

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-519375

(P2011-519375A)

(43) 公表日 平成23年7月7日 (2011. 7. 7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/24	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/48	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	
<b>A 6 1 K 31/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/395	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2011-507449 (P2011-507449)	(71) 出願人	510289869
(86) (22) 出願日	平成21年4月30日 (2009. 4. 30)		ニュートロン ロウ
(85) 翻訳文提出日	平成23年1月4日 (2011. 1. 4)		イギリス領バークマース エイチエム 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/002645		2 ハミルトン, ヴィクトリア ストリー
(87) 国際公開番号	W02009/134396		ト 22, キャノンズ コート
(87) 国際公開日	平成21年11月5日 (2009. 11. 5)	(74) 代理人	230104019
(31) 優先権主張番号	61/049, 292		弁護士 大野 聖二
(32) 優先日	平成20年4月30日 (2008. 4. 30)	(74) 代理人	100106840
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森田 耕司
(31) 優先権主張番号	61/094, 806	(74) 代理人	100105991
(32) 優先日	平成20年9月5日 (2008. 9. 5)		弁理士 田中 玲子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100119183
			弁理士 松任谷 優子
		(74) 代理人	100114465
			弁理士 北野 健

最終頁に続く

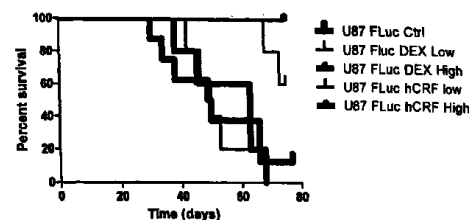
(54) 【発明の名称】 癌治療のためのコルチコトロピン放出因子の使用法

## (57) 【要約】

高用量のコルチコトロピン放出因子 (CRF) を 3 日より長い期間投与することによりヒトにおいて癌を治療する方法を提供する。

FIGURE 1

U87FLuc : control, DEX and hCRF Kaplan-Meier survival curves



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトにおいて腫瘍進行を予防する方法であって、3日より長い期間、CRFを含有する組成物を2mgより多い1日総投与量で、腫瘍を有する可能性のあるヒトに投与することを含む、上記方法。

**【請求項 2】**

ヒトにおいて腫瘍進行を予防する方法であって、3日より長い期間、CRFを含有する組成物を投与することを含み、CRFを腫瘍進行を阻害するのに有効な用量で腫瘍を有する可能性のあるヒトに投与する、上記方法。

**【請求項 3】**

組成物を断続的に投与する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

組成物を5日より長い期間投与する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 5】**

組成物を断続的に投与する、請求項 4 記載の方法。

**【請求項 6】**

組成物を7-14日より長い期間投与する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 7】**

組成物を断続的に投与する、請求項 6 記載の方法。

**【請求項 8】**

該方法がヒトにおける腫瘍進行をモニタリングすることを更に含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 9】**

腫瘍が脳腫瘍である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 10】**

脳腫瘍がグリア芽腫、グリオーマ、上衣腫、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、または髄膜腫である、請求項 9 記載の方法。

**【請求項 11】**

脳腫瘍が二次性脳腫瘍または脳転移である、請求項 9 記載の方法。

**【請求項 12】**

組成物が生体適合性ポリマーにコンジュゲートしたCRFを含有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 13】**

組成物がCRFのPEGコンジュゲートを含有する、請求項 12 記載の方法。

**【請求項 14】**

CRFの1日総投与量が2.5mg-20mgの範囲である、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 15】**

CRFの1日総投与量が4mg-10mgの範囲である、請求項 14 記載の方法。

**【請求項 16】**

組成物を皮下投与する、請求項 1、2、14、または15のいずれかに記載の方法。

**【請求項 17】**

組成物を少なくとも1日に2回投与する、請求項 16 記載の方法。

**【請求項 18】**

CRFを2  $\mu$ g/kg-100  $\mu$ g/kg/日の範囲の1日投与量で皮下投与する、請求項 1、2、14、または15のいずれかに記載の方法。

**【請求項 19】**

組成物を静脈内投与する、請求項 1、2、14、または15のいずれかに記載の方法。

**【請求項 20】**

組成物を4  $\mu$ g/kg/時間-40  $\mu$ g/kg/時間のCRFに相当する速度で投与する、請求項 19 記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 1】

ヒトにおいて腫瘍進行を予防する治療計画であって、

- a．腫瘍を有する可能性のあるヒトにCRFを含有する組成物を3日より長い期間投与すること；および
  - b．ヒトにおける腫瘍進行をモニタリングすること
- を含む上記治療計画。

## 【請求項 2 2】

組成物を断続的に投与する、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 2 3】

組成物を 5 日より長い期間投与する、請求項 2 1 記載の治療計画。

10

## 【請求項 2 4】

組成物を断続的に投与する、請求項 2 3 記載の治療計画。

## 【請求項 2 5】

組成物を 7-14 日間より長い期間投与する、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 2 6】

組成物を断続的に投与する、請求項 2 5 記載の治療計画。

## 【請求項 2 7】

腫瘍が脳腫瘍である、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 2 8】

脳腫瘍がグリア芽腫、グリオーマ、上皮腫、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、または髄膜腫である、請求項 2 7 記載の治療計画。

20

## 【請求項 2 9】

脳腫瘍が二次性脳腫瘍または脳転移である、請求項 2 7 記載の治療計画。

## 【請求項 3 0】

組成物が生体適合性ポリマーにコンジュゲートしたCRFを含有する、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 3 1】

組成物がCRFのPEGコンジュゲートを含有する、請求項 3 0 記載の治療計画。

## 【請求項 3 2】

CRFの 1 日総投与量が2.5mg-20mgの範囲である、請求項 2 1 記載の治療計画。

30

## 【請求項 3 3】

CRFの 1 日総投与量が4mg-10mgの範囲である、請求項 3 2 記載の治療計画。

## 【請求項 3 4】

組成物を皮下投与する、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 3 5】

組成物を少なくとも 1 日 2 回投与する、請求項 3 4 記載の治療計画。

## 【請求項 3 6】

皮下投与するCRFの量が $2\mu\text{g/kg}$ - $100\mu\text{g/kg/日}$ の範囲である、請求項 2 1 記載の治療計画。

40

## 【請求項 3 7】

組成物を静脈内投与する、請求項 2 1 記載の治療計画。

## 【請求項 3 8】

組成物を $4\mu\text{g/kg/時間}$ - $40\mu\text{g/kg/時間}$ のCRFに相当する速度で静脈内投与する、請求項 3 7 記載の治療計画。

## 【請求項 3 9】

第二の治療薬剤を投与することを更に含む、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 4 0】

第二の治療薬剤がテモゾロミドである、請求項 3 9 記載の方法。

## 【請求項 4 1】

50

テモゾロミドを約10-500mg/日の量で投与する、請求項40記載の方法。

【請求項42】

テモゾロミドを約75 mg/m<sup>2</sup>/日、約150 mg/m<sup>2</sup>/日、または約200mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与する、請求項40記載の方法。

【請求項43】

第二の治療薬剤を投与することを更に含む、請求項21から38のいずれかに記載の治療計画。

【請求項44】

第二の治療薬剤がテモゾロミドである、請求項43記載の治療計画。

【請求項45】

テモゾロミドを約10-500mg/日の量で投与する、請求項44記載の治療計画。

【請求項46】

テモゾロミドを約75 mg/m<sup>2</sup>/日、約150 mg/m<sup>2</sup>/日、または約200mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与する、請求項44記載の治療計画。

【請求項47】

ヒトにおいて転移性脳腫瘍を治療する方法であって、CRFを含有する組成物を1日用量で投与することを含み、該組成物の投与により該ヒトにおける脳腫瘍のサイズが減少する、上記方法。

【請求項48】

ヒトにおいて転移性脳腫瘍を治療する方法であって、CRFを含有する組成物を1日用量で投与することを含み、該組成物の投与により該ヒトにおける脳腫瘍のサイズが保持される、上記方法。

【請求項49】

組成物を断続的に投与する、請求項47または48に記載の方法。

【請求項50】

組成物を5日より長い期間投与する、請求項47または48に記載の方法。

【請求項51】

組成物を断続的に投与する、請求項50記載の方法。

【請求項52】

組成物を7-14日より長い期間投与する、請求項47または48に記載の方法。

【請求項53】

組成物を断続的に投与する、請求項52記載の方法。

【請求項54】

該方法が転移性脳腫瘍の進行をモニタリングすることを更に含む、請求項47または48に記載の方法。

【請求項55】

転移性脳腫瘍が膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌（結腸直腸癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌（小細胞および非小細胞）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、脾癌、前立腺癌、腎癌、肉腫（骨肉腫を含む）、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌に起因する、請求項47または48に記載の方法。

【請求項56】

組成物が生体適合性ポリマーにコンジュゲートしたCRFを含有する、請求項47または48に記載の方法。

【請求項57】

組成物がCRFのPEGコンジュゲートを含有する、請求項56記載の方法。

【請求項58】

CRFの1日総投与量が2.5mg-20mgの範囲である、請求項47記載の方法。

【請求項59】

10

20

30

40

50

CRFの1日総投与量が4mg-10mgの範囲である、請求項58記載の方法。

【請求項60】

組成物を皮下投与する、請求項47、48、58、または59のいずれかに記載の方法。

【請求項61】

組成物を少なくとも1日2回投与する、請求項60記載の方法。

【請求項62】

CRFを2 $\mu$ g/kg-100 $\mu$ g/kg/日の範囲の1日投与量で皮下投与する、請求項47、48、58、または59のいずれかに記載の方法。

【請求項63】

組成物を静脈内投与する、請求項47、48、58、または59のいずれかに記載の方法。

【請求項64】

組成物を4 $\mu$ g/kg/時間-40 $\mu$ g/kg/時間のCRFに相当する速度で投与する、請求項63記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

本出願は米国特許仮出願第61/049,292号（2008年4月30日出願）および米国特許仮出願第61/094,806号（2008年9月5日出願）に基づく優先権を主張する。

【0002】

発明の属する分野

本発明は、癌治療のためのコルチコトロピン放出因子（CRF）の使用法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

当該分野では癌治療のための多くの組成物が知られている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

発明の概要

出願人は、CRFが驚くべきことに単独で腫瘍の治療に有益な効果を有しうることを発見した。従前のCRFの用途には、脳浮腫を低減するための、デキサメタゾンに対するアジュバントとしてのCRFの使用を検討する研究がある。研究により、“酢酸コルチコレリン（[c]orticotropin acetate）治療によって腫瘍周辺部脳浮腫を有する患者におけるデキサメタゾンへの暴露が低減され、ステロイドに関係する副作用が改善される”という結論が得られた（Mechtlerら、11th Annual Meeting of the Society For Neuro-Oncology (SNO)（フロリダ州オーランド、2006年11月15-19日）およびMechtlerら、43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)（イリノイ州シカゴ、2007年6月1-5日）。従前のCRFの用途とは異なり、出願人はCRFが単独で腫瘍の発生または増殖を予防し、更に腫瘍のサイズを低減しうることを発見した。特に出願人は、CRFのみで治療を行った患者において腫瘍のサイズが保持されるだけでなく、脳腫瘍のサイズの低下および生存率の上昇も示されることを発見した。出願人は、転移性腫瘍患者がCRF治療に特に反応性が高いことも発見した。

【0005】

従って、第一の観点では、本発明はヒト被験体にCRFを投与するによって癌を治療及び管理する方法を提供する。本明細書で使用する“癌”という用語は、細胞の制御されない

10

20

30

40

50

異常増殖によって起こる新生物または腫瘍を示す。非制限的な例として、本項で後述する癌がある。“癌”という用語は、前悪性および悪性癌細胞のいずれに関与する疾病も包含する。ある態様では、癌は局所的な細胞の異常増殖であり、被験体の他の部分への拡散は見られない。本明細書で使用する“被験体”はヒト、例えば患者である。他の態様では、癌は、周辺の身体構造に浸潤してこれを破壊し、遠隔部位に拡散した悪性腫瘍である。本明細書で使用する“治療する”、“治療の”、または“の治療”という用語は、被験体の症状の重篤度が低下もしくは少なくとも部分的に改善もしくは寛解され、そして/または少なくとも1つの臨床症状がある程度軽減、緩和、もしくは低下され、そして/または症状の進行が阻害もしくは遅延され、そして/または疾患もしくは疾病の進行が遅延されることを意味する。本明細書では特に記載しない限り、“管理する”という用語は特定の疾患もしくは障害に罹患した患者における再発の防止、疾患もしくは障害に罹患した患者が寛解期にある期間の延長、患者の死亡率の低下、および/または管理すべき疾患もしくは障害に伴う症状の重篤度の低減もしくは回避の維持を包含する。

