

(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2016-508987

(P2016-508987A)

(43) 公表日 平成28年3月24日 (2016. 3. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/21 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 37/66	G 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 9/12 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/12	
<b>A 6 1 K 9/14 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/14	
<b>A 6 1 K 9/08 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-551117 (P2015-551117)	(71) 出願人	514290247
(86) (22) 出願日	平成26年1月7日 (2014. 1. 7)		スーパーラブ ファー イースト リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月7日 (2015. 9. 7)		英国領バージン諸島 トルトラ島 ロード・タウン ビー. オー. ボックス 315
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/070212		2 オーエムシー・チェインパース
(87) 国際公開番号	W02014/106492	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成26年7月10日 (2014. 7. 10)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	61/749, 570	(74) 代理人	100110364
(32) 優先日	平成25年1月7日 (2013. 1. 7)		弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100133400
(31) 優先権主張番号	61/779, 711		弁理士 阿部 達彦
(32) 優先日	平成25年3月13日 (2013. 3. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターフェロンの経皮及び／又は経粘膜投薬による骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び／又は粘膜下腫瘍を治療する方法と組成物

## (57) 【要約】

本発明は、インターフェロンの経皮及び／又は経粘膜投薬により、原発性骨ガンと二次骨ガンを含む骨ガン、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌、メラノーマを含む黒色癌を治療するための方法及び／又は組成物を提供する。また、本発明は、インターフェロンの経皮及び／又は経粘膜投薬により皮膚、皮下、粘膜、及び／又は粘膜下原発癌及び癌転移病巣を治療する方法及び／又は組成物、特に二次骨ガンに起因する疼痛を含む骨ガン疼痛を治療する方法及び／又は組成物を提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む、被験者の骨における癌を治療する方法。

**【請求項 2】**

被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む、骨における癌がある被験者の骨痛を治療する方法。

**【請求項 3】**

前記骨における癌は原発性骨ガンである、請求項1と2のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記骨における癌は原発性腫瘍から転移してきた二次骨ガンである、請求項1と2のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む、被験者の皮膚癌を治療する方法。

**【請求項 6】**

被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む、被験者の皮下腫瘍及び/又は粘膜癌又は粘膜下腫瘍を治療する方法。

**【請求項 7】**

前記皮膚癌及び/又は皮下腫瘍及び/又は粘膜癌又は粘膜下腫瘍は原発性腫瘍である、請求項5又は6に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記皮膚癌及び/又は皮下腫瘍及び/又は粘膜癌又は粘膜下腫瘍は原発性腫瘍から転移してきた二次腫瘍である、請求項5又は6に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記原発性腫瘍は、実体腫瘍と非実体腫瘍の少なくとも一種を含む、請求項3、4、7と8のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

経皮及び/又は粘膜投薬により、被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む方法であって、癌は、骨ガン、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌、及びメラノーマを含む黒色癌の少なくとも一種の原発性又は二次癌を含む、被験者の癌及び/又は癌と関連する疼痛を治療する方法。

**【請求項 11】**

前記原発性腫瘍は、骨ガン、呼吸器系腫瘍、消化器系腫瘍、尿路腫瘍、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌、粘膜下腫瘍、生殖器系癌、頭頸癌、内分泌系統癌、と神経系癌の少なくとも一種を含む、請求項9又は10に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記消化器系腫瘍は、口腔癌、舌癌、喉頭癌、食道癌、胆嚢癌、肝臓癌、消化管癌、と脾臓癌の少なくとも一種を含み、前記生殖器系癌は、外陰癌を含む外生殖器癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、と前立腺癌の少なくとも一種を含み、前記呼吸器系腫瘍は、肺癌と鼻咽頭癌の少なくとも一種を含み、前記尿路腫瘍は、腎癌と膀胱癌の少なくとも一種を含み、前記内分泌系統癌は、副腎癌と甲状腺癌の少なくとも一種を含み、前記頭頸癌は、鼻咽頭癌を含み、前記皮下腫瘍は、前立腺癌と乳癌の少なくとも一種を含み、前記皮膚癌は、基底細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、例えば外生殖器癌、例えば外陰癌、とメラノーマを含む黒色癌の少なくとも一種を含み、前記粘膜癌は粘膜細胞に関わる癌を含み、口腔癌、舌癌、食道癌、鼻咽頭癌、消化管癌、と結腸直腸癌を含み、並びに前記神経系癌は、神経腫、悪性神経腫、神経膠腫、と星状細胞腫の少なくとも一種を含む、請求項11に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

前記肺癌は、小細胞肺癌と非小細胞肺癌の少なくとも一種を含み、前記消化管癌は、消化管間質細胞腫、胃癌、結腸癌、直腸癌、と結腸直腸癌の少なくとも一種を含み、前記胆嚢癌は、胆管癌を含み、前記肝臓癌は、肝細胞癌を含み、前記腎癌は、腎細胞癌を含み、前記膀胱癌は、表在性膀胱癌を含む、請求項12に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記原発性腫瘍は、癌、肉腫、と横紋筋肉腫の少なくとも一種を含む、請求項10に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記原発性腫瘍は、腹部腫瘍、筋上皮癌、滑膜肉腫、血管腫、リンパ腫とカボジ肉腫の少なくとも一種を含むである、請求項10に記載の方法。

10

## 【請求項 16】

前記皮下腫瘍は前立腺癌と乳癌を含み、前記粘膜癌は口腔癌、鼻咽頭癌、直腸癌、喉頭癌と舌癌を含み、前記粘膜下腫瘍は骨ガンを含む、請求項6～9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記被験者へのインターフェロンの投与は、局部投薬による前記インターフェロンの投与を含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記被験者へのインターフェロンの投与は、さらに全身投薬による前記インターフェロンの投与を含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 19】

前記被験者へのインターフェロンの投与は、さらに吸入投薬による前記インターフェロンの投与を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記インターフェロンの局部投薬は、癌病巣への前記インターフェロンの投与を含む、請求項17～19のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記インターフェロンの局所投薬は、浸潤投薬、経皮投薬、透皮投薬、表皮投薬と粘膜投薬の少なくとも一種を含む、請求項17～20のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 22】

前記インターフェロンの局部又は経皮又は粘膜投薬は、噴霧による投薬を含む、請求項17～21のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記インターフェロンの局部又は経皮又は粘膜投薬は、約2  $\mu$ gから約2100  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含む、請求項17～22のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記インターフェロンの投薬は、約4  $\mu$ gから約1800  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含む、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記インターフェロンの投薬は、約9  $\mu$ gから約1500  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含む、請求項24に記載の方法。

40

## 【請求項 26】

前記インターフェロンの投薬は、約12  $\mu$ gから約1200  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含む、請求項25に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記インターフェロンの投薬は、約15  $\mu$ gから約1000  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含む、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記インターフェロンの投薬は、約18  $\mu$ gから約900  $\mu$ gのインターフェロンの投与を含

50

む、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

前記インターフェロンの投薬は、約21  $\mu\text{g}$ から約750  $\mu\text{g}$ のインターフェロンの投与を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

前記インターフェロンの投薬は、約24  $\mu\text{g}$ から約600  $\mu\text{g}$ のインターフェロンの投与を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

前記インターフェロンの投薬は、約600  $\mu\text{g}$ の投薬量のインターフェロンの投与を含む、請求項30に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも1~12回局部投与する、請求項17~31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも2~10回局部投与する、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも3~8回局部投与する、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも4~6回局部投与する、請求項34に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり4又は5又は6回投与する、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記インターフェロンを少なくとも1日おきに局部投与する、請求項17~36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記インターフェロンを1日あたり局部投与する、請求項37に記載の方法。

30

【請求項 39】

噴霧による前記インターフェロンの投与は、1回約6  $\mu\text{g}$ から約100  $\mu\text{g}$ の量で前記インターフェロンを噴霧投薬することを含む、請求項22~38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

1回約10  $\mu\text{g}$ から約80  $\mu\text{g}$ の量で前記インターフェロンを噴霧投薬する、請求項39に記載の方法。

【請求項 41】

1回約20  $\mu\text{g}$ から約60  $\mu\text{g}$ の量で前記インターフェロンを噴霧投薬する、請求項40に記載の方法。

【請求項 42】

1回約30  $\mu\text{g}$ から約40  $\mu\text{g}$ の量で前記インターフェロンを噴霧投薬する、請求項41に記載の方法。

40

【請求項 43】

前記インターフェロンの濃度が約0.01 mg/mlから約5 mg/mlである、請求項17~42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記インターフェロンの濃度が約0.03 mg/mlから約2 mg/mlである、請求項43に記載の方法。

【請求項 45】

前記インターフェロンの濃度が約0.05 mg/mlから約1 mg/mlである、請求項44に記載の

50

方法。

【請求項 46】

前記インターフェロンの濃度が約0.1から0.5 mg/mlである、請求項45に記載の方法。

【請求項 47】

前記被験者へのインターフェロンの投与は、約0.01 mg/mlから約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、さらに任意で、約0.05 mg/mlから約1 mg/ml、よりさらに任意で、約0.1から約0.5 mg/mlの濃度の前記インターフェロンを、被験者の骨、皮膚、粘膜、及び/又は粘膜下に投与する、又は被験者の骨、皮膚、粘膜、及び/又は粘膜下の上に投与することを含む、請求項17～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

噴霧による前記インターフェロンの投与は、前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも1～12回投与することを含む、請求項22～47のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 49】

前記インターフェロンの噴霧投薬は、前記被験者に前記インターフェロンを1日あたり少なくとも2～10回噴霧することを含む、請求項48に記載の方法。

【請求項 50】

前記インターフェロンの噴霧投薬は、1日あたり少なくとも3～8回噴霧投薬することを含む、請求項49に記載の方法。

【請求項 51】

前記インターフェロンの噴霧投薬は、1日あたり少なくとも4～7回噴霧投薬することを含む、請求項50に記載の方法。

20

【請求項 52】

前記インターフェロンの噴霧投薬は、1日あたり4又は5又は6回噴霧投薬することを含む、請求項51に記載の方法。

【請求項 53】

局部投薬に用いられる前記インターフェロンが、乾粉、水溶液、クリーム剤、膜浸透又は拡散薬物デリバリー系統、制御放出薬物デリバリー系統、密封薬物デリバリー系統、透皮貼付剤、又は皮膚下に注射されるインターフェロンを含んで徐放効果を奏するリザーバー型製剤の少なくとも一種に調製されている、請求項17～52のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 54】

前記インターフェロンは、ナノ粒子、ミクロン粒子、微小球、リボソーム又は制御放出される単一又は複合材料に調製されたものを含む、請求項17～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記組み換えインターフェロンを局部投薬、例えば経皮投薬する前、及び/又はおおよそ同時、及び/又はその後、全身投薬による前記インターフェロンを投与する、請求項18～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記全身投薬は、皮下投薬と筋肉投薬の少なくとも一種を含む、請求項18～55のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 57】

前記全身投薬は注射を含む、請求項18～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記インターフェロンは1回約2 µgから約70 µgの量で注射される、請求項57に記載の方法。

【請求項 59】

前記インターフェロンは1回約4 µgから約50 µgの量で注射される、請求項58に記載の方法。

50

## 【請求項 6 0】

前記インターフェロンは1回約9  $\mu$ gから約30  $\mu$ gの量で注射される、請求項59に記載の方法。

## 【請求項 6 1】

前記インターフェロンは1回約15  $\mu$ gから約24  $\mu$ gの量で注射される、請求項60に記載の方法。

## 【請求項 6 2】

前記インターフェロンは1回約18  $\mu$ gから約21  $\mu$ gの量で注射される、請求項61に記載の方法。

## 【請求項 6 3】

全身投薬による前記インターフェロンを1~8日毎に少なくとも1回投与する、請求項18~62のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 4】

全身投薬による前記インターフェロンを2~7日毎に少なくとも1回投与する、請求項63に記載の方法。

## 【請求項 6 5】

全身投薬による前記インターフェロンを3~6日毎に少なくとも1回投与する、請求項64に記載の方法。

## 【請求項 6 6】

全身投薬による前記インターフェロンを4~5日毎に少なくとも1回投与する、請求項65に記載の方法。

## 【請求項 6 7】

全身投薬による前記インターフェロンを1~2日毎に投与する、請求項63に記載の方法。

## 【請求項 6 8】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも1日~12ヶ月であり、又は任意で、1年間を超えて持続する、請求項17~67のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 9】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも2日~10ヶ月である、請求項68に記載の方法。

## 【請求項 7 0】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも3日~8ヶ月である、請求項69に記載の方法。

## 【請求項 7 1】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも4日~6ヶ月である、請求項70に記載の方法。

## 【請求項 7 2】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも5日~5ヶ月である、請求項71に記載の方法。

## 【請求項 7 3】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも6日~4ヶ月である、請求項72に記載の方法。

## 【請求項 7 4】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも7日~2ヶ月である、請求項73に記載の方法。

## 【請求項 7 5】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも8日~1ヶ月である、請求項74に記載の方法。

## 【請求項 7 6】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも9日~3週間であ

10

20

30

40

50

る、請求項75に記載の方法。

【請求項 77】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも10日～2週間で  
ある、請求項76に記載の方法。

【請求項 78】

各治療のコースにおけるインターフェロン投薬の持続時間は少なくとも11日～1週間で  
ある、請求項77に記載の方法。

【請求項 79】

皮下注射又は筋肉注射により投薬する時、各治療のコースにおいて前記インターフェロ  
ンを少なくとも2～10回投与する、請求項57～78のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 80】

皮下注射又は筋肉注射により投薬する時、各治療のコースにおいて前記インターフェロ  
ンを少なくとも4～8回投与する、請求項79に記載の方法。

【請求項 81】

皮下注射又は筋肉注射により投薬する時、各治療のコースにおいて前記インターフェロ  
ンを少なくとも6～7回投与する、請求項80に記載の方法。

【請求項 82】

少なくとも一つの約2 $\mu$ gから約18 $\mu$ gのインターフェロンを含む初期誘導用量で全身投  
薬によるインターフェロンを投与する、請求項18～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

20

前記少なくとも一つの誘導用量は約3 $\mu$ gから約15 $\mu$ gのインターフェロンを含む、請求  
項82に記載の方法。

【請求項 84】

前記少なくとも一つの誘導用量は約4 $\mu$ gから約9 $\mu$ gのインターフェロンを含む、請求項  
83に記載の方法。

【請求項 85】

前記少なくとも一つの誘導用量は約5 $\mu$ gから約8 $\mu$ gのインターフェロンを含む、請求項  
84に記載の方法。

【請求項 86】

前記少なくとも一つの誘導用量は約9 $\mu$ g又は約15 $\mu$ gのインターフェロンを含む、請求  
項82に記載の方法。

30

【請求項 87】

少なくとも一つの1回約10 $\mu$ gから約70 $\mu$ gの後続治療投薬量でさらに全身投薬によるイ  
ンターフェロンを投与する、請求項82～86のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記インターフェロンの治療投薬量は1回約12 $\mu$ gから約50 $\mu$ gである、請求項87に記載  
の方法。

【請求項 89】

前記インターフェロンの治療投薬量は1回約15 $\mu$ gから約30 $\mu$ gである、請求項88に記載  
の方法。

40

【請求項 90】

前記インターフェロンの治療投薬量は1回約18 $\mu$ gから約24 $\mu$ gである、請求項89に記載  
の方法。

【請求項 91】

前記インターフェロンの誘導用量と治療投薬量との間の時間間隔は約1日から約1ヶ月、  
任意で、約2日から約3週間、さらに任意で、約3日から約2週間、より任意で、約4日から  
約10日、またより任意で、約5日から約9日、またさらに任意で、約6から約8日、よりさら  
に任意で、約7日である、請求項87～90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

1から10日間毎に約1回の頻度で前記被験者に全身投薬による誘導用量のインターフェロ

50

ンを投与する、請求項82～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

1～2日間毎に約1回の頻度で前記被験者に全身投薬による誘導用量のインターフェロンを投与する、請求項92に記載の方法。

【請求項 9 4】

3～9日毎に約1回の頻度で前記被験者に全身投薬による誘導用量のインターフェロンを投与する、請求項92に記載の方法。

【請求項 9 5】

約4～8日の頻度で前記被験者に誘導用量のインターフェロンを投与する、請求項94に記載の方法。

10

【請求項 9 6】

5～7日間毎に約1回の頻度で前記被験者に誘導用量のインターフェロンを投与する、請求項95に記載の方法。

【請求項 9 7】

1～10日間に約1回の頻度で前記被験者に治療投薬量のインターフェロンを投与する、請求項87～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記被験者に治療投薬量のインターフェロンを1日あたり又は1日おきに約1回投与する、請求項97に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記被験者に治療投薬量のインターフェロンを1～7日毎に投与する、請求項97に記載の方法。

