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

特許第5408833号
(P5408833)

(45)発行日　平成26年2月5日(2014.2.5)　(24)登録日　平成25年11月15日(2013.11.15)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 38/21	(2006.01)	A61K	37/66	Z
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	T
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121

請求項の数 8　(全 14 頁)

(21)出願番号	特願2004-516641 (P2004-516641)
(86)(22)出願日	平成15年6月23日 (2003.6.23)
(65)公表番号	特表2005-531620 (P2005-531620A)
(43)公表日	平成17年10月20日 (2005.10.20)
(86)国際出願番号	PCT/EP2003/006591
(87)国際公開番号	WO2004/002526
(87)国際公開日	平成16年1月8日 (2004.1.8)
審査請求日	平成18年3月15日 (2006.3.15)
審判番号	不服2011-574 (P2011-574/J1)
審判請求日	平成23年1月11日 (2011.1.11)
(31)優先権主張番号	60/392,311
(32)優先日	平成14年7月1日 (2002.7.1)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　501022343
ヴィレックス　アクチェンゲゼルシャフト
Ｗｉｌｅｘ　ＡＧ
ドイツ連邦共和国　ミュンヘン　グリルパルツァー　シュトラーセ　１０
Ｇｒｉｌｌｐａｒｚｅｒ　Ｓｔｒａｓｓｅ　１０，　Ｄ－８１６７５　Ｍｕｅｎｃｈｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100099483
弁理士　久野　琢也
(74)代理人　100061815
弁理士　矢野　敏雄
(74)代理人　100112793
弁理士　高橋　佳大

最終頁に続く

(54)【発明の名称】腎細胞腫を治療するためのＣＧ２５０およびＩＬ－２またはＩＦＮ－αを含有する抗腫瘍剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

腎細胞腫の患者を治療するための、ＭＮ（Ｇ２５０）抗原に向けられた抗腫瘍抗体および低い用量のＩＦＮ－αで構成される組合せ抗腫瘍剤において、

低い用量のＩＦＮ－αが第１の治療段階での投与のためのものであり、抗腫瘍抗体および低い用量のＩＦＮ－αが第２の治療段階での組合せ投与のためのものであり、前記低い用量が１週間あたり３回の各回で、１～４ＭＩＵの範囲内にあることを特徴とする、上記抗腫瘍剤。

