

明 細 書

発明の名称：

高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分として(2S)-2-[(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイルアミノ]-4-メチルペンタン酸又はその薬理学的に許容される塩を含有する、高齢の癌患者や末期の癌患者を治療又は寛解するための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、癌の増悪と炎症細胞、免疫細胞との関連が明らかにされている。

[0003] 血液中を流れる癌細胞(Circulating Tumor Cell : CTC)の転移について、その機構の一部が報告されている(非特許文献1)。それによれば、CTCは本来、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)の攻撃を受け易いものであるが、数多くの血小板が付着することによってNK細胞の攻撃を回避できること、またそのような状態にあるCTCは血管内皮に接着し易く、接着したCTCの近傍に好中球が動員されると血管内皮が活性化され、それによってCTCは血管外に遊出・増殖し、最終的に癌の転移に至る。

[0004] また、癌患者の末梢血中の好中球数(N)とリンパ球数(L)の比(NLR)と、癌患者の予後との間には有為な相関があり、NLRが高い場合には予後が悪いことが報告されている(非特許文献2)。

[0005] ベスタチン(登録商標)は、(2S)-2-[(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイルアミノ]-4-メチルペンタン酸(一般名：ウベニメクス)を有効成分とし、免疫担当細胞表面に存在するアミノペプチダーゼに結合し、癌患者に対する免疫増強作用を示すことが知られており、成人急性非リンパ性白血病の寛解導入後の維持強化療法剤との併用による生存期間の延長の適応で日本の当局に認可され、臨床応用され

ている（非特許文献3）。また、適用外使用ではあるが、膀胱癌患者の手術後に、許認可範囲の用法用量ではあるが、高用量（30mg/day）のベスタチンの連日投与と高用量（400mg/day（1日2回分散投与））のUFTの連日投与の併用療法が試みられており、UFT単独投与群と較べて有用であったとの報告がある（非特許文献4）。さらに、ベスタチンが結合するアミノペプチダーゼNが、癌幹細胞の増殖に係る受容体（CD13）と同じであること、また、極めて高用量（20mg/kg）のベスタチンと高用量（30mg/kg）の5-FUを癌幹細胞を移植したマウスへ複数回投与することにより抗腫瘍効果が認められたことから、癌幹細胞が関与する癌の治療剤としてベスタチンが有用である点が示唆されている（特許文献1及び非特許文献5）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：WO2011/105551

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Cancer Discovery 19巻、1091-1099頁、2012年

非特許文献2：Journal of the National Cancer Institute Review 106巻6号、124-135頁、2014年

非特許文献3：医薬品インタビューフォーム「処方せん医薬品 抗悪性腫瘍剤 ベスタチンカプセル10mg ベスタチンカプセル30mg」（日本化薬株式会社、2012年6月（改訂第5版））

非特許文献4：International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 465-468頁、1995年 Aug; 33(8)

非特許文献5：The Journal of Clinical Investigation 120巻9号、3326-3339頁、2010年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 今日、様々な抗癌剤が開発され臨床応用されているものの、その中には重篤な副作用等を伴うものが多く、このような治療手段は高齢の癌患者や末期の癌患者に耐え難い重篤な副作用をもたらす場合が殆どであり、高齢の癌患者や末期の癌患者に対しては、重篤な副作用を伴う抗癌剤は最早有用でなく、QOL (Quality of Life) の向上・維持と延命を目的とする、副作用の少ない治療手段が求められている。

[0009] そこで本発明は、高齢の癌患者や末期の癌患者に相応しい新たな治療手段を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、従来、成人急性非リンパ性白血病の寛解導入後の維持強化療法剤との併用による生存期間の延長の適応で臨床応用されているのみであったベスタチンを、高齢の癌患者や末期癌の癌患者に常量 (30~60mg/body/day) より遥かに低い用量で、単独投与することによって、これら癌患者の治療・寛解に有用であることを見出した。また、常識的には効果が全く期待できないと考えられている常量 (30~60mg/body/day) より遥かに低い用量のベスタチンと共に常量より遥かに低い用量の抗癌剤や分子標的薬を投与することによって、当該癌患者の治療・寛解に効果的であることを見出した。本発明はこれらの知見に基づく。

[0011] 本発明は、以下のとおりである。

[1] 有効成分として (2S)-2-[(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイルアミノ]-4-メチルペンタン酸又はその薬理学的に許容される塩を含有する、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するための医薬組成物。