20

【請求項 1 0 0】

前記吸入投薬は、経肺吸入と経鼻吸入の少なくとも一種を含む、請求項19～99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

吸入投薬に用いられるインターフェロンは、乾粉及び/又はエアロゾル化したインターフェロン及び/又は水溶液の少なくとも一種を含む、請求項19～100のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

1回の吸入投薬において約100  $\mu$ gから約2000  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項19～101のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 0 3】

1回の吸入投薬において約120  $\mu$ gから約1500  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項102に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

1回の吸入投薬において約150  $\mu$ gから約1200  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項103に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

1回の吸入投薬において約200  $\mu$ gから約900  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項104に記載の方法。

40

【請求項 1 0 6】

1回の吸入投薬において約450  $\mu$ gから約750  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項105に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

1回の吸入投薬において約500  $\mu$ gから約650  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項106に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

1回の吸入投薬において約600  $\mu$ gの量で吸入用のインターフェロンを投与する、請求項107に記載の方法。

50



## 【請求項 109】

1又は2又は3日毎に約1回、任意で、1日あたり約1回吸入投薬により前記インターフェロンを投与する、請求項19～108のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 110】

前記インターフェロンは単剤療法として投与される、請求項1～109のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 111】

さらに、前記被験者に少なくとも一種の他の抗癌療法を与えることを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 112】

前記インターフェロンを投与する前、おおよそ同時及び/又はその後に、前記被験者に少なくとも一種の他の抗癌療法を与える、請求項111に記載の方法。

## 【請求項 113】

少なくとも一種の他の抗癌療法は、化学療法、放射線療法、手術療法、介入療法、生物学的療法、標的療法と漢方薬療法の少なくとも一種を含む、請求項111又は112のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 114】

前記生物学的療法は、遺伝子治療と免疫治療の少なくとも一種を含み、前記手術療法はアブレーション療法を含む、請求項113に記載の方法。

## 【請求項 115】

治療前に比べて、少なくとも一つの癌病巣の除去、少なくとも一つの癌病巣のサイズの減少及び少なくとも一つの癌病巣の無進行成長の少なくとも一種の目的に達する、請求項1～114のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 116】

前記少なくとも一種の抗癌療法は非手術療法である、請求項111～115のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 117】

抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与するための噴霧剤であって、少なくとも4又は5又は6回投与するためのインターフェロンの量で調製された前記インターフェロンを含む、前記噴霧剤。

## 【請求項 118】

前記インターフェロンは少なくとも約0.01 mg/mlから約5 mg/mlの濃度に調製された、請求項117に記載の噴霧剤。

## 【請求項 119】

前記インターフェロンは約0.03 mg/mlから約3 mg/mlの濃度に調製された、請求項117又は118に記載の噴霧剤。

## 【請求項 120】

前記インターフェロンは約0.05 mg/mlから約2 mg/mlの濃度に調製された、請求項119に記載の噴霧剤。

## 【請求項 121】

前記インターフェロンは約0.1 mg/mlから約1 mg/mlの濃度に調製された、請求項120に記載の噴霧剤。

## 【請求項 122】

前記インターフェロンは約0.15 mg/mlから約0.5 mg/mlの濃度に調製された、請求項121に記載の噴霧剤。

## 【請求項 123】

前記インターフェロンは約0.2 mg/mlから約0.4 mg/mlの濃度に調製された、請求項122に記載の噴霧剤。

## 【請求項 124】

前記インターフェロンは約0.3 mg/mlの濃度に調製された、請求項123に記載の噴霧剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 2 5】

前記噴霧剤は1日のインターフェロン供給量を含む単回用噴霧剤である、請求項117～124のいずれか一項に記載の噴霧剤。

## 【請求項 1 2 6】

前記噴霧剤は少なくとも一週間のインターフェロン供給量を含む複数回用噴霧剤である、請求項117～124のいずれか一項に記載の噴霧剤。

## 【請求項 1 2 7】

抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロンを投与するための噴霧剤であって、300 µg/mlの濃度で調製された前記インターフェロンを含む、前記噴霧剤。

10

## 【請求項 1 2 8】

前記インターフェロンは2 mlの体積に調製された、請求項127に記載の噴霧剤。

## 【請求項 1 2 9】

前記インターフェロンはSEQ ID NO: 2の配列を含むポリヌクレオチドにコードされる、請求項117～128のいずれか一項に記載の噴霧剤。

## 【請求項 1 3 0】

インターフェロンは抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有する、1回の投与量を含むインターフェロン定量剤。

## 【請求項 1 3 1】

前記定量剤は約100 µgから約2000 µgの量のインターフェロンを含む、請求項130に記載の定量剤。

20

## 【請求項 1 3 2】

前記インターフェロンの量は約200 µgから約1000 µgである、請求項131に記載の定量剤。

## 【請求項 1 3 3】

前記インターフェロンの量は約300 µgから約900 µgである、請求項132に記載の定量剤。

## 【請求項 1 3 4】

前記インターフェロンの量は約400 µgから約800 µgである、請求項133に記載の定量剤。

30

## 【請求項 1 3 5】

前記インターフェロンの量は約500 µgから約700 µgである、請求項134に記載の定量剤。

## 【請求項 1 3 6】

前記定量剤は約600 µgのインターフェロンを含む、請求項135に記載の定量剤。

## 【請求項 1 3 7】

前記定量剤は少なくとも一週間の治療に十分な量のインターフェロンを含む、請求項130～136のいずれか一項に記載の定量剤。

## 【請求項 1 3 8】

前記定量剤は吸入用に調製された、請求項130～137のいずれか一項に記載の定量剤。

40

## 【請求項 1 3 9】

前記定量剤は経鼻吸入用に調製された、請求項138に記載の定量剤。

## 【請求項 1 4 0】

前記定量剤は経肺吸入用に調製された、請求項138に記載の定量剤。

## 【請求項 1 4 1】

前記インターフェロンはエアロゾル化した形である、請求項138～140のいずれか一項に記載の定量剤。

## 【請求項 1 4 2】

薬物が抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロンを含み、骨における癌がある被験者に投与され、

50

前記インターフェロンは注射用の処方と、被験者の骨、皮膚、粘膜又は粘膜下への局部投与のためのもう一つ処方との少なくとも二つのそれぞれ独立の処方に配合された、薬物を調製する方法。

【請求項 1 4 3】

前記インターフェロンはさらに吸入投薬用に配合された、請求項142に記載の薬物を調製する方法。

【請求項 1 4 4】

SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロンの、被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療するための薬物の調製における応用。

10

【請求項 1 4 5】

SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロンの、癌と関連する疼痛を治療するための薬物における応用。

【請求項 1 4 6】

前記癌と関連する疼痛は骨における疼痛を含む、請求項145に記載の応用。

【請求項 1 4 7】

SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン及び薬学的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含み、局部投薬によりデリバリーするように調製されている、被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療するための薬物組成物。

20

【請求項 1 4 8】

SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン及び薬学的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含み、局部投薬用に調製されている、被験者の癌と関連する疼痛を治療するための薬物組成物。

【請求項 1 4 9】

前記局部投薬は経皮及び/又は粘膜投薬を含む、請求項147と148のいずれか一項に記載の薬物組成物。

【請求項 1 5 0】

前記被験者の癌に影響された区域又は癌細胞を含んだ区域に経皮及び/又は粘膜投薬により、有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与することを含む、被験者の癌を治療する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、被験者の癌を治療する方法と製品に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

癌、例えば骨における癌は、人を衰弱させて痛める疾患であり、且つ多くの場合では他の組織又は器官に由来する原発性腫瘍の転移と関連するが、原発性腫瘍として発生することもある。今まで、この痛みを軽減する、又はこの疾患を治療する、又はこの疾患に苦しむ人に何らの彼らの症状は改善できることに関する励ましを与えるような、優れた投薬しやすい有効治療がない。同様に、今まで、優れた有効的な投薬しやすい皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は他の粘膜下腫瘍に用いられる治療がない。したがって、これらの疾患及びこれらの疾患の副作用例えば骨痛を治療する方法、組成物と製品の提供について、まだ満足できない医療要求が存在する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 3】

【特許文献 1】アメリカ特許第7,364,724号

【特許文献 2】アメリカ特許第7,585,647号

50

【特許文献3】アメリカ特許第8,114,395号

【特許文献4】アメリカ特許第8,287,852号

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】鄭潔ら、四川大学学報（医学版）、2010,41(1),29-34

【非特許文献2】陳研ら、四川大学学報（医学版）、2008,39(5),715-718

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ここで、本発明は一種又は多種の、被験者の原発性癌及び/又は二次癌を治療する及び癌、特に骨ガンに起因する疼痛を治療する方法及び/又は組成物及び/又は他の製品を提供し、前記原発性癌及び/又は二次癌は、例えば骨における癌、及び皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は他の粘膜下腫瘍を含み、転移した病巣も含む。各例で、癌は原発性又は二次のものであり、二次癌とは原発性腫瘍から転移してきた癌である。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、インターフェロンの経皮及び/又は経粘膜投薬により、原発性骨ガンと二次骨ガンを含む骨ガン、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌、メラノーマを含む黒色癌を治療するための方法及び/又は組成物を提供する。また、本発明は、インターフェロンの経皮及び/又は経粘膜投薬により皮膚、皮下、粘膜及び/又は粘膜下の原発性癌と癌転移病巣を治療する方法及び/又は組成物、特に二次骨ガンに起因する疼痛を含む骨ガン疼痛を治療する方法及び/又は組成物を提供する。

20

【0007】

本発明は、被験者の癌に浸潤された又は癌細胞がある骨区域にインターフェロンを投与することを含む、一種又は多種の被験者の原発性骨ガン又は二次骨ガンを治療する方法を提供する。

【0008】

本発明は、被験者の癌に浸潤された又は癌細胞を含む皮膚、皮下、粘膜及び/又は粘膜下区域にインターフェロンを投与することを含む方法であって、原発性癌又は原発性癌から転移された二次癌である、一種又は多種の被験者の皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療する前記方法も提供する。

30

【0009】

若干の実施形態では、本発明は、被験者に有効量のSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロンを投与することを含む。若干の実施形態では、前記アミノ酸配列はSEQ ID NO:2ポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドにコードされている。

【0010】

本発明の若干の実施形態では、インターフェロンは局部投薬により、例えば癌に浸潤された又は癌細胞を含む区域に投与される。

【0011】

本発明の若干の実施形態では、インターフェロンは局部投薬及び吸入投薬と全身投薬の少なくとも一種により投与される。

40

【0012】

若干の実施形態では、本発明は、経皮及び/又は経粘膜投薬により骨ガン（原発性骨ガンと二次骨ガンを含む）、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌と黒色癌（メラノーマを含む）を治療する方法と組成物を提供する。

【0013】

若干の実施形態では、本発明は、原発性皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍及び転移病巣を治療する方法と組成物を提供し、骨ガン（二次骨ガンを含む）による疼痛を治療する方法と組成物を含む。

50

## 【 0 0 1 4 】

若干の実施形態では、本発明は、前記インターフェロンは局部投薬、吸入投薬又は全身投薬により投与され、全身投薬は皮下投薬と筋肉投薬、例えば皮下注射と筋肉注射を含むあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンの注射とエアロゾル化の少なくとも一種ことにより、インターフェロンを投与することも含むあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンは局部投薬により投与され、又は任意で経皮投薬及び/又は経粘膜投薬により投与されるあらゆる本明細書に記載の癌を治療する方法と組成物を提供する。

10

## 【 0 0 1 7 】

本明細書の皮膚癌は表皮細胞に関わる癌を含み、例えば基底細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、黒色癌（メラノーマを含む）、子宮頸癌と外陰癌を含む。本明細書の皮下腫瘍は、皮下組織又は細胞の癌に関し、乳癌と前立腺癌等を含む。本明細書の粘膜癌は粘膜細胞の癌に関し、鼻咽頭癌、口腔癌と直腸癌を含む。粘膜下腫瘍は粘膜下組織の癌を含み、骨ガンを含む。

## 【 0 0 1 8 】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンの局部投薬（経皮投薬及び/又は経粘膜投薬を含む）により骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍及び/又は癌疼痛を治療する方法、組成物及び/又は他の製品を提供する。

20

## 【 0 0 1 9 】

若干の実施形態では、本発明は被験者の癌に浸潤された又は癌細胞を含む骨区域にインターフェロンを投与することを提供する。骨における癌は原発性骨ガンであっても良いし、二次骨ガンであっても良く、二次骨ガンは他の組織又は器官に由来する原発性腫瘍から骨に転移してきた癌である。

## 【 0 0 2 0 】

本発明は、被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロン を、局部投薬により被験者の皮膚及び/又は粘膜に投与することを含む被験者の癌を治療する方法と組成物も提供する。

30

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、インターフェロンは経皮投薬又は全身投薬により投与されるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

## 【 0 0 2 2 】

若干の実施形態では、全身投薬は皮下投薬と筋肉投薬を含む。

## 【 0 0 2 3 】

本発明は、注射（例えば皮下注射と筋肉注射）により被験者に全身的にインターフェロンを投与することも含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

## 【 0 0 2 4 】

本発明は、吸入により被験者にインターフェロンを投与することも含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。若干の実施形態では、吸入投薬はインターフェロン乾粉の投薬を含む。若干の実施形態では、吸入投薬はインターフェロン水溶液の投薬を含む。若干の実施形態では、吸入投薬はエアロゾル化形態のインターフェロンの投薬を含む。

40

## 【 0 0 2 5 】

本発明は、被験者に有効量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロン を経皮により投与することを含む被験者の骨における癌を治療する方法も提供する。

## 【 0 0 2 6 】

本発明は、経皮によりインターフェロンを被験者皮膚上に応用する又は被験者皮膚へ応

50

用する、及び/又は経粘膜により被験者粘膜へ応用する又は被験者粘膜上に応用する上述したような方法も提供する。

【0027】

本発明は、注射と吸入の少なくとも一種により、任意で、注射投薬と吸入投薬の両者により、インターフェロンを投与することを含み、吸入投薬はエアロゾル化形態のインターフェロン、インターフェロンの乾粉及び/又はインターフェロン水溶液の投薬を含む前記の経皮及び/又は経粘膜の方法も提供する。

【0028】

本発明は、骨区域へのインターフェロンの応用は直接又は間接的にインターフェロンを骨又は骨上の少なくとも一つに応用することを含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

10

【0029】

本発明は、皮膚へのインターフェロンの応用が、癌に浸潤された骨（即ち癌細胞を含む骨部分）と隣接する皮膚又は皮膚上に応用する、又は癌に浸潤された骨周辺の皮膚又は皮膚上に応用することを含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0030】

若干の実施形態では、皮膚への投与は、インターフェロンを癌に浸潤された骨の周辺の皮膚に投与することを含む。

【0031】

本発明は、インターフェロンを粘膜へ投与するあらゆる上述した方法のような方法も提供する。若干の実施形態では、粘膜への投与は、癌に浸潤された骨（即ち癌細胞を含む骨部分）と隣接する粘膜に応用する、又は癌に浸潤される骨周辺の粘膜に応用することを含む。

20

【0032】

本発明は、インターフェロンを皮膚へ応用することがインターフェロンを皮下応用することを含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0033】

本発明は、粘膜へのインターフェロンの応用が粘膜下投薬を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0034】

本発明は、皮膚へのインターフェロンの応用が、皮膚上にインターフェロンの水溶液をスプレーし、皮膚上にインターフェロンを含むクリーム剤を塗布し、膜、例えばインターフェロンを含む透皮貼付剤又はいずれの他のインターフェロンを被験者の皮膚に制御放出又は浸透又は拡散できる又は被験者皮膚を通るインターフェロンを含む膜を敷く、又はインターフェロンを皮膚下に沈積させ且つ徐放又は制御放出効果を奏するリザーバー（depot）効果を生み出す、及び/又は他の密封薬物デリバリー系統の少なくとも一種を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

