

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

日本 2000年7月28日 特願2000-228239 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ， 寄存號碼：

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( 1 )

### 技術領域

本發明係關於一種用於併用抗HER2抗體之療法的癌症治療用醫藥組合物，其係以氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類作為有效成分。

### 技術背景

屬於蒽環黴素(anthracycline)類化合物之一的氨柔比星(amrubicin)((+)-(7S,9S)-9-乙醯基-9-胺基-7-[(2-去氧-β-D-赤-戊吡喃糖)氧]-7,8,9,10-四氫-6,11-二羥基-5,12-苯并蒽二酮)，與現有之蒽環黴素類化合物杜薩魯比星(doxorubicin)或柔紅黴素(daunorubicin)相較，已知係一種副作用較少之抗癌劑(特公平3-5397號)。

氨柔比星之特徵在於：其可輕易在活體內還原成代謝體(即氨柔比醇：蒽環黴素骨架第13位置之氫氧化體)，此代謝體較氨柔比星展現更為強大的抗癌活性。相對地，多克梭紅黴素與柔紅黴素等，則無此種特徵(Cancer Chemother. Pharmacol., 30, 51-57 (1992))。此外，在氨柔比星之心毒性方面，於兔慢性實驗模型中，亦遠較多克梭紅黴素為弱(Invest. New Drug. 15, 219-225, (1997))。

蒽環黴素類致癌劑雖然構造相似，然而如下所述，目前已知在其適應症及作用機制方面皆有不同。

柔紅黴素及伊達紅黴素(Idarubicin)對白血病具有功效，但對於固形癌則無效能。柔紅黴素、表紅黴素(epirubicin)、吡紅黴素(pirarubicin)及阿克拉紅黴素(aclarubicin)則對固形癌具有功效(日本醫藥品集第23

## 五、發明說明 ( 2 )

版2000，藥業時報社)。柔紅黴素及多克梭紅黴素等可對DNA合成與RNA合成造成相同程度之抑制；而阿克拉紅黴素及馬魯西黴素(マルセロマイシン)對於RNA合成則較DNA合成能造成更強之抑制，其抗腫瘤效果之表現機制完全不同(JJSH 27, 1087-1110, (1991))。柔紅黴素、多克梭紅黴素之第13位置酮一旦被還原，其細胞增殖抑制作用即會減弱；而伊達紅黴素則與其還原體具有相同程度之作用(Cancer Chemother. Pharmacol. 30, 51-57, (1992))。另一方面，氨柔比星則是以還原體具有較強之作用(Jpn. J. Cancer Res. 89, 1067-1073, (1998))。經由一系列小鼠實驗，發現多克梭紅黴素以靜脈內投予時並無腫瘤選擇性，但氨柔比星以靜脈內投予則可獲致腫瘤選擇性(Jpn. J. Cancer Res. 89, 1061-1066, (1998))。多克梭紅黴素之嵌入活性大約為氨柔比星及氨柔比醇(amrubicinol)之10倍強(Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238 (1998))。多克梭紅黴素及柔紅黴素等多半分布於細胞核中，而氨柔比星及伊達紅黴素等則多分布於細胞質(Ann. Haematol. 69, S13-S17, (1994), Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238, (1998); Urol. Res. 25, 125-130, (1997))。氨柔比星及氨柔比醇於抑制50%細胞增殖之濃度下，可令經由拓樸異構酶II產生之可裂解複合物獲得充分的安定化效果；而多克梭紅黴素則無法於抑制50%細胞增殖之濃度下，使得經由拓樸異構酶II產生之可裂解複合物獲得充分的安定化效果(Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238 (1998))。

### 五、發明說明 ( 3 )

如前所述，即使同樣屬於蔥環黴素類之化合物，其作用機制也有極大差異，因此可適用之症狀亦有不同。其中，多克梭紅黴素與氟柔比星、氟柔比醇間，雖具有非常近似之化學構造，其抗癌作用之作用機制間亦存在大幅不同。

最近，蔥環黴素類化合物中之多克梭紅黴素及賀癌平™ (Herceptin™) 併用時之抗癌作用，已有報告提出研究成果；在活體外實驗中發現，如併用多克梭紅黴素及賀癌平™，將可獲得相加效果 (M. Pegram et al., Oncogene, 18, 2241-2251 (1999))。然而，亦有報告指出，併用多克梭紅黴素及賀癌平™，在臨床上將高頻率地出現心毒性 (Genentech 社網際網路首頁)；因此，未必能認為併用二者所為之治療一定有效。賀癌平™ 係一種人類上皮細胞成長因子受體 2 蛋白質 (以下稱為 HER2) 之抗體，目前係用作乳癌之治療劑。