【請求項２】

低い用量のＩＦＮ－αがＮＩＣ　ＣＴＣ毒性度３またはそれ以上の実質的に不在下で製薬学的に有効である用量を有する、請求項１記載の組合せ抗腫瘍剤。

【請求項３】

ＩＦＮ－αが治療の間、実質的に一定の用量で投与される、請求項１又は２に記載の組合せ抗腫瘍剤。

【請求項４】

ＩＦＮ－αが治療の間、変動する用量で投与される、請求項１又は２に記載の組合せ抗腫瘍剤。

【請求項５】

ＩＦＮ－αが皮下に投与される、請求項１から４までのいずれか１項に記載の組合せ抗腫瘍剤。

【請求項６】
抗腫瘍抗体がキメラＧ２５０抗体もしくはヒト化Ｇ２５０抗体である、請求項１から５までのいずれか１項に記載の組合せ抗腫瘍剤。
【請求項７】
抗腫瘍抗体が５～２０日間の時間間隔で投与される、請求項１から６までのいずれか１項に記載の組合せ抗腫瘍剤。
【請求項８】
第２の治療段階が５０～２００日間を有する、請求項１から７までのいずれか１項に記載の組合せ抗腫瘍剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、低い用量のサイトカイン、特にＩＬ－２またはＩＦＮ－αおよび抗腫瘍抗体を同時に投与することにより、悪性疾患、特に腎細胞腫（ＲＣＣ）を治療するための抗腫瘍剤に関する。
【０００２】
腎細胞腫（ＲＣＣ）の３００００件の新規症例が１９９９年に米国で診断されたことは、評価され、この場合には、この疾患から１１９００人の死亡をまねいた（１）。診断の時に顕性の転移性疾患をもつ新規症例の評価は、２５％～４０％の範囲にある（２；３）。これらの患者の予後徴候の見通しは、暗く、生存者は、中央値で１０ヶ月である。疾患が局在化されて現れる残りの症例については、治療の選択は、根治的な腎摘出術である。しかし、患者の三分の一は、後に転移性疾患を発現し、究極的には、前記癌腫により死亡する。
【０００３】
今日、化学療法では転移性疾患をもつ患者の生存を長引かせるのに十分な抗腫瘍活性は実証されていない（４；５）。単独の作用物質または複数の作用物質での化学療法では、１０～１５％を上廻る応答率は実証されていない。化学療法および手術法に対する満足な応答に到らないこと、および宿主免疫機作がＲＣＣの自然の歴史において重要な役割を演じているという間接的な証拠に基づいて、前記疾患における免疫治療の研究は、続けられている（６～８）。実際に、インターフェロン－α（ＩＦＮ－α）およびインターロイキン（ＩＬ－２）は、患者の約２０％において抗腫瘍活性を示した（９～１３）が、しかし、これは、しばしば苛酷な毒性と関連していた。
【０００４】
インターロイキン－２（ＩＬ－２）は、免疫系刺激剤であり、これは、Ｔ細胞、ＮＫ細胞およびＬＡＫ細胞の増殖および活性を増大させることができ、ＩＬ－６ならびにインターフェロンα（ＩＦＮ－α）およびインターフェロンγ（ＩＦＮ－γ）を含む種々のサイトカインの分泌を誘発させることができる。ＩＬ－２の初期投与は、血管区分からのリンパ球の一時的な消失を引き起こし、２４～４８時間後にリバウンドを生じる。延長された投与の後、白血球の種々の型の膨脹が見られる。ＩＬ－２は、癌腫のための免疫治療剤として広範囲に亘って研究され、黒色腫および腎癌腫に抗して活性を有することが示された（６、８）。高い用量のＩＬ－２療法は、進展した腎細胞腫の治療のためにＦＤＡ（米国食品医薬品庁）によって認可された。用量方法は、８時間毎に０．６～０．７ＭＩＵ／ｋｇの静脈内ボーラスからなり、さらに治療が毒性によって制限されるまで繰り返される（１８）。治療経過は、７～１０日間によって分離された治療の２つの作業周期からなる。それぞれの作業周期において、患者は、ＩＬ－２の１０～１４回の用量を投与されることができる。全応答率は、１５％であり、この場合完全応答率は、５％である。
【０００５】
この高い用量のＩＬ－２の治療に関連して著しい毒性が存在し、この場合には、集中的な患者管理ユニットにおける摂取量を必要とする。昇圧の支持器を必要とする低血圧症をもつ敗血症様症候群ならびに呼吸困難をまねく全身系の血管漏洩が起こりうる。他の毒性

／副作用は、心不整脈、体液貯留、発熱、頭痛および精神錯乱、肝臓酵素の上昇、吐き気および嘔吐、血小板減少症、甲状腺機能亢進症／甲状腺機能減退症およびそう痒症である（１８）。高い毒性プロフィールに基づき、選択的な用量方法、例えば低い用量での静脈内療法および皮下療法は、毒性を減少させ、一方で有効性を保持するという目的で開発された。一般に、前記の低い用量での治療は、実際にはるかに低い毒性であると述べることができる（１９－２２）。しかし、一般に、この低い用量でのＩＬ－２療法は、何らの実質的な有効性を示さない。

【０００６】

抗体Ｇ２５０は、腫瘍に関連した抗原炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ／Ｇ２５０／ＭＮ）を認識し、この場合には、腎癌腫７５％以上が存在する。標準細胞との反応性は、胃上皮および肝臓内の胆管に制限されている（１４；１５）。放射線免疫療法のための^{131}Ｉ標識化を有するネズミＧ２５０抗体のＩ／ＩＩ期試験は、完結され、結果は、刊行物に記載された（１６）。ヒトＩｇＧ１κＦｃ領域を有するマウスＦｖ領域からの制限されたキメラＧ２５０抗体は、競合的複合アッセイでネズミＧ２５０抗体と等価であることが示された。キメラ抗体は、^{131}Ｉで標識化され、ＲＣＣ患者の診断的研究に使用された（１７）。

【０００７】

サイトカインと治療抗体との組合せ物の投与は、記載された（２４、２５、２６、２７。２８；米国特許第５１０４６５２号明細書およびＷＯ　０１／８７３３６）。抗体とサイトカインとの組合せ物を投与するための異なる方法が存在したが、しかし、この方法は、一般に望ましい相乗効果を示さず、最終的には、不成功のままであった。ＩＬ－２治療プロトコルの大部分は、副作用の減少を達成させるために、ＩＬ－２の間欠的な短期間の投与を有する。

