

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4721488号  
(P4721488)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| (51) Int. Cl.            | F I             |
| A 6 1 K 38/21 (2006. 01) | A 6 1 K 37/66 F |
| A 6 1 K 47/48 (2006. 01) | A 6 1 K 37/66 H |
| A 6 1 K 47/34 (2006. 01) | A 6 1 K 47/48   |
| A 6 1 P 13/12 (2006. 01) | A 6 1 K 47/34   |
| A 6 1 P 35/00 (2006. 01) | A 6 1 P 13/12   |

請求項の数 29 (全 13 頁) 最終頁に続く

|              |                                     |           |                       |
|--------------|-------------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2000-105531 (P2000-105531)        | (73) 特許権者 | 596129215             |
| (22) 出願日     | 平成12年4月6日 (2000. 4. 6)              |           | シェーリング コーポレイション       |
| (62) 分割の表示   | 特願2000-105528 (P2000-105528)<br>の分割 |           | Schering Corporation  |
| 原出願日         | 平成12年4月6日 (2000. 4. 6)              |           | アメリカ合衆国 ニュージャージー 07   |
| (65) 公開番号    | 特開2001-288110 (P2001-288110A)       |           | 033-0530, ケニルワース, ギャロ |
| (43) 公開日     | 平成13年10月16日 (2001. 10. 16)          |           | ッピング ヒル ロード 2000      |
| 審査請求日        | 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)              | (74) 代理人  | 100078282             |
| (31) 優先権主張番号 | 09/288, 359                         |           | 弁理士 山本 秀策             |
| (32) 優先日     | 平成11年4月8日 (1999. 4. 8)              | (74) 代理人  | 100062409             |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             |           | 弁理士 安村 高明             |
| 前置審査         |                                     | (74) 代理人  | 100113413             |
|              |                                     |           | 弁理士 森下 夏樹             |
|              |                                     |           | 最終頁に続く                |

(54) 【発明の名称】 腎細胞ガン処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物は PEG 化インターフェロン  $\alpha$  を含み、該組成物が、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、治療的有効用量で該患者に投与されることを特徴とし、該治療有効用量が、約 4.5 マイクログラム / kg ~ 約 9.0 マイクログラム / kg の範囲にある、組成物。

【請求項 2】

前記 PEG 化インターフェロン  $\alpha$  が、PEG 化インターフェロン  $\alpha$ -2a または PEG 化インターフェロン  $\alpha$ -2b である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記患者が未処置の患者である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記未処置の患者が、新たに診断された腎細胞ガンを有する患者である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記患者が処置経験患者である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記処置経験患者がインターフェロン  $\alpha$  に不耐性であるか、またはインターフェロン  $\alpha$  に抵抗性である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記期間が少なくとも３ヶ月である、請求項１に記載の組成物。

【請求項８】

前記腫瘍応答が完全な腫瘍応答である、請求項１に記載の組成物。

【請求項９】

転移性腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物はPEG化インターフェロンαを含み、該組成物は有効量で、週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、該患者に投与されることを特徴とし、該有効量が、約４．５マイクログラム／kg～約９．０マイクログラム／kgの範囲にある、組成物。

【請求項１０】

前記PEG化インターフェロンαが、PEG化インターフェロンα－２bである、請求項９に記載の組成物。

10

【請求項１１】

転移性腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物はPEG化インターフェロンαを含み、該組成物は有効量で、週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、該患者に投与されることを特徴とし、該PEG化インターフェロンαがPEG化α－２aであり、かつ前記有効量のPEG化インターフェロンα－２aが週に一回投与される約２００マイクログラム～２５０マイクログラムの範囲内である、組成物。

【請求項１２】

前記期間が少なくとも３ヶ月である、請求項９に記載の組成物。

20

【請求項１３】

前記期間が少なくとも６ヶ月である、請求項９に記載の組成物。

【請求項１４】

前記組成物が有効量のフルオロウラシルとともに投与されることを特徴とする、請求項９に記載の組成物。

【請求項１５】

転移性腎細胞ガンを有する患者を処置するための医薬の製造のためのPEG化インターフェロンαの使用であって、該医薬が、該患者に週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、約４．５マイクログラム／kg～約９．０マイクログラム／kgのPEG化インターフェロンα－２bで投与されることを特徴とする、使用。

