

(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2012-509287

(P2012-509287A)

(43) 公表日 平成24年4月19日 (2012. 4. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 31/4188 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 140 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-536763 (P2011-536763)	(71) 出願人	591032596
(86) (22) 出願日	平成21年11月13日 (2009. 11. 13)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月20日 (2011. 6. 20)		ト ベシュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/008100		Merck Patent Gesell
(87) 国際公開番号	W02010/057596		schaft mit beschrae
(87) 国際公開日	平成22年5月27日 (2010. 5. 27)		nkter Haftung
(31) 優先権主張番号	61/116, 519		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
(32) 優先日	平成20年11月20日 (2008. 11. 20)		ルムシュタット フランクフルター シュ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		トラーセ 250
(31) 優先権主張番号	61/151, 336		Frankfurter Str. 25
(32) 優先日	平成21年2月10日 (2009. 2. 10)		O, D-64293 Darmstadt
(33) 優先権主張国	米国 (US)		, Federal Republic o
(31) 優先権主張番号	61/251, 030		f Germany
(32) 優先日	平成21年10月13日 (2009. 10. 13)	(74) 代理人	100123788
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 宮崎 昭夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌を治療するためのインテグリンリガンドを用いる新規療法および医薬

(57) 【要約】

本発明は、インテグリンリガンド、好ましくはインテグリンアンタゴニストを、化学療法剤およびまたは放射線療法など前記リガンドと連続して投与した場合に前記リガンドとの相乗効力を有する共治療剤または治療形態と一緒に投与することを含む、腫瘍および腫瘍転移を治療するための併用療法に関する。本療法から、腫瘍細胞の増殖に対する各個々の治療薬の阻害効果の相乗的な潜在的増大がもたらされ、個々の成分を単独で、同時に、または本発明の投与方法以外で投与することによって見られるものより有効な治療が得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の治療のための医薬の製造のための、少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、そこに含まれる少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が 1 患者につき 10 ～ 30 ミリモルの量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される使用。

【請求項 2】

合計で 10 ～ 30 ミリモルの前記量が有効成分自体のモル重量に基づく、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記医薬が連続する 2 週間以上患者に投与される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのインテグリンリガンドが、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、および薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩からなる群から選択される、請求項 1、2 および 3 の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 5】

前記医薬が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および／または放射線療法からなる群から選択される、前記少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも 1 つの癌共治療剤と併用される、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 6】

前記医薬が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫調節剤および免疫毒性剤からなる群から選択される、前記少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも 1 つの癌共治療剤と併用され、任意選択で組成物の形で存在する、請求項 1 から 4 の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤が放射線療法を含むかまたは放射線療法である、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤がアルキル化剤を含むかまたはアルキル化剤である、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 9】

前記医薬が、少なくとも 1 つの MGMT 遺伝子の少なくとも 1 つのプロモーターの部分または完全なメチル化を示していない患者の治療で用いられる、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドが、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩から選択され、前記医薬が、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が 1 患者につき合計で 6000 ～ 14000 mg、特に 8000 ～ 14000 mg の量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 11】

前記アルキル化剤が、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン (BCNU)、ニムスチン (ACNU)、ロムスチン (CCNU)、イホスファミド、テモゾロマイドおよびアルトレタミンからなる群から選択される 1 つまたは複数の化合物である、前記請求項の 1 つまたは複数に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

前記癌が、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、神経膠星状細胞腫、好ましくは神経膠星状細胞腫グレードⅠⅠ、ⅠⅠⅠまたはⅠⅤ、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽腫（GBM）、小細胞肺癌（SCLC）および非小細胞肺癌（NSCLC）、好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC）、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌（AIPC a）、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌（ADPC a）および乳癌からなる群から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項 1 3】

任意選択でアルキル化剤、好ましくはテモゾロマイドおよび／または放射線療法と併用される、癌、好ましくは多形性神経膠芽腫（GBM）の治療のための医薬の製造のためのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の使用であって、前記医薬は、8000～12000mg、好ましくは約10000mgの週単位の用量で連続する2週間以上患者に投与される使用。

10

【請求項 1 4】

前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）であり、患者に投与される週単位の用量が各約2000mgの日用量に分割される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項 1 5】

少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドを、1患者1週につき10～30ミリの総量で連続する2週間以上患者に、任意選択でアルキル化剤および／または放射線療法と併用して投与することを含む、癌の治療方法。

20

【請求項 1 6】

そこに含まれるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の週単位の用量が1患者1週につき合計で6000～14000mg、特に8000～14000mgの量に達するように、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を各約2000mgの1用量または複数用量で連続する2週間以上患者に投与することを含み、任意選択で1つまたは複数のアルキル化剤および／または放射線療法の投与をさらに含む、癌の治療方法。

【請求項 1 7】

a)の前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも1つの癌共治療剤が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および／または放射線療法からなる群から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法。

30

【請求項 1 8】

それを必要とする対象での癌の治療のための、少なくとも1つのインテグリンリガンドa)および前記インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つの癌共治療剤b)の使用であって、a)はb)の適用の1～8時間（h）前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは3～5時間前に投与される使用。

【請求項 1 9】

癌の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、放射線療法の適用の1～10時間（h）前、好ましくは1～6時間前、より好ましくは2～8時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される使用。

40

【請求項 2 0】

原発性脳腫瘍の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／また

50

は塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、1週間に約8000mg、1週間に約10000mg、1週間に約12000mgまたは1週間に約14000mgの量で患者に投与される使用。

【請求項21】

腫瘍の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、テモゾロマイドおよび／または放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、1週間に8000mg～12000mgの量で患者に投与される使用。

【請求項22】

1週につき約6000mgの量が週3回投与スキームで投与され、1週につき約8000mgの量が週4回投与スキームで投与され、1週につき約10000mgの量が週5回投与スキームで投与され、1週につき約12000mgの量が週6回投与スキームで投与され、1週につき約14000mgの量が週7回投与スキームで投与される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項23】

前記週単位の投与スキームが、投与が起こる日に1日につき約2000mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）の投与を含む、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項24】

少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩が、放射線療法の適用の1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項25】

少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩が、放射線療法の適用の1～10時間（h）前、好ましくは1～6時間前、より好ましくは2～8時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項26】

前記癌が、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌、およびそれらの脳転移から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項27】

好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、より好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、Taxol、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavar、Herceptin、ベバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブおよびZD6474（ZACTIMA（商標））から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサ

10

20

30

40

50

リプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択される、放射線療法以外の少なくとも1つの癌共治療剤が適用される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項28】

好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、より好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、Taxol、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavar、Herceptin、ペバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブおよびZD6474 (ZACTIMA (商標))から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択される、さらなる癌共治療剤がさらに適用される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

10

【請求項29】

前記医薬が、正常なまたは低下したDNAメチル化状態を有する患者の治療で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項30】

前記医薬が、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターのメチル化を示さないかまたは不完全なメチル化を示す患者の治療で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

20

【請求項31】

前記医薬が、正常なリンパ球によって発現されるMGMTの71～300%以上のMGMTタンパク質レベルを有する患者の治療で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項32】

前記医薬が、新規診断癌の治療、好ましくは第一選択の治療場面で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項33】

前記放射線療法が、全脳照射、好ましくは分割全脳照射を含むかまたはそれからなる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野：

本発明は、インテグリンリガンドを、好ましくは適時に制御された方法で、化学療法剤、抗体、放射免疫複合体および免疫サイトカインを含む免疫治療薬、ならびにまたは放射線療法など、前記インテグリンリガンドと一緒に投与すると相加的または相乗的効力を有する癌共治療剤、または他の癌共治療形態と一緒に投与することを含む、腫瘍（もしくは腫瘍）および腫瘍転移を治療するための特異的治療形態に関する。その療法から、腫瘍細胞および腫瘍内皮細胞の増殖に対する各個々の治療薬の阻害効果の相乗的な潜在的増大がもたらされ、個々の成分を単独で、一緒に、または本発明の投与方法以外の別の投与方法で投与することによって見られるものより有効な治療が得られる。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景：

血管内皮細胞は、ピトロネクチン受容体 $\alpha_v\beta_3$ または $\alpha_v\beta_5$ 、ならびにコラーゲンI型およびIV型受容体 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_2\beta_1$ 、ラミニン受容体 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_3\beta_1$ 、ならびにフィブロネクチン受容体 $\alpha_5\beta_1$ を含む、少なくとも3つのRGD依存性インテグリンを含むことが知られている (Davisら、1993、J. Cell. Biochem. 51、206)。

50

平滑筋細胞は、 $\alpha_v \beta_3$ および $\alpha_v \beta_5$ を含む少なくとも 6 個の R G D 依存性インテグリンを含むことが知られている。

【0003】

様々なインテグリン α または β サブユニットに免疫特異的なモノクローナル抗体を用いるインビトロでの細胞接着の阻害は、微小血管内皮細胞を含む様々な細胞型の細胞接着過程における、ビトロネクチン受容体 $\alpha_v \beta_3$ の関係を示唆した (Davis ら、1993、J. Cell Biol. 51、206)。

【0004】

インテグリンは、一般に細胞接着事象と呼ばれる、細胞外マトリックスタンパク質に結合し、細胞と細胞外マトリックスおよび細胞間の相互作用を媒介することが知られている 10
クラスの細胞受容体群である。インテグリン受容体は、 α および β サブユニットで形成される非共有結合的に結合したヘテロダイマー糖タンパク質複合体の構造特性を共有するタンパク質ファミリーを構成する。ビトロネクチンに優先的に結合するその本来の特性により命名されたビトロネクチン受容体は、現在、 $\alpha_v \beta_1$ 、 $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ および $\alpha_v \beta_8$ と命名された 4 つの異なるインテグリンを指すことが知られている。 $\alpha_v \beta_1$ は、フィブロネクチンおよびビトロネクチンに結合する。 $\alpha_v \beta_3$ は、フィブリン、フィブリノーゲン、ラミニン、トロンボスポンジン、ビトロネクチンおよびフォン・ウィルブラントの因子を含む、多種類のリガンドに結合する。 $\alpha_v \beta_5$ は、ビトロネクチンに結合する。異なる生物学的機能を有する異なるインテグリンが存在するだけでなく、生物学的特異性 20
および機能を共有する異なるインテグリンおよびサブユニットが存在することが明らかである。多くのインテグリンのためのリガンド中の 1 つの重要な認識部位は、A r g - G l y - A s p (R G D) トリペプチド配列である。R G D は、ビトロネクチン受容体インテグリンについて上で特定されたりガンドのすべてにおいて見られる。 $\alpha_v \beta_3$ による R G D 認識の分子的根拠が、特定されている (Xiong ら、2001) この R G D 認識部位は、R G D 配列を含む線状および環状の (ポリ) ペプチドによって模倣することができる。そのような R G D ペプチドは、インテグリン機能のそれぞれ阻害剤またはアンタゴニストであることが知られている。しかし、R G D ペプチドの配列および構造によっては、特異的インテグリンを標的にするように阻害の特異性を変化させることができることを指摘したい。異なるインテグリン特異性の様々な R G D ポリペプチドが記載されており、例えば、Cheresh ら、1989、Cell 58、945、Aumailley ら、1991、FEBS Letts. 291、50、ならびに多数 30
の特許出願および特許 (例えば、米国特許第 4517686 号、4578079 号、4589881 号、4614517 号、4661111 号、4792525 号；欧州特許第 0770 622 号) に記載されている。

【0005】

新しい血管の生成、すなわち血管形成は悪性疾患の増殖で重要な役割を演じ、このことは、血管形成を阻害する薬剤の開発への大きな関心を引き起こした。

【0006】

しかし、可能性のある血管形成阻害剤を利用する様々な併用療法が調査中であるが、臨床試験および市場で、これらの療法の結果は十分に実り多いものではない。したがって、より高い効力およびより少ない副作用を示すことができるさらなる組合せを開発する必要性が、当技術分野に依然として存在する。 40

【0007】

腫瘍血管系が健康な組織の血管系と異なることは、今日知られている。血管系は腫瘍で独特であり、健康な組織の安定で、休眠中の血管系とは明らかに異なる。それは、 α_v - インテグリンシリーズの特異的細胞接着分子、特に $\alpha_v \beta_3$ および $\alpha_v \beta_5$ の発現およびプライミングの増加によってしばしば特徴づけられる。活性化されると、これらのインテグリンは、血管形成を誘起する成長因子、例えば V E G F A および F G F 2 に対する細胞応答を高める。V E G F A は当初血管透過因子と呼ばれ、S R C キナーゼ経路を通して作用し、局所の血管透過性を増加させる。活性化されると、V E G R F 2 は $\alpha_v \beta_3$ インテグリンの活性を増大させる。

【0008】

さらに、固形腫瘍は、発達するために、宿主由来の誘導された、閉じ込められた血管系に依存する。この血管系は、それを正常な宿主血管系と区別する普通でない分子特性を有する。それは、活性化される傾向、すなわち VEGF、FGF および他のような腫瘍由来の因子の影響を受ける細胞周期を経過する傾向があり、リガンドコンピテントの状態、ICAM、VCAM および α -v-シリーズのインテグリン、例えば $\alpha_v \beta_3$ および $\alpha_v \beta_5$ のような内皮活性化マーカーを発現する。それは、細胞外マトリックスに欠陥があり、古典的には、漏出性であると記載される。腫瘍血管系の異常な性質のために、腫瘍がしばしば、血液流を通して全身投与される療法に抵抗することは注目すべきである。

【0009】

転移過程は多段階の事象であり、癌の最も恐ろしい様相を表す。診断時には、癌はしばしば、それらの自然経過の中でかなり進行しており、転移の存在は一般的な事象である。実際、約 30% の患者は臨床診断時に検出可能な転移を有し、患者のさらなる 30% は潜在する転移を有する。転移は散在性であることができ、それらは同時に異なる臓器に発生するか、特定の臓器に局在することができる。限局性疾患の場合、手術は最良の治療である。しかし、再発および予後診断は、切除可能性、患者の臨床状況および転移の数など多くの基準によって決まる。

【0010】

切除の後の再発は珍しくなく、診断時に微小転移性病巣が存在することを示唆する。全身化学療法が理想的な状況であるが、それによって治る患者はほんのわずかであり、大多数では全身化学療法は失敗する。多くの生理的障壁および薬物動態パラメータが、その効力の低下に寄与する。

【0011】

肝臓、肺およびリンパ節はろ過臓器であり、したがって、転移の傾向がある。特に結腸直腸起源の転移の化学受容性が劣っていることは、研究者に、薬物の時間および濃度を増加させる方法の使用を余儀なくさせた。この重要で繊細な臓器に対する副作用を低減または制限することの必要性は、抗腫瘍薬の灌流のための肝臓隔離技術の開発に導いた。(K. R. Aigner、「隔離肝臓灌流 (Isolated liver perfusion)」。掲載書 Morris DL、McArdle CS、Onik GM 編「肝臓転移 (Hepatic Metastases)」Oxford: Butterworth Heinemann、1996、101~107)。1981 年以降、改変および技術的な改善が継続的に導入された。肝転移は異なる起源のものであることがあり、それらの化学受容性は、組織学的型および熱の存在下でのそれらの応答によって異なることがある。

【0012】

癌、特に転移を全身的に治療する新しい治療戦略を開発するためのますます高まる必要性が、当技術分野に依然として存在する。したがって本発明の目的は、そのような新しい戦略を開発することであった。それは全身治療に適用可能であるべきであり、適用する癌治療薬の用量を低下させ、および／またはその有効性を高めるべきである。さらなる目的は、腫瘍の全身治療薬の送達を増加させるために、腫瘍血管系を正常化すること、すなわち、非腫瘍組織の血管系の機能に腫瘍血管系を復帰させることであった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献 1】米国特許第 4517686 号

【特許文献 2】米国特許第 4578079 号

【特許文献 3】米国特許第 4589881 号

【特許文献 4】米国特許第 4614517 号

【特許文献 5】米国特許第 4661111 号

【特許文献 6】米国特許第 4792525 号

【特許文献 7】欧州特許第 0770 622 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0014】

したがって、本発明の好ましい目的は、無増悪生存の亢進（PFS）、QOLおよび／または生存中央値の増加をもたらす、癌患者のためのより有効で、より耐容性のある治療法を提供することである。

図面の簡単な説明：

図1は、ラット正常位グリア芽細胞腫モデル放射線療法、シレンジチド投薬計画実験からの結果を示す。結果を、表1にも示す。

【0015】

図2は、グリア芽細胞腫（GBM）での臨床試験の結果を示す。結果を、例3にも示す。

発明の概要：

本発明は、癌共治療剤の適用の前にインテグリンリガンドを治療有効量で個体に投与する、腫瘍治療の新しい着想に基づく新規医薬治療を初めて記載する。

【0016】

驚くべきことに、腫瘍血管系は、全身投与される本明細書で定義のインテグリンリガンドによって機能的に正常化することができることが示された。本発明との関連でインテグリンリガンドとも呼ばれるそのようなインテグリン機能阻害剤は、腫瘍に入る細胞傷害剤および他の癌共治療剤の量を増加させる。さらに、インテグリンリガンドは、全身性の免疫サイトカイン療法後に腫瘍に入る白血球の数を高めることが示されており、また、抗腫瘍抗体療法後に腫瘍区画に入る抗体の量を直接に増加させること、または抗腫瘍ワクチンへのアクセスを増加させることができる。

【0017】

現時点では分かっていないが、腫瘍血管系のこの機能的正常化が、腫瘍中のより高い酸素濃度をもたらし、外照射療法のような酸素依存性の療法をより有効にし得る可能性が存在する。

【0018】

本明細書で、本発明の「機能的正常化剤」は、腫瘍内の全身性腫瘍治療薬のレベルまたは全身療法の特定の生物指標のレベルを増加させる腫瘍区画内の α - v -インテグリンを標的にする試薬であると、経験的に定義されている。限局性治療薬の増加は、腫瘍耐性機構を克服して、治療指数を高める。例えば、全身性治療薬は、古典的化学療法薬、免疫サイトカイン、免疫毒素または放射免疫療法などであろう。

【0019】

一態様では、本発明は共治療剤として、好ましくは細胞傷害剤、化学療法剤および免疫毒性剤からなる群から選択される治療活性化合物、場合によっては前記剤の効力を高めることまたは前記剤の副作用を低減させることができる他の薬理活性化合物を含む組成物に関する。

【0020】

したがって、同実施形態では、本発明は、インテグリンリガンド、好ましくは $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ および／または $\alpha_v\beta_8$ インテグリン受容体リガンドのいずれか、好ましくは、 $\alpha_v\beta_3$ および $\alpha_v\beta_5$ インテグリン受容体リガンド、より好ましくは、RGD含有線状または環状ペプチド、より好ましくはRGD含有インテグリン阻害剤、最も好ましくは環状ペプチドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）を含む医薬組成物に関する。

【0021】

本発明によると、治療活性組成物は、前記インテグリンリガンドの1つまたは複数、および1つまたは複数の細胞傷害剤および／または化学療法薬および／または免疫毒性剤を単一のパッケージまたは別々の容器を含むパッケージを含む医薬キットによって提供することもできる。これらの組合せによる療法は、任意選択で、上で定義したさらなる共治療剤の有無に関係なく、放射線によるさらなる治療を含むことができる。

【0022】

さらに、本発明は、放射線療法の前にインテグリンリガンドの投与を含む新しい治療形態に関する。

【0023】

放射線療法の前にインテグリンリガンドの投与を含むこの新しい治療形態では、インテグリンリガンドがさらなる癌共治療剤の前に投与されることが、好ましい特徴である。この関係において、本発明により、放射線または放射線療法は癌共治療剤と理解されなければならない。

【0024】

一般に、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の1～8時間前、好ましくは1～5時間前、より好ましくは1～3時間前に起こる。さらに好ましくは、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の2～8時間前、好ましくは2～6時間前、より好ましくは2～4時間前、例えば、さらなる癌治療剤の適用の1～2時間、2～3時間、3～6時間、2～5時間または3～7時間前に起こる。本発明に関して、この先行する適用または投与は、「時限投与」または「時限適用」とも呼ばれる。

【0025】

本出願に含まれるデータが示すように、本発明による効果は、この先行適用が、好ましくは、さらなる癌共治療剤の適用の1～8時間前、好ましくは1～5時間前、より好ましくは1～3時間前に起こる場合にヒト以外の動物、特にラットにおいて達成され、さらに好ましくは、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の2～8時間前、好ましくは2～6時間前、より好ましくは2～4時間前、例えばさらなる癌治療剤の適用の1～2時間、2～3時間、3～6時間、2～5時間または3～7時間前に起こる。本発明に関して、この先行する適用または投与は、「時限投与」または「時限適用」とも呼ばれる。

【0026】

しかし、ヒト動物の実験からのデータは、好ましくは、上記／下記で記載および議論する「先行適用」の時間を、1～4、特に2～4の係数で遅らせること、または増加させることができることを示す。ヒト以外の動物、特に齧歯動物、例えばラットとヒト動物との間の応答または応答時間のこの差は既知であり、当技術分野で広く議論されている。出願人はこの理論に束縛されないことを望むが、出願人は、この差が少なくとも一部、中でも異なる種類の動物における異なる半減期 ($t_{1/2}$) に反映される、異なる種の異なる薬物動態学的挙動に起因すると考える。例えば、シクロペプチドなどの化合物について、ラットでの半減期は、通常10～30分の範囲にあるが、同じ化合物のヒト動物での半減期は、2～6時間、特に3～4時間の範囲にある。

【0027】

したがって、本出願の対象は上記／下記で記載される治療方法および／または製造方法であって、先行適用は、好ましくはさらなる癌共治療剤の適用の1～32時間前、好ましくは2～32時間前、より好ましくは2～24時間前、より好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、特に6～16時間前に起こり；あるいは、好ましくは、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の6～32時間前、好ましくは10～24時間前、より好ましくは12～20時間前に起こる。本発明に関して、この先行する適用または投与は、「時限投与」または「時限適用」とも呼ばれる。

【0028】

本出願のさらなる対象は、上記／下記で記載される治療方法および／または製造方法であって、好ましくは、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の18～23時間前、好ましくは20～23時間前、より好ましくは20～22時間前に起こり；あるいは、好ましくは、この先行適用は、さらなる癌共治療剤の適用の25～32時間前、好ましくは25～30時間前、より好ましくは26～30時間前に起こる。本発明に関して、この先行する適用または投与は、「時限投与」または「時限適用」とも呼ばれる。

【0029】

しかし、本発明のより好ましい態様では、特異的インテグリンリガンドの時限投与（患者がヒトであるかヒト以外の動物であるかに関係なく）は、1つまたは複数の癌共治療剤

10

20

30

40

50

の適用の1～10時間前、好ましくは2～8時間前、より好ましくは2～6時間前、より好ましくは3～8時間前、より好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前、例えば1～2時間、1～3時間、1～4時間、2～3時間、2～4時間、2～6時間、2～8時間、2～10時間、3～4時間、3～10時間、4～6時間、4～10時間、5～8または5～10時間前に起こる。1つまたは複数の癌共治療剤が外部ビーム放射線を含むか、外部ビーム放射線からなる場合に、これは特に好ましい。本発明に関して、この先行する適用または投与は、「時限投与」または「時限適用」とも呼ばれる。

【0030】

前記（特異的インテグリンリガンドの）時限投与または時限適用に関して、好ましくは前記先行する投与または適用に与えられる時間は、好ましくはそれぞれの投与または適用の始めまたは開始を指す。したがって、例えば、それぞれの癌共治療剤の適用の3時間前に開始される特異的インテグリンリガンドの投与は、特異的インテグリンリガンドが終了まで1または2時間を要する静脈内注入によって投与されるとしても、本発明に従う1つまたは複数の癌共治療剤の適用の3時間前の時限投与または時限適用とみなされるべきである。先行適用／先行投与のこの定義は、当分野の技術者が理解するものと完全に一致する。

10

【0031】

少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが本明細書で記載されるような時限投与で患者に投与される場合、好ましくは、それは、それが組み合わせられる1つまたは複数の癌共治療剤に関して時間が調整される。2つ以上の癌共治療剤と組み合わせた特異的インテグリンリガンドの時限投与に関して、好ましくは、それは、2つ以上の癌共治療剤に関して、より好ましくは癌共治療剤の少なくとも1つに関して時間が調整される。1つまたは複数の癌共治療剤が放射線療法、特に本明細書で記載の放射線療法を含む場合、好ましくは、時限投与は少なくとも放射線療法を指す。

20

【0032】

特に好ましくは、特異的インテグリンリガンドの時限投与は、時間関連の癌共治療剤としての放射線療法を指す。したがって、時限投与では、特異的インテグリンリガンドの先行投与は、好ましくは放射線療法の投与の前の時間を指す。しかし、多くの場合では、放射線療法以外の1つまたは複数のさらなる癌共治療剤を、特異的インテグリンリガンドの時限投与および放射線療法の投与または送達によって与えられる時間ウインドウの範囲内に投与することが有利であることもできる。

30

【0033】

少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、ならびに癌共治療剤テモゾロマイドおよび放射線療法からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドの時限投与に関し、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの時限投与は、好ましくは放射線療法の投与または送達、より好ましくは放射線療法の投与または送達およびテモゾロマイドの投与を指す。

【0034】

より好ましくは、特異的インテグリンリガンドの時限投与は、特異的インテグリンリガンドおよび放射線療法の投与を指し、追加の癌共治療剤、例えばテモゾロマイドは、好ましくは特異的インテグリンリガンドの投与の後、例えばこの特異的インテグリンリガンドの投与の1～2または1～3時間後、しかし好ましくは放射線療法の投与または送達の前、好ましくは少なくとも放射線療法の投与または送達の1時間前以内、より好ましくは放射線療法の少なくとも1時間前、例えば放射線療法の投与または送達の1～2または1～3時間前に投与される。

40

【0035】

2つ以上の特異的インテグリンリガンドが本明細書で記載されるような時限投与で投与される場合、時限投与は好ましくは、少なくとも、本明細書で記載される時限投与で投与される特異的インテグリンリガンドの1つ、より好ましくは2つ以上の特異的インテグリン

50

ンリガンドを指す。

【0036】

本発明の任意の組合せの投与が、任意選択で放射線療法を伴うことができ、放射線治療は好ましくはインテグリンリガンドの投与の後に実行することができることを理解すべきである。本発明による併用療法の異なる薬剤の投与は、任意選択で、実質的に並行してまたは逐次的に達成することもできる。

【0037】

腫瘍は、それらの成長および増殖のために、代わりの経路を引き出すことが知られている。1つの経路がブロックされると、それらはしばしば、他の受容体およびシグナル伝達経路を発現し、用いることによって、別の経路に切り替える能力を有する。したがって、本発明の医薬組合せは、腫瘍のそのような可能な成長戦略のいくつかをブロックすることができ、したがって、様々な治療上の利点を提供する。本発明による組合せは、腫瘍細胞表面に存在するそれらの関連ホルモン受容体の活性化によって成長、増殖する、腫瘍、腫瘍様および新生物の障害、ならびに腫瘍転移を治療および予防することに有用である。

【0038】

好ましくは、本発明の組み合わせた異なる薬剤は、低い用量、すなわち、臨床状況で従来用いられているものよりも低い用量で投与される。個体に投与される本発明の化合物、組成物、薬剤および療法の用量を低下させることの利点には、より高い投薬量と関連する悪影響の発生率の低下が含まれる。例えば、上および下に記載する薬剤の投薬量を低下させることによって、より高い投薬量で観察されるものと比較して、悪心嘔吐の頻度および重症度の低下が生じる。悪影響の発生率を低下させることによって、癌患者の生活の質の改善が期待される。悪影響の発生率を低下させることのさらなる利点には、患者コンプライアンスの向上、悪影響の治療のために必要とされる入院日数の減少、および悪影響に関連する疼痛を治療するために必要な鎮痛薬の投与の減少が含まれる。あるいは、本発明の方法および組合せは、通常用量またはより高い用量での治療効果を最大にすることもできる。好ましくは、本発明の方法および組合せは、好ましくは本発明の方法および組合せの相乗効果により、通常用量で、さらにより低い用量でさえも治療効果を最大にすることもできる。

【0039】

好ましくはそれらの血管系で α - ν -インテグリンシリーズの特異的細胞接着分子、特に $\alpha_{\nu}\beta_3$ および $\alpha_{\nu}\beta_5$ の発現およびプライミングの増加を示す腫瘍は、本発明による組合せおよび治療レジメンによって都合よく治療することができる。本発明による医薬治療の範囲内の組合せは、驚くべき相乗作用を示す。薬物の組合せの投与では、臨床試験の間に真の腫瘍縮小および崩壊を観察することができたが、有意な有害薬物反応は検出されなかった。

【0040】

本発明の好ましい態様は、以下に関する：
癌の治療のための併用療法としての時限的および併用使用のための医薬の生産方法であって、前記医薬は、好ましくは2つの異なる（別々の）適用形態で、
a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドを含む組成物、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤を含み、
a) はb) の適用の1～8時間（h）前、好ましくは1～5時間前、最も好ましくは1～3時間前に投与される。

【0041】

癌の治療のための併用療法としての時限的および併用使用のための医薬の好ましい生産方法であって、前記医薬は、好ましくは2つの異なる（別々の）適用形態で、
c) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドを含む組成物、および
d) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤を含み、

a) は b) の適用の 1～8 時間 (h) 前、好ましくは 2～6 時間前、最も好ましくは 2～4 時間前に投与される。

【0042】

癌の治療のための併用療法としての時限的および併用使用のための医薬の別の好ましい生産方法であって、前記医薬は、好ましくは 2 つの異なる (別々の) 適用形態で、

a) 少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドを含む組成物、および

b) a) の少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤を含み、

a) は b) の適用の 2～8 時間 (h) 前、好ましくは 3～6 時間前、最も好ましくは 3～4 時間前に投与される。

【0043】

少なくとも 1 つのインテグリンリガンドが、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される、前記医薬。

【0044】

少なくとも 1 つの癌共治療剤が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および放射線療法からなる群から選択される、前記医薬。

【0045】

少なくとも 1 つの癌共治療剤が、化学療法剤、細胞傷害剤および免疫毒性剤からなる群から選択される、好ましい前記医薬。

【0046】

a) の少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤が放射線療法である、別の好ましい前記医薬。

【0047】

それを必要とする対象を、少なくとも 1 つのインテグリンリガンド a) および少なくとも 1 つの癌共治療剤 b) の治療的有效量で治療することを特徴とする癌の治療方法であって、a) は b) の適用の 1～8 時間 (h) 前、好ましくは 1～5 時間前、最も好ましくは 1～3 時間前に投与される。

【0048】

それを必要とする対象を、少なくとも 1 つのインテグリンリガンド a) および少なくとも 1 つの癌共治療剤 b) の治療的有效量で治療することを特徴とする好ましい癌の治療方法であって、a) は b) の適用の 2～8 時間 (h) 前、好ましくは 2～5 時間前、最も好ましくは 2～4 時間前に投与される。

【0049】

それを必要とする対象を、少なくとも 1 つのインテグリンリガンド a) および少なくとも 1 つの癌共治療剤 b) の治療的有效量で治療することを特徴とする別の好ましい癌の治療方法であって、a) は b) の適用の 3～8 時間 (h) 前、好ましくは 3～5 時間前、最も好ましくは 3～4 時間前に投与される。

【0050】

それを必要とする対象を、少なくとも 1 つのインテグリンリガンド a) および少なくとも 1 つの癌共治療剤 b) の治療的有效量で治療することを特徴とする別の好ましい癌の治療方法であって、a) は b) の適用の 4～8 時間 (h) 前、好ましくは 4～7 時間前、最も好ましくは 4～6 時間前に投与される。

【0051】

少なくとも 1 つのインテグリンリガンドが、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される、前記方法。

【0052】

少なくとも 1 つの癌共治療剤が、化学療法的剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および放射線療法からなる群から選択される、前記方法。

10

20

30

40

50

a) 好ましくは、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される少なくとも1つのインテグリンリガンドの治療的有効量、および

b) 化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤からなる群から選択される、a) のインテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の治療的有効量、の独立した剤形を含む癌治療のためのセットであって、a) はb) の適用の1～8時間(h)前、好ましくは1～5時間前、最も好ましくは1～3時間前に投与される。

【0053】

a) 好ましくは、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される少なくとも1つのインテグリンリガンドの治療的有効量、および

b) 化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤からなる群から選択される、a) のインテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の治療的有効量、の独立した剤形を含む癌治療のためのセットであって、a) はb) の適用の2～8時間(h)前、好ましくは2～5時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0054】

a) 好ましくは、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される少なくとも1つのインテグリンリガンドの治療的有効量、および

b) 化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤からなる群から選択される、a) のインテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の治療的有効量、の独立した剤形を含む癌治療のためのセットであって、a) はb) の適用の3～8時間(h)前、好ましくは3～5時間前、最も好ましくは3～4時間前に投与される。

【0055】

a) 好ましくは、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択される少なくとも1つのインテグリンリガンドの治療的有効量、および

b) 化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤からなる群から選択される、a) のインテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の治療的有効量、の独立した剤形を含む癌治療のためのセットであって、a) はb) の適用の4～8時間(h)前、好ましくは4～7時間前、最も好ましくは4～6時間前に投与される。

【0056】

前記セットは、特定のパッケージ、特定の添付文書および類似物の形で、インテグリンリガンドに関連して、癌共治療剤、例えば放射線療法の詳細な説明書および使用方法を提供することが有利であるという特徴をさらに有する。

【0057】

したがって、本発明のさらなる好ましい態様は、さらなる癌共治療剤、例えば放射線療法の前に適用されるように設計され、かつ容器または類似のものに含まれる1有効成分としてのインテグリンリガンドからなる医薬であり、容器は、放射線療法と併用される前記医薬の、例えば上記の適用スケジュールに関しての使用方法に関する詳細な説明書および／または他の技術情報を文書の形で提供する。

【0058】

本発明のさらなる好ましい態様は、癌治療のための医薬の調製のための、少なくとも1つのインテグリンリガンドa) および少なくとも1つの癌共治療剤b) の使用であって、少なくとも1つのインテグリンリガンドは、好ましくは、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる群から選択され、癌共治療剤b) は、化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤からなる群から選択され、a) はb) の適用の1～8時間(h)前、好ましくは1～5時間前、最も好ましくは1～3時間前に投与され、a) およびb) は、別々の適用形態で提供および／または製剤化される。

10

20

30

40

50

【0059】

前記器官が肝臓であり、前記癌が肝細胞癌である前記使用。

【0060】

したがって本発明の好ましい態様は、前記インテグリンリガンドが $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ または $\alpha_v \beta_8$ インテグリン阻害剤である対応する医薬組成物；前記インテグリン阻害剤が RGD 含有の線状または環状ペプチドである対応する医薬組成物；および特定の非常に好ましい態様として、前記インテグリンリガンドがシクロ (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) であり、任意選択で別々の容器またはパッケージに入れられた、化合物群：シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドセタキセル、パクリタキセル、ブレオマイシンのいずれかから選択される化学療法剤と一緒に前記医薬組成物；ならびに、前記インテグリン阻害剤が、インテグリン受容体のエピトープに結合する結合部位を含み、好ましくは、そのヒト化、キメラおよび非免疫化のバージョンを含む、抗体またはそれらの二価もしくは一価の誘導体 (Fab'2) - (Fab') : LM609、ビタキシン、Abegrin (商標)、アブシキシマブ (7E3)、P1F6、14D9、F8、CNTO95 からなる群から選択される抗体またはその機能的に完全な誘導体である、別々の容器またはパッケージに入れられた、対応する医薬組成物に関する。

10

【0061】

本発明の他の態様において、化学療法剤は、好ましくは併用して適用されるメルファランまたは TNF α であり得る。

20

【0062】

それらの性質に関係なく、すべての癌共治療剤を組合せて用いることができることを理解すべきである。例えば、TNF α と一緒に、シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドセタキセル、パクリタキセル、ブレオマイシンを用いることができる。

【0063】

本発明の好ましい態様は、少なくとも 1 つのインテグリンリガンド、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ または $\alpha_v \beta_8$ インテグリン受容体阻害剤、より好ましくは RGD 含有の線状または環状ペプチド、特にシクロ (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) を含み、細胞傷害剤を含むパッケージを任意選択でさらに含む、癌療法で使用するためのパッケージに関する。

30

【0064】

本発明のさらなる好ましい態様は、対応する医薬キットに関し、そこにおいて、前記インテグリンリガンドは、好ましくは抗体群：LM609、P1F6 および 14D9、F8 ならびに Vitaxin、Abegrin、CNTO95、アブシキシマブから選択される抗体またはその活性誘導体である。

【0065】

本発明の好ましい態様は、本発明の特定の態様である、
(i) シクロ (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) を含むパッケージ、
(ii) 化合物群：シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドセタキセル、パクリタキセル、ブレオマイシンおよび 5FU のいずれかから選択される少なくとも 1 つの化学療法剤を、任意選択で TNF α と一緒に含むパッケージを含む、本発明の適用スケジュールによる癌治療のための、特定の医薬キットに関する。

40

【0066】

さらなる好ましい態様では、前記キットは、癌共治療剤としてメルファランおよび／または TNF α を含む。

【0067】

本発明のさらなる好ましい態様は、腫瘍および腫瘍転移を治療する医薬の製造のための、上、下および請求項で定義される医薬組成物または医薬キットの使用に関し、そこにおいて、インテグリンリガンド a) は、癌共治療剤 b) の適用の 1～8 時間 (h) 前、好ま

50

しくは1～5時間前、最も好ましくは1～3時間前に投与される。

【0068】

本発明の別のさらなる好ましい実施形態は、腫瘍および腫瘍転移を治療する医薬の製造のための、上、下および請求項で定義される医薬組成物または医薬キットの使用に関し、そこにおいて、インテグリンリガンドa)は、癌共治療剤b)の適用の2～8時間(h)前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0069】

本発明のさらなる好ましい態様は、患者で腫瘍または腫瘍転移を治療するための医薬治療または方法であって、前記患者に、

(i) インテグリンリガンド特異性、および

(ii) 癌共治療剤

を有する1つまたは複数の剤の治療的有効量を投与することを含む治療または方法に関し、そこにおいて、a)はb)の適用の1～8時間(h)前、好ましくは1～5時間前、最も好ましくは1～3時間前に投与される。

【0070】

本発明の別のさらなる好ましい態様は、患者で腫瘍または腫瘍転移を治療するための医薬治療または方法であって、

前記患者に、

(i) インテグリンリガンド特異性、および

(ii) 癌共治療剤

を有する1つまたは複数の剤の治療的有効量を投与することを含む治療または方法に関し、そこにおいて、a)はb)の適用の2～8時間(h)前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0071】

癌共治療剤は、任意選択で細胞傷害剤、好ましくは化学療法剤であり、前記剤(i)は、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ または $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤、またはVEGF受容体ブロック剤である。

【0072】

本発明のさらなる好ましい態様は、前記インテグリンリガンドがシクロ(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)であり、群：シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドセタキセル、パクリタキセル、ブレオマイシンから選択される細胞傷害剤と一緒に任意選択で投与される、対応する方法に関する。

【0073】

本発明による医薬組成物およびキットを用いる医薬治療は、放射線療法を並行して、または逐次的に伴うことができる。

【0074】

放射線療法が、インテグリンリガンドと一緒に適用される唯一の共治療剤であってもよい。

【0075】

本発明の医薬組合せおよび方法は、様々な利点を提供する。本発明による組合せは、腫瘍、腫瘍様のおよび新生物による障害を治療および予防することにおいて有用である。好ましくは、本発明の組み合わせた異なる薬剤は、低い用量、すなわち、臨床状況で従来用いられているものよりも低い用量で併用投与される。哺乳動物に投与される本発明の化合物、組成物、薬剤および療法の用量を低下させることの利点には、より高い投薬量と関連する悪影響の発生率の低下が含まれる。例えば、メトトレキセート、ドキソルビシン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドセタキセル、パクリタキセル、ブレオマイシン、シスプラチンおよび／またはメルファランなどの化学療法剤の投薬量を低下させることによって、より高い投薬量で観察されるものと比較して、悪心嘔吐の頻度および重症度の低下が生じる。本発明のインテグリンアンタゴニストと組み合わせた化合物、組成物、薬剤および療法について、同様の利点が企図される。悪影響の発生率を低下させることによって、癌

10

20

30

40

50

患者の生活の質の改善が企図される。悪影響の発生率を低下させることのさらなる利点には、患者コンプライアンスの向上、悪影響の治療のために必要とされる入院日数の減少、および悪影響に関連する疼痛を治療するために必要な鎮痛薬の投与の減少が含まれる。

【0076】

あるいは、本発明の方法および組合せは、より高い用量での治療効果を最大にすることもできる。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1】ラット正常位グリア芽細胞腫モデル放射線療法、シレンジチド投薬計画実験からの結果を示す図である。

【図2】グリア芽細胞腫（GBM）での臨床試験の結果を示す図である。発明の詳細な説明 特に指摘しない場合、好ましくは本発明で用いる用語および表現は、下に示す意味および定義を有する。さらに、これらの定義および意味は、好ましい実施形態および／または態様を含めて本発明をさらに詳細に記載する。

【0078】

特に指摘されない場合、本発明に従って用いる化合物への言及は、好ましくは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩への言及を含む。特に指摘されない場合、インテグリンリガンド、インテグリンアンタゴニスト、インテグリンアゴニストへの言及、ならびに化合物である癌共治療剤への言及は、好ましくは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩を含む。さらに好ましくは、インテグリンリガンドシクロー（A r g – G l y – A s p – D P h e – N M e V a l）への言及も、特に示されない場合、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、より好ましくは薬学的に許容されるその溶媒和物および塩、特に好ましくは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0079】