【０００８】

Ｌｉｕ他（Cancer Immunol Immmunother 51 (2002), 171-177）は、インビトロでのキメラＧ２５０抗体の投与によるＡＤＣＣにおけるサイトカインの増加を記載している。この著者らによれば、この結果は、キメラＧ２５０抗体とサイトカイン、例えばＩＬ－２との組合せによる免疫療法がＲＣＣの治療の見込みを示すかも知れないことを示唆している。

【０００９】

Ｂｅｃｋ他、Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol.43, (March 2002)のアブストラクトには、転移性ＲＣＣ中での低い用量のＩＬ－２との組合せでモノクロナール抗体Ｇ２５０を用いてのＩ／ＩＩ期試験が記載されている。Ｉ期では、患者は、選択的な低い用量および周期的なパルス治療方法に従い、６週間に亘ってＧ２５０を１週間に１回静脈内投与され、ＩＬ－２を皮下投与された（一日当たりＩＬ－２　１．８ＭＩＵまたは５．４ＭＩＵ、１回量）。ＩＩ期の間、６人の患者は、連続してさらに６週間治療を受け、９人の付加的な患者は、１２週間の治療を受けた。治療は、十分に許容されるものであったけれども、１４人の患者の中の４人の患者は、当初進展性の疾患が安定化することを示した。この４人の中の１人の患者は、第３４週目の再検査で認められたように部分的な鎮静を示した。１人の付加的な患者は、第１６週目に初めて観察された部分的な鎮静を有し、この応答は、最終的に第３４週目で確認された。

【００１０】

本発明の基礎を成す目的は、実質的な副作用をまねくことなく以前のプロトコルよりも有効性を有する、抗腫瘍抗体および低い用量のサイトカインを同時投与することにより治療するための抗腫瘍剤を提供することであった。

【００１１】

本発明によれば、腎細胞腫を治療するための、ＭＮ（Ｇ２５０）抗原に向けられた抗腫瘍抗体および低い用量のＩＦＮ－αを含有する抗腫瘍剤が提供され、この抗腫瘍剤は、低い用量のＩＦＮ－αが第１の治療段階での投与のためのものであり、抗腫瘍抗体および低い用量のＩＦＮ－αが第２の治療段階での同時投与のためのものであることによって特徴

付けられる。

【００１３】

本発明によれば、サイトカインは、低い用量の形で投与され、この場合投与は、好ましくは連続的にかまたは繰返し全治療時間間隔に亘って行なわれる。投与は、好ましくは毎日か１週間にそれぞれ二日目毎および／または３回である。この連続的に／繰り返される低い用量での投与により、サイトカインレベルは、例えばＡＤＣＣの増加によって抗腫瘍抗体の活性を増加させるのに十分な高さでありおよび／または実質的な副作用、特にサイトカインに関連した毒性なしに患者の免疫系、例えばＮＫ細胞を活性化させるのに十分な高さである。抗腫瘍抗体またはサイトカイン単独での投与と比較して、組み合わせた投与の治療的効率は、１５％以上増加されている。

【００１４】

本発明によれば、"低い用量のサイトカイン"の投与は、サイトカインが毒性の副作用の実質的な不在下、例えばNational Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0, April 1999 毒性度３またはそれ以上の実質的な不在下、よりいっそう好ましくは毒性度２またはそれ以上の実質的な不在下、最も好ましくは毒性度１またはそれ以上の実質的な不在下で抗体療法の有効性を改善する、製薬学的に有効である用量で投与されることを意味する。

【００１５】

サイトカインは、好ましくはインターロイキン、例えばＩＬ－２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４および１５、インターフェロン、例えばＩＦＮ－α、ＩＦＮ－β－およびＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－β、神経発育因子（ＮＧＦ）、ＣＤ４０、ＦＡＳ、ＣＤ２７およびＣＤ３０のリガンド、マクロファージ抑制蛋白質、ランツ（Rantes）、活性断片および製薬学的に認容性の類似物およびその誘導体ならびにその混合物からなる群から選択されたものである。よりいっそう好ましくは、サイトカインは、ＩＬ－２およびＩＦＮ－αから選択されたものである。ＩＬ－２の好ましい用量は、毎日１ＭＩＵ～１０ＭＩＵの範囲内、特に毎日１．５ＭＩＵ～６ＭＩＵの範囲内にある。ＩＦＮ－αの好ましい用量は、１週間に３回１～１０ＭＩＵ、特に１週間に３回１～４ＭＩＵの範囲内にある。