30

【請求項１６】

前記期間が少なくとも６ヶ月である、請求項１５に記載の使用。

【請求項１７】

前記期間が少なくとも１２ヶ月である、請求項１５に記載の使用。

【請求項１８】

約４．５～約６．５マイクログラム／kgのPEG化インターフェロンα－２bが、週に一回投与されることを特徴とする、請求項１５に記載の使用。

【請求項１９】

完全な腫瘍応答がもたらされる、請求項１５に記載の使用。

【請求項２０】

前記医薬が有効量のIL－２とともに投与されることを特徴とする、請求項１５に記載の使用。

40

【請求項２１】

腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物は、PEG化インターフェロンαを含み、該組成物は、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、PEG化インターフェロンαの治療的有效用量を該患者に送達するように処方され、該PEG化インターフェロンαが、PEG化インターフェロンα－２bであり、該組成物が、約４．５μg／kg～約６．５μg／kgのPEG化インターフェロンα－２bを送達するように処方されることを特徴とする、組成物。

【請求項２２】

50

前記組成物が、約  $5.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、約  $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物は、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  を含み、該組成物が、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な時間にわたり、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  の治療有効用量を送達するように処方され、該 PEG 化インターフェロン  $\alpha$  が、PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  であり、かつ該組成物が 1 週間に一回、約  $4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $9.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、組成物。

10

【請求項 25】

前記組成物が 1 週間に一回、約  $4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物が 1 週間に一回、約  $5.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 25 に記載の組成物。

20

【請求項 27】

前記組成物が 1 週間に一回、約  $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2b$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

腎細胞ガンを有する患者を処置するための組成物であって、該組成物は、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  を含み、該組成物が、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な時間にわたり、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  の治療有効用量を送達するように処方され、該 PEG 化インターフェロン  $\alpha$  が PEG 化  $\alpha-2a$  であり、かつ該組成物が 1 週間に一回、約  $50 \mu\text{g}$  ～ 約  $500 \mu\text{g}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2a$  を送達するように処方されることを特徴とする、組成物。

30

【請求項 29】

前記組成物が 1 週間に一回、約  $200 \mu\text{g}$  ～ 約  $250 \mu\text{g}$  の PEG 化インターフェロン  $\alpha-2a$  を送達するように処方されることを特徴とする、請求項 28 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、治療的に有効用量の PEG 化インターフェロン  $\alpha$  を、少なくとも部分的な腫瘍応答を達成するに十分な時間、投与することにより、腎細胞ガン（「RCC」）を有する患者を処置するための改善された治療に関する。

【0002】

40

【従来の技術】

転移性腎細胞ガンは、一般的に、単一の薬剤または組合せのいずれかを用いた化学療法に抵抗性である。免疫療法、特にインターロイキン 2（「IL-2」）を使用して、より大きな成功が見られている。高用量の静脈内 IL-2 での治療は、約 14% の患者において（いく人かにおいては長い持続期間を伴って）、目的の腫瘍応答をもたらしている。高用量の IL-2 の投与は、毛細管漏出症候群と関連し、この症候群は、重篤で、そして時折致命的であり得る低血圧および低減した器官の灌流をもたらす。これらの毒性は、一般的に、その投与に顕著な経験を有する医師により投与される高度に選択された患者の群への IL-2 の使用を阻害してきた。IL-2 単独または他の生物学的薬剤（インターフェロン  $\alpha$  を含む）との組み合わせによるより低い用量および皮下（SC）投与レジメンの使用は

50

、この疾患のためのより広範に適用可能な療法を開発する努力のもとに調査されてきた。例えば、Atzpodien, J., らは、J. Clin Oncol., 1995, 13巻, 497-501頁に、進行性の転移性RCCを有する患者に対する、インターフェロン $\alpha$ -2bおよびSCインターロイキン-2の皮下(SC)投与および低用量レジメンの組み合わせ処置が、より低い毒性を伴う腫瘍応答を生成することを開示した。その回答率が低いこと、および週に3回(「TIW」)インターフェロン $\alpha$ -2b、5百万IU/ $m^2$ の注射が、これらの結果と達成するのに必要であったことに注意されなければならない。さらにインターフェロン $\alpha$ -2bは、相当数の患者が受容できないとする多くの副作用を有し、そしてインターフェロン $\alpha$ -2bのTIW注射の患者コンプライアンスが問題になっている。

10

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

RCCを有する患者を処置するための改善された治療についての必要性を満たすこと。

**【0004】****【課題を解決するための手段】**

本発明は、腎細胞ガンを有する患者を処置するための医薬の製造のためのPEG化インターフェロン $\alpha$ の使用であって、該医薬が、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、治療の有効用量でこのような患者に投与されるものである、使用を提供する。

**【0005】**

他の実施態様において、上述のPEG化インターフェロンは、PEG化インターフェロン $\alpha$ -2aまたはPEG化インターフェロン $\alpha$ -2bである。