[2] 前記癌患者が末梢血中の好中球数とリンパ球数の比が高いことを特徴とする、[1]の医薬組成物。

〔３〕 前記癌患者が末梢血中の血小板数とリンパ球数の比が高いことを特徴とする、〔１〕又は〔２〕の医薬組成物。

〔４〕 前記癌患者が末梢血中の好中球数が正常値の範囲にあることを特徴とする、〔１〕～〔３〕のいずれかの医薬組成物。

〔５〕 前記癌患者が末梢血中の血小板数が正常値の範囲にあることを特徴とする、〔１〕～〔４〕のいずれかの医薬組成物。

〔６〕 〔１〕～〔５〕のいずれかの医薬組成物と、抗癌剤及び／又は分子標的薬とを含む、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するための配合剤。

〔７〕 〔１〕～〔５〕のいずれかの医薬組成物と、抗癌剤及び／又は分子標的薬とを含む、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するためのキット製剤。

〔００１２〕 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号２０１４－２５５４０３号の開示内容を包含する。

発明の効果

〔００１３〕 本発明によれば、高齢の癌患者や末期の癌患者に対する、副作用の少ない新たな治療手段を提供することができる。

図面の簡単な説明

〔００１４〕 〔図１〕図１は、６１歳の大腸癌術後の肝転移症例に対する、ベスタチン単独投与の有無による、末梢血中のＣＥＡレベル、血小板数、及びＣＡ１９－９レベルの変化を示すグラフ図である。

〔図２〕図２は、６１歳の非小細胞肺癌術後の再発例に対する、ベスタチン単独投与による、末梢血中のＣＥＡレベルの変化を示すグラフ図である。

〔図３〕図３は、８２歳の非小細胞肺癌症例に対するベスタチンと抗がん剤（ＵＦＴ）との併用投与による、末梢血中のＮＬＲの変化を示すグラフ図である。

〔図４〕図４は、７７歳の腎臓肉腫症例に対するベスタチンと分子標的薬（インライタ）との併用投与による、末梢血中の血小板数とリンパ球数との比（ＰＬＲ）の変化を示すグラフ図である。

[図5]図5は、57歳の非小細胞肺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与による、末梢血中のNLR及びCRPの変化を示すグラフ図である。

[図6]図6は、57歳の非小細胞肺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（PET診断像）である。

[図7]図7は、49歳の肺腺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与による、末梢血中のCEAの変化を示すグラフ図である。

[図8]図8は、49歳の肺腺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（PET診断像）である。

[図9]図9は、71歳の十二指腸乳頭癌の多発肝転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与による、末梢血中のCA19-9とCRPの変化を示すグラフ図である。

[図10]図10は、71歳の十二指腸乳頭癌の多発肝転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（CT診断像）である。四角は治療効果が顕著に認められた部位を示す。

[図11]図11は、30歳の肺癌の癌性胸膜炎及び癌性心外膜炎症例に対するベスタチンと分子標的薬（ザーコリ）との併用投与による、末梢血中のCEAの変化を示すグラフ図である。

[図12]図12は、30歳の肺癌の癌性胸膜炎及び癌性心外膜炎症例に対するベスタチンと分子標的薬（ザーコリ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（胸部X線撮影像）である。

[図13]図13は、73歳の肺腺癌症例に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与による、末梢血中の白血球、好中球、リンパ球、及びNLRの変化を示すグラフ図である。

[図14]図14は、73歳の肺腺癌症例に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（胸部X線撮影像）である。四角は治療効果が顕著に認められた部位を示す。

[図15]図15は、71歳の肺腺癌術後の再発例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与による、末梢血中のCEA及びSLX、ならび尿pHの変化を示すグラフ図である。

[図16]図16は、66歳の肺腺癌の多発脳転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与による、末梢血中のCA19-9とCEAの変化を示すグラフ図である。

[図17]図17は、66歳の肺腺癌の多発脳転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（頭部MRI診断像）である。四角は治療効果が顕著に認められた部位を示す。

[図18]図18は、66歳の肺腺癌術後の再発、多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（ジオトリフ）との併用投与による、尿pHの変化を示すグラフ図である。

[図19]図19は、66歳の肺腺癌術後の再発、多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（ジオトリフ）との併用投与前（A）及び併用投与後（B）における病巣を示す写真図（PET診断像）である。

[図20]図20はゲフィチニブ及び／又はベスタチンを用いた各処置グループのマウスにおける腫瘍体積（mm³）の変化を示すグラフ図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明は、高齢の癌患者や末期の癌患者を治療又は寛解するための、有効成分として（2S）-2-[(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイルアミノ]-4-メチルペンタン酸又はその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