好ましくは「併用療法」は、少なくとも2つの異なる治療形態の組合せを意味し、それらは、適時に調整され、連続的な単一の治療概念を形成するように組み合わせられる。

【0080】

本発明の好ましい態様では、好ましくは、これはインテグリンリガンドとさらなる共治療剤との組合せを意味する。「併用療法」は、好ましくは、異なるおよび／または単一の医薬組成物または医薬を意味しないことに留意されたい。対照として、本発明の好ましい態様では、インテグリンリガンドおよびさらなる共治療剤は、別々の容器、パッケージ、医薬品、製剤または同等物で提供される。同様に、インテグリンリガンド療法と放射線療法との組合せは、好ましくは本発明の「併用療法」の意味の範囲内にある。

【0081】

「治療形態」は、好ましくは、当技術分野で知られている、癌を治療するための任意の手段、使用法および／または製剤である。したがって、用語「異なる治療形態」は、癌を治療するための2つの異なる手段、使用法および／または製剤が組み合わせられることを意味する。本発明との関連で、最初に適用される治療形態は抗インテグリン活性（同義語：インテグリンリガンド）を有し、好ましくは上で詳述されるスケジュールに従って第二の治療形態の前に適用されることが好ましい。

【0082】

用語「放射線療法を含む組成物」は、好ましくは単にインテグリンリガンドに続いて放射線療法が適用されることを意味する。したがって、本発明との関連で用語「放射線療法を含む組成物」は、このように好ましくは医薬組成物に該当しないが、放射線療法と併用される医薬組成物に該当する。

【0083】

「癌共治療剤」または「共治療剤」は、好ましくは細胞傷害剤、化学療法薬または免疫毒性剤を意味する。放射線療法も同様に好ましい。

【0084】

「受容体」または「受容体分子」は、好ましくは、リガンドが結合して受容体ーリガン

10

20

30

40

50

ド複合体を形成する1つまたは複数のドメインを含む、溶解性または膜結合性または膜関連のタンパク質または糖タンパク質である。アゴニストでもアンタゴニストでもよいリガンドに結合することによって、受容体は活性化または不活性化され、経路シグナル伝達を開始またはブロックすることができる。

【0085】

「リガンド」または「受容体リガンド」は、好ましくは、受容体分子に結合して受容体ーリガンド複合体を形成する天然または合成の化合物を意味する。用語リガンドは、アゴニスト、アンタゴニスト、および部分アゴニスト／アンタゴニスト活性のある化合物を含む。

【0086】

「アゴニスト」または「受容体アゴニスト」は、好ましくは、受容体に結合して、それぞれ前記受容体および受容体ーアゴニスト複合体を活性化することによって受容体ーアゴニスト複合体を形成し、経路シグナル伝達およびさらなる生物学的プロセスを開始する、天然または合成の化合物である。

【0087】

「アンタゴニスト」または「受容体アンタゴニスト」は、好ましくは、アゴニストのものと反対の生物効果を有する、天然または合成の化合物を意味する。アンタゴニストは受容体に結合して、受容体のアゴニストと競合することによって、受容体アゴニストの作用をブロックする。アンタゴニストは、アゴニストの作用をブロックするその能力によって規定される。受容体アンタゴニストは、抗体、またはその免疫治療的に有効な断片であることもできる。本発明による好ましいアンタゴニストは、下で引用し論じる。

【0088】

好ましくは用語「インテグリンアンタゴニスト／阻害剤」または「インテグリン受容体アンタゴニスト／阻害剤」は、インテグリン受容体をブロックまたは阻害する、天然または合成の分子、好ましくは合成分子を指す。場合によっては、その用語は、前記インテグリン受容体のリガンドを対象とするアンタゴニスト（例えば、 $\alpha_v \beta_3$ については：ビトロネクチン、フィブリン、フィブリノーゲン、フォン・ウィルブラント因子、トロンボスポンジン、ラミニン； $\alpha_v \beta_5$ については：ビトロネクチン； $\alpha_v \beta_1$ については：フィブロネクチンおよびビトロネクチン； $\alpha_v \beta_6$ については：フィブロネクチン）を含む。本発明により、インテグリン受容体を対象とするアンタゴニストが好ましい。インテグリン（受容体）アンタゴニストは、天然または合成のペプチド、非ペプチド、ペプチド様物質、免疫グロブリン、例えば抗体もしくはその機能的断片、または免疫複合体（融合タンパク質）であることができる。本発明の好ましいインテグリン阻害剤は、 α_v インテグリンの受容体（例えば $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ およびサブクラス）を対象とする。好ましいインテグリン阻害剤は、 α_v アンタゴニスト、特に $\alpha_v \beta_3$ アンタゴニストである。本発明による好ましい α_v アンタゴニストは、RGDペプチド、ペプチド様（非ペプチド）アンタゴニストおよび抗インテグリン受容体抗体、例えば α_v 受容体をブロックする抗体などである。

【0089】

例示的な、非免疫性 $\alpha_v \beta_3$ アンタゴニストは、米国特許第5753230号および米国特許第5766591号の教示に記載されている。好ましいアンタゴニストは、線状および環状のRGD含有ペプチドである。環状ペプチドは、概してより安定で、血清半減期の亢進を誘発する。しかし、本発明の最も好ましいインテグリンアンタゴニストは、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）（EMD 121974、Cilengitide（登録商標）、Merck KGaA, Germany；欧州特許第0770 622号）であり、それは、インテグリン受容体 $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_1$ 、 $\alpha_v \beta_6$ 、 $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_{Ib} \beta_3$ をブロックすることに有効で、好ましくは、特にインテグリン受容体 $\alpha_v \beta_3$ および／または $\alpha_v \beta_5$ に関して有効である。当分野の技術者に明らかなように、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、本発明との関連で、その生理的に機能的な誘導体、生理的に許容される誘導体、溶媒和物および／または塩の形で適用

10

20

30

40

50

することもできる。好ましくは、同じことは、本発明との関連で用いられる他のすべての化合物または有効成分にも該当する。

【0090】

$\alpha_v \beta_3 / \alpha_v \beta_5 / \alpha_v \beta_6$ インテグリン受容体の適するペプチジルならびにペプチド様（非ペプチド）アンタゴニストは、科学文献および特許文献の両方に記載されている。例えば、HoekstraおよびPoulter、1998、Curr. Med. Chem. 5、195；国際公開第95/32710号；国際公開第95/37655号；国際公開第97/01540号；国際公開第97/37655号；国際公開第97/45137号；国際公開第97/41844号；国際公開第98/08840号；国際公開第98/18460号；国際公開第98/18461号；国際公開第98/25892号；国際公開第98/31359号；国際公開第98/30542号；国際公開第99/15506号；国際公開第99/15507号；国際公開第99/31061号；国際公開第00/06169号；欧州特許第0853 084号；欧州特許第0854 140号；欧州特許第0854 145号；米国特許第5780426号；および米国特許第6048861号を参照のこと。本発明での使用に適するベンザゼピンならびに関係のあるベンゾジアゼピンおよびベンゾシクロヘプテン $\alpha_v \beta_3$ インテグリン受容体アンタゴニストを開示する特許には、国際公開第96/00574号、国際公開第96/00730号、国際公開第96/06087号、国際公開第96/26190号、国際公開第97/24119号、国際公開第97/24122号、国際公開第97/24124号、国際公開第98/15278号、国際公開第99/05107号、国際公開第99/06049号、国際公開第99/15170号、国際公開第99/15178号、国際公開第97/34865号、国際公開第97/01540号、国際公開第98/30542号、国際公開第99/11626号および国際公開第99/15508号が含まれる。骨格の立体配置的環制約を特徴とする他のインテグリン受容体アンタゴニストが、国際公開第98/08840号、国際公開第99/30709号、国際公開第99/30713号、国際公開第99/31099号、国際公開第00/09503号；米国特許第5919792号；米国特許第5925655号；米国特許第5981546号および米国特許第6017926号に記載されている。米国特許第6048861号および国際公開第00/72801号では、強力な $\alpha_v \beta_3$ インテグリン受容体アンタゴニストである一連のノナン酸誘導体が開示された。他の化学小分子インテグリンアンタゴニスト（大部分はビトロネクチンアンタゴニスト）が、国際公開第00/38665号に記載されている。他の $\alpha_v \beta_3$ 受容体アンタゴニストが、血管形成の阻害に有効であることが示された。例えば、(S)-10, 11-ジヒドロ-3-[3-(ピリジン-2-イルアミノ)-1-プロピルオキシ]-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-10-酢酸(SB-265123として知られる)などの合成受容体アンタゴニストが、様々な哺乳動物モデル系で試験された。(Keenanら、1998、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(22)、3171；Wardら、1999、Drug Metab. Dispos. 27(11)、1232)。アンタゴニストとしての使用に適するインテグリンアンタゴニストの同定のためのアッセイが、例えばSmithら、1990、J. Biol. Chem. 265、12267、および参照されている特許文献に記載されている。抗インテグリン受容体抗体も、知られている。適する抗インテグリン（例えば $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ ）モノクローナル抗体は、F(ab)₂、Fabおよび工学的に作製されたFvまたは単鎖抗体を含むその抗原結合断片を含むように修飾することができる。1つの好適で好ましく用いられる抗インテグリン受容体 $\alpha_v \beta_3$ に対するモノクローナル抗体は、LM609と同定されている(Brooksら、1994、Cell 79、1157；ATCC HB 9537)。強力な特異的抗 $\alpha_v \beta_5$ 抗体P1F6が国際公開第97/45447号に開示され、それも、本発明に従い好ましい。さらなる適する $\alpha_v \beta_6$ 選択的抗体は、インテグリン受容体の α_v -鎖を選択的に対象とするMAB 14D9.F8（国際公開第99/37683号、DSM ACC2331、Merck KGaA、Germany）である。別の適する抗インテグリン抗体は、商品化されたVitraxin（登録商標）である。

【0091】

本明細書中の用語「抗体」または「免疫グロブリン」は、好ましくは最も広い意味で用いられ、特に、完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの完全な抗体から形成される多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、およびそれらが所望の生物活性を示す限り、抗体断片を包含する。この用語は、一般に、連結されている異なる結合特異性の2つ以上の抗体またはその断片で構成される異種抗体を含む。

【0092】

それらの定常領域のアミノ酸配列に応じて、完全な抗体は、異なる「抗体（免疫グロブリン）クラス」に振り分けることができる。完全な抗体には5つの主要なクラス、すなわち I g A、I g D、I g E、I g G および I g M があり、これらのいくつかは「サブクラス」（アイソタイプ）、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A および I g A 2 にさらに分割することができる。異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ および μ と呼ばれる。本発明による抗体の好ましい主要なクラスは、I g G、さらに詳細には I g G 1 および I g G 2 である。

【0093】

抗体は通常、約 150,000 の分子量を有し、2つの同一の軽（L）鎖および2つの同一の重（H）鎖で構成される糖タンパク質である。各軽鎖は1つの共有結合性ジスルフィド結合によって重鎖に連結するが、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖の間で異なる。各重鎖および軽鎖は、規則正しく間隔のあいた鎖内部のジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一方の端に、いくつかの定常ドメインが続く可変ドメイン（VH）を有する。可変領域は、抗原結合部位を含み、抗体の特異性の役割を担う超可変領域または「CDR」領域、および抗体の親和性／親和力に関して重要である「FR」領域を含む。超可変領域は一般に、「相補性決定領域」または「CDR」からのアミノ酸残基（例えば、軽鎖可変ドメイン中の残基 24～34（L1）、50～56（L2）および 89～97（L3）、ならびに重鎖可変ドメイン中の 31～35（H1）、50～65（H2）および 95～102（H3）；ならびに／または「超可変ループ」からの残基（例えば、軽鎖可変ドメイン中の残基 26～32（L1）、50～52（L2）および 91～96（L3）、ならびに重鎖可変ドメイン中の 26～32（H1）、53～55（H2）および 96～101（H3）；Chothia および Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901～917 (1987)) を含む。「FR」残基（フレームワーク領域）は、本明細書で定義される超可変領域残基以外の可変領域残基である。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン（VL）を、他方の端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第一の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。特定のアミノ酸残基が、軽鎖および重鎖の可変ドメインの間で境界を形成すると考えられる。任意の脊椎動物種からの抗体の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（ κ ）およびラムダ（ λ ）と呼ばれる2つの明らかに異なる型の1つに割り当てることができる。

【0094】

本明細書で用いる用語「モノクローナル抗体」は、好ましくは、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、少量存在することのある可能な自然突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位を対象とする。さらに、異なる決定因子（エピトープ）に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物と対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定因子を対象とする。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらを他の抗体による汚染なしに合成することができるという点で有利である。モノクローナル抗体の作製方法には、Kohler および Milstein (1975、*Nature* 256、495)、および「モノクローナル抗体技術、齧歯動物およびヒトハイブリドーマの生産および特性評価（*Monoclonal Antibody Technology, The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas*）」（1985、Burdon ら編、*Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Volume 13*、Elsevier Science Publishers、Amsterdam）に記載されるハイブリドーマ法が含まれ、または公知の組換えDNA法（例えば米国特許第4816567号を参照）によって作製することができる。モノクローナル抗体は、例えば Clackson ら、*Nature*、352:624～628 (1991) および Marks ら、*J. Mol. Biol.*、222:58、1～597 (1991) に記載の技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから分離することもできる。

【0095】

用語「キメラ抗体」は、好ましくは、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の種に由来するか特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応配列と同一であるか相同

であり、鎖の残りは、別の種に由来するか別の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応配列、ならびにそれらが所望の生物活性を示す限り、そのような抗体の断片の対応配列と同一であるか相同である抗体を意味する（例えば、米国特許第4816567号；Morrisonら、Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 81:6851~6855 (1984)）。キメラおよびヒト化された抗体の作製方法も、当技術分野で知られている。例えば、キメラ抗体の作製方法には、Boss (Celltech) Cabilly (Genentech)による特許（米国特許第4816397号；米国特許第4816567号）に記載のものが含まれる。

【0096】

「ヒト化抗体」は、好ましくは、ヒト以外の免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含む、ヒト以外の（例えば、齧歯動物の）キメラ抗体の形態である。大部分は、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域（CDR）からの残基が、ヒト以外の種、例えば、所望の特異性、親和性および能力を有するマウス、ラット、ウサギまたはヒト以外の霊長類の超可変領域からの残基（ドナー抗体）によって置換されている、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応するヒト以外の残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体およびドナー抗体で見られない残基を含むことができる。これらの改変は、さらに抗体能力を洗練するために加えられる。一般には、ヒト化抗体は、超可変ループのすべてまたは実質的にすべてがヒト以外の免疫グロブリンのそれらに対応し、FRのすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリン配列のそれらである、少なくとも1つ、一般的には2つの可変領域の実質的にすべてを含む。ヒト化抗体は、任意選択に、免疫グロブリン定常部（Fc）、一般的にはヒト免疫グロブリンのその少なくとも一部も含む。ヒト化抗体の作製方法が、例えば、Winter（米国特許第5225539号）およびBoss（Celltech、米国特許第4816397号）によって記載されている。

【0097】

好ましくは「抗体断片」は、好ましくはその抗原結合性または可変の領域を含む完全な抗体の一部を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')₂、FvおよびFc断片、ダイアボディ（diabodies）、線状抗体、単鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれる。「完全な」抗体は、抗原結合性可変部ならびに軽鎖定常領域（CL）および重鎖定常領域（CH1、CH2およびCH3）を含む抗体である。好ましくは、完全な抗体は、1つまたは複数のエフェクター機能を有する。抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合性断片を生成し、それぞれは、単一の抗原結合部位およびCLおよびCH1領域、ならびにその名称は容易に結晶するその能力を反映する残留性「Fc」断片を含む。抗体の「Fc」領域は、概して、IgG1またはIgG2抗体主要クラスのCH2、CH3およびヒンジ部を含む。ヒンジ部は、CH1領域をCH2-CH3領域と組み合わせる約15個のアミノ酸残基の群である。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し、抗原を架橋させる能力を保持する「F(ab')₂」断片を生成する。「Fv」は、完全な抗原認識および抗原結合部位を含む、最小限の抗体断片である。この領域は、密接な、非共有結合で結合した、1つの重鎖および1つの軽鎖可変領域の二量体からなる。各可変領域の3つの超可変部（CDR）が相互作用してVH-VL二量体の表面の抗原結合部位を規定するのは、この配置においてである。一緒になって、6つの超可変部は、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、単一の可変領域（または抗原に特異的な3つの超可変部だけを含むFvの半分）だけでも、抗原を認識して結合する能力を有するが、親和性は結合部位全体よりも低い。Fab断片は、軽鎖の定常領域および重鎖の第一の定常領域（CH1）も含む。「Fab」断片は、抗体ヒンジ部からの1つまたは複数のシステインを含む重鎖CH1領域のカルボキシ末端に、2、3の残基が付加されることによって、Fab断片と異なる。F(ab')₂抗体断片は、当初、それらの間でヒンジシステインを有するFab'断片の対として生成された。抗体断片の他の化学的結合も、知られている（例えば、Hermanson、Bioconjugate Techniques、Academic Press、1996；米国特許第4342566号を参照）。「単鎖Fv」または「scFv」抗体断片は、好ましくは、抗体のVおよびV領域を含み、これらの

領域は単一のポリペプチド鎖中に存在する。

【0098】

好ましくは、Fvポリペプチドは、scFvが抗原結合のために所望の構造を形成するのを可能にする、VHおよびVL領域間のポリペプチドリッカーをさらに含む。単鎖Fv抗体は、例えば、Pluckthun (The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, RosenburgおよびMoore編、Springer-Verlag、New York、269～315頁(1994))、国際公開第93/16185号；米国特許第5571894号；米国特許第5587458号；Hustonら(1988、Proc. Natl. Acad. Sci. 85、5879)またはSkerraおよびPlueckthun (1988、Science 240、1038)から知られる。

【0099】

「二重特異性抗体」は、好ましくは、2つの特異性の異なる抗原結合部位を有する、単一で二価の抗体（またはその免疫治療的に有効な断片）である。例えば、第一の抗原結合部位は、血管形成受容体（例えばインテグリンまたはVEGF受容体）を対象とするが、第二の抗原結合部位は、Erbb受容体（例えばEGFRまたはHer2）を対象とする。二重特異性抗体は、化学的技術（例えば、Kranzら(1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78、5807を参照）、「ポリドーマ」技術（米国特許第4474893号を参照）、または組換えDNA技術によって生成することができ、これらはすべてそれ自体知られている。さらなる方法は、国際公開第91/00360号、国際公開第92/05793号および国際公開第96/04305号に記載されている。二重特異性抗体は、単鎖抗体から調製することもできる（例えば、Hustonら(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85、5879; SkerraおよびPlueckthun (1988) Science 240、1038を参照）。これらは、単一のポリペプチド鎖として生成される、抗体可変領域の類似体である。二重特異的結合剤を形成するために、単鎖抗体を化学的に、または当技術分野で知られている遺伝子工学の方法によって一緒に結合することができる。ロイシンジッパー配列を用いることにより、本発明に従って二重特異性抗体を生成することも可能である。使用される配列は、転写因子FosおよびJunのロイシンジッパー領域に由来する（Landschulzら、1988、Science 240、1759; レビューについては、ManiatisおよびAbel、1989、Nature 341、24を参照）。ロイシンジッパーは、ロイシンが一般に7残基ごとに出現する約20～40残基の長さの特異的アミノ酸配列である。そのようなジッパー配列は、両親媒性 α -螺旋を形成し、ロイシン残基は二量体形成のために疎水性側に並ぶ。FosおよびJunタンパク質のロイシンジッパーに対応するペプチドは、ヘテロダイマーを優先的に形成する（O'Sheaら、1989、Science 245、646）。ジッパーを含有する二重特異性抗体およびそれらの作製方法も、国際公開第92/10209号および国際公開第93/11162号に開示されている。本発明による二重特異性抗体は、単一の特異性を有する抗体に関して上で記載のVEGF受容体および $\alpha v \beta 3$ 受容体を対象とする抗体であり得る。

【0100】

好ましくは「異種抗体」は、連結された2つ以上の抗体または抗体結合断片であり、それぞれは異なる結合特異性を有する。異種抗体は、2つ以上の抗体または抗体断片を結合することによって調製することができる。好ましい異種抗体は、架橋Fab/Fab'断片を含む。抗体を結合するために、様々な結合剤または架橋剤を用いることができる。例は、プロテインA、カルボイミド、N-スクシンイミジル-S-アセチル-チオアセテート(SATA)およびN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)である（例えば、Karpovskyら(1984) J. EXP. Med. 160、1686; Liuら(1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82、8648を参照）。他の方法には、Paulus、Behring Inst. Mitt., No. 78、118 (1985); Brennanら(1985) Science 30 Method:81またはGlennieら(1987) J. Immunol. 139、2367に記載のものが含まれる。別の方法は、3つのFab'断片を結合させるために、o-フェニレンジマレイミド(oPDM)を用いる（国際公開第91/03493号）。本発明との関係で、多重特異性抗体も適し、例えば国際公開第94/13804号および国際公開第98/50431号の教示に従い調製することができる。

【0101】

好ましくは用語「融合タンパク質」は、異なる特異性を有し、任意選択でリンカー分子

10

20

30

40

50

によって融合される1つまたは複数のタンパク質、またはそのペプチドもしくは断片からなる天然または合成の分子を指す。具体的な実施形態として、この用語は、少なくとも1つのタンパク質またはペプチドがそれぞれ免疫グロブリンまたは抗体であるか、またはその一部である、融合構築物を含む（「免疫複合体」）。

【0102】

好ましくは用語「免疫複合体」は、それぞれ抗体または免疫グロブリン、またはその免疫学的に有効な断片を指し、それは、共有結合によって免疫学的に有効でない分子に融合される。好ましくは、この融合パートナーはペプチドまたはタンパク質であり、それらはグリコシル化されてもよい。前記非抗体分子は、抗体の定常重鎖のC末端に、または可変軽鎖および／または重鎖のN末端に連結することができる。融合パートナーは、概して、3～15個のアミノ酸残基を含有するペプチドであるリンカー分子を通して連結することができる。本発明による免疫複合体は、受容体チロシンキナーゼ、好ましくはErbB（ErbB1／ErbB2）受容体を対象とする免疫グロブリンまたはその免疫治療的に有効な断片、ならびにインテグリンアンタゴニストペプチド、または血管形成受容体、好ましくはインテグリンもしくはVEGF受容体およびTNF α もしくは基本的にTNF α およびIFN γ 、または別の適するサイトカインからなる融合タンパク質からなり、それはそのN末端によって前記免疫グロブリン、好ましくはそのFc部分のC末端に連結される。この用語は、二重特異的または多重特異的免疫グロブリン（抗体）またはその断片を含む対応する融合構築物も含む。

【0103】

用語「機能的に完全な誘導体」は、本発明の理解に従い、好ましくは、化合物、ペプチド、タンパク質、抗体（免疫グロブリン）、免疫複合体、その他の、元の化合物、ペプチド、タンパク質、抗体（免疫グロブリン）、免疫複合体などと比較して主に同じ生物学的小および／または治療的な機能を有する断片もしくは部分、改変形態、変異体、同族体または非免疫化形態（免疫応答の役割を担うエピトープが除去されている改変形態）を意味する。しかし、この用語は、効力の低下または亢進を誘発する誘導体も含む。

【0104】

好ましくは用語「サイトカイン」は、細胞間の媒介物質として別の細胞に作用する1つの細胞集団によって放出されるタンパク質の総称である。そのようなサイトカインの例は、リンフォカイン、モノカインおよび従来のポリペプチドホルモンである。サイトカインの中には、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモンおよびウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；サイロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；糖タンパク質ホルモン、例えば卵胞刺激ホルモン（FSH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）および黄体形成ホルモン（LH）；肝成長因子；線維芽細胞成長因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮成長因子（VEGF）；インテグリン；トロンボポエチン（TPO）；NGF β などの神経成長因子；血小板成長因子；TGF α およびTGF β などのトランスフォーミング増殖因子（TGF）；エリスロポイエチン（EPO）；IFN α 、IFN β およびIFN γ などのインターフェロン；M-CSF、GM-CSFおよびG-CSFなどのコロニー刺激因子；IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12などのインターロイキン；ならびにTNF α またはTNF β が含まれる。本発明による好ましいサイトカインは、インターフェロンおよびTNF α である。

【0105】

本明細書で用いる用語「細胞傷害剤」は、好ましくは、細胞の機能を阻害もしくは阻止する物質および／または細胞破壊を引き起こす物質を指す。好ましくはこの用語は、放射性同位体、化学療法剤、および毒素、例えば細菌、真菌、植物または動物起源の酵素活性毒素またはその断片を含むものとする。この用語は、サイトカインファミリーのメンバー、好ましくはIFN γ 、ならびに同じく細胞傷害活性を有する抗腫瘍薬も含むことができる。

【0106】

本発明の理解に従い用語「化学療法剤」、「化学療法的剤」または「抗腫瘍薬」は、好ましくは、上記の「細胞傷害剤」の群のメンバーとみなされ、生物応答の修正などの機構を通して間接的にではなく、腫瘍細胞に直接、例えば細胞増殖抑制作用または細胞傷害作用によって抗腫瘍効果を発揮する、すなわち、腫瘍細胞の成長、成熟または広がりを阻止する化学薬剤を含む。本発明による適する化学療法剤は、好ましくは天然または合成の化合物であるが、タンパク質、ポリペプチドなどの生体分子が明らかに排除されることはない。商用利用、臨床評価および前臨床開発で利用可能な多数の抗腫瘍薬があり、それらを、TNF α および上記の抗血管新生剤、任意選択でEGF受容体アンタゴニストなどの他の薬剤を用いる併用療法による腫瘍／新生物の治療のために、本発明に含めることもできよう。任意選択で化学療法剤を上述の薬物組合せと一緒に投与することができることを、指摘すべきであろう。化学療法剤の例には、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルホン酸、およびニトロソ尿素、シスプラチンおよびダカルバジンなどのアルキル化作用を有する他の化合物；代謝拮抗物質、例えば葉酸、プリンまたはピリミジンのアンタゴニスト；分裂抑制剤、例えばビンカアルカロイドおよびポドフィロトキシンの誘導体；細胞傷害性抗生物質およびカンプトセシン誘導体が含まれる。好ましい化学療法剤または化学療法には、アミホスチン（*et h y o l*）、シスプラチン、ダカルバジン（*D T I C*）、ダクチノマイシン、メクロルエタミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（*B C N U*）、ロムスチン（*C C N U*）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ドキソルビシンリポ（*d o x i l*）、ゲムシタビン（*g e m z a r*）、ダウノルビシン、ダウノルビシンリポ（*d a u n o x o m e*）、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキセート、5-フルオロウラシル（*5 - F U*）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリビン、カンプトセシン、*C P T - 1 1*、10-ヒドロキシ-7-エチル-カンプトセシン（*S N 3 8*）、ダカルバジン、フロクシウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イダルビシン、メスナ、インターフェロン α 、インターフェロン β 、イリノテカン、ミトキサントロン、トポテカン、ロイプロリド、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、プリカマイシン、ミトタン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルビン、クロラムブシルおよびそれらの組合せが含まれる。

【0107】

本発明による好ましい化学療法剤には、シスプラチン、ゲムシタビン、テモゾロマイド、ドキソルビシン、パクリタキセル（タキソール）およびブレオマイシンが含まれる。

【0108】

好ましくは用語「免疫毒性の」は、免疫分子、例えば抗体またはその機能的同等物の特異性を、毒性部分、例えば上で定義される細胞傷害機能と組み合わせた薬剤を指す。

【0109】

好ましくは、癌共治療剤、好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤、免疫調節剤および／または免疫毒性剤のさらなる例には、好ましくはHER、HER2、PDGF、PDGFR、EGF、EGFR、VEGF、VEGFRおよび／またはVEGFR2からなる群から選択される1つまたは複数の標的に対する抗体が含まれ、前記抗体は、好ましくは、*H e r c e p t i n*、ベバシズマブ（*r h u M A b - V E G F*、*A v a s t i n*（登録商標））、セツキシマブ（*E r b i t u x*（登録商標））およびニモツズマブ、ならびに好ましくは、好ましくはソラフェニブ（*N e x a v a r*（登録商標））、スニチニブ（*S u t e n t*（登録商標））およびZD6474（*Z A C T I M A*（商標））からなる群から選ばれる1つ以上の前記標的に対する小さな分子またはNCEから選択される。

【0110】

本発明の好ましい態様では、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫調節剤および／または免疫毒性剤は、以下の群の1つまたは複数から選択される：

- a) アルキル化剤、
- b) 抗生物質、
- c) 代謝拮抗物質、
- d) 生物学的製剤および免疫調節剤、
- e) ホルモンおよびそのアンタゴニスト、
- f) マスタードガス誘導体、
- g) アルカロイド、
- h) プロテインキナーゼ阻害薬。

10

【0111】

本発明のより好ましい態様では、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫調節剤および／または免疫毒性剤は、以下の群の1つまたは複数から選択される：

- a) プスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン (BCNU)、ニムスチン (ACNU)、ロムスチン (CCNU)、イホスファミド、テモゾロマイドおよびアルトレタミンから選択されるアルキル化剤、
- b) レオマイシン、ドキソルビシン、アドリアマイシン、イダルビシン、エピルビシンおよびプリカマイシンから選択される抗生物質、
- c) スルホンアミド、葉酸拮抗薬、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル (5-FU)、ロイコボリン、5-FUと併用するロイコボリン、ホリナートカルシウムと併用する5-FU、およびロイコボリン、カペシタビン、メルカプトプリン、クラドリビン、ペントスタチン、メトトレキセート、ラルチトレキセド、ペメトレキセド、チオグアニン、カンプトセシン誘導体 (トポテカン、イリノテカン) から選択される代謝拮抗物質、
- d) インターフェロンα2A、インターロイキン2およびレバミゾールから選択される生物学的製剤および免疫調節剤、
- e) フルタミド、ゴセレリン、ミトタンおよびタモキシフェンから選択されるホルモンおよびそのアンタゴニスト、
- f) メルファラン、カルムスチンおよびナイトロジェンマスタードから選択されるマスタードガス誘導体、
- g) タキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびビノレルビンから選択されるアルカロイド。

20

30

【0112】

上記の癌共治療剤の投薬および好ましくは標準の投与計画は、当技術分野で知られている。

【0113】

好ましくは用語「癌」および「腫瘍」は、哺乳動物における、一般的に無秩序な細胞増殖を特徴とする生理的状态を指すか、記載する。本発明による医薬組成物によって、乳房、心臓、肺、小腸、結腸、脾臓、腎臓、膀胱、頭頸部、卵巣、前立腺、脳、膵臓、皮膚、骨、骨髄、血液、胸腺、子宮、睾丸、子宮頸および肝臓の腫瘍などの腫瘍を治療することができる。より具体的には、腫瘍は、腺腫、血管肉腫、神経膠星状細胞腫、上皮癌腫、未分化胚細胞腫、グリア芽細胞腫、神経膠腫、過誤腫、血管内皮腫、血管肉腫、血腫、肝芽細胞腫、白血病、リンパ腫、髄芽細胞腫、黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫および奇形腫からなる群から選択される。

40

【0114】

詳細には、腫瘍／癌は、肢端黒子型黒色腫、光線性角化症、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺肉腫、腺扁平上皮癌、アストロサイト腫瘍、バルトリン腺癌腫、基底細胞癌、気管支腺癌、毛細管、カルチノイド、癌腫、癌肉腫、海綿状、胆管癌、軟骨肉腫 (chondosarcoma)、脈絡 (choriod) 叢パピローマ／癌腫、明細胞癌、嚢腺腫、内胚葉副鼻洞腫瘍、子宮内膜増殖症、子宮内膜小孔肉腫、類子宮内膜腺癌、脳室上衣、類上皮

50

(epithelioid)、ユーイング肉腫、線維板状、巣状結節性過形成、ガストリノーマ、胚細胞腫瘍、グリア芽細胞腫、グルカゴノーマ、血管芽細胞腫、血管内皮腫、血管腫、肝臓腺腫、肝臓腺腫症、肝細胞癌、インスリノーマ、上皮内 (intraepithelial) 新生物、上皮内 (interepithelial) 扁平上皮細胞新生物、侵襲性の扁平上皮癌、大細胞癌、平滑筋肉腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、髄膜、中皮、転移性癌腫、粘液性類表皮癌、神経芽細胞腫、神経上皮腺癌結節性メラノーマ、燕麦細胞癌、乏突起膠細胞、骨肉腫、膵臓ポリペプチド、乳頭状漿液腺癌、松果体細胞、下垂体腫瘍、プラズマ細胞腫、偽肉腫、肺芽細胞腫、腎癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、漿液の癌腫、小細胞癌、軟組織癌腫、ソマトスタチン分泌腫瘍、扁平上皮癌、扁平上皮癌、中皮下、表面進展黒色腫、未分化癌腫、ブドウ膜黒色腫、疣状癌、ビポーマ、分化癌およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される。より好ましくは、腫瘍／癌は、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、神経膠星状細胞腫、好ましくは神経膠星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、グリア芽細胞腫、好ましくは多形神経膠芽腫 (GBM)、小細胞肺癌 (SCLC) および非小細胞肺癌 (NSCLC)、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC)、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (AIPC a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (ADPC a) ならびに乳癌からなる群から選択される。さらにより好ましくは、腫瘍／癌は、神経膠星状細胞腫、好ましくは神経膠星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、グリア芽細胞腫、好ましくは多形神経膠芽腫、小細胞肺癌 (SCLC) および非小細胞肺癌 (NSCLC)、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC)、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (AIPC a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (ADPC a) からなる群から選択される。またより好ましくは、腫瘍／癌は、小細胞肺癌 (SCLC) および非小細胞肺癌 (NSCLC)、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC)、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (AIPC a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (ADPC a) ならびに乳癌の転移、好ましくは脳転移から選択される。

【0115】

本発明の「医薬組成物」は、本発明の併用療法（「補助療法」）と関連する副作用を低減または回避させる薬剤を含むことができ、例としては、それらに限定されないが、例えば抗癌剤の毒作用を低減させる薬剤、例えば骨吸収阻害剤、心保護剤が含まれる。前記補助剤は、化学療法、放射線療法または手術と関連する悪心嘔吐を予防するかその発生率を低減させ、または骨髓抑制性抗癌剤の投与と関連する感染症の発生率を低減させる。補助剤は、当技術分野において知られている。さらに、本発明による免疫療法剤は、BCG および免疫系刺激因子のようなアジュバントと一緒に投与することができる。さらに、組成物は、細胞傷害性の有効な放射能標識同位体または他の細胞傷害剤、例えば細胞傷害ペプチド類（例えばサイトカイン）または細胞傷害薬などを含む、免疫療法剤または化学療法剤を含むことができる。

【0116】

好ましくは、腫瘍または腫瘍転移を治療するための「医薬キット」という用語は、パッケージならびに一般に、腫瘍および腫瘍転移を治療する方法で試薬を用いるための説明書を指す。本発明のキット内の試薬は、一般的に、本明細書で記載される治療組成物として製剤化され、したがって、キットでの分配に適する様々な形態のいずれかであることができる。そのような形態には、本発明のアンタゴニストおよび／または融合タンパク質を提供するための、液体、粉末、錠剤、懸濁液および類似の製剤を含めることができる。試薬は、本方法によって別々に投与するのに適する別々の容器で提供することができ、または代わりにパッケージ内の単一の容器内の組成物に組み合わせて提供することができる。パッケージは、本明細書で記載される治療法に従う試薬の1つまたは複数の投薬量に十分な量を含むことができる。本発明のキットは、パッケージに含まれる材料の「使用説明書」も含む。

【0117】

本明細書で用いるように、用語「薬学的に許容される」およびその文法上の変形形態は

、それらが好ましくは組成物、担体、希釈剤および試薬を指す場合、好ましくは互換的に用いられ、それらの物質が、吐き気、めまい、胃不調などの望ましくない生理作用を起こさずに哺乳動物に、またはそれへ投与ができることを表す。その中に溶解または分散する有効成分を含む薬理学的組成物の調製は、当技術分野で十分理解されており、製剤に基づいて制限する必要がない。一般的に、そのような組成物は液体の溶液または懸濁液のような注射剤として調製されるが、使用時に液体の溶液または懸濁液にするのに適する固体の形態を調製することもできる。調製物は、乳状にすることもできる。有効成分は、薬学的に許容され、有効成分と適合し、本明細書に記載される治療法での使用に適する量である賦形剤と混合することができる。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノール等およびそれらの組合せである。さらに、所望により、組成物は、有効成分の有効性を高める湿展剤もしくは乳化剤、pH緩衝剤などの補助物質の少量を含むことができる。本発明の治療的組成物は、その中の成分の薬学的に許容される塩を含むことができる。薬学的に許容される塩としては、無機酸、例えば塩酸もしくはリン酸、または有機酸、例えば酢酸、酒石酸、マンデル酸などで形成される、酸添加塩（ポリペプチドの遊離アミノ基で形成される）が含まれる。遊離のカルボキシル基で形成される塩は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウムまたは水酸化第二鉄などの無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導することもできる。環状ポリペプチド α vアンタゴニストの調製で用いる場合、特に好ましいものはHCl塩である。生理的に忍容される担体は、当技術分野においては知られている。液体担体の例は、有効成分および水のほかに物質を含まないか、または生理的pH値のリン酸ナトリウムなどの緩衝液、生理的食塩水、または両方、例えばリン酸緩衝食塩水を含む滅菌水溶液である。さらに、水性担体は、1つを超える緩衝塩、ならびに塩化ナトリウムおよび塩化カリウムなどの塩、デキストロース、ポリエチレングリコールおよび他の溶質を含むことができる。液体組成物は、水に加えて、およびそれを除外して、液相を含むこともできる。そのような追加の液相の例は、グリセリン、綿実油などの植物油、および水-油エマルションである。

【0118】

一般的に、例えば、抗体または抗体断片または抗体複合体の形の免疫療法剤の治療有効量は、生理的に許容される組成物で投与される場合に、1ミリリットル（ml）あたり約0.01マイクログラム（ μ g）～約100 μ g/ml、好ましくは約1 μ g/ml～約5 μ g/ml、通常約5 μ g/mlの血漿中濃度を達成するのに十分な量である。換言すると、投薬量は、1日に1回または複数回の投薬で1日または数日間、約0.1mg/kg～約300mg/kg、好ましくは約0.2mg/kg～約200mg/kg、最も好ましくは約0.5mg/kg～約20mg/kgの範囲で変化させることができる。免疫療法剤がモノクローナル抗体の断片または複合体の形である場合、量は、抗体全体の質量と比較した断片/複合体の質量に基づいて容易に調節することができる。モル濃度での好ましい血漿中濃度は、約2マイクロモル（ μ M）～約5ミリモル（mM）、好ましくは約100 μ M～1mMの抗体アンタゴニストである。非免疫治療的ペプチドもしくはタンパク質ポリペプチド（例えばIFN- α ）、または他の類似の大きさの小分子である本発明による薬剤の治療有効量は、一般的に、生理的に許容される組成物で投与される場合に、1ミリリットル（ml）あたり約0.1マイクログラム（ μ g）～約200 μ g/ml、好ましくは約1 μ g/ml～約150 μ g/mlの血漿中濃度を達成するのに十分なポリペプチドの量である。1モルあたり約500gの質量を有するポリペプチドに基づく、モル濃度での好ましい血漿中濃度は、約2マイクロモル（ μ M）～約5ミリモル（mM）、好ましくは約100 μ M～1mMのポリペプチドアンタゴニストである。好ましくは本発明による化学的アンタゴニストまたは（化学的）化学療法剤（免疫療法剤でも非免疫療法的ペプチド/タンパク質でもない）である活性剤の一般的な投薬量は、1日あたり体重1キログラムにつき10mg～1000mg、好ましくは約20～200mg、より好ましくは50～100mgである。好ましくは本発明による化学的アンタゴニストまたは（

化学的) 化学療法剤 (免疫療法剤でも非免疫療法的ペプチド/タンパク質でもない) である活性剤の好ましい投薬量は、1日あたり患者1名につき0.5mg~3000mg、より好ましくは1日あたり患者1名につき10~2500mg、特に1日あたり患者1名につき50~1000mgであるか、または体重1キログラムにつき、好ましくは投薬単位につき、より好ましくは1日につき、好ましくは約0.1~100mg/kg、より好ましくは1mg~50mg/kgであるか、または体表面1平方メートルにつき、好ましくは投薬単位につき、より好ましくは1日につき、好ましくは0.5mg~2000mg/m²、より好ましくは5~1500mg/m²、特に50~1000mg/m²である。

【0119】

用語「治療的に有効である」または「治療有効量」は、好ましくは、哺乳動物の疾患または障害を治療するために有効な薬物の量を指す。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞の数を減少させること；腫瘍サイズを小さくすること；末梢器官への癌細胞の浸入を阻止すること（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止すること）；腫瘍転移を阻止すること（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止すること）；腫瘍増殖をある程度阻止すること；および/または癌関連の症状の1つまたは複数がある程度軽減することができる。薬物が増殖を予防することおよび/または既存の癌細胞を死滅させることができる限り、それは、細胞増殖抑制剤および/または細胞傷害剤であることができる。癌療法について、例えば、効力を、疾患進行までの時間 (TTP) を評価することおよび/または応答速度 (RR) を判定することにより測定することができる。

【0120】

本明細書で用いるように、好ましくは用語「生理的に機能的な誘導体」は、本発明により用いる化合物の任意の薬学的に許容される誘導体、例えばエステルまたはアミドを指し、それらは、哺乳動物へ投与すると、本発明の化合物またはその活性代謝産物を（直接または間接に）提供することができる。そのような誘導体は、当分野の技術者にとっては、不相応な実験なしに、生理的に機能的な誘導体を教示する限りにおいて参照により本明細書に組み込まれるBurger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery、第5版、第1巻: Principles and Practiceの教示を参考に明らかである。