30

【0035】

本発明は、吸入によるインターフェロンへの投与が、インターフェロンを経鼻デリバリーする、及び肺へデリバリーすることの少なくとも一種を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

40

【0036】

本発明は、インターフェロンが溶液又は懸濁液に調製されたあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0037】

本発明は、インターフェロンが、ナノ粒子、微小球、リボソーム又は他の制御放出の単一又は複合材料の少なくとも一種に調製されたあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0038】

本発明は、注射により投薬されるインターフェロンは少なくとも二つ又はそれ以上の投

50

薬量で投与され、各投薬量は前の投薬量より多く又は前の投薬量と同じであるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0039】

本発明は、注射によるインターフェロンの第一投薬量は約2  $\mu$ gから約15  $\mu$ gのインターフェロンを含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0040】

本発明は、注射によるインターフェロンの第一投薬量は9  $\mu$ g又は15  $\mu$ gのインターフェロンを含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0041】

本発明は、注射によるインターフェロンの第二投薬量は約15  $\mu$ gから約50  $\mu$ gのインターフェロンを含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0042】

本発明は、注射によるインターフェロンの第二投薬量は15  $\mu$ g又は18  $\mu$ g又は21  $\mu$ gのインターフェロンを含むあらゆる上述した実施形態の方法も提供する。

【0043】

本発明は、注射によるインターフェロンの第三投薬量及び/又はいずれの後続投薬量は第二投薬量より多く又は第二投薬量と同じであるあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0044】

本発明は、皮膚又は骨又は粘膜に応用されるインターフェロン投薬は、その上に1日少なくとも1~12回、任意で1日2~10回、さらに任意で1日3~8回であり、より任意で1日あたり4又は5又は6回噴霧することを含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0045】

本発明は、吸入による被験者へのインターフェロン投与は、1日あたり又は数日毎に（例えば2日毎に又は3日毎に）吸入によりインターフェロンを投与することを包含するあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0046】

本発明は、約0.01 mg/mlから約5 mg/ml、任意で約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、より任意で約0.05 mg/mlから約1 mg/ml、またより任意で約0.1 mg/mlから約0.5 mg/mlの濃度で、インターフェロンを被験者の骨又は皮膚又は粘膜、或いは他の局部に投与することを含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0047】

本発明は、原発性腫瘍は実体腫瘍と非実体腫瘍の少なくとも一種を含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0048】

また、本発明は、転移した原発性腫瘍が、呼吸器系腫瘍、消化器系腫瘍、尿路腫瘍、乳癌、皮膚癌、生殖器系癌、頭頸癌、内分泌系統癌（cancer of the hormonal system）、と神経系癌であってもよいものを提供する。消化器系腫瘍は、口腔癌、舌癌、喉頭癌、食道癌、胆嚢癌、肝臓癌、消化管癌、と膵臓癌を含む。生殖器系癌は、外生殖器癌（external genitalia cancer）、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、と前立腺癌を含む。呼吸器系腫瘍は、肺癌と鼻咽頭癌を含む。尿路腫瘍は、腎癌と膀胱癌を含む。内分泌系統癌は、副腎癌と甲状腺癌を含む。頭頸癌は鼻咽頭癌を含む。皮膚癌は、上皮癌と皮下腫瘍、例えば前立腺癌、乳癌、基底細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、外生殖器癌例えば外陰癌、とメラノーマを含む黒色癌を含む。神経系癌は、神経腫、悪性神経腫、神経膠腫、と星状細胞腫を含む。

【0049】

本発明は、肺癌が、小細胞肺癌と非小細胞肺癌を含むものを提供する。消化管癌は、消化管間質細胞腫、胃癌、結腸癌、直腸癌、と結腸直腸癌を含む。胆嚢癌は胆管癌を含む。肝臓癌は肝細胞癌を含む。腎癌は腎細胞癌を含む。膀胱癌は表在性膀胱癌を含む。

【0050】

10

20

30

40

50

本発明は、転移した原発性腫瘍が癌、肉腫、と横紋筋肉腫であっても良いものも提供する。

【0051】

本発明は、転移した原発性腫瘍が腹部腫瘍、筋上皮癌、滑膜肉腫、血管腫、リンパ腫とカボジ肉腫であっても良いものも提供する。

【0052】

本発明は、粘膜癌が口腔癌、鼻咽頭癌、直腸癌、喉頭癌と舌癌を含むものも提供する。

【0053】

本発明は、骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍は骨ガン（原発性骨ガン及び/又は二次骨ガンを含む）、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌、とメラノーマを含む黒色癌を含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

10

【0054】

本発明は、インターフェロンの注射は、インターフェロンを皮膚及び/又は骨及び/又は粘膜及び/又は粘膜下の中に投与する、或いは、皮膚及び/又は骨及び/又は粘膜及び/又は粘膜下の上に投与する前、後、又はおおよそ同時に注射することを含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0055】

本発明は、吸入によるインターフェロン応用は、インターフェロンを皮膚及び/又は骨及び/又は粘膜及び/又は粘膜下の中に応用する、或いは、皮膚及び/又は骨及び/又は粘膜及び/又は粘膜下の上に応用する前、後、又はおおよそ同時のような応用を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

20

【0056】

本発明は、皮膚、骨、粘膜及び/又は粘膜下に、或いは、皮膚、骨、粘膜及び/又は粘膜下の上に、インターフェロンを投与することは、注射によるインターフェロン投薬及び/又は吸入によるインターフェロン投薬の前、後、又はおおよそ同時に行うような投薬を含み、且つ注射によるインターフェロン投薬は、吸入によるインターフェロン投薬（あれば）の前、後又はおおよそ同時に行うような投薬を含むあらゆる上述した方法のような方法を提供する。

【0057】

30

本発明は、局部投薬について、インターフェロンは癌病巣中又は癌病巣上に投与できることを含む。また、癌病巣中又は癌病巣上への応用は、浸潤投薬、経皮投薬、透皮投薬、表皮投薬と粘膜投薬の少なくとも一種により行うことができる。経皮投薬はインターフェロンをスプレーすることによっても実現できる。

【0058】

本発明は、インターフェロンの局部投薬は、約2 $\mu$ gから約2100 $\mu$ g、任意で、約4 $\mu$ gから約1800 $\mu$ g、より任意で、約9 $\mu$ gから約1500 $\mu$ g、任意で、約12 $\mu$ gから約1200 $\mu$ g、より任意で、約15 $\mu$ gから約1000 $\mu$ g、さらに任意で、約18 $\mu$ gから約900 $\mu$ g、より任意で、約21 $\mu$ gから約750 $\mu$ g、またより任意で、約24 $\mu$ gから約600 $\mu$ gでのインターフェロン投薬を含むことも提供する。

40

【0059】

本発明は、インターフェロンが被験者に局部投与される時、1日あたり約1~12回、任意で、1日あたり2~10回、より任意で、1日あたり3~8回、さらに任意で、1日あたり4~6回で投薬することができることを提供する。

【0060】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンが被験者に局部投薬される時、1日あたり少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8又はより多くの回数で投薬することができることを提供する。

【0061】

本発明は、インターフェロンが局部投薬により被験者に投与される時、インターフェロ

50



ンの投与は、1日あたり又は1日おきに、又は2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は21日毎に、又は1月毎に、又は2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12ヶ月又はより長い時間毎に投与されてもよいことも提供する。

【0062】

本発明は、インターフェロン投薬は噴霧により行うことができ、且つ1回噴霧投薬する噴霧は約6 $\mu$ gから約100 $\mu$ g、任意で、約10 $\mu$ gから約80 $\mu$ g、より任意で、約20 $\mu$ gから約60 $\mu$ g、またより任意で、約30 $\mu$ gから約40 $\mu$ gの量であっても良く、且つ濃度が約0.01 mg/mlから約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、より任意で、約0.05 mg/mlから約1 mg/ml、またより任意で、約0.1から0.5 mg/mlであっても良い上述した方法も提供する。

10

【0063】

本発明は、インターフェロンが1日あたり1~10回、任意で、1日あたり2~9回、より任意で、1日あたり3~8回、またより任意で、1日あたり4~7回、さらにより任意で、1日あたり5~6回で噴霧投薬することができるあらゆる上述した方法も提供する。

【0064】

本発明は、局部投薬に用いられるインターフェロンは、水溶液（例えば噴霧用）、膜浸透又は拡散薬物デリバリー系統、制御放出薬物デリバリー系統、密封薬物デリバリー系統、貼付剤例えば透皮貼付剤、又は皮膚下に注射されるインターフェロンが徐放効果を生み出すリザーバー型製剤の少なくとも一種に調製することができるあらゆる上述した方法も提供する。

20

【0065】

本発明は、全身投薬によるインターフェロン投薬はインターフェロンの経皮投薬の前、おおよそ同時及び/又はその後に行われるあらゆる上述した方法も提供する。全身投薬は皮下投薬と筋肉投薬を含む。任意で、全身投薬は皮下注射と筋肉注射を含む。

【0066】

本発明は、全身投薬により投与される時、インターフェロンが1回約2 $\mu$ gから約70 $\mu$ g、任意で、約4 $\mu$ gから約50 $\mu$ g、より任意で、約9 $\mu$ gから約30 $\mu$ g、またより任意で、約15 $\mu$ gから約24 $\mu$ g、さらにより任意で、約18 $\mu$ gから約21 $\mu$ gの量で注射することができるあらゆる上述した方法も提供する。

【0067】

本発明は、全身投薬によるインターフェロンを投与する時、1~8日毎に少なくとも1回投薬し、任意で、2~7日毎に少なくとも1回投薬し、より任意で、3~6日毎に少なくとも1回投薬し、またより任意で、4~5日毎に少なくとも1回投薬するあらゆる上述した方法も提供する。より任意で、インターフェロンは1~2日毎に投薬することができる。

30

【0068】

本発明は、インターフェロン全身投薬の持続時間は少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間と6年間であるあらゆる上述した方法も提供する。

【0069】

本発明は、インターフェロン投薬の持続時間は、1日から6年間の期間であり、任意で、1週間から4年間であり、より任意で、2週間から3年間であり、またより任意で、1ヶ月から1年間であり、さらにより任意で、2ヶ月から9ヶ月であり、又はより長く時間であり、又は被験者の残った寿命を貫くあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

40

【0070】

本発明は、インターフェロンが皮下注射又は筋肉注射により少なくとも2回、任意で、少なくとも4回、より任意で、少なくとも6回、またより任意で、少なくとも8回、さらにより任意で、少なくとも10回投与されるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0071】

本発明は、インターフェロンが約2 $\mu$ gから約15 $\mu$ g、任意で、約3 $\mu$ gから約10 $\mu$ g、より

50

任意で、約4.5  $\mu$ gから約9.5  $\mu$ g、またより任意で、約4  $\mu$ gから約9  $\mu$ g、さらにより任意で、約4.5  $\mu$ g又は9  $\mu$ gの少なくとも1回初期誘導用量で投薬されるあらゆる上述した全身投薬又は注射方法のような方法も提供する。

【0072】

本発明は、インターフェロンが1回約10  $\mu$ gから約70  $\mu$ g、任意で、1回約12  $\mu$ gから約50  $\mu$ g、より任意で、1回約15  $\mu$ gから約30  $\mu$ gの少なくとも1回の後続治療投薬量で投薬するあらゆる上述した全身投薬又は注射方法のような方法も提供する。

【0073】

本発明は、インターフェロンの誘導用量と治療投薬量との間の時間間隔は約1日から約1ヶ月であり、任意で又は好ましく約1日から約3週間であり、約1日から約3日を含む、又は1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間と3週間であるあらゆる上述した全身投薬又は注射方法の方法も提供する。

10

【0074】

本発明は、約1日あたり1回又は約2、3、4、5、6、7、8、9又は10日毎に1回、任意で、約1～7日毎に1回、より任意で、約1～2日毎に1回の頻度で、被験者に誘導用量のインターフェロンを投与するあらゆる上述した全身投薬又は注射方法の方法も提供する。

【0075】

本発明は、約1日あたり1回又は約2、3、4、5、6、7、8、9又は10日毎に1回、任意で、約1～7日毎に1回、より任意で、約1～2日毎に1回の頻度で被験者に治療投薬量のインターフェロンを投与するあらゆる上述した全身投薬又は注射方法のような方法も提供する。

20

【0076】

本発明は、誘導用量と治療投薬量の投薬の持続時間は少なくとも1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間又は6年間であり、又は任意で被験者の残った寿命を貫くあらゆる上述した全身投薬又は注射方法のような方法も提供する。

【0077】

本発明は、吸入投薬は経肺吸入と経鼻吸入の少なくとも一種を含むあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

【0078】

本発明は、吸入投薬するインターフェロンは乾粉インターフェロンとエアロゾル化インターフェロンの少なくとも一種を含むあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

30

【0079】

本発明は、インターフェロンは1回の吸入投薬において約100  $\mu$ gから約2000  $\mu$ g、任意で、約120  $\mu$ gから約1500  $\mu$ g、より任意で、約150  $\mu$ gから約1200  $\mu$ g、より任意で、約200  $\mu$ gから約900  $\mu$ g、より任意で、約450  $\mu$ gから約750  $\mu$ g、またより任意で、約500  $\mu$ gから約650  $\mu$ g、さらにより任意で、600  $\mu$ gの量で投与されるあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

【0080】

本発明は、約1又は2又は3日毎に（任意で1日あたり）1回で吸入投薬によりインターフェロンを投与するあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

40

【0081】

本発明は、吸入投薬の持続時間が約1日から約6年間、任意で約1週間から約4年間、より任意で約2週間から約3年間、より任意で約3週間から約2年間、またより任意で約1ヶ月から約1年間、又はさらにより任意で約2ヶ月から約9ヶ月であるあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

【0082】

本発明は、吸入投薬の持続時間は少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間又は6年間、又

50

は任意で長期であり、例えば被験者の残った寿命を貫くあらゆる上述した吸入投薬方法のような方法も提供する。

【0083】

本発明は、インターフェロンは単剤療法として投薬されるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0084】

本発明は、被験者に少なくとも一種の他の抗癌療法を与えることも含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0085】

本発明は、少なくとも一種の他の抗癌療法はインターフェロン投薬の前、同時又はおおよそ同時及び/又はその後に被験者に投与されるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0086】

本発明は、少なくとも一種の他の抗癌療法は、化学療法、放射線療法、手術療法、介入療法、生物学的療法、標的療法と漢方薬療法の少なくとも一種を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0087】

本発明は、生物学的療法は遺伝子治療と免疫治療の少なくとも一種を含み、且つ手術療法はアブレーション療法を含むあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0088】

本発明は、治療前に比べて、少なくとも一つの癌病巣の除去、少なくとも一つの癌病巣のサイズの減少及び少なくとも一つの癌病巣の無進行成長の少なくとも一種の目的に達するあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0089】

本発明は、少なくとも一種の抗癌療法は非手術療法であるあらゆる上述した方法のような方法も提供する。

【0090】

本発明は、インターフェロンが少なくとも1~12回、任意で、2~10回、より任意で、3~8回、またより任意で、4又は5又は6回の量で投与するように調製された、抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与するための噴霧剤も提供する。

【0091】

本発明は、インターフェロンの量が少なくとも約0.01 mg/mlから約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、より任意で、約0.05 mg/mlから約1 mg/ml、またより任意で、約0.1 mg/mlから約0.5 mg/mlの濃度を含む上述した噴霧剤のような噴霧剤を提供する。

【0092】

若干の実施形態では、あらゆる上述した噴霧剤におけるインターフェロンの量は約0.1 mg/ml、約0.2 mg/ml、約0.3 mg/ml、約0.4 mg/ml又は約0.5 mg/mlのインターフェロンを含んでも良い。

【0093】

本発明は、噴霧剤は1日のインターフェロン供給量を含む単回用噴霧剤であるあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0094】

本発明は、噴霧剤は少なくとも一週間のインターフェロン供給量を含む複数回用噴霧剤であるあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0095】

本発明は、インターフェロンは300 µg/mlの濃度に調製された、被験者に投与するための抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロンの噴霧剤を提供する。