20

**【0006】**

好ましい実施態様において、上述の患者は未処置の患者である。

**【0007】**

さらに好ましい実施態様において、上述の未処置の患者は、新たに診断された腎細胞ガンを有する患者である。

**【0008】**

別の実施態様において、上述の患者は処置経験患者である。

**【0009】**

好ましい実施態様において、上述の処置経験患者がインターフェロン $\alpha$ に不耐性であるか、またはインターフェロン $\alpha$ に抵抗性である。

30

**【0010】**

なお別の実施態様において、上述の期間は少なくとも3ヶ月である。

**【0011】**

さらになお別の実施態様において、上述の腫瘍応答は完全な腫瘍応答である。

**【0012】**

本発明はまた、転移性腎細胞ガン有する患者を処置するための医薬の製造のためのPEG化インターフェロン $\alpha$ の使用であって、該医薬の治療の有効量が、週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、該患者に投与される使用を提供する。

**【0013】**

40

他の好ましい実施態様において、PEG化インターフェロン $\alpha$ は、PEG化インターフェロン $\alpha$ -2bであり、かつ該有効量のPEG化インターフェロン $\alpha$ -2bは、週に一回投与される約4.5マイクログラム/kg～約9.0マイクログラム/kgのPEG化インターフェロン $\alpha$ -2bの範囲にある。

**【0014】**

別の実施態様において、PEG化インターフェロン $\alpha$ がPEG化 $\alpha$ -2aであり、かつ前記有効量のPEG化インターフェロン $\alpha$ -2aは週に一回投与される約200マイクログラム～250マイクログラムの範囲内である。

**【0015】**

なお別の実施態様において、上述の期間は少なくとも3ヶ月である。

50

## 【0016】

さらになお別の実施態様において、上述の期間は少なくとも6ヶ月である。

## 【0017】

よりさらになお別の実施態様において、有効量のフルオロウラシルを投与する工程をさらに包含する。

## 【0018】

本発明はさらに、転移性腎細胞ガンを有する患者を処置するための医薬の製造のためのPEG化インターフェロン $\alpha$ の使用であって、上述の医薬は、上述の患者に、週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、約4.5マイクログラム/kg～約9.0マイクログラム/kgのPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ で投与される使用を提供する。

10

## 【0019】

他の実施態様において、上述の期間がは少なくとも6ヶ月である。

## 【0020】

別の実施態様において、上述の期間が少なくとも12ヶ月である。

## 【0021】

なお別の実施態様において、約4.5～約6.5マイクログラム/kgのPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ が、週に一回投与される。

## 【0022】

さらになお別の実施態様において、完全な腫瘍応答がもたらされる。

20

## 【0023】

よりさらになお別の実施態様において、有効量のIL-2を投与する工程をさらに包含する。

## 【0024】

本発明はさらになお、転移性腎細胞ガンを有する患者を処置するための前記PEG化インターフェロン $\alpha$ の使用のためのPEG化インターフェロン $\alpha$ および使用説明書を含むキットを提供する。

## 【0025】

他の実施態様において、上述の使用説明書が、上述のPEG化インターフェロン $\alpha$ が、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、有効量が週に一回前記患者に投与されるべきであることを提供する。

30

## 【0026】

好ましい実施態様において、上述のPEG化インターフェロン $\alpha$ がPEG化インターフェロン $\alpha-2a$ またはインターフェロン $\alpha-2b$ であり、かつ前記使用説明書にある有効量が、週に一回投与されるPEG化インターフェロン $\alpha-2a$ またはPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ の約4.5マイクログラム/kg～約9.0マイクログラム/kgの範囲にある。

## 【0027】

他の好ましい実施態様において、上述のPEG化インターフェロン $\alpha$ がPEG化 $\alpha-2a$ であり、かつ前記PEG化インターフェロン $\alpha-2a$ の有効量が週に一回投与される約200マイクログラム～250マイクログラムの範囲にある。

40

## 【0028】

別の好ましい実施態様において、上述の期間は少なくとも約3ヶ月である。

## 【0029】

なお別の好ましい実施態様において、上述の期間は少なくとも約6ヶ月である。

## 【0030】

さらになお別の好ましい実施態様において、有効量のフルオロウラシルを投与する工程をさらに包含する、上述のキットの使用法。

## 【0031】

本発明は、腎細胞ガンを有する患者を処置する方法を提供し、この方法は、このような患

50

者に、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすのに十分な期間、治療の有効用量のPEG化インターフェロン $\alpha$ を投与する工程を包含する。

【0032】

本発明はまた、転移性腎細胞ガンを有する患者を処置する方法を提供し、この方法は上述の患者に、有効量のPEG化インターフェロン $\alpha$ を、週に一回、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすのに十分な期間、投与する工程を包含する。

【0033】

本発明はさらに、転移性腎細胞ガンを有する患者を処置する方法を提供し、この方法は、このような患者に、少なくとも部分的な腫瘍応答をもたらすに十分な期間、約4.5マイクログラム/kg～約9.0マイクログラム/kgのPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ を、週に一回投与する工程を包含する。