#### 本發明之揭示內容

本發明之目的在於提供一種癌症治療用醫藥組合物，其係併用氟柔比星或其醫藥上可容許之鹽類以及抗 HER2 抗體 (如賀癌平™)。

本案之發明者以提高氟柔比星之抗癌作用為目標，就其與各種藥劑之併用效果進行檢討，發現當其與賀癌平™ 併用時，即可達到所欲之目的。亦即，本案之發明人發現，如併用氟柔比星及賀癌平™ 時，不僅對癌細胞株有相乘之效果，對於心毒性之影響亦極低。至此本發明即大功告成。若將本發明與前述多克梭紅黴素與賀癌平™ 併用之療

## 五、發明說明 ( 4 )

法相較，如前所述，用多克梭紅黴素僅能獲得相加效果，但如用本發明之氮柔比星，則有相乘效果。此外，多克梭紅黴素與賀癌平™之併用，造成心毒性之頻率極高，如欲適用於臨床上，將十分困難；而本發明對心毒性造成之影響微乎其微，故應可期待其作為嶄新癌症治療劑之功效。本發明與多克梭紅黴素間所存在之效果差異，可認為係由於氮柔比星與多克梭紅黴素間作用機制之不同所反映出之結果。

本發明之要旨如下。

(1) 一種用於併用抗HER2抗體之療法的癌症治療用醫藥組合物，其係以氮柔比星其藥學上容許之鹽類作為有效成分。

(2) 根據(1)之治療用醫藥組合物，其中癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌。

(3) 根據(1)或(2)之治療用醫藥組合物，其中癌症為HER2表現量極高之癌症。

(4) 根據(1)-(3)中任一項之治療用醫藥組合物，其係於抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(5) 根據(4)之治療用醫藥組合物，其係將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週中連續投予三日，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(6) 根據(1)-(3)中任一項之治療用醫藥組合物，其係

## 五、發明說明 ( 5 )

於抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(7) 根據(6)之治療用醫藥組合物，其係將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週進行投予，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(8) 根據(1)-(7)中任一項之治療用醫藥組合物，其特徵在於：氮柔比星或其醫藥上可容許之鹽類與抗HER2抗體之用量比，在兩者開始投予之一週內，為2:1-8:1。

(9) 一種氮柔比星或其醫藥上可容許之鹽類於製造癌症治療用醫藥組合物上之用途，其可與抗HER2抗體併用進行投予。

(10) 根據(9)之用途，其中癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌。

(11) 根據(9)或(10)之用途，其中癌症為HER2表現量極高之癌症。

(12) 根據(9)-(11)中任一項之用途，其係於抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(13) 根據(12)之用途，其係將氮柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週中連續投予三日，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(14) 根據(9)-(11)中任一項之用途，其係於抗HER2抗體

五、發明說明 ( <sup>6</sup> )

以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，將氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(15) 根據(14)之用途，其係將氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週進行投予，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(16) 根據(9)-(15)中任一項之用途，其特徵在於：氨柔比星或其醫藥上可容許之鹽類與抗HER2抗體之用量比，在兩者開始投予之一週內，為2:1-8:1。

(17) 一種癌症治療方法，其特徵在於併用有效量之抗HER2抗體及有效量之氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類。

(18) 根據(17)之治療方法，其中癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌。

(19) 根據(17)或(18)之治療方法，其中癌症為HER2表現量極高之癌症。

(20) 根據(17)-(19)中任一項之治療方法，其特徵在於係將HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予，而氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類則以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(21) 根據(20)之治療方法，其包含將氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週中連續投予三日，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(22) 根據(17)-(19)中任一項之治療方法，其特徵在於係

## 五、發明說明 ( 7 )

將抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予，而氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類則以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

(23) 根據(22)之治療方法，其包含將氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類於每三週進行投予，而抗HER2抗體則每週進行投予。

(24) 根據(17)-(23)中任一項之治療方法，其特徵在於：氨柔比星或其醫藥上可容許之鹽類與抗HER2抗體之用量比，在兩者開始投予之一週內，為2:1-8:1。