10

20

30

40

50

#### 【0006】

関連する観点では、本開示の方法を使用して腫瘍進行を抑制することができる。本明細書では特に記載しない限り、“腫瘍進行”とは継続した腫瘍の増殖、腫瘍のサイズもしくは体積の増加、および/または転移の生成を包含する。本明細書では特に記載しない限り、“腫瘍進行の予防”という用語および文法的にそれと同等のものは、腫瘍の増殖が阻害、停止、もしくは改善されること、腫瘍のサイズもしくは体積が変化しない、もしくは減少すること、および/または、体内の他の部分に腫瘍の更なる転移が起こらないことを示す。用語は更に、腫瘍に罹患した患者の寛解持続時間の延長、腫瘍患者の死亡率の低下、腫瘍関連症状の悪化予防、および/または腫瘍関連症状の重篤度低下もしくは回避の持続も含む。

#### 【0007】

ある観点では、本発明は腫瘍を有すると診断された、またはその可能性があるヒトにCRFを含有する組成物を約1mg以上の1日総投与量で3日より長い期間投与することにより、ヒトにおける腫瘍進行を予防する方法を提供する。別の観点では、本発明は腫瘍を有すると診断された、またはその可能性があるヒトにCRFを含有する組成物を、腫瘍進行を阻害するのに有効な用量で3日より長い期間投与することにより、ヒトにおける腫瘍進行を予防する方法を提供する。特に記載しない限り、本明細書で使用する「腫瘍を有すると診断されたヒト」とは、良性または悪性のいずれかであり得る組織の腫瘍性増殖が存在する、および/または検出されたヒトを示す。ある態様では、用語は癌患者を示す。特に記載しない限り、本明細書で使用する「腫瘍を有する可能性があるヒト」という用語は、腫瘍に関連する症状または組織の異常増殖が見られ、腫瘍が検出されたか、または医師により臨床知見に基づいて腫瘍の存在が合理的に確信されるヒトを示す。

#### 【0008】

別の観点では、本発明はCRFを含有する組成物を転移性疾患に罹患したヒトに投与することによってヒトにおける腫瘍進行を予防する方法を特長とする。別の観点では、本発明はヒトにCRFを含有する組成物を投与することによってヒトにおける転移発生を予防的に抑制する方法を特長とする。

#### 【0009】

更に本発明は、腫瘍を有する可能性があるヒトにCRFを含有する組成物を3日より長い期間投与し、ヒトにおいて腫瘍進行をモニタリングすることによりヒトにおいて腫瘍進行を予防するための治療計画を提供する。特に記載しない限り、本明細書で使用する「モニタリング」という用語は、腫瘍増殖、腫瘍サイズもしくは体積の増加、および/または転移発生の測定に使用できる方法をいう。これらの方法にはイメージング技術（例えばX線撮影、コンピュータ断層撮影、および核磁気共鳴画像法（MRI））；バイオマーカーの検出；生検法；および当業者に知られる腫瘍増殖、腫瘍サイズもしくは体積の増加、および/または転移発生の測定に使用できる任意の方法が含まれる。

#### 【0010】

## 特徴

別の観点では、本発明は、CRFを投与して腫瘍の生物活性を変更することを含む、ヒトにおける悪性腫瘍の治療法を特長とする。本発明に従って変更される腫瘍の生物活性の例には、限定される訳ではないが以下がある：ホルモン生成、血管新生刺激、腫瘍増殖、代謝活性、サイトカイン生成、免疫原性、局所的体液貯留の刺激、細胞外マトリクス(軟骨を含む)の変更、細胞分裂速度、毒素および他の細胞傷害性分子の生成、およびアポトーシスの変更。

## 【0011】

本明細書に提供する方法に従い、CRFを3日より長い期間、例えば5日間以上、7-14日間以上、2-3週間以上、または1年間以上にわたって投与してもよい。

10

## 【0012】

本発明に従い、CRFを一定期間にわたって連続的に投与してもよいし、あるいは一定期間にわたって断続的に投与してもよい。CRFの投与量は単回投与(例えば1回のボーラス注入)または複数回の注射もしくは輸液によって断続的に送達してもよい。あるいはまた、CRFの投与量を一定時間にわたって送達してもよい(例えば連続的な輸液)。

## 【0013】

CRFの投与は、患者の疾患が安定もしくは退行するまで、または患者の疾患が進行もしくは許容されない毒性を示すまで、継続または反復してもよい。

## 【0014】

CRFは皮下または静脈内投与してもよい。ある態様では、CRFを静脈内投与する。ある態様では、CRFを0.01  $\mu\text{g/kg/時間}$ -40  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 0.05  $\mu\text{g/kg/時間}$ -30  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 1.0  $\mu\text{g/kg/時間}$ -20  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 2  $\mu\text{g/kg/時間}$ -15  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; および5  $\mu\text{g/kg/時間}$ -10  $\mu\text{g/kg/時間}$  の速度で静脈内注入する。他の態様では、CRFを皮下注射する。注射するCRFの量は種々である。ある態様では、皮下または静脈内投与するCRFの量は0.01  $\mu\text{g/kg/時間}$ -1mg/kg/時間 ; 0.05  $\mu\text{g/kg/時間}$ -500  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 1.0  $\mu\text{g/kg/時間}$ -200  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 2  $\mu\text{g/kg/時間}$ -150  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 5  $\mu\text{g/kg/時間}$ -100  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 10  $\mu\text{g/kg/時間}$ -150  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 20  $\mu\text{g/kg/時間}$ -100  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 30  $\mu\text{g/kg/時間}$ -50  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; 20  $\mu\text{g/kg/時間}$ -30  $\mu\text{g/kg/時間}$  ; および10  $\mu\text{g/kg/時間}$ -15  $\mu\text{g/kg/時間}$  の範囲であってもよい。ある態様では、皮下、静脈内、局所、皮内、経皮、鼻腔内、または経肺投与するCRFの量は1  $\mu\text{g/kg}$ 、2  $\mu\text{g/kg}$ 、3  $\mu\text{g/kg}$ 、4  $\mu\text{g/kg}$ 、5  $\mu\text{g/kg}$ 、6  $\mu\text{g/kg}$ 、10  $\mu\text{g/kg}$ 、15  $\mu\text{g/kg}$ 、20  $\mu\text{g/kg}$ 、30  $\mu\text{g/kg}$ 、40  $\mu\text{g/kg}$ 、50  $\mu\text{g/kg}$ 、60  $\mu\text{g/kg}$ 、70  $\mu\text{g/kg}$ 、80  $\mu\text{g/kg}$ 、90  $\mu\text{g/kg}$ 、100  $\mu\text{g/kg}$ 、200  $\mu\text{g/kg}$ 、300  $\mu\text{g/kg}$ 、400  $\mu\text{g/kg}$ 、500  $\mu\text{g/kg}$ 、600  $\mu\text{g/kg}$ 、700  $\mu\text{g/kg}$ 、800  $\mu\text{g/kg}$ 、900  $\mu\text{g/kg}$ 、および1 mg/kgであってもよい。

20

30

## 【0015】

CRFは皮下、静脈内、局所、皮内、経皮、鼻腔内、または経肺投与することができる。

## 【0016】

腫瘍を有すると診断された患者に投与するCRFの1日総投与量は100mgより多くてもよい。ある態様では、CRFの1日総投与量は0.1mgから20mgの範囲である。ある態様では、CRFの1日総投与量は1mgから20mgの範囲である。ある態様では、CRFの1日総投与量は2.5mgから10mgの範囲である。ある態様では、CRFの1日総投与量は4mgから10mgの範囲である。

40

## 【0017】

特定の態様では、腫瘍は脳腫瘍である。脳腫瘍はグリア芽腫、グリオーマ、上衣腫、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、または髄膜腫であってもよい。あるいはまた、脳腫瘍は二次性脳腫瘍または脳転移であってもよい。

## 【0018】

本明細書に記載する方法に従って治療できる他の癌および腫瘍には、限定される訳ではないが膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌(結腸直腸癌を含む)、食道癌、胃癌(gastric cancer)、頭頸部癌、肝癌、肺癌(小細胞および非小細胞)、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、肉腫(骨肉腫を含む)、皮膚癌(扁平上皮癌を含む)、胃癌(stomach cancer)、精巣癌、甲状腺癌、および子宮癌がある。ある態様では、本

50

発明の方法は大腸癌、膵癌、乳癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、黒色腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌の治療または管理を含む。

【0019】

ある態様では、本明細書に記載する方法は膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌（結腸直腸癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌（小細胞および非小細胞）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、肉腫（骨肉腫を含む）、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌からの転移の治療を含む。ある態様では、本明細書に記載する方法は膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌（結腸直腸癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌（小細胞および非小細胞）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、肉腫（骨肉腫を含む）、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌に起因する転移性脳腫瘍の治療を含む。

10

【0020】

本発明の方法は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌（結腸直腸癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌（小細胞および非小細胞）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、肉腫（骨肉腫を含む）、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌からの転移の予防法を含む。本発明の方法はまた、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌（結腸直腸癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌（小細胞および非小細胞）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、肉腫（骨肉腫を含む）、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、中皮腫、胆管癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、鼻咽癌、神経内分泌癌、卵巣癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、または紡錘細胞癌からの転移性脳腫瘍を予防する方法も含む。

20

【0021】

ある態様では、治療する腫瘍または癌はぶり返し（relapsed）または再発（recurred）したものである。「ぶり返し」または「再発」という用語は、治療後に癌が寛解した患者が再び癌細胞を有するようになる状態をいう。

30

【0022】

他の態様では、治療する腫瘍または癌は難治性または抵抗性となったものである。「難治性」または「抵抗性」という用語は、集中治療後にも患者の体内に癌細胞が残留している状態をいう。

【0023】

ある態様では、本明細書に記載する方法は、生体ポリマーまたは生体適合性ポリマーにコンジュゲートさせたCRFを投与することを含む。本明細書で使用する「CRFコンジュゲート」とは、ある部分を含有させることによって未修飾CRFに比較して薬物動態プロファイルが改善されるように改変したCRFポリペプチドをいう。薬物動態プロファイルの改善は、以下のパラメータの1つまたはそれ以上の改善として観察されうる：有効性、安定性、曲線下面積、および循環半減期。特定の態様では、CRFをポリエチレングリコール（PEG）にコンジュゲートさせる。

40

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】未処理（コントロール）、または0.3mg/kg（DEX（低濃度））もしくは1mg/kg（DEX（高濃度））のデキサメタゾンを1日2回皮下（S.C.）投与、または30 µg/kg（hCRF（低濃度））もしくは100 µg/kg（hCRF（高濃度））の酢酸コルチコレリン（cortecoreline acetate）を1日2回皮下（S.C.）投与して得られたU87 Fluc脳腫瘍を有するマウスのカプラン・マイヤー生存曲線である。

50



【図 2】未処理（コントロール）、または20mg/kgのカルムスチン（BiCNU）もしくは40mg/kgのテモゾロミド（TMZ）を5日/週、腹腔内投与して得られたU87 Fluc脳腫瘍を有するマウスのカプラン・マイヤー生存曲線である。

【図 3】100 µg/kgの酢酸コルチコレリン（hCRF（高濃度））を1日2回皮下投与したマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（処理、パネル3B）を未処理のマウスのU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（コントロール、パネル3A）と比較するグラフである。

【図 4】30 µg/kgの酢酸コルチコレリン（hCRF（低濃度））を1日2回皮下投与したマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（処理、パネル4B）を未処理のマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（コントロール、パネル4A）と比較するグラフである。

【図 5】1mg/kgのデキサメタゾン（DEX（高濃度））を1日2回皮下投与（s.c.）したマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（処理、パネル5B）を未処理のマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（コントロール、パネル5A）と比較するグラフである。

【図 6】20mg/kgのカルムスチン（BiCNU）を5日/週、腹腔内投与したマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（処理、パネル6B）を未処理のマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（コントロール、パネル6A）と比較するグラフである。

【図 7】40mg/kgのテモゾロミド（TMZ）を5日/週、腹腔内投与したマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（処理、パネル7B）を未処理のマウスにおけるU87 Fluc脳腫瘍の光量子放出（コントロール、パネル7A）と比較するグラフである。

【図 8】少なくとも3-6ヶ月間、2mg/日（1mg用量、1日2回）のヒトCRFを皮下投与した脳腫瘍患者の脳腫瘍サイズをMRIで測定し、その変化%をグラフにしたものである。