【0121】

本明細書で用いるように、好ましくは用語「溶媒和物」は、溶質（本発明では、特異的インテグリンリガンドおよび/またはさらなる癌共治療剤（またはその塩もしくは生理的に機能的な誘導体））および溶媒によって形成される様々な化学量の複合体を指す。本発明のためのそのような溶媒は、溶質の生物活性を妨害してはいけない。適する溶媒の例には、それらに限定されないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が含まれる。好ましくは、用いる溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。適する薬学的に許容される溶媒の例には、限定されずに、水、エタノールおよび酢酸が含まれる。最も好ましくは、用いる溶媒は水である。本発明により用いる化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの調製は、当技術分野で知られている。化合物自体が塩でない場合、それは、薬学的に許容される酸または薬学的に許容される塩基の添加によって、塩に容易に変換することができる。薬学的に許容される酸および塩基は、例えば本明細書の引用文献など、当技術分野で知られている。

【0122】

本発明により用いる化合物、好ましくは特異的インテグリンリガンドおよび/または少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、一般に、それぞれの化合物または化合物群について当技術分野で知られている形態および方法もしくは様式で、例えば本明細書で記載されるものまたは本明細書で引用される文献に記載のもので患者に投与することができる。

【0123】

特異的インテグリンリガンドであるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) は、好ましくは薬学的に許容される塩、より好ましくは薬理的に許容される塩酸塩として適用され、特に好ましくは内部の（または内）塩として適用され、それはそ

のような化合物シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) である。

【0124】

(そのような) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) の分子量は、588.67 g/mol である。

【0125】

特異的インテグリンリガンドシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) に関して、以下の種類の呼び名は、好ましくは、同等とみなすべきである：

シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - [N M e] V a l) = シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - [N M e] - V a l) = シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) = シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) = c R G D f N M e V = c (R G D f N M e V)。しかし、他の命名体系または化合物の記載方法が可能であり、時々用いられる。しかも、それらは同等または同義であると、当分野の技術者によって好ましくは理解される。

10

【0126】

化合物シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) は、I N N (国際一般名) の下でシレンジチドとしても知られる。

【0127】

T M Z は、テモゾロマイドの略記号として多用される。

【0128】

R T または R T X は、放射線療法の略記号として多用される。

20

【0129】

肺癌は男性の癌関連死の主な原因であり続け、過去数十年の間に女性でその発生率が増加している。非小細胞肺癌 (N S C L C) は症例の 80% を占め、小細胞肺癌 (S C L C) が残りを占める。

【0130】

肺癌は脳転移の最も頻度の高い起源でもあり、他の一般的な原因は、乳癌、腎癌、悪性黒色腫、G I 腫瘍および未知原発である (Schouten ら)。剖検で、脳転移は、肺癌患者の 50% 以上で見出すことができる (Hirsch ら 1983 年)。

【0131】

例えば、N S C L C の緩和の場面では、多発性脳転移が手術または放射線外科を受け入れられる場合、全脳放射線療法が現在治療標準である。10 分割で与えられる、30 Gy の総用量が慣例である。しかし、2~6 カ月だけの中央生存期間は、決して満足できない (Kelly ら 1998 年、Langer ら 2005 年)。

30

【0132】

過分割の放射線レジメンは、1 年生存に関して、統計的に有意な利点をもたらさなかった (19% 対 16%、Murray ら 1997 年)。放射線増感剤ミソナダゾールの有無に関係なく、低分割手法も、3.9 カ月を越えて中央生存期間を上昇させなかった (Kormanicky ら 1991 年)。

【0133】

S C L C からの脳転移の状況でも、全脳放射線療法は、同様に緩和の要となる (Quan ら 2004 年)。これらの患者では、W B R T を化学療法と組み合わせた場合でも、予後は惨めなままで、3.5 カ月を超えなかった (Postmus ら 2001 年)。注目すべきことに、広範な S C L C を有する患者での予防的頭部照射の利点が最近確認された (Slotman ら 2007 年)。

40

【0134】

したがって、脳転移、特に N S C L C および／または S C L C の脳転移に関して、改善された医薬および／または改善された治療レジメンに対する高い医学的必要性がある。本出願は、少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドおよび／または放射線療法、特に全脳照射の投与を含む、新規の改善された医薬および／または治療レジメンを記載する。

【0135】

50

最近の結果は、神経膠芽細胞腫などの様々な癌細胞で通常発現されるインテグリン、特に $\alpha_v\beta_3$ および／または $\alpha_v\beta_5$ の阻害が、さもなければ放射線抵抗性である癌細胞のイオン化放射線に対する抵抗性を有意に減少させることができること、および／またはイオン化放射線に対する癌細胞の感受性増大を誘導することができることを示す。これに関するイオン化放射線は、好ましくは外部ビーム放射線、特に分割外部ビーム放射線である。

【0136】

星状細胞腫および多形神経膠芽腫などの原発性脳腫瘍に特に関して、患者のかなりの割合は、おそらく生存シグナル伝達の活性化に起因する放射線への腫瘍の低感受性の結果として、照射域に発生する再発から死に至る。この増加する放射線抵抗性（以後、「放射線抵抗性」と呼ぶ）は、異なる生物学的シグナル伝達経路の調節、および腫瘍細胞とそれらの微小環境との間のクロストークによる。

【0137】

したがって、特異的インテグリンリガンド、特に本発明による $\alpha_v\beta_3$ および／または $\alpha_v\beta_5$ インテグリンに特異的なインテグリンリガンドは、様々な癌共治療剤の効力および、特に放射線療法 of 効力を向上させるために、首尾よく適用することができる。これに関する放射線療法は、好ましくは外部ビーム放射線、特に分割外部ビーム放射線である。

【0138】

神経膠芽細胞腫（GBM、星状細胞腫、WHOグレードIV）は、多形神経膠芽腫（Glioblastomamultiforma）または多形性神経膠芽腫とも呼ばれ、予後不良で、治療に関係なく約14～15カ月の中央生存期間を有する侵襲性脳腫瘍である。一般に、局所侵襲性の腫瘍は、手術、化学療法または照射で治療されるかどうかにかかわらず、必然的に再発する。現在の最先端レジメン（Stuppおよび共同研究者によって確立された「EORTCプロトコル」）は、細胞傷害剤テモゾロマイドを伴う段階的なRTXを用いる（特に、R. Stuppら、NEJM 2005年を参照）。これまでのところ、これは患者の寿命をせいぜい数カ月延長しているに過ぎない。

【0139】

神経膠芽細胞腫は非常に血管が発達しており、血管形成過程は腫瘍発達のために必要である。GBM血管系およびGBM自体は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ を過剰発現する。これは、GBM細胞系の生存をサポートすること、ならびにVEGFのような腫瘍由来の増殖因子によって細胞周期に誘導される血管形成内皮の特徴であることが*in vitro*で示されている。内皮細胞および単離された神経膠芽細胞腫細胞系の上の $\alpha_v\beta_3$ の阻害は、細胞死を誘導して、アポトーシスを活性化することができる。RTXは、内皮細胞の上で $\alpha_v\beta_3$ 発現を誘導することも示されている。合わせると、これらのデータは、 $\alpha_v\beta_3$ がGBMの血管および腫瘍の区画の生存をサポートすることができることを示唆する。

【0140】

シレンジチドは、 α_v インテグリン、特に $\alpha_v\beta_3$ に特異的に結合して、細胞外マトリックスの中でそれらのリガンドによるそれらの活性化を阻害する環状ペントペプチドである。好ましくは、シレンジチドは、内皮およびGBM細胞培養でアポトーシスを誘導する。

【0141】

第I相臨床試験では、様々な脳腫瘍に対する用量漸増試験で、シレンジチド治療を用いた（NABT 9911）。この試験のGBM患者の一部で、応答の徴候が見られた。シレンジチド（＝シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）は、現在使用されているほとんどの癌治療法と非常に正反対に、ヒトではMTDが知られておらず非常に無害な副作用特性を有し、非常に良好な忍容性を示す。

【0142】

GBM患者の事実上100%の死亡率（2年生存率は約25%）に加えて、神経学的合併症の罹患も、生活の質（QOL）を急速に悪化させる。

【0143】

したがって本発明の目的は、好ましくはG B M患者の第一選択治療の場合のように1回目の再発の後のG B M患者と同様に、増強されたQ O Lおよび増加した中央生存期間をもたらす、より有効で、より許容される治療をG B M患者に提供することである。

【0144】

したがって、本発明の好ましい対象は、G B Mの治療方法であって、G B M患者、好ましくは1回目の再発の後のG B M患者、より好ましくは新規診断G B M患者（第一選択の治療）で、好ましくは腫瘍進行、安定または治癒が起こるまで、i . v . 注入によるシレンジチドの投与を含む方法である。この治療方法では、シレンジチドは、好ましくは少なくとも週2回（例えばq 3 q 4）、好ましくは約1時間のi . v . 注入で、好ましくは注入生理食塩水で、好ましくは5 0 0 m gの均一用量または2 0 0 0 m gの均一用量で投与される。より好ましくは、この治療方法では、シレンジチドは好ましくは週5回、好ましくは5日連続で、好ましくは約1時間のi . v . 注入で、好ましくは注入生理食塩水で、好ましくは約2 0 0 0 m gの均一用量で投与される。

10

【0145】

有利には（a d v a n t a g o u s l y）、この治療方法への客観的な腫瘍縮小効果のM R Iおよび神経学的指標は、病理学的に確認された療法下のG B M患者の少なくとも2 0 %で見ることができる。

【0146】

この治療方法は、任意選択で、好ましくは本明細書に記載される1つまたは複数の癌共治療剤の投与と、部分的または完全に組み合わせることができる。

20

【0147】

さらに、特異的インテグリンリガンドシレンジチドと様々な癌共治療剤との相乗的な、効力増強特性のために、シレンジチド、少なくとも1つの化学療法薬および外部ビーム照射の組合せは、本発明の好ましい態様である。

【0148】

例えば、放射線療法およびテモゾロマイドを組み合わせる多形神経膠芽腫の治療標準は、放射線療法単独と比較して、切除した患者の中央生存期間を2 . 5 カ月（1 2 . 1 → 1 4 . 6 カ月）増加させただけであった（Stuppら、2005年）。しかし、本発明による少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択されるもの、より好ましくはV i t a x i n、A b e g r i nおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択されるもの、特に好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）と組み合わせると、この標準治療法は、中央生存期間の増加および生活の質に関して有意に向上した効力を示す。したがって、放射線療法、テモゾロマイドおよび本明細書に記載される少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドのこの組合せは、本発明の好ましい態様である。

30

【0149】

したがって、本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドおよび本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤の組合せは、宿主の脳内の大脳内腫瘍増殖を治療するために、効果的に用いることができる。本発明による宿主の脳内の大脳内腫瘍増殖には、原発性脳腫瘍、星状細胞腫、例えば星状細胞腫グレードI ~ I V（W H O）、特に多形性神経膠芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。大脳内腫瘍増殖には、好ましくは他の癌型、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌、より好ましくは乳癌、小細胞肺癌、特に非小細胞肺癌から選択される癌型の大脳半球間の転移も含まれる。

40

【0150】

したがって、本発明は、好ましくは、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
- b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさら

50

なる癌共治療剤

の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関する。

【0151】

より好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および

b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5 およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、より好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）である。

【0152】

より好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および

b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i n およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、およびテモゾロマイドから選択される。

【0153】

特に好ましくは、本発明は、

およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択される、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）

の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に分割外部ビーム放射線と併用される。特異的インテグリンリガンドは、好ましくは、癌共治療剤の少なくとも1つと実質的に同時にまたは逐次的に適用される。

【0154】

したがって、本発明の好ましい一態様は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）を含む、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）の、

多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用に関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくはテモゾロマイドおよび外部ビーム放射線、特にテモゾロマイドおよび分割外部ビーム放射線と併用される。また、この好ましい態様では、少なくとも特異的インテグリンリガンドは、好ましくは、本明細書に記載されるように時限的に適用される。

【0155】

特に好ましくは、本発明は、

およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択される、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）

の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌

10

20

30

40

50

共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に分割外部ビーム放射線と併用され、特異的インテグリンリガンドの少なくとも1つは、本明細書に記載のように時限投与で投与され、放射線療法および／またはテモゾロマイドの適用の好ましくは1～8時間（h）前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0156】

さらにより好ましくは、本発明は、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
- b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i nおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、

a) は、本明細書に記載のように時限投与で投与され、b) の適用の好ましくは1～8時間（h）前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0157】

さらにより好ましくは、本発明は、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
- b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i nおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、および化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤、好ましくはテモゾロマイドから選択され、

a) は、本明細書に記載のように時限投与で投与され、b) の適用の好ましくは1～8時間（h）前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0158】

さらにより好ましくは、本発明は、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
- b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、ヒト動物の神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、

そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i nおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、

a) はb) の適用の2～32時間（h）前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。

【0159】

さらにより好ましくは、本発明は、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
- b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、ヒト動物の神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、

そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b

10

20

30

40

50

e g r i nおよびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）から選択され、a）の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、および化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤、好ましくはテモゾロマイドから選択され、a）はb）の適用の2～32時間（h）前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。

【0160】

特に好ましくは、本発明は、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、特にシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）から選択される少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）の、宿主の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくはテモゾロマイドおよび外部ビーム放射線、特にテモゾロマイドおよび分割外部ビーム放射線と併用され、特異的インテグリンリガンドの少なくとも1つは、本明細書に記載のように時限投与で投与され、放射線療法および／またはテモゾロマイドの適用の好ましくは1～8時間（h）前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0161】

特に好ましくは、本発明は、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）および薬学的に許容されるその塩から選択される、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）の、ヒト動物の脳で大脳内腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍、特に星状細胞腫の増殖を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくはテモゾロマイドおよび外部ビーム放射線、特にテモゾロマイドおよび分割外部ビーム放射線と併用され、特異的インテグリンリガンドの少なくとも1つは、放射線療法および／またはテモゾロマイドの適用の2～32時間（h）前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。

【0162】

特に好ましくは、本発明は、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）を含む、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）の、多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくはテモゾロマイドおよび外部ビーム放射線、特にテモゾロマイドおよび分割外部ビーム放射線と併用され、少なくとも特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）は、本明細書に記載の時限投与で投与され、放射線療法および／またはテモゾロマイドの適用の好ましくは1～24時間（h）前、好ましくは1～20時間前、より好ましくは2～20時間前、より好ましくは2～16時間前、3～16時間前、さらにより好ましくは3～12時間前、特に4～10時間前に投与される。

【0163】

特に好ましくは、本発明は、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）を含む、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）の、多形性神経膠芽細胞腫を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、前記医薬は、2つのさらなる癌共治療剤、テモゾロマイドおよび放射線療法、好ましくはテモゾロマイドおよび外部ビーム放射線、特にテモゾロマイドおよび分割外部ビーム放射線と併用され、少なくとも特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g－G l y

－A s p－D P h e－N M e－V a l）は、本明細書に記載の時限投与で投与され、放射線療法および／またはテモゾロマイドの適用の好ましくは1～10時間（h）前、好ましくは2～8時間前、より好ましくは2～6時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される。

【0164】

最近の *in vitro* の結果は、V i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5 およびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）などの特異的インテグリンリガンドと、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、T a x o l、ゲムシタビン、G l e e v e c、I r e s s a および放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線および／または分割外部ビーム放射線などの癌共治療剤とによる、A 5 4 9、H 1 5 7、H 3 2 2、H 4 6 0 および／またはH 1 9 7 5 などの肺癌細胞系の併用治療の後の、細胞死／変質の増加を示す。結果は、放射線などの癌共治療剤が肺癌細胞中の関連インテグリンの発現を誘導することができること、および／または、特異的インテグリンリガンドが効力の増幅剤として、例えば放射能増幅剤として作用していることを示唆する。さらに、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと少なくとも1つの癌共治療剤、好ましくは放射線との併用適用は、かなりの細胞殺傷を起こし、したがってそれぞれの治療細胞の生存曲線の相当の低下をもたらした。したがって、おそらく内皮細胞および腫瘍細胞、特に肺癌細胞、特に非小細胞肺癌細胞におけるアポトーシスおよび／または有糸分裂細胞死により、併用は細胞死を効果的に誘導するようである。効果の程度は、標的の発現、すなわちインテグリンの発現の程度に依存することができる。したがって、本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドおよび本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤の組合せは、肺癌、特に小細胞肺癌、非小細胞肺癌および／またはその転移を治療するために、効果的に用いることができる。

【0165】

したがって、本発明は、好ましくは、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤
の、肺癌、好ましくは非小細胞肺癌（N S C L C）を治療するための医薬の製造のための使用にも関する。

【0166】

より好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤
の、肺癌、好ましくは非小細胞肺癌（N S C L C）を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5 およびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）から選択され、好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n およびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）から選択され、より好ましくはシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）および薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0167】

より好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤
の、肺癌、好ましくは非小細胞肺癌（N S C L C）を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i n およびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e

ーVal) から選択され、a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、好ましくはシスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択される。

【0168】

さらにより好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド (を含む組成物)、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、肺癌、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC) を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、Vitaxin、Abe grin、CNTO95およびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、好ましくはVitaxin、Abe grinおよびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、より好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) および薬学的に許容されるその塩から選択され、a) は、本明細書に記載のように時限投与で投与され、b) の適用の好ましくは1～8時間 (h) 前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0169】

さらにより好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド (を含む組成物)、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、肺癌、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC) を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、Vitaxin、Abe grin、CNTO95およびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、好ましくはVitaxin、Abe grinおよびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、より好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) および薬学的に許容されるその塩から選択され、a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、好ましくはシスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択され、a) は、本明細書に記載のように時限投与で投与され、b) の適用の好ましくは1～8時間 (h) 前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは2～4時間前に投与される。

【0170】

さらにより好ましくは、本発明は、

a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド (を含む組成物)、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、ヒト動物の肺癌、好ましくは非小細胞肺癌 (NSCLC) を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、Vitaxin、Abe grin、CNTO95およびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、好ましくはVitaxin、Abe grinおよびシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、より好ましくはおおよそシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) から選択され、a) はb) の適用の2～32時間 (h) 前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。

【0171】

さらにより好ましくは、本発明は、

- a) 少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド（を含む組成物）、および
b) a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤

の、ヒト動物の肺癌、好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC）を治療するための医薬の製造のための使用にも関し、そこにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドは、V i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5 およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）から選択され、より好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）および薬学的に許容されるその塩から選択され、

a) の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、好ましくはシスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、T a x o l、ゲムシタビン、G l e e v e c および I r e s s a から選択され、

a) は b) の適用の2～32時間（h）前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。

【0172】

癌を治療するための医薬の製造のためのシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩の使用であって、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩は、放射線療法の適用の2～32時間（h）前、好ましくは4～24時間前、より好ましくは6～20時間前、最も好ましくは6～16時間前に投与される。この点に関して、癌は、好ましくは大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌から、特に多形性神経膠芽細胞腫、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌およびその脳転移から選択される。

【0173】

本発明の対象は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩を含むか、またはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩からなる少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの、脳腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍を治療するための医薬の製造のための使用であり、そこにおいて、少なくとも特異的インテグリンリガンドのシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩は、1週間に約8000mg、1週間に約10000mgまたは1週間に約12000mgの量で患者に投与される。本発明の一態様では、医薬は、さらなる癌共治療剤の非存在下で用いられる。本発明の別の態様では、医薬は、1つまたは複数のさらなる癌共治療剤、好ましくは本明細書に記載の癌共治療剤と併用される。この出願で定義される「非メチル化患者」では、1患者につき1週間に約8000mg、1患者につき1週間に約10000mgまたは1患者につき1週間に約12000mg、特に1患者につき1週間に約10000mgの量の投与が好ましい。

【0174】

本発明の対象は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩を含むか、またはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩からなる、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの、脳腫瘍、好ましくは原発性脳腫瘍を治療するための医薬の製造のための使用であり、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、そこにおいて、少なくとも特異的インテグリンリガンドのシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容され

るその塩は、1週間に約1000mg、1週間に約4000mg、1週間に約8000mg、1週間に約10000mgまたは1週間に約12000mgの量で患者に投与される。本発明の一態様では、医薬は、さらなる癌共治療剤の非存在下で用いられる。本発明の別の態様では、医薬は、1つまたは複数のさらなる癌共治療剤、好ましくは本明細書に記載の癌共治療剤と併用される。この出願で定義される「非メチル化患者」では、1患者につき1週間に約8000mg、1患者につき1週間に約10000mgまたは1患者につき1週間に約12000mg、特に1患者につき1週間に約10000mgの量の投与が好ましい。

【0175】

本発明の対象は、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩を含むか、またはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩からなる、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの、腫瘍を治療するための医薬の製造のための使用であり、そこにおいて、前記医薬は、テモゾロマイドおよび／または放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも特異的インテグリンリガンドのシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩は、1週間に800mg～7000mgの量、より好ましくは1週間に8000mg～14000mgの量、さらにより好ましくは1週間に約10000mgの量で患者に投与される。この出願で定義される「非メチル化患者」では、1患者につき1週間に8000mg～14000mg、特に1患者につき1週間に約10000mgの量の投与が好ましい。この点に関し好ましい腫瘍は、本明細書で規定される脳腫瘍、より好ましくは原発性脳腫瘍、特に多形性神経膠芽細胞腫である。

【0176】

好ましくは、1週間に患者に投与されるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の量は、各投与につき約500mgまたは約2000mgのほぼ同等の量で投与される。1週間に患者に投与される量は、好ましくは1日に約2000mgのほぼ同等の量で投与される。これは、1週間に患者に投与される量が4000mg以上である場合に特に好ましく、患者に投与される量が8000mg以上である場合、特に好ましい。

【0177】

1週間に患者に投与される約10,000mgの量は、好ましくは1日に約2000mgのほぼ同等の量で投与される。

【0178】

一態様では、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の量は、1週間に約1000mg、1週間に約1500mg、1週間に約2500mg、1週間に約4000mgまたは1週間に約6000mgの量で患者に投与される。

【0179】

さらにより好ましくは、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の量は、1週間に約8000mg、1週間に約10000mg、1週間に約12000mgまたは1週間に約14000mgの量で患者に投与される。これは、この出願で定義される「非メチル化患者」のために特に好ましい。

【0180】

好ましくは、1週間に約1000mgのシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の量は、週2回の投与スキームで投与される。

【0181】

好ましくは、1週間に約4000mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週2回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約2000mgのほぼ同等の量で投与される。

【0182】

週2回の投与スキームでは、投与は好ましくは1日目に、次に3日目または4日目になる。したがって好ましくは、週2回投与スキームは、毎3日目／毎4日目交互スキームまたは毎4日目／毎3日目交互スキームでなされ、例えば月曜日および木曜日（3／4スキームの例）もしくは火曜日および金曜日（3／4スキームのさらなる例）に、または木曜日および月曜日（4／3スキームの例）もしくは金曜日および火曜日（4／3スキームのさらなる例）に投与される。

10

【0183】

週2回の投与スキーム、好ましくは上記の週2回の投与スキームは、患者に1回または数回適用することができる。好ましくは、それは数回、さらにより好ましくは少なくとも3回、または少なくとも6回適用される。例えば、週2回の投与スキームは、治癒、安定または腫瘍の進行が起こるまで、連続的に適用することができる。一般に、週2回の投与スキーム、好ましくは上記の週2回の投与スキームは、4～156回、例えば約4回、約8回、約16回、約24回、約35回、約70回または約104回適用される。

【0184】

20

週2回投与スキームは、放射線療法、好ましくは本明細書に記載される放射線療法と部分的または全体的に併用することができる。好ましくは、週2回投与スキームは、放射線療法と部分的に併用される。

【0185】

好ましくは、1週間に約1500mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週3回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約500mgのほぼ同等の量で投与される。

【0186】

好ましくは、1週間に約6000mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週3回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約2000mgのほぼ同等の量で投与される。

30

【0187】

週3回投与スキームでは、好ましくは、投与は1日目、3日目もしくは4日目、次に6日目になされるか、またはより好ましくは、1日目、3日目および5日目になされ、次に2日連続の休日が続く。例えば、後者の週3回投与スキームは、一般的に月曜日に開始され、その後次の水曜日に1回投与および金曜日に1回投与が続き、土曜日および日曜日は治療休止日である。

【0188】

40

週3回の投与スキーム、好ましくは上記の週3回の投与スキームは、患者に1回または数回適用することができる。好ましくは、それは数回、さらにより好ましくは少なくとも3回、または少なくとも6回適用される。例えば、週3回投与スキームは、治癒または腫瘍の進行が起こるまで、連続的に適用することができる。一般に、週2回の投与スキーム、好ましくは上記の週2回の投与スキームは、4～156回、例えば約4回、約8回、約16回、約24回、約35回、約70回または約104回適用される。

【0189】

週3回投与スキームは、放射線療法、好ましくは本明細書に記載される放射線療法と部分的または全体的に併用することができる。好ましくは、週3回投与スキームは、放射線療法と部分的に併用される。

50

【0190】

好ましくは、1週間に約2500mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週5回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約500mgのほぼ同等の量で投与される。週5回の投与スキームでは、投与は好ましくは5日連続でなされ、好ましくはその後2日連続の休日が続く。この「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、1回または数回反復することができる。好ましくは、この前記「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、1回を超えて、しかし好ましくは18回未満、より好ましくは2～12回、さらに好ましくは3～8回、特に4～6回、例えば2回、3回、4回、5回、6回、8回または12回実施される。特に好ましくは、この「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、6回適用される。

10

【0191】

好ましくは、1週間に約8000mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週4回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約2000mgのほぼ同等の量で投与される。週4回の投与スキームでは、投与は好ましくは4日連続でなされ、好ましくはその後3日連続の休日が続き、または2日連続で投与され、1休日、さらに2日連続の投与、次に2日連続の休日が続く。このスキームは、1回または数回繰り返すことができる。好ましくは、この前記スキームは、1回を超えて、しかし好ましくは18回未満、より好ましくは2～12回、さらに好ましくは3～8回、特に4～6回、例えば2回、3回、4回、5回、6回、8回または12回実施される。特に好ましくは、このスキームは、6回適用される。

20

【0192】

好ましくは、1週間に約10000mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の量は、週5回の投与スキームで、好ましくはそれぞれ約2000mgのほぼ同等の量で投与される。週5回の投与スキームでは、投与は好ましくは5日連続でなされ、好ましくはその後2日連続の休日が続く。この「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、1回または数回反復することができる。好ましくは、この前記「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、1回を超えて、しかし好ましくは18回未満、より好ましくは2～12回、さらに好ましくは3～8回、特に4～6回、例えば2回、3回、4回、5回、6回、8回または12回実施される。特に好ましくは、この「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、6回適用される。

30

【0193】

好ましくは、この「5日間の連続投与と続く2日連続の休日」スキームは、本明細書に記載の放射線療法、好ましくは、同じ2日間の休日を好ましくは有する他のスキームと好ましくは平行している、類似の「5日間の連続適用と続く2日連続の休日」スキームで患者に適用される、本明細書に記載の放射線療法と併用される。

40

【0194】

本明細書に記載の週単位の投与の量および／またはスキームに関して、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、好ましくは本明細書に記載の時限投与で、放射線療法の適用の一般に1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。あるいは、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩は、本明細書に記載の時限投与で投与され、放射線療法の適用の好ましくは1～10時間

50

(h) 前、好ましくは1～6時間前、より好ましくは2～8時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される。

【0195】

本発明により、特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、ならびに任意選択で、好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択される、より好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン (Darcabazine)、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、Tarceva および Nexavar から選択される、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、Gleevec および Iressa から選択される、および／または Herceptin、ペバシズマブ (rhUMAb-VEGF、Avastin (登録商標))、セツキシマブ (Erbitux (登録商標)) および ニモツズマブ、好ましくはソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、スニチニブ (Sutent (登録商標)) および ZD6474 (ZACTIMA (商標))、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の放射線療法からなる群から選択される、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、好ましくは、それを必要とする患者に、下記の投与／投薬スケジュールの用量／様式で投与される。

【0196】

特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) は、好ましくは1投与につき約500mgまたは約2000mgの均一用量で、好ましくは週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキーム、週5回投与スキームおよび週6回投与スキームから選択される週間投与スキームで、好ましくは本明細書に記載のように、より好ましくは本明細書に記載の週4回投与スキームで、特に本明細書に記載の週6回投与スキームで投与され、その投与スキームは、好ましくは少なくとも1回、より好ましくは少なくとも2回、より好ましくは少なくとも5回、さらにより好ましくは少なくとも35回繰り返される。好ましくは、少なくともそれが少なくとも1週間、好ましくは少なくとも4週間の休止、中断またはギャップなしで投与される場合、それは150回未満、より好ましくは100回未満繰り返される。そのような休止、ギャップまたは中断の後、必要に応じて、上記の投与スキームを1回または数回繰り返すことができる。したがって、好ましくは、前記投与スキームは、少なくとも2週間、好ましくは少なくとも6週間、より好ましくは少なくとも12週間、さらにより好ましくは少なくとも24週間、特に少なくとも35週間、例えば約4週間、約6週間、約35週間、約36週間、約72週間または約120週間患者に適用される。前記投与スキームでは、特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) が好ましくは投与される。前記投与スキームでは、特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) は、好ましくは週2回、好ましくは1日目および4日目、例えば月曜日および木曜日、または火曜日および金曜日のi.v. 注入によって、好ましくは休止期間なしに35週間または少なくとも35週間投与される。前記投与スキームでは、進行、安定または治癒が起こるまで、投与を継続することができる。好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の投与は、各週の1日目に開始される。

【0197】

好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与は、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の投与と部分的または全体的に、好ましくは部分的に併用され、そこにおいて、さらなる癌共治療剤は、好ましくは本明細書に規定の通りであり、より好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および／または放射線療法からなる群から選択され、特に好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavarからなる群から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択され、および／または、Herceptin、ペバシズマブ（rhumaAb-VEGF、Avastin（登録商標））、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））およびニモツズマブ、好ましくはソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））およびZD6474（ZACTIMA（商標））、および／または放射線療法からなる群から選択される。

10

【0198】

好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に局所放射線療法の投与または送達と部分的または全体的に、好ましくは部分的に併用される。好ましくは、放射線療法は、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）が週単位投与スキームで、好ましくは本明細書に記載の週単位投与スキームで投与される1週間または複数週間以内の1日または複数日に投与または送達される。より好ましくは、放射線療法は、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）が週2回投与スキームで投与される1週間または複数週間以内の1日または複数日に投与または送達される。放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に局所放射線療法は、好ましくは、1～12週間、好ましくは2～10週間、より好ましくは3～8週間、特に4～6週間、例えば約3週間、約5週間、約6週間、約7週間または約9週間にわたって投与または送達され、1週につき1～7日、好ましくは2～6日、特に3～5日、例えば2日、3日、5日または7日投与または送達される。

20

30

【0199】

より好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に局所放射線療法の投与または送達と部分的または全体的に、好ましくは部分的に併用される。好ましくは、放射線療法は、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）が本明細書に記載の週4回、5回または6回の投与スキームで、好ましくは週5回投与スキームで投与される1週間または複数週間以内の1日または複数日に投与または送達される。より好ましくは、放射線療法は、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）が週4回

40

50

、5回または6回の投与スキームで投与される1週間または複数週間以内のほぼ各日に投与または送達される。特に好ましくは、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩は、放射線療法が患者に投与または送達される各日に投与される。放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、特に局所放射線療法は、好ましくは、1～12週間、好ましくは2～10週間、より好ましくは3～8週間、特に4～6週間、例えば約3週間、約5週間、約6週間、約7週間または約9週間にわたって投与または送達され、1週につき1～7日、好ましくは2～6日、より好ましくは4～6日、特に5日、例えば2日、3日、5日または7日投与または送達される。

【0200】

10

したがって、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩は、特に好ましくは、放射線療法がその患者に投与または送達される各日に、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームで、好ましくは3～8週間、特に連続する約6週間の間患者に投与される。

【0201】

好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与は、局所放射線療法の投与または送達と部分的または全体的に、好ましくは部分的に併用され、そこでは、40～70グレイ（G y）、好ましくは50～66 G y、より好ましくは55～62 G y、例えば約58 G y、約60 G yまたは約65 G yが、1回の投与または送達につき好ましくは0.5～5 G y、より好ましくは1～3 G y、特に1.5～2.5 G y、例えば約1.3 G y、約1.6 G y、約1.8 G y、約2.0 G yまたは約2.2 G yの分割で患者に投与または送達され、その量は、好ましくは、放射線の投与または送達が起こる日の放射線の日総量でもある。したがって、1週間のうち5日、さらに好ましくは1週間のうちの連続する5日の、1日につき1.5～2.5 G y、好ましくは1.8～2.2 G yの投与または送達が好ましい。上記の種類の局所放射線療法の適用は、原発性脳腫瘍、例えば星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードIIIおよび／またはグレードIV、特にGBMの治療で好ましい。

20

【0202】

30

あるいは、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与は、局所放射線療法の投与または送達と部分的または全体的に、好ましくは部分的に併用され、そこでは、20～50グレイ（G y）、好ましくは25～40 G y、より好ましくは28～25 G y、例えば約28 G y、約30 G yまたは約35 G yが、1回の投与または送達につき好ましくは0.5～5 G y、より好ましくは0.8～3 G y、特に1～2.5 G y、例えば約1.0 G y、約1.3 G y、約1.6 G y、約1.8 G y、約2.0 G y、約2.5 G yまたは約3.0 G yの分割で患者に投与または送達され、その量は、好ましくは、放射線の投与または送達が起こる日の放射線の日総量でもある。したがって、1週間のうち2日または3日の1日につき1.5～2.5 G y、好ましくは1.8～2.2 G yの投与または送達が好ましい。したがって、1週間のうち3～6日、好ましくは5日、より好ましくは5日連続の、1日につき0.7～1.3 G y、好ましくは0.9～1.2 G yの投与または送達も好ましい。一般に、1週間のうち2日または3日の1日につき1.0～3.0 G y、好ましくは約1.0、約2.0 G yまたは約3.0 G yの投与または送達が特に好ましい。上記の種類の局所放射線療法の適用は、脳転移、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される癌型の脳転移の治療で好ましい。

40

【0203】

50

一般的に、約30 Gyおよび約60 Gyの量が、連続する約6週間に患者に投与または送達される。

【0204】

脳癌の型によって、全脳照射状況、より好ましくは分割全脳照射状況で、一定量の放射線療法または放射線を患者に適用することが有利なこともある。したがって、全脳照射状況では、20～60 Gy、好ましくは20～40 Gy、好ましくは約30 Gyの量の放射線療法または放射線を患者に適用することが有利なことがある。この状況では、患者に適用される放射線量は、好ましくは5～20回の適用に分けられ（または分割され）、好ましくは各々1～6 Gyからなり、より好ましくは各々2～4 Gyからなり、特に各々約3 Gyからなる。全脳照射状況では、好ましくは1適用につき約3 Gyからなる、約10回の別々の放射線適用を患者に適用するのが特に好ましい。全脳照射状況では、連続する1～4週間に、好ましくは放射線の週5回適用スキームで放射線を適用することが特に好ましい。

10

【0205】

全脳照射状況、特に本明細書に記載の全脳照射状況は、脳転移、特に本明細書に記載の癌型の脳転移の治療で有利なことがある。全脳照射状況、特に本明細書に記載の全脳照射状況は、NSCLCおよび／またはSCLC、好ましくはNSCLCの脳転移の治療で特に有利なことがある。

【0206】

全脳照射場面では、放射線の適用は、好ましくは、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与と併用される。この状況では、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の患者への投与は、好ましくは患者への全脳照射の適用が発生する各日に、またはほぼ各日に実施される。

20

【0207】

したがって、好ましくはこの状況では、全脳照射（一般的に計20～60 Gy、好ましくは計20～40 Gy、より好ましくは計約30 Gy）は、単一適用ごとに2～4 Gyの分割で患者に適用される（すなわち、全脳照射の適用が発生する各単一日に2～4 Gy）。この状況では、好ましくは1適用につき（すなわち、1日につき）約3 Gyからなる、5～20回、より好ましくは約10回の別々の放射線適用を患者に適用すること（すなわち、全脳照射を5～20日、より好ましくは約10日、患者に適用すること）が特に好ましい。全脳照射状況では、連続する1～4週間に、好ましくは放射線の週5回適用スキームで放射線を患者に適用することが特に好ましく、そこでは、1適用につき（すなわち、1日につき）約2～4 Gy、特に約3 Gyからなる放射線は、患者への放射線療法の適用が発生するほぼ各日に、1患者、1日につき約500 mg、約1000 mgまたは約2000 mgの量で、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与と併用される。

30

40

【0208】

したがって、本出願の対象は、脳転移、好ましくは肺癌の脳転移、より好ましくはNSCLCおよび／またはSCLCの脳転移を治療する方法であって、

a) 好ましくは連続する2週間以上、より好ましくは連続する2～4週間の、1週間のうちの3～7日、好ましくは4～6日の2～4 Gyの全脳照射の適用、および

b) ステップa) による全脳照射の適用が発生するほぼすべての日の、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与であって、好ましくは、1日につき約500 mg、約1000 mgまたは約2000 mgのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許

50

容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）からなる投与、および、任意選択で

c) 1つまたは複数のさらなる癌共治療剤（ステップa）による全脳照射およびステップb）によるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）と異なる）の適用、を含む方法である。

【0209】

したがって、本出願の好ましい対象は、脳転移、好ましくは肺癌の脳転移、より好ましくはNSCLCおよび／またはSCLCの脳転移を治療する方法であって、

a) 好ましくは連続する2週間以上、より好ましくは連続する2週間の、1週間のうちの連続する5日の約3 Gyの全脳照射の適用、および

b) ステップa) による全脳照射の適用が発生するほぼすべての日の、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与であって、好ましくは、1日につき約500mg、約1000mgまたは約2000mgのシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）からなる投与、および、任意選択で

c) 1つまたは複数のさらなる癌共治療剤（ステップa）による全脳照射およびステップb）によるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）と異なる）の適用、を含む方法である。

【0210】

本明細書に記載の特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の時限投与も、これらの治療法で好ましい。シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、全脳照射の適用の2～5時間前、より好ましくは約3時間前の患者への投与が特に好ましい。例えば、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、同日の全脳照射の適用の約3時間前に開始される約1時間のi. v. 注入で患者に投与することができる。

【0211】

さらなる癌共治療剤または2つの上記方法でのさらなる癌共治療剤は、好ましくは本明細書に記載の癌共治療剤から選択され、より好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、Taxol、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavar、Herceptin、ベバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブおよびZD6474（ZACTIMA（商標））からなる群から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択される。特に好ましくは、1つまたは複数の、好ましくは1つまたは2つのさらなる癌共治療剤は、テモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、Taxol、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ベバシズマブおよびセツキシマブからなる群から選択される。

【0212】

全脳照射を含む上記の治療レジメンまたは方法は、任意選択で前治療、後治療および／または維持治療、好ましくは本明細書に記載の前治療、後治療および／または維持治療、特に下記治療法（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の1つまたは複数から選択される前治療、後治療および／または維持治療と組み合わせることができる。こ

の点に関しては、放射線療法を含まない前治療、後治療および／または維持治療が特に好ましい。

【0213】

全脳照射を含む上記の治療レジメンまたは方法は、それぞれの原発性腫瘍の標準治療、またはそれぞれの原発性腫瘍の標準治療に基づく脳転移の標準治療に先行するか、後に続くか、または囲まれる、追加の治療または中間の治療であってもよい。

【0214】

全脳照射を含む上記の治療レジメンまたは方法は、好ましくは、それぞれの原発性腫瘍の高度治療レジメン、またはそれぞれの原発性腫瘍の前記高度治療レジメンに基づく脳転移の高度治療レジメンに先行するか、後に続くか、または囲まれる、追加の治療または中間の治療であってもよく、そこで、前記高度治療レジメンは、その開示が参照によりその全体が本明細書に含まれる、PCT/EP2008/000328 (WO 2008/087025) および／またはPCT/EP2008/005831 (WO 2009/010287) に記載の治療レジメンから選択される。

【0215】

全脳照射を含む上記の治療レジメンまたは方法は、好ましくは、それぞれの原発性腫瘍の治療レジメン、または脳転移の治療レジメンに先行するか、後に続くか、または囲まれる、追加の治療または中間の治療であってもよく、それぞれの原発性腫瘍または脳転移の前記治療レジメンは、好ましくは以下の

a) 少なくとも1つの白金含有化学療法剤、好ましくはシスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される白金含有化学療法剤の投与；

b) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の投与；

c) セツキシマブの投与；

d) ビノレルビン、エトポシド、ゲムシタビン、ビンクリスチン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ペメトレキセド、5-FUおよびドキソルビシンから選択される1つまたは複数の化学療法剤の投与；ならびに／または

e) 好ましくは20～70グレイからなる放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは標準の(外部ビーム)放射線療法の、それぞれの腫瘍および／またはその転移への適用、から選択される1つまたは複数、好ましくは2つ以上を含むか、またはそれらからなる。

【0216】

上記の治療選択肢の2つ以上が患者に投与または適用される場合、それらは、好ましくは実質的に同時または逐次的に、好ましくは1週間以内に1回か、またはより好ましくは1週間以内に数回、好ましくは連続する2週間以上患者に投与または適用される。

【0217】

上記先行するか、後に続く、または囲むレジメンまたは方法は、NSCLC、SCLCおよび／またはその転移に関して好ましい。

【0218】

本発明の好ましい対象は、治療法(A)であり、下記の治療法(A1)、治療法(A2)および治療法(A3)からなる群から選択される。

【0219】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法(A1)であって、1週間に1患者につき、

a) 1投与につき約500mgまたは約2000mg(均一)のシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)の投与；ならびに

b) 1週間のうちの2～7日、好ましくは3～6日、より好ましくは5日、特に好ましく

は連続する5日の、1分割につき1.5～2.5 Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達；

を含み、前記治療は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えば連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。