(25) 一種癌症治療用套組，其包含：含有氨柔比星或其藥學上可容許鹽類之第1組合物，以及含有抗HER2抗體之第2組合物。

(26) 根據(1)-(25)中任一項之治療用醫藥組合物、用途、方法及套組，其中係用賀癌平™ (Herceptin™)作為抗HER2抗體。

本發明之癌症治療用醫藥組合物，係以有效量之氨柔比星、氨柔比醇或其藥學上可容許之鹽類作為有效成分，而可與有效量之抗HER2抗體併用者。

以有效量之氨柔比星、氨柔比醇或其藥學上可容許之鹽類作為有效成分之本發明癌症治療用醫藥組合物，如與抗HER2抗體併用時，即可增強抗HER2抗體之癌症治療效果。

氨柔比星、氨柔比醇之藥學上可容許鹽類，可為酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸



## 五、發明說明 ( 8 )

鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；檸檬酸鹽、草酸鹽、醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機酸鹽。鹼加成鹽則如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽等無機鹼基鹽；三乙胺鹽、三乙醇胺鹽、吡啶鹽、二異丙基胺鹽等有機鹼基鹽等。

抗HER2抗體係指可對抗HER2(人類上皮細胞成長因子受體2蛋白質)之抗體，其對於高量表現HER2之癌細胞之增殖，具有抑制之機能。本抗體包括多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體等；可依WO89/06692所載方法加以製造。此外，人源化抗HER2抗體則可依WO94/04679所載方法製得。抗HER2抗體之較佳例子為人源化抗體；具體言之可為多拉茨茲馬布(Trastuzumab，賀癌平™，Genetech社)。

本發明癌症治療用醫藥組合物之治療標的癌症，並無特別限制，但以HER2之表現量極高之癌症為佳。例如，乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌等。其中以乳癌為最適之治療對象。

投予方法不論是對癌症患者先投予氟柔比星或其藥學上可容許鹽類，或是先投予抗HER2抗體，或是同時投予二者均可。如非同時投予二者，則兩者之投藥間隔可予以適當決定。

由於根據本發明可知，氟柔比星與抗HER2抗體之併用

## 五、發明說明 ( 9 )

可發揮相乘效果，故可在較氟柔比星或其醫藥上可容許鹽類及抗HER2抗體之通常用量為低之用量下，即獲致癌症之治療效果。因此，如利用本發明，則肇因於氟柔比星或其醫藥上可容許鹽類及抗HER2抗體用量之提高所引發之副作用，將可縮限至最低程度。

本發明中之氟柔比星或其醫藥上可容許鹽類，通常係以非經口方式投予(如靜脈內、皮下、或肌肉內注射、膀胱內、局部性、經直腸性、經皮性或經鼻性)。較佳者為靜脈內投予。此外，亦可利用經口投予方式，至於經口投予之劑型，則如錠劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑、散劑、液劑、糖漿劑或懸浮劑等。

本發明中之氟柔比星或其醫藥上可容許鹽類的投予量及投予次數，依患者之症狀、年齡、體重、投予型態、所併用之抗HER2抗體之投予量與投予次數等，而有所不同。當以注射劑投予時，通常成人每日約為10毫克-1000毫克之範圍，較佳則為約30毫克-約500毫克之範圍，並以1次或分成數次投予。若以經口投予之方式，則通常成人每日為約100毫克-約3000毫克範圍，較佳為約300毫克-約1500毫克範圍內，並以1次或分成數次投予。此外，亦可以約1日-約30日之間隔，重複進行投予。

本發明所用之抗HER2抗體，通常如有可能係對於標的癌細胞部位，否則則是經由靜脈內投予，進行非經口性投藥。若為靜脈內投予，則較佳係於約30分鐘-約90分鐘內，實施靜脈內灌注。為進行非經口投予，須將抗HER2

## 五、發明說明 ( 10 )

抗體與藥學上可容許之非經口用賦形劑，一同製成注射用投予劑型(溶液、懸浮液、乳劑)。此等賦形劑本質上為無毒，且不具治療功效者。該等賦形劑可為水、生理食鹽水、林格氏液、右旋糖溶液及5%人類血清白蛋白等。亦可使用非揮發性油及油酸乙酯等非水性賦形劑。賦形劑中亦可含有能增加等張性及化學安定性之物質，例如緩衝劑、安定劑等。