【0096】

10

20

30

40

50

本発明は、インターフェロンは体積2 mlの水溶液中に調製された上記のような噴霧剤も提供する。

【0097】

本発明は、インターフェロンはSEQ ID NO:2の配列を含有するポリヌクレオチドにコードされているあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0098】

本発明は、インターフェロンは抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有する1回の投与量のインターフェロンを含むインターフェロン定量 (measured or metered dose) 剤も提供する。

【0099】

本発明は、定量剤が約100 µgから約2000 µgの量のインターフェロンを含み、任意で約120 µgから約1500 µg、また任意で又は好ましく約150 µgから約1200 µg、より任意で又はより好ましく約200 µgから約900 µg、より任意で又はより好ましく約450 µgから約750 µg、より任意で又はより好ましく約500 µgから約650 µg、より任意で又は好ましく600 µgインターフェロンである上述した定量剤のような定量剤も提供する。

【0100】

本発明は、少なくとも一週間の治療に十分な余分量のインターフェロンも含むあらゆる上述した定量剤のような定量剤を提供する。

【0101】

本発明は、定量剤が吸入用に調製されたあらゆる上述した定量剤のような定量剤を提供する。

【0102】

本発明は、定量剤が経鼻吸入又は経肺吸入するように調製された上記吸入用の定量剤を提供する。

【0103】

本発明は、インターフェロンはエアロゾル化されるあらゆる上述した定量剤のような定量剤を提供する。

【0104】

本発明は、インターフェロンは抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し、貼付剤はインターフェロンを被験者の皮膚に拡散又は浸透させるインターフェロンを含む透皮貼付剤も提供する。

【0105】

本発明は、噴霧剤は少なくとも二週間の供給量のインターフェロンを含むあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0106】

本発明は、噴霧剤はインターフェロンを鼻にデリバリーするように設定且つ調製されたあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0107】

本発明は、噴霧剤はインターフェロンを被験者の皮膚又は骨又は粘膜の少なくとも一種の中又は上にデリバリーするように設定且つ調製されたあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0108】

本発明は、噴霧剤はデリバリー用吸入 (例えば吸入器) によりインターフェロンを被験者の肺にデリバリーするように設定且つ調製されたあらゆる上述した噴霧剤のような噴霧剤も提供する。

【0109】

本発明は、定量剤は約100 µgから約2000 µg、任意で、約200 µgから約1000 µg、より任意で、約300 µgから約900 µg、より任意で、約400 µgから約800 µg、またより任意で、約500 µgから約700 µg、さらにより任意で、約600 µgの量のインターフェロンを含む吸入用の抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロンの定量剤も提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 0 】

本発明は、定量剤は鼻内に応用するように調製されたあらゆる上述したような実施形態の定量剤を提供する。

## 【 0 1 1 1 】

本発明は、薬物が抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン を含み、骨における癌がある被験者に投与され、前記インターフェロンは注射用の処方と、被験者の骨、皮膚、粘膜又は粘膜下への局部投与のためのもう一つ処方との少なくとも二つのそれぞれ独立の処方に配合された、薬物を調製する方法も提供する。

## 【 0 1 1 2 】

本発明は、インターフェロンは吸入投薬するように第三製剤にも配合された上述した実施形態の薬物を調製する方法も提供する。

10

## 【 0 1 1 3 】

本発明は、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン の、被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療する薬物の調製における用途も提供する。

## 【 0 1 1 4 】

本発明は、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン の、被験者の骨ガンを含む癌と関連する疼痛を治療する薬物の調製における用途も提供する。

## 【 0 1 1 5 】

20

本発明は、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン を含む被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療する薬物組成物も提供する。

## 【 0 1 1 6 】

本発明はまた、被験者の癌例えば骨ガンと関連する疼痛を治療するための薬物を提供する。この組成物は、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロン を含む。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 1 1 7 】

本願に用いられる用語は、具体的に説明しなければ、当業者に理解される普通の意味を持つ趣旨である。また、以下の用語は本明細書に示される規定の意味を持つ。

30

## 【 0 1 1 8 】

本明細書に用いられる用語“抗癌活性”は、あらゆる癌細胞の成長又は癌進行の活性を阻害又は遅延させることを含み、癌細胞のアポトーシス又は壊死を引き起こすこと、それらの成長進行又は細胞周期を停止させること、又は腫瘍縮小又は腫瘍消失を引き起こすことを含む。

## 【 0 1 1 9 】

本明細書に用いられる用語“生物学的療法”は、あらゆる癌又は癌治療の副作用を治療するために投与する又は投与可能な生物製剤 (biologics) を含み、抗体、組み換えタンパク、マイクロRNA (microRNA)、siRNA、遺伝子治療、ウイルス治療と細胞治療を含むが、それらに限定されることはない。Endostar及び例えばRituxin、Herceptin、Avastinの抗体はここで投与できる抗癌効果を有する薬物の実例である。NK細胞治療はここで投与できる細胞治療の実例である。

40

## 【 0 1 2 0 】

本明細書に用いられる用語“骨痛”又は“癌と関連する疼痛”は骨における癌を含む癌と関連する被験者に意識される疼痛感を含む。

## 【 0 1 2 1 】

本明細書に用いられる用語“癌”は、原発性癌及び他の組織又は器官に由来する原発性腫瘍から転移してきた二次癌を含む。

## 【 0 1 2 2 】

50

本明細書に用いられる用語“癌に浸潤される骨”とは、癌細胞を含有する骨又は骨区域を指す。

【0123】

本明細書に用いられる用語“骨における癌”とは、被験者の一か所又は複数個所の骨に存在する癌細胞である。これらの癌細胞は原発性骨ガン又は二次骨ガン（即ち、原発性腫瘍、例えば体の他の組織又は器官に由来する原発性腫瘍転移した癌）に引き起こされるものであっても良い。

【0124】

本明細書に用いられる用語“含む”（Comprises、Comprising）とは、有する、含む及び/又はであることを意味し、所定要素に限定されるように解釈するわけではなく、非所定の要素を含んでも良い。

10

【0125】

本明細書に用いられる用語“コンセンサスインターフェロン”とは、アメリカ特許第7,364,724号、アメリカ特許第7,585,647号、アメリカ特許第8,114,395号とアメリカ特許第8,287,852号に記載されるインターフェロンのアミノ酸配列を有するポリペプチドである。アミノ酸配列はSEQ ID NO：1で示される。アミノ酸配列はSEQ ID NO：2の配列を有するポリヌクレオチドにコードされても良い。一つの形態では、インターフェロン（例えば、組み換え技術により得られるインターフェロン）のアミノ酸配列、及びこれらのインターフェロンをコードするヌクレオチド配列（終止コドンとともに）は以下でそれぞれSEQ ID NO：1とSEQ ID NO：2と示される。これらの配列は、アメリカ特許第7,585,647号、第7,364,724号、第8,114,395号と第8,287,852号にも参照する：

20

## 【表 1】

M C D L P Q T H S L G N R R A L I L L A	
1 ATGTGCGACC TGCCGCAGAC CCACTCCCTG GGTAACCGTC GTGCTCTGAT CCTGCTGGCT	
TACACGCTGG ACGGCGTCTG GGTGAGGGAC CCATTGGCAG CACGAGACTA GGACGACCGA	
Q M R R I S P F S C L K D R H D F G F P	
61 CAGATGCGTC GTATCTCCCC GTTCTCCTGC CTGAAAGACC GTCACGACTT CGGTTTCCCG	10
GTCTACGCAG CATAGAGGGG CAAGAGGACG GACTTTCTGG CAGTGCTGAA GCCAAAGGGC	
Q E E F D G N Q F Q K A Q A I S V L H E	
121 CAGGAAGAAT TCGACGGTAA CCAGTTCAG AAAGCTCAGG CTATCTCCGT TCTGCACGAA	
GTCCTTCTTA AGCTGCCATT GGTCAAGGTC TTTCGAGTCC GATAGAGGCA AGACGTGCTT	
M I Q Q T F N L F S T K D S S A A W D E	
181 ATGATCCAGC AGACCTTCAA CCTGTTCTCC ACCAAAGACT CCTCCGCTGC TTGGGACGAA	20
TACTAGGTCG TCTGGAAGTT GGACAAGAGG TGGTTTCTGA GGAGGCGACG AACCTGCTT	
S L L E K F Y T E L Y Q Q L N D L E A C	
241 TCCCTGCTGG AAAAATTCTA CACCGAACTG TACCAGCAGC TGAACGACCT GGAAGCTTGC	
AGGGACGACC TTTTAAAGAT GTGGCTTGAC ATGGTCGTCG ACTTGCTGGA CCTTCGAACG	30

## 【表 2】

V I Q E V G V E E T P L M N V D S I L A  
 301 GTTATCCAGG AAGTTGGTGT TGAAGAAACC CCGCTGATGA ACGTTGACTC CATCCTGGCT  
 CAATAGGTCC TTCAACCACA ACTTCTTTGG GCGGACTACT TGCAACTGAG GTAGGACCGA

V K K Y F Q R I T L Y L T E K K Y S P C  
 361 GTTAAAAAAT ACTTCCAGCG TATCACCTTG TACCTGACCG AAAAAAATA CTCCCCGTGC  
 CAATTTTTTA TGAAGGTCGC ATAGTGGGAC ATGGACTGGC TTTTTTTTAT GAGGGGCACG

10

A W E V V R A E I M R S F S L S T N L Q  
 421 GCTTGGAAG TTGTTCGTGC TGAAATCATG CGTTCCTTCT CCCTGTCCAC CAACCTGCAG  
 CGAACCCTTC AACAAGCACG ACTTTAGTAC GCAAGGAAGA GGGACAGGTG GTTGGACGTC

20

E R L R R K E (SEQ ID NO:1)  
 481 GAACGTCTGC GTCGTAAAGA ATAA (SEQ ID NO:2)  
 CTTGCAGACG CAGCATTCT TATT (SEQ ID NO:3)

## 【0126】

本明細書に用いられる用語“有効量”とは、所望の、有益な又は治療効果を奏する量である。

## 【0127】

本明細書に用いられる用語“骨と隣接する”とは、骨と密接することであり、突出物 (protrusions) 例えば鎖骨、肋骨、関節等を覆う皮膚、又は骨 (例えば癌に浸潤される骨) を囲む粘膜を含むが、それらに限定されることはない。

30

## 【0128】

本明細書に用いられる用語“吸入”とは、鼻より息を吸う吸入、例えば鼻内投薬、又は肺より息を吸う、例えば経肺投薬により喉又は鼻咽頭を介して吸入することを含む。

## 【0129】

本明細書に用いられる用語“注射”とは、皮膚上の穿刺により行われる物質例えば薬物 (例えば本明細書のインターフェロン) のデリバリーであり、且つ組織又は器官又は体腔の一つの又は多くへの注射、例えば筋肉 (筋肉注射)、腹腔 (腹膜内注射)、血管 (静脈注射)、腫瘍 (瘤内注射)、皮下 (皮下注射) への注射、又はリンパ節又は胸腔等への注射を含む。

40

## 【0130】

本明細書に用いられるインターフェロンに関する用語“局部投薬”とは、インターフェロンを体の特定区域に投与又は応用することである。局部投薬は組織区域に投与でき、組織は例えば皮膚、骨、鼻腔、喉又は鼻咽頭、肺 (手術中に露出する時) であり、又は器官区域 (手術中に露出する時) に投与できる。局部投薬は局所 (topical) 又は経皮投薬であっても良く、例えば皮膚表面又は上に応用しても、又は経粘膜投薬、例えば粘膜 (例えば口腔) 表面又は上に応用しても良い。局部投薬は、皮膚下で徐放又は制御放出するように、薬物リザーバー型製剤の沈積を含んでも良い。

50



## 【0131】

用語“薬学的に許容できるキャリアー又は賦形剤”とは、慣例的に管理機構に許可される人類被験者に投薬する薬物を調製するためのあらゆる乾燥又は水性成分である。これらのキャリアー又は賦形剤自身はそれぞれ何らの治療価値も有しなくても良いが、投与するためのインターフェロンの治療価値を増加するように、補助剤として投与しても良い。

## 【0132】

本明細書に用いられる用語“噴霧剤”とは、噴霧により薬物をデリバリーする装置であり、例えば、インターフェロンを被験者の鼻又は喉に噴霧することで吸入投薬に用いる、又は薬物を被験者の皮膚又は骨又は粘膜の上に噴霧することで局部投薬、経皮投薬又は経粘膜投薬に用いる。本明細書の噴霧剤はインターフェロンの水溶液、又は凍乾形態のインターフェロンをデリバリーできる。噴霧剤における製剤はエアロゾル化又は非エアロゾル化のものであっても良い。

10

## 【0133】

本明細書に用いられる用語“全身投薬”とは、全身循環する薬物投与方式である。全身投薬は、血管中に注射、リンパ系統中に注射、皮下注射、筋肉注射、腹膜注射又は体腔中に注射することを含む。

## 【0134】

用語“治療”は、疾患又は病症又はその副作用の症状改善又は軽減、又は疾患進行の停止、例えば、完全な寛解、部分寛解をもたらすと疾患を安定させることを含む。若干の実例において、治療は再発の防止又は無瘤生存期間の延長を含む。

20

## 【0135】

特に説明しなければ、本明細書に用いられる単数は、複数を含み、逆も同様である。そして、本明細書における数値範囲は各範囲の具体的な開始数字と具体的な結尾数字及びいずれのその範囲の間の数字を含み、この間の各数字はいずれも具体的に示されたと同様である。

## 【0136】

以下、さらに具体的に本発明を説明する。しかし、これらの実施形態は請求の範囲を限定する趣旨はなく、当業者に本発明を解釈するためである。本明細書に引用されるすべての引用文献、特許と他の印刷物は、本明細書に参考として援用される。

## 【0137】

30

本発明者は、癌例えば骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍、及び骨における癌に由来する骨痛は、抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロンを投与することで治療でき、且つ疼痛を寛解することを既に見出した。

## 【0138】

若干の実施形態では、コンセンサスインターフェロンはSEQ ID NO:2のポリヌクレオチド配列によりコードされる。若干の実施形態では、インターフェロンは高効率コンセンサスインターフェロンSIFN（組み換え高効率コンセンサスインターフェロン（rSIFN-co）とも称される）を含み、アメリカ特許第7,364,724号、アメリカ特許第7,585,647号、アメリカ特許第8,114,395号とアメリカ特許第8,287,852号に調製且つ記載されている通りである。

40

## 【0139】

若干の実施形態では、本発明のインターフェロンはSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有する。若干の実施形態では、本発明のインターフェロンはSEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされる。若干の実施形態では、本発明のインターフェロンはSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し、SEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされる。また、前記インターフェロンはSEQ ID NO:1のアミノ酸配列をからなり、且つSEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされる。

## 【0140】

若干の実施形態では、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するが、SEQ ID NO:2のヌクレ

50

オチド配列にコードされていないインターフェロン、例えばインターフェロン $\alpha$ 1 (INFERGEN(登録商標))に比べて、本発明のインターフェロンは、変わったコンフォメーション及び/又は増強した生物学活性及び/又は異なる薬物動態学特性を有する。例えば、本発明のインターフェロンは、変わったコンフォメーションと増強した生物学活性、変わったコンフォメーションと異なる薬物動態学特性、又は変わったコンフォメーション、増強した生物学活性と異なる薬物動態学特性を有する。増強した生物学活性は、増強した抗ウイルス活性、増強した腫瘍細胞成長阻害又はアポトーシス促進作用、より小さい副作用及び/又は大きな投薬量で投与できることを含む(例えば、各投薬量>1千万IU)。例えば、増強した生物学活性は、増強した抗ウイルス活性及び/又は増強した腫瘍細胞(例えば乳癌細胞又は子宮頸癌細胞)成長阻害又はアポトーシス促進作用であっても良い(鄭潔ら、四川大学学報(医学版),2010,41(1),29-34;陳研ら、四川大学学報(医学版),2008,39(5),715-718に参照)。異なる薬物動態学特性は、体重指数(BMI)が約18~約23の範囲内にある被験者に筋肉注射した後、採血時間を被験者の血清中の2-5Aオリゴヌクレオチド酵素濃度に対してプロットし、得られる曲線の曲線下面積は同一条件下で、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するがSEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされていないインターフェロン例えばインターフェロン $\alpha$ 1 (INFERGEN(登録商標))を注射して得られる曲線下面積より著しく大きいこと及び/又はそれより長い半減期を含む。