【0220】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間(h)前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。

【0221】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび/またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。

【0222】

前記治療方法は、シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)および/または薬学的に許容されるその塩以外の、本明細書に記載の1つまたは複数の特異的インテグリンリガンド、好ましくは、LM609、Vitaxin、Abegrin、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8およびCNTO95、より好ましくはVitaxin、Abegrin、CNTO95およびアブシキシマブからなる群から選択される特異的インテグリンリガンドの追加の投与、

ならびに/または、放射線療法以外の本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤、好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavarからなる群から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択され、および/またはHerceptin、ベバシズマブ(rhuMAb-VEGF、Avastin(登録商標))、セツキシマブ(Erbitux(登録商標))およびニモツズマブ、好ましくはソラフェニブ(Nexavar(登録商標))、スニチニブ(Sutent(登録商標))およびZD6474(ZACTIMA(商標))からなる群から選択される、少なくとも1つの癌共治療剤の追加の投与と、任意選択で組み合わせることができる。

【0223】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法(A2)であって、1週間に1患者につき、

a) 1投与につき(すなわち1日につき)約2000mg(均一)のシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)からなる、より好ましくは5日連続で投与される1日約2000mg(均一)のシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)からなる、週5回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)および/または薬学的に許容される

10

20

30

40

50

その塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与；ならびに

b）1週間のうちの2～7日、好ましくは3～6日、より好ましくは5日、さらにより好ましくは連続する5日の、好ましくはa）による特異的インテグリンリガンドの投与が発生する同じ日の、1分割につき1．5～2．5 Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達；

を含み、前記治療は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えば連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。連続する6週間が特に好ましい。

【0224】

5日連続のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の前記投与は、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームによって実行される。

【0225】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1．5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。

【0226】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVおよび神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫が特に好ましい。

【0227】

この治療法（A2）は、この出願で定義される「非メチル化患者」のために特に好ましい。

【0228】

前記治療方法は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩以外の、本明細書に記載の1つまたは複数の特異的インテグリンリガンド、好ましくは、LM609、V i t a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9．F8およびCNTO95、より好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n、CNTO95およびアブシキシマブからなる群から選択される特異的インテグリンリガンドの追加の投与、

ならびに／または、放射線療法以外の本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤、好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、G l e e v e c、I r e s s a、T a r c e v aおよびN e x a v a rからなる群から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、T a x o l、ゲムシタビン、G l e e v e cおよびI r e s s aから選択され、および／またはH e r c e p t i n、ベバシズマブ（r h u M A b - V E G F、A v a s t i n（登録商標））、セツキシマ

10

20

30

40

50

ブ（E r b i t u x（登録商標））およびニモツズマブ、好ましくはソラフェニブ（N e x a v a r（登録商標））、スニチニブ（S u t e n t（登録商標））およびZ D 6 4 7 4（Z A C T I M A（商標））からなる群から選択される少なくとも1つの癌共治療剤の追加の投与と、任意選択で組み合わせることができる。

【0229】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法（A3）であって、1週間に1患者につき、

a) 1日約2000mg（均一）の量での連続する5日のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与；および

b) a) によるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与が発生するのと同じ連続する5日の、1分割につき1.5～2.5Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達、

を含み、前記治療は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えば連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。連続する6週間が特に好ましい。

【0230】

5日連続のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の前記投与は、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームによって実行される。

【0231】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。

【0232】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVおよび神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫が特に好ましい。

【0233】

この治療法（A3）は、この出願で定義される「非メチル化患者」のために特に好ましい。

【0234】

したがって、本発明の好ましい対象は、治療法（B）であり、下記の治療法（B1）、治療法（B2）および治療法（B3）からなる群から選択される。

【0235】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法（B1）であって、1週間に1患者につき、

a) 1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／ま

たは薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与；ならびに

b) 1週間のうちの2～5日、より好ましくは1週間のうちの連続する5日の、1分割につき1. 5～2. 5 Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達；

c) 1週間のうちの2～7日、好ましくは5～7日、より好ましくは5日または7日、特に好ましくは連続する5日または7日の、好ましくは日量25 mg/m²～250 mg/m²、より好ましくは50 mg/m²～150 mg/m²、さらにより好ましくは65 mg/m²～100 mg/m²、特に約75 mg/m²のテモゾロマイドの投与；

を含み、前記治療法は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えばそれは、連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。

【0236】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1. 5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは放射線療法の投与または送達の好ましくは15～300分前、より好ましくは30～180分前、さらにより好ましくは45～90分前、特に約1時間前、または1時間前以内に、好ましくは経口投与される。放射線療法以外の癌共治療剤、好ましくはテモゾロマイドのためのこの投与スキームは、好ましくは本明細書に記載の他の方法または用途のためにも適する。

【0237】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび/またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。

【0238】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法（B2）であって、1週間に1患者につき、

a) 1投与につき（すなわち1日につき）約2000 mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）からなる、より好ましくは5日連続で投与される1日約2000 mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）からなる、週5回投与スキームでの特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および/または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与；ならびに

b) 1週間のうちの2～7日、好ましくは3～6日、より好ましくは5日、さらにより好ましくは連続する5日の、好ましくはa)による特異的インテグリンリガンドの投与が発生する同じ日の、1分割につき1. 5～2. 5 Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達；

c) 1週間のうちの2～7日、好ましくは5～7日、より好ましくは5日または7日、さらにより好ましくは連続する5日または7日の、好ましくはa)による特異的インテグリンリガンドの投与および/またはb)による分割された局所放射線療法の送達が発生する

同じ日の、好ましくは日量 $25 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、より好ましくは $50 \text{ mg/m}^2 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、さらにより好ましくは $65 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、特に約 75 mg/m^2 の、テモゾロマイドの投与；

を含み、前記治療法は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えばそれは、連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。連続する6週間が特に好ましい。

【0239】

5日連続のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の前記投与は、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームによって実行される。テモゾロマイドが週に5回投与される場合、放射線療法の送達および／またはテモゾロマイドの投与についても、好ましくは同じことが当てはまる。

【0240】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の时限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、より好ましくは本明細書に記載の时限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは放射線療法の投与または送達の好ましくは15～300分前、より好ましくは30～180分前、さらにより好ましくは45～90分前、特に約1時間前、または1時間前以内に、好ましくは経口投与される。放射線療法以外の癌共治療剤、好ましくはテモゾロマイドのためのこの投与スキームは、好ましくは本明細書に記載の他の方法または用途のためにも適する。

【0241】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVおよび神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫が特に好ましい。

【0242】

この治療法（B2）は、この出願で定義される「非メチル化患者」のために特に好ましい。

【0243】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法（B3）であって、1週間に1患者につき

a) 1日約 2000 mg （均一）の量での連続する5日のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与；および

b) a)によるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与が発生するのと同じ連続する5日の、1分割につき1.5～2.5 Gyに分割された局所放射線療法の1日1回の投与または送達、

c) a)によるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与および／またはb)による分割された局所放射線療法の送達が発生する1週間の連続する7日の、好ましくは日量 $25 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、より好ましくは $50 \text{ mg/m}^2 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、さらにより好ましくは $65 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、特に

10

20

30

40

50

約 75 mg/m^2 のテモゾロマイドの投与；

を含み、前記治療法は、好ましくは少なくとも2週間、より好ましくは少なくとも連続する2週間、さらにより好ましくは少なくとも連続する4週間、特に連続する6週間以上であるが、一般には連続する13週間未満、好ましくは連続する11週間未満、さらにより好ましくは連続する9週間未満の間患者に適用され、例えばそれは、連続する2週間、連続する4週間、連続する5週間、連続する6週間、連続する7週間または連続する10週間適用される。連続する6週間が特に好ましい。

【0244】

5日連続のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の前記投与は、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームによって実行される。同じことは、好ましくは放射線療法の送達についても当てはまる。

10

【0245】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、好ましくは分割された局所放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与される。この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは放射線療法の投与または送達の好ましくは15～300分前、より好ましくは30～180分前、さらにより好ましくは45～90分前、特に約1時間前、または1時間前以内に、好ましくは経口投与される。放射線療法以外の癌共治療剤、好ましくはテモゾロマイドのためのこの投与スキームは、好ましくは本明細書に記載の他の方法または用途のためにも適する。

20

【0246】

前記治療方法は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVおよび神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫が特に好ましい。

30

【0247】

この治療法（B3）は、この出願で定義される「非メチル化患者」のために特に好ましい。

【0248】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法（C）であって、1患者につき、
a）任意選択で、1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の、好ましくは単剤としての投与であって、そこで、週単位の投与スキームは、少なくとも1週間、好ましくは1～12週間、より好ましくは1～6週間、さらにより好ましくは1～3週間、特に1または2週間；続いて、好ましくは連続する週に患者に適用される投与

40

b）1週間のうちの2～7日、好ましくは3～6日、より好ましくは5日、特に好ましくは連続する5日の、好ましくは日量 $50 \text{ mg/m}^2 \sim 350 \text{ mg/m}^2$ 、より好ましくは $75 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、さらにより好ましくは $150 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、特に約 200 mg/m^2 のテモゾロマイドの投与であって；好ましくは、1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（Arg-Gly-As

50

p-D P h e-N M e V a l)を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) の前記週単位の投与と併用され、

ステップb) は少なくとも1回、好ましくは1～12週間連続して、より好ましくは1～6週間連続して、さらにより好ましくは1～3週間連続して、特に1週間または2週間連続して患者に適用され；

前記特異的インテグリンリガンドシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) は、好ましくはテモゾロマイドも投与される日に；任意選択で、続いて、好ましくは連続する週に投与される投与

c) 1投与につき約500mgまたは約2000mg (均一) のシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) の、好ましくは単剤としての投与であって、週単位の投与スキームは、少なくとも1週間、好ましくは1～12週間、より好ましくは2～6週間、さらにより好ましくは2～4週間、特に3週間患者に適用される投与、を含む方法である。

【0249】

好ましくは、前記治療法は、好ましくは少なくとも1回、より好ましくは少なくとも2回、さらにより好ましくは少なくとも4回、特に好ましくは6回以上、好ましくは6回、しかし一般に13回未満、好ましくは9回未満、さらにより好ましくは7回未満、例えば3回、5回、6回、7回または6回、好ましくは連続して、すなわち方法の繰り返しの間に1回または複数回の休止なしに、患者に適用される。

【0250】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間(h)前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは特異的インテグリンリガンドの時限投与のための本明細書に記載のものと類似する方法で、または放射線療法の送達の前後、好ましくは後の好ましくは5時間以内、好ましくは3時間以内、特に1時間以内に、好ましくは経口的に投与される。

【0251】

前記治療法(C)は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。

【0252】

したがって、本発明の好ましい対象は治療法(D)であって、1患者につき、a) 最初の1週間に：2～7日、好ましくは3～6日、より好ましくは5日、特に好ましくは連続する5日の、好ましくは日量50mg/m²～350mg/m²、より好ましくは75mg/m²～250mg/m²、さらにより好ましくは150mg/m²～250mg/m²、特に約200mg/m²のテモゾロマイドの投与であって；前記最初の週に、1投与につき約500mgまたは約2000mg (均一) のシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) を含む、週2回投与スキームまたは週5回投与スキーム、好ましくは週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー (A r g-G l y-A s p-D P h e-N M e V a l) および／または薬学的に許容されるその

10

20

30

40

50

塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与と併用される投与、

b) 続く第二、三および四週目に：1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）を含む、週2回投与スキームまたは週5回投与スキーム、好ましくは週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の好ましくは単剤としての投与、を含む方法である。

【0253】

好ましくは、前記治療法（D）は、少なくとも1回、より好ましくは少なくとも2回、さらにより好ましくは少なくとも4回、特に6回以上、しかし一般に24回未満、好ましくは15回未満、より好ましくは11回未満、例えば3回、4回、5回、6回、7回または12回患者に適用される。好ましくは、治療（D）が、少なくとも1週間、好ましくは少なくとも4週間の休止、中断、またはギャップなしで所与の回数患者に適用される場合に、これが当てはまる。そのような休止、ギャップまたは中断の後、必要に応じて、上記の投与スキームを1回または数回、例えばさらに6回繰り返すことができる。

【0254】

この方法に関して、前記特異的インテグリンリガンドは、より好ましくは本明細書に記載の時限投与で投与され、より好ましくは放射線療法の適用の1.5～20時間（h）前、好ましくは2～16時間前、より好ましくは2～12時間前、さらにより好ましくは2～10時間前、さらにより好ましくは3～10時間前、特に2～8時間前に投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは経口投与される。この方法に関して、テモゾロマイドは、好ましくは特異的インテグリンリガンドの時限投与のための本明細書に記載のものと類似する方法で、または放射線療法の送達の前後、好ましくは後の好ましくは5時間以内、好ましくは3時間以内、特に1時間以内に、好ましくは経口投与される。

【0255】

前記治療法（D）は、任意選択で、1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、好ましくは単剤としての患者への投与を含む、1週間または複数週間の治療と、前記治療法（D）の前、好ましくは直前、および／または後、好ましくは直後に併用されてもよい。好ましくは、治療法（D）は、1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、好ましくは単剤としての患者への投与を含む、1週間または複数週間の追加の治療と、少なくとも治療法（D）の最初の週の直前の週、および／または前記追加の治療の少なくとも1週（休止の有無に関係なく）に、例えば進行、安定または治療が起こるまで併用される。

【0256】

前記治療法（D）は、本明細書に記載の腫瘍または癌、好ましくは原発性脳腫瘍、星状細胞腫、好ましくは星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽細胞腫、ならびに、好ましくは小細胞肺癌および非小細胞肺癌、好ましくは非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌からなる群から選択される他の癌型の脳転移からなる群から選択される腫瘍または癌の治療で特に有利である。

【0257】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい対象は、1投与につき約500mgまたは約2000mg（均一）のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）を含む週2回投与スキームでの、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、好ましくは1週間または少なくとも連続する2週間の、好ましくは単剤としての患者への投与を含む、治療法（E）である。

【0258】

治療法（E）が連続する2週間以上適用される場合、それは好ましくは、連続する少なくとも4週間、より好ましくは連続する少なくとも6週間、例えば腫瘍進行、安定または治癒が起こるまで患者に適用される。好ましくは、治療法（E）は、上記／下記治療法（A）、（B）、（C）および／または（D）の1つまたは複数と併用される。治療法（E）が上記／下記治療法（A）、（B）、（C）および／または（D）の1つまたは複数と併用される場合、それは好ましくは、前記治療法（A）、（B）、（C）および／または（D）の前または終わりに、あるいは前記方法の前および終わりの両方に適用される。1つまたは複数の治療法（A）、（B）、（C）および／または（D）、さらに治療法（E）を含む好ましい組合せを、下に示す。

【0259】

本発明の好ましい対象は、本明細書に記載の治療レジメン、投与スキームおよび／または治療方法の2つ以上が組み合わされる治療法である。本発明のより好ましい対象は、上記／下記治療法（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および／または（F）の2つ以上を含む、好ましくはそれぞれの方法（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および／または（F）に関して記載される好ましい選択肢の1つまたは複数を含む治療法である。本発明の特に好ましい対象は、上記／下記治療法（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および／または（F）の3つ以上からなる、好ましくはそれぞれの方法（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および／または（F）に関して記載される好ましい選択肢の1つまたは複数を含む治療法である。

【0260】

治療法（A）、好ましくは（A2）および（A3）からなる群から選択され、2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（A）が好ましい。これに関して、2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（A3）が好ましい。

【0261】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

1～4週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（E）と、直後の、
2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（A）と、任意選択で、直後の、
少なくとも数週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

【0262】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

i）任意選択で、1～4週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（E）と、直後の
i i）2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（A2）または（A3）と、
i i i）任意選択で、直後の、少なくとも1週間、好ましくは2～6週間、特に約4週間患者に適用される治療法（E）と、
i v）直後の、2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（C）または（D）と、
v）任意選択で、直後の、少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完

10

20

30

40

50

全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

【0263】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

1～4週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（A2）または（A3）と、

任意選択で、直後の、

少なくとも数週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

10

【0264】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B）と、
任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

【0265】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

20

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B2）または（B3）と、

任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

【0266】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がさらにより好ましい：

30

i) 任意選択で、1～4週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（E）と、
直後の

ii) 2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B2）または（B3）と、

iii) 任意選択で、直後の、少なくとも1週間、好ましくは2～6週間、特に約4週間患者に適用される治療法（E）と、

iv) 直後の、2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（C）または（D）と、

v) 任意選択で、直後の、少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法（E）。

【0267】

40

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B）と、
直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（D）。

【0268】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B2）または（B3）と、

直後の、

50

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)。

【0269】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(B)と、任意選択で、直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)。

10

【0270】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(B2)または(B3)と、

任意選択で、直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)。

【0271】

20

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(B)と、直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)。

【0272】

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(B2)または(B3)と、

直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)。

30

【0273】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(B)と、任意選択で、直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法(E)と、直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法(D)と、

任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こるまで患者に適用される治療法(E)。

40

【0274】

50

以下を含むかまたは以下からなる治療法がより好ましい：

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B2）または
（B3）と、

任意選択で、直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法（E）と、

直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用さ
れる治療法（D）と、

任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こ
るまで患者に適用される治療法（E）。

【0275】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B）と、
直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法（E）と、

直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用さ
れる治療法（D）と、

任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こ
るまで患者に適用される治療法（E）。

【0276】

以下を含むかまたは以下からなる治療法が好ましい：

休止なしで1～4週間、より好ましくは約1週間患者に適用される治療法（E）と、
直後の、

2～8週間、特に6週間、好ましくは休止なしで患者に適用される治療法（B2）または
（B3）と、

直後の、

1週間または複数週間、好ましくは1週間患者に適用される治療法（E）と、

直後の、

2～12回、より好ましくは4～8回、特に約6回、好ましくは休止なしで患者に適用さ
れる治療法（D）と、

任意選択で、直後の、

少なくとも4週間、または好ましくは、進行、安定、部分／完全奏効もしくは治癒が起こ
るまで患者に適用される治療法（E）。

【0277】

（A2）、（A3）、（B2）および（B3）から選択される治療法の1つまたは複数
を含む上記の方法は、本発明によって定義される「非メチル化患者」の治療で特に好まし
い。

【0278】

（A2）、（A3）、（B2）および（B3）から選択される治療法の1つまたは複数
を含む上記の方法は、MGMTメチル化状態が未知である患者の治療でも有利な可能性が
ある。

【0279】

本発明の好ましい対象は、前記特異的インテグリンリガンドが、好ましくは分割局所放

10

20

30

40

50

放射線療法が患者に投与または送達される日に投与され、好ましくは投与が本明細書に記載の時限投与である、本発明による方法または使用に関する。

【0280】

より好ましくは、放射線療法は、特異的インテグリンリガンドシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の投与も起こる1日または複数日に投与または送達される。

【0281】

さらにより好ましくは、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) は、放射線療法がその患者に投与または送達される各日に、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) で計算される、好ましくは約2000mg (均一) の日量で患者に投与される。さらにより好ましくは、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) ならびに放射線療法の両方は、1週間のうちの4～6日、好ましくは5日または6日、特に5日連続で、好ましくは2週間以上連続で、より好ましくは4～8週間連続で、特に約6週間連続で患者に投与される。シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) および／または薬学的に許容されるその塩は、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) で計算される、好ましくは約2000mg (均一) の日量で患者に投与される。

【0282】

これは、本発明によって定義される「非メチル化患者」の治療で特に好ましいが、MGMTメチル化状態が未知の患者および／または「メチル化患者」の治療でも有利であることができる。

【0283】

したがって、本発明の好ましい対象は、好ましくは本明細書に記載の脳腫瘍から選択される癌の治療方法であって、

- a) 1週目に、任意選択でシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、
- b) 2～7週目に、好ましくは本明細書に記載の化学療法剤および放射線療法から選択される、本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤が、本明細書に記載の週単位の投与スキームでシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の投与と一緒に患者に適用され、
- c) 8～11週目に、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、
- d) 12～35週目に、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、4週目ごとに放射線療法以外の癌共治療剤、好ましくはステップb) の化学療法剤の投与で補われ、そこで、放射線療法以外の癌共治療剤は、好ましくは12、16、20、24、28および32週目に投与される。

【0284】

第2～7週の間、本明細書に記載の時限投与がシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) のために好ましい。週5回の投与スキーム、好ましくは第2～7週の間1週間および1患者につき約10000mgのシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) からなる、週5回投与スキームでのシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の投与も好ましい。ステップb) およびc) で適用される放射線療法以外の癌共治療剤は、好ましくは化学療法剤から選択され、より好ましくはアルキル化剤から選択され、さらにより好ましくはカルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミド、ロムスチン、

テモゾロマイドおよびアルトレタミンから選択され、特に好ましくはテモゾロマイドおよびダカルバジンから選択される。

【0285】

したがって、本発明の好ましい対象は、好ましくは本明細書に記載の脳腫瘍から選択される癌の治療方法であって、

a) 1週目に、任意選択でシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、

b) 2～7週目に、本明細書に記載の放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割または局所の放射線療法が、好ましくは本明細書で記載の週単位の投与スキームでのシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) の投与と一緒に、および少なくとも1つの化学療法剤と一緒に患者に適用され、

c) 8～11週目に、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、

d) 12～35週目に、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) が、本明細書に記載の週単位の投与スキームで患者に投与され、4週目ごとにステップb)の少なくとも1つの化学療法剤の投与で補われ、そこで、前記化学療法剤は、好ましくは12、16、20、24、28および32週目に投与される。

【0286】

この治療法では、少なくとも1つの化学療法剤は、好ましくはアルキル化剤、例えばカルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミド、ロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンから選択され、より好ましくはテモゾロマイドおよびダカルバジンから選択され、およびまたは、H e r c e p t i n、ベバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブおよびZ D 6 4 7 4 からなる群から選択される。第2～7週の間、本明細書に記載の時限投与がシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) のために好ましい。週5回の投与スキーム、好ましくは第2～7週の間、1週間および1患者につき約10000mgのシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) からなる、週5回投与スキームでのシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) の投与も好ましい。ステップb)およびc)で適用される放射線療法以外の癌共治療剤は、好ましくは化学療法剤から選択され、より好ましくはアルキル化剤から選択され、さらにより好ましくはカルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミド、ロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンから選択され、特に好ましくはテモゾロマイドおよびダカルバジンから選択される。

【0287】

したがって、本発明の好ましい対象は、治療法 (F) であり、下記の治療法 (F1)、治療法 (F2) および治療法 (F2) からなる群から選択される。

【0288】

本発明の好ましい対象は治療法 (F1) であって、以下のステップまたは治療法を含むかまたは好ましくはそれらからなる。

【0289】

・シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) は、35週間、好ましくは休止なしで約500mgまたは約2000mgの均一用量で週2回 (好ましくは1日目および4日目、例えば月曜日および木曜日、または火曜日および金曜日に) i . v . によって投与される。シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) による治療は、好ましくは各週の1日目から始まる；

・追加の治療 (1) (第2～7週 (最大7週間)) ；

以下の通り、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) に加えて、第2週の1日目から、TMZおよびRTによる治療が投与される；

テモゾロマイド (Temomozolomide) (TMZ) が、約75mg/m²の日用量で6週間経口投与される (1週間に7日) 。

【0290】

局所放射線療法（RT）は、6週間、好ましくは1分割につき約2 Gyで1日1回、5日連続／週で、合計約60 Gy送達される。（好ましくは、International Commission on Radiological Unitsのガイドラインに従って処方される）。再現性を確保するために、任意選択で適した固定化マスクを用いることができる。治療容積は、任意選択で脳の術前Gd-MRIに基づいて決定することができる。好ましくは治療容積は、Gd-MRIによって決定されるコントラスト増強病変、好ましくはその病変の周辺の2～3 cmのマージンをプラスしたものを含む。

【0291】

・追加の治療（2）（第8～35週）：

RTの終了から4週間後（すなわち12週目）から、シレンジチド治療に並行して、対象は、4週間ごと（すなわち第12、16、20、24、28および32週）に5日間（好ましくは所与の治療週の1～5日目）、150～200 mg/m²の日用量のTMZ化学療法を最高6サイクル投与される。

【0292】

この治療法（F1）では、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、好ましくはRTおよび／またはTMZの投与に関して、好ましくは本明細書に記載の时限投与で投与される。例えば、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、RTの送達の約3時間（h）前（約1時間の注入の開始）に投与され、TMZは、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与の後であるが、好ましくはRTの送達の前、より好ましくはRTの送達の2時間前以内、さらにより好ましくはRTの送達の約1時間前以内、特にRTの送達の約1時間前に投与される。しかし、任意選択で、RTの送達の約1時間後以内にTMZを投与することが適することもある。

【0293】

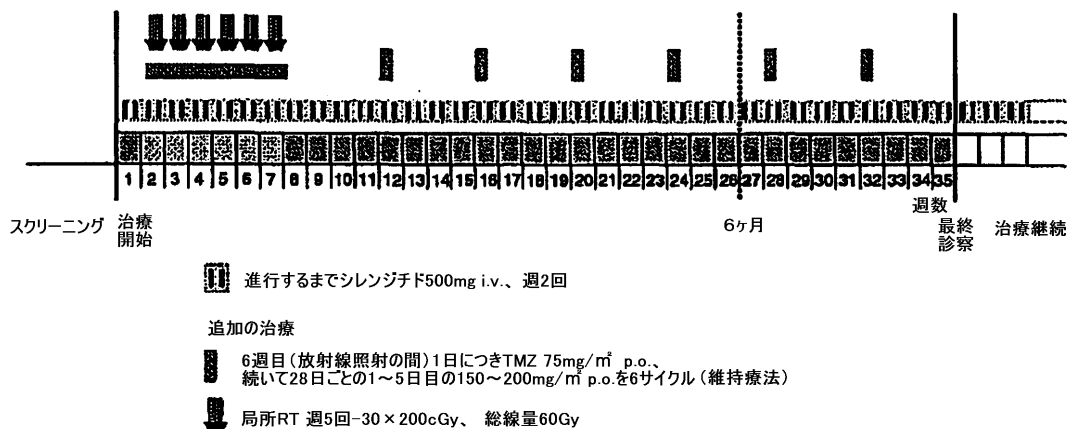
しかし、治療法（F）の35週スケジュールは、許容されない有害作用、早期進行、安定または患者の治療が起こる場合、終了または短縮することができる。

【0294】

好ましい治療法を、下記のスキームに表す。

【0295】

【化1】



それを必要とする対象、例えば新規診断の神経膠芽細胞腫を有する対象での、

放射線療法と同時のシレンジチド（EMD121 974）およびテモゾロマイド、続くシレンジチドおよびテモゾロマイド維持療法

【0296】

本発明の特に好ましい対象は治療法（F2）であって、以下のステップまたは治療法を含むかまたは好ましくはそれらからなる。

【0297】

・1注入につき2000mg（均一）の週2回i.v.注入としてのシレンジチドによる任意選択の治療は、RTXおよびTMZ治療の1週間前（第1週）、すなわち単一の剤として開始する。好ましくは、1注入につき2000mg（均一）の週2回i.v.注入は、1日目および4日目、例えば月曜日および木曜日、または火曜日および金曜日に起こる。

【0298】

・第1～6週の間、シレンジチド（1患者1週につき約10000mg（均一））とRTXおよびTMZとの組合せが、患者に適用される。

【0299】

第1～6週の間、患者は、各週のRTXの日に、約2000mgシレンジチド（均一）i.v.週5回を投与される。

【0300】

第1～6週の間、局所RTXが、6週間、1分割につき約2Gyで1日1回、5日連続／週で、最大で合計約60Gy送達される。

【0301】

第1～6週の間、TMZが、RTXおよびシレンジチドとの前記組合せで6週間（1週間に7日）、約75mg/m²の日用量で経口投与される。

【0302】

・上記6週集中治療の後、患者は、週2回の約2000mgシレンジチドi.v.（第7週から開始する）を、TMZ維持治療と併用してさらなる6サイクル（第7～34週）投与される。

【0303】

RTXの終了から4週間後（すなわち11週目）、シレンジチド治療に並行して、対象は、4週間ごと（すなわち第11、15、19、23、27および31週）に5日間（所与の治療週の1～5日目）、150～200mg/m²の日用量のTMZを（前記TMZ維持療法として）最高6サイクル投与される。

【0304】

・RTXおよびTMZ標準治療の終了後（すなわち第34週後）、対象は任意選択で、週2回の2000mgシレンジチドi.v.をさらなる10カ月の間維持管理として投与され続ける。

【0305】

この治療法（F2）では、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、好ましくはRTおよび／またはTMZの投与に関して、好ましくは本明細書に記載の时限投与で投与される。例えば、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、RTの送達の約3または4時間（h）前（約1時間の注入の開始）に投与され、TMZは、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の投与の後であるが、好ましくはRTの送達の前、より好ましくはRTの送達の2時間前以内、さらにより好ましくはRTの送達の約1時間前以内、特にRTの送達の約1時間前に投与される。しかし、任意選択で、RTの送達の約1時間後以内にTMZを投与することが適することもある。

【0306】

本発明の好ましい対象は治療法（F3）であって、以下のステップまたは治療法を含むかまたは好ましくはそれらからなる。

【0307】

・シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）は、35週間、好ましくは休止なしで週5回（好ましくは1週間に5日連続で）、約2000mgの均一用量でi.v.投与される。シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）による治療は、好ましくは各週の1日目から始まる。

【0308】

10

20

30

40

50

・追加の治療（１）（第２～７週（最大７週間））：

以下の通り、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）に加えて、第２週の１日目から、T M ZおよびR Tによる治療が投与される：

テモゾロマイド（Temomozolomide）（T M Z）が、約75mg/m²の日用量で６週間経口投与される（１週間に７日）。

【0309】

局所放射線療法（R T）は、６週間、好ましくは１分割につき約2Gyで１日１回、５日連続／週で、合計約60Gy送達される。（好ましくは、I n t e r n a t i o n a l C o m m i s s i o n o n R a d i o l o g i c a l U n i t sのガイドラインに従って処方される）。再現性を確保するために、任意選択で適した固定化マスクを用いることができる。治療容積は、任意選択で脳の術前G d - M R Iに基づいて決定することができる。好ましくは治療容積は、G d - M R Iによって決定されるコントラスト増強病変、好ましくはその病変の周辺の2～3cmのマージンをプラスしたものを含む。

【0310】

・追加の治療（２）（第８～３５週）：

R Tの終了から４週間後（すなわち、好ましくは１１または１２週目）から、シレンジチド治療に並行して、対象は、４週間ごと（すなわち第１２、１６、２０、２４、２８および３２週）に５日間（好ましくは所与の治療週の１～５日目）、150～200mg/m²の日用量のT M Z化学療法を最高６サイクル投与される。

【0311】

この治療法（F 3）では、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、好ましくはR Tおよび／またはT M Zの投与に関して、好ましくは本明細書に記載の时限投与で投与される。例えば、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、R Tの送達の約３または４時間（h）前（約１時間の注入の開始）に投与され、T M Zは、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与の後であるが、好ましくはR Tの送達の前、より好ましくはR Tの送達の２時間前以内、さらにより好ましくはR Tの送達の約１時間前以内、特にR Tの送達の約１時間前に投与される。しかし、任意選択で、R Tの送達の約１時間後以内にT M Zを投与することが適することもある。

【0312】

治療法（F 1）（上段スキーム）および治療法（F 2）および／または（F 3）（中段スキーム）および標準の治療法（下段スキーム）を含む治療法（F）の好ましい実施形態の図示を、次のページに示す。

【0313】

10

20

30

神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽細胞腫からなる群から選択される癌の治療で特に有利である。

【0315】

上記の方法（F2）および（F3）は、本発明によって定義される「非メチル化患者」の治療で特に好ましい。

【0316】

上記の方法（F2）および（F3）は、MGMTメチル化状態が未知である患者の治療でも有利であり得る。

【0317】

本明細書に記載の治療法、特に上記の治療法（A）～（F）は、任意選択で、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）を含む継続治療、好ましくは下記の継続治療が後に続くことができる：

進行なしに35週間の治療を完了し、好ましくはシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）による継続治療が、例えば医師によって有益であるとみなされる対象は、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）療法（週2回約500mgまたは約2000mg、i . v . ）を継続してもよい。したがって、療法の最初の35週間後、進行、安定、治癒または許容されない有害作用が起こるまで、前記シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）療法を継続することができる。

【0318】

本発明の好ましい対象は、本明細書に記載の治療法、好ましくは治療法（A）、治療法（B）、治療法（C）、治療法（D）、治療法（E）、治療法（F）およびそれらの組合せからなる群から好ましくは選択される治療法の1つまたは複数に関し、そこにおいて、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩に関する週2回投与スキームは、週3回投与スキーム、好ましくは本明細書に記載の週3回投与スキーム、または週5回投与スキーム、好ましくは本明細書に記載の週5回投与スキームによって置換される。この好ましい対象は、好ましくは、本発明による「メチル化患者」の群に属していない患者に、有利に適用することができる。

【0319】

「メチル化患者」の基準については、以下に詳細に記載する。好ましくは、増加するDNAメチル化状態、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的もしくは完全なメチル化、および／または中程度のMGMTタンパク質レベルだけ、または、正常なリンパ球によって発現されるMGMTタンパク質レベルに比較して好ましくは少ない量を有することを示すことができない患者は、「メチル化患者」の群に属さない。

【0320】

本発明の特に好ましい対象は、本明細書に記載の特異的インテグリンリガンド、好ましくはシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドの使用、特にシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e V a l）の使用であって、本明細書に記載の治療法で用いる医薬の製造のための、特に、治療法（A）、治療法（B）、治療法（C）、治療法（D）、治療法（E）、治療法（F）およびそれらの組合せからなる群から好ましくは選択される治療法の1つまたは複数で用いる医薬の製造のための使用である。

【0321】

本発明の別の好ましい対象は、原発性脳腫瘍の治療法であって、本明細書に記載の特異的インテグリンリガンド、好ましくはLM609、V i t a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P 1 F 6、1 4 D 9、F 8、C N T O 9 5およびシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）、より好ましくはV i t a x i n、A b e g r

10

20

30

40

50

in、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）からなる群から選択され、さらにより好ましくはVitaxin、Abegrinおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）から選択される特異的インテグリンリガンド、

ならびに、好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤から選択される、より好ましくは本明細書に記載の化学療法剤、好ましくはニトロソ尿素およびニトロソ尿素誘導体、例えばACNU、BCNUおよびCCNU、ビンクリスチン、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセルからなる群から選択されるもの、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法から選択される少なくとも1つの癌共治療剤を投与することを含む方法に関する。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載される時限投与で投与される。放射線療法が適用される場合、それは、好ましくは約60Gyからなる分割局所放射線療法として適用され、好ましくは6週間にわたって送達される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

10

【0322】

本発明の別の好ましい対象は、原発性脳腫瘍の治療法であって、本明細書に記載の特異的インテグリンリガンド、好ましくはLM609、Vitaxin、Abegrin、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、より好ましくはVitaxin、Abegrin、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）からなる群から選択され、さらにより好ましくはVitaxin、Abegrinおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）から選択される特異的インテグリンリガンド、

20

ならびに、本明細書に記載の化学療法剤、好ましくはプロカルバジンまたはダカルバジン、および放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法から選択される少なくとも1つの癌共治療剤を投与することを含む方法に関する。より好ましくは、ダカルバジンまたはプロカルバジンを含む少なくとも1つの化学療法剤と、放射線療法との組合せが適用される。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載される時限投与で投与される。適用される放射線療法は、好ましくは約60Gyからなる分割局所放射線療法として適用され、好ましくは6週間にわたって送達される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

30

【0323】

本発明の別の好ましい対象は、原発性脳腫瘍の治療法であって、本明細書に記載の特異的インテグリンリガンド、好ましくはLM609、Vitaxin、Abegrin、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、より好ましくはVitaxin、Abegrin、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）からなる群から選択され、さらにより好ましくはVitaxin、Abegrinおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）から選択される特異的インテグリンリガンド、

40

ならびに、好ましくは本明細書に記載の化学療法剤から選択される、好ましくはHercaptin、ペバシズマブ（rhumaB-VEGF、Avastin（登録商標））、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））およびニモツズマブ、好ましくはソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））およびZD6474（ZACTIMA（商標））からなる群から選択される少なくとも1つの癌共治療剤を、任意選択で放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法と

50

併用して投与することを含む方法に関する。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載される時限投与で投与される。放射線療法が適用される場合、それは、好ましくは約60 Gyからなる分割局所放射線療法として適用され、好ましくは約6週間にわたって送達される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

【0324】

本発明の別の好ましい対象は、局所的に進行した肺癌の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、V it a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、より好ましくはV it a x i n、A b e g r i n、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）からなる群、特に好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドを、好ましくは本明細書に記載のアルキル化剤および代謝拮抗物質、ならびに本明細書に記載の放射線療法から選択される本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤と併用して投与することを含む方法に関する。好ましくは、少なくとも1つのアルキル化剤および少なくとも1つの代謝拮抗物質の組合せは、好ましくは放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法と併用して適用される。好ましくは、アルキル化剤シスプラチンと代謝拮抗物質ゲムシタビンの組合せ、またはアルキル化剤カルボプラチンと代謝拮抗物質パクリタキセルとの組合せが適用され、任意選択で、好ましくは約60 Gyからなり、好ましくは約6週間にわたって送達される分割局所放射線療法と併用される。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載される時限投与で投与される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

【0325】

本発明の別の好ましい対象は、局所的に進行した頭頸部癌の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、V it a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、より好ましくはV it a x i n、A b e g r i n、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）からなる群、特に好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドを、好ましくは、アルキル化剤、例えばシスプラチン、代謝拮抗物質、例えば5-FUもしくは5-FUを含む組合せ、アルカロイド、例えばパクリタキセルまたはドセタキセル、ならびに、好ましくはベバシズマブ（rh u M A b - V E G F、A v a s t i n（登録商標））、セツキシマブ（E r b i t u x（登録商標））、ニモツズマブ、ソラフェニブ（N e x a v a r（登録商標））、スニチニブ（S u t e n t（登録商標））およびZD6474（Z A C T I M A（商標））から選択される、PDGF、PDGFR、EGFR、VEGF、VEGFRおよび／またはVEGFR2を標的にする化合物、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法、およびその組合せから選択される、本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤と併用投与することを含む方法に関する。好ましくはシスプラチンを含む少なくとも1つのアルキル化剤、および放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法の組合せが好ましい。5-FUを含む少なくとも1つの代謝拮抗物質、

および放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法の組合せがさらに好ましい。パクリタキセルまたはドセタキセルを含む少なくとも1つのアルカロイド、および放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法の組合せがさらに好ましい。好ましくはシスプラチンを含む少なくとも1つのアルキル化剤、5-FUを含む少なくとも1つの代謝拮抗物質および放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法の組合せが好ましい。好ましくはベパシズマブ (rh uMA b-VEGF、A v a s t i n (登録商標))、セツキシマブ (E r b i t u x (登録商標))、ニモツズマブ、ソラフェニブ (N e x a v a r (登録商標))、スニチニブ (S u t e n t (登録商標)) および Z D 6 4 7 4 (Z A C T I M A (商標)) から選択される、PDGF、PDGFR、EGFR、VEGF、VEGFR および/または VEGFR2 を標的にする少なくとも1つの化合物、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法の組合せがさらに好ましい。好ましくは、分割局所放射線療法は、1分割が約2 Gy または約3 Gy であり、好ましくは約6週間にわたって送達される約60~70 Gy からなる。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載の時限投与で投与される。特異的インテグリンリガンドがシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および/または投与スキームに記載される投薬および/または週単位投与スキームで患者に投与される。

【0326】

本発明の別の好ましい対象は、局所的に進行した頭頸部癌の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、Vitaxin、Abegrin、アブシキシマブ、P1F6、14D9.F8、CNTO95 およびシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) 、より好ましくは Vitaxin、Abegrin、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) からなる群、特に好ましくはシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) および/または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドを、アルキル化剤、例えばシスプラチン、代謝拮抗物質、例えば5-FUもしくは5-FUを含む組合せ、およびアルカロイド、例えばパクリタキセルまたはドセタキセルから選択される本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤、好ましくは3つの癌共治療剤と併用投与することを含む方法に関する。転移性頭頸部癌では、特異的インテグリンリガンドと癌共治療剤シスプラチン、5-FU およびタキサン、好ましくはパクリタキセルまたはドセタキセルとの組合せが特に好ましい。

【0327】

本発明の別の好ましい対象は、頭頸部癌、好ましくは局所的に進行した頭頸部癌の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、Vitaxin、Abegrin、アブシキシマブ、P1F6、14D9.F8、CNTO95 およびシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) 、より好ましくは Vitaxin、Abegrin、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) からなる群、特に好ましくはシクロ- (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l) および/または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドを、好ましくはベパシズマブ (rh uMA b-VEGF、A v a s t i n (登録商標))、セツキシマブ (E r b i t u x (登録商標))、ニモツズマブ、ソラフェニブ (N e x a v a r (登録商標))、スニチニブ (S u t e n t (登録商標)) および Z D 6 4 7 4 (Z A C T I M A (商標)) から選択される、PDGF、PDGFR、EGFR、VEGF、VEGFR および/または VEGFR2 を標的にする化合物、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法、より好ましくは、1.2~2.2 Gy、好ましくは約2 Gy に分割される、好ましくは1週間に5日適用される50~70 Gy から選択さ

れる、本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤と併用投与することを含む方法に関する。特に好ましくは、上記の特異的インテグリンリガンド、少なくとも1つの標的化合物および放射線療法の組合せが適用される。

【0328】

分割局所放射線療法が脳転移、好ましくは本明細書に記載の他の癌型の脳転移に関して適用される場合、それは、好ましくは、1.5～3.5、より好ましくは1.8～3、例えば約2 Gyまたは約3 Gyに好ましくは分割され、好ましくは約3週間にわたって、好ましくは週5日送達される、約25～45 Gy、より好ましくは30～40 Gyからなる。