本發明中抗HER2抗體之投予量及投予次數，依患者之症狀、年齡、體重、投予型態、所併用之氨柔比星之投予量與投予次數等，而有所不同；通常成人每日約為5毫克-1000毫克之範圍，較佳則為約10毫克-約300毫克之範圍，並以1次或分成數次投予。此外，亦可以約5日-約10日之間隔，重複進行投予。

以下僅就可發揮本發明癌抑制效果之較佳態樣作一說明。例如，鹽酸氨柔比星與賀癌平™併用之用量比，較佳為2:1-8:1之範圍內。如實例1中所示，此應係氨柔比星在活體內可容易地變換為其活性代謝體氨柔比醇，而氨柔比醇與賀癌平™於活體外併用時可展現相乘效果的濃度比為2:1-8:1，由此反映至鹽酸氨柔比星與賀癌平™併用之用量比上的結果。

同樣地，治療癌患者時，鹽酸氨柔比星與賀癌平™於投予開始一週內之用量比，亦以2:1-8:1之範圍為佳。

鹽酸氨柔比星可以約1.5-約9.0毫克/公斤之用量單次投予，或以約0.5-約3.0毫克/公斤之用量連續3日投予，並

## 五、發明說明 ( <sup>11</sup> )

以3週之間隔，重複地投藥。投予路徑以靜脈內投予為佳。賀癌平™則是以約0.1-約4.5毫克/公斤之用量範圍行靜脈內投予，並每隔1週進行投予。

鹽酸氨柔比星與賀癌平™之投予，以3週為一個循環。各循環之投予開始日較佳為同日。亦即，當鹽酸氨柔比星係3日連續投予時，較佳即於各循環之第1、2、3日投予鹽酸氨柔比星，而於第1、8、15日投予賀癌平™。

本發明亦涵蓋一種可用於癌症併用治療之套組，其包含：(a)第1組合物，其含有氨柔比星或其藥學上可容許之鹽類作為活性成分；以及(b)第2組合物，其含有抗HER2抗體作為活性成分。

關於鹽酸氨柔比星與賀癌平™之併用對於心毒性影響極低乙節，可藉由利用對賀癌平™有反應之猿猴進行試驗而加以確認。亦即，將鹽酸多克梭紅黴素與賀癌平™進行靜脈內投予，便會發生極強之心毒性；而在同樣條件下，即使投予2倍量之鹽酸氨柔比星，紅毛猿猴亦不會產生心毒性，由此即可獲得確認。至於所謂投予鹽酸多克梭紅黴素2倍量的鹽酸氨柔比星，則係基於兩者之治療用量而定者。

### 實施例

以下茲舉實施例以更詳細說明本發明；惟本發明並不限於此等實施例。

### [實驗方法]

### 活體外併用效果之評價方法

## 五、發明說明 ( 12 )

利用人類乳癌細胞，調查其於鹽酸氮柔比星、鹽酸氮柔比醇及鹽酸多克梭紅黴素與賀癌平™之活體外併用效果。併用效果可利用Pegram等方法，算出聯結指數(CI)而評價之(M. Pegram等人，Oncogene, 18, 2241-2251 (1999))。

由於氮柔比醇為氮柔比星之活性代謝體，因此加入受測物質之列。氮柔比醇可以文獻記載方法(Ishizumi等人，J. Org. Chem., 52, 4477-4485 (1987))製得。

人類乳癌細胞株BT-474 (其係一種高量表現HER2之細胞株)，係自ATCC (美國模式培養物保存所)取得。於含有同量之D-MEM (Dulbecco氏改良之Eagle培養基)培養基及F-12 (營養素混合物F-12)之培養基中，此培養基並含有2.5 mM L-麩胺酸、10%牛胎血清(FCS)及2.5微克/毫升兩性黴素B (Amphotericin B)，對人類乳癌細胞株BT-474進行繼代培養。該培養係於37°C及5% CO<sub>2</sub>之溫育箱中進行。於後續之實驗中亦使用本培養基。

受測物質依下述方法配製。

將賀癌平™溶於所附之溶解液中，配製21毫克/毫升之保存液。然後以培養基經兩倍階段稀釋，再使用之。

鹽酸氮柔比星及鹽酸氮柔比醇，於使用時以蒸餾水溶解成1毫克/毫升，再過濾滅菌後，以培養基經兩倍階段稀釋後，再使用之。

鹽酸多克梭紅黴素係購自協和發酵。將滅菌水5毫升添加至10毫克小管中，以配製2毫克/毫升之溶液後，再使用之。

## 五、發明說明 ( 13 )

將繼代培養中之人類乳癌細胞BT-474用胰蛋白酶處理，並懸浮於培養基中，將之播種至96孔培養皿。播種濃度為 $1 \times 10^4$ 個細胞/0.1毫升/孔。播種後於 $37^\circ\text{C}$ 及5%  $\text{CO}_2$ 之溫育箱中培養一晚(第0天)。