【0034】

【発明の実施の形態】

本発明は、RCC（とりわけ転移性RCCであるもの）を有する患者を処置するための改善された方法を提供する。この改善された方法は、PEG化インターフェロン $\alpha$ のみ、またはIL-2またはフルオロウラシル（「5-FU」）のような免疫療法薬剤と組合せての毎週の注射の使用により、より安全で、より効果的な、そして耐容性のあるRCCの処置を提供する。このRCC患者には、この疾患を新たに診断したこの患者、ならびにインターフェロン $\alpha$ に不耐性または抵抗性の患者が含まれる。本発明に従うPEG化インターフェロン $\alpha$ を用いる処置は、疾患の進行の臨床的証拠、受容不可能な毒性、または治療を中止するとの患者の要求が無い場合、最低でも6ヶ月間、そして好ましくは少なくとも12ヶ月間継続する。

【0035】

投与されるPEG化インターフェロン $\alpha$ が、PEG化インターフェロン $\alpha-2b$ である場合、投与される治療の有効量のPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ は、週に一回（QW）投与されるPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ の1キログラムあたり約4.5～約9.0マイクログラムの範囲であり、好ましくはPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ （QW）の1キログラムあたり約4.5～約6.5マイクログラムの範囲、より好ましくはPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ （QW）の1キログラムあたり約5.5～約6.5マイクログラムの範囲、そして最も好ましくはQWで投与されるPEG化インターフェロン $\alpha-2b$ の1キログラムあたり約6.0マイクログラムである。

【0036】

投与されるPEG化インターフェロン $\alpha$ がPEG化インターフェロン $\alpha-2a$ である場合、投与される治療の有効量のPEG化インターフェロン $\alpha-2a$ は、週に一回（「QW」）約50マイクログラム～約500マイクログラム、好ましくは約200マイクログラム～約250マイクログラムQWの範囲である。

【0037】

本明細書で使用される用語「PEG化インターフェロン $\alpha$ 」は、インターフェロン $\alpha$ のポリエチレングリコール修飾した結合体を意味し、好ましくはインターフェロン $\alpha-2a$ および $2b$ を意味する。好ましいポリエチレングリコール-インターフェロン $\alpha-2b$ 結合体は、PEG<sub>12000</sub>-インターフェロン $\alpha-2b$ である。本明細書で使用される句「12,000分子量ポリエチレングリコール結合体化インターフェロン $\alpha$ 」および「PEG<sub>12000</sub>-IFN $\alpha$ 」は、国際出願第WO 95/13090号の方法に従って調製され、そしてインターフェロン $\alpha-2a$ または $-2b$ のアミノ基と平均分子量12000を有するポリエチレングリコールとの間にウレタン結合を含むような結合体を意味する。

【0038】

好ましいPEG<sub>12000</sub>-インターフェロン $\alpha-2b$ は、PEGポリマーをIFN $\alpha-2b$ 分子中のリジン残基の $\epsilon$ アミノ基に結合させることにより調製される。単一のPEG<sub>12000</sub>分子は、ウレタン結合を介してIFN $\alpha-2b$ 分子上のフリーのアミノ基に結合される。この結合体は、結合したPEG<sub>12000</sub>の分子量により特徴付けられる。PEG<sub>12000</sub>-I

10

20

30

40

50

FN $\alpha$ -2b 結合体は、注射用の凍結乾燥粉末として処方される。IFN $\alpha$ のPEGとの結合体の目的は、その血漿半減期を有意に延長させることによりタンパク質の送達を改善することであり、それによりIFN $\alpha$ の長引いた活性を提供することである。

#### 【0039】

本明細書中に使用される用語「インターフェロン $\alpha$ 」は、ウイルス複製および細胞増殖を阻害し、そして免疫応答を調節する高度に相同な種特異的タンパク質のファミリーを意味する。代表的な適切なインターフェロン $\alpha$ には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Schering Corporation, Kenilworth, N. J. から入手可能なIntron-A インターフェロンのような組換え体インターフェロン $\alpha$ -2b、Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J. から入手可能なRoferon インターフェロンのような組換え体インターフェロン $\alpha$ -2a、Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT. から入手可能なBerofora2 インターフェロンのような組換え体インターフェロン $\alpha$ -2C、Sumitomo, Japan から入手可能なSumi-feron または Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain から入手可能なWellferon インターフェロン $\alpha$ -n1 (INS) のような天然 $\alpha$  インターフェロンの精製ブレンドであるインターフェロン $\alpha$ -n1、あるいは米国特許第4, 897, 471号および同第4, 695, 623号（特にその実施例7、8または9）に記載されるようなコンセンサス $\alpha$  インターフェロン、ならびにAmgen, Inc., Newbury Park, CA から入手可能な特定の製品、またはInterferon Sciencesにより作製され、そしてAlferon TradenameのもとにPurdue Frederick Co. Norwalk, CT. から入手可能な天然 $\alpha$  インターフェロンの混合物であるインターフェロン $\alpha$ -n3。インターフェロン $\alpha$ -2a または $\alpha$ -2bの使用が好ましい。全てのインターフェロンの中で、とりわけ、インターフェロン $\alpha$ -2bは、慢性C型肝炎感染を処置するための世界中で最も広い認証を有するので、最も好ましい。インターフェロン $\alpha$ -2bの製造は、米国特許第4, 530, 901号に記載されている。