【0329】

本発明の別の好ましい対象は、転移性悪性黒色腫の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、V it a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、より好ましくはV it a x i n、A b e g r i n、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、特に好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）および／または薬学的に許容されるその塩を含む1つまたは2つの特異的インテグリンリガンドからなる群から選択される少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドを、好ましくはアルキル化剤、例えばダカルバジン、および本明細書に記載の放射線療法から選択される本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤と併用投与することを含む方法に関する。好ましくは、放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法と併用される、少なくとも1つのアルキル化剤の組合せが適用される。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載の時限投与で投与される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

【0330】

本発明の別の好ましい対象は、転移性前立腺癌の治療法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、V it a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9、F8、CNTO95およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、より好ましくはV it a x i n、A b e g r i n、CNTO95、アブシキシマブおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）からなる群、特に好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）および／または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンドを、好ましくはアルカロイド、例えばドセタキセルおよびパクリタキセル、抗生物質、例えばドキソルビシンおよびエピルビシン、ならびにホルモンおよびそのアンタゴニスト、例えばステロイド、ならびに好ましくは本明細書に記載の放射線療法から選択される、本明細書に記載の少なくとも1つの癌共治療剤と併用投与することを含む方法に関する。好ましくは、特異的インテグリンリガンドは、本明細書に記載の時限投与で投与される。特異的インテグリンリガンドがシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）である場合、それは、好ましくは、本明細書に記載の治療法および／または投与スキームに記載される投薬および／または週単位投与スキームで患者に投与される。

【0331】

本発明の別の好ましい対象は、予防的照射、好ましくは予防的頭部照射または予防的縦隔照射の方法であって、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、より好ましくは本明細書に記載の少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、さらにより好ましくは、LM609、V it a x i n、A b e g r i n、アブシキシマブ、P1F6、14D9

． F 8、 C N T O 9 5 およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、より好ましくはV i t a x i n、A b e g r i n、C N T O 9 5、アブシキシマブおよびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）からなる群、特に好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される特異的インテグリンリガンド、ならびに放射線療法、好ましくは本明細書に記載の分割局所放射線療法を投与することを含む方法に関する。好ましくは、予防的頭部照射法は、肺癌、好ましくは小細胞肺癌、さらにより好ましくは、好ましくは化学療法および／または外科処置の後の、完全に寛解した小細胞肺癌に関して適用される。好ましくは、予防的縦隔照射法は、肺癌、より好ましくは小細胞肺癌、さらにより好ましくは、好ましくは化学療法および／または外科処置の後の、完全に寛解した小細胞肺癌に関して適用される。

10

【0332】

上記の治療法または予防的照射法のすべてにおいて、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの時限投与が好ましい。

【0333】

本発明の好ましい態様は、脳転移、好ましくは肺癌の脳転移、より好ましくはN S C L C および／またはS C L C の脳転移を治療する方法であって、全脳照射の適用およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）（シレンジチド）の投与を含む方法に関し、そこにおいて、全脳照射は以下の通りに適用される：

20

好ましくは約30 Gyの総線量の全脳放射線療法が、好ましくはマスク固定でのC T シミュレーションの後に与えられる。目標容積は、好ましくはC 2とC 3との間の椎間板までの頭蓋内全内容を含むように規定される。好ましくは、篩板および側頭葉が含まれることに、特に重点を置かなければならない。放射線は、好ましくは2つの対向する外側入口により、好ましくはほぼ同等の重み付けで与えられる。好ましくは、約3 Gyの単一用量が、1～5日目および8～12日目に与えられる。放射線療法は、好ましくはシレンジチド注入の終了から約2時間後（すなわち、好ましくはシレンジチド注入の開始から3時間後）に開始するべきである。好ましくは、各注入は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくは約500 mg、約1000 mgまたは約2000 mg（均一）、好ましくは約1000 mgまたは約2000 mg（均一）の量のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）（シレンジチド）を含む。

30

【0334】

本発明の別の好ましい態様は、脳転移、好ましくは肺癌の脳転移、より好ましくはN S C L C および／またはS C L C の脳転移を治療する方法であって、全脳照射の適用およびシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の投与を含む方法に関し、そこにおいて、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、以下の通りに投与される：

40

シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）は、1～5日目および8～12日目に、同日中に患者に適用される分割全脳照射療法と併用されて、1日1回 i . v . 投与され、好ましくは前記分割全脳照射療法は、好ましくは約3 Gyの10分割の約30 Gyを含むかより好ましくはそれからなる。好ましくは、各注入は、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくは約500 mg、約1000 mgまたは約2000 mg（均一）、好ましくは約1000 mgまたは約2000 mg（均一）の量のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）（シレンジチド）を含む

50

。前記注入は、分割全脳放射線療法の各適用の好ましくは約3時間前に開始し、好ましくは約2時間前に終わるべきである（すなわち、分割全脳放射線療法の各分割の適用の約3時間前に約1時間の注入が開始する）。

【0335】

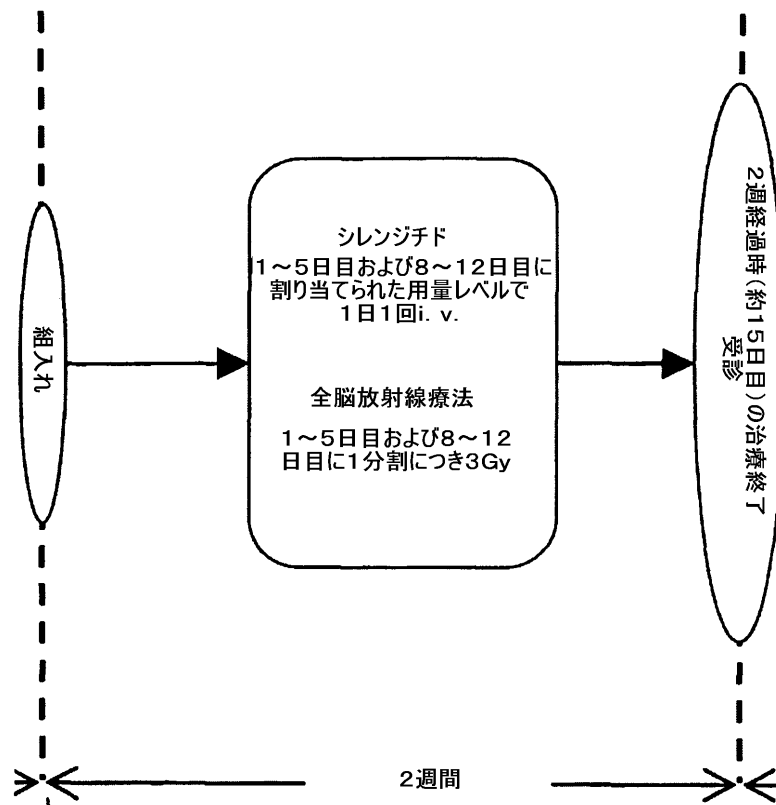
特に好ましくは、1つの治療法では上記好ましい態様の特性が組み合わされる。

【0336】

全脳照射の適用およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）（シレンジチド）の投与を含む治療法の例を、以下のスキームに示す：

【0337】

【化3】

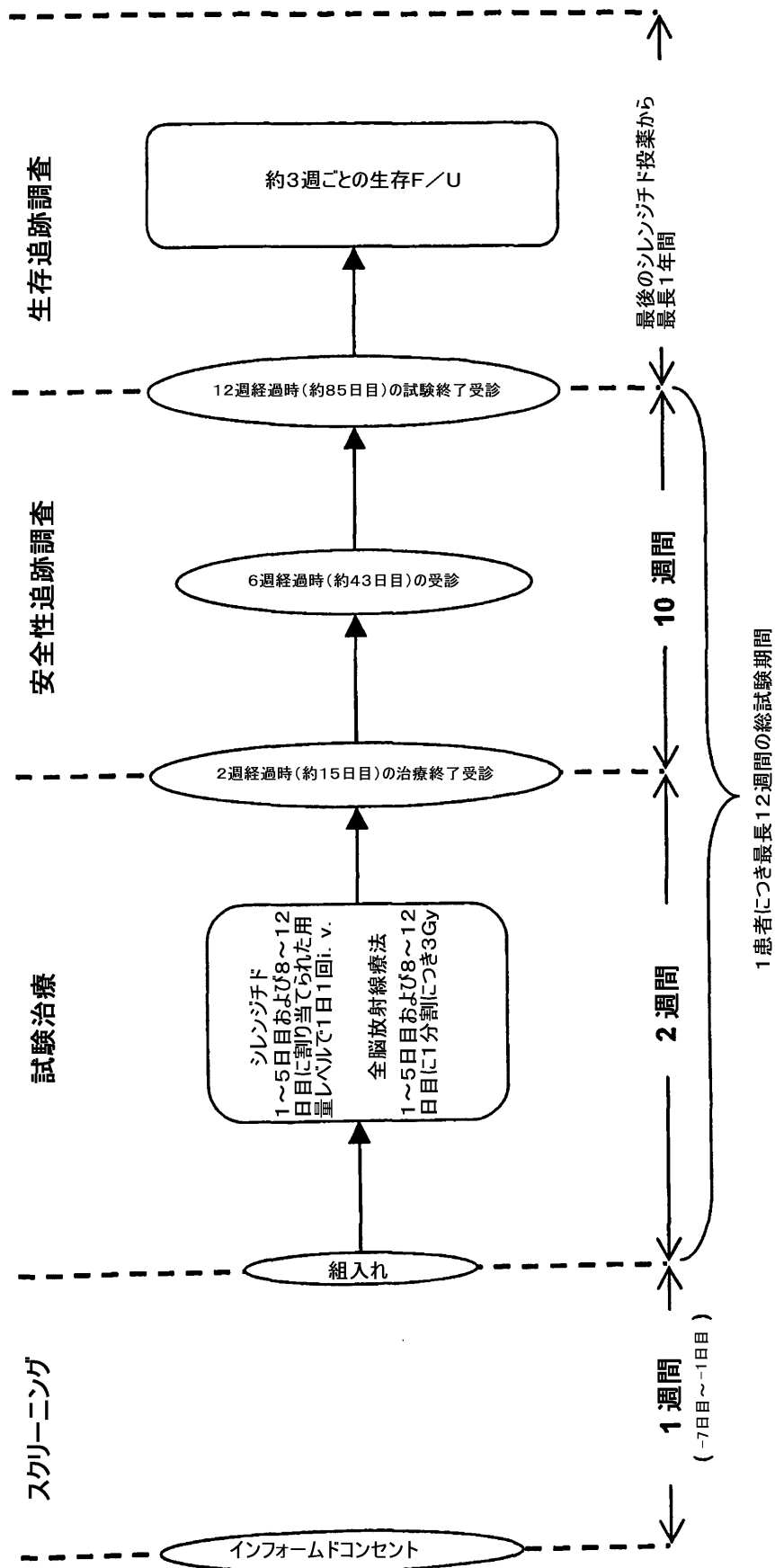


【0338】

全脳照射の適用およびシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）（シレンジチド）の投与からなる治療法に関する試験設計の例を、以下のスキームに示す：

【0339】

【化 4】



* または、シレンジチドが早期に中止された場合は、シレンジチドの最後の投薬から4週間後
 ** または、シレンジチドが早期に中止された場合は、シレンジチドの最後の投薬から10週間後

【0340】

本発明の特に好ましい対象は、

i) そこに含まれる少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が1患者につき10～30ミリモルの量に達するような、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの1用量または複数用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与を含むか、または

ii) そこに含まれる少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が1患者につき10～30ミリモルの量に達するような、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの1用量または複数用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与と組み合わせることができる、本発明のすべての使用、治療方法、医薬、対象、本発明の実施形態および／または本明細書に記載の生産方法である。

【0341】

本発明のさらにより好ましい対象は、

iii) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩から選択される少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの投与であって、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が1患者につき合計で6000～14000mgの量に達するように、前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが1用量または複数用量で、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上患者に投与される投与を含むか、または

iv) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩から選択される少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの投与であって、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が1患者につき合計で6000～14000mgの量に達するように、前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが1用量または複数用量で、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上患者に投与される投与と組み合わせることができる、本発明のすべての使用、治療方法、医薬、対象、本発明の実施形態および／または本明細書に記載の生産方法である。

【0342】

本発明のさらにより好ましい対象は、

v) そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩の1用量または複数用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与を含むか、または

vi) そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩の1用量または複数用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与と組み合わせることができる、本発明のすべての使用、治療方法、医薬、対象、本発明の実施形態および／または本明細書に記載の生産方法である。

【0343】

本発明のさらにより好ましい対象は、

vii) そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) の、好ましくは1週間の連続する5日の、好ましくは各々約2000mgからなる好ましくは5用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与を含むか、または

viii) そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal

10

20

30

40

50

）の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、好ましくは1週間の連続する5日の、好ましくは各々約2000mgからなる好ましくは5用量の、好ましくは1週間または複数週間、特に好ましくは連続する2週間以上の投与と組み合わせることができる、本発明のすべての使用、治療方法、医薬、対象、本発明の実施形態および／または本明細書に記載の生産方法である。

【0344】

本発明のさらにより好ましい対象は、

i x) そこに含まれるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、1週間の連続する5日のそれぞれ約2000mgからなる別々の5用量の投与であって、前記週単位の用量の前記投与は、連続する2～12週間、好ましくは連続する4～8週間、特に約6週間繰り返される投与を含むか、または

x) そこに含まれるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の週単位の用量が1患者につき合計で約10000mgの量に達するような、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の、1週間の連続する5日のそれぞれ約2000mgからなる別々の5用量の投与であって、前記週単位の用量の前記投与は、連続する2～12週間、好ましくは連続する4～8週間、特に約6週間繰り返される投与と組み合わせることができる、本発明のすべての使用、治療方法、医薬、対象、本発明の実施形態および／または本明細書に記載の生産方法である。

【0345】

上記、特に上のi)～x)に記載の投与または投与スキームは、

a) 好ましくは、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドまたはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）それぞれの上記週単位の用量がその患者に投与される1週または複数週の間の1日または複数日の、患者への放射線療法の適用、および／または

b) 少なくとも、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンド、または好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）それぞれの上記週単位の用量が前記患者に投与される1週または複数週の間の、1つまたは複数のアルキル化剤、好ましくは本明細書に記載のアルキル化剤、より好ましくはテモゾロマイドの投与、と有利に組み合わせることができる。

【0346】

上記、特に上のi)～x)に記載の投与または投与スキームは、

c) シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の上記週単位の用量が前記患者に投与される1週または複数週の間の、約2000mgの用量が患者に投与されるすべての日の患者への放射線療法の適用、および／または

d) シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の上記週単位の用量が前記患者に投与される1週または複数週の間の、好ましくはすべての、またはほぼすべての日のテモゾロマイドの投与、とさらにより有利に組み合わせることができる。

【0347】

上記、特に上のi)～x)に記載の投与または投与スキームは、

e) シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の上記週単位の用量が前記患者に投与される1週または複数週の間の、約2000mgの用量が患者に投与されるすべての日の患者への放射線療法の適用、および／または

f) シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の上記週単位の用量が前記患者に投与される1週または複数週の間の、すなわち、約500mgまたは約2000mgの上記用量のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）が各週4回以上、好ましくは各週5回前記患者に投与される1週または複数週の間の、好

ましくは7日のテモゾロマイドの投与、とさらにより有利に組み合わせることができる。

【0348】

この点に関し、「1週または複数週」は、好ましくは、連続する2～12週、より好ましくは連続する4～8週、特に好ましくは6週であり、その間、少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドまたはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) それぞれの上記週単位の用量が、前記患者に投与される。

【0349】

また、この点に関し、用語放射線療法は、好ましくは本明細書で定義される放射線療法を指し、より好ましくは外部ビーム放射線、特に分割外部ビーム放射線を指す。

【0350】

10

上記の、任意選択でa)～d)に記載の有利な組合せの1つまたは複数を含む、特にi)～x)に記載の、本発明の特に好ましい、およびまたはさらにより好ましい対象は、好ましくは本明細書に記載のレジメンから選択され、より好ましくは、本明細書に記載されるがi)～x)の1つまたは複数によって規定されるレジメン、および／またはi)～x)に関連して任意選択の組合せa)～d)の1つまたは複数を含むものの以外の治療レジメンから選択される治療前レジメン、治療後レジメンおよび／または維持治療とさらに組み合わせることができる。

【0351】

本発明の好ましいさらなる態様は、以下の治療法に関する：

20

癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) 少なくとも1つのアルキル化化学療法剤、

ii) セツキシマブ、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つのさらなる癌共治療剤、を投与することを含む方法。

【0352】

大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌および肺癌からなる群から選択される癌を治療する方法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

30

i) 好ましくはN消失誘導体、ニトロソ尿素誘導体、オキサザホスホリン、白金誘導体、テトラジン、アジリジン、ならびにアムサクリン、リン酸エストラムスチン、プロカルバジンおよびトレオスルファン；

ならびに薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物からなる群から選択される、少なくとも1つのアルキル化化学療法剤、ならびに

ii) セツキシマブ、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つ、好ましくは少なくとも2つのさらなる癌共治療剤、を投与することを含む方法。

【0353】

前記方法では、明示的に特記されていない場合、少なくとも1つのアルキル化化学療法剤は、好ましくは本明細書に記載のアルキル化化学療法剤から選択され、より好ましくは、N消失誘導体ブスルファンおよびクロラムブシル、ニトロソ尿素誘導体ニムスチン、カルムスチンおよびロムスチン、オキサザホスホリンシクロホスファミド、イホスファミドおよびトロホスファミド、白金誘導体シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン、テトラジنداカルバシンおよびテモゾロマイド、アジリジンチオテパ、ならびにアムサクリン、リン酸エストラムスチン、プロカルバジンおよびトレオスルファン；ならびに、薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物から選択される。

40

【0354】

前記方法では、治療する癌は、好ましくは本明細書に記載される通りであり、より好ましくは、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌、およびそれらの脳転移から選択される。さら

50

により好ましくは、治療する癌は、以下からなる群から選択される。

i) 大脳内癌、より好ましくは星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、神経膠芽細胞腫、多形性神経膠芽腫 (G B M) ならびに、他の癌、好ましくは肺癌、特に小細胞肺癌 (S C L C) および非小細胞肺癌 (N S C L C)、転移性黒色腫、前立腺癌、特に転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (A I P C a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (A D P C a) および乳癌から選択される他の癌の脳転移、

i i) 肺癌、特に小細胞肺癌 (S C L C) および非小細胞肺癌 (N S C L C)、

i i i) 転移性黒色腫、

i v) 前立腺癌、特に転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (A I P C a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (A D P C a)、

v) ならびに乳癌。

【0355】

前記方法では、治療する癌は、好ましくは大脳内癌、より好ましくは星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、特に好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) である。

【0356】

前記方法では、少なくとも 1 つのアルキル化化学療法剤は、好ましくは、以下からなる群から選択される。

i) プラチン誘導体、より好ましくはプラチン誘導体シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン；ならびに／または

i i) テトラジン、より好ましくはテトラジン、ダカルバシンおよびテモゾロマイド；ならびに、薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物。

【0357】

前記方法では、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 3 ~ 30 ミリモルの量に達するように、好ましくは 1 用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 3 ~ 10 ミリモルの量、または前記週内に 1 患者につき 10 ~ 30 ミリモルの量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与されるべきである。

【0358】

前記方法では、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 2000 mg ~ 14000 mg、特に 4000 mg ~ 10000 mg の量に達するように、好ましくは 1 用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき約 2000 mg、約 4000 mg、約 6000 mg、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与されるべきである。好ましくは、1 用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg からなる。好ましくは、前記 1 用量または複数用量の各々は、例えば週 2 回投与スキーム、週 3 回投与スキーム、週 4 回投与スキームまたは週 5 回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。

【0359】

前記方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記週内に 1 患者につき 100 mg / m²

10

20

30

40

50

～800 mg/m²、特に200 mg/m²～500 mg/m²の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記週内に1患者につき約250 mg/m²または約400 mg/m²の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。

【0360】

本明細書に記載の治療法が、患者および週に投与される用量が約250 mg/m²または約400 mg/m²の量に達するセツキシマブの投与を含む場合、前記治療法の一番最初の週に患者に投与される最初の用量は、好ましくは前記一番最初の週では1患者につき約400 mg/m²であるか、またはそれに達する（負荷量）。好ましくは、以降の週に前記患者に投与されるセツキシマブのすべての以降の用量は、セツキシマブが患者に投与される治療法の各週で、約250 mg/m²の量であるかまたはそれに達する。2つ以上の治療法を組み合わせる場合、1患者につき週に約400 mg/m²の前記負荷量は、好ましくは一番最初の治療法の一番最初の週に与えられるだけである。

10

【0361】

前記方法では、前記週内に患者に投与される少なくとも1つのアルキル化化学療法剤の各々の量は、2～7個、好ましくは5～7個、特に5、6または7個のほぼ同等の用量に好ましくは分割され、そこにおいて、ほぼ同等の用量の各々は、前記週内の別々の日に前記患者に投与される。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキーム、週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。好ましくは、週7回投与スキームは、それぞれの化合物が1週間以内の7日連続で、好ましくはそれぞれの週の各日に、より好ましくはそれぞれの週の各日に1日1回与えられることを意味する。

20

【0362】

前記方法では、少なくとも1つのアルキル化化学療法剤は、好ましくは、テモゾロマイド、または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物または塩を含むか、またはそれからなる。テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記週内に1患者につき300 mg/m²～800 mg/m²の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量、好ましくは3用量以上、特に5用量以上、例えば5、6または7用量で患者に投与される。より好ましくは、テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記週内に1患者につき360 mg/m²～750 mg/m²、好ましくは550 mg/m²～700 mg/m²の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週3回投与スキーム、週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、約50 mg/m²、約60 mg/m²、約75 mg/m²、約80 mg/m²または約100 mg/m²からなる。

30

40

【0363】

前記方法は、好ましくは、以下から選択される少なくとも2つのさらなる癌共治療剤の投与を含む。

i) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物または塩、好ましくはセツキシマブ、

ii) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、および

iii) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線。

【0364】

50

本発明によると、放射線療法は、好ましくは（さらなる）癌共治療剤とみなすべきである。

【0365】

前記方法では、前記少なくとも1週内の患者への前記投与は、好ましくは連続する週で、少なくとも1回または2回繰り返される。

【0366】

したがって、本明細書に記載の、特に上記の癌の治療法であって、少なくとも1サイクルの期間であって、各サイクルは好ましくは約3週間（約21日）または約4週間（約28日）からなる期間を有する方法が特に好ましく、前記サイクルは、好ましくは、

10

i) 少なくとも1つのアルキル化化学療法剤、
ii) セツキシマブ、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）
、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つのさらなる癌共治療剤、
が患者に投与される1週または複数週を含む。特に好ましくは、前記好ましい実施形態の1つまたは複数、これらの方法で組み合わせられる。

【0367】

したがって、本発明のより好ましいさらなる態様は、癌、好ましくは大脳内癌の以下の治療法に関する：

20

[1] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ii) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および
iii) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ならびに任意選択で
iv) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0368】

[2] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ii) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に
許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および
iii) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ならびに任意選択で
iv) 放射線療法、を投与することを含む方法。

30

【0369】

[3] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、
a) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に
許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および
b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選
択される治療剤、
ならびに

40

iii) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0370】

[4] 連続する2～10週間、好ましくは連続する4～6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、連続する週の各々は、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

50

a) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤、
ならびに

i i i) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0371】

この方法では、大脳内癌は、好ましくは星状細胞腫、特に星状細胞腫グレード I I、I I I および I V、神経膠芽細胞腫および多形性神経膠芽腫 (G B M) から選択される。この方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が各週内に 1 患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは 5 用量以上、例えば 5、6 または 7 用量、より好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記 5 用量以上の各々は、例えば週 5 回投与スキーム、週 6 回投与スキームまたは週 7 回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、テモゾロマイドの前記 1 用量または複数用量の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する 2～10 週、特に前記連続する 4～6 週の間、好ましくは 1 日 1 回、より好ましくはほぼ毎日に 1 日 1 回与えられる。この方法では、好ましくは、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が各週内に 1 患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、1 用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg のシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) からなる。この方法では、好ましくは、前記 1 用量または複数用量のシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の各々は、例えば週 2 回投与スキーム、週 3 回投与スキーム、週 4 回投与スキームまたは週 5 回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。この方法では、放射線療法は好ましくは本明細書に記載の通りである。この方法では、放射線療法は、より好ましくは外部ビーム放射線であり、さらにより好ましくは、(外部ビーム) 全脳照射および脳の (外部ビーム) 局所放射線療法 (好ましくは、局所放射線療法とも呼ばれる) から選択される。この方法では、外部ビーム放射線は、好ましくは $30 \sim 70\text{ Gy}$ 、特に約 30 Gy または約 60 Gy からなる。この方法では、全脳照射は、好ましくは約 30 Gy からなり、好ましくは各々約 3 Gy の約 10 分割で与えられる。この方法では、局所放射線療法は、好ましくは約 60 Gy からなり、好ましくは各々約 2 Gy の約 30 分割で与えられる。

【0372】

[5] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、1 つまたは複数のサイクル、好ましくは 2～8 サイクル、より好ましくは 3 または 6 サイクルを含み、各サイクルは好ましくは約 3 週間 (約 21 日) または約 4 週間 (約 28 日) からなり、各サイクルは好ましくは連続する 2 週間以上、より好ましくは連続する 2 または 3 週間を含み、連続する週の各々は、患者に

i) そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する週の各週内に 1 患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の 5 用量以上、好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 用量、より好ましくはほぼ同等の 5、6

または7日用量で患者に投与される、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

i i) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤を投与することを含む方法。

【0373】

この方法では、少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、好ましくは前記1サイクルまたは複数サイクルの各週の間に、好ましくは本明細書に記載の通りに投与される。この方法では、大脳内癌は、好ましくは星状細胞腫、特に星状細胞腫グレードII、IIIおよびIV、神経膠芽細胞腫および多形性神経膠芽腫 (GBM) から選択される。この方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する週の各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、テモゾロマイドの前記5用量以上の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する2～3週、特に前記連続する3週 (連続する約20日または21日) の間、好ましくは1日1回、より好ましくはほぼ毎日に1日1回与えられる。この方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記連続する週の各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、より好ましくは、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記1つまたは複数のサイクルの各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩は、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の用量が前記週内に1患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、1用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) からなる。この方法では、好ましくは、前記1用量または複数用量のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキームまたは週5回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。この方法は、好ましくは放射線療法と組み合わせされない。

【0374】

したがって、本発明のさらにより好ましいさらなる態様は、癌、好ましくは大脳内癌の以下の治療法に関する：

[6] 段落 [4] および [5] による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられる方法。

【0375】

[7] 連続する2～10週間、好ましくは連続する4～6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠

芽腫（GBM）の治療法であって、連続する週の各々は、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤

ならびに

iv) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含む方法。

10

【0376】

[8] 連続する2～10週間、好ましくは連続する4～6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療法であって、連続する週の各々は、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) 2つのさらなる癌共治療剤、

a) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに、任意選択で

20

iv) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含む方法。

【0377】

[9] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療法であって、2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、各サイクルは好ましくは約4週間（約28日）からなり、各サイクルは好ましくは連続する2または3週間を含み、連続する週の各々は、患者に

i) そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する2または3週の各週内に1患者につき $360\text{mg}/\text{m}^2 \sim 750\text{mg}/\text{m}^2$ 、好ましくは $550\text{mg}/\text{m}^2 \sim 700\text{mg}/\text{m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、好ましくはほぼ同等の5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

30

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤、を投与することを含む方法。

【0378】

前記2つ以上のサイクルの間、好ましくは、いかなる放射線療法も患者に適用されない。前記2つ以上のサイクルの間、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）（または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩）、および/または

40

セツキシマブ（または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩）は、好ましくは前記2つ以上のサイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で患者に投与される。

【0379】

[10] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療法であって、2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、各サイクルは好ましくは約4週間（約28日）からなり、

50

各サイクルは、好ましくは、

(A) 連続する約2週または連続する約3週であって、その各々は、患者に

i) そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する約2または約3週の各週内に1患者につき $360 \text{ mg/m}^2 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、好ましくはほぼ同等の5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量、さらにより好ましくはほぼ同等の6または7日用量で患者に投与される、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、を投与することを含む連続する週、

ならびに

(B) 前記サイクルの約4週間(約28日)の各週の間の少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の投与であって、前記少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、

a) 好ましくはそこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) の週単位の用量が前記サイクルの各週内に1患者1週につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、好ましくは1用量またはほぼ同等の複数用量、好ましくはほぼ同等の1~5用量、より好ましくはほぼ同等の2または5日用量で患者に投与される、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) 好ましくはそこに含まれるセツキシマブの週単位の用量が前記サイクルの各週内に1患者につき週に約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量であるかまたはそれに達するように、好ましくは1週につき1用量またはほぼ同等の複数用量、より好ましくは1週につき1用量であって、好ましくは約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 からなる1用量または複数用量で患者に投与される、セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される投与を含む方法。

【0380】

[11]

a) 段落[7]および[9]による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられるか、または

b) 段落[8]および[9]による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられる方法。

【0381】

[12]

a) 段落[7]および[10]による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられるか、または

b) 段落[8]および[10]による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられる方法。

【0382】

[13] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (GBM) の治療法であって、

(A) 患者に、

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤、

ならびに

iii) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を、第1~10週、第1~6週または第1~4週の間の各週に投与することと、

任意選択の、直後の

少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-V al) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤だけが、前記第二のサイクルのほぼ各週に前記患者に投与される、0～6週、より好ましくは3～5週、特に約3または約4週と、続く、好ましくは直後の

(B) 各々は好ましくは約4週 (約28日) からなる2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルであって、
そこにおいて、

i) 各サイクルは好ましくは連続する2または3週、好ましくは前記サイクルの最初の2または3週を含み、その週の間、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、好ましくは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する2または3週の各週内に1患者につき $360 \text{ mg/m}^2 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、より好ましくはほぼ同等の5、6または7用量、さらにより好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与され、
そこにおいて、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-V al) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記2つ以上のサイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で患者に投与されるサイクルと、を含む方法。

【0383】

前記2つ以上のサイクルの間、好ましくはいかなる放射線療法も患者に適用されない。

【0384】

[14] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (GBM) の治療法であって、

(A) 2～8週、好ましくは4～6週、より好ましくは連続する週、特に連続する約4週または約6週からなる第一のサイクルであって、各週は、患者に

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-V al) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤、
ならびに

iii) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含むサイクルと；直後の

(B) 第二のサイクルであって、

i) 前記患者を治療しない1～6週、特に2～4週、好ましくは連続する週、または

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

c) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-V al) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

d) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤だけが、前記第二のサイクルのほぼ各週に前記患者に投与される、1～6週、特に2～4週、好ましくは構成的週からなるサイクルと；

直後の

10

20

30

40

50

(C) 各々は好ましくは約4週(約28日)からなる2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルであって、
そこにおいて、

i) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、前記サイクルの第1～3週の間に、好ましくは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記第1～3週の各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、より好ましくは週にほぼ同等の5、6または7用量、さらにより好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与され、
そこにおいて、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で前記患者に投与されるサイクルと；

任意選択の、直後の

(D) 各々は好ましくは約4週(約28日)からなる2つ以上のサイクル、好ましくは3～24サイクル、特に4～12サイクルであって、
そこにおいて、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

e) シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

f) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記サイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で患者に投与されるサイクルと、を含む方法。

【0385】

好ましくは、(C)および(D)の間、いかなる放射線療法も患者に適用または投与されない。

【0386】

[15] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫(GBM)の治療法であって、グラフィック治療スキーム1～4の1つまたは複数および/またはグラフィック治療スキーム5および6の1つまたは複数、特にそこに記載のすべての治療ステップまたはレジメンを含むグラフィック治療スキーム1～4の1つまたは複数および/またはグラフィック治療スキーム5および6の1つまたは複数に記載の義務的な治療ステップまたはレジメンを含む方法。

【0387】

本明細書に記載の治療法が2つ以上のサイクルを含む場合、2つ以上のサイクルは、好ましくは互いに構成的である。したがって、2つ以上のサイクルは、この点に関して好ましくは2つ以上の連続するサイクルを意味する。

【0388】

段落番号[13]に記載の方法では、さらなる癌共治療剤またはその組合せは、好ましくはステップ(A)および(B)の両方で同じであり、例えば

・癌共治療剤シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ

10

20

30

40

50

(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤、

(i) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

(ii) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、の両方の組合せが、ステップ(A)で組合せの癌共治療剤として選択される場合、同じ組合せは好ましくはステップ(B)で癌共治療剤として同様に用いられる。

【0389】

段落番号[14]に記載の方法では、さらなる癌共治療剤またはその組合せは、好ましくはステップ(A)、(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で同じであり、例えば

・癌共治療剤シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

(i) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

(ii) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、の両方の組合せが、ステップ(A)で組合せの癌共治療剤として選択される場合、同じ組合せは好ましくはステップ(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で癌共治療剤として同様に用いられる。

【0390】

段落番号[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]および／または[15]に記載の方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。より好ましくは、テモゾロマイドの前記5用量以上の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなる。

【0391】

段落番号[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]および／または[15]に記載の方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブは、そこに含まれるセツキシマブの用量が各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。

【0392】

段落番号[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]および／または[15]に記載の方法では、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) は、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly

－A s p－D P h e－N M e－V a l）の用量が前記週内に1患者につき約2000mg、約4000mg、約6000mg、約8000mgまたは約10000mgの量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、1用量または複数用量の各々は、約500mgまたは約2000mgのシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）からなる。さらにより好ましくは、前記1用量または複数用量のシクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l）の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキームまたは週5回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。

【0393】

段落番号[1]、[2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[13]、[14]および/または[15]に記載の方法では、放射線療法は、好ましくは本明細書に記載の通りである。より好ましくは、放射線療法は外部ビーム放射線であり、さらにより好ましくは、（外部ビーム）全脳照射および脳の（外部ビーム）局所放射線療法（好ましくは、局所放射線療法とも呼ばれる）から選択される。特に好ましくは、外部ビーム放射線は、20～70Gy、特に約30Gyまたは約60Gyからなる。これに関連して、全脳照射は、好ましくは約30Gyからなり、好ましくは各々約3Gyの約10分割で与えられる。これに関連して、局所放射線療法は、好ましくは約60Gyからなり、好ましくは各々約2Gyの約30分割で与えられる。

【0394】

以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム1）は、義務的な治療期間、および好ましくは任意選択の期間（例えば、好ましくはいかなる治療も患者に適用されない回復期間）、および/または任意選択の治療期間（後者の2つは2つのアスタリスク（**）によって印を付ける）を含む好ましい治療法を示す。任意選択の治療期間、好ましくはシレンジチド（すなわち、シクロー（A r g－G l y－A s p－D P h e－N M e－V a l））および/またはセツキシマブだけが患者に投与されるが、前記任意選択の治療期間中には、好ましくはいかなる放射線療法も患者に投与されない（1週間の間隔**および/または4週間の間隔**についてのグラフィックを参照）。グラフィック治療スキーム1によるこの好ましい治療法が「1週間の間隔**」を含み、セツキシマブが患者に投与される場合、セツキシマブは、好ましくは前記「1週間の間隔**」の間に、約400mg/m²（これは「負荷量」とも呼ばれる）の量で1回投与される。「1週間の間隔**」の後、患者に投与されるセツキシマブの量は、好ましくは週に約250mg/m²、より好ましくは、適用可能ならば週に1回の約250mg/m²である。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で「qwk」とも略される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「qd」とも略される。好ましくは、放射線療法は、義務的な治療期間にだけ、より好ましくは放射線療法が前記グラフで明示的に挙げられる場合だけ、患者に投与される。

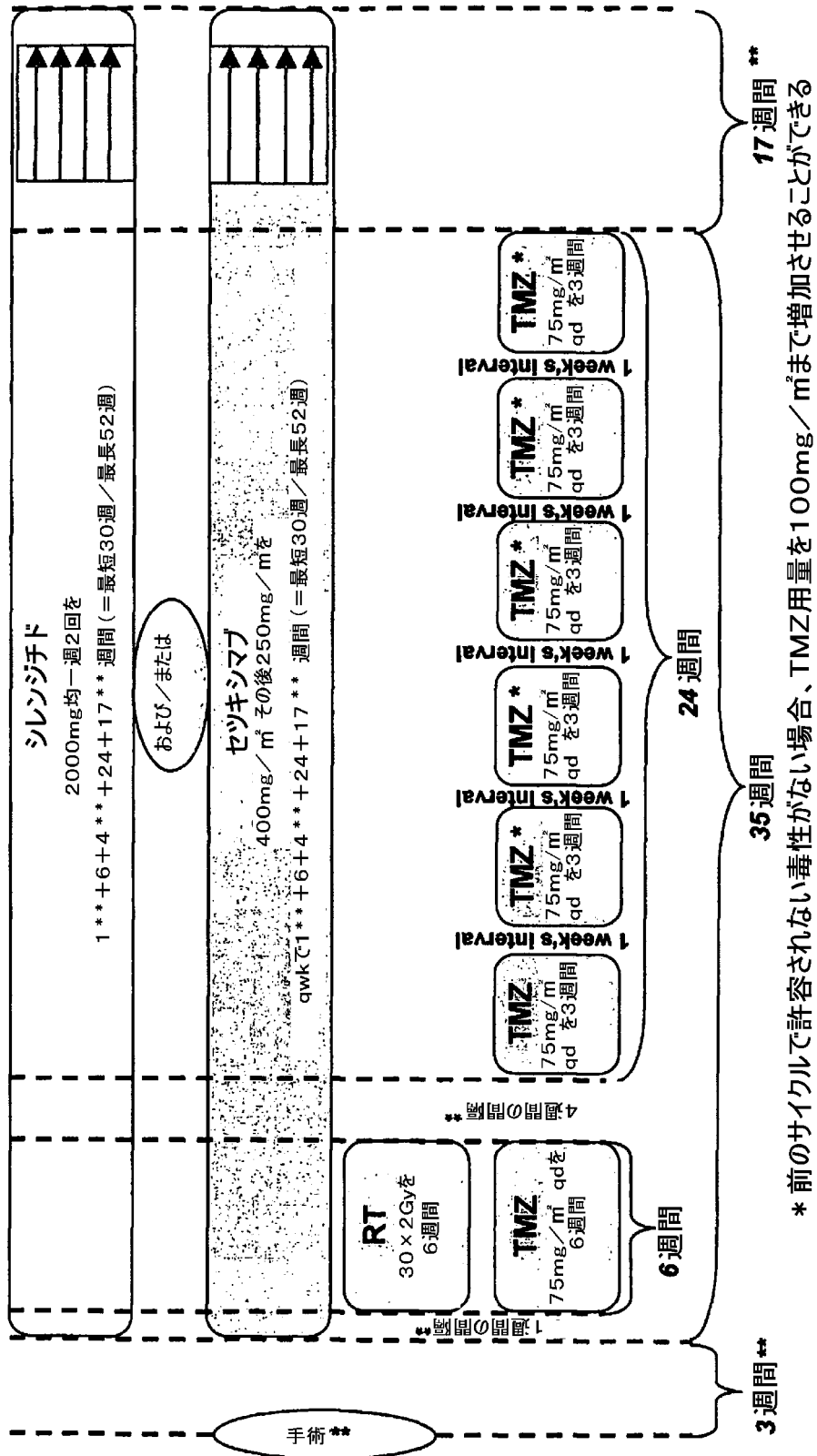
【0395】

下記のグラフィック治療スキーム1～6に示すセツキシマブ、シレンジチド、テモゾロマイドおよび/またはプロカルバジン（適用可能な場合）の投薬が、好ましい実施形態である。しかし、前記投薬のプラスマイナス20%、好ましくはプラスマイナス10%の偏差は、好ましくは本発明に従うとみなされる。