[0016] （2S）-2-[(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フ

エニルブタノイルアミノ] - 4 - メチルペンタン酸は、一般名をウベニメクスとし、抗悪性腫瘍剤の有効成分として利用できることが知られている。以下、本明細書においては、(2S) - 2 - [(2S, 3R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノイルアミノ] - 4 - メチルペンタン酸を「ウベニメクス」と記載する。

[0017] 本発明において、ウベニメクスは従来公知の一般的な手法に基づいて製造されたものであってよく、例えば化学的に合成されたものだけでなく、微生物の培養発酵産物として産生されたものを利用することができる。あるいは「ベスタチン（登録商標）」等の市販品を利用することができる。

[0018] ウベニメクスは塩フリーであるが、薬理学的に許容されるものとして、例えば塩酸、硫酸、リン酸等との塩であってもよい。

[0019] 本発明において「高齢の癌患者」とは、70歳以上、75歳以上、80歳以上、又はそれ以上の年齢の癌患者を意味する。

[0020] また、本発明において「末期の癌患者」とは、医師より手術が不可能、及び／又は他に有効な標準的な癌化学療法がもはや可能でないと判断された癌患者を意味する。

[0021] さらに、前記高齢の又は末期の癌患者は、以下の(i) ~ (iv)の一又は複数に該当する癌患者を挙げることができる。

(i) 末梢血中の好中球数(N)とリンパ球数(L)の比(NLR)が高いこと。ここで「NLRが高い」とは、当該比が4以上、4を超える、5以上、5を超える、6以上、6を超える、又はそれ以上であることを意味する。

(ii) 末梢血中の血小板数(P)とリンパ球数(L)の比(PLR)が高いこと。ここで「PLRが高い」とは、当該比が1を超える、1.5以上、1.5を超える、2以上、2を超える、又はそれ以上であることを意味する。

(iii) 末梢血中の血小板数が一般的な正常値の範囲又は基準値の範囲であること。ここで当該範囲としては、およそ13万/ μ L ~ 35万/ μ Lとすることができる。より好ましくは、直近の数か月間（例えば、0.5 ~ 3

か月間、好ましくは1～2か月間）の末梢血中の血小板数が前記範囲内であって、かつプラトー又は減少していること。ここで「プラトー」とは、末梢血中の血小板数の増減が0～10%の範囲内にあることを意味する。また、「減少している」とは、末梢血中の血小板数の減少が、およそ10%～30%となる緩やかな減少を意味する。

（i v）末梢血中の好中球数が一般的な正常値の範囲又は基準値の範囲であること。ここで当該範囲としては、およそ2000～6800/mm³とすることができる。より好ましくは、直近の数か月間（例えば、0.5～3か月間、好ましくは1～2か月間）の末梢血中の好中球数が前記範囲内であって、かつプラトー又は減少していること。ここで「プラトー」とは、末梢血中の好中球数の増減が0～10%の範囲内にあることを意味する。また、「減少している」とは、末梢血中の好中球数の減少が、10%～30%となる緩やかな減少を意味する。

[0022] 本発明において「癌」とは、固形癌を意味する。固形癌には白血病のような血液の癌を除く全ての癌が含まれ特に限定はされないが、好ましくは、肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌、肝細胞癌、膵臓癌、胆嚢胆管癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、甲状腺癌、十二指腸癌及びこれらの転移癌より選択される一又は複数の癌である。

[0023] 本発明の医薬組成物は、有効成分であるウベニメクス又はその薬理学的に許容される塩と共に、医薬の製造において通常用いられている、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、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、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を含んでも良く、経口投与又は非経口投与（例えば、静脈内投与、動脈内投与、注射による局所投与、腹腔または胸腔内投与、経肺投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与、経皮吸収または直腸内投与等）に適した剤型とすることができる。例えば、本発明の医薬組成物は、溶液剤、乳剤、リポソーム製剤、注射剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、粉末剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤等とすることができる（これ

らに限定されない)。これらはそれぞれ当該分野において慣用される方法に従い、調合、成形ないし調製することができる。また、本発明の医薬組成物は、凍結乾燥化し保存し得る状態にした後、用時、水や生理的食塩水等を含む緩衝液等で溶解して適当な濃度に調製した後に使用することもできる。

[0024] 本発明の医薬組成物の効果は、当該医薬組成物を投与していない又は投与前の患者と比べて当該医薬組成物を投与した患者において、以下の(i)～(v i i)の一又は複数を指標にして評価することができる。