#### 【0040】

他のインターフェロン $\alpha$  結合体は、インターフェロン $\alpha$  を水溶性ポリマーとカップリングすることにより調製され得る。このようなポリマーの非限定的なリストには、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらのコポリマー、およびそれらのブロックコポリマーのような他のポリアルキレンオキシドホモポリマーが含まれる。ポリアルキレンオキシドベースのポリマーに代わるものとして、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、および炭水化物ベースのポリマーなどのような事実上非抗原性の物質が使用され得る。このようなインターフェロン $\alpha$  ポリマー結合体は、米国特許第4, 766, 106号、米国特許第4, 917, 888号、欧州特許出願第0, 236, 987号、欧州特許出願第0, 510, 356号、同第0, 593, 868号および同第0, 809, 996号（PEG化インターフェロン $\alpha$ -2a）、ならびに国際公開第WO 95/13090号に記載される。

#### 【0041】

非経口投与に適切なPEG化インターフェロン $\alpha$ の薬学的組成物は、適当な緩衝液（例えば、Tris-HCl、アセテート、または第二リン酸ナトリウム／第一リン酸ナトリウムのようなリン酸緩衝液）、ならびに注射用の滅菌水中の薬学的に受容可能な賦形剤（例えば、ショ糖）、キャリア（例えば、ヒト血清アルブミン）、張性医薬（例えば、NaCl）、保存剤（例えば、チメロサル、クレゾール、またはフェニルアルコール（ベンジルアルコール））、および界面活性剤（例えば、tween またはポリソルベート）を用いて処方され得る。PEG化インターフェロン $\alpha$ は、2～8℃での冷蔵下で凍結乾燥粉末として保存され得る。再構成した水溶液は、2～8℃の間で保存した場合に安定であり、そして再構築の24時間内に使用される。例えば、米国特許第4, 492, 537号；同第5, 762, 923号および同第5, 766, 582号を参照のこと。この再構築した

10

20

30

40

50

水溶液はまた、インスリンのような薬物の送達に有用な予備充填した多用量注射器中に保存され得る。代表的な適切な注射器には、Novo Nordiskから入手可能なNOVOLET Novo Penのようなペン型の注射器に取りつける予備充填したバイアル、ならびに使用者が容易に自分で注射できるようにする予備充填したペン型の注射器を備えるシステムが含まれる。他の注射器システムには、希釈剤および凍結乾燥したPEG化インターフェロン $\alpha$ 粉末を含むガラスカートリッジを、別個の区画に備えるペン型注射器が含まれる。

#### 【0042】

本明細書中で使用される用語「腫瘍応答」は、全ての測定可能な病巣の減少および排除意味する。

10

#### 【0043】

腫瘍応答の判定基準は、WHO Reporting Criteria「WHO Offset Publication, 48-World Health Organization, Geneva, Switzerland, (1979)」に基づく。理想的には、全ての一次元または二次元に測定可能な病巣は、各評価において測定されるべきである。複数の病巣が任意の器官に存在する場合、このような測定は可能でないかもしれない、そしてこのような状況下では、利用可能であれば、6個までの代表的な病巣が選択されるべきである。

#### 【0044】

本明細書中で使用される用語「完全な応答（「CR」）」は、4週間以上の間隔をあけた2回の観察により測定された全ての臨床的に検出可能な悪性疾患の完全な消失を意味する。予備的な評価は、2つの測定を用いてなされ得る。

20

#### 【0045】

本明細書中で使用される用語「部分的な応答（「PR」）」は、（a）二次元的に測定可能な疾患に関しては、4週間以上の間隔での2回の観察により決定される、全ての測定可能な病巣の最大垂直直径の積和の少なくとも約50%の減少を意味し、そして（b）一次元的に測定可能な疾患に関しては、4週間以上の間隔での2回の観察により決定される、全ての病巣の最大直径の和の少なくとも約50%の減少を意味する。部分的な応答に適格であるために全ての病巣が後退している必要はないが、いかなる病巣も進行してはならず、かついかなる新たな病巣も出現しているべきではない。多くの放射線撮影による研究により記録されるはっきりと感知できる変化の一連の証拠が、その後の検討のために入手されなければならない、そして、入手可能でなければならない。この評価は客観的であるべきである。

