びSN-38含有量の用量依存性を示す。
- [0114] DFP-13318を50 mg/kg、100 mg/kg及び200 mg/kgの用量で静脈内に投与したとき、HT-29腫瘍組織内のDFP-13318及びその代謝物SN-38の含有量は、用量依存的に増加した。イリノテカン（SN-38のプロドラッグ）を投与したとき、群5では、SN-38は、全く検出されなかった。表19に示すように、HT-29腫瘍内のSN-38含有量は、DFP-13318の含有量のほぼ1%で一定しており、親化合物（4分子のSN-38をもつ4アームPEG）は、該化合物を50、100及び200 mg/kgの用量で静脈内に投与したのち、腫瘍組織内に蓄積した（それぞれ、表17及び図4）。該親化合物からの変換によって長期間持続的にSN-38レベルが維持されることが示唆される。

[表16]

サンプルの結果

バッチ ID	DFP-13318 濃度 (mg/mL)					
	LQC		MQC		HQC	
	0.0300	精度 (%)	0.0800	精度 (%)	0.800	精度 (%)
DFP-13318 _100813	0.0282	94.0	0.0817	102	0.827	103
	0.0306	102	0.0797	100	0.813	102
	0.0301	100	0.0795	99.4	0.858	107
	0.0300	100	<u>0.0620</u>	<u>77.5</u>	0.886	111
	N	4	NA	3	NA	4
平均 (mg/mL)	0.0297	0.0803		0.846		
SD	0.00105	0.00122		0.0326		
ばらつき度 (%CV)	3.53	1.52		3.86		
精度 (%)	99.1	100		106		
バッチ ID	SN-38 濃度 (ng/mL)					
	LQC		MQC		HQC	
	6.00	精度 (%)	80.0	精度 (%)	800	精度 (%)
SN-38_ラット組織 _09292013	5.96	99.3	81.6	102	898	112
	6.73	112	78.8	98.5	843	105
	6.06	101	80.3	100	806	101
	5.96	99.3	80.3	100	840	105
N	4	NA	4	NA	4	NA
平均	6.18		80.3		847	
精度 (%)	103		100		106	
CV (%)	6.00		1.42		4.50	

下線: 値の精度の偏差は、HPLC-FLD 法の公称値の 20%以上であった。

NA: 適用せず。

[表17]

DFP-13318 の静脈内投与後の HT-29 腫瘍内の DFP-13318 の濃度 (mg/mL)

群 No.	動物 No.	濃度 (mg/mL)	サンプル重量 (g)	サンプル容量 (μL)	サンプル容量 (mL)	含有量 ¹ (mg/g)	含有量 ² (nmol/g)
2	2	0.0280	0.1114	446	0.446	0.140	3.06
	16	0.0107	0.1117	447	0.447	0.0535	1.17
	18	0.0156	0.1142	457	0.457	0.0780	1.71
	20	0.0193	0.1244	498	0.498	0.0966	2.11
	23	0.0146	0.0952	381	0.381	0.0730	1.60
	N	5	5	5	5	5	5
	平均	0.0176	0.111	446	0.446	0.0882	1.93
	SD	0.00655	0.0105	42.0	0.0420	0.0328	0.715
3	11	0.0571	0.1146	458	0.458	0.285	6.24
	15	0.0751	0.1307	523	0.523	0.376	8.23
	27	0.0450	0.1244	498	0.498	0.225	4.92
	28	0.0271	0.1089	436	0.436	0.136	2.98
	31	0.0250	0.1397	559	0.559	0.125	2.74
	N	5	5	5	5	5	5
	平均	0.0459	0.124	495	0.495	0.229	5.02
	SD	0.0210	0.0123	49.3	0.0493	0.105	2.30
4	1	0.0783	0.1308	523	0.523	0.391	8.56
	6	0.0507	0.0998	399	0.399	0.253	5.54
	8	0.0629	0.0909	364	0.364	0.315	6.89
	17	0.0801	0.1036	414	0.414	0.400	8.75
	19	0.0813	0.1163	465	0.465	0.406	8.88
	N	5	5	5	5	5	5
	平均	0.0707	0.108	433	0.433	0.353	7.72
	SD	0.0134	0.0156	62.1	0.0621	0.0669	1.46