(i) 腫瘍が縮小又は消滅している、あるいは増大しないこと。

(i i) 生存期間の延長(延命効果)が認められること。

(i i i) 癌に伴う症候(例えば、浮腫等)の改善が認められること。

(i v) 末梢血中の腫瘍マーカーのレベルが低下していること。

(v) 末梢血中のN L Rが低下していること。

(v i) 末梢血中のP L Rが低下していること。

(v i i) 尿のp Hが酸性側からアルカリ性側に変動していること。

[0025] 本発明の医薬組成物はまた、既存の抗癌剤や分子標的薬と共に重篤な副作用を発現し難い低用量で 사용할 ことができる。抗癌剤としては、殺細胞性の抗癌剤が挙げられ、例えば代謝拮抗薬(テガフル、テガフル・ウラシル(商品名: U F T)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、フルオロウラシル、ゲムシタビン、エノシタビン、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、メルカプトプリン、フルダラビン、カペシタビン、メトトレキサート、クラドリビン、ペメトレキセド、ヒドロキシカルバミド等)、アルキル化薬(シクロホスファミド、チオテパ、イホスファミド、ブスルファン、ダカルバジン、メルファラン、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド等)、白金化合物(カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン等)、抗癌抗生物質(ドキソルビシン、アクリルビシン、イダルビシン、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ジノスタチンスチマラマー、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ピラルビシン、エピルビシン、ペプロマイシン、アムルビシン等

）、微小管作用抗癌剤（ビンカルカロイド、タキサン等）、トポイソメラーゼ阻害薬、が挙げられるが、これらに限定はされない。また、分子標的薬としては、ソラフェニブ、エルロチニブ（商品名：タルセバ）、アキシチニブ（商品名：インライタ）、エベロリムス、スニチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、リツキシマブ、ダサチニブ、ボルテゾミブ、タミバロテン、ゲフィチニブ（商品名：イレッサ）、イブリツモマブ、ニロチニブ、テムシロリムス、トラスツズマブ、パニツムマブ、トレチノイン、ゲムツズマブオゾガマイシン、クリゾチニブ（商品名：ザーコリ）、アフアチニブ（商品名：ジオトリフ）等が挙げられるが、これらに限定はされない。既存の抗癌剤や分子標的薬としては、これらから選択される一または複数のものを用いることができる。

[0026] 本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬とは併用投与するための、組み合わせ物として提供することができる。

[0027] 「組み合わせ物」は、本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬とを有効成分として含む配合剤であっても良いし、あるいは、本発明の抗腫瘍剤と上記既存の癌化学療法剤を併用投与に適した単一のパッケージ（キット製剤）として製造・包装・流通されるものでもあっても良い。組み合わせ物には、本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬とを一定の割合、例えば本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬とを重量比にして1：0.01～100、例えばおよそ1：0.1～10、好ましくはおよそ1：0.3～3（本発明の医薬組成物：上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬）の割合で含めることができる。

[0028] 「併用投与」には、本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬とを同時に投与する場合だけではなく、本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬を、各有効成分が同時に作用し得る範囲において間隔をあけて投与する場合も含まれる。本発明の医薬組成物と、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬の投与経路及び投与手段は同一で

あってもよいし、異なってもよい。

[0029] 本発明の医薬組成物の投与量および投与回数は、患者の年齢、体重、疾患の重篤度などの要因によって変化し得るが、有効成分であるウベニメクス又はその薬理学的に許容される塩の量にして、 $1\mu\text{g}\sim 100\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ の範囲から適宜選択される量、好ましくは $1\sim 20\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ 、より好ましくは $1\sim 10\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ から適宜選択される量を、1日に1～3回、毎日または1～21日毎に投与することができる。

[0030] 上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬の投与量は、有効成分の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度などの要因によって変化し得るが、 $0.0001\text{mg}\sim 1000\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ の範囲から適宜選択される量を、1日に1～3回、毎日または1～14日毎に投与することができる。例えば、既存の抗癌剤がテガフル・ウラシル（商品名：UFT）である場合、 $50\sim 200\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ 、好ましくは $70\sim 150\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ から適宜選択される量を、1日に1回、毎日投与することができる。また、例えば、既存の分子標的薬がエルロチニブ（商品名：タルセバ）である場合、 $10\sim 100\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ 、好ましくは $20\sim 60\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ から適宜選択される量を、1日に1回、毎日投与することができる。また、例えば、既存の分子標的薬がアキシチニブ（商品名：インライタ）である場合、 $0.1\sim 5\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ 、好ましくは $0.5\sim 3\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ から適宜選択される量を、1日に1回、毎日投与することができる。上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬はそれを単独で用いる場合と比べて、低用量かつ頻回投与することができる。これによって、上記既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬の投与により引き起こされ得る副作用（例えば、骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、劇症肝炎、脱水症状、腸炎、間質性肺炎、口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失など、これらに限定されな