【0396】

【化 5】

グラフィック治療スキーム1



* 前のサイクルで許容されない毒性がない場合、TMZ用量を100mg/m²まで増加させることができる

任意選択の期間または治療期間

【 0 3 9 7 】

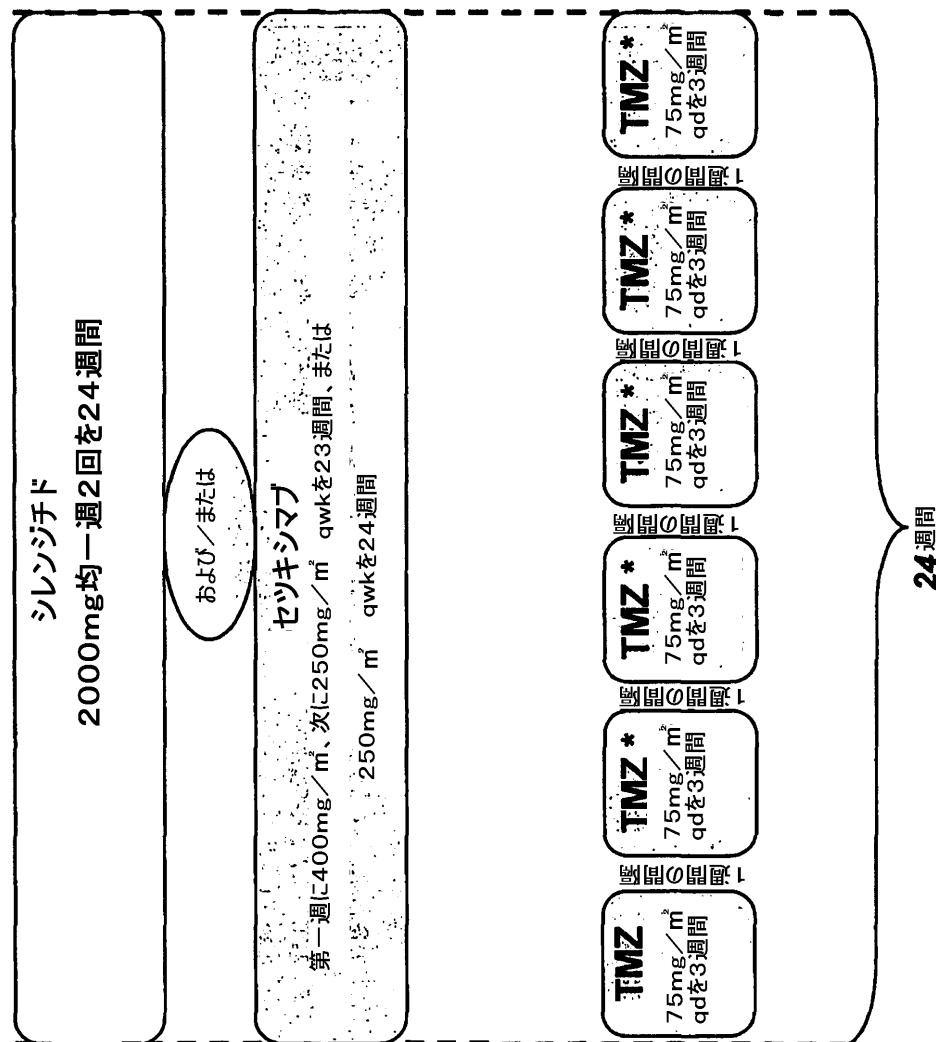
以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム2）は、好ましくは放射線療法を含まない、好ましい治療法を示す。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフで「q

w k」とも略される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「q d」とも略される。

【0398】

【化6】

グラフィック治療スキーム2



* 前のサイクルで許容されない毒性がない場合、TMZ用量を100mg/m²まで増加させることができる

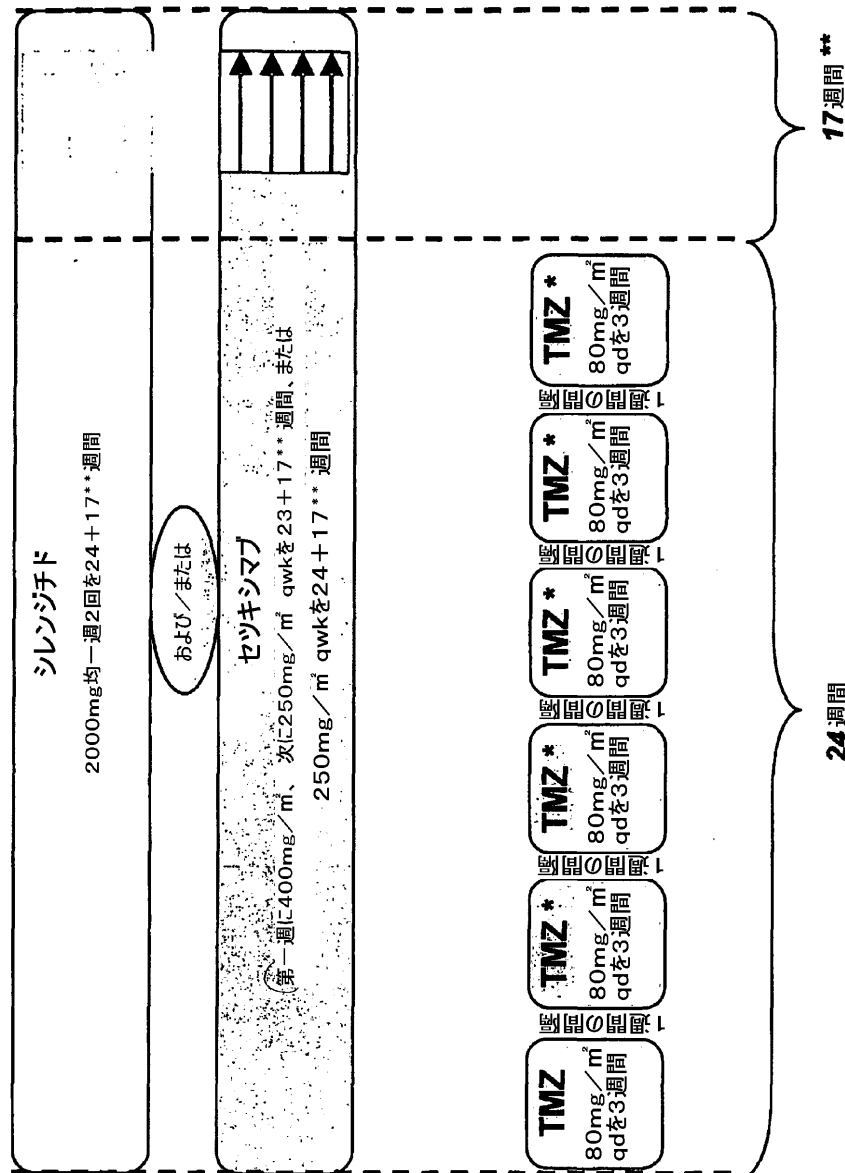
【0399】

以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム3）は、好ましくは放射線療法を含まないが、義務的な治療期間、および好ましくは任意選択の治療期間（後者は2つのアスタリスク（**）で印を付ける）も含む、好ましい治療法を示す。任意選択の治療期間に、好ましくはシレンジチド（すなわち、シクロ（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val））および／またはセツキシマブだけが患者に投与されるが、前記任意選択の治療期間中には、好ましくはいかなる放射線療法も患者に投与されない（17週間**のグラフィックを参照）。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフで「qwk」とも略される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「q d」とも略される。

【0400】

【化7】

グラフィック治療スキーム3

* 前のサイクルで許容されない毒性がない場合、TMZ用量を100mg/m²まで増加させることができる

** 任意選択の治療期間

【0401】

以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム4）は、義務的な治療期間、および好ましくは任意選択の期間（例えば、好ましくはいかなる治療も患者に適用されない回復期間）、および／または任意選択の治療期間（後者の2つは2つのアスタリスク（**）によって印を付ける）を含む、好ましい治療法を示す。任意選択の治療期間に、好ましくはシレンジチド（すなわち、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val））および／またはセツキシマブだけが患者に投与されるが、前記任意選択の治療期間中には、好ましくはいかなる放射線療法も患者に投与されない（1週間の間隔**および／または4週間の間隔**についてのグラフィックを参照）。グラフィック治療スキーム4によるこの好ましい治療法が「1週間の間隔**」を含み、セツキシマブが患者に投与される場合、セツキシマブは、好ましくは前記「1週間の間隔**」の間に、約400mg/m²（これは「負荷量」とも呼ばれる）の量で1回投与される。「1週間の間隔**」の後、患者に投与されるセツキシマブの量は、好ましくは週に約250mg/m²、よ

10

20

30

40

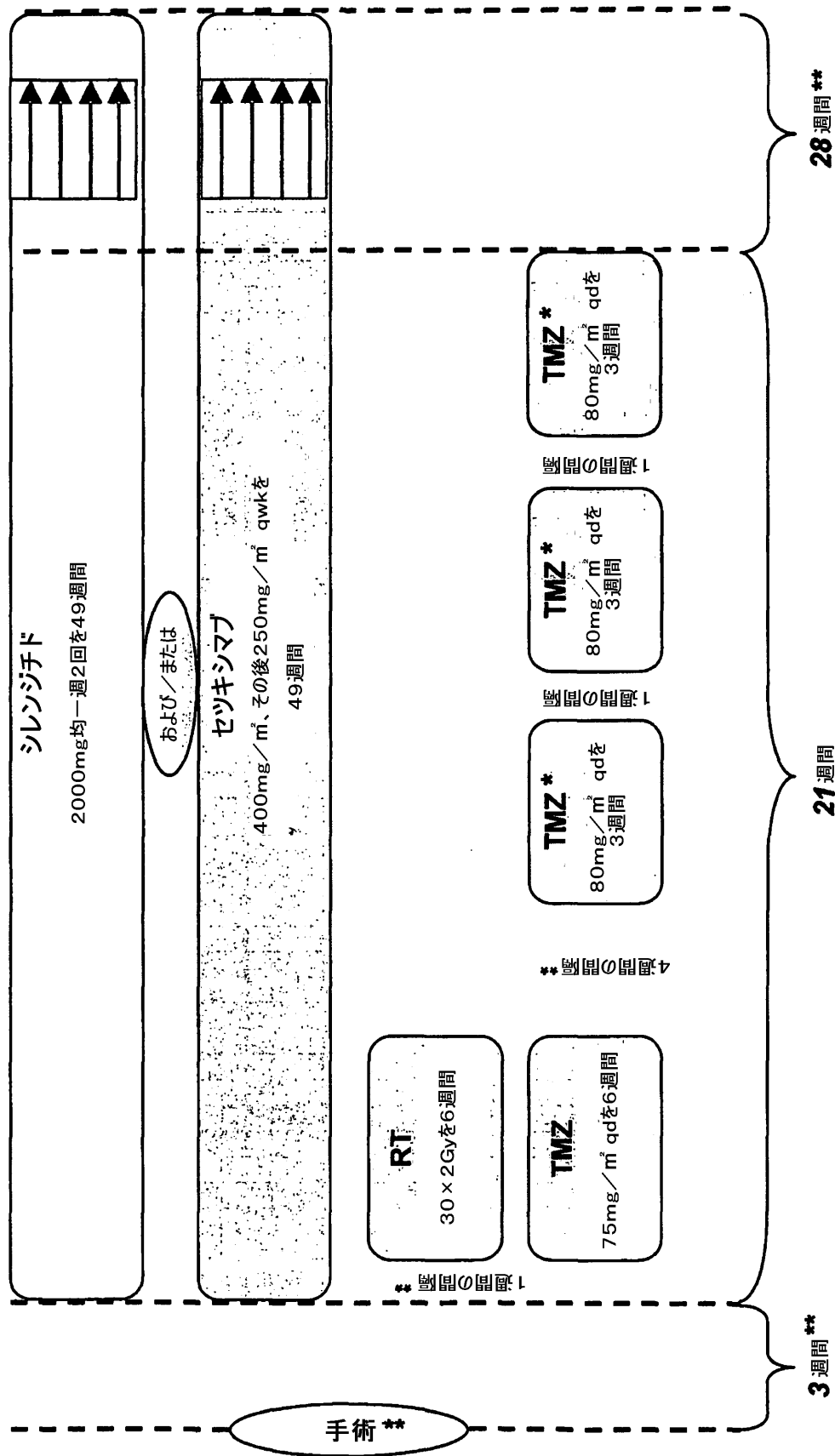
50

り好ましくは、適用可能ならば週に1回の約 250 mg/m^2 である。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフで「q w k」とも略される。好ましくは、放射線療法は、義務的な治療期間にだけ、より好ましくは放射線療法が前記グラフで明示的に挙げられる場合だけ、患者に投与される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「q d」とも略される。

【0402】

【化 8】

グラフィック治療スキーム4



* 前のサイクルで許容されない毒性がない場合、TMZ用量を100mg/m²まで増加させることができる

** 任意選択の期間または治療期間

10

20

30

40

50

【0403】

本発明の好ましいさらなる態様は、好ましくは以下に関する。

【0404】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ、

ii) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイド、

iii) ならびに放射線療法、と併用されるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）。

【0405】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、

ii) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイド、

iii) ならびに放射線療法、と併用されるセツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

【0406】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ、ならびに

ii) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドと併用され、

任意選択で、

iii) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射、と併用される、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）。

【0407】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドと併用され、

任意選択で、

ii) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ、および／または

iii) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射、と併用されるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）。

前記治療において、テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドは、好ましくは1患者1日につき50～120mg/m²の量、より好ましくは1患者1日につき約75mg/m²、約80mg/m²また

10

20

30

40

50

は約 100 mg/m^2 の量で、1週間内の6または7日に、好ましくは1週間または複数週間、より好ましくは連続する約3週間（連続する約21日間）または連続する約6週間（連続する約42日間）患者に投与される。

【0408】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドと併用され、

任意選択で、

ii) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、および／または

iii) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射、と併用されるセツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

前記治療において、テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドは、好ましくは1患者1日につき $50 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ の量、より好ましくは1患者1日につき約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 の量で、1週間内の6または7日に、好ましくは1週間または複数週間、より好ましくは連続する約3週間（連続する約21日間）または連続する約6週間（連続する約42日間）患者に投与される。

【0409】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドと併用され、

ii) 放射線療法と併用されるかまたは併用されない、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）。

前記治療は、各々は好ましくは約4週（約28日）からなる1つまたは複数のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、そこにおいて、

a) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、好ましくは1患者1日につき $50 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ の量、より好ましくは1患者1日につき約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 の量で、1週間内の6または7日、好ましくは1週間内の各日に、好ましくは連続する約3週間（連続する約21日間）患者に投与され、

b) シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）は、そこに含まれるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）の用量が前記サイクルの各週内に1患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、前記1つまたは複数のサイクルの各週内に、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。

【0410】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドと併用され、

ii) 放射線療法と併用されるかまたは併用されない、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

前記治療は、各々は好ましくは約4週（約28日）からなる1つまたは複数のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、そこにおいて、

a) テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、好ましくは1患者1日につき $50 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ の量、より好ましくは1患者1日につき約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 の量で、1週間内の6または7日、好ましくは1週間内の各日に、好ましくは連続する約3週間（連続する約21日間）患者に投与され、

b) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブは、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記サイクルの各週内に1患者につき $150 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $200 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 、特に約 250 mg/m^2 または約 450 mg/m^2 の量に達するように、前記1つまたは複数のサイクルの各週内に、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。

【0411】

本明細書で用いるように、「 mg/m^2 」は、好ましくは平方メートルあたりのミリグラム、特にそれぞれの患者の体表面の平方メートルあたりのミリグラムを意味する。したがって、「 mg/m^2 」で与えられる量または用量は、好ましくは、それぞれの患者の体表面の平方メートルあたりのミリグラムで表す、患者に投与される量または用量を意味する。

【0412】

好ましくは、そのような治療で用いるための上記方法、物質、特に段落番号[1]～[15]の1つまたは複数に記載の方法は、好ましくは本明細書に記載および定義される「非メチル化」患者、すなわち正常なまたは低下したDNAメチル化状態を有する患者の治療に有利である。

【0413】

本発明の好ましいさらなる態様は、以下の治療法に関する。

【0414】

癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) プロカルバジンおよび／またはテモゾロマイドを含む少なくとも1つのアルキル化化学療法剤、または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、

ii) セツキシマブ、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つのさらなる癌共治療剤、を投与することを含む方法。

【0415】

大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌および肺癌からなる群から選択される癌を治療する方法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) 任意選択でN消失誘導体、ニトロソ尿素誘導体、オキサザホスホリン、白金誘導体、テトラジン、アジリジン、ならびにアムサクリン、リン酸エストラムスチンおよびトレオスルファン、

ならびに、薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物、からなる群から選択される1つまたは複数のアルキル化化学療法剤と併用される、プロカルバジンおよび／またはテモゾロマイドを含む少なくとも2つのアルキル化化学療法剤、

ii) セツキシマブ、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つ、好ましくは少なくとも2つのさらなる癌共治療剤、を投与することを含む方法。

【0416】

前記方法では、明示的に特記されていない場合、少なくとも1つのアルキル化化学療法剤は、好ましくは本明細書に記載のアルキル化化学療法剤から選択され、より好ましくは、N消失誘導体ブスルファンおよびクロラムブシル、ニトロソ尿素誘導体ニムスチン、カルムスチンおよびロムスチン、オキサザホスホリンシクロホスファミド、イホスファミ

10

20

30

40

50

ドおよびトロホスファミド、白金誘導体シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン、テトラジンダカルバシンおよびテモゾロマイド、アジリジンチオテパ、ならびにアムサクリン、リン酸エストラムスチン、プロカルバジンおよびトレオスルファン；ならびに、薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物から選択される。

【0417】

前記方法では、治療する癌は、好ましくは本明細書に記載される通りであり、より好ましくは、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌、およびそれらの脳転移から選択される。さらに好ましくは、治療する癌は、以下からなる群から選択される。

i) 大脳内癌、より好ましくは星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、神経膠芽細胞腫、多形性神経膠芽腫 (G B M) ならびに、他の癌、好ましくは肺癌、特に小細胞肺癌 (S C L C) および非小細胞肺癌 (N S C L C)、転移性黒色腫、前立腺癌、特に転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (A I P C a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (A D P C a) および乳癌から選択される他の癌の脳転移、

i i) 肺癌、特に小細胞肺癌 (S C L C) および非小細胞肺癌 (N S C L C)、

i i i) 転移性黒色腫、

i v) 前立腺癌、特に転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌 (A I P C a)、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌 (A D P C a)、

v) ならびに乳癌。

【0418】

前記方法では、治療する癌は、好ましくは大脳内癌、より好ましくは星状細胞腫グレード I I、I I I または I V、特に好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) である。

【0419】

前記方法では、少なくとも 2 つのアルキル化化学療法剤は、好ましくは、以下からなる群から選択される。

i) プラチン誘導体、より好ましくはプラチン誘導体シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン、

i i) テトラジン、より好ましくはテトラジンダカルバシンおよびテモゾロマイド、ならびに／または

i i i) プロカルバジン、

ならびに、薬学的に許容されるその誘導体、塩および／または溶媒和物。

【0420】

前記方法では、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 3 ~ 30 ミリモルの量に達するように、好ましくは 1 用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 3 ~ 10 ミリモルの量、または前記週内に 1 患者につき 10 ~ 30 ミリモルの量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与されるべきである。

【0421】

前記方法では、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) の用量が前記週内に 1 患者につき 2000 mg ~ 14000 mg、特に 4000 mg ~ 10000 mg の量に達するように、好ましくは 1 用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、

溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）の用量が前記週内に1患者につき約2000mg、約4000mg、約6000mg、約8000mgまたは約10000mgの量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。好ましくは、1用量または複数用量の各々は、約500mgまたは約2000mgからなる。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキームまたは週5回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。

【0422】

前記方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記週内に1患者につき100mg/m²～800mg/m²、特に200mg/m²～500mg/m²の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記週内に1患者につき約250mg/m²または約400mg/m²の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。

【0423】

前記方法では、前記週内に患者に投与される少なくとも1つのアルキル化化学療法剤の各々の量は、2～7個、好ましくは5～7個、特に5、6または7個のほぼ同等の用量に好ましくは分割され、そこにおいて、ほぼ同等の用量の各々は、前記週内の別々の日に前記患者に投与される。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキーム、週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。

【0424】

前記方法では、少なくとも2つのアルキル化化学療法剤は、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩を含むか、またはそれらからなる。

【0425】

テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記週内に1患者につき300mg/m²～800mg/m²の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量、好ましくは3用量以上、特に5用量以上、例えば5、6または7用量で患者に投与される。より好ましくは、テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記週内に1患者につき360mg/m²～750mg/m²、好ましくは550mg/m²～700mg/m²の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週3回投与スキーム、週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、約50mg/m²、約60mg/m²、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²からなる。

【0426】

プロカルバジン、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が前記週内に1患者につき200mg/m²～800mg/m²の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量、好ましくは3用量以上、特に5用量以上、例えば5、6または7用量で患者に投与される。より好ましくは、テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記週内に1患者につき250mg/m²～750mg/m²、好ましくは300mg/m²～700mg/m²の量に達するよ

10

20

30

40

50

うに、1用量または複数用量で患者に投与されるべきである。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、例えば週3回投与スキーム、週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。好ましくは、前記1用量または複数用量の各々は、約40mg/m²、約50mg/m²、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²からなる。

【0427】

前記方法は、好ましくは、以下から選択される少なくとも2つのさらなる癌共治療剤の投与を含む。

i) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはセツキシマブ、

ii) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、および

iii) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線。

【0428】

本発明によると、放射線療法は、好ましくは(さらなる)癌共治療剤とみなすべきである。

【0429】

前記方法では、前記少なくとも1週内の患者への前記投与は、好ましくは連続する週に、少なくとも1回または2回繰り返される。

【0430】

したがって、本明細書に記載の、特に上記の癌の治療法であって、各々は好ましくは約3週間(約21日)または約4週間(約28日)からなる少なくとも1サイクルの期間を有し、前記サイクルは、

i) プロカルバジンおよび/またはテモゾロマイドを含む少なくとも2つのアルキル化化学療法剤、

ii) セツキシマブ、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩、ならびに放射線療法から選択される少なくとも1つのさらなる癌共治療剤、

が患者に投与される、1週または複数週を好ましくは含む方法が特に好ましい。特に好ましくは、前記好ましい実施形態の1つまたは複数が、これらの方法で組み合わせられる。

【0431】

したがって、本発明のより好ましいさらなる態様は、癌、好ましくは大脳内癌の以下の治療法に関する。

【0432】

[16] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

iii) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに任意選択で、

iv) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0433】

[17] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

i i i) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

i v) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0434】

[18] 癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、少なくとも1週間以内に、患者に
i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

i i) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

10

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤、
ならびに

i v) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0435】

[19] 連続する2~10週間、好ましくは連続する4~6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、連続する週の各々は、患者に

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

20

i i) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤、
ならびに

i v) 放射線療法、を投与することを含む方法。

【0436】

この方法では、大脳内癌は、好ましくは星状細胞腫、特に星状細胞腫グレードII、IIIおよびIV、神経膠芽細胞腫および多形性神経膠芽腫 (GBM) から選択される。この方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が各週内に1患者につき $360 \text{ mg/m}^2 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、テモゾロマイドの前記1用量または複数用量の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する2~10週、特に前記連続する4~6週の間、好ましくは1日1回、より好ましくはほぼ毎日に1日1回与えられる。この方法では、プロカルバジンまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはプロカルバジンは、そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が各週内に1患者につき $250 \text{ mg/m}^2 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $300 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、プロカルバジンの前記1用量または複数用量の各々は、約 40 mg/m^2 、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 ま

30

40

50

たは約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する 2～10 週、特に前記連続する 4～6 週の間、好ましくは 1 日 1 回、より好ましくはほぼ毎日に 1 日 1 回与えられる。この方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が各週内に 1 患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、好ましくは 1 用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の用量が前記週内に 1 患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、1 用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) からなる。この方法では、好ましくは、前記 1 用量または複数用量のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の各々は、例えば週 2 回投与スキーム、週 3 回投与スキーム、週 4 回投与スキームまたは週 5 回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。この方法では、放射線療法は、好ましくは本明細書に記載の通りである。この方法では、放射線療法は、より好ましくは外部ビーム放射線であり、さらにより好ましくは、(外部ビーム) 全脳照射および脳の (外部ビーム) 局所放射線療法 (好ましくは、局所放射線療法とも呼ばれる) から選択される。この方法では、外部ビーム放射線は、好ましくは $30 \sim 70 \text{ Gy}$ 、特に約 30 Gy または約 60 Gy からなる。この方法では、全脳照射は、好ましくは約 30 Gy からなり、好ましくは各々約 3 Gy の約 10 分割で与えられる。この方法では、局所放射線療法は、好ましくは約 60 Gy からなり、好ましくは各々約 2 Gy の約 30 分割で与えられる。

【0437】

〔20〕癌、好ましくは大脳内癌の治療法であって、1 つまたは複数のサイクル、好ましくは 2～8 サイクル、より好ましくは 3 または 6 サイクルを含み、各サイクルは好ましくは約 3 週間 (約 21 日) または約 4 週間 (約 28 日) からなり、各サイクルは、好ましくは連続する 2 週以上、より好ましくは連続する約 2 週または約 3 週を含み、連続する週の各々は、患者に

i) そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する週の各週内に 1 患者につき $360 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の 5 用量以上、好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 用量、より好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 日用量で患者に投与される、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、

i i) そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が前記連続する週の各週内に 1 患者につき $300 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の 5 用量以上、好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 用量、より好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 日用量で患者に投与される、プロカルバジンまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、ならびに

i i i) 少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤であって、

a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤、を投与することを含む方法。

【0438】

この方法では、少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤は、好ましくは前記 1 サイクルまたは複数サイクルの各週の間、好ましくは本明細書に記載の通りに投与される。この方法では、大脳内癌は、好ましくは星状細胞腫、特に星状細胞腫グレード II、III および IV、神経膠芽細胞腫および多形性神経膠芽腫 (GBM) から選択される。この方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好まし

くはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する週の各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、テモゾロマイドの前記5用量以上の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する2～3週、特に前記連続する3週（連続する約20日または21日）の間、好ましくは1日1回、より好ましくはほぼ毎日に1日1回与えられる。この方法では、プロカルバジンまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはプロカルバジンは、そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が前記連続する週の各週内に1患者につき $250\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $300\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。この方法では、好ましくは、テモゾロマイドの前記5用量以上の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなり、前記連続する2～3週、特に前記連続する3週（連続する約20日または21日）の間、好ましくは1日1回、より好ましくはほぼ毎日に1日1回与えられる。この方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記連続する週の各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記1つまたは複数のサイクルの各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、より好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、そこに含まれるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）の用量が前記週内に1患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される。この方法では、好ましくは、1用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）からなる。この方法では、好ましくは、前記1用量または複数用量のシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキームまたは週5回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。この方法は、好ましくは放射線療法と併用されない。

【0439】

したがって、本発明のさらにより好ましいさらなる態様は、癌、好ましくは大脳内癌の以下の治療法に関する。

【0440】

[21] 段落[19]および[20]による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わせられる方法。

【0441】

[22] 連続する2～10週間、好ましくは連続する4～6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療法であって、連続する週の各々は、患者に

- i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、
- ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、
 - a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および
 - b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤、
- ならびに
- iii) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含む方法。

10

【0442】

- [23] 連続する2～10週間、好ましくは連続する4～6週間、特に連続する約4週間または約6週間の治療を含む、大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (GBM) の治療法であって、連続する週の各々は、患者に
- i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、
 - ii) 2つのさらなる癌共治療剤、
 - a) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および
 - b) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
 - ならびに、任意選択で
 - iii) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含む方法。

20

【0443】

- [24] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (GBM) の治療法であって、2つ以上のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、各サイクルは好ましくは約4週間 (約28日) からなり、各サイクルは、好ましくは、
- (A) 連続する約2週または連続する約3週であって、その連続する週の各々は、患者に
- i) そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する約2または約3週の各週内に1患者につき $360 \text{ mg/m}^2 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、好ましくはほぼ同等の5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量、さらにより好ましくはほぼ同等の6または7日用量で患者に投与される、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、
 - ii) そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が前記連続する約2または約3週の各週内に1患者につき $300 \text{ mg/m}^2 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、好ましくはほぼ同等の5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量、さらにより好ましくはほぼ同等の6または7日用量で患者に投与される、プロカルバジンまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩を投与することを含む週と、
- (B) 前記サイクルの約4週間 (約28日) の各週の間の少なくとも1つのさらなる癌共治療剤の投与であって、前記少なくとも1つのさらなる癌共治療剤は、
- c) 好ましくはそこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の週単位の用量が前記サイクルの各週内に1患者1週につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、好ましくは1用量またはほぼ同等の複数用量、好ましくはほぼ同等の1～5用量、より好ましくはほぼ同等の2または5日用量で患者に投与される、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

30

40

50

d) 好ましくはそこに含まれるセツキシマブの週単位の用量が前記サイクルの各週内に1患者につき週に約250mg/m²または約400mg/m²の量であるかまたはそれに達するように、好ましくは1週につき1用量またはほぼ同等の複数用量、より好ましくは1週につき1用量であって、好ましくは約250mg/m²または約400mg/m²からなる1用量または複数用量で患者に投与される、セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される投与と、を含む方法。

【0444】

前記2つ以上のサイクルの間、好ましくはいかなる放射線療法も患者に適用されない。前記2つ以上のサイクルの間、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) (または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩) および/またはセツキシマブ (または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩) は、好ましくは前記2つ以上のサイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で患者に投与される。

10

【0445】

[25] 段落 [22] および [24] による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わされる方法。

【0446】

[26] 段落 [23] および [24] による方法が、好ましくは逐次的に、好ましくは所与の順序で組み合わされる方法。

【0447】

20

[27] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (GBM) の治療法であって、

(A) 患者に、

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

ii) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

c) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

d) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤、

30

ならびに

iii) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を、第1~10週、第1~6週または第1~4週の間の各週に投与することと、任意選択の、直後の

少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

g) シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Va1) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

h) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤だけが、前記第二のサイクルのほぼ各週に前記患者に投与される、0~6週、より好ましくは3~5週、特に約3または約4週と、続く、好ましくは直後の

40

(B) 各々は好ましくは約4週 (約28日) からなる2つ以上のサイクル、好ましくは2~8サイクル、特に3または6サイクルであって、そこにおいて、

i) 各サイクルは好ましくは連続する2または3週、好ましくは前記サイクルの最初の2または3週を含み、その間、テモゾロマイドおよびプロカルバジン (または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩) が、好ましくはそこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記連続する2または3週の各週内に1患者につき360mg/m²~750mg/m²、好ましくは550mg/m²~700mg/m²の量に達するように、好ましくはほぼ同等の5用量以上、より好ましくはほぼ同等の5、6または7用

50

量、さらにより好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 日用量で患者に投与され、
 およびそこにおいて、

i i) 少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤であって、

c) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

d) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記 2 つ以上のサイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で患者に投与されるサイクルと、を含む方法。

【0448】

前記 2 つ以上のサイクルの間、好ましくはいかなる放射線療法も患者に適用されない。

10

【0449】

[28] 大脳内癌、好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) の治療法であって、

(A) 2 ~ 8 週、特に 4 ~ 6 週からなる第一のサイクルであって、各週は、患者に

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン、または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩、

i i) 少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤であって、

c) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

d) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩から選択される治療剤、
 ならびに

20

i i i) 好ましくは局所放射線療法および全脳照射から選択される外部ビーム放射線、を投与することを含む第一のサイクルと、直後の

(B) 第二のサイクルであって、

i) 前記患者を治療しない 1 ~ 6 週、特に 2 ~ 4 週、または

i i) 少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤であって、

i) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

j) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤だけが、前記第二のサイクルのほぼ各週に前記患者に投与される 1 ~ 6 週、特に 2 ~ 4 週、からなる第二のサイクルと、
 直後の

30

(C) 各々は好ましくは約 4 週 (約 28 日) からなる 2 つ以上のサイクル、好ましくは 2 ~ 8 サイクル、特に 3 または 6 サイクルであって、
 そこにおいて、

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン (または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩) が、前記サイクルの第 1 ~ 3 週の間、好ましくは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が前記第 1 ~ 3 週の各週内に 1 患者につき $360 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 750 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、好ましくは $550 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 700 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量に達するように、好ましくはほぼ同等の 5 用量以上、より好ましくは週にほぼ同等の 5、6 または 7 用量、さらにより好ましくはほぼ同等の 5、6 または 7 日用量で患者に投与され、
 およびそこにおいて、

40

i i) 少なくとも 1 つのさらなる癌共治療剤であって、

c) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

d) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記 2 つ以上のサイクル、好ましくは 2 ~ 8 サイクル、特に 3 または 6 サイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で前記患者に投与されるサイクルと、任意選択の、直後の

50

(D) 各々は好ましくは約4週(約28日)からなる2つ以上のサイクル、好ましくは3～24サイクル、特に4～12サイクルであって、
そこにおいて、

i i) 少なくとも1つのさらなる癌共治療剤であって、

k) シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

l) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、から選択される治療剤が、前記サイクルのほぼ各週に、好ましくは本明細書に記載の方法で前記患者に投与されるサイクルと、を含む方法。

【0450】

好ましくは、(C)および(D)の間、いかなる放射線療法も患者に適用または投与されない。

【0451】

段落番号[27]に記載の方法では、さらなる癌共治療剤またはその組合せは、好ましくはステップ(A)および(B)の両方で同じであり、例えば

・癌共治療剤シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり

・癌共治療剤セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤、

(i) シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

(i i) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、の両方の組合せが、ステップ(A)で組合せの癌共治療剤として選択される場合、同じ組合せは好ましくはステップ(B)で癌共治療剤として同様に用いられる。

【0452】

段落番号[28]に記載の方法では、さらなる癌共治療剤またはその組合せは、好ましくはステップ(A)、(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で同じであり、例えば

・癌共治療剤シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩が、ステップ(A)で唯一の癌共治療剤として選択される場合、それは好ましくはステップ(C)(D)および、適用可能であればステップ(B)で唯一の癌共治療剤でもあり、

・癌共治療剤、

(i) シクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)または薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、および

(i i) セツキシマブまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、の両方の組合せが、ステップ(A)で組合せの癌共治療剤として選択される場合、同じ組合せは好ましくはステップ(C)、(D)および、適用可能であればステップ(B)で癌共治療剤として同様に用いられる。

【0453】

段落番号[16]、[17]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]および/または[28]に記載の方法では、テモゾロマイドまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好

10

20

30

40

50

ましくはテモゾロマイドは、そこに含まれるテモゾロマイドの週単位の用量が各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。より好ましくは、テモゾロマイドの前記5用量以上の各々は、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなる。

【0454】

段落番号 [16]、[17]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27] および/または [28] に記載の方法では、プロカルバジンまたは薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物もしくは塩、好ましくはプロカルバジンは、そこに含まれるプロカルバジンの週単位の用量が各週内に1患者につき $360\text{ mg/m}^2 \sim 750\text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $550\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ の量に達するように、好ましくは5用量以上、例えば5、6または7用量、より好ましくはほぼ同等の5、6または7日用量で患者に投与される。好ましくは、前記5用量以上の各々は、例えば週5回投与スキーム、週6回投与スキームまたは週7回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、各週内の異なる日に与えられる。より好ましくは、プロカルバジンの前記5用量以上の各々は、約 40 mg/m^2 、約 50 mg/m^2 、約 60 mg/m^2 、約 80 mg/m^2 または約 100 mg/m^2 からなる。段落番号 [16]、[17]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27] および/または [28] に記載の方法では、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩、好ましくはセツキシマブは、そこに含まれるセツキシマブの用量が各週内に1患者につき約 250 mg/m^2 または約 400 mg/m^2 の量に達するように、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される。

【0455】

段落番号 [16]、[17]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27] および/または [28] に記載の方法では、シクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩、好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) は、そこに含まれるシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の用量が前記週内に1患者につき約 2000 mg 、約 4000 mg 、約 6000 mg 、約 8000 mg または約 10000 mg の量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される。より好ましくは、1用量または複数用量の各々は、約 500 mg または約 2000 mg のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) からなる。さらにより好ましくは、前記1用量または複数用量のシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) の各々は、例えば週2回投与スキーム、週3回投与スキーム、週4回投与スキームまたは週5回投与スキームで、好ましくは本明細書に記載される通りに、前記週内の異なる日に与えられる。段落番号 [16]、[17]、[18]、[19]、[22]、[23]、[27] および/または [28] に記載の方法では、放射線療法は好ましくは本明細書に記載の通りである。より好ましくは、放射線療法は外部ビーム放射線であり、さらにより好ましくは、(外部ビーム)全脳照射および脳の(外部ビーム)局所放射線療法(好ましくは、局所放射線療法とも呼ばれる)から選択される。特に好ましくは、外部ビーム放射線は、 $20 \sim 70\text{ Gy}$ 、特に約 30 Gy または約 60 Gy からなる。これに関連して、全脳照射は、好ましくは約 30 Gy からなり、好ましくは各々約 3 Gy の約10分割で与えられる。これに関連して、局所放射線療法は、好ましくは約 60 Gy からなり、好ましくは各々約 2 Gy の約30分割で与えられる。

【0456】

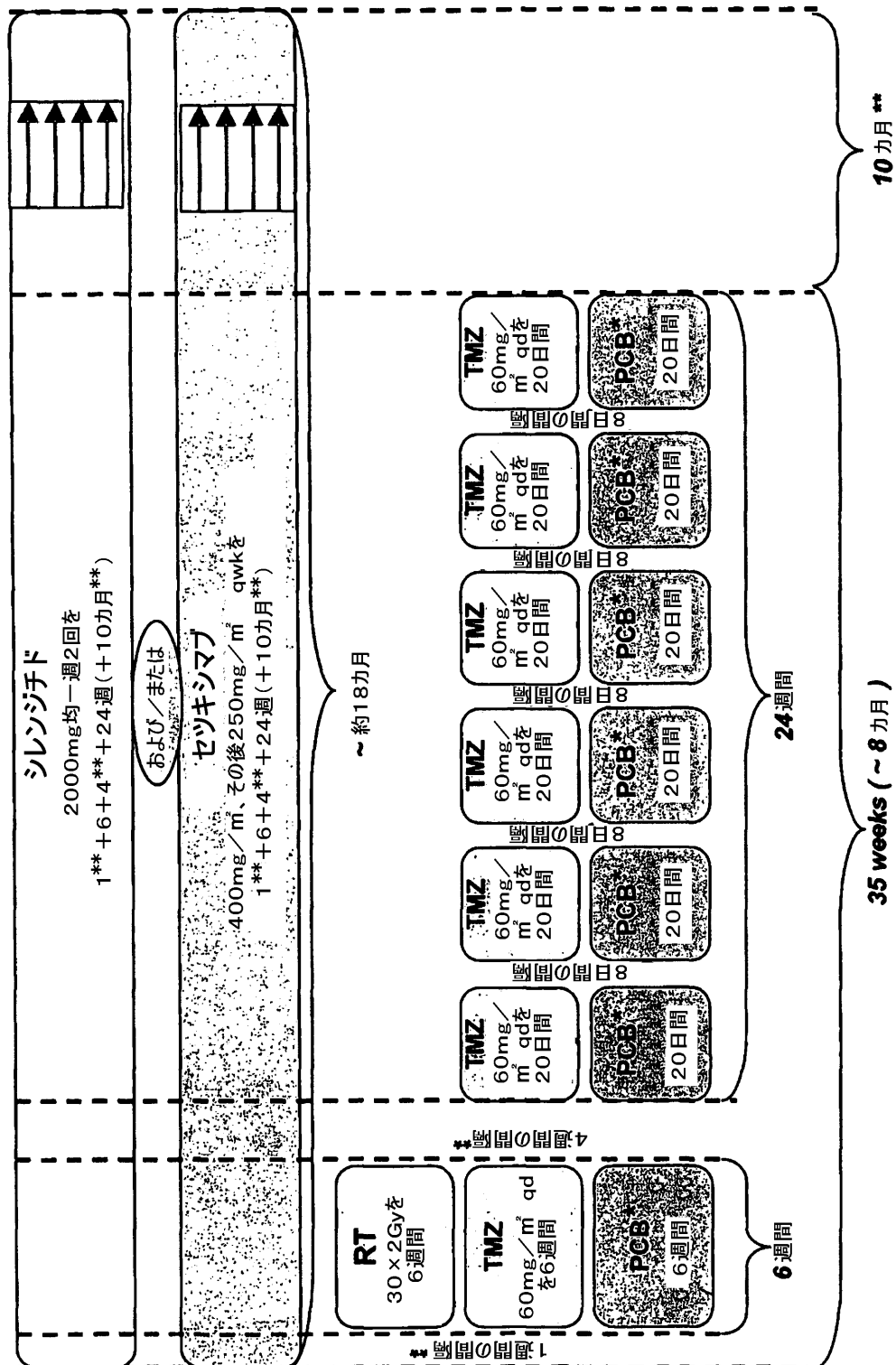
以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム5）は、義務的な治療期間、および好ましくは任意選択の期間（例えば、好ましくはいかなる治療も患者に適用されない回復期間）、および／または任意選択の治療期間（後者の2つは2つのアスタリスク（**）によって印を付ける）を含む好ましい治療法を示す。任意選択の治療期間中、好ましくはシレンジチド（すなわち、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l））および／またはセツキシマブだけが患者に投与されるが、前記任意選択の治療期間中には、好ましくはいかなる放射線療法も患者に投与されない（1週間の間隔**および／または4週間の間隔**についてのグラフィックを参照）。グラフィック治療スキーム5によるこの好ましい治療法が「1週間の間隔**」を含み、セツキシマブが患者に投与される場合、セツキシマブは、好ましくは前記「1週間の間隔**」の間に、約400mg/m²（これは「負荷量」とも呼ばれる）の量で1回投与される。「1週間の間隔**」の後、患者に投与されるセツキシマブの量は、好ましくは週に約250mg/m²、より好ましくは、適用可能ならば週に1回の約250mg/m²である。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で「qwk」とも略される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「qd」とも略される。好ましくは、「1日1回」投与は、プロカルバジンの投与にも適用される。好ましくは、放射線療法は、義務的な治療期間にだけ、より好ましくは放射線療法が前記グラフで明示的に挙げられる場合だけ、患者に投与される。