【００１６】

サイトカインの用量は、全治療の間、一定であることができる。また、用量は、特に２段階プロトコルの第２の治療段階において、可変の用量であることができ、即ち用量は、第１の低い用量と第２の低い用量との間の治療の間に変更されてもよく、この場合第２の低い用量は、第１の低い用量の５倍まで高くともよい。例えば、第１の低い用量は、治療の第１週目に、例えば２段階のプロトコルの第２の治療段階で与えられてよく、第２週目では、第１の用量と第２の用量は、選択的に与えられる。第３週目においては、投与は、第１週目と同様であり、第４週目では、投与は、第２週目と同様であり、以下、同じように続けられる。

【００１７】

サイトカインは、皮下投与されてもよいし、静脈内投与されてもよいし、これらの任意の組合せで投与されてもよい。好ましい投与は、皮下投与である。

【００１８】

本発明によれば、療法の第２の活性成分は、抗腫瘍抗体である。本発明による"抗腫瘍抗体"の用語は、悪性疾患、特に腎細胞腫に抗して有効性を有する任意の抗体に関する。好ましくは、抗腫瘍抗体は、所謂腫瘍抗原、即ち上記したような悪性腫瘍と関連した抗原、特にポリペプチドまたは炭水化物構造体に向けられている。

【００１９】

よりいっそう好ましくは、抗腫瘍抗体は、ＭＮ（Ｇ２５０）抗原に向けられた抗体から選択されている。ＭＮ抗原に対する抗体は、例えば欧州特許第０６３７３３６号明細書に記載されている。殊に好ましくは、抗腫瘍抗体は、キメラＧ２５０抗体もしくは人体Ｇ２５０抗体またはそれらの断片である。これらの抗体は、ＰＣＴ／ＥＰ／０２／０１２８２

およびＰＣＴ／ＥＰ／０２／０１２８３に記載されたような方法によって製造されることができる。

【００２０】

抗腫瘍抗体は、好ましくは例えば注入または静脈内注射によって静脈内投与される。抗腫瘍抗体の投与は、好ましくは５～２０日間の時間間隔、例えば約１週間の時間間隔である。

【００２１】

全治療プロトコルは、好ましくは５０～２００日間の時間間隔を有する。治療が２段階の治療を有する場合には、第１の治療段階は、好ましくは５～２０日間、例えば約１週間を有し、第２の治療段階は、好ましくは５～２００日間、例えば約７０～１２０日間を有する。

【００２２】

更に、本発明は、次の実施例につき説明される。

【００２３】

実施例１

キメラＧ２５０抗体（ｃＧ２５０）とＩＬ－２を同時投与することよりなる臨床試験

１．１　最終点判断基準

第１の最終点

毒性

対象物の腫瘍応答

第２の最終点

ＡＤＣＣ

ＨＡＣＡ

進展時間

全体に亘っての生存率

１．２　設計

前向きで開放標識付けされたsingle armの作為的なＩ／ＩＩ期の多施設共同治験を、進展した腎細胞腫をもつ患者で実施した。この研究のＩ期の部分で、第１の６人の患者に、交互に低い用量によりｃＧ２５０を１週間に１回静脈内投与し、ＩＬ－２を皮下投与し、６週間、周期的なパルス治療方法を受けさせた。定義された判断基準により薬剤に関連した毒性が受容可能であることが示された後、前記の６人の患者を全部で１２週間でさらに６週間治療し、付加的に９人の患者（ＩＩ期の部分の開始）を１２週間の治療に登録した。客観的な応答（ＣＲ、ＰＲ）または安定な疾患を示す患者に６週間の付加的な治療作業周期を提供した。

【００２４】

進展時間を除く全てのパラメーターの最終的な分析についてのデーターベースの開示は、全ての患者について２２週間目での評価であった。更に、長時間の結果、引続く客観的に応答があったものの進展時間の定義および安定な疾患を示す患者を評価した。

【００２５】

１．３　治療、用量および用量による養生法／投与の研究

ｃＧ２５０を第１表中の治療方法により投与した。ＩＬ－２だけを１週間前に先に投与し、１回の用量につきキメラモノクロナール抗体ｃＧ２５０　２０ｍｇを、全部で１１週間連続的に標準の食塩水５０～１００ｍｌの静脈内注入によって１週間（±２日）で１回投与した。３０分間に亘り、注入液を投与した。

【００２６】

ＩＬ－２を第１表中の治療方法により皮下投与した。被検者に、１２週間連続的に商業的に入手可能な組換えヒトＩＬ－２の一日１回の注入を家庭で受けさせたかまたは自己投与させた。第１週目で開始し、患者に毎日ＩＬ－２を１．８ＭＩＵの１回量で皮下投与した。第２週目の第１日目にｃＧ２５０を先に投与してから同量のＩＬ－２を投与した。２週目の残りの日数で、患者に一日当たり１．８ＭＩＵを皮下投与した。第３週目の第１日