30

#### 【0046】

本明細書中で使用される用語「安定な疾患」（「SD」）は、（a）二次元的に測定可能な疾患に関しては、全ての測定可能な病巣の最大垂直直径の積和の約50%未満の減少、または約25%未満の増加を意味し、そして（b）一次元的に測定可能な疾患に関しては、全ての病巣の直径の和における約50%未満の減少、または約25%未満の増加を意味する。いかなる新たな病巣も出現すべきでない。

#### 【0047】

本明細書中に使用される用語「進行性の疾患」（「PD」）は、少なくとも1つの二次元的に（最大垂直直径の積）または一次元的に測定可能な病巣のサイズにおける約25%以上の増加、あるいは新たな病巣の出現を意味する。胸水または腹水の発生はまた、陽性の細胞学により実証される場合には、進行性疾患とみなされる。病理学的な骨折または骨の衰退は、必ずしも疾患進行の証拠と言う訳ではない。

40

#### 【0048】

（全般的な被験体腫瘍応答）

一次元的および二次元的に測定可能な疾患についての全般的な被験体の腫瘍応答の測定は、以下の表に従ってなされる：

#### 【0049】

50

【表 1】

| 全般的な被験体腫瘍応答            |                        |                 |
|------------------------|------------------------|-----------------|
| 二次元的に測定可能な<br>疾患における応答 | 一次元的に測定可能な<br>疾患における応答 | 全般的な被験体<br>腫瘍応答 |
| PD                     | 任意                     | PD              |
| 任意                     | PD                     | PD              |
| SD                     | SDまたはPR                | SD              |
| SD                     | CR                     | PR              |
| PR                     | SDまたはPRまたはCR           | PR              |
| CR                     | SDまたはPR                | PR              |
| CR                     | CR                     | CR              |

10

PD：進行性の疾患

20

CR：完全な応答

RR：部分的な応答

SD：安定な疾患

## 【0050】

(測定不可能な疾患の存在下での応答の評価)

測定不可能疾患は、以下の状況におけるものを除いて、全般的な被験体腫瘍応答の評価に使用されない。

30

a) 全般的な完全な応答：測定不可能な疾患が存在する場合、それは完全に消失すべきである。さもなければ、被験体は、「全般的な完全な応答者」とはみなされ得ない。

b) 全般的な進行：測定不可能な疾患のサイズが有意に増加する場合、または新たな病巣が出現する場合、この全体的な応答は進行性である。

## 【0051】

本明細書中で使用される用語「腎細胞ガンすなわちRCCを有する患者」は、RCCを有する任意の患者を意味し、そして未処置の患者、ならびに処置経験患者、ならびにRCCの転移期にある患者を含む。

## 【0052】

本明細書中で使用される用語「未処置の患者」は、放射線治療または任意の化学療法（例えば、フルオロウラシル（「5-FU」）、またはホルモン治療もしくは免疫療法（例えば、IL-2ならびに任意のインターフェロン（インターフェロンαまたはPEG化インターフェロンαを含むがこれらに限定されない））を用いた処置を一度も受けたことがないRCCを有する患者（新たに診断されたRCC患者を含む）を意味する。

40

## 【0053】

本明細書で使用される用語「処置経験患者」は、何らかの形態の放射線治療またはホルモン治療または化学療法（5-FUを含むがこれらに限定されない）、または免疫療法（IL-2を含むがこれに限定されない）をすでに開始した患者を意味する。インターロイキン2は、商品名PROLEUKIN（登録商標）の下で、Chiron Corporation, Emeryville, CA 94608-3997から入手可能である。フル

50

オロウラシルすなわち 5-FU は、商品名 ADRUCIL（登録商標）の下で、Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807-12665 から、注射可能な溶液として入手可能である。

#### 【0054】

IL-2 が使用される場合、その有効量は、週に 3 回（「TIW」）皮下に投与される体表面積の 1 平方メートル（ $m^2$ ）あたり、約 5 百万～約 2 千万国際単位（「IU」）の範囲内にある。本発明の方法の好ましい実施態様において、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  との組み合わせにおける IL-2 の SC 投与についての投薬および投薬レジメンは、処置後の最初の週およびその後 4 週間毎に、約 2 千万 IU/ $m^2$  TIW であり、そして引き続く週（例えば、2、3、5、6、7、9、10、11 など）には、約 5 百万 IU/ $m^2$  TIW である。