10

#### 【0141】

若干の実施形態では、本発明のインターフェロンはSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有し、且つSEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされている。SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するがSEQ ID NO:2のヌクレオチド配列にコードされていないインターフェロン、例えばインターフェロン $\alpha$ 1 (INFERGEN(登録商標))に比べて、前記インターフェロンがB型肝炎ウイルスのB型肝炎表面抗原(HBsAg)とB型肝炎e抗原(HBeAg)に対する発現は増強した阻害活性を有する。

20

#### 【0142】

若干の実施形態では、本発明は、一種又は多種の上述したインターフェロンを投与して被験者の原発性骨ガン又は二次骨ガンを含む骨ガンを治療する方法と組成物を提供する。癌細胞が被験者の少なくとも一つの骨中又は骨の一部に存在する。

#### 【0143】

若干の実施形態では、本発明は、一種又は多種の上述したインターフェロンを投与して被験者の原発性及び/又は二次皮膚癌を含む皮膚癌又は上皮癌を治療する方法と組成物を提供する。若干の実施形態では、前記皮膚癌又は上皮癌は子宮頸癌、基底細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、外生殖器癌、とメラノーマを含む黒色癌を含む。

30

#### 【0144】

若干の実施形態では、本発明は、一種又は多種の上述したインターフェロンを投与して被験者の原発性及び/又は二次皮下腫瘍を含む皮下腫瘍を治療する方法と組成物を提供する。若干の実施形態では、前記皮下腫瘍は前立腺癌と乳癌を含む。

#### 【0145】

若干の実施形態では、本発明は、一種又は多種の上述したインターフェロンを投与して被験者の原発性及び/又は二次粘膜癌を含む粘膜癌を治療する方法と組成物を提供する。若干の実施形態では、前記粘膜癌は口腔癌、鼻咽頭癌、直腸癌、喉頭癌と舌癌を含む。

40

#### 【0146】

若干の実施形態では、本発明は、上述したインターフェロンを投与して被験者の原発性及び/又は二次粘膜下腫瘍を含む粘膜下腫瘍を治療する方法と組成物を提供する。

#### 【0147】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンの投薬により被験者の骨ガン(原発性又は二次的)、乳癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、口腔癌、外陰癌、前立腺癌、子宮頸癌と黒色癌(メラノーマを含む)の少なくとも一種を治療する方法と組成物を提供する。若干の実施形態では、インターフェロンは経皮投薬により被験者に投与される。若干の実施形態では、インターフェロンは経粘膜投薬により被験者に投与される。

50

## 【0148】

若干の実施形態では、本発明は、一種又は多種の上述したインターフェロンを投与して被験者の、例えば癌の存在又は癌の存在と相関する疼痛、例えば骨ガン痛に由来する疼痛を治療する方法と組成物を提供する。

## 【0149】

若干の実施形態では、本発明は、直接又は間接的に、例えば癌病巣上にインターフェロンを局部投与し、例えば骨中癌の骨、皮膚癌の皮膚、皮下腫瘍の皮下組織、粘膜癌の粘膜及び粘膜下腫瘍の粘膜下層の中又は上にインターフェロンを投与し、被験者に投与有効量のインターフェロンを投与することを提供する。

## 【0150】

これらの応用は直接であっても良く、例えば手術中に骨、皮下組織又は粘膜下が部分的に又は全部露出する時に灌注により行う。又は間接であっても良く、骨（例えば癌に浸潤される骨）を覆う又は隣接する皮膚又は皮下腫瘍を覆う皮膚上、又は腫瘍含有粘膜下層を囲む粘膜上に投与し、且つインターフェロンを皮膚又は粘膜を通るようにする。

## 【0151】

若干の実施形態では、被験者に対するインターフェロンの局部投薬は、経皮投薬及び/又は経粘膜投薬を含む。

## 【0152】

経皮投薬によるインターフェロン局部投薬について、インターフェロンは皮膚上、例えば癌に浸潤される組織を覆う皮膚上にスプレーしても良い。骨ガンの場合、インターフェロンは骨を覆う又は密接する皮膚部分、例えば上腕骨、大腿骨、鎖骨等を覆う皮膚にスプレーしても良く、これらの細胞中に、転移した腫瘍細胞を含む腫瘍細胞が見える。若干の実施形態では、インターフェロンは経粘膜投薬により局部投与でき、インターフェロンは癌感染される粘膜表面、例えば口腔癌の口腔に応用される。

## 【0153】

若干の実施形態では、必要ならば、経皮又は経粘膜投薬に用いられるインターフェロンは、皮膚又は粘膜に応用できる水溶液又はクリーム剤、又は膜浸透又は拡散薬物デリバリー系統、又は制御放出薬物デリバリー系統、又は密封薬物デリバリー系統、又は貼付剤例えば透皮貼付剤、又は皮膚下に注射するためのインターフェロンを含んで徐放又は制御放出効果を奏するリザーバー型製剤に調製することができる。

## 【0154】

若干の実施形態では、経皮投薬又は経粘膜投薬に用いられるインターフェロンは溶液又は懸濁液の形であっても良い。前記溶液又は懸濁液は、一定量のインターフェロン及び他の伝統的に投与される薬学的に許容できる薬剤又は賦形剤、例えば水、リン酸塩緩衝塩水、EDTA、Tweene80、クエン酸トリナトリウム、グリセリン、塩化ナトリウム、ベンジルアルコール、HSA等である。これらの溶液は、例えばアメリカ特許第7,585,647に記載されるように調製できる。

## 【0155】

本明細書において、局部投薬用又は吸入用のインターフェロンは、噴霧、例えば皮膚上又は粘膜上又は露出した癌に浸潤される組織上にスプレーできる又は鼻内デリバリーするように鼻にスプレーできる又は経肺デリバリーするように鼻咽頭にスプレーできる噴霧に調製できる。

## 【0156】

本明細書のインターフェロンは乾燥な凍乾粉末に調製できる。乾粉は例えば経鼻咽頭により鼻又は肺に投薬するエアロゾル化噴霧に用いられる。

## 【0157】

本明細書のインターフェロンは、迅速な又はゆっくりな又は制御されたインターフェロン放出に用いるように、インターフェロンを含有する溶液又は懸濁液の透皮貼付剤の形で応用できる。本明細書の透皮貼付剤は、アメリカ特許第8,158,145号、アメリカ特許第8,095,213号とアメリカ特許第8,071,125号等に記載されているように、標準技術又は従来

10

20

30

40

50

技術を利用して調製できる。該透皮貼付剤は癌に浸潤される皮膚上又は癌に浸潤される組織を覆う皮膚上に敷くことができる。

【0158】

若干の実施形態では、前記透皮貼付剤は浸潤される骨区域の皮膚を覆うように使用されて、且つ一定の時間例えば数時間、1日又は数日停留することができる。

【0159】

本明細書のインターフェロンは、単一材料或いは複合材料より調製されるかにかかわらず、カプセル化された粒子に調製することができる。これらの粒子の実例は、従来技術を利用して得られるナノ粒子、ミクロン粒子、微小球、リポソーム等である。これらの粒子は、例えばアメリカ特許第7,537,803号、アメリカ特許第8,389,493号とアメリカ特許第7,829,113号に記載されているように調製できる。

10

【0160】

若干の実施形態では、骨における癌、又は皮膚癌又は皮下腫瘍、又は粘膜癌又は粘膜下腫瘍は、原発性癌又は他の組織又は器官から発生した原発性腫瘍に由来する転移腫瘍であっても良い。

【0161】

若干の実施形態では、本明細書の原発性腫瘍は実体腫瘍と非実体腫瘍のいずれか一種又は多種であっても良い。

【0162】

若干の実施形態では、本明細書の原発性腫瘍は、呼吸器系腫瘍、消化器系腫瘍、尿路腫瘍、乳癌、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌、粘膜下腫瘍、生殖器系癌、頭頸癌、内分泌系統癌、と神経系癌の少なくとも一種を含む。

20

【0163】

若干の実施形態では、消化器系腫瘍は、口腔癌、舌癌、喉頭癌、食道癌、胆嚢癌、肝臓癌、消化管癌、と膵臓癌の少なくとも一種を含み、生殖器系癌は、外生殖器癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、と前立腺癌の少なくとも一種を含み、呼吸器系腫瘍は肺癌と鼻咽頭癌の少なくとも一種を含み、尿路腫瘍は腎癌と膀胱癌の少なくとも一種を含み、内分泌系統癌は副腎癌と甲状腺癌の少なくとも一種を含み、頭頸癌は鼻咽頭癌を含み、皮膚癌は、基底細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、外生殖器癌、と悪性黒色癌の少なくとも一種を含み、皮下腫瘍は前立腺癌と乳癌を含み、粘膜癌は粘膜に関わる癌、例えば口腔癌、舌癌、消化管癌、と結腸直腸癌を含み、粘膜下腫瘍は骨ガンを含み、神経系癌は、神経腫、悪性神経腫、神経膠腫、と星状細胞腫の少なくとも一種を含む。

30

【0164】

若干の実施形態では、肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌の少なくとも一種を含み、消化管癌は、消化管間質細胞腫、胃癌、結腸癌、直腸癌、と結腸直腸癌の少なくとも一種を含み、胆嚢癌は胆管癌を含み、肝臓癌は肝細胞癌を含み、腎癌は腎細胞癌を含み、膀胱癌は表在性膀胱癌を含み、皮下腫瘍は前立腺癌と乳癌の少なくとも一種を含む。

【0165】

若干の実施形態では、本明細書の原発性腫瘍は、癌、肉腫、と横紋筋肉腫の少なくとも一種を含む。

40

【0166】

若干の実施形態では、本明細書の原発性腫瘍は、腹部腫瘍、筋上皮癌、滑膜肉腫、血管腫、リンパ腫とカボジ肉腫の少なくとも一種であっても良い。

【0167】

本発明の若干の実施形態では、インターフェロンは同時に局部的に（例えば経皮的に及び/又は経粘膜的に）及び全身的に被験者に投与できる。

【0168】

若干の実施形態では、本発明は、被験者に有効量の抗癌活性を有するコンセンサスイインターフェロンを同時に全身性投薬及び経皮投薬により投与することを含む、被験者の骨における癌、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療する方法と組成物を

50

提供する。

【0169】

若干の実施形態では、全身投薬は被験者に注射することを含む。本明細書の注射は、筋肉内、腫瘍内、腹膜内、静脈内、皮下の少なくとも一種の形態で胸腔中に注射する及び一つの又は複数のリンパ節中に注射することを含む。

【0170】

若干の実施形態では、本発明は、全身投薬（例えば注射による及び例えば筋肉注射による）による及び皮下投薬（例えば癌に浸潤される組織上にスプレーすること）によるインターフェロンを投与する以外、インターフェロンはまた吸入することで投与されるあらゆる上述した方法と組成物のような癌を治療するための方法と組成物を提供する。

10

【0171】

若干の実施形態では、本発明は、被験者に有効量の抗癌活性を有するコンセンサスインターフェロンを同時に吸入と皮下投薬により癌に浸潤される組織中に投与することを含む被験者の骨における癌、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌、及び/又は粘膜下腫瘍を治療する方法と組成物を提供する。

【0172】

若干の実施形態では、吸入は鼻又は経喉/鼻咽頭より肺への吸入を含む。経鼻吸入される投薬は鼻内噴霧で達成できる。喉/鼻咽頭より肺への吸入の投薬は吸入器の投与により達成できる。これらの鼻内噴霧又は吸入器は、例えばエアロゾル化調剤したインターフェロン又はインターフェロンを含有する水溶液の形を含む。

20

【0173】

若干の実施形態では、本発明は、局部投薬するインターフェロンがインターフェロンを一つの又は複数の癌性病巣に応用することを含むあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。また、浸潤投薬、経皮投薬、透皮投薬、表皮投薬と粘膜投薬によって、癌性病巣に応用できる。局部投薬はインターフェロンの局部噴霧により実現できる。

【0174】

若干の実施形態では、本発明は、局部投薬するためのインターフェロンの調製は水溶液、乾粉又はクリーム剤の少なくとも一種に調製できるあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。

【0175】

若干の実施形態では、本発明は、経皮投薬によるインターフェロンの応用と、全身投薬によるインターフェロンの応用（例えば注射と例えば筋肉注射により）及び/又は吸入による投薬との併用は、同じ日又は何日かに分けて投与できる本明細書に記載の方法と組成物のいずれか一種又は多種を提供する。

30

【0176】

若干の実施形態では、経皮投薬によるインターフェロンの応用は注射又は吸入（あれば）によりインターフェロンを投与する前、同時又はおおよそ同時に、又はその後に行うことができる。

【0177】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンの粘膜下への使用は粘膜下投与を含むあらゆる本明細書に記載の方法と組成物のいずれか一種又は多種を提供する。

40

【0178】

若干の実施形態では、インターフェロンを局部的に、経皮的に又は経粘膜的に応用する（例えば噴霧により）ことは以下のように行うことができる。1日約1~12回、任意で、1日約2~10回、またより任意で、1日約3~8回、さらにより任意で、1日約4~7回応用する。若干の実施形態では、局部的に、経皮的に又は経粘膜的に投与されるインターフェロンは、1日4又は5又は6回応用される。

【0179】

若干の実施形態では、例えば噴霧により行う局部的に、経皮的に又は経粘膜的に投与されるインターフェロンは、1日あたり少なくとも1、2、3、4、5、6、7又は8又はより多く

50

の回数で施用することができる。

【0180】

若干の実施形態では、本発明は、骨、皮膚、粘膜又は粘膜下に局部投与することは、約0.01 mg/ml～約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/ml～約2 mg/ml、より任意で、約0.05 mg/ml～約1 mg/ml、またより任意で、約0.1 mg/ml～約0.5 mg/mlの濃度でインターフェロン製剤を投与することを含むあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。若干の実施形態では、局部投薬するためのインターフェロンは、約2 µg～約2100 µg、任意で、約4 µg～約1800 µg、より任意で、約9 µg～約15 µg、より任意で、約12 µg～約1200 µg、より任意で、約15 µg～約1000 µg、より任意で、約18 µg～約900 µg、またより任意で、約21 µg～約750 µg、さらにより任意で、約24 µg～約600 µgのインターフェロンを含む。

10

【0181】

若干の実施形態では、本発明は、1日あたり又は1日おきの局部インターフェロン投薬も提供する。若干の実施形態では、局部投薬するためのインターフェロンは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は21日毎に投与される。若干の実施形態では、局部投薬するインターフェロンは、1月毎に、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12ヶ月毎に投与され、又はより長く時間、例えば被験者の残った寿命で投与される。

【0182】

若干の実施形態では、本発明は、インターフェロンが噴霧により投与され、噴霧中のインターフェロンは1回約6 µgから約100 µg、任意で、約10 µgから約80 µg、より任意で、約20 µgから約60 µg、またより任意で、約30 µgから約40 µgの量で噴霧投薬しても良いあらゆる本明細書に記載の方法と組成物を提供する。

20

【0183】

若干の実施形態では、噴霧投薬するためのインターフェロンは約0.01 mg/mlから約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、より任意で、約0.05 mg/mlから約1 mg/ml、またより任意で、約0.1 mg/mlから約0.5 mg/mlの濃度を含む。

【0184】

若干の実施形態では、注射するためのインターフェロンの調製は、1日あたり又は1日おきに又は数日毎に、例えば2日毎に又は3日毎に注射できる。若干の実施形態では、インターフェロンは全身に投与され、1～8日毎に少なくとも単回用い、任意で、2～7日毎に少なくとも1回用い、より任意で、3～6日毎に少なくとも1回用い、またより任意で、4～5日毎に少なくとも1回用い、さらにより任意で、1～2日毎に少なくとも1回用いられる。

30

【0185】

若干の実施形態では、全身投薬、例えば注射及び例えば筋肉注射により投与されるインターフェロンは、1回約2 µgから約70 µg、任意で、約4 µgから約50 µg、より任意で、約9 µgから約30 µg、またより任意で、約15 µgから約24 µg、さらにより任意で、約18 µgから約21 µgの量で注射される。

【0186】

若干の実施形態では、注射するインターフェロンの第二投薬量は第1回投薬の投薬量より多くても良い。若干の実施形態では、注射するインターフェロンの第三投薬量は第二投薬量同じ又は第二投薬量より多くても良い。