目から第３日目で患者にＩＬ－２を一日当たり５．４ＭＩＵでパルス投与した。残りの日数でＩＬ－２を１．８ＭＩＵで投与した。第３週目のＩＬ－２治療を第５週目、第７週目、第９週目および第１１週目で繰返し、第２週目の治療方法を第４週目、第６週目、第８週目、第１０週目および第１２週目で繰り返した。

【００２７】

一般に、ＩＬ－２注入は、家庭で患者が早朝に行なった。ｃＧ２５０投与の日についてだけ、この注入は、患者が外来として診察されるまで遅延させた。Ｇ２５０投与の日には、Ｇ２５０治療の１時間後に、患者にＩＬ－２（用量の如何を問わず）を投与した。

【００２８】

１．４　試験方法および試験手段／フローチャート研究

研究方法は、この文節に詳細に記載されている。このプロトコルの試験および方法の一般的な概観は、Ｇ２５０／ＩＬ－２投与方法に記載されている（第１表）。

【００２９】

患者を、必要に応じて生命徴候の毎週の制御、毒性評価、性能状況および実験室試験、例えばＣＢＣ、血液化学および放射線試験によって治療時間の間、安全性の理由について注意を逸らさないで監視した。全ての血液採取をそれぞれＩＬ－２およびＧ２５０の投与前に実施した。５ヶ月間で患者１人当たりの血液採取の全体積は、約３００ｍｌであった。

【００３０】

実施された研究／評価は、次の第１表中に記載されている：

第１表：ｃＧ２５０／ＩＬ－２投与方法

ｃＧ２５０：週１回の静脈内注入、各週の第１日目に投与した、外来として診察される患者。

ＩＬ－２：１週間に７日間の皮下注射、第１日目は、月曜日または火曜日である。外来として診察される患者、および家庭での注入。

【００３１】

【表１】

	cG250	IL-2
第１週目	なし	第１日目～第７日目：１日当たり１回量で1.8MIU
第２週目	第１日目：１回量20mg	第１日目～第７日目：１日当たり1.8MIU
第３週目	〃	第１日目～第３日目：１日当たり5.4MIU(パルス体系) 第４日目～第７日目：１日当たり1.8MIU
第４週目	〃	第２週と同様
第５週目	〃	第３週と同様
第６週目	〃	第２週と同様
第７週目	〃	第３週と同様
第８週目	〃	第２週と同様
第９週目	〃	第３週と同様
第10週目	〃	第２週と同様
第11週目	〃	第３週と同様
第12週目	〃	第２週と同様

【００３２】

１．５　毒性の分類法

アレルギー反応：ＮＣＩ　ＣＴＣ毒性度尺度に従ってアレルギー毒性度２以上の任意の等級については患者を研究から除外した。

発熱：予定されたｃＧ２５０注入の日に３９℃を上廻って発熱した（等級２）が、しかし、アレルギー症状をもたない患者には、熱が３８℃以下に低下する（等級０）までｃＧ２５０を投与しなかった。熱が２日間低下しなかった場合には、ｃＧ２５０注入を取りやめ、次に予定されたＧ２５０注入日に治療を再開した。

【００３３】

３９℃を上廻って発熱した日にＩＬ－２の皮下注射を行なった。毎日のＩＬ－２注入は、熱が３８℃以下に低下するまで取りやめた。パラセンタモル５００ｍｇの使用により、温度が３８℃以下に減少しなかった場合には、温度がふたたび３８℃以下になるまで、注入は、中断された。

【００３４】

注入の部位での痛み、かゆみ、紅斑、膨脹、炎症、静脈炎および腫瘍は、ＮＣＩ　ＣＴＣ判断基準によれば、”局所的な副反応”と見なされ；判断基準は、”アレルギー反応／過敏症”の一部として診断された。