10

#### 【0055】

5-FU が使用される場合、その有効量は、約 12 mg/kg/日 IV（800 mg を超えない）の範囲を 5 日間である。毒性が発生しない場合には、7、9、11、および 13 日目に、6 mg/kg/日 IV を投与する。維持のために、最初の過程に対する毒性が最小であった場合、最初の毒性からの回復が完了した後に、30 日毎にこの過程を繰り返すか、または 10～15 mg/kg（1 g を超えない）を週に一回投与する。これらの用量は、その疾患の重篤度および患者の状態および PEG 化インターフェロン  $\alpha$  に対する反応に依存して、医師により減少され得る。移植可能ポンプを用いた定常的な注入は、定期的なボーラス注射よりも効果的で、かつより毒性が少なくあり得る。

20

#### 【0056】

PEG 化インターフェロン  $\alpha$  処方物は、経口的に投与した場合には効果的ではないので、PEG 化インターフェロン  $\alpha$  を投与する好ましい方法は、非経口的方法であり、好ましくは、皮下、IV、または IM 注射による。当然に、両方の医薬の投与の他の型（例えば、鼻スプレー、経皮的、坐剤、徐放投薬形態、および肺吸入による）は、利用可能となる場合には意図される。投与の任意の形態は、活性成分を破壊せずに適切な投薬が送達される限り、使用可能である。

#### 【0057】

以下の臨床研究設計は、本発明の方法に従って RCC 患者を処置するために使用され得る。この臨床研究設計プロトコルの多くの改変は、熟練した臨床医に明らかであり、そして以下の研究設計は、本明細書に記載の特許請求の範囲により定義される本発明の方法の範囲を制限するものとしては解釈されるべきでない。

30

#### 【0058】

##### 【実施例】

##### （臨床研究設計）

本発明の処置方法の好ましい実施態様において、転移性 RCC を有する被験体は、週に一回皮下注射により 1 キログラムあたり 6.0 マイクログラムの用量で PEG 化インターフェロン  $\alpha$  2b、すなわち PEG<sub>12000</sub> インターフェロン  $\alpha$  2b を受ける。

#### 【0059】

##### （研究の持続期間および来診スケジュール）

40

本研究の持続期間は治療応答を達成することに基づき、そして各被験体について個々に決定される。

#### 【0060】

PEG Interon を用いた処置は、疾患の進行、受容不可能な毒性、または治療を中止するという被験体の要求の証明が無ければ、最低で 6 ヶ月間継続される。腫瘍応答は、研究処置の最初の年の間、8 週目で始めて評価され、その後 8 週毎に評価される。集団薬物速度論は、本研究を通して種々の時点で行われる。さらに、生活の質および全般の生存データが、収集される。6 ヶ月で完全なまたは部分的な腫瘍応答を達成する被験体は、さらに 6 ヶ月間処置を続ける。

#### 【0061】

50

以下の臨床プロトコルを使用して、本発明のRCC治療を投与し得る。

#### 【0062】

本研究母集団には、転移性RCCを有する男性または女性の患者が含まれ、以下の包含および排除の判定基準を満たす場合に包含される。

#### 【0063】

(被験体包含判定基準)

被験体は以下の場合、本研究に参加するに適格である：

- a) 組織学的に実証された転移性腎細胞ガンを有する。
- b) 0または1のECOGパフォーマンスステータスを有する。
- c)  $\geq 18$ かつ $\leq 70$ 未満の年齢である。
- d)  $> 8$ 週の推定寿命を有する。
- e) 以下の実験値により示されるような、適切な末端器官機能（肝機能、腎機能、骨髓機能、心機能）を有する：

1) 血液学：

- －絶対好中球数 (ANC)  $\geq 3,000$  細胞/ $\mu$ L
- －血小板数  $\geq 100,000$  細胞/ $\mu$ L
- －ヘモグロビン濃度  $\geq 9$  g/dL

2) 腎機能および肝機能：

- －血清クレアチニン  $\leq 1.8$  mg/dL または  $\geq 50$  mL/分のクレアチニークリアランスの計算値

－疾患による浸潤に起因しない限り、血清ビリルビン  $\leq$  正常の上限 (ULN) の1.25倍

－疾患による浸潤に起因しない限り、AST/ALT (SGOT/SGPT)  $\leq 1.25$  倍ULN

－陰性HBsAg

3) 正常血漿カルシウム

f) 研究加入前に書面による随意のインフォームドコンセントを提出しており、進んで本研究に参加し、そして全てのフォローアップ評価を完了する。

#### 【0064】

(被験体排除判定基準)