【図 9】少なくとも3-6ヶ月間、2mg/日（1mg用量、1日2回）のヒトCRFを皮下投与した脳腫瘍患者の脳腫瘍サイズをMRIで測定し、その変化%をグラフにしたものである。

【図 10】少なくとも3-6ヶ月間、2mg/日（1mg用量、1日2回）のヒトCRFを皮下投与した転移患者の脳腫瘍サイズをMRIで測定し、その変化%をグラフにしたものである。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

コルチコトロピン放出因子

コルチコトロピン放出因子（CRF）は41アミノ酸から成る内在性ペプチドであり、下垂体-副腎系の刺激に応答する主要な視床下部ホルモンとして1981年に初めて同定された（Vale, W.ら, Science 213:1394-1397 (1981)）。ある態様では、本明細書に開示する製剤に使用されるCRFペプチドを固相または液相ペプチド合成法を用いて合成する。しかしながら、当業者は他のCRFペプチド供与源を容易に利用できる。「コルチコトロピン放出因子」および「CRF」という用語は、以下のような生物活性を有するCRF同等物も同様に包含する：例えばアミノ酸全配列中の1つまたはそれ以上のアミノ酸が異なるペプチド、並びにCRFの置換、欠失、挿入、および改変アミノ酸変異体で、無傷のCRFペプチドに通常伴う生物活性を実質的に保持しているもの。

【0026】

CRFは天然供与源から、組換え発現、または合成によって得ることができる。CRFは当該分野でコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）、コルチコリベリン、コルチコレリン、およびCRF-41としても知られている。本明細書で使用する「コルチコトロピン放出因子」、「CRF」、「コルチコトロピン放出ホルモン」、「CRH」、「コルチコリベリン」、「コルチコレリン」、「CRF-41」、または文法的にそれと同等の用語は機能的な定義であり、天然の無傷CRFペプチドの生物活性の1つまたはそれ以上を共有するペプチドを表す。それらの生物活性には、例えばACTH放出を刺激する能力、インビボにおいて浮腫を阻害する能力、およびCRF受容体（CRF受容体1およびCRF受容体2を含む）への結合能がある。上記の用語はそれぞれ、41アミノ酸のヒト、ラット、ヒツジ（ovine）、ヒツジ（sheep）、ヤギ、ブタ、および魚類コルチコトロピン放出因子ペプチドおよび他の哺乳動物由来のCRFペプチドで、天然供与源の抽出および精製もしくは組換え細胞培養系から単離するか、またはペプチド合成法によって合成したものを意味することを意図する。これらの用語はまた

、天然のCRFペプチドの生物活性の1つまたはそれ以上を共有する他のCRF関連ペプチドを意味することも意図し、それらには例えばウロコルチン (Vaughan, J. ら, Nature 378:287-292 (1995)、Donaldson, C. J. ら, Endocrinology 137(5):2167-2170 (1996)、およびTurnbull, A. V. ら, Eur. J. Pharm. 303:213-216 (1996))、ウロテンシンI (Lederis, K. ら, Science 218:162-164 (1982))、およびソーバジン (Montecucchi, P. C. ら, Int. J. Pep. Prot. Res. 16:191-199 (1980)) がある。

#### 【0027】

CRFは、浮腫および炎症の有効な阻害剤として、末梢性の内分泌性機能が介在しない生物活性を有することが明らかになっている (Wei, E. T. ら, Ciba Foundation Symposium 172:258-276 (1993))。これは、CRFの全身投与によって、損傷または炎症メディエータに  
10 応答する血漿成分の血管外漏出および関連組織の腫脹が阻害されることを明らかにした一連の実験によって確認されている (Wei, E. T. ら, European J. of Pharm. 140:63-67 (1987)、Serda, S. M. ら, Pharm. Res. 26:85-91 (1992)、およびWei, E. T. ら, Regulatory Peptides 33:93-104 (1991))。

#### 【0028】

本明細書に記載する方法のある態様では、CRFは合成した、例えば酢酸コルチコレリンである。ある態様では、使用するCRFはXERECEPT (商標) である。本明細書に記載する方法のある態様では、CRFの誘導体、類似体、およびコンジュゲートを使用できる。CRFコン  
20 ジュゲートの一例はPEG-コンジュゲートCRF (CRF-PEG) であり、米国特許出願第60/931,786号 (参照により本明細書に組み込まれる) に記載されている。

#### 【0029】

ある態様では、癌を治療または管理する方法として、CRFコンジュゲートをヒト被験体に投与する。CRFコンジュゲートは未修飾CRFと比較して向上された薬物動態プロファイル  
を有する。CRFコンジュゲートは未修飾CRFと比較して薬物動態プロファイルの1つまたはそれ以上のパラメータ (例えばAUC、 $C_{max}$ 、クリアランス (CL)、半減期、および生物学的利用能) の向上を示しうる。

#### 【0030】

ある態様では、医薬的に許容される塩の形態でCRFを投与する。特に記載しない限り、本明細書で使用する「医薬的に許容される塩」には、限定される訳ではないが、本明細書  
30 に記載する化合物中に存在できる酸性または塩基性基の塩を含む。一定の酸性条件下で、化合物は種々の無機および有機酸と様々な塩を形成できる。それらの塩基性化合物の医薬的に許容される塩を調製するのに使用できる酸は、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものであり、それらには、限定される訳ではないが以下がある：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グルコニルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロキシナフトエート、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メ  
40 チル硫酸塩、ムスケート (muscate)、ナブシル酸塩、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリエチオジド、およびパモ酸塩。一定の塩基性条件下で、化合物は種々の薬理学的に許容されるカチオンと塩基性塩を形成できる。それらの塩の非制限的な例として、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄と形成される塩がある。特定の態様では、医薬的に許容されるCRFの塩は酢酸コルチコレリンである。

#### 【0031】

ある態様では、CRFコンジュゲートは未修飾のアミノ酸配列を有するCRFを含有し、1つ  
またはそれ以上の残基がポリエチレングリコールに共有結合している。CRFを改変し、そ  
50

の41アミノ酸、限定される訳ではないが例えばリジン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、並びにタンパク質のN-末端 アミノ基およびC-末端カルボキシル基の1つまたはそれ以上を介して、ポリエチレングリコール・ポリマーに共有結合させてもよい。CRFコンジュゲートには、1つまたはそれ以上のシステイン残基がCRFアミノ酸配列の1つに挿入されているか、または1つのCRF配列の1つまたはそれ以上の残基が置換されている、CRFのシステイン付加改変体もある。本明細書で使用する「CRFのシステイン付加改変体」という用語は、未修飾CRF配列に1つもしくはそれ以上のシステイン残基が挿入されるか、またはCRFポリペプチド配列中の1つもしくはそれ以上のアミノ酸残基がシステイン残基で置換されるように改変されたCRFを表す。コンジュゲートされたCRFシステイン付加改変体には、アミノ酸配列の1つのN-末端、C-末端、またはN-末端およびC-末端の両方にシステイン残基が付加されたCRF配列が含まれる。ポリエチレングリコール・ポリマー単位は直鎖または分枝鎖であってもよい。CRF-PEGコンジュゲートは静脈内または皮下注射によって投与してもよい。

10

#### 【0032】

多くのCRF類似体が当該分野で知られている。米国特許第4,415,558号(1983年11月15出願)はヒツジCRFおよび類似体の合成、およびヒツジ視床下部抽出物からのoCRFの単離を開示している。合成oCRFは血圧を低減することが見いだされた。

#### 【0033】

MelchiorriおよびNegri, "Action of sauvagine on the mesenteric vascular bed of the dog," *Regulatory Peptides* 2:1-13 (1981)にはほぼ類似したペプチド、ソーバジンが報告されている。ソーバジンは40アミノ酸ペプチドであり、哺乳動物において血圧を低下し、ACTHおよび $\beta$ -エンドルフィンの分泌を刺激する生物活性を有することが報告されている。

20

#### 【0034】

米国特許第4,528,189号(1985年7月9日出願)および米国特許第4,533,654号(1985年8月6日出願)はラットおよびヒツジCRFに類似したペプチドおよびその類似体を開示しており、それぞれ、ホワイト・サッカー(white sucker)のウロテンシンがACTHを刺激すること、およびコイのウロテンシンが血糖を低下させることを明らかにした。

#### 【0035】

Lingら, "Isolation and characterization of caprine corticotropin-releasing factor," *Biochem Biophys Res Commun.* 122:1218-1224 (1984)はヤギCRFの構造を開示しており、これはヒツジCRFのものと同一であり、Eschら, "Isolation and characterization of the bovine hypothalamic corticotropin-releasing factor," *Biochem Biophys Res Commun.* 122:899-905 (1984)はウシCRFの構造を開示しており、これはヒツジおよびヤギCRFと1つのアミノ酸残基だけが異なる(33番アスパラギン。ヤギおよびヒツジCRFでは33番はセリンである)。ブタCRFはPatthyら("Isolation and amino acid sequence of corticotrophin-releasing factor from pig hypothalamus," *Proc Natl Acad Sci USA* 82:8762-8766 (1985))によって単離およびキャラクタライズされた。ブタCRFはラット/ヒトCRFと共通のアミノ酸配列(残基1-39)を共有し、40および41位だけが異なっている。残基40はアスパラギンまたはイソロイシンであり、残基41はフェニルアラニンアミドである。

30

40

#### 【0036】

本明細書において「CRF」とは哺乳動物コルチコトロピン放出因子を意味し、これはラット、ヒト、ウシ、ヤギ、ブタ、またはヒツジから単離できるものを含む。CRFの類似体にはソーバジン、コイ・ウロテンシン、およびサッカー・ウロテンシン(これらは全て下等脊椎動物から単離されている)、そしてCRFの合成ペプチド構造類似体で米国特許第4,415,558号、第4,489,163号、第4,553,654号、および第4,528,189号(参照により本明細書に組み込まれる)に開示されるものが含まれる。

#### 【0037】

用量および投与

50

ある態様では、癌の治療もしくは管理、または腫瘍進行の予防のために患者に投与するCRFの1日総投与量は $1\mu\text{g}$ - $100\text{mg}$ ； $2\mu\text{g}$ - $50\text{mg}$ ； $5\mu\text{g}$ - $25\text{mg}$ ； $10\mu\text{g}$ - $20\text{mg}$ ； $50\mu\text{g}$ - $10\text{mg}$ ； $100\mu\text{g}$ - $5\text{mg}$ ； $500\mu\text{g}$ - $3\text{mg}$ ； $1\text{mg}$ - $2\text{mg}$ の範囲であってもよい。別の態様では、医薬製剤に含有されるCRFの用量は $1\mu\text{g}$ - $10\text{mg}$ の範囲であってもよい。ある態様では、CRFの用量は $0.1\text{mg}$ - $5\text{mg}$ または $0.3\text{mg}$ - $2\text{mg}$ の範囲であってもよい。ある態様では、CRFの用量は約 $0.3\text{mg}$ 、約 $0.5\text{mg}$ 、約 $1\text{mg}$ 、約 $2.5\text{mg}$ 、約 $4\text{mg}$ 、または約 $5\text{mg}$ であってもよい。ある態様では、CRFの1日総投与量は $4\text{mg}$ - $10\text{mg}$ であってもよい。例えばCRFの1日総投与量は約 $1\text{mg}$ 、約 $2\text{mg}$ 、約 $2.5\text{mg}$ 、約 $3.0\text{mg}$ 、約 $4\text{mg}$ 、約 $6\text{mg}$ 、約 $8\text{mg}$ 、約 $10\text{mg}$ 、約 $12\text{mg}$ 、 $15\text{mg}$ 、約 $17\text{mg}$ 、または約 $20\text{mg}$ であってもよい。ある態様では、CRFを $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ - $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ の量で皮下注射する。CRFは $1\mu\text{g}/\text{kg}$ - $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ - $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ - $80\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ - $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $5\mu\text{g}/\text{kg}$ - $20\mu\text{g}/\text{kg}$ の量で皮下、静脈内、局所、皮内、経皮、鼻腔内、または肺内投与を行ってもよい。例えばCRFを $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $60\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 、および $300\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与してもよい。別の態様では、CRFを $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ の速度で静脈内投与する。例えば、CRFを $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、または $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $80\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、または $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、または $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、または $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ - $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ の速度で静脈内投与してもよい。

10

**【0038】**

CRFの投与量を単回投与（例えば1回のボラス注入）で、または24時間にわたって（例えば一定時間にわたる連続的輸液または一定時間にわたる分割ボラス投与）送達することができ、患者の疾患が安定もしくは退行するまで、または患者の疾患が進行もしくは許容されない毒性を示すまで反復する。例えば固形腫瘍の場合、安定な疾患とは、測定可能な病変の垂直直径が最後の測定から25%以上増加していないことを意味する。例えばResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000)を参照されたい。安定な疾患またはその欠如は当該分野で知られる方法、例えば患者の症状の評価、理学的検査、X線、CAT、PET、またはMRIを用いて映像化した腫瘍の可視化、および他の一般的に許容される評価法で測定する。