在單劑評價組方面，係添加受測物質稀釋液0.05毫升/孔及培養基0.05毫升/孔；而併用評價組，則添加受測物質稀釋液0.05毫升/孔及賀癌平<sup>TM</sup>稀釋液0.05毫升/孔(第1天)。各藥劑之終濃度如下：鹽酸氮柔比星為0.0625-16微克/毫升，鹽酸氮柔比醇為0.00625-1.6微克/毫升，鹽酸多克梭紅黴素為0.00625-1.6微克/毫升，賀癌平<sup>TM</sup>為0.00781-0.4微克/毫升。藥劑處理組之 $n=3$ ，而非處理組(對照)之 $n=6$ 。

至第4天為止，於 $37^\circ\text{C}$ 下及5%  $\text{CO}_2$ 之溫育箱中培養。

第4天時，於各孔中添加0.02毫升之WST溶液(即磷酸緩衝液(PBS)含有13毫克/毫升WST-1(2-(4-碘苯基)-3-(4-硝苯基)-5-(2,4-二磺苯基)-2H-四唑鈉鹽)及0.14毫克/毫升1-甲氧基PMS(1-甲氧基-5-甲基吩吡啉甲基硫酸酯)之溶液)。然後於 $37^\circ\text{C}$ 下及5%  $\text{CO}_2$ 之溫育箱中培養2-4小時；用MICROPLATE READER Model 3550-UV (Biorad社)測定吸光度，以測定活細胞數。

依式①求出為達某程度增殖抑制率( $f_a$ )所需之鹽酸氮柔比星、鹽酸氮柔比醇、鹽酸多克梭紅黴素及賀癌平<sup>TM</sup>之濃度 $D$ 。單劑下之濃度以 $D_{f_1}$ 、 $D_{f_2}$ 表示，而併用時之濃度則以 $D_1$ 、 $D_2$ 表示，由式②算出聯結指數(CI)(M. Pegram等

## 五、發明說明 ( 14 )

人, Oncogene, 18, 2241-2251 (1999))。

$$fa=1-f$$

$$D=D_m \times \{fa/(1-fa)\}^{1/m} \dots \textcircled{1}$$

$$CI= D_1/Df_1 + D_2/Df_2 + (D_1 \times D_2)/(Df_1 \times Df_2) \dots \textcircled{2}$$

至於  $f$ 、 $D_m$  及  $m$ ，則以如下方式算出。

$f = (\text{各藥劑濃度下之吸光度平均值}) / (\text{藥劑濃度 } 0 \text{ 毫克/毫升之吸光度平均值})$

吸光度： $A_{420} - A_{630}$

對於藥劑濃度之常用對數，將  $(1/f)-1$  之常用對數作圖，以最小平方法畫出回歸直線，並求出其斜率  $m$  及 X 軸截距。X 軸截距之值即表  $IC_{50}$  值 (如上所述，係將  $IC_{50}$  值以  $D_m$  表示；其中就鹽酸氮柔比星、鹽酸氮柔比醇、鹽酸多克梭紅黴素所加註之代號為 1，而就賀癌平<sup>TM</sup> 則為 2)。

以上述之方法，算出  $CI$  及增殖抑制率；並求出  $fa$  之值為 0.9 時之  $CI$  值。如  $CI=1$ ，可判斷為具有相加效果；如  $CI < 1$ ，則具有相乘效果；至於  $CI > 1$  時，則有拮抗效果。

## 實例 1

賀癌平<sup>TM</sup> 於鹽酸氮柔比醇及鹽酸多克梭紅黴素之併用效果

利用前述之併用效果評價方法，測定鹽酸氮柔比醇與賀癌平<sup>TM</sup> 之用量比為 2:1 時，以及鹽酸多克梭紅黴素與賀癌平<sup>TM</sup> 之用量比為 2:1 時之併用效果。求出  $fa$  之值為 0.9 時之  $CI$  值，並示於下表 1 中。