40

【0187】

若干の実施形態では、全身投薬について、インターフェロンは少なくとも一つの初期投薬量（即ち誘導用量）、具体的に約2 µgから約15 µg、任意で約3 µgから約12 µg、より任意で約4 µgから約9 µg、またより任意で約5 µgから約6 µgで投与される。若干の実施形態では、誘導用量は約9 µg又は約15 µgのインターフェロンを有する。誘導用量は被験者に対する1回又は複数回の後続投薬に用いても良い。

【0188】

若干の実施形態では、全身投薬について、インターフェロンは1回約10 µgから約50 µgの少なくとも1回後続治療投薬量で投与され、任意で1回約12 µgから約30 µg、より任意で

50

1回約15 $\mu$ gから約24 $\mu$ g、またより任意で1回約18 $\mu$ gから約21 $\mu$ gである。若干の実施形態では、治療投薬量は約15又は18又は21 $\mu$ gのインターフェロンを有する。

【0189】

若干の実施形態では、全身投薬により投与されるインターフェロンは少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間と6年間投与される。

【0190】

若干の実施形態では、全身投薬により投与されるインターフェロンは約1日から約6年の時間、任意で約1週間から約4年間、より任意で約2週間から約3年間、またより任意で約1ヶ月から約1年間、さらにより任意で約2ヶ月から約9ヶ月又はより長く、例えば被験者の残った寿命を貫いて投与される。

10

【0191】

若干の実施形態では、全身投薬に用いられるインターフェロンは約1~7日毎に1回の頻度で誘導用量で被験者に投与され、より任意で約1~2日毎に1回投与される。若干の実施形態では、全身投薬に用いられるインターフェロンは約1日あたり1回の頻度で又は1日おきに1回の頻度で誘導用量で投与される。任意で、全身投薬に用いられるインターフェロンは誘導用量で2、3、4、5、6、7、8、9又は10日毎に投与される。

【0192】

若干の実施形態では、全身投薬について、インターフェロンは約1~7日毎に1回の頻度で治療投薬量で被験者に投与され、より任意で、約1~2日毎に1回の頻度で治療投薬量で被験者に投与される。

20

【0193】

若干の実施形態では、全身投薬について、インターフェロンは約1日あたり1回又は約2、3、4、5、6、7、8、9又は10日毎に1回の頻度で治療投薬量で被験者に投与される。

【0194】

若干の実施形態では、インターフェロンは皮下注射又は筋肉注射により少なくとも2回、任意で少なくとも4回、より任意で少なくとも6回、またより任意で少なくとも8回、さらにより任意で少なくとも10回投与される。

【0195】

若干の実施形態では、全身投薬について、インターフェロンの誘導用量投薬と治療投薬量投薬との間の時間間隔は約1日から約1ヶ月、任意で又は好ましく約1日から約1週間、より任意で又はより好ましく約1日から3日である。若干の実施形態では、誘導用量と治療投薬量との間の時間間隔は1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間、3週間又は1ヶ月である。

30

【0196】

若干の実施形態では、インターフェロンの第一投薬量注射と第二投薬量注射との間の時間間隔は約1日から1ヶ月、任意で約2日から約3週間、より任意で約3日から約2週間、より任意で約4日から約10日、より任意で約5日から約9日、またより任意で約6~8日、さらにより任意で約7日である。

40

【0197】

若干の実施形態では、誘導用量と治療投薬量の投薬持続時間は少なくとも1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間又は6年間であり、又は任意でより長く又は被験者の残った寿命を貫く。

【0198】

若干の実施形態では、インターフェロンの吸入投薬は経肺吸入と経鼻吸入の少なくとも一種を含む。

【0199】

若干の実施形態では、吸入投薬に用いられるインターフェロンは乾粉とエアロゾル化イ

50

ンターフェロンの少なくとも一種を含む。

【0200】

若干の実施形態では、吸入により応用されるインターフェロンは1回の吸入投薬において約100  $\mu\text{g}$ から約2000  $\mu\text{g}$ 、任意で、約120  $\mu\text{g}$ から約1500  $\mu\text{g}$ 、より任意で、約150  $\mu\text{g}$ から約1200  $\mu\text{g}$ 、より任意で、約200  $\mu\text{g}$ から約900  $\mu\text{g}$ 、またより任意で、約450  $\mu\text{g}$ から約750  $\mu\text{g}$ 、さらにより任意で、約500  $\mu\text{g}$ から約650  $\mu\text{g}$ の量で投与される。若干の実施形態では、吸入により応用されるインターフェロンは1回の吸入投薬において600  $\mu\text{g}$ の量で投与される。

【0201】

若干の実施形態では、吸入投薬に用いられるインターフェロンは吸入投薬により約毎1又は2又は3日、任意で1日あたり1回で投与される。

【0202】

若干の実施形態では、吸入投薬の持続時間が約1日から約6年間、任意で約1週間から約4年間、より任意で約2週間から約3年間、より任意で約3週間から約2年間、またより任意で約1ヶ月から約1年間、又はさらにより任意で約2ヶ月から約9ヶ月である。

【0203】

若干の実施形態では、吸入投薬の持続時間は少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間、又は6年間、又は任意でより長く時間であり、例えば被験者の残った寿命を貫く。

【0204】

通常、本明細書におけるインターフェロン投薬の持続時間と頻度は、一人の又は何人かの主治医又は医師が慣例的な標準、例えば被験者のさらなる治療の要請、被験者の健康、被験者のインターフェロンに対する耐性、不良副作用の存在等によって確定できる。

【0205】

若干の実施形態では、インターフェロン投薬は被験者に投与される単一抗癌療法である。若干の実施形態では、インターフェロン投薬は少なくとも一種の他の抗癌療法と併用される。

【0206】

少なくとも一種の他の抗癌療法はインターフェロン投薬の前、おおよそ同時及び/又はその後に被験者に投与できる。

【0207】

若干の実施形態では、少なくとも一種の他の抗癌療法は、化学療法、放射線療法、手術療法、介入療法、生物学的療法、標的療法と漢方薬療法の少なくとも一種を含む。

【0208】

若干の実施形態では、生物学的療法は任意タイプの生物製品を用いて治療することを含む、且つ組み換えタンパク、抗体、遺伝子治療、細胞治療、標的抗体の投与又は他の免疫治療を含む。

【0209】

若干の実施形態では、手術療法はアブレーション療法を含む。若干の実施形態では、前記少なくとも一種の抗癌治療は非手術療法である。

【0210】

若干の実施形態では、本発明は、治療前に比べて、少なくとも一つの癌病巣の除去、少なくとも一つの癌病巣のサイズの減少及び少なくとも一つの癌病巣の無進行成長の少なくとも一種の目的を達成する治療を提供する。

【0211】

若干の実施形態では、本発明は、抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを投与するための噴霧剤を提供する。

【0212】

若干の実施形態では、噴霧剤中のインターフェロンは、インターフェロンを少なくとも

10

20

30

40

50



1～12回、任意で、2～10回、より任意で、3～8回の量で投与するように調製された。若干の実施形態では、本明細書の噴霧剤は、インターフェロンを少なくとも4又は5又は6回投与するためのインターフェロンの量を含む。

【0213】

若干の実施形態では、噴霧剤中のインターフェロンの量は少なくとも約0.01 mg/ml～約5 mg/ml、任意で、約0.03 mg/mlから約2 mg/ml、より任意で、約0.05 mg/mlから約1 mg/mlの濃度を有する。若干の実施形態では、噴霧剤は、濃度が約0.1 mg/ml、約0.2 mg/ml、約0.3 mg/ml、約0.4 mg/ml又は0.5 mg/mlであるインターフェロンを含む。

【0214】

若干の実施形態では、噴霧剤は本明細書に記載されている通りであり、且つ1日のインターフェロン供給量を含む単回用噴霧剤である。若干の実施形態では、噴霧剤は複数回用噴霧剤であり、且つ少なくとも2日、又は3日、又は4日、又は5日、又は1週間、又は2週間の投与に十分なインターフェロンを含む。

10

【0215】

若干の実施形態では、本発明は、噴霧器を配置する噴霧剤であって、前記噴霧器は本明細書のインターフェロンがインターフェロンを被験者の鼻にデリバリーするように調製されたと構成される、あらゆる本明細書に記載の噴霧剤を提供する。

【0216】

若干の実施形態では、本明細書の噴霧器を配置して、インターフェロンが、インターフェロンを少なくとも被験者の皮膚又は被験者の骨又は粘膜の中又は上にデリバリーするように調製された。

20

【0217】

若干の実施形態では、本明細書の噴霧器を配置し、インターフェロンが、吸入によりインターフェロンを被験者の肺にデリバリーするように調製された。

【0218】

本発明は、一定量の抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するインターフェロンを含むインターフェロン定量剤も提供する。

【0219】

定量剤は、被験者を自分でインターフェロンを投与できるように及び/又は非医療、非専門家が投薬できるように、例えば患者家庭成員の一人によって投薬できるようにすることができ、したがって、病院又は医者オフィスの訪問回数を減少し、且つ治療費用を下げられる。本発明者のインターフェロン局部投薬の有効性に関する発見、例えば経皮投薬又は経粘膜投薬により、例えば癌に浸潤される区域に噴霧することで、余分なインターフェロン全身投薬を伴うか伴わなく、余分なインターフェロン吸入投薬を伴うか伴わなく、このようなデリバリーとこのような投薬を確実に実行できるようにする。

30

【0220】

若干の実施形態では、定量剤が約100 µgから約2000 µg、任意で、約120 µgから約1500 µg、より任意で、約150 µgから約1200 µg、またより任意で、約200 µgから約900 µgの量でインターフェロンを含む。若干の実施形態では、定量剤は任意で又は好ましく約450 µgから約750 µg、より任意で又は好ましく、約500 µgから約650 µgの量のインターフェロンを含む。若干の実施形態では、定量剤はその中で約600 µgの量のインターフェロンを含む。

40

【0221】

若干の実施形態では、定量剤は1回の投与量のインターフェロンを含む。若干の実施形態では、定量剤は、2回治療、3回治療、4回治療又は5回治療に十分なインターフェロンの量を含む。任意で、定量剤は、少なくとも一週間供給量のインターフェロンを含む。

【0222】

若干の実施形態では、定量剤は、経皮投薬用、例えば局部噴霧用に調製された。若干の実施形態では、定量剤は吸入用に調製された。若干の実施形態では、定量剤は経鼻吸入用に調製された。若干の実施形態では、インターフェロンは経肺吸入用に調製された。

50

## 【0223】

若干の実施形態では、定量剤は凍乾粉末形態のインターフェロンを含有する。若干の実施形態では、定量剤中のインターフェロンはエアロゾル化したものである。若干の実施形態では、定量剤中のインターフェロンは、インターフェロンの水性製剤、又はナノ粒子、ミクロン粒子又は微小球等の形態のインターフェロンを含む。

## 【0224】

本発明は、抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロン を含有する透皮貼付剤も提供する。

## 【0225】

本発明は、被験者に投薬する抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロン を含む薬物を調製する方法も提供する。インターフェロンを含有する薬物は、本明細書に記載されている通り、骨における癌、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌と粘膜下腫瘍の治療に用いられる。薬物は、たとえば注射により全身投与する処方と、例えば被験者の皮膚、骨、又は粘膜に局部投与するもう一つ処方との少なくとも二つのそれぞれ独立の処方に配合された。

10

## 【0226】

若干の実施形態では、上述した薬物は吸入投薬に用いられる第三製剤に調製でき、例えば肺デリバリー用の鼻噴霧又はエアロゾル化形態に調製できる。

## 【0227】

若干の実施形態では、本発明は、抗癌活性を有しSEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有するコンセンサスインターフェロン が被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療する薬物の調製における用途も提供する。若干の実施形態では、本発明は、これらのインターフェロンが疼痛、例えば骨における癌（例えば骨ガン）と相関する又は骨における癌（例えば骨ガン）に由来する疼痛を治療する薬物の調製における用途を提供する。

20

## 【0228】

本発明は、被験者の骨ガン、皮膚癌、皮下腫瘍、粘膜癌及び/又は粘膜下腫瘍を治療するように、局部投薬用、全身投薬用、及び/又は吸入投薬用に調製された、上述したインターフェロンと少なくとも一種の薬学的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含有する薬物組成物を提供する。

30

## 【0229】

若干の実施形態では、本発明は、疼痛、例えば癌例えば骨ガンと相関する又は癌例えば骨ガンに由来する骨痛を治療するように調製された、上述したインターフェロンと少なくとも一種の薬学的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含有する薬物組成物を提供する。

## 【0230】

若干の実施形態では、本明細書のインターフェロンは、SEQ ID NO:2配列を含むポリヌクレオチドにコードされる。

## 【0231】

また、以下の実施例により、本明細書の発明を例示的に説明するが、これらの実施例は例示説明する目的であり、如何なる形態で本発明を制限するものではない。

40

## 【0232】

実施例1. 非小細胞肺癌（NSCLC）と多発骨転移がある患者#1の治療

## 【0233】

概要 患者#1は39歳の男性であり、診断により、縦隔内、左側頸部、右側頸根部、左側鎖骨上窩に多発リンパ節転移を伴うNSCLCがある。患者#1は、左側胸水及び脊柱、両側肋骨、右側鎖骨関節、胸骨、左側仙骨等の多発骨転移もある。患者#1にSIFN（又は組み換え高効率コンセンサスインターフェロン（rSIFN-co））の筋肉注射とエアロゾル化吸入及び骨転移病巣におけるSIFNの局部噴霧、且つ化学療法（GPレジメン）とゲフィチニブ治療を併用する。治療後、左肺の原発病巣及び左側鎖骨上窩の多発転移リンパ節と左側胸水を除去した。同時に、全身数か所の骨転移病巣を除去又は縮小させた。

50

## 【0234】

2011年10月12日からSIFNで治療し、1日あたり600  $\mu\text{g}$ をエアロゾル化吸入した。2011年12月12日からSIFNを、1日おきに1回、1回目に9  $\mu\text{g}$ 、2回目に15  $\mu\text{g}$ 、3回目及びその後18  $\mu\text{g}$ 筋肉注射した。2012年3月12日から、骨転移上の皮膚表面噴霧により、骨転移（脊柱、肋骨、胸骨、仙骨等）に局部噴霧し、1日あたり約4～6回行った。

## 【0235】

2011年10月14日から2周期目のGPレジメン（各周期21日）を開始し、1日目と8日目に、ゲムシタピン1000  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、且つ1日目にシスプラチン75  $\text{mg}/\text{m}^2$ 投薬した。2011年11月からゲフィチニブ投薬を開始し、1日1回、1回1錠（250  $\text{mg}/\text{錠}$ ）であった。

## 【0236】

SIFN投薬前の診断：2011年9月21日の胸部CTスキャンは、左側縦隔周辺のブロック状高密度影（9  $\text{cm} \times 3.5 \text{ cm}$ ）を示し、CT値が39 Huである。この高密度影と上縦隔部分大血管、左肺門及び左後胸膜との間の分界がはっきりしない。肺部組織に斑状高密度炎症性滲出影が見える。縦隔内に腫大なリンパ節が見える。右上肺門区に不均一な少量の斑状高密度影が見え、境界がはっきりしている。左後側にアーク状滲出が見える。診断結論：患者#1は、左側胸水及び閉塞性肺炎を伴う左側縦隔型肺癌がある。肺門に斑状影が多発し、転移が存在する可能性があることを示す。

## 【0237】

2011年9月27日に繊維気管支鏡で生検する。左上葉固有支に対して生検する。三つの灰白色軟質組織を発見し、大きさが約0.1  $\text{cm} \times 0.1 \text{ cm} \times 0.1 \text{ cm}$ である。診断結論：患者#1は中-低分化腺癌がある可能性がある。

## 【0238】

2011年9月29日の全身ECT骨スキャンは、脊柱、両側肋骨、右側胸鎖関節、胸骨、左側仙腸関節と左側腸骨の多発放射性濃集巣を示す。頭蓋骨と四肢長骨中の放射性分布が正常である。診断結論：全身多発放射性骨濃集巣、全身骨転移が発生した可能性がある。