い)の発症を抑制または遅延することができる。

[0031] 本発明はさらに、上記本発明の医薬組成物を用いた高齢の癌患者や末期の癌患者を治療又は寛解する方法に関する。当該方法により治療又は寛解し得る癌患者としては、上に定義したような高齢の癌患者や末期の癌患者が含まれる。また、当該方法において上記本発明の医薬組成物ならびに既存の抗癌剤及び／又は分子標的薬の用法および用量は上記したとおりである。

実施例

[0032] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

実施例 1 : 61 歳の大腸癌術後の肝転移症例に対するベスタチン単独投与

61 歳の末期の大腸癌患者において、術後の肝転移が認められた。そのため、高用量の 5-FU 系経口抗がん剤のゼローダと EGFR 抗体のベクテビックスを併用投与していたが、腫瘍マーカーである CEA のレベルは低下することなく、上昇し続けていた。

[0033] そこで、2014 年 3 月 (Mar-14) より、ベスタチン (10mg/日) の連日単独投与を開始した。

[0034] その結果、血小板数が低下し始め、ベスタチンの単独投与開始から 2 ヶ月後の 2014 年 5 月 (May-14) になると、腫瘍マーカーである CEA と CA19-9 のレベルが共に低下しはじめ、治療効果・患者の状態の改善効果が認められた。

[0035] しかしながら、当該患者の経済的な理由で 2014 年 7 月 (Jul-14) にベスタチンの投与を止めたところ、再び血小板数及び CEA レベルにおいて速やかな上昇が認められ、それに伴い患者の状態が再度悪化し始めた。

[0036] 当該患者における、末梢血中の CEA レベル、血小板数、及び CA19-9 レベルの測定値を図 1 に示す。

実施例 2 : 78 歳の甲状腺癌術後の多発肺転移症例に対するベスタチン単独投与

78 歳の甲状腺癌患者において多発肺転移が認められ、末梢血中の血小板

数及び好中球数が共に増加した。2013年12月（Dec-13）には、末梢血中の好中球数とリンパ球数の比（NLR）は5を上回り、予後の不良が認められた。

[0037] そこで、2014年3月（Mar-14）より、ベスタチン（10mg／日）の連日単独投与を開始した。

[0038] その結果、末梢血中の血小板数及び好中球数の低下、ならびにNLRの値の低下・改善が認められた。

[0039] 当該患者における、ベスタチン単独投与前後の、末梢血中の白血球数、好中球数、リンパ球数及びNLRの測定値を下記表1に示す。

[0040] [表1]

	2014/1/10 (投与前)	2014/7/15 (投与後)
白血球	9500	4900
好中球	83%	55%
リンパ球	8%	22%
NLR	10.0	2.5

[0041] 実施例3：61歳の非小細胞肺癌術後の再発例に対するベスタチン単独投与
61歳の非小細胞肺癌患者は右上葉切除後、免疫療法を受けていたが、右頸部リンパ節腫張が認められた（2012年9月（Sep-12））。その後、末梢血中のCEAレベルの上昇が認められた。

[0042] そこで、2014年1月（Jan-14）より、ベスタチン（10mg／日）の連日単独投与を開始した。

[0043] その結果、末梢血中のCEAレベルの低下が認められた。

[0044] 当該患者における、末梢血中のCEAレベルの測定値を図2に示す。

実施例4：82歳の非小細胞肺癌症例に対するベスタチンと抗がん剤（UFT）との併用投与

82歳の非小細胞肺癌患者（十二指腸癌を5年前に完治）に対し、ベスタチン（10mg／日）及びUFT（100mg／日）を1日1回、2か月間にわたって連日投与した。ここで用いられるUFTの用量は、通常用いられ

る量のおよそ3～6分の1量となる極低用量である。

[0045] その結果、投与開始からN L Rの値の低下・改善が認められ（およそ5から2まで低下）、当該患者の予後の改善が見通せるに至った。

[0046] 当該患者における、N L Rの測定値を図3に示す。

実施例5：71歳の十二指腸乳頭癌の多発肝転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与

肝転移が認められた71歳の十二指腸乳頭癌患者に対し、ベスタチン（20mg／日）及びタルセバ（25mg／日）を1日1回、1か月間にわたって連日投与した。ここで用いられるタルセバの用量は、通常用いられる量のおよそ6分の1量となる極低用量である。