【００３５】
１．６　有効性の評価
１．６．１　有効性のパラメーター
腫瘍の客観的な応答は、有効性の主要なパラメーターであった。腫瘍の評価は、１）測定可能なターゲットの病変についての最小寸法の要件および２）明らかに定義された二次元的測定での腫瘍質量を有するＷＨＯ腫瘍評価ガイドラインに基づいて実施された。
【００３６】
ターゲットの病変についての腫瘍の測定は、ＣＴスキャンまたはＭＲＩスキャンで実施された。全てのインジケーターに関連して、最大の腫瘍直径の病変による最少寸法は、１．０ｃｍであった。
【００３７】
含まれる全ての器官の代表例である、器官１個当たり最大５個所の病変になるまで測定可能な１．０ｃｍ以上の全ての病変は、ターゲットの病変として識別され、記録され、基準線として測定された。
【００３８】
１．６．２　評価方法（例えば、腫瘍応答、特異的試験）
腫瘍の評価は、造影媒体強化螺旋状コンピューター断層撮影法（ＣＴ）または磁気共鳴画像診断法（ＭＲＩ）に基づくものであった。同様の方法は、研究を通じて使用された。全ての測定は、物差しまたはキャリパを用いて、メートル法での表記法で記録された。全ての基準線の評価は、治療の開始時および治療の開始前の４週間以内にできるだけ厳密に実施された。
【００３９】
腫瘍応答は、ＷＨＯの判断基準に応じて次のように評価された：
完全応答（ＣＲ）：２つの評価によって測定された公知の全ての疾患の消失は、４週間未満と離れていなかった。
部分応答（ＰＲ）：２つの評価によって治療効果を測定するために測定された病変の最大直径と垂直方向の直径との積の総和の５０％以上の減少は、４週間未満と離れていなかった。付加的に、新たな病変の現出または任意の病変の進展は、存在しなかった。
変化なし（ＮＣ）＝安定な疾患（ＳＤ）：全腫瘍寸法における５０％を上廻る減少は、確立されなかったし、１つ以上の測定可能な病変が証明された寸法の２５％も増加しなかった。
進展性疾患（ＰＤ）：１つ以上の測定可能な病変の寸法の２５％以上の増加、または新たな病変の現出。
【００４０】
１．６．３　腫瘍評価のタイミング
腫瘍評価を研究の参加前、第１６週目および第２２週目ならびにドロップアウトについてはドロップアウト時間に実施した。第２２週目の評価は、第１６週目に確認された放射線医学の結果の確認に役立った。
【００４１】
ｃＧ２５０治療の終結後３ヶ月毎にＣＴを実施することによって治療の経過中に進展しなかった全ての患者について再調査するという努力がなされた。これは、客観的な応答時間または安定した疾患を評価するのに役立った。
【００４２】
１．６．４　ＡＤＣＣアッセイ
患者からの単離された抹消血液単核細胞（ＰＢＭＣ）の抗体依存性の細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）を、Lamers et al.（２９）により、^{51}Ｃｒ放出アッセイを用いて分析した。ターゲット細胞は、ＳＫＲＣ　ＭＷ１－ｃｌ４であった（Ｇ２５０抗原過剰発現ＲＣＣ細胞系列）。対照は、ＳＫＲＣ　ＰＢＪ－ｃｌ１（Ｇ２５０抗原陰性ＲＣＣ細胞系列）およびＰ８１５（抗Ｐ８１５血清を有する陽性対照）であった。Ｇ２５０を用いてのインキュベーションおよび患者のＰＢＭＣの連続希釈の後に、溶解されたターゲット細胞によ

って放出された^{51}Ｃｒを上澄み液中で測定した。ターゲット細胞の特異的溶解による質量平均を計算した。

【００４３】

１．７　統計

１．７．１　方法／分析

研究は、登録された最大で３０人の評価可能な患者を有する患者の２つの群の連続的な登録者数に基づくものであった。１５人の患者を登録した後（段階１）、１５人の患者の第２の群を登録することにより、研究を継続させた。

【００４４】

３０人の患者の最大の登録者数で試験を８１％促進され、５％の推測される自発的な応答率に対して１５％の客観的な応答率を検出することができた。

【００４５】

この試験設計は、暫定的な分析で早期を停止の機会を最大にするけれども、客観的な応答速度および自発的な応答速度の下で患者の予想される登録者数を最少化するために選択された。計算方法は、Waldにより変更されたSequential Probability Ratio Testであった（３０、３１）。

【００４６】

研究の大きさは、α≦０．０５および１－β≧０．８０に基づき、５％の自発的な応答率と１５％の潜在的な真の応答率との差を検出することができた。

【００４７】

１．８　結果

国際的に受け容れられた定義（３２）により、疾患が研究の参加時から進展してから大体少なくとも６ヶ月の間の客観的な応答または疾患安定化は、一般に”臨床的な利点”として受け容れられた。