## 五、發明說明 ( 15 )

表 1

	CI值	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	Df <sub>1</sub>	Df <sub>2</sub>
本發明 (鹽酸氨柔比醇)	0.38	0.239	0.119	0.671	6.312
對照化合物 (鹽酸多克梭紅黴素)	0.92	0.373	0.187	0.434	6.312

D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、Df<sub>1</sub>、Df<sub>2</sub>之單位為(微克/毫升)。

由以上之結果可知，如所用者為本發明之鹽酸氨柔比醇，其與賀癌平™之併用效果，因其CI值顯著低於1.0，故確定其具有相乘效果。然而在使用鹽酸多克梭紅黴醇時，其CI值約為1.0，故知僅有相加效果，而難謂有相乘效果。因此，鹽酸氨柔比醇及鹽酸多克梭紅黴素二者，在與賀癌平™之併用效果上有極大之不同。

## 實例 2

鹽酸氨柔比醇及賀癌平™之用量比與併用效果

利用前述之併用效果評價方法，改變鹽酸氨柔比醇及賀癌平™之用量比，進行用量比於2:1-8:1之範圍內之併用效果評價試驗。求出fa之值為0.9時之CI值，結果示於下表2。



## 五、發明說明 ( 16 )

表 2

鹽酸氨柔比醇及 賀癌平之用量比	CI值	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	Df <sub>1</sub>	Df <sub>2</sub>
2:1	0.38	0.239	0.119	0.671	6.312
4:1	0.33	0.212	0.053	0.671	6.312
8:1	0.42	0.279	0.035	0.671	6.312

D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、Df<sub>1</sub>、Df<sub>2</sub>之單位為(微克/毫升)。

如上表2所示，鹽酸氨柔比醇及賀癌平™之併用效果，當其用量比於2:1-8:1之範圍內時，CI值皆為比1.0為低之值，可見其確有相乘之併用效果。

## 實例 3

鹽酸氨柔比星及賀癌平™之併用效果

利用前述之併用效果評價方法，對鹽酸氨柔比星及賀癌平™之併用效果進行評價。以鹽酸氨柔比星及賀癌平™之用量比為40:1之條件，進行併用效果評價試驗。求出fa之值為0.9時之CI值，結果示於下表3。

表 3

	CI值	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	Df <sub>1</sub>	Df <sub>2</sub>
本發明 (鹽酸氨柔比星)	0.17	1.267	0.032	7.542	6.312

D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、Df<sub>1</sub>、Df<sub>2</sub>之單位為(微克/毫升)。

如上表3所示，鹽酸氨柔比星及賀癌平™併用時，其CI值皆為比1.0為低之值，可見其確有相乘之併用效果。

## 五、發明說明 ( 17 )

如前所述，經由Pegram法所為之併用效果評價方法，利用聯結指數(CI)判定其併用效果，可知鹽酸氮柔比星與賀癌平™之併用效果，以及鹽酸氮柔比醇與賀癌平™之併用效果，均具有顯著之相乘效果。

## 實例4

利用猿猴進行心毒性試驗

利用赤猴進行實驗，以評價鹽酸氮柔比星與賀癌平™併用時是否對心毒性有所影響。亦即，於靜脈內投予鹽酸多克梭紅黴素及賀癌平™時會產生強烈心毒性之下述條件下，以2倍量之鹽酸氮柔比星取代鹽酸多克梭紅黴素，並對赤猴進行投予，確認其心毒性之有無。

以2.92毫克/公斤(35毫克/平方公尺)之投予量，每隔3週，對於赤猴以靜脈內投予7-8次之多克梭紅黴素；於投予開始後第140-150日，經由心臟之病理組之觀察，確認其心肌細胞有空洞化之現象(Toxicology, 13, 263-273, 1979, E. J. Gralla等人)。此外，在賀癌平™對人之投予方面，則採用先投予4毫克/公斤後，再每週投予2毫克/公斤之投藥計畫。

基於前述，將藥劑投予組設定如下。

- ① 未投予藥劑組
- ② 鹽酸多克梭紅黴素 2-4毫克/公斤，iv，8q3W
- ③ 鹽酸多克梭紅黴素 2-4毫克/公斤，iv，8q3W  
賀癌平™ 4毫克/公斤，然後每週2毫克/公斤，iv，  
投予24次