DFP-13318 の(MW): 45,700 ダルトン;

含有量²= 含有量¹× 1,000,000/DFP-13318 MW

[表18]

DFP-13318 の静脈内投与後の HT-29 内の SN-38 の濃度(ng/mL)

群 No.	動物 No.	濃度 (ng/mL)	サンプル重量 (g)	サンプル容量 (μ L)	サンプル容量 (mL)	含有量 ¹ (ng/g)	含有量 ² (nmol/g)
2	2	2.27	0.1111	444	0.444	11.3	0.0288
	16	2.03	0.1251	500	0.500	10.1	0.0258
	18	2.17	0.1088	435	0.435	10.8	0.0276
	20	2.14	0.1296	518	0.518	10.7	0.0273
	23	BLLOQ	0.1170	468	0.468	NA	NA
	N	4	5	5	5	4	4
	平均	2.15	0.118	473	0.473	10.7	0.0274
	SD	0.0988	0.00891	35.6	0.0356	0.492	0.00123
3	11	BLLOQ	0.1267	507	0.507	NA	NA
	15	4.21	0.1334	534	0.534	21.1	0.0538
	27	2.15	0.1169	468	0.468	10.8	0.0276
	28	2.75	0.1200	480	0.480	13.8	0.0352
	31	3.05	0.1350	540	0.540	15.3	0.0390
	N	4	5	5	5	4	4
	平均	3.04	0.126	506	0.506	15.3	0.0389
	SD	0.865	0.00797	31.9	0.0319	4.33	0.0110
4	1	4.35	0.1274	510	0.510	21.8	0.0556
	6	9.90	0.1372	549	0.549	49.5	0.1263
	8	5.33	0.1110	444	0.444	26.7	0.0681
	17	3.56	0.1123	449	0.449	17.8	0.0454
	19	4.21	0.0984	394	0.394	21.1	0.0538
	N	5	5	5	5	5	5
	平均	5.47	0.117	469	0.469	27.4	0.0698
	SD	2.56	0.0152	60.7	0.0607	12.8	0.0326
5	5	BLLOQ	0.1003	401	0.401	NA	NA
	12	BLLOQ	0.1133	453	0.453	NA	NA
	22	BLLOQ	0.1059	434	0.434	NA	NA
	24	BLLOQ	0.0994	398	0.398	NA	NA
	29	BLLOQ	0.1061	424	0.424	NA	NA

SN-38 の MW: 392 ダルトン; 含有量² = 含有量¹/SN-38 MW

NA: 適用せず

BLLOQ: 最低定量限界未満

[表19]

DFP-13318 及び SN-38 の腫瘍取込みのまとめ

群 No.	群	用量 (mg/kg)	DFP-13318 含有量 (nmole/g 腫瘍)	SN-38 含有量 (pmole/g 腫瘍)	比率 (SN-38/DFP-13318)
2	DFP-13318	50	1.93	27.4	1.42%
3	DFP-13318	100	5.02	38.9	0.78%
4	DFP-13318	200	7.72	69.8	0.90%
5	CPT-11	70	NA	BLLOQ	NA

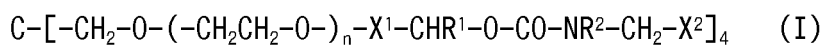
NA: 適用せず; BLLOQ: 最低定量限界未満; DFP-13318 の MW: 45,700 ダルトン; SN-38 の MW: 392 ダルトン

産業上の利用可能性

- [0115] 本発明により、イリノテカンやSN-38の誘導体に関連した医薬において、低い用量で1週間に1回の頻度で静脈内投与を繰り返すことにより、重篤な下痢などの副作用を伴わないで、優れた薬効を提供する、副作用のない癌治療を可能にするため、医薬産業上有益性が極めて高い。
- [0116] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

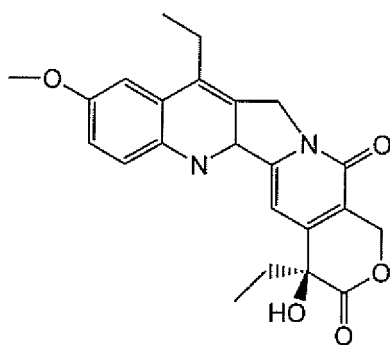
請求の範囲

[請求項1] 下記の式I：



(式中、 $X^1-CHR^1-O-CO-NR^2$ はリンカーであり、 X^1 は、スペーサーであり、 R^1 は、置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルであり、 R^2 は、フェニル基若しくは置換フェニル基であり、 X^2 は、下記の式II：