## 【0239】

2011年9月30日にカラードップラー超音波を行った。左側頸部に多発低エコー結節が見え、境界がはっきり、リンパ門が見えなかった。大きい低エコー結節の大きさが約1.0  $\text{cm} \times 0.7 \text{ cm}$ である。左側鎖骨上窩に一つの低エコー結節が見え、大きさが約1.2  $\text{cm} \times 0.8 \text{ cm}$ であり、境界がはっきり、リンパ門が見えなかった。右側頸根部に一つの低エコー結節が見え、大きさが約1.4  $\text{cm} \times 1.1 \text{ cm}$ であり、境界がはっきり、リンパ門が見えなかった。右側鎖骨上窩に異常リンパ節が見えなかった。診断結論：左頸部、左鎖骨上窩と右側頸根部に低エコー結節と異常リンパ節が見える。

## 【0240】

SIFN投薬後の診断。

## 【0241】

2011年11月15日のCTスキャンに示されるように、左上肺に大きさが約3.6  $\text{cm} \times 4.2 \text{ cm}$ である軟組織影が見える。シート状密度影が分散され、境界がぼやけている。縦隔に腫大なリンパ節が見えない。

## 【0242】

2011年12月6日に骨スキャンを行った。右側胸鎖骨関節、肋骨、脊椎骨と骨盤に数か所の点状、クラスター状とシート状の異常放射性濃集影が見える。他の部位の放射性分布は基本的に均一且つ対称している。診断結論：前のCT結果（2011年9月29日）に比べて、部分病巣範囲が縮小し、程度が軽減した。

## 【0243】

2011年12月29日にPET/CTスキャンを行った。左肺尖に直径が約8 mmである結節が見え、放射性分布が軽く上昇した。肺の周囲区域に小さいシート状のやや高密度影と繊維巣が見え、放射性分布がやや高くなる。肺に分散した斑状のやや高密度影が見え、放射性分布に顕著な異常が見えない。

## 【0244】

結論：（１）治療後、左肺尖の病巣FDG代謝は顕著な増高が見えず、ほとんどの腫瘍細胞が既に不活化したことを示す；（２）全身の何か所に不均一骨過成長が見え、一部の病巣のFDG代謝が不均一に高くなる。二ヶ月の治療後、患者の肺部病巣が消え、且つ全身骨転移が縮小した。

【 0 2 4 5 】

2012年5月31日のPET/CTスキャンは、脊椎の複数椎体に骨密度の変化が見え、異常放射性濃集影が見え、骨転移が消えたことだけを示す。

【 0 2 4 6 】

実施例2. 黒色癌と骨転移がある患者#2の治療

【 0 2 4 7 】

患者#2は鼻部黒色癌（術後再発）があり、両側股関節、両側大腿骨、両側上腕骨、肋骨と両側肩関節の骨転移を伴う43歳の女性である。SIFNの筋肉注射及び病巣に対するSIFN局部噴霧（骨転移部位の皮膚表面において）を行った。治療後、両側肩関節、腋窩多発腫大リンパ節、右側副鼻腔及び鼻腔腫瘍術後残腔内の再発転移病巣にかかるものを含む病巣が消えた。両側股関節及び大腿骨上部の多発異常シグナルが消えた。

【 0 2 4 8 】

SIFN投薬前の治療方案。

【 0 2 4 9 】

2011年10月30日と11月30日に二周期のEndostarとテモゾロミド投薬を行った。1～10日目に1日あたりEndostar15 mgを口腔に投与し、1～5日目に1日あたりテモゾロミド200 mgを口腔に投与した。

【 0 2 5 0 】

2011年11月2日から標的放射線療法（50Gy/25f）を開始し、標的領域は右側上顎洞と左側1/4上顎洞、両側篩骨洞、両側前頭洞、右側眼球球旁組織を含む。放射線療法は2011年12月7日に終了した。

【 0 2 5 1 】

SIFNの投薬。

【 0 2 5 2 】

2011年12月21日からSIFN治療を開始した。1日おきにSIFNの筋肉注射（1回目に9 μg、2回目に15 μg、3回目及び以降18 μg）を行い、同時に右肩部皮膚表面に1日あたり4～5回局部噴霧した。2012年2月27日から、左肩及び他の骨転移区域の皮膚表面に1日あたり4～5回噴霧した。

【 0 2 5 3 】

SIFN投薬以前の診断。

【 0 2 5 4 】

011年8月23日に、内視鏡を投与して右側副鼻腔に対する手術を提供し、鼻腔中の新生物を切除した。術後の生検に示されるように：中鼻道ポリープ様物と右上顎洞内新生物のいずれにおいても腫瘍を発見した。免疫組織化学により悪性黒色癌と診断した：HMB45（部分+）、MART1（-）、S100（-）、CD63（+）、NSE（-）、PCK（-）、EMA（+）、CD56（-）、KI671（25%）。2011年10月8日に再度右上顎骨の亜全切除術及び鼻腔と副鼻腔の腫瘍切除術を行った。

【 0 2 5 5 】

2011年12月8日に副鼻腔のMRIを行った。1. 2011年10月26日に取った画像に比べて、残腔周囲の軟組織が厚くなり、顕著に強化し、再発する可能性があることを示す。2. 頸部の複数枚リンパ節が腫大している。3. 左側下鼻介肥大、左側上顎洞、蝶形骨洞と篩骨洞に炎症が見える。4. 右側に中耳乳状突起炎が見える。

【 0 2 5 6 】

2011年12月8日の股関節のMRIスキャンは、左側寛骨臼に長T1と長T2シグナルの病巣が見え、且つ左側坐骨まで延伸していることを示す。脂肪障害配列が高いシグナルを示し、顕著な強化を発見した。両側腸骨下部及び右寛骨臼前柱のいずれも顕著な増強した結節様長

10

20

30

40

50

T1、長T2病巣が見える。結論：両側股関節の骨質内に異常シグナルが多発し、骨転移が発生した可能性がある。

【0257】

2011年12月8日の肩関節MRIは、両側鎖骨肩峰側、右肩胛骨関節窩骨質、両側肩胛骨周辺、両側上腕骨上部と両側複数肋骨に長T1、長T2シグナルのシート状影、不均一な強化とぼやけている境界を発見する。両側腋窩に複数のリンパ節が見え、且つ一部腫大している。結論：医学史を考慮し、以上の説明より、両側肩関節と腋窩に転移が多発することを示す。

【0258】

2012年12月12日の骨映像は、全身骨がはっきり、鼻咽頭区域、上顎洞区域、T8椎体と左側寛骨臼下区域にシート状放射性濃化影が見えることを示す。診断結論：数か所の骨代謝増高病巣が見え、骨転移が発生した可能性がある。

【0259】

SIFN投薬後の診断

【0260】

2012年5月2日の肩関節MRIスキャンは、左肩に顕著な骨質破壊が見えないことを示す。上腕骨頭中に点状の長T2長T1シグナル影が見え、小嚢胞性病変である可能性がある。

【0261】

2012年5月2日の骨盤MRIは、左側恥骨上枝の長T1、長T2シグナル影を示し、顕著に強化している。骨盤の他の部分には異常が見えない。

【0262】

2012年5月2日の頭部MRIは、(1)頭蓋内に異常なし；(2)両側中耳乳状突起炎；(3)右側中、下鼻介と右上顎洞内壁が欠損し、副鼻腔と鼻腔が腔を形成した；(4)左上顎洞炎；(5)蝶形骨副鼻腔炎と前頭洞炎を示す。

【0263】

2012年6月26日の腰椎、頭部と肩関節MRIは、1)腰椎2後上に脂肪沈積を発見し、他の椎体骨質と椎間板が正常である；2)頭蓋内脳組織が正常である；3)右側鼻腔鼻介と右側上顎洞内側壁の欠損は上記の通りである；4)両側篩骨洞、蝶形骨副鼻腔炎症と両側乳状突起炎を発見した；5)両側頸部にリンパ節腫大又は強化が見えない；6)両側肩関節、大腿骨頭が正常である。治療後、両側肩関節、腋窩多発腫大リンパ節、右側副鼻腔と鼻腔腫瘍術後の残腔内再発と転移にかかる病巣を含む病巣が消えた。両側股関節と大腿骨上部骨の多発異常シグナルも消えた。

【0264】

実施例3.小細胞肺癌(SCLC)と数か所転移がある患者#3の治療

【0265】

患者#3は47歳の女性である。肝臓、縦隔リンパ節、左上腕骨、左鎖骨頭、椎体、右大腿骨と骨盤等の数か所の転移を伴う右肺小細胞肺癌と診断された。SIFNの筋肉注射とエアロゾル化吸入及びSIFNの病巣に対する局部噴霧(骨転移部位皮膚表面)を行い、化学療法も併用した。治療後、肺部原発病巣と肝臓転移が顕著に縮小した。同時に、左上腕骨、左鎖骨頭、C2椎体とT9左側横突起にある骨転移のような骨転移を一部除去した。

【0266】

SIFN投薬前の方案。

【0267】

2012年5月7日から第一周期の化学療法(CEレジメン)を開始し、各循環は28日持続し、1日目にカルボプラチン(CBP)300 mg/m<sup>2</sup>を投与し、3~7日目にエトポシド(VP-16)100 mg/m<sup>2</sup>を投与した。2012年12月まで、6つの循環を完成した。

【0268】

SIFNの投薬。

【0269】

2012年5月28日からSIFNを用いて治療した。SIFNの筋肉注射は1日おきに1回、1回目に9

10

20

30

40

50

μg、2回目に15 μg、3回目及び以降は18 μg投与した。同時に、噴霧吸入を行い、1日あたり1回、1回600 μg投与した。2012年9月20日から、同時に左上腕骨、左鎖骨頭、C2椎体、T9左側横突と骨盤の皮膚表面にSIFN局部噴霧を1日あたり4～5回与えた。2012年12月まで、化学療法を併用してSIFN治療を行ったため、骨髄障害が顕著になった。したがって、断続的にSIFNの筋肉注射とエアロゾル化吸入を提供した。SIFNの局部噴霧はさらに3ヶ月持続した。

【0270】

SIFN投薬前の診断。

【0271】

2012年5月4日の胸部CTスキャンは、右肺上葉拡張せず、占拠性病変の可能性を示す。肝右葉にブロック病変が見え、最大の横断面積が5.1 cm×6.7 cmである。ブロックの縁がぼやけている。

10

【0272】

2012年5月7日の腫瘍マーカーに対する測定は171.40 ng/mlのCEA、17.10 ng/mlの糖類抗原211及び58.30 ng/mlのNSEを示す。

【0273】

2012年5月8日の腹部CTスキャンは、肝臓左右葉に多発（少なくとも6か所）ブロックと結節状占拠性病変が見えることを示す。最大の占拠が右前葉に位置し、大きさが54 mm×72 mmであり、不均一に強化し、且つ局部肝臓包膜が外に膨らんでいる。他の病巣の直径が9 mm～12 mmである。肝臓周囲に少量の滲出が存在している。診断結論：肝臓に占拠性ブロックが多発し、悪性腫瘍と転移が発生した可能性があることを表明する。肝の周囲に少量な滲出が見える。

20

【0274】

2012年5月9日のPET/CTスキャンは、数か所の骨中のFDG代謝が異常に増高し、左上腕骨、左鎖骨頭、C2椎体、T9左側横突、骨盤の数か所と右側大腿骨にかかっていることを示す。平均SUVが3.0～9.6である。CTスキャンは、部分病巣中の骨質構造が乱していることを示す。両側胸腔が対称し、気管がセンターに位置している。右肺上葉に実変が観察され、肺門に近い部分の実変区域はブロック状のFDG代謝増高影を示し、平均SUVが7.8である。胸膜に近い実変区域におけるFDG代謝が正常のようである。縦隔気管右前に腫大リンパ節影が見え、FDG代謝がかなり高く、且つ実変影と融合し、平均SUVが6.9になる。診断結論：1) 右肺上葉中に実変影見え、肺門に近い部分におけるFDG代謝が異常に高く、右肺上葉の肺不拡張を伴う中央型肺癌が存在することを提示する。縦隔気管右前リンパ節に転移が発生している。肝臓と骨において多発転移を発見した；2) 脳内FDG代謝が正常である。

30

【0275】

SIFN投薬後の診断。

【0276】

2012年8月24日の腹部ドップラーカラー超音波スキャンは、肝臓の形態が規則であり、包膜がフラットであることを示す。肝臓右葉に約3.5 cm×2.8 cm（その前の大きさが7.5 cm×5.9 cmである）の嚢胞性腫瘍が見える。

【0277】

40

2012年10月9日のPET/CTスキャンは、1) 胸部が対称し、マーキングがはっきりしていることを示す。右肺上葉後部に分葉状腫瘍が見え、大きさが約1.9 cm×1.8 cmであり、FDG摂取が増高し、且つSUVの最大値が14.8である。肺の他の部分に異常影又は代謝が見えない。縦隔と右側肺門のリンパ節が腫大し、FDG摂取の増高（ $SUV_{max} = 5.6$ ）を伴う。2) 肝臓は、正常な形態、フラットな輪郭と正常な比例を有する肝臓である。肝右前葉下部に約1.9 cm×2.7 cmの低密度影（その前大きさが7.5 cm×5.9 cmである）が見える。外縁のFDG摂取が増高し、 $SUV_{max} = 3.5$ 。3) 頸椎、胸椎と腰椎の配列が揃っている。左側腸骨と右側大腿骨転子間に限界性骨質破壊が現れ、FDG摂取が増高し、 $SUV_{max} = 4.5$ 。（この前、骨転移が左上腕骨、左鎖骨頭、C2椎体、T9左側横突起、骨盤数か所と右側大腿骨に存在した。）SIFNで治療後、肺部の原発病巣と肝臓転移はいずれも顕著に縮小した。同時に、左上

50

腕骨、左鎖骨頭、C2椎体とT9左側横突起の骨転移はいずれも除去された。

【0278】

実施例4. 腺癌と多発骨転移がある患者#4の治療

【0279】

患者#4は30歳の女性であり、右後第8肋骨、右側仙腸関節、左側腸骨等の数か所の骨転移を伴う左肺腺癌と診断された。筋肉注射、エアロゾル化吸入と病巣に対する局部噴霧によるSIFN投薬を提供し、化学療法と放射線療法を併用して治療した。治療により、肺部病巣が顕著に縮小し、PET/CTはSUV値が低下したことを示す。左側恥骨病巣がインターフェロンの局部エアロゾル化の後に改善した。第5と第8胸椎の骨転移が消えた。

【0280】

SIFN投薬前の方案。

【0281】

2011年6月28日に化学療法（GPレジメン）を施行し、1と8日目にジェムザール1.6 gを投与し、1と2日目にシスプラチン60 mgを投与した。

【0282】

化学療法と放射線療法を併用するSIFN投薬方案。

【0283】

2011年7月1日からSIFN治療を開始した。SIFNの筋肉注射は1日おきに、1回目に15  $\mu$ g、2回目及び以降に18  $\mu$ g提供した。同時に、1日あたり噴霧吸入を、1日1回、1回600  $\mu$ g行った。2012年6月12日から、左側恥骨、第5と第8胸椎と右後第8肋骨の皮膚表面に局部噴霧を1日あたり4～5回与えた。2012年7月17日に仙腸関節に近い右側腸骨に対してサイバーナイフ手術を行った。

【0284】

SIFN投薬前の診断。

【0285】

2011年5月の身体検査結果は肺部の影を示す。2011年6月16日の胸部CTスキャンは、左肺下葉裏部における類円形占拠影を示す。該占拠影の大きさが31.8 mm×36.8 mmであり、軽く強化している。2011年6月22日の左肺穿刺生検は若干の異常細胞を示す。液状化細胞学は腺癌細胞が存在することを示す。2011年6月27日の骨スキャンは右後第8肋、右側仙腸関節部位と左側腸骨の異常放射性濃集、骨盤と肋骨は転移する可能性があることを示す。

【0286】

SIFN投薬後の診断。

【0287】

2011年9月22日のPET/CTスキャンは、左肺下葉の分葉状軟組織密度影を示し、大きさが3.2 cm×2.5 cmである。FDG摂取が増高し、SUV平均値が4.7であり、最大値が5.3である。2012年2月1日の胸部CTスキャンは、2011年8月23日に撮影した画像に比べて、両肺の滲出影が消えたことを示す。右肺上葉後部の病巣が消え、左下肺裏部に21 mm×15 mmの腫瘍が見える。左肺下葉の病巣は、2011年8月23日に比べて、顕著に縮小した。