20

**【0039】**

他の態様では、CRFを別の薬剤（“第二活性薬剤”）または癌の治療もしくは管理のための他の療法と併用する。第二活性薬剤には小型分子および大型分子（例えばタンパク質および抗体）、本明細書に記載する例、並びに幹細胞または臍帯血がある。CRF投与と併用できる方法または療法には、限定される訳ではないが外科手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、および、癌の治療または管理に現在使用されている薬剤を使用しない他の療法がある。CRFの単独投与および/または併用療法のための種々の投与計画を本明細書に記載する。

30

**【0040】**

「共投与」および「併用」という用語は、2つの治療薬（例えばCRFと別の抗癌剤または第二の薬剤）を特定の時間に制限されることなく同時に、共に、または連続的に投与することを含む。ある態様では、両方の薬剤が細胞内もしくは患者の体内に同時に存在するか、またはその生物学的もしくは治療効果を同時に発揮する。ある態様では、2つの治療薬が同じ組成物またはユニット剤形中に含有される。別の態様では、2つの治療薬が別個の組成物またはユニット剤形中に含有される。

40

**【0041】**

また、本明細書に開示する方法に使用できる医薬組成物（例えば単一ユニット剤形）を提供する。特定の医薬組成物はCRFおよび第二活性薬剤を含有する。

**【0042】**

ある態様では、CRFコンジュゲートを使用し、治療的に許容される量のCRFコンジュゲートを、それを必要とする患者に投与することによって癌を治療することができる。

**【0043】**

別の態様では癌治療法は、ポリエチレングリコールで化学的に修飾したCRFおよび医薬

50

的に許容される希釈剤、アジュバント、またはキャリアーを含有する医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0044】

本明細書において、本開示の製剤に関して使用する「医薬的に許容される」という用語は、同製剤が任意の既知の投与計画によって製剤の投与を行う被験者において許容されないレベルの刺激を起こさないことを意味する。許容されないレベルの刺激に相当するものは当業者によって容易に特定され、紅斑および焼痂の生成、並びに製剤の投与に伴う浮腫の度合いが考慮に入れられる。

【0045】

投与計画

任意の上記の方法において、CRFは1日1回または1日複数回投与してもよい。例えばCRFの用量を1時間毎、2時間毎、3時間毎、4時間毎、6時間毎、8時間毎、12時間毎、または24時間毎に投与してもよい。あるいはまた、CRFを2日、3日、4日、5日、または6日毎に投与してもよい。ある態様では、CRFを1、2、3、もしくは4週間に1回、または1ヶ月に1回投与してもよい。

【0046】

更に、CRFは長期間にわたる投与に際し、忍容性が高いことが明らかになっている。従って、CRFを投与する患者に、例えば酢酸コルチコレリンを長期にわたって投与するような投与計画を施与することができる。ある態様では、3日間、4日間、5日間、1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上の期間にわたって患者にCRFを投与することができる。他の態様では、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、またはそれ以上の期間にわたって患者にCRFを投与することができる。ある場合には、1年間またはそれ以上の期間にわたって患者にCRFを投与することができる。

【0047】

ある態様では、任意の上記方法で、CRFの1日総投与量は約0.01mg-約100mgの範囲であってもよい。別の態様では、医薬製剤に含有されるCRFの1日総投与量は1 $\mu$ g-10mgの範囲であってもよい。ある態様では、CRFの用量は0.1mg-5mg、または0.3mg-2mgであってもよい。ある態様では、CRFの用量は約0.3mg、約0.5mg、約1mg、約2mg、約4mg、または約5mgであってもよい。ある態様では、CRFの1日総投与量は4mg-10mgである。例えばCRFの1日総投与量は約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約15mg、約17mg、または約20mgであってもよい。CRFは、CRFの所望の1日投与量に達するまで1日1回または1日複数回投与してもよい。例えば0.5mgまたは1.0mgのCRFを1日2回投与してCRFの1日総投与量を1mgまたは2mgとしてもよい。あるいはまた、0.5mgまたは1.0mgのCRFを1日4回投与して、CRFの1日総投与量を2mgまたは4mgとしてもよい。

【0048】

ある態様では、CRFを1日2回投与する。ある態様では、CRFを1mgの1日総投与量で1日2回投与する。

【0049】

CRF投与を更なる抗癌治療と併せて行うこともできる。抗癌治療には放射線治療、化学療法、光線力学的療法、外科手術、または他の免疫療法がある。化学療法には抗新生物剤、抗増殖剤、抗縮腫剤（例えば本明細書に記載するもの）がある。

【0050】

別の好ましい態様では、癌治療のために放射線治療を行っている患者にCRFを投与する。放射線治療では、放射線は $\gamma$ 線またはX線であってもよい。この方法は放射線治療、例えば遠隔照射放射線治療、放射性同位元素（I-125、パラジウム、またはイリジウム）の間質内インプランテーション、ストロンチウム-89のような放射性同位元素、胸部放射線療法、腹腔内P-32放射線療法、および/または腹部および骨盤放射線療法を行っている患者にCRFを投与することを含む。放射線療法の総説はHellman（放射線療法（Radiation Therapy）（第6版、2001年）、第16章；癌管理の原理（Principles of Cancer Management）、DeVitaら編、J.B. Lippencott社（フィラデルフィア市））を参照されたい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 1 】

CRFを抗癌剤と共に投与する場合、CRFおよび抗癌剤は連続的または同時に投与してもよい。連続投与の場合、投与の順序はフレキシブルである。

## 【 0 0 5 2 】

ある態様では、本明細書に記載するCRFを $0.1 \mu\text{g/kg}$ - $1000 \mu\text{g/kg}$ の量で皮下注射する。CRFは $1 \mu\text{g/kg}$ - $500 \mu\text{g/kg}$ 、 $2 \mu\text{g/kg}$ - $100 \mu\text{g/kg}$ 、 $2 \mu\text{g/kg}$ - $80 \mu\text{g/kg}$ 、 $4 \mu\text{g/kg}$ - $40 \mu\text{g/kg}$ 、または $5 \mu\text{g/kg}$ - $20 \mu\text{g/kg}$ の量で皮下投与できる。例えば、CRFを $10 \mu\text{g/kg}$ 、 $30 \mu\text{g/kg}$ 、 $60 \mu\text{g/kg}$ 、 $100 \mu\text{g/kg}$ 、および $300 \mu\text{g/kg}$ の用量で投与してもよい。

## 【 0 0 5 3 】

他の態様では、本明細書に記載するCRFを $1 \mu\text{g}$ - $100\text{mg}$ の量で皮下注射してもよい。CRFは $1 \mu\text{g}$ - $80 \text{mg}$ 、 $10 \mu\text{g}$ - $50\text{mg}$ 、 $100 \mu\text{g}$ - $40 \text{mg}$ 、 $300 \mu\text{g}$ - $10\text{mg}$ 、 $600 \mu\text{g}$ - $1\text{mg}$ 、および $800 \mu\text{g}$ - $1\text{mg}$ の量で皮下投与できる。例えばCRFを $100 \mu\text{g}$ 、 $300 \mu\text{g}$ 、 $600 \mu\text{g}$ 、 $1\text{mg}$ 、 $2\text{mg}$ 、 $2.5\text{mg}$ 、 $3\text{mg}$ 、 $4 \text{mg}$ 、および $5\text{mg}$ の用量で皮下投与してもよい。

## 【 0 0 5 4 】

皮下投与するCRFは1日1回または1日複数回投与してもよい。例えば皮下投与するCRFの用量を1時間毎、2時間毎、3時間毎、4時間毎、6時間毎、8時間毎、または12時間毎に投与してもよい。あるいはまた、CRFを2日、3日、4日、5日、または6日毎に投与してもよい。ある態様では、CRFを1、2、3、もしくは4週間に1回、または1ヶ月に1回投与してもよい。CRFを1週間またはそれ以上の期間に1回投与する場合、その用量を徐放性製剤の形態で投与してもよい。例えば本開示は、それを必要とする患者（好ましくはヒト）に治療的有効量の、例えば酢酸コルチコレリンを皮下注射することを含む、腫瘍の管理または治療の方法を含む。

## 【 0 0 5 5 】

特に記載しない限り、本明細書で使用する「治療的有効量」および「有効量」の化合物という用語は、疾患の治療、予防、および/または管理に治療的利益をもたらす、治療する疾患または障害に伴う症状の1つまたはそれ以上を遅延または最小化するのに十分な量を表す。療法全体を改善するか、疾患もしくは障害の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、または別の治療薬の治療効果を向上させる量は、「治療的有効量」および「有効量」という用語に包含される。

## 【 0 0 5 6 】

コルチコレリンは他の非経口投与経路で投与することもでき、それらには、限定される訳ではないが皮内および筋肉内注射、そして静脈内または骨内注入がある。例えばCRFを $0.1 \mu\text{g/kg/時間}$ - $100 \mu\text{g/kg/時間}$ の速度で静脈内投与してもよい。例えばCRFを $1 \mu\text{g/kg/時間}$ - $100 \mu\text{g/kg/時間}$ 、または $2 \mu\text{g/kg/時間}$ - $80 \mu\text{g/kg/時間}$ 、または $2 \mu\text{g/kg/時間}$ - $50 \mu\text{g/kg/時間}$ 、または $4 \mu\text{g/kg/時間}$ - $40 \mu\text{g/kg/時間}$ 、または $5 \mu\text{g/kg/時間}$ - $20 \mu\text{g/kg/時間}$ の速度で投与してもよい。

## 【 0 0 5 7 】

他の態様では、CRFは $1 \mu\text{g/kg}$ - $1000 \mu\text{g/kg}$ の量で静脈内投与してもよい。例えばCRFを $1 \mu\text{g/kg}$ - $100 \mu\text{g/kg}$ 、または $2 \mu\text{g/kg}$ - $80 \mu\text{g/kg}$ 、または $2 \mu\text{g/kg}$ - $50 \mu\text{g/kg}$ 、または $4 \mu\text{g/kg}$ - $40 \mu\text{g/kg}$ 、または $5 \mu\text{g/kg}$ - $20 \mu\text{g/kg}$ の量で静脈内投与してもよい。例えばCRFを $0.5 \mu\text{g/kg}$ - $1 \mu\text{g/kg}$ 、または $2 \mu\text{g/kg}$ - $8 \mu\text{g/kg}$ 、または $4 \mu\text{g/kg}$ - $8 \mu\text{g/kg}$ 、または $5 \mu\text{g/kg}$ の用量で投与してもよい。

## 【 0 0 5 8 】

CRFを1時間以下の間にわたって静脈内投与してもよい。ある態様では、CRFを1時間以上にわたって静脈内投与してもよい。例えば上記の静脈内投与するCRFの用量を10分間、30分間、45分間、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間、48時間、または72時間にわたって投与してもよい。

## 【 0 0 5 9 】

ある態様では、投与計画はCRFをステロイドと共に投与することを含む。CRFおよびステロイドは連続的または同時に投与してもよい。連続的に投与する場合、投与の順序はフレ

キシブルである。特定の態様では、CRFを皮下投与する。別の特定の態様では、ステロイド（例えばデキサメタゾン）を経口投与する。

#### 【0060】

##### 第二活性薬剤

本明細書に記載する方法および組成物で、CRFを他の薬理学的に活性な化合物（「第二活性薬剤」）と併用または組み合わせてもよい。特定のタイプの癌の治療においては、一定の組み合わせによって相乗作用が起こると考えられる。CRFは一定の第二活性薬剤に伴う有害作用を軽減しうるし、ある種の第二活性薬剤はCRFに伴う有害作用を軽減するのに使用できる。

#### 【0061】

1つまたはそれ以上の第二活性成分または薬剤を、本明細書に記載する方法および組成物においてCRFと共に使用できる。第二活性薬剤は大型分子（例えばタンパク質）または小型分子（例えば合成無機、有機金属、または有機分子）であってもよい。