【００４８】

現在の研究において、患者の約３０％は、客観的な応答または疾患安定化を２２週間またはそれ以上示し、それ故に、上記の治療方法は、治療された患者群にとって”臨床的な利点”を表わす。このような範囲に対する臨床的な利点は、前記の極めて問題のある患者群には観察されなかった（転移性ＲＣＣ患者、しばしば疾患の末期段階で）。

【００４９】

更に、治療は、安全である。静脈内投与されたｃＧ２５０と皮下投与されたＩＬ－２の組合せ療法は、十分に許容された。ｃＧ２５０に対する深刻な逆作用は、全く観察されなかった。ＩＬ－２療法に対する中程度の逆作用（大抵の場合には、低い用量での投与のために許容しうる）が観察され、アレルギー反応およびヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）は、全く観察されなかった。

【００５０】

実施例２

キメラＧ２５０抗体（ｃＧ２５０）およびＩＦＮ－αを同時投与することよりなる臨床試験

臨床試験を実施例１の記載と同様に実施したが、しかし、第２表に示したような投与プロトコルに変更した：

第２表：ｃＧ２５０／ＩＦＮ－α投与方法

ｃＧ２５０：週１回の静脈内注入、各週の第１日目に投与した、外来として診察される患者。

ＩＦＮ－α：１週間に３回の皮下注射、外来として診察される患者、および家庭での注入。

【００５１】

【表２】

	cG250	IFN-α
第１週目	なし	第1/3/5日目：それぞれ１回量で3MIU
第２週目～第12週目	第１日目：１回量で20mg	第1/3/5日目：それぞれ１回量で3MIU
治療の認可された伸展をもつ全ての患者について		
第17週目～第22週目	第１日目：１回量で20mg	第1/3/5日目：それぞれ１回量で3MIU

【００５２】

ｃＧ２５０の静脈内投与とＩＦＮ－αの皮下投与の組み合わされた療法は、十分に許容された。ｃＧ２５０に関連した深刻な逆作用は、観察されなかった。

【００５３】

ＩＦＮ－α療法にとって典型的な中程度の逆作用だけが見出された。この逆作用は、低い用量での投与プロトコルのために十分に許容された。更に、アレルギー反応およびＨＡＣＡ反応は、全く観察されなかった。

【００５４】

先行する結果は、治療された患者群にとって臨床的利点の存在を示す。

７　参考文献

1. Landis SH et al. Cancer statistics, 1999. Cancer Journal for Clinicians 1999, 49:8-31.

2. DeKernion JB et al. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. Journal of Urology 1978; 120:148-152.

3. Waters WB et al. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. Journal of Urology 1979; 122:306-309.

4. Yagoda A et al. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. Seminars in Oncology 1995; 22:42-60.

5. De Kernion JB et al. Selection of initial therapy for renal cell carcinoma. Cancer 1987; 60:539-546.

6. Bukowski RM et al. Phase II trial of high-dose intermittent interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. Journal of the National Cancer Institute 1990; 82:143-146.

7. Debruyne FM et al. New prospects in the management of metastatic renal cell carcinoma. Experimental and clinical data. Progress in Clinical & Biological Research 1990; 350:243-255.

8. Rosenberg SA. Clinical immunotherapy studies in the Surgery Branch of the U.S. National Cancer Institute: brief review. Cancer Treatment Reviews 1989; 16 Suppl A:115-121.

9. Hercend T et al. Immunotherapy with lymphokine-activated natural killer cells and recombinant interleukin-2: a feasibility trial in metastatic renal cell carcinoma. Journal of Biological Response Modifiers 1990; 9:546-555.

10. Kelloumpu-Lehtinen P et al. Recombinant interferon-alpha 2a and vinblastine in advanced renal cell cancer: a clinical phase I-II study. Journal of Biological Response Modifiers 1990; 9:439-444.

11. Neidhart JA et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon (-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. Journal of Clinical Oncology 1991; 9:832-837.

12. Otto U et al. Recombinant alpha-2 or gamma interferon in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: results of two phase II/III trials. Progress in Clinical & Biological Research 1990; 350:275-282.

13. Quesada JR et al. Recombinant interferon (2 and (in combination as treatment for metastatic renal cell carcinoma. Journal of Biological Response Modifiers 1988; 7:234-239.

14. Oosterwijk E et al. Antibody localization in human renal cell carcinoma: a phase I study of monoclonal antibody G250. Journal of Clinical Oncology 1993; 11:738-750.

15. Oosterwijk E et al. Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. International Journal of Cancer 1986; 38:489-494.