10

【0457】

【化 9】

グラフィック治療スキーム5



* プロカルバジン用量は、50mg p. o. または 100mg p. o. である。

** 任意選択の治療期間

【0458】

以下のグラフィック（グラフィック治療スキーム6）は、義務的な治療期間、および好

10

20

30

40

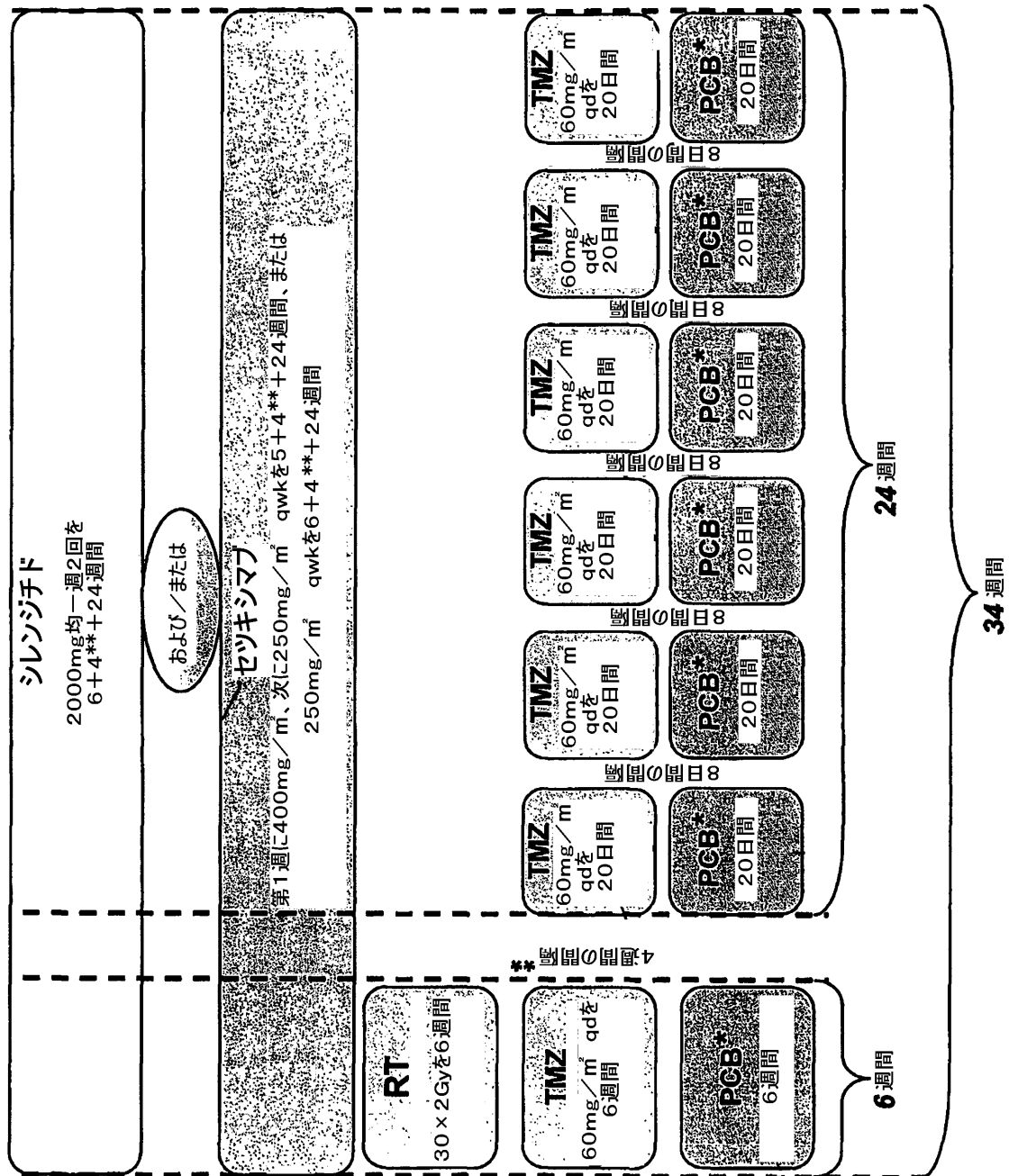
50

ましくは任意選択の治療期間（後者は2つのアスタリスク（* *）で印を付ける）を含む、好ましい治療法を示す。任意選択の治療期間中、好ましくはシレンジチド（すなわち、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l））および／またはセツキシマブだけが患者に投与されるが、前記任意選択の治療期間中には、好ましくはいかなる放射線療法も患者に投与されない（「4週間の間隔」についてのグラフィックを参照）。セツキシマブが患者に投与される場合、それは、好ましくは、前記第1週に約400 mg / m²の量（これは「負荷量」とも呼ばれる）で1回、次に好ましくは週に約250 mg / m²、より好ましくは前記治療法の残りの期間に約250 mg / m²で週に1回投与されるか、または週に約250 mg / m²、より好ましくは治療法全体の間約250 mg / m²で週に1回投与される。セツキシマブの「週に1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で「q w k」とも略される。テモゾロマイドの「1日1回」の投与は、前記グラフ（複数可）で好ましくは「q d」とも略される。好ましくは、「1日1回」投与は、プロカルバジンの投与にも適用される。好ましくは、放射線療法は、義務的な治療期間にだけ、より好ましくは放射線療法が前記グラフで明示的に挙げられる場合だけ、患者に投与される。

【0459】

【化 1 0】

グラフィック治療スキーム6



* プロカルバジン用量は、50mg p. o. または100mg p. o. である。

** 任意選択の治療期間

【0 4 6 0】

本発明の好ましいさらなる態様は、好ましくは以下に関する。

【0 4 6 1】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（GBM）の治療用の、

i) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩、好ましくはセツキシマブ、

i i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩、好ましくはテモゾロマイド、

i i i) プロカルバジン、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および/または塩、

10

20

30

40

50

好ましくはプロカルバジン、ならびに

i v) 放射線療法、から選択される3つ以上と併用されるシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) 。

【0462】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) の治療用の、

i) シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、

i i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイド、

i i i) プロカルバジン、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはプロカルバジン、ならびに

i i i) 放射線療法、から選択される3つ以上と併用されるセツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

【0463】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) の治療用の、

i) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ、

i i) テモゾロマイド、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイド、ならびに

i i i) プロカルバジン、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはプロカルバジンと併用され、

任意選択で、

i i i) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射と併用される、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l) 。

【0464】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫 (G B M) の治療用の、

i) テモゾロマイドおよびプロカルバジン (p r o c a b a z i n e) (または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩)、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンと併用され、

任意選択で、

i i) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ、ならびに／または

i i i) 放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射と併用され、

前記治療において、テモゾロマイドおよびプロカルバジン (または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩)、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンは、好ましくは各々互いに独立に1患者1日につき50～120mg/m²の量、より好ましくは1患者1日につき約50mg/m²、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²の量で、1週間内の6または7日に、好ましくは1週間または複数週間、より好ましくは連続する約3週間 (連続する約20または約21日間) または連続する約6週間 (連続する約42日間) 患者に投与される、シクロー (A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物お

10

20

30

40

50

よび／または塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）。

【0465】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（G B M）の治療用の、

i）テモゾロマイドおよびプロカルバジン（または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩）、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンと併用され、

任意選択で、

i i）シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、ならびに／または

i i i）放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線、より好ましくは局所放射線療法または全脳照射と併用され、

前記治療において、テモゾロマイドおよびプロカルバジン（または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩）、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンは、好ましくは各々互いに独立に1患者1日につき50～120mg/m²の量、より好ましくは1患者1日につき約50mg/m²、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²の量で、1週間内の6または7日に、好ましくは1週間または複数週間、より好ましくは連続する約3週間（連続する約20または約21日間）または連続する約6週間（連続する約42日間）患者に投与される、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

【0466】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（G B M）の治療用の、

i）テモゾロマイドおよびプロカルバジン、薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンと併用され、

i i）放射線療法と併用されるかまたは併用されず、

前記治療は、各々は好ましくは約4週（約28日）からなる1つまたは複数のサイクル、好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、そこにおいて、

c）テモゾロマイドおよびプロカルバジン（または薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物もしくは塩）、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンは、好ましくは各々互いに独立に1患者1日につき50～120mg/m²の量、より好ましくは1患者1日につき約50mg/m²、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²の量で、1週間内の6または7日、好ましくは1週間内の各日に、好ましくは連続する約3週間（連続する約20または約21日間）患者に投与され、

d）シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）は、そこに含まれるシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）の用量が前記サイクルの各週内に1患者につき約2000mg、約4000mg、約6000mg、約8000mgまたは約10000mgの量に達するように、前記1つまたは複数のサイクルの各週内に、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される、シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l）。

【0467】

癌、好ましくは大脳内癌、さらにより好ましくは神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽腫（G B M）の治療用の、

i）テモゾロマイドおよびプロカルバジン、薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンと併用され、

i i) 放射線療法と併用されるかまたは併用されず、
前記治療は、各々は好ましくは約4週（約28日）からなる1つまたは複数のサイクル、
好ましくは2～8サイクル、特に3または6サイクルを含み、そこにおいて、

c) テモゾロマイドおよびプロカルバジン（または薬学的に許容されるそれらの誘導体、
溶媒和物もしくは塩）、好ましくはテモゾロマイドおよびプロカルバジンは、好ましくは
各々互いに独立に1患者1日につき50～120 mg/m²の量、より好ましくは1患者
1日につき約50 mg/m²、約75 mg/m²、約80 mg/m²または約100 mg/m²の量で、1週間内の6または7日、好ましくは1週間内の各日に、好ましくは連続する約3週間（連続する約20または約21日間）患者に投与され、

d) セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブは、そこに含まれるセツキシマブの用量が前記サイクルの各週内に1患者につき150～600 mg/m²、好ましくは200～500 mg/m²、特に約250 mg/m²または約450 mg/m²の量に達するように、前記1つまたは複数のサイクルの各週内に、好ましくは1用量または複数用量で患者に投与される、セツキシマブ、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩、好ましくはセツキシマブ。

10

【0468】

本明細書で用いるように、「mg/m²」は、好ましくは平方メートルあたりのミリグラム、特にそれぞれの患者の体表面の平方メートルあたりのミリグラムを意味する。したがって、「mg/m²」で与えられる量または用量は、好ましくは、それぞれの患者の体表面の平方メートルあたりのミリグラムで表す、患者に投与される量または用量を意味する。

20

【0469】

好ましくは、そのような治療で用いるための上記方法、物質、特に段落番号[16]～[28]の1つまたは複数に記載の方法は、好ましくは本明細書に記載および定義される「非メチル化」患者、すなわち正常なまたは低下したDNAメチル化状態を有する患者の治療に有利である。

【0470】

好ましくは、「そこに含まれる少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が1患者につき10～30 ミリモルの量に達するように、1用量または複数用量での少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの投与」への言及は、「そこに含まれる少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が1患者につき10～30 ミリモルの量に達するように、それぞれの週での1用量または複数用量での少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの投与」を意味するものとする。

30

【0471】

同じことは、好ましくはこの出願内のすべての同等の用語についても当てはまる。したがって、例えば用語「週単位の用量が～であるように、1用量または複数用量での」は、好ましくは「週単位の用量が～であるように、それぞれの週での1用量または複数用量での」と理解されるものとする。

【0472】

特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）および／または薬学的に許容されるその塩、好ましくはシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）に関する本明細書に記載の治療法、投与量および／または投与スキームに関して、各投与で投与される（約）500 mgまたは（約）2000 mgの量、ならびに、週単位投与スキームのために与えられる（約）1000 mg、（約）1500 mg、（約）2000 mg、（約）2500 mg、（約）4000 mgおよび（約）6000 mg、（約）8000 mg、（約）10000 mg、（約）12000 mgおよび（約）14000 mgの量は、好ましくは化合物シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）そのものについて計算される（それは、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の内塩または内部塩とも呼ばれる）。

40

50

したがって、特異的インテグリンリガンドシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の異なる形態または誘導体、例えば薬理的に許容される塩および溶媒和物が患者に投与される場合、それは、好ましくは、化合物シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）そのものについて上で与えられる量と等モルの量で投与される。

【0473】

本明細書に記載の方法、レジメンおよび／または使用は、好ましくは成人患者の治療、より好ましくは18才以上の年齢の患者の治療、さらにより好ましくは21才以上の年齢の患者の治療、特に30才以上の年齢の患者の治療に適する。

【0474】

かなり高い用量で、単一の剤として投与される場合のシクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e V a l）の安全性および耐容性は、第I相試験で試験された。その全開示が参照により本明細書に組み込まれる、Tobey J. MacDonald, Clinton F. Stewart、Mehmet Kocak、Stewart Goldman、Richard G. Ellenbogen、Peter Phillips、Deborah Lafond、Tina Young Poussaint、Mark W. Kieran、James M. BoyettおよびLarry E. Kun J、J Clin Oncol 26巻:919~924頁（2008年）、ならびにL. Burt Nabors、Tom Mikkelsen、Steven S. Rosenfeld、Fred Hochberg、Narasimha S. Akella、Joy D. Fisher、Gretchen A. Cloud、Yu Zhang、Kathryn Carson、Sabine M. Wittemer、A. Dimitrios Colevas およびStuart A. Grossman、J Clin Oncol 25巻:1651~1657頁（2007年）を参照。

【0475】

本発明に従って用いられる特異的インテグリンリガンドは、好ましくは、増加したDNAメチル化状態を有する患者、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的もしくは完全なメチル化を有する患者、および／または異常なレベルのMGMTタンパク質、特に異常に低いレベルのMGMTタンパク質を有する患者に対して、有利に改善された効果を示す。したがって、本発明は、前記の影響または欠陥の1つまたは複数と関連する患者を治療するために有利に用いることができる、医薬および方法を提供する。

【0476】

したがって、本発明の対象は、患者の治療のための本明細書に記載の医薬の使用および／または前記医薬を使用する方法であって、前記医薬は、増加するDNAメチル化状態を有する患者、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的もしくは完全なメチル化を示す患者、および／または異常なレベルのMGMTタンパク質、特に異常な低いレベルのMGMTタンパク質を有する患者の治療で用いられる。そのような患者は、好ましくは「メチル化患者」と呼ばれる。

【0477】

これらの対象は、下でさらに詳細に説明および議論される。

【0478】

DNA修復遺伝子O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT）、より正しくはO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ修復遺伝子、または短くMGMT修復遺伝子のメチル化は、遺伝子抑制を引き起こす。この後成的修飾は、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルホン酸、およびアルキル化作用を有する他の化合物、好ましくはニトロソウレア、好ましくはACNU、BCNUおよびCCNU、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミドおよびロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンまたはカンプトセシンから選択されるものを投与される、グリア芽細胞腫（GBM）などの多くの異なる癌型を有する患者における好ましい予後診断と関連していた。したがって、MGMTプロモーターのメチル化と生存率およびテモゾロマイドなどのアルキル化剤への感受性との間に関係がある。MGMT酵素は、化学療法誘導性のいくつかのDNAアルキル化の部位であるグアニンのO⁶位置から、アルキル基を除去する。これらの化学療法誘発性の

10

20

30

40

50

アルキル化は、アポトーシスおよび細胞傷害性を誘発するDNA二本鎖切断およびミスマッチを含む、腫瘍細胞のDNA損傷をもたらす〔5, 6〕。MGMT酵素はDNA損傷を修復し、したがって、化学療法アルキル化剤の治療効果に干渉する〔7～10〕。MGMTプロモーターCpG島の別々の領域のメチル化は、遺伝子の発現抑制およびDNA修復酵素活性の低下と関連する〔11～13〕。過去の研究は、GBM患者の30～40%がメチル化MGMTプロモーターを有することを示した〔1～4〕。

【0479】

MGMTプロモーターのメチル化、したがってMGMTのメチル化状態は、手術時に急速凍結させた腫瘍検体などの腫瘍検体から抽出したDNAに対する、2段階メチル化特異的PCR分析を用いて有利に判定することができる。メチル化特異的PCR分析は、当技術分野の方法によって容易に実施することができる。好ましくは、それはHegiら、NEJM、2005、352;997～1003)の方法によって実施することができる。以下の方法は、患者のサブセット（組織が入手可能）のメチル化状態を評価する第III相試験で都合よく用いられた。

DNA抽出およびメチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応

ゲノムDNAを、グリア芽細胞腫組織の1、2個のパラフィン切片から分離する（Ex-Wax DNA抽出キットS4530、Chemicon）（プロテイナーゼ消化は、最大6時間持続した）。DNAを35μlの容量の水酸化ナトリウムで変性させ、55℃で5時間の360μlの容量の亜硫酸水素塩（4.4M亜硫酸水素ナトリウムおよび20mMヒドロキノン）による処理にかけ、次に精製する（ウィザードDNA Clean-UpシステムA7280、Promega）。

【0480】

メチル化されたものでなく、非メチル化シトシンを、その処理によってウラシルに修飾する。メチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を、2段階手法で実施する。[Palmitano WA、Divine KK、Saccomanno Gらの論文、痰で異常なプロモーターメチル化を検出することによる肺癌の予測（Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum）。Cancer Res 2000;60:5954～8。]

結果は、腫瘍からのDNAの再分離から開始される、独立した実験で確認することができる。PCR生成物は、4%アガロースゲルで分離する。グリア芽細胞腫試料を選択、分析した試験担当医は、すべての臨床情報に対して盲検化される。

【0481】

あるいは、それは、Journal Pediatric Blood Cancer、2006においてDonsonらによって記載される方法によって実施することができる。

【0482】

Donsonらによると、MGMTのMGMTプロモーターメチル化／メチル化状態は、以下の手順によって都合よく判定することができる：

DNA抽出およびメチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応

ゲノムDNAは、手術時に得られる急速凍結腫瘍（COMIRB 95-500）およびGBM細胞系から、DNeasyキット（Qiagen、Valencia、CA）を用いて分離する。MGMT遺伝子のCpG島のDNAメチル化パターンを、メチル化特異的PCRによって判定する。この手順は、メチル化ではなく非メチル化シトシンのウラシルへの化学的修飾と、その後の入れ子型2段階PCRを含む〔17〕。1マイクログラムのDNAを55mlの容量の水酸化ナトリウム（最終濃度0.3M）で変性し、558℃で16時間の610mlの容量の亜硫酸水素塩（3.3M亜硫酸水素ナトリウムおよび0.5mMヒドロキノン）による処理にかけ、次に、ウィザードDNA Clean-Upシステム（Promega、Madison、WI）を用いて精製する。PCRを実施して、CpGに富むプロモーター領域の部分を含むMGMT遺伝子の289bp断片を増幅する。プライマーは亜硫酸水素塩によって修飾された鋳型を認識するが、メチル化および非メチル化対立遺伝子を区別しない。MGMT遺伝子の段階1での増幅で用いるプライマー配列は、以下の通りである：MGMT-段階1-順方向、50-GGATATGTT

GGGATAGTT-30;MGMT-段階1-逆方向、50-CCAAAAACCCCAAAACCC-30。Master Mix (Fermentas、Hanover、MD)。段階1のためのPCR増幅プロトコルは、以下の通りである：958Cで10分間、次に958Cで30秒間の変性、528Cで30秒間のアニーリング、728Cで30秒間の伸長を40サイクル、その後10分間の最終伸長。25ml容量を、すべてのPCR反応で用いる。段階1のPCR生成物を50倍に希釈し、この希釈溶液の5mlを、メチル化または非メチル化鑄型に特異的なプライマーが用いられる段階2のPCRにかける。非メチル化反応のための段階2のPCRのためのプライマー配列は、MGMT-段階2-順方向、50-TTTGTGTTTGTATGTTTGTAGGTTTGT-30
 およびMGMT-段階2-逆方向、50-AACCTCCACACTCTTCCAAAAACAAACA-30、また、メチル化反応のためにはMGMT-段階2-順方向50-TTTCGACGTTTCGTAGGTTTTCGC-30およびMGMT-段階2-逆方向50-GCACTCTTCCGA AAAACGA AACG-30である。段階2のためのPCR増幅プロトコルは、以下の通りである：958Cで10分間、次に958Cで15秒間の変性、628Cで15秒間のアニーリング、728Cで15秒間の伸長を40サイクル、その後728Cで10分間の最終伸長。インビトロでSssIメチルトランスフェラーゼ (New England Biolabs、Beverly、MA) で処理した正常ヒトリンパ球からのDNAを、MGMTのメチル化対立遺伝子の陽性対照として用い、正常なリンパ球からの未処理DNAを、MGMTのメチル化対立遺伝子の陰性対照として用いる。各PCR反応液 (10ml) を4%アガロースゲル上に直接加え、臭化エチジウムで染色し、UV照射の下で視覚化する。統計分析は、当技術分野で知られている方法、例えばカプラン-マイヤーによる方法、相関および統計的有意性分析、例えばプリズム統計分析プログラム (GraphPad Software社、San Diego、CA) を用いるものなどで実施することができる。

【0483】

メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼプロモーターメチル化状態の分析は、患者の急速凍結組織で実施される。MGMTメチル化状態は、腫瘍から定期的に判定することができる。患者の一部では、MGMTプロモーターのメチル化状態について検査した試料は、部分的にメチル化されることが判明した (図3)。いずれの試料も、完全なメチル化を示さなかった。観察された不完全なメチル化は、腫瘍の不均一性、浸潤する末梢血リンパ球および／または血管系によるものであろう。比較のために、腫瘍MGMTプロモーターの部分メチル化がこの観察結果の原因となり得るかを、テモゾロマイドで治療される患者であってその急速凍結腫瘍も上の研究で分析される患者から確立される細胞系145を含む、6GBM細胞系のMGMTプロモーターのメチル化状態を調査することによって判定することができる。調査した6つの細胞系中4つで、プロモーターの部分メチル化が観察される (図4)。結果は、純粋なGBM細胞系においてさえ、部分的なMGMTプロモーターメチル化が存在し得ることを示す。

【0484】

図3は、入れ子型メチル化特異的PCRアッセイによって判定された、GBM生検材料でのMGMTプロモーターのメチル化状態を示す。正常な末梢血リンパ球 (PBL) からのDNAを非メチル化MGMTプロモーター (U) の対照として用い、PBLからの酵素メチル化DNA (MPBL) はメチル化MGMTプロモーター (M) の陽性対照の役目を果たし、水はPCRの陰性対照として用いる。左目盛 (L) に示すように、分子の大きさを推定するために100bpマーカーラダーを加える。

【0485】

図4は、入れ子型メチル化特異的PCRアッセイによって判定された、GBM細胞系でのMGMTプロモーターのメチル化状態を示す。左目盛 (L) に示すように、分子の大きさを推定するために100bpマーカーラダーを加える。

【0486】

上記のMGMT分析技術は、MGMTメチル化がアルキル化剤への応答の良好な予測因

子であることを示す最近の研究の過半数で使用された〔1～3〕。MGMTメチル化がGBMにおけるMGMT酵素活性の喪失の主原因であることが証明された後、この技術は、酵素活性測定により初期の技術に取って代わった。

【0487】

好ましくは上記方法、その類似の方法、または当分野の技術者の理解するところに従い同等に適する任意の他の方法を用いて、MGMTメチル化を示す患者として試験される患者、またはMGMTメチル化を示す患者として試験することができる患者は、本発明に従う「メチル化患者」、より好ましくはDNAメチル化状態が増加している患者、および／または少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的または完全なメチル化を示す患者と考えることができる。したがって彼らは、本発明による治療方法または医薬によって特に有利に治療することができる患者集団に属する。

10

【0488】

しかし好ましくは、そのような技術、例えば下記方法は、MGMT状態に関して本発明に従って用いることができる。

【0489】

化学療法の効力、宿主の致死毒性を引き起こすことなく腫瘍細胞を根絶する化学療法の能力は、薬物選択性によって決まる。抗癌剤の1つの群、アルキル化剤はDNAに結合することによって細胞死を引き起こすが、それはDNA螺旋構造を構造的にゆがめ、DNAの転写および翻訳を阻止する。正常な細胞では、アルキル化剤の傷害作用は、細胞のDNA修復酵素、特に、O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)、別名O⁶-アルキルグアニン-DNA-アルキルトランスフェラーゼ(AGAT)によって修復することができる。MGMTのレベルは腫瘍細胞で異なり、同じ種類の腫瘍の間でさえも異なる。MGMTをコードする遺伝子は、通常突然変異を起こさず、削除もされない。むしろ、腫瘍細胞での低レベルのMGMTは、後成的修飾による。MGMTプロモーター領域がメチル化され、したがって、MGMT遺伝子の転写を阻害し、MGMTの発現を阻止する。

20

【0490】

メチル化は、遺伝子発現、細胞分化、腫瘍形成、X染色体不活化、ゲノムインプリンティングおよび他の主要な生物過程で一役担うことが、いくつかの系統の証拠によって示された。真核生物の細胞では、グアノシンの直ぐ5'側であるシトシン残基のメチル化が、シトシン-グアニン(CG)の少ない領域で主に起こる。対照的に、5'調節領域のメチル化が転写抑制をもたらすことができるX染色体不活化および親の特異的インプリンティングの間以外は、正常な細胞ではCpG島はメチル化されないままである。癌抑制遺伝子の発現は、通常メチル化されていないCpGの新規のDNAメチル化によって消滅させることもできる。

30

【0491】

DNA修復酵素をコードする遺伝子の超メチル化は、ある癌治療に対する臨床上的応答を予測するためのマーカーの役目を果たすことができる。ある化学療法剤(例えばアルキル化剤を含む)は、DNAを架橋させることによって細胞の増殖を阻害し、細胞死を引き起こす。DNA修復酵素が架橋構造を除去するので、そのような剤による治療努力を妨害することができ、そのような剤に対する耐性が発達する。ほとんどの化学療法薬の有害な副作用および様々な治療のためのある薬物の無効を考慮すると、化学療法剤による治療に対する臨床上的応答を予測することが望ましい。

40

【0492】

米国特許第6773897号は、細胞増殖性障害の化学療法剤治療に関する方法を開示している。詳細には、特異的アルキル化剤を含む「ある種の化学療法剤に対する臨床上的応答を予測する」方法が提供されている。その方法は、治療が必要な患者からのDNA修復酵素をコードする核酸のメチル化状態の判定、および治療が必要でない対象のそれとの比較を必要とする。いかなる差も、応答の「前兆」と考えられる。しかしこの方法は、好ましくならぬ「予想」を有する任意の患者のために、臨床上の予後を改善する方法を提案していな

50

い。テモゾロマイドは、米国ではT e m o d a r（登録商標）、欧州ではT e m o d a l（登録商標）の商品名でシェーリング社から入手可能なアルキル化剤である。

【0493】

経口投与用T e m o d a r（登録商標）カプセルは、イミダゾテトラジン誘導体であるテモゾロマイドを含む。テモゾロマイドの化学名は、3, 4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソイミダゾ[5, 1-d]-アズ-テトラジン-8-カルボキサミドである（米国特許第5260291号を参照）。テモゾロマイドまたはその代謝産物MTICの細胞傷害性は、主にDNAのアルキル化によると考えられる。アルキル化（メチル化）は、主にグアニンのO⁶およびN⁷位置で起こる。現在米国では、T e m o d a r（登録商標）（テモゾロマイド）カプセルは、多形神経膠芽腫ならびに治療抵抗性の未分化星状細胞腫と新たに診断された成人患者、すなわち、ニトロソウレアおよびプロカルバジンを含む薬物レジメンで疾患の進行を経験した、最初の再発時の患者の治療のために指示される。現在欧州では、T e m o d a l（登録商標）は、悪性神経膠腫、例えば標準療法の後に再発または進行を示す、多形神経膠芽腫または未分化星状細胞腫の患者の治療のために承認されている。

10

【0494】

本発明により、上記の方法の代わりに、MGMT遺伝子プロモーターメチル化状態の判定は、以下の手順によって、またはその同等もしくは類似の方法で有利に実行することができる。

【0495】

試料調製：MGMTメチル化アッセイによって試験される臨床試料は、好ましくはFFPE組織であるべきである。約40ミクロンのFFPE腫瘍組織（約0.5cm×1.0cm腫瘍表面に相当、壊死を除外する）を脱パラフィン化し、DNAを抽出する。

20

【0496】

DNA抽出：試料DNAは、好ましくはフェノール／クロロホルム抽出によって単離する。

【0497】

DNA改変：DNAは、好ましくは亜硫酸水素ナトリウムを用いて改変する。MSP（メチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応[PCR]）および検出：メチル化MGMTおよびβ-アクチンを、メチル化特異的プライマーを用いて増幅し、好ましくはAmplicon検出系を用いて定量する。これらの分子は、PCR反応のためのフォワードプライマーを、増幅後に蛍光を発する蛍光検出剤／消光剤の対と組み合わせる。このシグナルを既知の標準によって生成されるシグナルと比較して、コピー数として表される導入DNAの量を測定する。試料容積に依存しない結果を得るために、独立した参照遺伝子、好ましくはβ-アクチンを並行して調査、定量し、2つの比を計算する。この比は、閾値の適用によってメチル化状態を測定するために好んで用いられる値である。

30

【0498】

好ましくは各腫瘍について、MGMT状態を測定し、腫瘍を、メチル化MGMT遺伝子プロモーター、または非メチル化MGMT遺伝子プロモーター、または任意選択で、不確定（例えば腫瘍組織の不十分な質または量のために）に分類する。好ましくは、MGMTメチル化の8の値の比が対象適格性のカットオフとして適用され、すなわち、好ましくはMGMTメチル化の8以下、より好ましくは8未満の値の比が、本発明との関連で「非メチル化」とみなされ、好ましくは8を超える値、または好ましくは8以上の値の比が、本発明との関連で「非メチル化」とみなされる。

40

【0499】

本発明、あるいは、上記の方法に従い、MGMT遺伝子のメチル化のレベルは、患者から得られた試料中のMGMTタンパク質のレベルを判定することによって評価される。レベルは、好ましくは下でより詳細に記載されているように、「非常に低い」、「低い」、「中程度」または「高い」に分類することができる。

【0500】

50

M G M T 遺伝子がメチル化されるかいないかを判断することは、当分野の技術者に知られている任意の方法を用いて実施することができる。遺伝子または核酸のメチル化を検出するために有用な技術には、それらに限定されないが、Ahrendtら、J. Natl. Cancer Inst.、91: 332~339 (1999); Belsinkyら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、95: 11891~11896 (1998)、Clarkら、NucleicAcids Res.、22:2990~2997 (1994); Hermanら、Proc Natl Acad Sd U.S.A.、93: 9821~9826 (1996); XiongおよびLaird、Nucleic Acids Res.、25:2532~2534 (1997); Eadsら、Nuc. Acids. Res.、28:e32 (2002); Cottrellら、Nucleic Acids Res.、32: 1~8 (2004)に記載のものが含まれる。本明細書で引用したすべての文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0501】

メチル化特異的 P C R (M S P ; それぞれの全内容は参照により本明細書に組み込まれるHermanら、Proc. Natl. Acad Sci. USA、93(18): 9821~9826 (1996); Estellerら、Cancer Res.、59:793~797 (1999)) 米国特許第5786146号、1998年7月28日発行; 米国特許第6017704号、2000年1月25日発行; 米国特許第6200756号、2001年3月13日発行; および米国特許第6265171号、2001年7月24日発行; 米国特許第6773897号、2004年8月10日発行も参照; は、メチル化感受性制限酵素の使用とは無関係に、C p G 島の中の C p G 部位の実質的にあらゆる群のメチル化状態を速やかに評価することができる。このアッセイは、亜硫酸水素ナトリウムによる D N A の初期修飾、メチル化されているものではなくメチル化されていないすべてのシトシンをウラシルに変換すること、およびメチル化対非メチル化 D N A に特異的なプライマーによる以降の増幅を必要とする。M S P は少量の D N A だけを必要とし、所与の C p G 島遺伝子座の 0.1% のメチル化対立遺伝子に感受性であり、パラフィン包埋試料から抽出された D N A で実施することができる。M S P は、非メチル化 D N A からメチル化 D N A を識別するために差別的制限酵素切断に依存していた、前の P C R に基づく手法に固有の偽陽性結果を排除する。この方法は非常に単純であり、少量の組織または 2、3 の細胞で用いることができる。

【0502】

患者試料中の M G M T タンパク質レベルを測定する本発明のこの態様に有用なウェスタンブロットアッセイの例示的な例は、その全開示が参照により本明細書に組み込まれる、L i らによる米国特許第5817514号で提供される。L i らは、天然のヒト M G M T タンパク質、またはアルキル化された活性部位を有するヒト M G M T タンパク質のいずれかに特異的に結合することができるモノクローナル抗体を記載した。患者試料中の M G M T タンパク質レベルを測定する本発明のこの態様に有用な免疫組織化学的技術の例示的な例は、その全開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5407804号で提供される。単一の細胞調製物 (免疫組織化学的染色アッセイ) および細胞抽出物 (イムノアッセイ) 中の M G M T タンパク質に特異的に結合することができるモノクローナル抗体が開示されている。

【0503】

細胞画像のデジタル化と組み合わせた蛍光読取値の使用について記載するが、それは、それらに限定されないが腫瘍生検試料を含む患者および対照試料における M G M T レベルの定量測定を可能にする。M G M T タンパク質の酵素活性の測定に有用な技術には、それらに限定されないが、その全開示が本明細書に完全に組み込まれる、Myrnesら、Carcinogenesis、5:1061~1064 (1984); Futscherら、Cancer Comm.、1: 65~73 (1989); Kreklawら、J. Pharmacol. Exper. Ther.、297(2): 524~530 (2001); およびNagelら、Anal. Biochem.、321(1): 38~43 (2003)に記載の方法がある。

【0504】

本発明の1つの様式によると、患者の細胞によって発現される M G M T タンパク質のレベルは、M G M T タンパク質の測定によって、例えば M G M T に特異的な抗体を用いるウェスタンブロットによって評価される。例えば、M G M T レベルを判定するためのウェスタンブロットアッセイの記載については、L i らによる米国特許第5817514号 (上記) を参照。そのレベルは、M G M T を発現することが知られている正常なリンパ球によって発

現されるものと比較される。

【0505】

患者のMGMTタンパク質レベルは、好ましくは以下の通りに分類される：非常に低い＝正常なリンパ球によって発現されるMGMTの0～30%；低い＝正常なリンパ球によって発現されるMGMTの31～70%；中程度＝正常なリンパ球によって発現されるMGMTの71～90%、および高い＝正常なリンパ球によって発現されるMGMTの91～300%以上。

【0506】

好ましくは上記の方法、その類似の方法、または当分野の技術者の理解により同等に適する任意の他の方法を用いて、中程度以下のMGMTタンパク質レベルを有する患者として試験される患者、または中程度以下のMGMTタンパク質レベルを有する患者として試験することができる患者は、本発明による「メチル化患者」と考えられる。したがって彼らは、本発明による治療方法または医薬によって特に有利に治療することができる患者集団に属する。

10

【0507】

したがって、正常なリンパ球によって発現されるMGMTの中程度（＝71～90%）、好ましくは（低い＝31～70%）、より好ましくは非常に低い（＝0～30%）割合を有する患者または有することを示すことができる患者は、好ましくは、本発明による「メチル化患者」、より好ましくはDNAメチル化状態が増加している患者、および／または少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的または完全なメチル化を示す患者と考えられる。したがって彼らは、本発明による治療方法または医薬によって特に有利に治療することができる患者集団に属する。

20

【0508】

したがって、本発明の一対象は、増加したDNAメチル化状態を有する患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用である。

【0509】

したがって、本発明のさらなる対象は、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分的または完全なメチル化を示す患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用である。

【0510】

したがって、本発明のさらなる対象は、好ましくは正常なリンパ球によって発現されるMGMTと比較して、中程度の、好ましくは低い、より好ましくは非常に低いレベルのMGMTタンパク質を有する患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用である。

30

【0511】

前記対象に従って、正常なリンパ球によって発現されるMGMTの少なくともLow（＝31～70%）、好ましくは少なくともModerate（＝71～90%）、特にHigh（＝91～300%以上）を有するかまたは有することを示すことができる患者は、好ましくは本発明による「非メチル化患者」、より好ましくは正常もしくは正常未満のDNAメチル化状態を有する患者、および／または少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターのいかなるメチル化も、もしくは不完全なメチル化しか示さない患者とみなされる。したがって彼らは、本発明による新しい治療法または新しい医薬によって特に有利に治療することができる患者集団に属する。

40

【0512】

MGMTメチル化状態：

MGMTメチル化状態はVlassenbroeckら（下記参照）によって記載される、リアルタイムメチル化特異的PCR（MSP）技術で測定される。まず、ゲノムDNAを腫瘍検体から単離する。ゲノムDNAを、化学的脱アミノによってゲノムDNAの非メチル化シトシン塩基をウラシルに変換する、亜硫酸水素ナトリウムで処理する。メチル化シトシン塩基は脱アミノ化せず、シトシン塩基として残る。この変換されたDNAでは、亜硫酸水素

50

塩で変換されたDNA配列を利用する、メチル化MGMT遺伝子配列に特異的なPCRプローブを用いる。リアルタイムPCR反応を監視し、標準曲線と比較して定量的な結果を与える。並行して、 β -アクチン遺伝子(ACTB)も定量し、mMGMT:ACTB比によってMGMTアッセイ結果を正規化するために用いる。mMGMT:ACTB比が、所与の閾値と等しいかまたはそれを超える場合、試料はメチル化されているとみなされ、GBMについてはこれは8の比であると確定されている。このカットオフは、リアルタイムMSPアッセイの結果を、PCR生成物を分離するためにアガロースゲルを用い、目視検査によって解釈されるMSP技術の結果と直接に比較することによって確定された。このアッセイは、アルキル化に基づく療法テモゾロマイドを投与されたMGMTメチル化GBM患者の無増悪生存期間および全生存期間での利点を示すために、その開示が参照によりその全体が本出願に含まれる先例的なNEJM紙(Hegiら、N Engl J Med. 2005年3月10日; 352巻(10号): 997~1003頁)で用いられたので、リアルタイムMSPカットオフの確立のためのコンパレータアッセイとして選択された。

10

【0513】

Vlassenbroeckら:

Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens AC, Migliavacca E, Straub J, Di Stefano I, Moreau F, Hamou MF, Renard I, Delorenzi M, Flamion B, DiGuseppi J, Bierau K, Hegi ME. この刊行物の開示は、参照によりその全体が本出願に含まれる。

【0514】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、DNAメチル化状態が正常または減少している患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用である。

20

【0515】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターのメチル化を示さないまたは不完全なメチル化を示す患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される新規方法または新規使用である。

【0516】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、好ましくは正常なリンパ球によって発現されるMGMTと比較して、低い、より好ましくは中程度の、特に高いレベルのMGMTタンパク質を有する患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用である。

30

【0517】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、DNAメチル化状態が正常または減少している患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用であって、前記方法は、1つまたは複数のアルキル化剤、好ましくはナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルホン酸、およびアルキル化作用を有する他の化合物から選択され、好ましくはニトロソウレア、好ましくはACNU、BCNUおよびCCNU、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミドおよびロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンまたはカンプトセシンから選択されるものを投与することを含む。

40

【0518】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターのメチル化を示さないまたは不完全なメチル化を示す患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用であって、前記方法は、1つまたは複数のアルキル化剤、好ましくはナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルホン酸、およびアルキル化作用を有する他の化合物から選択され、好ましくはニトロソウレア、好ましくはACNU、BCNUおよびCCNU、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミドおよびロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンまたはカンプトセシンから選択されるものを投与することを含む。

50

【0519】

したがって、本発明の特に好ましい対象は、好ましくは正常なリンパ球によって発現されるMGMTと比較して、低い、より好ましくは中程度の、特に高いレベルのMGMTタンパク質を有する患者の治療で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用であって、前記方法は、1つまたは複数のアルキル化剤、好ましくはナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルホン酸、およびアルキル化作用を有する他の化合物から選択され、好ましくはニトロソウレア、好ましくはACNU、BCNUおよびCCNU、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン、イホスファミドおよびロムスチン、テモゾロマイドおよびアルトレタミンまたはカンプトセシンから選択されるものを投与することを含む。

10

【0520】

MGMTに関する上記の方法または使用では、それらの方法または使用は、好ましくは1つまたは複数の特異的インテグリンリガンド、好ましくはシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および塩から選択されるもの、特にシクロー(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)の投与を含む。

【0521】

患者において増加したDNAメチル化状態を評価する方法および／または少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターのメチル化を示さないことまたは不完全なメチル化を示すことは、当技術分野で知られている。したがって、本明細書に記載される方法または使用によって有利に治療できる患者は、当分野の技術者が容易に決定することができる。

20

【0522】

あるいは、本明細書で定義される「メチル化患者」でないかまたはそうであることを示すことができない患者は、この発明との関連で好ましくは「非メチル化患者」であるとみなされる。

【0523】

本発明の好ましい対象は、再発癌の治療で、例えば第二選択または以降の治療の場面で医薬が用いられる、本明細書に記載される方法または使用である。

30

【0524】

本発明のより好ましい対象は、再発癌の治療、例えば第二選択または以降の治療場面で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用であって、癌は、神経膠星状細胞腫、より好ましくは神経膠星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVからなる群、特に神経膠芽細胞腫または多形神経膠芽腫からなる群から選択される。

【0525】

本発明のさらにより好ましい対象は、新規診断癌の治療、好ましくは第一選択の治療場面で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用である。

【0526】

本発明の特に好ましい対象は、新規診断癌の治療、好ましくは第一選択の治療場面で医薬が用いられる、本明細書に記載の方法または使用であり、癌は、神経膠星状細胞腫、より好ましくは神経膠星状細胞腫グレードII、IIIおよび／またはIVからなる群、特に神経膠芽細胞腫または多形神経膠芽腫からなる群から選択される。

40

【0527】

本明細書で用い、特に治療レジメンまたは治療期間に関して用いる用語「休止なしで」は、前記治療レジメンまたは期間が連続的な順序で実施または適用されることを意味するものと好ましくは理解される。例えば、「好ましくは休止のない2～8週、特に6週」は、好ましくは、「好ましくは連続的な順序の2～8週、特に6週」を意味するものとする。

【0528】

50

本明細書で用いるように、数、量、投薬、時間、回数、タイミング、期間などに関しての用語「約」は、前記数、量、投薬、時間、回数、タイミング、期間などに関して「およそ」を意味するものと好ましくは理解される。

【0529】

特記されない限り、500mg、1000mg、2000mg、4000mg、6000mg、8000mg、10000mg、12000mgおよび14000mgなどのように「mg」で与えられる患者に投与される量は、「均一に」、すなわちそれぞれの患者の体重および／または体表面に対して調整されていない固定された用量として投与されるそれぞれの量を好ましくは意味するものとする。

【0530】

好ましくは、本発明の特に好ましい対象は、本明細書に記載の態様、対象、使用、方法および／または実施形態の2つ以上の1つまたは複数の特徴が一対象で組み合わせられる、態様、対象、使用、方法および／または実施形態に関する。