#### 【0062】

大型活性薬剤の例として、限定される訳ではないが造血成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体、およびポリクローナル抗体（特に癌抗原に対する治療抗体）がある。典型的な大型分子活性薬剤は生体分子、例えば天然に存在するか、または人工的に生成したタンパク質である。本発明の方法および組成物に特に有用なタンパク質には、インビトロまたはインビボで造血前駆細胞および免疫学的に活性な物質を生成する細胞（immunologically active poietic cells）の生存および/または増殖を刺激するタンパク質がある。他のものはインビトロまたはインビボの細胞において関与する赤血球前駆細胞の分裂および分化を刺激する。特定のタンパク質として、限定される訳ではないが以下がある：インターロイキン、例えばIL-2（組換えIL-11（「rIL2」）およびカナリア痘IL-2を含む）、IL-10、IL-12、およびIL-18；インターフェロン、例えばインターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、インターフェロン-1a、およびインターフェロン-1b；GM-CSFおよびGM-CSF；そしてEPO。

#### 【0063】

方法および組成物に使用できる特定のタンパク質には、限定される訳ではないがフィルグラスチム（米国においてNEUPOGEN（登録商標）（Amgen社、カリフォルニア州サウザンドオークス市）の商標名で販売されている）；サルグラモスチム（米国においてLEUKINE（登録商標）（Immunex社、ワシントン州シアトル市）の商標名で販売されている）；および組換えEPO（米国においてEPOGEN（登録商標）（Amgen社、カリフォルニア州サウザンドオークス市）の商標名で販売されている）がある。

#### 【0064】

組換えおよび変異型GM-CSFの調製は米国特許第5,391,485号、第5,393,870号、および第5,229,496号（全て参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるように行うことができる。組換えおよび変異型G-CSFの調製は米国特許第4,810,643号、第4,999,291号、第5,528,823号、および第5,580,755号（全て参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるように行うことができる。

#### 【0065】

また、CRFと併用するための未変性、天然存在型、および組換えタンパク質も提供する。更に、天然存在型タンパク質の変異体および誘導体（例えば修飾型）で、インビボにおいてそれが基とするタンパク質の薬理活性の少なくとも一部を示すものも包含される。変異体の例には、限定される訳ではないが、1つまたはそれ以上のアミノ酸残基が天然存在型タンパク質中の相当する残基と異なるタンパク質がある。「変異体」という用語は、通常その天然存在型（例えば非グリコシル化型）には存在する炭化水素部分が欠失しているタンパク質も包含する。誘導体の例には、限定される訳ではないがPEG化誘導体および融合タンパク質、例えばIgG1またはIgG3を目的のタンパク質またはタンパク質の活性部分に融合させて生成されるタンパク質がある。例えばPenichet, M.L.およびMorrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)を参照されたい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 6 】

CRFと併用できる抗体にはモノクローナルおよびポリクローナル抗体がある。抗体の例として、限定される訳ではないがトラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標））、ペパシズマブ（AVASTIN<sup>TM</sup>）、ペルツズマブ（OMNITARG<sup>TM</sup>）、トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、エドレコロマブ（PANOREX（登録商標））、およびG250がある。CRFを抗TNF- 抗体と混合または併用してもよい。

## 【 0 0 6 7 】

大型分子の活性薬剤は、抗癌ワクチンの形態で投与してもよい。例えばサイトカイン（例えばIL-2、G-CSF、およびGM-CSF）を分泌する、またはその分泌を引き起こすワクチンを、本明細書に提供する方法および医薬組成物に使用してもよい。例えばEmens, L.A.ら, Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001)を参照されたい。

10

## 【 0 0 6 8 】

小型分子である第二活性薬剤を使用して、CRF投与に伴う有害作用を軽減することもできる。しかしながら、一部の大型分子と同様、その多くはCRFと共に（例えば前、後、または同時に）投与すると相乗効果をもたらす能力があると考えられる。小型分子の第二活性薬剤の例として、限定される訳ではないが抗癌剤、抗生物質、免疫抑制剤、およびステロイドがある。

## 【 0 0 6 9 】

抗癌剤の例として、限定される訳ではないが以下がある：アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナールナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ(COX-2阻害剤)；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマブラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エビルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ボルフィマーナトリウム；ボルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼ

20

30

40

50



ン；スパルフォサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；タキソテール；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；ベルテポルフィン（VISUDYN（商標））；ベルテポルフィン光化学療法；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；および塩酸ゾルピシン。

10

# 【 0 0 7 0 】

他の抗癌剤には、限定される訳ではないが以下がある：20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン抗前立腺癌剤；抗エストロゲン剤；抗新生物剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィディコリン；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシスレギュレーター；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン類；ベンゾイルスタウロスポリン；ラクタム誘導体；アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシボトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M 3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カス TANOSPEルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン類（chlorins）；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベシジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタアントラキノ類；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサナ；デクスベラバミル；ジアジクオン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタキソール，9-；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドキソルピシン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトボシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルピシン（fluorodaunorubicin）；フォルフェニメックス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘブスルファミン；ヘレグリン；ヘキサメチレ

20

30

40

50

ンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イ  
 ドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イマチニブ(たとえば、GLEEVEC(登録  
 商標))、イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様増殖因子-1レセプター阻害剤；イ  
 ンターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベンゲアン；ヨ  
 ードドキシソルビシン；イボメアノール，4-；イロブラクト；イルソグラジン；イソベンガ  
 ザール；イソホモハリコンドリノB；イタセトロン；ジャスブラキノリド；カハラリドF；  
 三酢酸ラメラリン-N；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン  
 ；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球インターフェロン ；ロイ  
 プロリド+エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレリン；レバミゾール；リアロゾール  
 ；直鎖ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド7  
 ；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロ  
 キソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；細胞溶解性ペプ  
 チド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；  
 マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロ  
 ン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；  
 ミルテフォシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体  
 ；ミトナフィド；ミトトキシシン繊維芽細胞増殖因子-サボリン；ミトキサントロン；モフ  
 アロテン；モルグラモスチム；Erbitux、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリ  
 ビドA+ミオバクテリウム細胞壁sk；モビダモール；マスタード抗癌剤；ミカベルオキシド  
 B；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアボロン；N-アセチルジナリン；N-置換ベンズ  
 アミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナバピン；ナフテ  
 ルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロロン酸；ニルタミド；  
 ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；オブリ  
 メルセン（GENASENSE（登録商標））；O<sup>6</sup>-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノ  
 ン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラ  
 シン；経口サイトカインインデューサー；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチ  
 ン（ELOXATN（商標））；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体  
 ；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナ  
 キシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；バゼリブチン；ペガスバルガーゼ；ペル  
 デシン；ポリ硫酸ペントサンナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブ  
 ロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテ  
 ート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリト  
 レキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤；白金錯  
 体；白金化合物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン  
 ；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻  
 害剤；プロテインA系免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナ  
 ーゼC阻害剤(微細藻類)；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシ  
 ドホスホリラーゼ阻害剤；ブルプリン類；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロ  
 ビンポリオキシエチレンコンジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモ  
 セトロン；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP  
 阻害剤；脱メチル化レテリブチン；エチドロロン酸レニウムRe186；リゾキシシン；リボザイ  
 ム；RIIレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキ  
 シル；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム  
 ；Sdi1模倣剤；セムスチン；老化誘導阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝  
 達阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロカブテート；フェニル酢酸ナト  
 リウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；  
 スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミ  
 ン；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；過活性血管作動性腸ペプチ  
 ドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフ  
 ェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テ

10

20

30

40

50

ルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモボルフィン；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリプラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣剤；チマルファシン；チモポエチンレセプターアゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン類；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼレセプターアンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン類；ベルテボルフィン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラー。

10

#### 【0071】

特定の第二活性薬剤には、限定される訳ではないがリツキシマブ、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、レミケード、ドセタキセル（TAXOTERE（登録商標））、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（DECADRON（登録商標））、ステロイド、ゲムシタピン、シスプラチン、テモゾロマイド、エトボシド、シクロホスファミド、テモゾロミド（TEMODAR（登録商標））、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、ARISA（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロン、PEG化インターフェロン（例えばPEG INTRON-A）、カペシタピン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン（PARAPLATIN（登録商標））、ダウノルビシン含有リボソーム、シタラビン、ドキシセタキソール（doxetaxol）、パクリタキセル（pacilitaxel）、ピンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロネート（palmitronate）、ピアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、ドキシソルビシン（DOXIL（登録商標））、パクリタキセル（TAXOL（登録商標））、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム（EMCYT（登録商標））、スリンダク、およびエトボシドがある。

20

#### 【0072】

ある態様では、第二活性薬剤はエトボシド、ダウノマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、プレメトレキセド、メトトレキサート、Ara-C、5-Fu、ワートマニン、ゲムシタピン、ゲルダナマイシン、またはそれらを組み合わせたものである。

30

#### 【0073】

##### 第二活性薬剤との併用療法

ある態様では、本明細書に記載する方法は、CRFを1つまたはそれ以上の第二活性薬剤と共に投与し、必要により放射線療法または外科手術と併用することを含む。CRFおよび第二活性薬剤の患者への投与は、同じ、または異なる投与経路で、同時に、または連続的に行ってもよい。特定の活性薬剤に使用する特定の投与経路の好適性は活性薬剤そのもの（例えば血流に入る前に分解することなく経口投与できるか否か）および治療する疾病に依存する。第二活性薬剤の好ましい投与経路は当業者に知られている。例えばPhysicians' Desk Reference, 1755-1760（第56版、2002年）を参照されたい。

40

#### 【0074】

ある態様では第二活性薬剤を、約1-約1,000mg、約5-約500mg、約10-約375mg、または約50-約200mgの量で1日1回または2回、静脈内または皮下投与する。ある態様では、第二活性薬剤はリツキシマブ、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、GM-CSF、G-CSF、EP0、タキソテール、イリノテカン、ダカルバジン、トランスレチノイン酸、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ピンクリスチン、ドキシソルビシン、COX-2阻害剤、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、ビノレルピン、またはそれらを組

50

み合わせたものである。ある態様では、第二活性薬剤はエトポシド、ダウノマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、プレメトレキセド、メトトレキサート、Ara-C、5-Fu、ワートマニン、ゲルダナマイシン、ゲムシタビン、またはそれらを組み合わせたものである。

【0075】

別の態様では、血液系腫瘍の治療または管理の方法を提供し、この方法は慣例的な療法（限定される訳ではないが、例えば外科手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、または現在癌の治療または管理に使用されている、他の薬剤によらない療法）と併せて（例えばその前に、それと同時に、またはその後）CRFを投与することを含む。理論に拘束される訳ではないが、CRFは慣例的な療法と併用することによって相加または相乗作用が得られうると考えられる。

10

【0076】

ある態様では、第二活性薬剤をCRFと共に投与するか、または1-50時間後に投与する。ある態様では、まずCRFを投与した後、1-50時間後に第二活性薬剤を投与する。ある態様では、まず第二活性薬剤を投与した後、1-50時間後にCRFを投与する。ある態様では、遅延は24時間である。ある態様ではCRFはPEG化CRFである。

【0077】

ある態様では、CRFを1  $\mu\text{g/kg}$ -1,000  $\mu\text{g/kg}$ 、1  $\mu\text{g/kg}$ -100  $\mu\text{g/kg}$ 、2  $\mu\text{g/kg}$ -80  $\mu\text{g/kg}$ 、2  $\mu\text{g/kg}$ -50  $\mu\text{g/kg}$ 、4  $\mu\text{g/kg}$ -40  $\mu\text{g/kg}$ 、もしくは5  $\mu\text{g/kg}$ -20  $\mu\text{g/kg}$ の量で単独で、または本明細書に開示する第二活性薬剤と共に、慣例的な療法の使用前、使用中、または使用後に投与する。

20

【0078】

ある態様では、第二活性薬剤はテモゾロミドである。ある態様では、CRFはPEG化CRFであり、第二活性薬剤はテモゾロミドである。

【0079】

ある態様では、テモゾロミドの1日用量は1日約1-約5,000 mg、約1-約1,000 mg、または約10-500 mgである。ある態様では、テモゾロミドの1日用量は約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約83mg、約90mg、約98mg、約105mg、約112mg、約120mg、約128mg、約135mg、約143mg、約150mg、約158mg、約165mg、約173mg、約180mg、約188mg、約195mg、約200mg、約210mg、約220mg、約225mg、約240mg、約255mg、約260mg、約270mg、約280mg、約285mg、約300mg、約315mg、約320mg、約330mg、約340mg、約345mg、約360mg、約375mg、約380mg、約400mg、約420mg、約440mg、約460mg、約480mg、または500 mgである。