[0047] その結果、投与開始から末梢血中の腫瘍マーカーについて、CEAは不変であったが、CA72-4及びNCC-ST-439の低下が認められ、治療効果・当該患者の状態の改善効果が認められた。

[0048] 当該患者における、ベスタチンとタルセバの併用投与前後の、末梢血中のCEA、CA72-4及びNCC-ST-439のレベルの測定値を下記表2に示す。

[0049] [表2]

	2014/6/19 (投与前)	2014/9/25 (投与後)
CEA	14.0	13.9
CA72-4	33.3	20.8
NCC-ST-439	89.0	64.0

[0050] さらに、当該患者における、ベスタチンとタルセバの併用投与前後の、末梢血中のCA19-9とCRPの測定値を図9に示す。投与開始後、腫瘍マーカーであるCA19-9とCRPの値が共に低下が認められた。さらに、肝臓における転移癌の大きさ及び数に減少が認められ（図10）、治療効果・患者の状態の改善効果が認められた。

実施例6：77歳の腎臓肉腫症例に対するベスタチンと分子標的薬（インラ

イタ)との併用投与

77歳の腎臓肉腫患者に対し、ベスタチン(10mg/日)及びインライタ(2mg/日)を1日1回、連日投与を開始した(2014年7月25日)。ここで用いられるインライタの用量は、通常用いられる量のおよそ5分の1量となる極低用量である。その後(2014年8月18日)、口内炎が認められたため、インライタの用量を1mg/日に、ベスタチンの用量を20mg/日に変更した。

[0051] その結果、投与開始から血小板数とリンパ球数との比(PLR)の値の低下・改善が認められ(およそ2から1まで低下)、当該患者の予後の改善が認められた。また、両下肢の浮腫がひき始め(2014年8月23日)、終には消失した。

[0052] 当該患者における、PLRの測定値を図4に示す。

実施例7: 50歳の非小細胞肺癌症例に対するベスタチンと分子標的薬(タルセバ)との併用投与

末期で難治性の50歳の非小細胞肺癌患者(上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)に変異を有する)に対し、ベスタチン(10mg/日)及びタルセバ(50mg/日)を1日1回、連日投与した。ここで用いられるタルセバの用量は、通常用いられる量のおよそ3分の1量となる極低用量である。

[0053] その結果、効果が得難い/期待できないとされるEGFRに変異を有する非小細胞肺癌患者において、腫瘍マーカー(CEA及びSLX)のレベルの劇的な低下が認められた。

[0054] 当該患者における、ベスタチンとタルセバの併用投与前後の、CEA及びSLXの測定値を下記表3に示す。

[0055] [表3]

	2014/4/10 (投与前)	2014/9/2 (投与後)
CEA	2252.2	43.3
SLX	5897.5	94.3

[0056] 実施例 8 : 57 歳の非小細胞肺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与

末期で難治性の 57 歳の非小細胞肺癌患者（EGFR に変異を有し、胸膜炎／胸水が認められ、背骨、骨盤等への転移が認められた）に対し、2013 年 10 月よりベスタチン（10 mg／日）及びイレッサ（250 mg／日）を 1 日 1 回、連日投与を開始した。

[0057] その結果、効果が得難い／期待できないとされる EGFR に変異を有する非小細胞肺癌患者において、NLR 及び炎症マーカーである C 反応性タンパク質量（CRP）の値の低下が認められた。

[0058] 当該患者における、NLR 及び CRP の測定値を図 5 に示す。

[0059] また、背骨、骨盤等を含む全ての転移癌の消失が認められた（図 6 : PET 診断像）。

実施例 9 : 49 歳の肺腺癌の多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与

末期の 49 歳の肺腺癌患者（EGFR に変異を有し、背骨、骨盤等への転移が認められた）はシスプラチン・ペメトレキセド療法を受け末梢血中の CEA レベルの低下が続いていたが、上昇が認められたため（2014 年 6 月 16 日）、ベスタチン（10 mg／日）及びタルセバ（50 mg／日）を 1 日 1 回、連日投与を開始した（2014 年 7 月 16 日）。

[0060] その結果、当該患者において、腫瘍マーカーである CEA のレベルが低下し、かつその後の上昇が認められなかった。また投与開始後から尿 pH 値の上昇が認められた。