16. Divgi CR et al. Phase I/II radioimmunotherapy with iodine-131 labeled monoclonal antibody (mAb) in metastatic renal carcinoma. Clin Cancer Res 1998; 4:2729-2739.

17. Steffens MG et al. Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131-labeled chimeric monoclonal antibody G250. Journal of Clinical Oncology 1997; 15:1529-1537.

18. Parkinson DR et al. High-dose Interleukin-2 in the therapy of metastatic renal-cell carcinoma. Seminars in Oncology 1995;22:61-66.

19. Stadler WM et al. Low-dose Interleukin-2 in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma. Seminars in Oncology 1995; 22: 67-73.

20. Lissoni P et al. Second line therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 alone in advanced renal cancer patients resistant to interferon-alpha. Eur.J.Cancer 1992; 28: 92-96.

21. Meropol NJ et al. Daily subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 expands natural killer cells in vivo without significant toxicity. Clin. Canc. Res. 1996; 2: 669-677.

22. Meropol NJ. et al. Evaluation of natural killer cell expansion and activation in vivo with daily subcutaneous low-dose interleukin-2 plus periodic intermediate-dose pulsing. Canc. Immunol Immunother 1998; 46: 318-326.

23. Surfus JE et al. Anti-renal-cell carcinoma chimeric antibody G250 facilitates antibody-dependent cellular cytotoxicity with in vitro and in vivo interleukin-2-activated effectors. Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology 1996; 19:184-191.

24. Ziegler LD et al. Phase I trial of murine monoclonal antibody L6 in combination with subcutaneous interleukin-2 in patients with advanced carcinoma of the breast, colorectum and lung. J.Clin Oncol 1992; 10: 1470-1478.

25. Soiffer RJ et al. Administration of R24 monoclonal antibody and low-dose interleukin-2 for malignant melanoma. Clin Canc Res 1997; 3: 17-24.

26. Vlasveld LT et al. Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with continuous infusion of low-dose recombinant interleukin-2 in combination with the B-cell-specific monoclonal antibody CLB-CD19. Canc Immunol Immunother 1995; 40:37-47.

27. Riethmüller et al. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes'C colorectal carcinoma. Lancet 1994; 343: 1177-1183.

28. Albertini MR et al. Phase IB trial of chimeric antidisialoganglioside antibody plus interleukin 2 for melanoma. Clin Canc Res 1997; 3: 1277-1288.

29. Lamers C.H.J. et al. Exogenous Interleukin 2 recruits in vitro lymphokine.activated killer activity by in vivo activated lymphocytes. Canc Res 1991; 51: 2324-2328.

30. Wald A and Wolfowitz J. Optimum character of the sequential probability ratio test. Ann. Math. Stat. 1948. Vol 19, 326-339.

31. Wald A and Wolfowitz J. Bayes solutions of sequential decision problems. Ann. Math. Stat. 1950. Vol 21, 82-99.

32. Motzer RJ et al., J.Clin.Oncol. 2002; 20, 302-306

フロントページの続き

(74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(72)発明者 スヴェン オーレ ワルナール
オランダ国 ライデン ファン ボイニンゲンラーン ２０
(72)発明者 シュテファン ウルリッヒ
ドイツ連邦共和国 シュタルンベルク オーバーフェルト ４８

合議体
審判長 内田 淳子
審判官 大久保 元浩
審判官 増山 淳子

(56)参考文献 特表２００１－５２２８１１（ＪＰ，Ａ）
International Journal of Cancer,（１９９４） ５６（２） ｐ．２６２－２６８
Cancer Immunology, Immunotherapy,（２００２ May） ５１（３） ｐ．１７１－１７７
European Urology Supplements,（２００２ Jan.） １（１） ｐ．１１２
J. Immunother.,（１９９８） ２１ ｐ．５６－６１
J. Immunother.,（１９９７） ２０ ｐ．３０１－３１１
Cancer Biother.,（１９９５） １０（３） ｐ．２０５－２０９
Cancer Res.,（１９８５） ４５ ｐ．８６３－８７１
Biotherapy,（１９９７） １１（７） ｐ．８６９－８７３

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 38/00-38/58
A61K 39/00-39/44
ＪＳＴＰｌｕｓ＋ＪＭＥＤＰｌｕｓ＋ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍ３）
ＣＡＰｌｕｓ＋ＭＥＤＬＩＮＥ＋ＢＩＯＳＩＳ＋ＥＭＢＡＳＥ（ＳＴＮ）