30

【0080】

ある態様では、テモゾロミドを約10-約500mg/m<sup>2</sup>/日、約50-約250mg/m<sup>2</sup>/日、または約75-約200mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与する。ある態様では、テモゾロミドを約10mg/m<sup>2</sup>/日、約20 mg/m<sup>2</sup>/日、約30mg/m<sup>2</sup>/日、約40mg/m<sup>2</sup>/日、約50mg/m<sup>2</sup>/日、約75mg/m<sup>2</sup>/日、約100mg/m<sup>2</sup>/日、約125mg/m<sup>2</sup>/日、約150mg/m<sup>2</sup>/日、約175mg/m<sup>2</sup>/日、または約200mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与する。

【0081】

投与量はmg/m<sup>2</sup>/日以外の単位で表すこともできる。例えば非経口投与の用量はmg/kg/日で表してもよい。所定の被験体の身長もしくは体重またはその両方で用量をmg/m<sup>2</sup>/日からmg/kg/日に変換する方法は当業者に容易に理解される（[www.fda.gov/cder/cancer/animal/frame.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animal/frame.htm)参照）。

40

【0082】

ある態様では、テモゾロミドを周期的に投与する。ある態様では、テモゾロミドを1日1回または数回の投与で5日間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、10週間、15週間、または20週間投与し、その後約1日から約10週間の休薬期間を置く。ある態様では、テモゾロミドを1日1回または数回の投与で5日間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、または8週間投与し、1、3、5、7、9、12、14、16、18、20、22、23、24、25、26、28、29、または30日間の休薬期間を置く。ある態様では、休薬期間は7日間である。ある態様では、休薬期間は14日間である。ある態様では、休薬期間は23日間である

50

。ある態様では、休薬期間は骨髓回復に十分な期間である。ある態様では、休薬期間は好中球回復に十分な期間である。ある態様では、休薬期間は血小板回復に十分な期間である。投与サイクルの頻度、回数、および長さは増加または減少させてもよい。

【0083】

ある態様では、テモゾロミドを4週間毎日投与し、その後6サイクルの維持療法を行う。ある態様では、第1サイクルでテモゾロミドを1日1回、5日間投与し、その後23日間の休薬期間を置く。ある態様では、第2-6の各サイクルでテモゾロミドを1日1回、5日間投与し、その後好中球および血小板回復に十分な休薬期間を置く。ある態様では、絶対好中球数（ANC）が $1.5 \times 10^9/L$ を越え、血小板数が $100 \times 10^9/L$ を越えた時点で第2-6の各サイクルを開始する。ある態様では、第1-6サイクルでのテモゾロミドの投与は、ANCが $1 \times 10^9/L$ 未満または血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満になった場合、停止してもよい。各サイクルでの投与量は増加または減少させてもよい。

10

【0084】

ある態様では、400局所放射線療法（60Gyを30分割で施与）と同時に毎日 $75\text{mg}/\text{m}^2$ のテモゾロミドを42日間経口投与し、その後維持療法を行う。テモゾロミドおよび放射線療法完了の4週間後、テモゾロミドを更に6サイクル投与して維持療法を行う。第1サイクルでは、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ のテモゾロミドを1日1回、5日間投与した後、23日間、治療を行わない。第1サイクルの共通毒性基準（CTC）非血液毒性がグレード2以下であり（脱毛症、悪心、嘔吐を除く）、絶対好中球数（ANC）が $1.5 \times 10^9/L$ 以上であり、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であれば、第2サイクルの開始時に用量を $200\text{mg}/\text{m}^2$ まで増加させる。毒性が見られた場合を除き、その後の各サイクルの最初の5日間は用量を $1\text{日}200\text{mg}/\text{m}^2$ のまま保持する。第2サイクルで用量を増加させなかった場合は、その後のサイクルでも増加を行うべきではない。

20

【0085】

ある態様では、テモゾロミドの1日投与量は好中球および血小板数に従って調整する。

【0086】

別の態様では、本明細書に記載する方法は：a）それを必要とする患者に約 $1\text{mg}$ - $20\text{mg}$ のCRFを投与すること、およびb）治療的有効量の支持療法薬剤を投与することを含む。

【0087】

「支持療法薬剤」という用語はCRF治療によって起こる有害作用を治療、予防、または管理する物質をいう。

30

【0088】

支持療法薬剤はCRF治療によって起こる有害作用を治療、予防、または管理する任意の物質であり、その物質の好適な投与計画に従って投与を行う。例えば、悪心を治療するための支持療法薬剤は、薬剤によって異なる投与計画を有する。予防的に投与するものもあるが、CRFと共投与するものや、CRFの投与後に投与するものもある。支持療法薬剤、その用量、および投与計画の例はThe Physician's Desk Referenceに記載されている。

【0089】

医薬組成物および剤形

本明細書に記載する方法はCRFおよび医薬的に許容されるキャリアー、例えば希釈剤またはアジュバントを含有する医薬組成物を使用するか、またはCRFを含有する組成物を他の活性成分（例えば別の抗癌剤）と組み合わせて使用する。臨床診療では、CRFを任意の慣例的な経路で投与してもよく、それらには、限定される訳ではないが経口、非経口、直腸、または吸引（例えばエアロゾルの形態で）がある。ある態様では、CRFを皮下注射する。別の態様では、CRFをIV注射する。

40

【0090】

ある態様では、本明細書に記載する方法は酢酸コルチコレリンを活性成分として含有する医薬組成物を使用し、これを本明細書に記載する方法に従って投与する。酢酸コルチコレリンは医薬的に許容されるキャリアーと共に調剤してもよい。本開示の医薬製剤は、酢酸コルチコレリンおよび医薬的に許容される希釈剤、アジュバント、またはキャリアーを含有する溶液、懸濁液、エマルジョンの形態であってもよい。ある態様では、本開示の医

50

薬製剤は皮下ボーラス注射用製剤である。

【0091】

別の態様では、本明細書に記載する方法は、癌治療のための皮下注射用に調製した酢酸コルチコレリンを含有する医薬組成物を使用する。ある態様では、酢酸コルチコレリンの皮下製剤の投与により、酢酸コルチコレリンの他の非皮下製剤の投与に比較して、酢酸コルチコレリンの投与頻度をより低くすることが可能となる。酢酸コルチコレリンの投与頻度がより低いことにより、患者のコンプライアンスは向上しうる。更に、他の態様では、酢酸コルチコレリン皮下製剤の投与により、酢酸コルチコレリンの非皮下製剤投与に伴う副作用を減少させることができる。

【0092】

ある態様では、CRFコンジュゲートを活性成分として含有する医薬組成物を投与することによって患者の腫瘍進行を予防する方法を提供する。CRFコンジュゲートは医薬的に許容されるキャリアーと共に調剤してもよい。CRFコンジュゲートの半減期が延長されていることにより、医薬組成物はより低い用量のCRFを含有してもよい。本開示の医薬製剤は投与経路によって、CRFコンジュゲート（例えばポリエチレングリコールで化学的に修飾したCRF）および医薬的に許容される希釈剤、アジュバント、またはキャリアーを含有する溶液、懸濁液、エマルジョンの形態であってもよい。

【0093】

非経口投与のための組成物はエマルジョンまたは無菌溶液であってもよい。溶媒または媒質としてプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（特にオリーブオイル）、または注射可能な有機エステル（例えばオレイン酸エチル）で調製してもよい。これらの組成物はアジュバント、特に湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、および安定化剤を含有してもよい。滅菌はいくつかの方法、例えば細菌学的フィルターの使用、放射線、または加熱によって行うことができる。それらは無菌固形組成物の形態で調製し、使用時に無菌水または任意の他の注射用無菌溶媒に溶解してもよい。

【0094】

組成物はエアロゾルであってもよい。液体エアロゾル形態での使用では、組成物は安定な無菌溶液であるか、または固形組成物であっても使用時に非発熱性の無菌水、生理食塩水、または任意の他の医薬的に許容される媒質に溶解してもよい。直接吸入を意図する乾燥エアロゾルの形態で使用する場合、活性成分を微粉化し、水溶性固形希釈剤または媒質、例えばデキストラン、マンニトール、またはラクトースと混合する。

【0095】

医薬組成物を個別の単一ユニット剤形の製剤として使用してもよい。医薬組成物および剤形はCRFおよび1つまたはそれ以上の賦形剤を含有する。

【0096】

医薬組成物および剤形は1つまたはそれ以上の更なる活性成分を含有してもよい。必要に応じた第二の、または更なる活性成分の例を本明細書に記載する。

【0097】

ある態様では、本明細書に記載する組成物は医薬組成物または単一ユニット剤形である。本明細書に記載する医薬組成物および単一ユニット剤形は予防的または治療的有效量のCRF、および一般的に1つまたはそれ以上の医薬的に許容されるキャリアーまたは賦形剤を含有する。「キャリアー」という用語は、治療薬と共に投与される希釈剤、アジュバント（例えばフロイントアジュバント（完全または不完全））、賦形剤、または媒質をいう。それらの医薬キャリアーは無菌の液体、例えば水および油（例えば石油、動物、植物、または合成由来のもの、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油など）であってもよい。ある態様では、医薬組成物を静脈内投与する場合、キャリアーは水である。特に注射液では、生理食塩水、デキストロース水溶液、およびグリセロール水溶液を液体キャリアーとして使用してもよい。好適な医薬キャリアーの例は「Remington's Pharmaceutical Sciences」（E. W. Martin）に記載されている。

【0098】

一般的な医薬組成物および剤形は1つまたはそれ以上の賦形剤を含有する。好適な賦形剤は薬学分野の当業者に知られており、好適な賦形剤の非制限的な例として、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどがある。特定の賦形剤が医薬組成物または剤形への導入に好適か否かは、当該分野で知られる種々の因子に依存し、それらには、限定される訳ではないが剤形を被験体に投与する方法、および剤形中の特定の活性成分がある。組成物または単一ユニット剤形は、必要により少量の湿潤剤、乳化剤、またはpH緩衝剤を含有してもよい。

#### 【0099】

更に、活性成分が分解する速度を低下させる化合物を1つまたはそれ以上含有する医薬組成物および剤形も提供する。それらの化合物を本明細書では「安定化剤」と称するが、それらには、限定される訳ではないが抗酸化剤（例えばアスコルビン酸）、pH緩衝液、または塩緩衝液がある。

#### 【0100】

医薬組成物および単一ユニット剤形は溶液、懸濁液、エマルジョン、粉末などの形態であってもよい。それらの組成物および剤形は予防的または治療的有效量の予防薬または治療薬を、ある態様では精製された形態で、好適な量のキャリアーと共に含有し、被験体に投与するのに好適な形態を成している。製剤は投与様式に適したものであるべきである。ある態様では、医薬組成物または単一ユニット剤形は無菌であり、被験体、例えば動物被験体、または哺乳動物被験体、および例えばヒト被験体に投与するのに好適な形態である。

#### 【0101】

本明細書に記載する医薬組成物は意図する投与経路と適合するように調製される。投与経路の例には、限定される訳ではないが非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、筋肉内、皮下、吸入、鼻腔内、経皮、局所、経粘膜、腫瘍内、滑液内、および直腸投与がある。特定の態様では、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内、または局所投与に適合する医薬組成物として、慣例的な手順に従って組成物を調製する。ある態様では、慣例的な手順に従ってヒトへの皮下投与用に医薬組成物を調製する。一般に、静脈内投与のための組成物は無菌等張緩衝液である。必要により、組成物は安定化剤、および注射部位の痛みを軽減するための局所麻酔剤（例えばリグノカイン）を含有してもよい。

#### 【0102】

剤形の例として、限定される訳ではないが、被験体への非経口投与に好適な液体剤形；および、再構成して被験体への非経口投与に好適な液体剤形とすることができる無菌固体（例えば結晶性または無定形固体）がある。

#### 【0103】

本明細書に記載する剤形の組成物、形状、およびタイプは一般に、その用途によって種々である。例えば疾病の初期治療で使用する剤形は、その疾病の維持療法に使用する剤形より多くの量の1つまたはそれ以上の活性成分を含有してもよい。同様に、非経口剤形は、同じ疾病または障害を治療するのに使用される経口剤形より少ない量の1つまたはそれ以上の活性成分を含有してもよい。本発明に包含される特定の剤形は種々であるが、これは当業者に容易に認識される。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences（第20版）、Mack Publishing社、ペンシルバニア州イーストン市（2000）を参照されたい。

#### 【0104】

一般に、本明細書に記載する組成物の成分は個別に、または混合されてユニット剤形として提供される（例えば、活性薬剤の量を表示した密封容器（例えばアンプルまたはサシエ）に封入された凍結乾燥粉末または無水濃縮物）。組成物を輸液によって投与する場合、医薬品グレードの無菌水または生理食塩水を含有する輸液ボトルとして提供してもよい。組成物を注射で投与する場合、注射用の無菌水または生理食塩水のアンプルを提供し、成分を混合してから投与してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0105】