[0061] 当該患者における、末梢血中の CEA の測定値を図 7 に示す。

[0062] また、背骨、骨盤等を含む全ての転移癌の消失が認められた（図 8 : PET 診断像）。

実施例 10 : 30 歳の肺癌の癌性胸膜炎及び癌性心外膜炎症例に対するベスタチンと分子標的薬（ザーコリ）との併用投与

末期で難治性の 30 歳の非小細胞肺癌患者（EGFR に変異を有し、癌性

胸膜炎及び癌性心外膜炎、ならびに頸部リンパ節・脾臓・肋骨への転移が認められた）に対し、ベスタチン（10mg／日）及びザーコリ（250mg／日）を1日1回、連日投与した。投与期間は2013年9月から2014年11月まで14ヶ月間とした。

[0063] その結果、投与開始から腫瘍マーカーであるCEAの値の低下が認められた。当該患者における、CEAの測定値を図11に示す。

[0064] さらに、投与開始から9か月後（2014年5月）には癌性胸膜炎及び癌性心外膜炎の病巣の消失・縮小が認められた（図12：胸部X線撮影像）。
実施例11：73歳の肺腺癌に対するベスタチンと分子標的薬（イレッサ）との併用投与

73歳の肺腺癌患者（EGFRに変異を有し、頸部リンパ節への転移が認められた）に対し、ベスタチン（10mg／日）を1日1回、連日投与、ならびにイレッサ（250mg／日）1週間につき4日投与した（2014年4月末より投与開始）。

[0065] その結果、NLRの値の低下・改善及びリンパ球数の増大・改善が認められた。当該患者における、白血球、好中球、リンパ球、及びNLRの測定値を図13に示す。また、肺病巣部の消失・縮小が認められた（図14：胸部X線撮影像）

実施例12：71歳の肺腺癌術後の再発例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与

71歳の肺腺癌患者（EGFRに変異を有し、2009年8月に左下葉切除及びリンパ郭清術を受け、術後抗癌剤を2か月間服用した。その後、2013年8月に再発し、2014年5月には胸水が認められた）に対し、2015年1月初旬よりベスタチン（10mg／日）及びタルセバ（50mg／日）を1日1回、連日投与した。

[0066] その結果、投与開始から腫瘍マーカーであるCEA及びSLXの値の低下が認められ、また尿pH値の上昇が認められた。

[0067] 当該患者における、末梢血中のCEA及びSLX、ならび尿pHの測定値

を図15に示す。なお、尿pHは、癌患者の病状が悪化している場合は、酸性側に偏っているが、癌患者の病状の回復と共に、中性～アルカリ性側に変動することが一般的に知られており、汎用されている腫瘍マーカーと同様に癌患者の病状を示すマーカーとして用いられる。

実施例13：66歳の肺腺癌の多発脳転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（タルセバ）との併用投与

末期の66歳の肺腺癌患者（脳、リンパ節、及び骨への転移が認められた）に対し、2014年12月に全脳放射線照射せず、3D放射線照射を行い、その後、ベスタチン（10mg/日）及びタルセバ（50mg/日）を1日1回、連日投与した（2015年1月投与開始）。

[0068] その結果、当該患者において腫瘍マーカーであるCA19-9とCEAの値の低下が認められた。当該患者における、末梢血中のCA19-9とCEAの測定値を図16に示す。また脳転移癌の大きさ及び数に減少が認められた（図17：頭部MRI診断像）。

実施例14：66歳の肺腺癌術後の再発、多発骨転移症例に対するベスタチンと分子標的薬（ジオトリフ）との併用投与

末期の66歳の肺腺癌患者（EGFRに変異を有し、外科手術の後に再発し、背骨等への転移が認められる）に対し、2014年8月よりベスタチン（10mg/日）及びジオトリフ（20mg/日）を1日1回、連日投与した。

[0069] その結果、当該患者において尿pH値の上昇（アルカリ性側への変動）が認められた。当該患者における、尿pHの測定値を図18に示す。また、背骨等の転移癌の消失が認められた（図19：PET診断像）。

実施例15：ベスタチンと分子標的薬との組合せによる抗腫瘍効果の評価

[1] 担がんマウスの作製

BALB/c nu/nuマウス（雌）の皮下にA549ヒト肺癌細胞懸濁液（ 5×10^6 細胞/100 μ L PBS）を接種した。細胞移植後、腫瘍体積がおよそ117mm³に達したマウス（細胞移植後、15日）を以下のi

n i v oの実験に用いた。

[2] ベスタチンとゲフィチニブの組合せによる抗腫瘍効果の評価

上記A549担がんマウスに対し、以下の用量・投与経路・スケジュールにてベスタチンとゲフィチニブをそれぞれ投与した。

[0070] [表4]