【0288】

2012年7月14日のPET/CTスキャンは、左下肺の胸膜に近いところの3.3 cm×2.1 cmの不規則低密度影を示し、点状カルシウム化巣が見える。FDG摂取が軽微であり、且つ不均一に上昇し、最大SUV値が2.1である。2012年9月14日の骨スキャンは、2012年6月11日に撮影した画像に比べて、右後第8肋、右側仙腸関節、左側腸骨、左側恥骨と右側寛骨関節の放射性濃集影の変化が顕著ではないことを示す。しかし、2012年6月11日画像に示している第5と第8胸椎の転移病巣が消えた。

【0289】

2012年9月21日の仙腸関節MRは、2011年6月27日に撮影した画像に比べて、左側恥骨の病巣が改善した。右側腸骨の仙腸関節に近いところ、右側大腿骨頭と大腿骨頸の病巣がある程度進行した。

【0290】

10

20

30

40

50

2012年12月まで、1年余り続けて治療した。PET/CTによれば、肺部病巣の大きさが顕著に縮小し、SUV値が降下した。骨転移について、右側腸骨の仙腸関節に近いところの病巣が放射線療法で治療後に病状が進行した。しかし、左側恥骨及び第5と第8胸椎の病巣が3ヶ月のSIFN局部噴霧の後に顕著に改善した。

【0291】

実施例5. 鼻咽頭癌がある患者#5の治療

【0292】

患者#5は48歳の女性であり、2007年12月27日に初めて低分化鼻咽頭扁平上皮癌IVa (T4N3M0)と診断された。

【0293】

SIFN投薬：2012年10月30日から1日おきにSIFNを投与し、投薬量が1回15 μg (皮下注射又は筋肉注射)である。患者は何らの手術又は何らの相関治療を受けたことがなかった。治療レジメンは2012年11月24日に開始するSIFN鼻咽頭噴霧を含む。SIFN-coの注射投薬量は2012年11月25日から21 μgまで増加した。

【0294】

患者#5の医学史は2012年10月30日に収集し、以下の通りである。

【0295】

患者主訴：4年以上前に鼻咽頭癌と診断され、3年以上前から放射線療法と化学療法を開始した。腫瘍再発が1週間以上の前であった。

【0296】

患者病歴：患者が2007年に頸部マスが発見され、さらに検査するために、Fudan大学附属金山医院で検査した。2007年12月27日の病理検査は、鼻咽頭部に非角化性未分化癌を示し、免疫組化結果はCK+、EMA+、LCA-、CD68-、34 E12+、CK5/6+を示す。その後、他の相関検査と治療を行わなかった。2009年に再度頸部マスが再発し、患者が2009年5月8日に綿陽中心医院で検査した。鼻咽頭部粘膜に少量の異型扁平上皮過形成を発見した。患者に対して、また生検するようにアドバイスした。2009年5月12日の検査は慢性炎症を示し、縁部に極少ない疑わしい癌細胞が見える。2009年5月16日に華西医院でもう一つの検査をした結果として、病変性区組織凝固性壊死を伴う扁平上皮過形成、鱗状上皮の軽-中度異型過形成、及び少ない炎症性滲出物を示す。診断後、患者は綿陽腫瘍医院に行き、合計35回放射線療法し、5回化学療法した。治療後に鼻咽頭部病巣と頸部マスが消え、臨床寛解を示す。

【0297】

2012年3月に患者は再度頭痛で具合が悪いことを訴え、その後の検査には顕著な異常が見えなかった。2012年6月11日に再度頭痛が再発したため、CTスキャンを行った。結果は、鼻咽頭部右側壁が厚くなり、且つ局部潰瘍が発生した可能性があるを示す。この際、治療しなかった。2012年10月23日の生検は、粘膜慢性炎内に少量の退化異型細胞が見えることを示し、低分化扁平上皮癌である可能性があることを表明する。2012年10月26日のCTスキャン画像は鼻咽頭頂部壁の左側の不規則軟組織密度影を示す。

【0298】

この患者の現在の主要症状は、右側頭痛と顎関節活動困難にかかる。彼女は家で休養する必要がある。この患者と親族は自ら2012年10月30日からSIFNを投与することを希望した。

【0299】

SIFN治療過程：2013年10月31日、患者が2012年10月30日10:00 amにSIFN 15 μgを初回目筋肉注射した。一時間投薬後、患者が悪寒を感じ、4時間後に体温が最高37.8 に達した。その後、体温が下がり、投薬後の約7時間に正常に戻った。8時間以上投薬後、腰部と両下肢からだるくて痛くなり、この症状が翌日の朝に消えた。患者は他の具合が悪いことを訴えなかった。

【0300】

患者が2012年11月1日14:00 pmにSIFN 15 μgを二回目筋肉注射した。患者が投薬後の約

10

20

30

40

50



6時間から悪寒を感じた。最高体温測定が38.0（具体的な時間は記録しなかった）であった。その後、体温が下がり、最終的に正常に戻り、何らの投薬も他の体温降下の措置もなかった。同時に、患者が頭痛を報告し、翌日の朝に寛解した。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。

【0301】

患者が2012年11月6日にSIFN 15  $\mu\text{g}$ を四回目筋肉注射した。患者は投薬後の約3時間から悪寒を感じた。その後、体温が上昇し始まり、且つ投薬後の5時間に最高（38.0）を達した。何らの降温処理もなく、体温が2時間後に正常に戻った。同時に、患者は頭痛、歯齦痛、耳痛と胃の不調を報告し、翌日の朝に寛解した。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。

10

【0302】

患者が2012年11月15日にSIFN 15  $\mu\text{g}$ を九回目筋肉注射した。患者は投薬後の約3時間から悪寒を感じた。その後、体温が投薬約6時間後に37.4 に達し、そして低下し始まった。同時に、患者が頭痛、歯齦痛と耳痛を訴え、翌日の朝に寛解した。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。

【0303】

2012年10月26日の血液ルーチン検査は以下の結果を示す：WBCが $5.1 \times 10^9/\text{L}$ 、PLTが $353 \times 10^9/\text{L}$ 、リンパ細胞比率が28.5%、好中球比率が59.4%及び単球比率が8.3%である。2012年11月6日の血液ルーチン検査は以下の結果を示す：WBCが $4.1 \times 10^9/\text{L}$ 、PLTが $234 \times 10^9/\text{L}$ 、リンパ細胞比率が40.7%、好中球比率が50.6%である。2012年11月13日の肝臓機能検査に示されるように、ALTが18 U/L、且ASTが17 U/Lである。2012年11月19日のCTスキャンは、2012年10月26日のCTスキャンに比べて、鼻咽頭部頂壁腫瘍がやや増大した。患者が、持続性頭痛症状が顕著に寛解したが、顎関節活動困難と頸部疼痛があることを訴えた。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。この状況に基づいて、治療レジメンを以下のように調整した。具体的にSIFN筋肉注射を1日おきに、1回21  $\mu\text{g}$ に調整し、鼻咽頭部に対するSIFN局部噴霧を併用した。

20

【0304】

2012年11月24日から、1日あたり5～6回鼻咽頭部噴霧を行った。投薬後の約2～3分間から右側歯痛が現れ、且つ疼痛は前より厳しい。疼痛が約2時間持続し、その後基本的に消えた。2012年11月25日からSIFN 21  $\mu\text{g}$ を筋肉注射した。患者が悪寒、発熱又は頭痛を訴えなかった。

30

【0305】

患者が2012年12月1日にSIFN 21  $\mu\text{g}$ を四回目筋肉注射し、鼻咽頭部噴霧を併用する。投薬後の約4時間に悪寒を感じたが、体温が正常を保つ。歯痛が相変わらず存在するが前より軽減した。鼻咽頭部分泌物に少量の充血がある。顕著な頭痛なし。患者に対して、医院に血液ルーチン検査と肝臓機能検査を受けるようにアドバイスした。

【0306】

患者が2012年12月13日にSIFN 21  $\mu\text{g}$ を十回目筋肉注射し、且つ鼻咽頭部噴霧を併用した。投薬後に患者が相変わらず歯痛と耳痛があるが前より軽減した。たまに腰部がだるくて痛く、且つ鼻咽頭部分泌物に少量の充血がある。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。患者に対して、鼻咽頭部分泌物に注意し、鼻咽頭部の脱落物が呼吸道を塞がることを防止するようにアドバイスした。

40

【0307】

2012年12月4日の血液ルーチン検査は以下の結果を示す：WBCが $4.4 \times 10^9/\text{L}$ 、PLTが $201 \times 10^9/\text{L}$ である。2012年12月5日の肝臓機能検査に示されるように、ALTが48 U/L、且つASTが49 U/Lである。患者が相変わらず歯痛があり、且つ7日前に左耳の発作性疼痛が現れた（この前は右耳疼痛であった）。鼻咽頭部分泌物は前と同じである。患者が頭痛を訴えなかった。

【0308】

2013年1月23日：患者が頭痛なし且つ歯痛なしを訴え、顎関節をよりうまく移動できる

50

ことを感じた。鼻咽頭部分泌物は前と同じである。患者が他の具合が悪いことを訴えなかった。

【0309】

実施例6. 透皮貼付剤のメラノーマ治療における用途

【0310】

各貼付剤のSIFN有効量が約200  $\mu\text{g}$ から約600  $\mu\text{g}$ である透皮貼付剤を被験者の癌性皮膚病巣上、例えばメラノーマ病巣に投与した。被験者は癌転移がない。他の抗癌療法を提供しなかった。透皮貼付剤の癌病巣における応用と同時にSIFNの皮下注射及び/又は筋肉注射を施行した。具体的に、皮下注射及び/又は筋肉注射を1日おきに提供し、各投薬量が15  $\mu\text{g}$ から24  $\mu\text{g}$ のインターフェロンである。透皮貼付剤は日にち更新する。治療レジメンは2ヶ月の間持続した。腫瘍萎縮を予期した。

10

【0311】

実施例7. 噴霧の舌癌治療における用途

【0312】

舌部に突出ブロックがある被験者にSIFNを投与し、この突出ブロックは中高度分化扁平上皮癌であっても良い。被験者が頸部に腫大リンパ節があっても良い。他の抗腫瘍療法を提供しなかった。簡単に言えば、皮下注射及び/又は筋肉注射及び突出ブロックに噴霧することにより行われる局部投薬により、SIFNを投与する。皮下注射及び/又は筋肉注射1日おきに提供し、各投薬量が9  $\mu\text{g}$ から24  $\mu\text{g}$ のインターフェロンである。約200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ から約600  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含有する有効量のインターフェロンの噴霧を舌部病巣に1日あたり2~4回投与した。同時に、インターフェロンを頸部リンパ節に3日間毎に1回注射し、各投薬量が約80  $\mu\text{g}$ から約200  $\mu\text{g}$ のインターフェロンである。SIFNの投薬を約20日持続した。舌部のブロックが落とすことを予期し、且つ腫大リンパ節の大きさが縮小することを予期した。

20

【配列表】

2016508987000001.app

## 【 国 際 調 査 報 告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/070212

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K 38/21(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; 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 practicable, search terms used) CNABS, DWPI, CNKI, ISI Web of knowledge, NCBI, GenBank interferon, bone, cancer, tumor, injection, inhalation, composition, percutaneous, transmucosal, sequence search on SEQ ID NO: 1		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7585647B2 (WEI GUANGWEN) 08 September 2009 (2009-09-08) see description, columns 8-9 and 37-38	142-143, 147, 149
Y	US 7585647B2 (WEI GUANGWEN) 08 September 2009 (2009-09-08) see description, columns 8-9 and 37-38	144
Y	JB Wu, et al. "Observation of efficacy of interferon treatment on giant cell tumor of limbs." <i>Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine</i> , Vol. 25, No. 17, 31 December 2008 (2008-12-31), pages 3923-3924	144
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent 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  <b>05 April 2014</b>		Date of mailing of the international search report  <b>17 June 2014</b>
Name and mailing address of the ISA/ <b>STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA(ISA/CN) 6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China</b>  Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  <b>SU, Lin</b>  Telephone No. (86-10)62411030

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/070212

<b>Box No. II</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: <b>1,3-4,9,11-13,16-116</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p style="padding-left: 40px;">[1] Claims 1, 3-4, 9, 11-13 and 16-116 relate to a method for treatment of the human body or animal body by therapy (Rules 39.1 (iv) PCT).</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box No. III</b>	<b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>[1] This Authority considers that there are 7 inventions covered by the claims indicated as follows:</p> <p>[2] I: Claims 1, 3-4(partially), 9(partially), 11-13(partially), 16-116(partially), 142-143, 144(partially), 147(partially), and 149(partially), relate to a method for treating cancer in bone in a subject, comprising administering to the subject an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[3] II: Claims 2, 3-4(partially), 9(partially), 11-13(partially), 6-116(partially), relate to a method for treating bone pain in a subject, comprising administering to the subject an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[4] III: Claims 5, 7-9(partially), 11-13(partially), 16-116(partially), and 144(partially), relate to a method for treating skin cancer in a subject, comprising administering to the subject an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[5] IV: Claims 6, 7-9(partially), 11-13(partially), 16-116(partially), and 144(partially), relate to a method for treating subcutaneous cancer and/or mucosal carcinoma or submucosal carcinoma in a subject, comprising administering to the subject an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[6] V: Claims 10, 14-15, 11-13(partially), 16-116(partially), 145-146, 148, 149(partially), and 150, relate to a method for treating cancer and/or pain associated with cancer in a subject, comprising administering to the subject an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[7] VI: Claims 117-129, relate to a sprayer for administering an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[8] VII: Claims 130-141, relate to a metered dose of an interferon comprising SEQ ID NO: 1.</p> <p>[10] The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:</p> <p>[11] The same or corresponding technical feature among the above mentioned 7 inventions is 'an interferon comprising SEQ ID NO: 1 and having anti-cancer activity'. However, D1 (US7585647B2, 8 Sep. 2009, see abstract and columns 37-38 in description) discloses that an interferon possesses anti-tumor activity and is useful in preventing and treating cancers, which has the same amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 according to the present invention. Therefore, said technical feature has been disclosed by D1 and can not be as special technical feature making contribution over the prior art. The above mentioned 7 inventions do not belong to a single general inventive concept and do not meet the requirements of unity of invention as defined in Rule 13.1 PCT.</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/070212

Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input checked="" type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: <b>1, 3-4(partially), 9(partially), 11-13(partially), 16-116(partially), 142-143, 144(partially), 147(partially), and 149(partially).</b>
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2014/070212**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 7585647B2	08 September 2009	US 2010061961A1	11 March 2010
		US 2005169885A1	04 August 2005
		US 8287852B2	16 October 2012
		EP 2537527A2	26 December 2012
		KR 20060133949A	27 December 2006
		IN 200400280I3	08 June 2007
		IN 227322B	06 March 2009
		WO 2005021777A3	12 May 2005
		US 2006035327A1	16 February 2006
		WO 2005021777A2	10 March 2005
		CN 1740197A	01 March 2006
		IN 200600310P3	22 June 2007
		CN 1740197B	12 May 2010
		IN 243373B	15 October 2010
		US 2005079579A1	14 April 2005
		AU 2004269390A1	10 March 2005
		IN 200400279I3	07 July 2006
		JP 2007503812A	01 March 2007
		CN 1910195A	07 February 2007
		JP 2011083292A	28 April 2011
		EP 2537527A3	20 February 2013
		SG 119891A1	28 March 2006
		SG 119891B	31 March 2009
		US 2005208019A1	22 September 2005
		EP 1670817A2	21 June 2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/06</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/70</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/70</b>	<b>4 0 1</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/72</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/72</b>	<b>Z N A</b>

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ゲアンウェン・ウェイ

中華人民共和国・6 1 0 0 6 3・シチュアン・チェンドウ・ジンジアン・ディストリクト・サンセ  
・ロード・ナンバー・1 6 3・ルーム・4 0 2

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA12 AA24 AA30 AA72 AA93 BB15 BB16 BB21 BB25  
BB27 BB31 CC27  
4C084 AA01 AA02 AA03 BA01 BA08 BA22 BA23 DA21 MA13 MA17  
MA28 MA32 MA43 MA56 MA59 MA63 MA66 ZB262