被験体は、以下の場合、本研究に参加するに適格ではない：

a) 化学療法、アジュバント化学療法、免疫療法、放射線治療、またはホルモン治療を含む、任意のRCCの非外科的処置を以前に受けたことがある。

b) CNS転移の証拠を有する。

c) インターフェロン $\alpha$ に対する既知の過敏症を有する。

d) 重篤な心臓血管疾患、すなわち慢性の処置を必要とする不整脈、またはうっ血性心不全 (NYHA分類IIIまたはIV) を有する。

e) 入院を必要とする神経精神医学的障害の病歴を有する。

f) 発作障害の病歴を有する。

g) 治療に応答性でない甲状腺機能不全を有する。

h) 管理されていない糖尿病を有する。

i) 生存を脅かす第2の活性悪性腫瘍を有する。

j) 抗生物質を必要とする進行中の活性な感染を有する。

k) 全身性コルチコステロイドでの長期的な処置を必要とする。

l) HIVについてセロポジティブの病歴を有する。

m) 妊娠している被験体、授乳している被験体、または出産能力があり、かつ避妊の有効な手段を実施していない被験体。

n) 活性肝炎を有する。

o) 積極的にアルコールまたは薬物を乱用していることが分っている。

p) 本研究に登録する30日以内に任意の実験治療を受けたことがある。および、

q) 任意の最近の外科的手術の影響から回復していない。

【0065】

(被験体中止判定基準)

その健康または福祉が、本研究の継続により脅かされ得るいかなる被験体の処置をも中止することはこの臨床研究者の権利であり、かつ義務である。

【0066】

被験体は、以下である場合、本研究の完了前に中止され得る：

- a) 主任研究員により決定される、臨床的に有意な有害な事象を有する。
- b) 本研究から撤退することを要求する。
- c) 不慮の事情のために、研究評価／来診を完了することができない。
- d) 研究者の見解において、本研究から撤退することが被験体にとって最善の利益であるような他の状態を発症する。
- e) 入院を要求する重篤なうつ病または任意の他の精神医学的障害を発症する。
- f) 血管性水腫、気管支収縮、またはアナフィラキシーにより顕性となる本研究の薬物に対する重篤なアレルギー反応を経験する。

10

【0067】

(別の臨床研究設計)

本発明の処置方法の別の好ましい実施態様において、転移性 R C C を有する被験体は、P E G 化インターフェロン  $\alpha$  2 b、すなわち P E G<sub>12000</sub> インターフェロン  $\alpha$  2 b を、1 キログラムあたり 6.0 マイクログラムの用量で、皮下注射により週に一回、I L-2 の S C 投与と組み合わせて以下のレジメンに従って受ける：第 1 週およびその後 4 週毎に 2 千万 I U の I L-2 / M<sup>2</sup> T I W、ならびに第 2、3、5、6、7、9、10、11 週などに 5 百万 I U / I L-2 / M<sup>2</sup> T I W。

20

【0068】

(一次および二次の終点の分析)

一次の効力終点は、6 ヶ月目の腫瘍応答である。一次分析は、層について調整した C o c h r a n M a n t e l - H a e n s z e l 試験を使用しての、処置群の、6 ヶ月目の主要な腫瘍応答を有する被験体の割合に対する比較である。オッズ比、およびオッズ比の 95% 信頼区間が要約される。

【0069】

本研究の二次終点は、3、6、および 12 ヶ月目の再発無し生存、および全般的な生存である。再発無し生存、および全般的な生存は、l o g - 順位統計値を使用して分析される。生存曲線の K a p l a n - M e i e r 推定値が提供される。ハザード比およびハザード比についての 95% 信頼区間は、C o x 比ハザードモデルを使用して得られる。

30

【0070】

少なくとも部分的な腫瘍応答を達成するために、R C C を有する未処置の患者ならびに処置経験患者を処置する方法であって、単独療法として、または治療的有效量の I L-2 と組み合わせて、治療的有效量の P E G 化インターフェロン  $\alpha$  (例えば、P E G 化インターフェロン  $\alpha$  - 2 b) を投与する工程を包含する方法を開示する。

【0071】

【発明の効果】

本発明により、R C C を有する患者を処置するための改善された治療についての必要性が満たされる。

40

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 35/00

(72)発明者 エザー ヘレン ローズ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, ベルビデレ アベニ  
ュー 755

(72)発明者 メアリー エレン ライバク  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォレン, チェスターフィールド ドライ  
ブ 5

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特許第3712914 (JP, B2)  
特表平9-506087 (JP, A)  
UROLOGY, 1997, Vol.50, No.6, pp.863-868  
Journal of Clinical Oncology, 1995, Vol.13, No.2, pp.497-501  
Journal of Urology, 1996, Vol.155, No.5, Suppl., p.338A  
EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, 1993, Vol.29A, Suppl.5, pp.S6-S8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/21  
A61K 47/34  
A61K 47/48  
A61P 13/12  
A61P 35/00  
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)