グループ	個体数	処置	用量 (mg/kg)*	ゲフィチニブ/ ベスタチンの比	投薬経路/スケジュール
G1	6	PBS(コントロール)	-	-	po, qd. 6 日/週×3 週間
G2	6	ゲフィチニブ	10	-	po, qd. 6 日/週×3 週間
G3	6	ベスタチン**	30	-	po, qd. 6 日/週×3 週間
G4	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 0.1	100	po, qd. 6 日/週×3 週間
G5	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 0.3	33	po, qd. 6 日/週×3 週間
G6	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 1	10	po, qd. 6 日/週×3 週間
G7	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 3	3.3	po, qd. 6 日/週×3 週間
G8	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 10	1.0	po, qd. 6 日/週×3 週間
G9	6	ゲフィチニブ ベスタチン	10 30	0.33	po, qd. 6 日/週×3 週間

注:* 用量はマウス体重に基づいて調整される量である(10μL/g)。

** PBS 中 3 mg/mL ベスタチンの量にて調整される。

po: 経口投与 qd: 1 日 1 回

[0071] 抗腫瘍効果は、腫瘍体積変化と体重変化について検討した。

[0072] 腫瘍体積は以下の式に基づいて算出した。

[0073] 腫瘍体積 (mm³) = (腫瘍の長辺) × (腫瘍の短辺)² × 0.5

また、腫瘍体積より腫瘍増殖阻害率 (tumor growth inhibition: TGI) を以下の式に基づいて算出した。

[0074] TGI (%) = (1 - T/C) × 100% (Tは処置グループにおける腫瘍体積 (mm³)、Cはコントロールグループにおける腫瘍体積 (mm³))

を示す)

各グループにおける腫瘍体積の変化を図20に示す。

[0075] 各グループにおけるTGI (%)を以下の表5に示す。P ≤ 0.05を有意差ありと判断した。

[0076] [表5]

グループ	処置	TGI (%) 40日目	p 値 (vs. コントロール(G1))
G1	PBS(コントロール)	-	-
G2	ゲフィチニブ 10 mg/kg	31	0.043
G3	ベスタチン 30 mg/kg	39	0.006
G4	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 0.1 mg/kg	39	0.007
G5	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 0.3 mg/kg	40	0.006
G6	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 1 mg/kg	40	0.004
G7	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 3 mg/kg	44	0.002
G8	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 10 mg/kg	51	<0.001
G9	ゲフィチニブ 10 mg/kg ベスタチン 30 mg/kg	50	0.001

[0077] ゲフィチニブ (10 mg/kg) 単独で処置した場合 (G2)、TGI (%) は31% (p=0.043 vs コントロール) となった。また、ベスタチン (30 mg/kg) 単独で処置した場合 (G3)、TGI (%) は39% (p=0.006 vs コントロール) となった。

[0078] 一方、ゲフィチニブ (10 mg/kg) とベスタチン (3, 10, 及び30 mg/kg) とを組み合わせさせた場合 (G7, G8, G9)、それぞれ単独で処置した場合 (G2又はG3) と比べて比較的高いTGI (%) が得られた (それぞれ、44%, 51%及び50%) 。

- [0079] また、ゲフィチニブとベスタチンを併用しても、何等体重減少がないことが確認された。これは、臨床上の副作用が認められないことを示し、ゲフィチニブとベスタチンとの併用投与が、癌患者に対して副作用を伴わない優しい療法であることが示された。
- [0080] この結果より、ベスタチンとゲフィチニブとを組み合わせることで投与することによって相乗的な効果を生じ、ゲフィチニブを低い用量で用いた場合においても、顕著な腫瘍増殖阻害効果が得られることが確認された。このような効果は、ベスタチンとゲフィチニブとを重量比にしておよそ1 : 0.3～3にて組み合わせることで投与することによって得られることが確認された。
- [0081] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

請求の範囲

- [請求項1] 有効成分として (2S) - 2 - [(2S, 3R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノイルアミノ] - 4 - メチルペンタン酸又はその薬理学的に許容される塩を含有する、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するための医薬組成物。
- [請求項2] 前記癌患者が末梢血中の好中球数とリンパ球数の比が高いことを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記癌患者が末梢血中の血小板数とリンパ球数の比が高いことを特徴とする、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記癌患者が末梢血中の好中球数が正常値の範囲にあることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記癌患者が末梢血中の血小板数が正常値の範囲にあることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物と、抗癌剤及び／又は分子標的薬とを含む、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するための配合剤。
- [請求項7] 請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物と、抗癌剤及び／又は分子標的薬とを含む、高齢又は末期の癌患者を治療又は寛解するためのキット製剤。