CRFの医薬組成物は治療量の酢酸コルチコレリンを送達するように調製してもよい。ある態様では、医薬製剤中に含有される酢酸コルチコレリンの量は1mg-20mgの範囲である。別の態様では、医薬製剤中に含有されるCRFの量は1 $\mu$ g-10mgである。ある態様では、CRFの用量は0.1mg-5mg、または0.3mg-2mgである。ある態様では、CRFの用量は約0.3mg、約0.5mg、約1mg、約2.5mg、約4mg、または約5mgである。

## 【0106】

ある態様では、CRFの1日総投与量は4mg-10mgである。例えば、CRFの1日総投与量は約1mg、約2mg、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、15mg、約17mg、または約20mgである。用量は当該分野で知られる方法で決定することができ、本開示の医薬製剤を単独で、または併用で投与し、腫瘍進行を予防してもよい。

## 【0107】

非経口剤形

非経口剤形は種々の経路で患者に投与することができ、それらには、限定される訳ではないが皮下、静脈内（ボラス注射を含む）、筋肉内、および動脈内がある。非経口剤形の投与は一般に、患者の混入物に対する自然防御を迂回するため、それらは無菌であるか、または患者への投与前に滅菌できることが好ましい。非経口剤形の例として、限定される訳ではないが注射用液、医薬的に許容される媒質に溶解または懸濁して注射できる乾燥物質、注射用懸濁液、およびエマルジョンがある。

## 【0108】

非経口剤形を提供するのに使用できる好適な媒質は当業者に知られている。それらの例として、限定される訳ではないが以下がある：USP注射用水；水性媒質（限定される訳ではないが、例えば塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸リンガー注射液）；水混和性媒質（限定される訳ではないが、例えばエチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール）；および非水性媒質（限定される訳ではないが、例えばコーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジル）。

## 【0109】

1つまたはそれ以上の本明細書に開示する活性成分の溶解度を増加させる化合物を非経口剤形に導入してもよい。例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体を用いて活性成分の溶解度を増加させてもよい。例えば米国特許第5,134,127号（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

## 【0110】

局所、経皮、および粘膜投与剤形

ある態様では、経皮、局所、および粘膜投与剤形を提供する。本明細書に記載する経皮、局所、および粘膜投与剤には、限定される訳ではないが点眼剤、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ジェル、溶液、エマルジョン、懸濁液、または当業者に知られる他の剤形がある。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Mack Publishing社, ペンシルバニア州イーストン市(2000)；およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第4版, Lea & Febiger, フィラデルフィア市(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織の治療に好適な剤形は、マウスウォッシュまたは口腔用ジェルとして調製してもよい。更に経皮投与剤形には、皮膚および創傷に特定の期間適用して所望の量の活性成分を浸透させる「レザバー・タイプ」または「マトリクス・タイプ」のパッチがある。

## 【0111】

本発明に包含される局所および粘膜投与剤形を提供するために使用できる好適な賦形剤（例えばキャリアーおよび希釈剤）および他の物質は薬学分野の当業者に知られており、それらは所定の医薬組成物または剤形を適用しようとする組織によって異なる。それらの事実を考慮して、代表的な賦形剤には、限定される訳ではないが水、アセトン、エタノー

10

20

30

40

50



ル、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびそれらの混合物で溶液、エマルジョン、またはジェルを成すもので、非毒性であり、医薬的に許容されるものがある。必要により、モイスチャライザーまたは保湿剤を医薬組成物および剤形に添加してもよい。それらの更なる成分の例は当業者に知られている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Mack Publishing社, ペンシルバニア州イーストン市(2000)を参照されたい。

#### 【0112】

医薬組成物または剤形のpHを調整して1つまたはそれ以上の活性成分の送達を向上させてもよい。同様に、溶媒キャリアーの極性、イオン強度、または等張性を調整して送達を向上させてもよい。ステアリン酸塩のような化合物を医薬組成物または剤形に添加し、1つまたはそれ以上の活性成分の親水性または親油性を好適に変更し、送達を向上させてもよい。この場合、ステアリン酸塩は製剤の脂質媒質として、乳化剤または界面活性剤として、そして送達向上または浸透向上剤として作用する。活性成分の種々の塩、水和物、または溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性を更に調整してもよい。

10

#### 【0113】

##### 腫瘍のモニタリング法

ある態様では、当該分野で知られる標準的な方法を用いて腫瘍および腫瘍進行をモニタリング/評価できる。本開示の治療的に有効な投与計画のある態様では、投与計画により、腫瘍のサイズ/体積の安定化または腫瘍進行の低下が起こる。ある態様では、投与計画を実施している被験体をモニタリングし、投与計画によって腫瘍のサイズ/体積の安定化または腫瘍進行の低下が起こっているか否かを判断する。ある態様では、CRFコンジュゲート治療の開始前、治療中、および治療後に腫瘍進行をモニタリングする。

20

#### 【0114】

ある態様では、被験体に投与計画を開始してから少なくとも1、2、4、6、8、10、12、14、15、16、18、20、または30、60、90日、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、>12ヶ月後に被験体または被験体由来サンプルで腫瘍進行を評価する。ある態様では、被験体が一定数の療法を受けた後（例えば1、2、5、10、20、30、またはそれ以上の療法施与後）に腫瘍進行を評価する。他の態様では、1またはそれ以上の療法を実施した2週間、1ヶ月、2ヶ月、1年、2年、3年、4年、またはそれ以上後に腫瘍進行を評価する。

30

#### 【0115】

腫瘍進行を測定して投与計画の有効性を評価することができる。ある態様では、参照サンプルは療法を行っている被験体から初期の時点で（例えばベースライン参照サンプルとして投与計画を施与する前の、または療法を行っている最中の初期の時点で）得たサンプルである。この態様では、療法により、参照サンプルに比較して試験サンプルでは腫瘍進行が好適に低減される。別の態様では、検出可能な癌に罹患していない健常な被験体、または同じ型の癌の寛解期にある患者から参照サンプルを得る。

#### 【0116】

腫瘍進行は当業者に知られる標準的な方法でモニタリング/評価できる。多くの既知の方法を使用して腫瘍の体積を評価できる。それらの方法の非制限的な例として以下がある：イメージング法（例えばコンピューター断層撮影法（CT）、核磁気共鳴映像法（MRI）、ポジトロン放出断層撮影法（PET）スキャン、心悸亢進（palpitation）、直接測定（例えば定規で）、超音波、X線撮影法、マンモグラフィー、骨スキャン、およびRI撮影法）、目視法（例えば大腸鏡検査、気管支鏡検査、および内視鏡検査）、理学的検査（例えば前立腺検査、乳房検査、リンパ節検査、腹部検査、全身の触診）、血液検査（例えば前立腺特異抗原（PSA）試験、癌胎児性抗原（CEA）試験、癌抗原（CA）-125試験、アルファ-フェトプロテイン（AFP））、骨髄分析（例えば血液系腫瘍の場合）、病理組織診断、細胞診断、およびフローサイトメトリー。

40

#### 【0117】

ある態様では、イメージング法で得た腫瘍病変サイズに基づく評価から、腫瘍体積を測

50

定できる。特定の態様では、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Guidelines (Therasseら (J. Nat. Canc. Inst. 2000,, 92(3), 205-216)に記載されている)に従って評価を行う。例えば特定の態様では、腫瘍体積を代表する被験体中の病変は、慣例的なイメージング法を使用する場合(例えば慣例的なCTスキャン、MRI、またはX線)はベースライン(治療前)での最長径が少なくとも20mm、スパイラルCTスキャンを使用する場合はベースラインでの最長径が少なくとも10mmとなるように選択する。

#### 【実施例】

#### 【0118】

#### 実施例 1

#### 前臨床試験

本実施例で、脳腫瘍に罹患したマウスに高濃度のCRFを(すなわち100 µg/kgの皮下投与を1日2回)投与したところ、未処理のコントロールマウスまたは化学療法剤治療もしくはデキサメタゾン投与したマウスより長く生存したことを示す。

#### 【0119】

結果は、ヒト・グリア芽腫細胞系U87 Flucを注射して脳腫瘍を生成させたSCIDマウスから得た。U87 Fluc細胞系はU87細胞系にluc遺伝子を含むレトロウイルス・コンストラクトを安定に形質導入することによって生成した。

#### 【0120】

CRFを高濃度投与した脳腫瘍マウスは全て、80日の全試験期間生存し、全期間にわたって健常と観察された。同様に、CRFを低濃度投与したマウスは、未処理またはデキサメタゾンもしくは化学療法剤(BicunまたはTMZ)を投与したマウスより長く生存した。80日の試験期間の終了時には、低濃度CRF投与マウスの60%が生存しており、デキサメタゾン投与マウスは全て死亡していた(図1)。未処理のマウスの全て、および化学療法剤投与マウスのほとんどは80日の試験期間の終了前に安楽死させた(図2)。例えばTMZ処理マウスでは80日の試験期間終了時点で生存していたのはわずか40%であった。

#### 【0121】

低濃度CRF投与マウスの平均生存期間は高濃度CRF投与マウスと未処理マウスまたはデキサメタゾン投与マウスの中間であった。

#### 【0122】

高濃度CRF投与マウスの脳腫瘍は80日の試験期間中進行せず、発光イメージングの結果によれば、腫瘍サイズは相対的に一定のままであった(図3)。同様に、低濃度CRF投与マウスの脳腫瘍は進行しなかったか、またはより緩慢に進行した(図4)。それに対して高濃度デキサメタゾン投与マウスの脳腫瘍は、時間と共に連続的に進行した(図5)。

#### 【0123】

Bicnu投与マウスの脳腫瘍は増殖し続け、腫瘍はBicnu治療への十分な応答を示さなかった(図6)。TMZ投与マウスの脳腫瘍は1検体以外全て治療に応答した(図7)。しかしながら、腫瘍は増大し続け、これは腫瘍サイズが相対的に一定であった高濃度CRF処理マウスの脳腫瘍と対照的であった(図3)。化学療法への応答は、光量子放出によって検出された腫瘍増殖と直接関連した。TMZ処理マウスはBicnu処理マウスより平均生存期間が長かった(図2)。

#### 【0124】

同様に、高濃度CRF投与マウスは光量子放出に基づく腫瘍進行は示さず、80日の試験期間にわたって健常を保持した。

#### 【0125】

#### 臨床試験

本実施例で、3-6ヶ月またはそれ以上の期間CRFで治療した癌患者が劇的な腫瘍進行の停止および生存率向上を示すことを表す。

#### 【0126】

悪性脳腫瘍に罹患した患者に、2mg/日(1mg用量で1日2回)のヒトCRFを皮下投与した。CRF投与患者は腫瘍サイズが保持されたか、またはコントロール患者と比較して腫瘍サイ

10

20

30

40

50

ズが減少した（図8）。特に、図8に示すCRF投与患者20人のうち6人は腫瘍サイズの低下を示し、5人は腫瘍サイズが保持された。特に、患者20人中3人はCRF治療の9ヶ月後に50%を越える腫瘍サイズの減少を示した。また、図9に示すCRF投与患者10人のうち8人は最終時点の測定で腫瘍の低減を示した。2人の患者は約90%の腫瘍サイズの低下を顕著に示した。更に、少なくとも6ヶ月間治療を行った患者30人のうち10人は腫瘍サイズの低下を経験した。

【0127】

更に、CRF投与患者は生存期間の延長を示す。一般に、この試験に登録した患者は3-6ヶ月を越えて生存する見込みのない患者である。図8および9に示すように、CRF投与患者の圧倒的多数が推測された3-6ヶ月を越えて生存し、CRF治療後1-2年間生存した患者もいる。

10

【0128】

特に、転移患者はCRF治療に非常に良好な反応を示した。図10に示すCRF投与を行った転移患者3人のうち2人は最終時点の測定で腫瘍サイズの低下を示し、3人全員が予測された3-6ヶ月を越えて生存した。

【0129】

同等物

本開示は、記載する特定の態様によってその範囲が限定されるものではなく、それらは本開示の個々の観点の一例であることを意図し、機能的に同等の方法および成分は本開示の範囲内に含まれる。実際に、本明細書に提示および記載するものに加え、本開示の種々の改変は、更なる日常の実験を必要とせずに前述の記載および添付する図面から当業者に明白となる。それらの改変および同等物は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