[化1]



(II)

によって表される基であり、並びに、 n は、200～1,000の整数である。
。)

によって表される化合物を有効成分として含む癌治療用医薬組成物であって、癌をもつ被験体に対し、約0.01 $\mu\text{mol/kg}$ 体重～約11 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに少なくとも2週にわたり非経口投与する用法及び用量で 사용할ことが可能であること、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の用量でイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することを特徴とする前記組成物。

[請求項2] 前記式Iの化合物において、 R^1 、 R^2 、 X^2 及び n は、前記定義のとおりであり、並びに、 X^1 が、 $(CH_2)_{1-5}-CONH-(CH_2)_{1-20}$ 又は $(CH_2)_{1-5}-NHC(=O)-(CH_2)_{1-20}$ である、請求項1に記載の組成物。

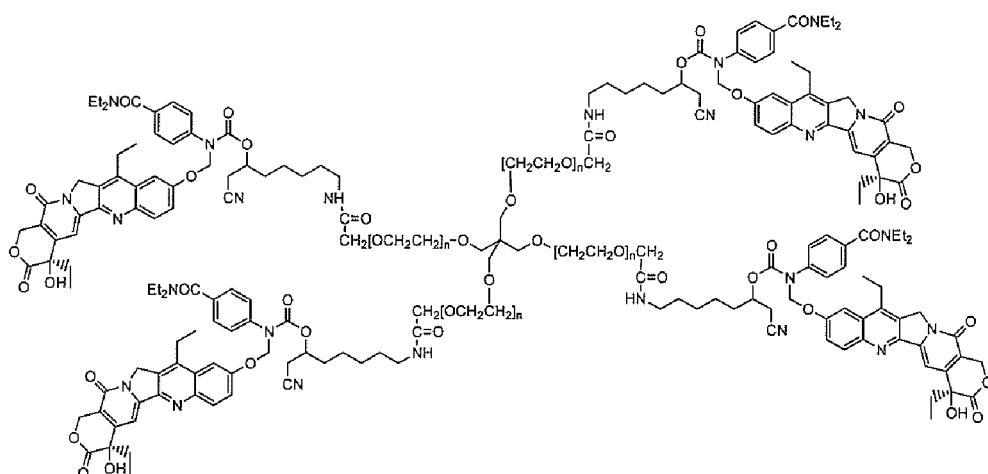
[請求項3] 前記式Iの化合物において、 X^1 、 X^2 及び n は前記定義のとおりであり、 R^1 は、メチル、エチル、置換メチル又は置換エチルであり、並びに

、 R^2 は、置換フェニルである、請求項1又は2に記載の組成物。

[請求項4] 前記式Iの化合物において、 X^1 及び X^2 は前記定義のとおりであり、 R^1 は、置換メチルであり、 R^2 は、4-置換フェニルであり、並びに、 n は、200～800の整数である、請求項2又は3に記載の組成物。

[請求項5] 前記式Iの化合物が、式III

[化2]



(III)

により示される化合物 (n は上記定義のとおりである。)である、請求項4に記載の組成物。

[請求項6] 癌が、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項7] 請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物を、癌をもつ被験体に対し、約 $0.01 \mu\text{mol/kg}$ 体重～約 $11 \mu\text{mol/kg}$ 体重の化合物の単回用量で1週間に1回の頻度で、1週おきに少なくとも2週にわたり非経口投与することを含み、並びに、イリノテカンの1/10（モル比）以下の用量で重篤な下痢、白血球減少及び/又は好中球減少を含むイリノテカン様の副作用がなく、かつ、イリノテカンと同程度又はそれ以上の癌増殖抑制活性を付与することを特徴とする、癌の治療方法。

- [請求項8] 癌が、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、肝細胞癌、胆嚢癌、胆道癌、肉腫及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項7に記載の方法。
- [請求項9] 非経口投与が、静脈内投与である、請求項7又は8に記載の方法。
- [請求項10] 静脈内投与が、注入投与又はボラス投与である、請求項9に記載の方法。