## 五、發明說明 ( 18 )

④ 鹽酸氨柔比星4-8毫克/公斤，iv，8q3W

⑤ 鹽酸多克梭紅黴素 4-8毫克/公斤，iv，8q3W

賀癌平™ 4毫克/公斤，然後每週2毫克/公斤，iv，  
投予24次

於投予開始後第140-150日解剖動物，並進行心臟之病理組織診斷。藉由心肌細胞之病變情況，評價其心毒性程度。

產業上利用性

根據本發明，可提供一種用於治療癌症之癌症併用治療劑。更具體言之，由於併用鹽酸氨柔比星及賀癌平™時確能實現相乘之抗癌作用，因此藉由與賀癌平™之併用，將可提高鹽酸氨柔比星之抗腫瘤治療效果。其次，即使是鹽酸氨柔比星難以發揮效果之癌細胞種類，如併用賀癌平™，亦將可獲致所欲之效果。此外，相對而言，由於具有相乘之併用效果，故可藉此抑制鹽酸氨柔比星之投藥量，因而達到副作用減輕之抗癌治療目的。

申請日期	90.7.26
案號	090118039
類別	A61K 31/395, 31/004, 31/0048 ; A61P 35/00

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(98年7月)

發明  
專利說明書  
新 型

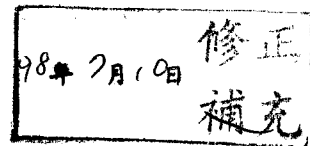
一、發明 名稱	中 文	用於治療癌症之新用途與套組
	英 文	NEW USE AND KIT FOR REMEDIES FOR CANCER
二、發明 創作人	姓 名	1.野口 俊弘 TOSHIHIRO NOGUCHI 2.馬場 朱美 AKEMI BABA 3.花田 充治 MITSU HARU HANADA
	國 籍	均日本
三、申請人	住、居所	1.日本國大阪府茨木市學園町5-4-608 2.日本國大阪府豐中市曾根東町2-10-3-351 3.日本國大阪府高槻市玉川1-9-1-211
	姓 名 (名稱)	日商大日本住友製藥股份有限公司 DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中心區道修町2丁目6番8號 6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-8524 JAPAN
	代 表 人 姓 名	宮武 健次郎 MIYATAKE, KENJIRO
		72523-980710.DOC

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於治療癌症之新用途與套組 )

本發明提供一種用於製造併用抗HER2抗體之療法的癌症治療用醫藥組合物之新用途與套組，其係以氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類作為有效成分。

英文發明摘要(發明之名稱： NEW USE AND KIT FOR REMEDIES FOR  
CANCER )

Remedies for the combined use together with anti-HER2 antibody which contain as the active ingredient amrubicin or pharmaceutically acceptable salts thereof.



1. 一種癌症治療用套組，其包含：含有抗HER2抗體之組合物及含有氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許鹽類之組合物，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類係以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行三日連續投予。
2. 一種癌症治療用套組，其包含：含有抗HER2抗體之組合物及含有氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許鹽類之組合物，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類係以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。
3. 一種氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類之用途，其係用於製造可與抗HER2抗體併用之癌症治療劑，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類則以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行三日連續投予。
4. 一種氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類之用途，其係用於製造可與抗HER2抗體併用之癌症治療劑，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、

卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類則以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。

5. 根據申請專利範圍第3或4項之用途，其中癌症為HER2表現量極高之癌症。
6. 根據申請專利範圍第3項之用途，其係用於製造每三週中連續投予三日氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類且每週投予抗HER2抗體用之癌症治療劑。
7. 根據申請專利範圍第4項之用途，其係用於製造每三週投予氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類且每週投予抗HER2抗體用之癌症治療劑。
8. 根據申請專利範圍第3或4項之用途，其中氨柔比星(amrubicin)或其醫藥上可容許之鹽類與抗HER2抗體之用量比，在兩者開始投予之一週內為2:1-8:1。
9. 一種氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類之用途，其係用於製造由抗HER2抗體所產生之癌症治療效果增強用醫藥組合物，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類則以0.5-3.0毫克/公斤/日之劑量進行三日連續投予。
10. 一種氨柔比星(amrubicin)或其藥學上容許之鹽類之用途，其係用於製造由抗HER2抗體所產生之癌症治療效

果增強用醫藥組合物，其中所述癌症係指乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌或肺癌；且當抗HER2抗體以0.1-4.5毫克/公斤/日之劑量投予時，氨柔比星(amrubicin)或其藥學上可容許之鹽類則以1.5-9.0毫克/公斤/日之劑量進行投予。