20

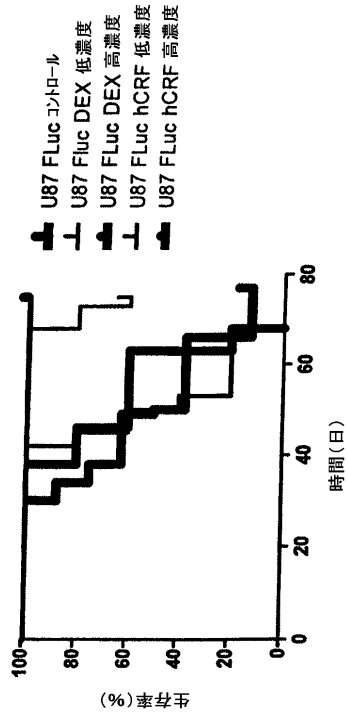
【0130】

本明細書に記載する全ての文献、特許、および特許出願は、個々の文献、特許、または特許出願が参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されるのと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書における参考文献の引用または検討は、それらが本開示の従前技術であることの容認であると解釈すべきでない。

30

【図 1】

U87FLuc: コントロール、DEX、およびhCRFのカプラン・マイヤー生存曲線



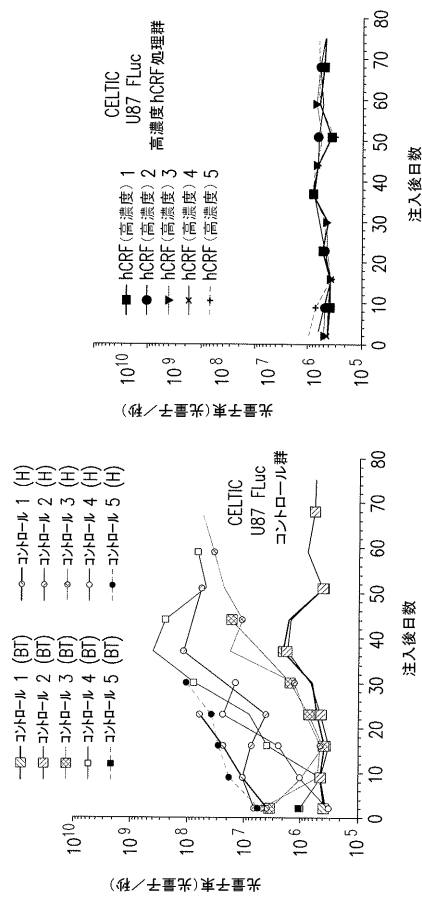
【図 2】

U87FLuc: コントロール、BiCNUおよびTMZ処理のカプラン・マイヤー生存曲線



【図 3】

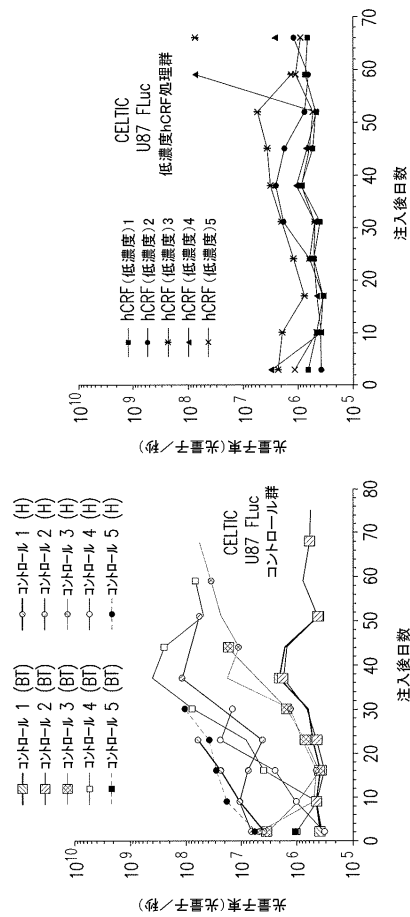
U87 FLuc 高濃度hCRF処理群



3B

【図 4】

U87 FLuc 低濃度hCRF処理群



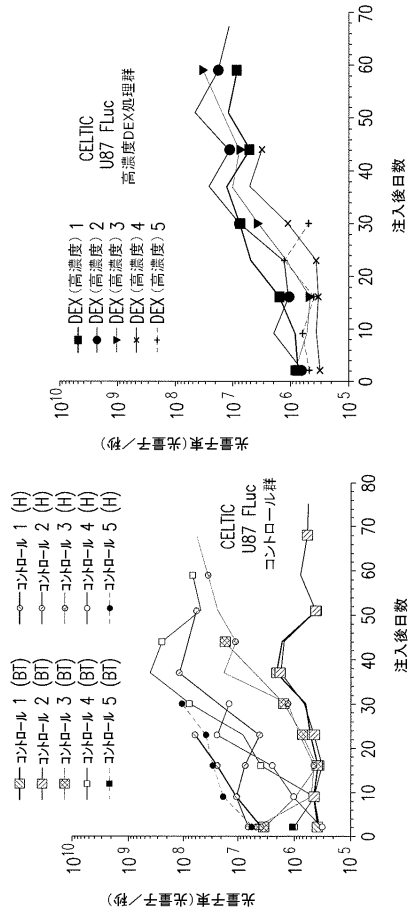
3A

4B

4A

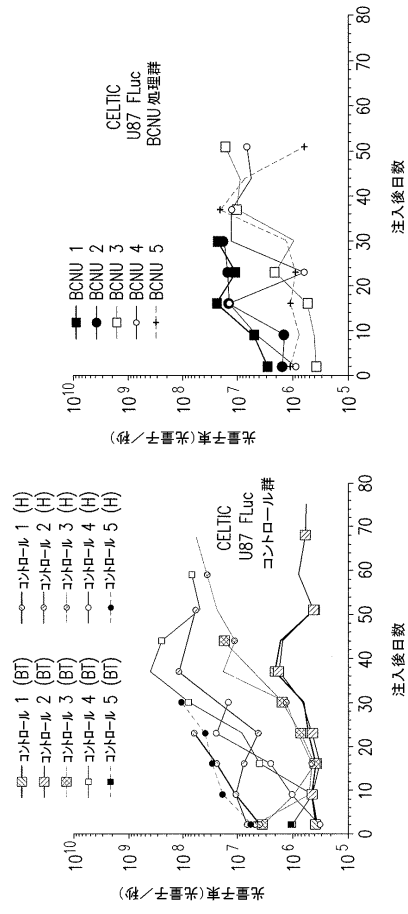
【図 5】

U87 FLuc 高濃度DEX処理群



【図 6】

U87 FLuc BCNU処理群

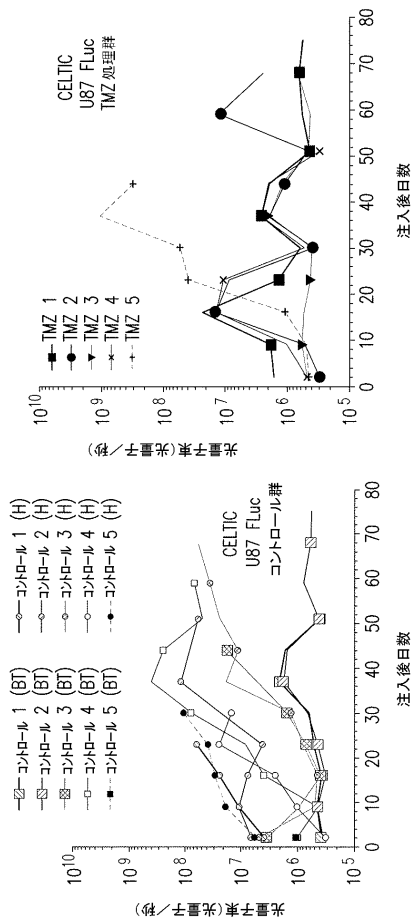


6B

6A

【図 7】

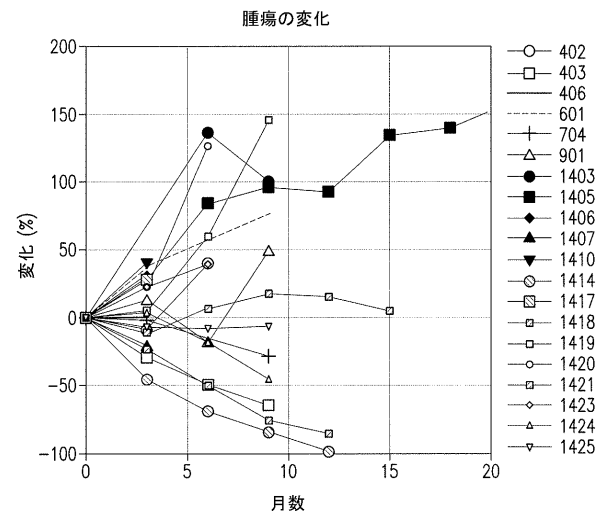
U87 FLuc TMZ処理群



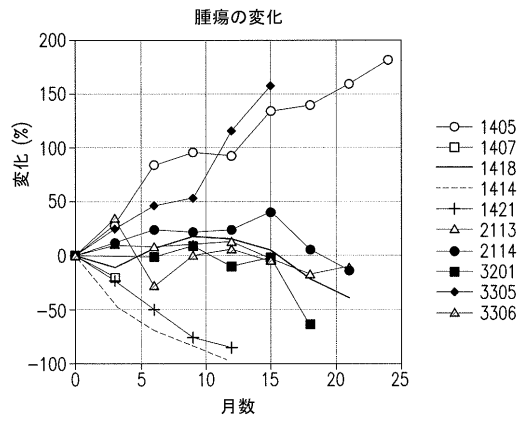
7B

7A

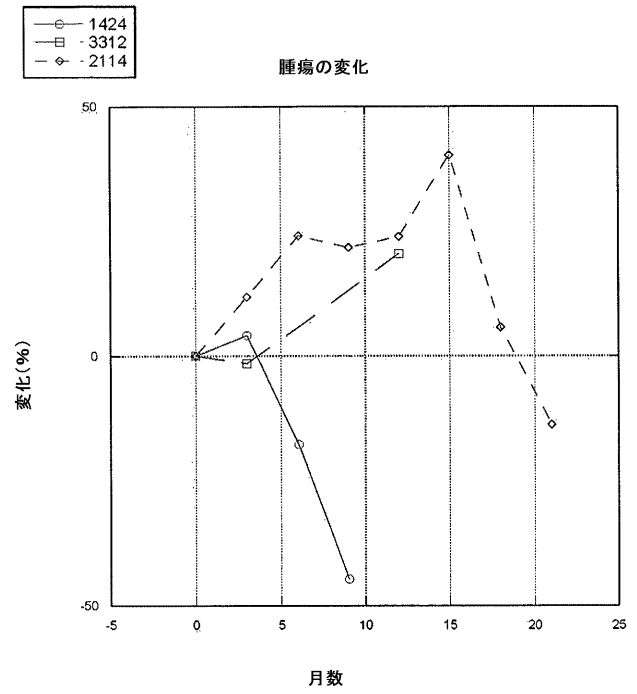
【図 8】



【図 9】



【図 10】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/002645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K38/22 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>REUBI JEAN CLAUDE ET AL: "Expression of CRF1 and CRF2 receptors in human cancers" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, ENDOCRINE SOCIETY, CHEVY CHASE, MD, vol. 88, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 3312-3320, XP009128682 ISSN: 0021-972X *cf. abstract, page 3319, 2nd para. on the left-sided col.*</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-64

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2010

Date of mailing of the international search report

01/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, Anton

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/002645

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HA B K ET AL: "Corticotropin releasing factor induces proliferation of cerebellar astrocytes" JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH, WILEY-LISS, US, vol. 62, no. 6, 15 December 2000 (2000-12-15), pages 789-798, XP009128681 ISSN: 0360-4012 *cf. abstract, front page 789, 4th para. on the right-hand col., 3rd para. on the left col. of page 796*</p>	1-64
A	<p>WEN X L ET AL: "The use of corticotropin releasing factor (CRE) for the treatment of post-operative cerebral edema. A preliminary study" CHINESE MEDICAL JOURNAL / ZHONGHUA YIXUE ZAZHI YINGWEN BAN, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, BEIJING, CN, vol. 104, no. 7, 1 July 1991 (1991-07-01), pages 557-561, XP009128683 ISSN: 0366-6999 *cf. abstract and discussion part on page 559*</p>	1-64



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 エヴァンス - フリーク , ステファン

アメリカ合衆国 1 0 9 8 7 ニューヨーク州 タキシード パーク , ルックアウト ロード 9  
1

F ターム(参考) 4C076 AA95 CC27 CC30 CC41 EE23 EE59

4C084 AA02 BA01 BA19 BA23 BA42 BA44 CA53 CA59 DB03 MA02

MA55 MA66 NA14 ZB262

4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA04 NA05 ZB26