例

以下の例は、当業者が例示を通して本発明をよりよく理解するのに助けるために与えられる。例は、請求項によって付与される保護の範囲を限定するものではない。例で規定される化合物、方法および使用について例示される特徴、特性および利点は、例で具体的に記載および／または規定されていないが請求項で規定されているものの範囲に入る他の化合物、方法および使用に割り当てることができる。

例1：ラット正常位グリア芽細胞腫モデルの放射線療法、シレンジチド（＝シクロー（A r g - G l y - A s p - D P h e - N M e - V a l ））投薬計画実験

N I H r n u ノードラットに麻酔をかけ、拘束し、26ゲージ針を装着させた#2701ハミルトン注射器を用いて、10ulの培地に懸濁させた5×10E5 U251ヒトグリア芽細胞腫細胞を、基本的に前述の通り（Engelbrechtenら、1999）、1mmレトロ軌道、ブレグマの右3mmおよび2.5mmの深さで大脳内に注入する。14日後、25Gyの中心軸線量の95～100%が腫瘍体積にヒットするように（Kimら、1999）、6MVのX線の単一の、平行な背側－腹側ビームによる単一治療より前の様々な時間（8時間、4時間、2時間、1時間）に、シレンジチド（4mg/kg）をPBS中の腹腔内ボラスとして与える。以降の7日ごとにも、動物はシレンジチドの同一の腹腔内ボラスを投与された。動物は、それらが瀕死の状態になるまで飲食物を自由摂取させるか、組織分析のために試料採取する（腫瘍注射の230日後に動物が健康であるt-4およびt-8時間群）。生データ（表1）からカプランマイアー生存曲線を計算して、グラフ表示する（図1）。RT単独療法群のすべての動物は、120日目までに死に至った。

参考文献リスト：

結果を、下の表1および図1に示す。

【0531】

10

20

30

【表 1】

表 1

400,000 U251n 細胞注射			EMD 生存試験				
							インプラント
群	照射前時間	動物#	治療	注射日	照射日	終了日	後日数
89	8時間	G89-1	Rt	2005/3/3	2005/3/17	(病氣) 2005/6/7	96
89	8時間	G89-2	Rt	2005/3/3	2005/3/17	(病氣) 2005/6/17	106
89	8時間	G89-3	Rt + EMD	2005/3/3	2005/3/17	(健康) 2005/11/15	257
89	8時間	G89-4	Rt + EMD	2005/3/3	2005/3/17	(健康) 2005/11/15	257
89	8時間	G89-5	Rt + EMD	2005/3/3	2005/3/17	(生存) 2005/12/15	287
89	8時間	G89-6	Rt + EMD	2005/3/3	2005/3/17	(生存) 2005/12/15	287
90	4時間	G90-1	Rt	2005/4/5	2005/4/19	(病氣) 2005/7/20	106
90	4時間	G90-2	Rt	2005/4/5	2005/4/19	(病氣) 2005/7/29	115
90	4時間	G90-3	Rt + EMD	2005/4/5	2005/4/19	(健康) 2005/11/29	238
90	4時間	G90-4	Rt + EMD	2005/4/5	2005/4/19	(健康) 2005/11/29	238
90	4時間	G90-5	Rt + EMD	2005/4/5	2005/4/19	(生存) 2005/12/15	254
90	4時間	G90-6	Rt + EMD	2005/4/5	2005/4/19	(生存) 2005/12/15	254
91	2時間	G91-1	Rt	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/7/26	105
91	2時間	G91-2	Rt	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/8/12	122
91	2時間	G91-3	Rt + EMD	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/8/10	120
91	2時間	G91-4	Rt + EMD	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/9/6	147
91	2時間	G91-5	Rt + EMD	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/9/21	162
91	2時間	G91-6	Rt + EMD	2005/4/12	2005/4/26	(病氣) 2005/10/25	196
92	1時間	G92-1	Rt	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/8/26	106
92	1時間	G92-2	Rt	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/9/1	112
92	1時間	G92-3	Rt + EMD	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/9/1	112
92	1時間	G92-4	Rt + EMD	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/9/2	113
92	1時間	G92-5	Rt + EMD	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/9/19	130
92	1時間	G92-6	Rt + EMD	2005/5/12	2005/5/26	(病氣) 2005/9/30	141

病气=瀕死で試験から除外された

健康=表示日に組織の試料採取を実施したが、この時点で生存していることを示す

生存=表示時点で生存している。

照射前時間=シレンジチド4mg/kgの投与時間。

Rt=放射線療法25Gy

EMD=シレンジチドボーラス4mg/kg

【0532】

終了日欄はアメリカの日付表記法、照射日欄はヨーロッパ法

例2：再発性グリア芽細胞腫患者でのシレンジチド（（=シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）））単剤療法の第IIa相試験

背景：本第IIa相試験は、再発性グリア芽細胞腫（GBM）患者（pts）において、500および2000mgの用量の単剤としてのインテグリン $\alpha v \beta 3$ および $\alpha v \beta 5$ の阻害剤である環状RGDペプチドシレンジチド（（=シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val）））の安全性、毒性および臨床活性を評価するように設計された。

【0533】

方法：この多施設、非盲検、無作為化一般試験で、テモゾロマイドおよび放射線療法による前療法後に再発したGBMおよび測定可能な疾患を有する患者を無作為化して、進行するまで500mgまたは2000mgの静脈内投与の用量で週2回シレンジチドを投与した。組織病理診断およびMRI画像診断は、独立した盲検化レビューを受けた。主要エンドポイントは、6カ月（mths）目の無増悪生存期間（PFS）であった。二次的エンドポイントには、応答、生存期間、疾患進行までの時間、安全性、耐容性および薬物動態が含まれた。

【0534】

結果：実際の発生；15施設で81名の患者（Kamofsky能力状態中央値80%

10

20

30

40

50

；年齢中央値 57 歳）。41 名の患者が 500 mg、40 名の患者が 2000 mg のシレンジチドを週 2 回静脈内投与された。予後因子の明らかな不均衡は全く観察されなかった。注入中央値；16 [範囲、4～179]。治療関連の NCI-CTC グレード 3 の有害事象 (AE) には、それぞれ患者 1 名の肝酵素上昇 (500 mg において)、関節痛／筋痛 (500 mg において) および体重増加／浮腫 (2000 mg において) が含まれた。グレード 4 の治療関連の AE は、試験担当医によって報告されなかった。おそらく薬物または疾患に関係する CTC グレード 2 の脳出血が、1 症例報告された。6 カ月目の PFS 割合は、16.1% (n=13/81 名の患者) であった。これらの患者のうちの 10 名 (12.3%、500 mg で n=4、2000 mg で n=6) は、治療を 12 サイクル (1 サイクル=4 週間) 以上投与された。この要約が発行されたときには、6 名の患者 (7.4%) はまだ無増悪で、治療中であった。500 mg 群では、全生存期間中央値 (mOS) は 6.5 カ月 [95% 信頼区間：5.2～9.3 カ月] であり、12 カ月の全生存期間 (OS) の割合は 24.4% であった。2000 mg 群では、mOS は 9.9 カ月 [95% 信頼区間、6.3～15.7 カ月] であり、12 カ月 OS の割合は 37.5% であった。統計的に有意でないが、2000 mg を週 2 回投与された患者で、より良い腫瘍制御の傾向が見られた。

10

【0535】

結論：シレンジチドは、2 つの用量レベルの単剤療法において、耐容性が高かった。シレンジチドは再発性のグリア芽細胞腫で有利な単剤活性を証明し、患者のサブセットにおいて長期の疾患安定化を示した。

20

例 3：新たに診断されたグリア芽細胞腫 (GBM) 患者における、放射線療法と併用したシレンジチド (=シクロ- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)) およびテモゾロマイド、続くテモゾロマイドおよびシレンジチドの維持療法の第 I / II a 相試験。

【0536】

目的：標準のテモゾロマイド (TMZ) および放射線療法 (RT) に加えて、インテグリン $\alpha v \beta 3$ および $\alpha v \beta 5$ の阻害剤である環状 RGD ペンタペプチドシレンジチド (=シクロ- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)) の組合せの安全性、毒性および効力を評価すること。

【0537】

患者および方法：生検 (n=9/17%) または腫瘍切除 (n=43/83%) の後の 52 名の患者 (PS 0～1：92%、2：8%；年齢中央値 57 歳) を、標準の TMZ / RT で治療した (Stupp ら NEJM 2005)。さらに、シレンジチド (500 mg 静脈内投与、週 2 回) を TMZ / RT の 1 週間前に開始し、化学療法の間、または進行するまでずっと与えた。主要エンドポイントは、6 カ月時点での無増悪生存率であった (目標：65%)。患者は、2 カ月ごとに MRI で追跡調査した。組織病理学診断および MRI 画像診断を独立して精査し、MGMT プロモーターのメチル化状態を 45 名 (86.5%) の患者で評価した。

30

【0538】

結果：46 名の患者 (92%) は RT を完了し、 $\geq 90\%$ の併用 TMZ は 42 名の患者に、シレンジチドは 45 名の患者に投与された。20 名の患者 (3 名は進行中) は、6 サイクルの維持 TMZ およびシレンジチドを完了した。観察された血液学的グレード 3 および 4 の毒性は、以下の通りであった：リンパ球減少 (28/52、53.8%)、血小板減少 (7/52 患者 13.4%) および好中球減少 (5/52、9.6%)。治療関連の非血液学的グレード 3 の毒性は、n=3/52 (5.7%) の患者について報告された：全身症状 (無力、倦怠、食欲不振、n=3)；高い肝臓機能検査結果 (n=1)、深部静脈血栓症および肺動脈塞栓症 (n=1)。S 状結腸憩室症の病歴を有する 1 名の患者は、S 状結腸の穿孔 (グレード 2) を経験した。全体で、患者のうちの 34/52 名 (65.4% [95% 信頼区間、50.9～78.0%]) は、6 カ月の時点で進行が見られなかった。腫瘍の O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 遺伝

40

50

子プロモーターのメチル化を有する患者は、6カ月のPFSエンドポイントに到達する可能性がより高かった。全体で、患者のうちの34/52名(65.4% [95%信頼区間、50.9~78.0%])は、6カ月の時点で進行が見られなかった。全体の結果への主要な寄与は、サブグループの患者(DNA修復酵素MGMTの発現を抑制するメチル化MGMTプロモーターを有する23/52名の対象)によって提供され、彼らは、背景の対照と比較してPFS率の高い上昇を示した(91%対69%)。他の主要なサブグループ(22/52、非メチル化MGMTプロモーター)は、背景対照に対して関連性のより低い差を示し(40.9%対40%)、それは、メチル化MGMTプロモーターのサブグループと比較してより高い用量のシレンジチドの投薬によってかなり改善される可能性がある。全体として、本試験はその主要エンドポイント(PFS-6=65.4%)に到達した

10

結論：本試験は、その主要エンドポイントに到達した。インテグリン阻害剤RGDペプチドシレンジチドおよびTMZ/RTの組合せは良好な耐容性を示し、6カ月時点でのPFSは非常に有利である。MGMT遺伝子プロモーターのメチル化は、さらに良い予後を可能にする。

【0539】

例4：新たに診断された多形性神経膠芽腫および非メチル化MGMT遺伝子プロモーターを有する対象でのシレンジチド標準治療(放射線療法と併用されるテモゾロマイドと、続くテモゾロマイド維持療法)と組み合わせて2つのシレンジチドレジメンを調査する、多施設非盲検第II相試験。

20

【0540】

試験設計は以下の通りである：

安全性ランイン(強化レジメンのための)の予想時間は、約3~4カ月である。無作為化部分の予定動員期間は18カ月であり、追跡調査期間は少なくとも21カ月である。

【0541】

試験の全期間は、疾患の進行、許容されない毒性および全生存期間によって決まる。最後の対象が試験薬の最後の投薬を投与されたとき(28日間の安全性追跡調査を含む)、試験は終了され、試験目的がかなえられる。すなわち、生存期間の最終分析が実施される。

【0542】

30

試験目的：

安全性ランイン：RTXおよびTMZ標準療法と併用される2000mgシレンジチドの5日間投与スケジュールの安全性および耐容性を判定すること。

【0543】

無作為化部分：RTXおよびTMZ標準療法と併用される2000mgシレンジチドの2つの異なるレジメンを投与される対象で、全生存(OS)期間を調査すること。無作為化部分の第二の目的は、以下の通りである：

- ・PFS期間を評価すること。
- ・全試験集団でシレンジチドと標準のRTXおよびTMZ療法との組合せの安全性および耐容性を評価すること。
- ・RTXの日にRTXおよびTMZと2000mgで毎日(7日中5日)併用投与されるとき、シレンジチドのPKプロファイルを評価すること。

40

【0544】

詳細な試験設計および計画：

これは、多施設非盲検比較無作為化第II相試験であり、腫瘍組織に非メチル化O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)遺伝子プロモーターを有する新たに診断されたGBMを有する対象で安全性ランインが実行される。

【0545】

過去の、単一の剤としての、または併用治療でのシレンジチドの週3、4または5回の投与による臨床経験の不足のために、無作為化部分のB群を対象にする強い曝露治療の安

50

全性および耐容性を判定するために、安全性ランインを実行する。この安全性ランインでは、レジメンは、既定の用量およびスケジュール削減ルールによる古典的 3 + 3 対象手法で、コホート別に段階的に強化する（第 1 ～ 6 週の間の R T X および T M Z 標準治療に加えて週 3、4 および 5 回のシレンジチド i . v . ）。

【0546】

安全性ランイン部分の完了後、中間安全性報告が提供され、無作為化部分の B 群のスケジュールが、S M C 条項に従って S M C によって規定される。この報告は、関与している施設に関連する倫理委員会および保健当局に提供される。B 群の安全性ランインが無事完了した後、無作為化部分が開始され、その間、全対象（患者）は R T X および T M Z 標準治療（第 1 ～ 6 週に R T X および併用 T M Z、その後 T M Z を 6 サイクル）を投与される。対象を、3 つの治療群のうちの 1 つに無作為化する：A 群の対象は、標準治療と併用して、R T X および T M Z 標準治療の 1 週前に開始される週 2 回 i . v . 注入として、および標準治療後のさらなる 10 カ月の間義務的な維持管理としてシレンジチドを投与される。B 群の対象は、R T X の日の R T X および T M Z との併用期間中（第 1 ～ 6 週）の強力なシレンジチドレジメン（安全性ランインの間に決定される）を除き、A 群と同じレジメンを投与される。C 群の対象は、R T X および T M Z 標準治療だけを投与される。対照群の対象のシレンジチド治療へのクロスオーバーは、不可である。

【0547】

治療期間は、シレンジチド群（安全性ランインおよび無作為化部分の A 群および B 群）の対象では 18 カ月、対照群（C 群）の対象では 8 カ月である。治療は、疾患の進行（P D）もしくは許容されない毒性の出現、または他のいかなる理由による撤回のために、早期に停止することができる。シレンジチド群（安全性ランインおよび無作為化部分の A 群および B 群）の対象は、18 カ月の完了の後、P D もしくは許容されない毒性の出現まで、または他のいかなる理由による撤回まで、シレンジチド投与を継続することができる。試験治療の開始後の T M Z への不耐性の場合には、シレンジチド群の対象は、P D もしくは許容されない毒性の出現まで、または他のいかなる理由による撤回まで、いかなるときでもシレンジチドを単独療法として投与されてもよい。

【0548】

好ましい適応症：

新たに診断された神経膠芽細胞腫、好ましくは非メチル化 M G M T 遺伝子プロモーターを有する

診断：証明された非メチル化 M G M T 遺伝子プロモーター状態を有する新たに診断され、組織学的に証明された G B M。

【0549】

組入れ基準：

1. いかなる試験関連の活動を経る前に得られた書面でのインフォームドコンセント。
2. 新たに診断され、組織学的に証明されたテント上の G B M（G B M サブタイプを含む、世界保健機構 [W H O] グレード I V、例えば神経膠肉腫）。組織学的診断は、腫瘍の神経外科的切除、または直視下生検（定位的生検は不可）によって得られなければならない。
3. G B M 手術または直視下生検からの腫瘍組織検体（ホルマリン固定パラフィン包埋 [F F P E] ブロック）が、M G M T 遺伝子プロモーター状態の分析および中枢神経系の病状精査のために利用可能でなければならない。
4. 証明された非メチル化 M G M T 遺伝子プロモーター状態（すなわち、M G M T 遺伝子プロモーター状態を判定するための適用試験により、カットオフ比が < 8）。

【0550】

シレンジチド投与：

- ・ 1 時間にわたる i . v . 注入
- ・ R T X の 4 時間前に開始する
- ・ 2 0 0 0 m g の均一用量

10

20

30

40

50

- ・週2回（1日目および4日目〔例えば、月曜日および木曜日、または火曜日および金曜日に〕）。
- ・B群ではR T Xの各日のR T Xの間（または安全性ランイン結果に基づく可能な最も高い頻度）
- ・18カ月間、または疾患進行まで
シレンジチド+TMZ+RTX併用投与の間の治療スキーム：
シレンジチドの1時間i. v. 注入と、続く、注入完了から2時間後のTMZのp. o. 投与、続く1時間の中断、続くRTXの送達。

【0551】

放射線療法の投与：

10

- ・従来通りの分割レジメン
- ・60 Gyの総用量
- ・6週にわたり1日に30分割
- ・2 Gyの分割を1日1回（24時間±2時間ごと）
- ・週に5日
- ・週末または公休日の間の72時間（±2時間）の最大割込み
- ・最大49日間の全体的RTX治療

テモゾロマイドの投与：

TMZ投与

20

- ・1日に1回経口
- ・シレンジチド注入の後
- ・RTXの少なくとも1時間前。

【0552】

第1～6週（RTxと併用）：

- ・75 mg/m²の日用量
- ・週に7日。

【0553】

第7～34週（維持療法）：

- ・RTXの終了（すなわち第11週）から4週（±3日）後に開始、
- ・開始用量150 mg/m²/日、
- ・単一用量の以降のサイクルでの200 mg/m²/日への上昇
- ・週に5日連続（第1～5日）。

30

【0554】

無作為化部分：

A群：A群では、2000 mgシレンジチドは、RTXおよびTMZ標準治療の1週間（第1週）に開始され、次に標準治療との併用で（第1～34週）、および標準治療の終了（第34週後）からさらなる10カ月間維持管理として、試験期間を通してi. v. 注入によって週2回投与される。治療全体は、約18カ月である。

【0555】

B群：B群では、治療レジメンは、RTXおよびTMZとの併用期間中（第1～6週）、2000 mgシレンジチドi. v. がRTXの日に週に5回（または安全性ランインで規定される別のスケジュール）投与されることを除いて、A群についてと同じである。

40

【0556】

シレンジチドはRTXの4時間前（1時間注入の開始）に投与され、TMZはシレンジチド注入の完了後、およびRTXの少なくとも1時間前に経口投与される。シレンジチドおよびTMZの両方が投与される予定のRTXのない日に、TMZはシレンジチド注入の完了から1時間以内に投与される。RTXおよびシレンジチドのない日に、TMZは午前中に投与される。

【0557】

参照療法：用量／投与様式／投薬スケジュール

50

第1～6週の間（最大7週間）のRTXおよびTMZ標準療法：

第1週の1日目から、シレンジチドに加えてTMZおよびRTXによる治療が投与される。

【0558】

TMZは、約75mg/m²の日用量で6週間経口投与される（1週間に7日）。

【0559】

局所RTXが、6週間、1分割につき2Gyで1日1回、週に5日連続で、最大で合計約60Gy送達される。（International Commission on Radiological Unitsのガイドラインに従って規定される）。再現性を確保するために、適した固定化マスクが用いられる。治療容積は、十分な安全性マージンを含む脳の術前Gd-MRIに基づいて決定される。

10

【0560】

第7～34週の間、TMZ維持治療：

RTXの終了から4週間後（すなわち第11週）から、シレンジチド治療に並行して、対象は、4週間ごと（すなわち第11、15、19、23、27および31週）に5日間（所与の治療週の1～5日目）、150～200mg/m²の日用量のTMZ化学療法を最高6サイクル投与される。

【0561】

治療のタイミング：

TMZは、RTXの1時間前に経口投与される。RTXのない日に、TMZは午前中に投与される。

20

【0562】

MGMTメチル化状態：

MGMTメチル化状態はVlassenbroeckら（下記参照）によって記載される、リアルタイムメチル化特異的PCR（MSP）技術で測定される。まず、ゲノムDNAが腫瘍検体から単離される。ゲノムDNAを、化学的脱アミノ化によってゲノムDNAの非メチル化シトシン塩基をウラシルに変換する、亜硫酸水素ナトリウムで処理する。メチル化シトシン塩基は脱アミノ化せず、シトシン塩基として残る。この変換されたDNAでは、亜硫酸水素塩で変換されたDNA配列を利用する、メチル化MGMT遺伝子配列に特異的なPCRプローブを用いる。リアルタイムPCR反応を監視し、標準曲線と比較して定量的な結果を与える。並行して、β-アクチン遺伝子も定量し、mMGMT：ACTB比によってMGMTアッセイ結果を正規化するために用いる。mMGMT：ACTB比が所与の閾値と等しいかまたはそれを超える場合、試料はメチル化されているとみなされ、GBMについてはこれは8の比であると確定されている。このカットオフは、リアルタイムMSPアッセイの結果を、PCR生成物を分離するためにアガロースゲルを用い、目視検査によって解釈されるMSP技術の結果と直接に比較することによって確定される。このアッセイは、アルキル化に基づく療法テモゾロマイドを投与されたMGMTメチル化GBM患者の無増悪生存期間および全生存期間での利点を示すために、先例的なNEJM紙（Hegiら、N Engl J Med. 2005年3月10日；352巻（10号）：997～1003頁）で用いられたので、リアルタイムMSPカットオフの確立のためのコンパレータアッセイとして選択されている。

30

40

【0563】

Vlassenbroeckら：

Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens AC, Migliavacca E, Straub J, Di Stefano I, Moreau F, Hamou MF, Renard I, Delorenzi M, Flamion B, DiGuseppi J, Bierau K, Hegi ME. Validation of real-time methylation-specific PCR to determine O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma.

J Mol Diagn. 2008年7月；10巻（4号）：332～7頁

例5：新たに診断されたMGMTプロモーター非メチル化神経膠芽細胞腫を有する患者に及ぼす、シレンジチドまたはセツキシマブと併用される放射線療法足すテモゾロマイド

50

の影響の無作為臨床試験

患者は、いかなるMGMTプロモーターメチル化も証明することができないことを例外に、CENTRIC第III相試験のすべての適格基準を満たすものとする。両試験群の治療骨格は、好ましくは手術後の放射線療法およびそれに付随する毎日のテモゾロマイドと、続く28日中21日のレジメン（RTOG0525/EORTC26052-22053第III相試験の実験群の場合のように）による6サイクルのテモゾロマイドとからなる。試験群（A）では、シレンジチド（2000mgの用量でiv投与、2×/週による）がこの骨格に加えられるが、第二の試験群（B）では、セツキシマブが加えられる（2時間の静脈内注入によって投与される400mg/m²の初期用量と、続く1時間のivによる250mg/m²の週単位の用量による）。両試験群では、治療は連続する52治療週の間投与される。

10

【0564】

放射線療法およびテモゾロマイド（試験群AおよびB）

・第2週の1日目から始まって、TMZによる治療がRTに併用して開始され、TMZは75mg/m²の日用量（週7日）で経口投与される。局所RTおよびTMZは、1分割につき2.0Gyで1日1回、5日連続/週で6週間、合計で最高60Gy送達される（好ましくは、International Commission on Radiological Unitsのガイドラインに従って規定される）。再現性を確保するために、好ましくは適した固定化マスクを用いる。治療容積は、好ましくは、十分な安全性マージンを含む脳の術前Gd-MRIに基づいて決定される。TMZ投与は、好ましくはRTが中断される日（例えば週末）も継続される。

20

【0565】

・総リンパ球数が<500/mm³の患者では、好ましくは、任意選択のニューモシスティス肺炎予防（PCP）が、RTの間および以降も投与される。

【0566】

・RTの終了から4週後に始まって、患者は28日ごとに21日間、最高6サイクル、毎日TMZ化学療法を投与される。第一のサイクルの開始量は75mg/m²/日であり、以降のサイクルでは、グレード2を超える有害事象が認められない場合、単一用量は100mg/m²/日に上昇される。

【0567】

・TMZ治療のタイミング：TMZは、好ましくはRTの1時間前に経口投与される。RTのない日には、TMZは好ましくは午前中の空腹時に投与される。セツキシマブまたはシレンジチド投与のある日には、TMZは、好ましくはセツキシマブまたはシレンジチド注入の完了の2時間後に経口投与される。

30

【0568】

シレンジチド（試験群Aだけ）

・シレンジチドは、2000mgの均一用量で週2回（1日目および4日目、例えば月曜日および木曜日に、または火曜日および金曜日に）静脈内（i.v.）に、連続する合計52週間投与される。治療は、第1週の1日目に開始する。

【0569】

・RTが投与される日は、シレンジチド投与は、好ましくはRTの4時間前に開始される（=1時間注入の開始）。

40

【0570】

セツキシマブ（試験群Bだけ）

・セツキシマブは、好ましくは2時間の静脈内注入によって投与される400mg/m²の初期用量と、続く、連続する合計52週間の1時間のivによる250mg/m²の週単位の用量とで投与される。治療は、第1週の1日目に開始する。

【0571】

・セツキシマブの最初の投与は、好ましくは経口抗ヒスタミン剤およびコルチコステロイド（例えば8mgのデキサメタゾンまたは32mgのメチルプレドニゾロン、または同

50

等に強力な用量の代替コルチコステロイド)の投与の後にくる。以降のセツキシマブ注入の前のコルチコイドおよび経口抗ヒスタミン剤による前治療が、推奨される。

【0572】

・RTが投与される日は、セツキシマブ投与は、好ましくはRTの4時間前に開始される(=1時間注入の開始)。

【0573】

試験群Aおよび／またはB

・両試験群での治療期間は、好ましくは52週である(=シレンジチドまたはセツキシマブが、対象の無作為化に続く連続する合計52週間投与される)。

【0574】

・疾患の進行(PD)もしくは許容されないAEの出現、または患者同意の撤回のために、または、これが患者のためであると治療医師もしくは治験依頼者がみなす任意の他の理由のために、試験治療は予定より前に中止することができる。

【0575】

例6:MGMTプロモーター遺伝子のメチル化のない新たに診断された神経膠芽細胞腫での、並行する化学療法および放射線療法と、続く長期の毎日の低用量テモゾロマイド(TMZ)および低用量プロカルバジン(PCB)D1~20と併用されるシレンジチドの臨床試験

シレンジチド2000mg均一の週2回i.v.が、18カ月間間断なく投与される。

【0576】

シレンジチドの開始の1週後に開始して、RTX(60Gy、1分割につき2Gy)が、毎日のテモゾロマイド(60mg/m²p.o.)および毎日のプロカルバジン(PCB、BSA<1.7ならば50mgp.o.、BSA≥1.7ならば100mgp.o.)と並行して6週間投与される(RTXを月曜日から金曜日まで、TMZおよびPCBの両方を週7日)。

【0577】

4週間の中断の後、アジュバントTMZ(第一のサイクルで50mg/m²p.o.、以降のサイクルで60mg/m²p.o.)およびPCB(BSA<1.7ならば50mgp.o.、BSA≥1.7ならば100mgp.o.)を次にD1~20に毎日投与する。このTMZ/PCBサイクルは、6サイクルの全期間中に、28日ごとに繰り返される。

【0578】

週ごとの試験治療

患者は、好ましくは疾患の進行もしくは許容されない毒性まで、または他のいかなる理由による撤回まで、予定通りに試験治療を投与される。

【0579】

10

20

30

【表 2】

第1週		
剤	用量/経路/スケジュール	詳細
シレンジチド	2000mg IV週2回	シレンジチドは、したがってRT/TMZ/PCBの1週前に開始する。

第2～7週 (=6週)		
剤	用量/経路/スケジュール	詳細
シレンジチド	2000mg i.v.週2回	
放射線療法	RTXは、60Gyの全線量(1分割につき2Gyで1日1回、月曜日から金曜日まで)で、分割局所照射の形で投与される。	RTXは、したがって6週間にわたって投与される。
TMZ	60mg/m ² p.o.1日1回	TMZおよびPCBは、RTXの最初の日からRTXの最後の日まで(6週、すなわち42日にわたる)、しかし49日間以下、週7日投与される。
PCB	BSA別の投薬量: BSA<1.7ならば50mg p.o.1日1回 BSA ≥ 1.7 ならば 100mg p.o.1日1回	

10

20

30

【0580】

シレンジチドの1時間の注入は、好ましくはRTXの4時間前に開始する。TMZおよびPCBは、好ましくはシレンジチド注入の完了後およびRTXの少なくとも1時間前にとられる。RTXを、それが意図される日に投与することができない場合、それを延期することができる。しかし、シレンジチド投与は、好ましくはRTXのそのような延期または欠落に関係なく起こる。そのような場合、TMZおよびPCBは、好ましくはシレンジチド注入の完了後の1時間以内に投与される。

【0581】

40

【表 3】

第8～11週 (=4週)		
剤	用量/経路/スケジュール	詳細
シレンジチド	2000mg i.v.週2回	これらの4週間に、シレンジチドだけが投与される。

10

第12～35週 (=24週)		
剤	用量/経路/スケジュール	詳細
シレンジチド	2000mg i.v.週2回	
TMZ	最初のサイクルには50mg/m ² のp.o.1日1回で開始し、第1サイクルの間にグレードIIIまたはIVの毒性がなかった場合、第2サイクルでは60mg/m ² のp.o.1日1回に上昇させる。	TMZおよびPCB*はD1からD20まで毎日投与され、その後8日の中断が続く。これは1サイクルであり、6カ月の間28日ごとに繰り返される(=6サイクル)。この期間は、「アジュバント治療相」と呼ばれる。 NB: 医師の判断で、TMZおよびPCBは、6カ月を越えて継続することができる。
PCB	<u>BSA別の投薬量:</u> BSA<1.7ならば50mg p.o.1日1回 BSA ≥ 1.7 ならば 100mg p.o.1日1回	

20

30

【0582】

シレンジチドおよびTMZおよびPCBの両方が投与される予定の日に、TMZおよびPCBは好ましくはシレンジチド注入の完了から1時間以内に投与される。

【0583】

この治療相の間、試験治療の開始後のTMZおよびPCBへの不耐性の場合には、シレンジチド群の対象には、PDもしくは許容されない毒性の出現まで、または他のいかなる理由による撤回まで、好ましくはシレンジチドを単独療法として投与し続けるものとする。

40

【0584】

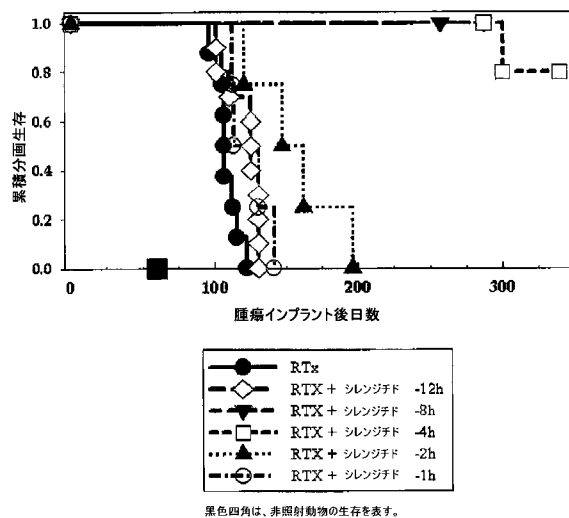
【表 4】

第36～78週 (=10カ月)		
剤	用量/経路/スケジュール	詳細
シレンジチド	2000mg i.v.週2回	シレンジチドは、したがって10カ月の間単独療法として継続される。これは、「シレンジチド維持療法」と呼ばれる。 試験担当医の判断で、対象が望む場合、第78週を越えてシレンジチドを続ける機会を彼らは提供される。これは、「シレンジチドによる継続治療」と呼ばれる。

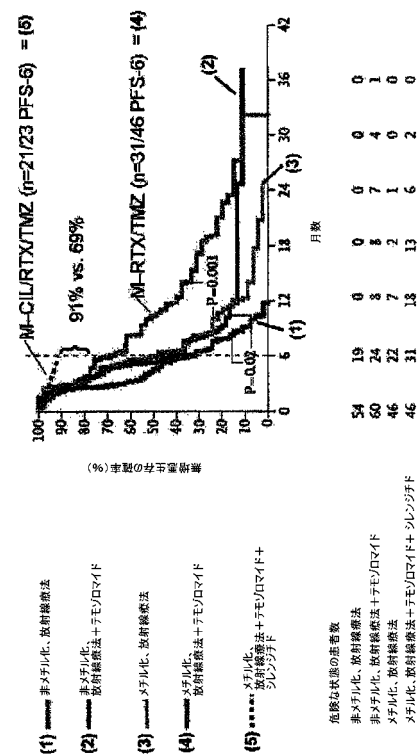
10

【図 1】

誘導正常位ヒトグリア芽細胞腫U251を有するヌードラットの
カプランマイアー生存曲線。

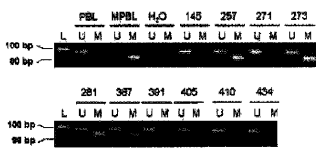


【図 2】



【図 3】

Figure 3



【図 4】

Figure 4



【手続補正書】

【提出日】平成23年7月25日(2011.7.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の治療のための医薬の製造のための、少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、そこに含まれる少なくとも 1 つの特異的インテグリンリガンドの週単位の用量が 1 患者につき 10 ～ 30 ミリモルの量に達するように、1 用量または複数用量で患者に投与される使用。

【請求項 2】

合計で 10 ～ 30 ミリモルの前記量が有効成分自体のモル重量に基づく、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記医薬が連続する 2 週間以上患者に投与される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのインテグリンリガンドが、 α_v インテグリン阻害剤、好ましくは $\alpha_v \beta_3$ 阻害剤、最も好ましくはシクロー (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)、および薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩からなる群から選択される、請求項 1、2 および 3 の 1 つまたは複数に記載の使用。

【請求項 5】

前記医薬が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および／または放射線療法からなる

群から選択される、前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つの癌共治療剤と併用される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項6】

前記医薬が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫調節剤および免疫毒性剤からなる群から選択される、前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つの癌共治療剤と併用され、任意選択で組成物の形で存在する、請求項1から4の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項7】

前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも1つのさらなる癌共治療剤が放射線療法を含むかまたは放射線療法である、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項8】

前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも1つのさらなる癌共治療剤がアルキル化剤を含むかまたはアルキル化剤である、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項9】

前記医薬が、少なくとも1つのMGMT遺伝子の少なくとも1つのプロモーターの部分または完全なメチル化を示していない患者の治療で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項10】

前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩から選択され、前記医薬が、そこに含まれるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の週単位の用量が1患者につき合計で6000～14000mg、特に8000～14000mgの量に達するように、1用量または複数用量で患者に投与される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項11】

前記アルキル化剤が、ブスルファン、メルファラン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、カルムスチン（BCNU）、ニムスチン（ACNU）、ロムスチン（CCNU）、イホスファミド、テモゾロマイドおよびアルトレタミンからなる群から選択される1つまたは複数の化合物である、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項12】

前記癌が、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、神経膠星状細胞腫、好ましくは神経膠星状細胞腫グレードII、IIIまたはIV、神経膠芽細胞腫、好ましくは多形性神経膠芽腫（GBM）、小細胞肺癌（SCLC）および非小細胞肺癌（NSCLC）、好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC）、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌（AIPC a）、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌（ADPC a）および乳癌からなる群から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項13】

任意選択でアルキル化剤、好ましくはテモゾロマイドおよび／または放射線療法と併用される、癌、好ましくは多形性神経膠芽腫（GBM）の治療のための医薬の製造のためのシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の使用であって、前記医薬は、8000～12000mg、好ましくは約10000mgの週単位の用量で連続する2週間以上患者に投与される使用。

【請求項14】

前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドが、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）であり、患者に投与される週単位の用量が各約2000mgの日用量に分割される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項15】

少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドを、1患者1週につき10～30ミリモルの総量で連続する2週間以上患者に、任意選択でアルキル化剤および／または放射線療法と併用して投与することを含む、癌の治療方法。

【請求項16】

そこに含まれるシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）の週単位の用量が1患者1週につき合計で6000～14000mg、特に8000～14000mgの量に達するように、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を各約2000mgの1用量または複数用量で連続する2週間以上患者に投与することを含み、任意選択で1つまたは複数のアルキル化剤および／または放射線療法の投与をさらに含む、癌の治療方法。

【請求項17】

a)の前記少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドと異なる前記少なくとも1つの癌共治療剤が、化学療法剤、細胞傷害剤、免疫毒性剤および／または放射線療法からなる群から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法。

【請求項18】

それを必要とする対象での癌の治療のための、少なくとも1つのインテグリンリガンドa)および前記インテグリンリガンドと異なる少なくとも1つの癌共治療剤b)の使用であって、a)はb)の適用の1～8時間(h)前、好ましくは2～6時間前、最も好ましくは3～5時間前に投与される使用。

【請求項19】

癌の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、放射線療法の適用の1～10時間(h)前、好ましくは1～6時間前、より好ましくは2～8時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される使用。

【請求項20】

原発性脳腫瘍の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、1週間に約8000mg、1週間に約10000mg、1週間に約12000mgまたは1週間に約14000mgの量で患者に投与される使用。

【請求項21】

腫瘍の治療のための医薬の製造のための、シクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩を含む少なくとも1つの特異的インテグリンリガンドの使用であって、前記医薬は、テモゾロマイドおよび／または放射線療法、好ましくは外部ビーム放射線と併用され、少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩は、1週間に8000mg～12000mgの量で患者に投与される使用。

【請求項22】

少なくとも前記特異的インテグリンリガンドシクロー（Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal）、薬学的に許容されるその誘導体、溶媒和物および／または塩が、放射線療法の適用の1～10時間(h)前、好ましくは1～6時間前、より好ましくは

2～8時間前、さらにより好ましくは3～8時間前、さらにより好ましくは3～6時間前、特に4～8時間前に投与される、前記請求項の1つまたは複数に記載の使用。

【請求項23】

前記癌が、大脳内癌、頭頸部癌、直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、転移性黒色腫、転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌、転移性アンドロゲン依存性前立腺癌、およびそれらの脳転移から選択される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項24】

好ましくは化学療法剤、細胞傷害剤および／または免疫毒性剤から選択され、より好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-FU、ダルカバルジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イリノテカン、Taxol、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、Gleevec、Iressa、TarcevaおよびNexavar、Herceptin、ペバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブおよびZD6474（ZACTIMA（商標））から選択され、さらにより好ましくはテモゾロマイド、シスプラチン、オキサリプラチン、ビンブラスチン、Taxol、ゲムシタビン、GleevecおよびIressaから選択される、放射線療法以外の少なくとも1つの癌共治療剤が適用される、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【請求項25】

前記医薬が、正常なまたは低下したDNAメチル化状態を有する患者の治療で用いられる、前記請求項の1つまたは複数に記載の方法または使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/08 A61K38/12 A61P35/00 A61K31/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/087025 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; KRUEGER STEFAN [DE]; GOODMAN SIMON [DE]; HARST) 24 July 2008 (2008-07-24) the whole document	1-33
X	REARDON D A ET AL: "Cilengitide: An integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide with promising activity for glioblastoma multiforme" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS 200808 GB LNKD-DOI:10.1517/13543784.17.8.1225, vol. 17, no. 8, August 2008 (2008-08), pages 1225-1235, XP002591977 ISSN: 1354-3784 the whole document	1-32
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 July 2010		Date of mailing of the international search report 30/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Greif, Gabriela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/008100

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MACDONALD TOBEY J ET AL: "Phase I clinical trial of cilengitide in children with refractory brain tumors: Pediatric Brain Tumor Consortium Study PBTC-012." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 FEB 2008 LNKD-PUBMED:18281665, vol. 26, no. 6, 20 February 2008 (2008-02-20), pages 919-924, XP002591978 ISSN: 1527-7755 the whole document	1-33
X	NABORS L BURT ET AL: "Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1 MAY 2007 LNKD-PUBMED:17470857, vol. 25, no. 13, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 1651-1657, XP002591979 ISSN: 1527-7755 the whole document	1-33
X,P	MIKKELSEN TOM ET AL: "Radiation sensitization of glioblastoma by cilengitide has unanticipated schedule-dependency." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER 1 JUN 2009 LNKD-PUBMED:19199360, vol. 124, no. 11, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 2719-2727, XP002591980 ISSN: 1097-0215 the whole document but see especially p. 2725, right column, lines 5-8.	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/008100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008087025 A2	24-07-2008	AU 2008207095 A1	24-07-2008
		AU 2008277904 A1	22-01-2009
		CA 2675813 A1	24-07-2008
		CA 2693862 A1	22-01-2009
		CN 101588812 A	25-11-2009
		EA 200900912 A1	30-12-2009
		EC SP109969 A	31-03-2010
		EP 2101805 A2	23-09-2009
		EP 2164506 A2	24-03-2010
		WO 2009010287 A2	22-01-2009
		JP 2010516645 T	20-05-2010
		KR 20100043242 A	28-04-2010
		US 2010069302 A1	18-03-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 ビカルト、 マルティン アンドレアス

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット ボルンシュトラッセ 5 0

(72)発明者 マネゴルト、 クリスチャン

ドイツ連邦共和国 6 9 1 6 8 ヴァイスロッヒ ブルーメンシュトラッセ 2 5

(72)発明者 ウィーラー、 ヘレン

オーストラリア国 2 0 6 6 エヌエスダブリュ ノースウッド フレミング ストリート 2 3

(72)発明者 ハスロー、 ムスタファ

アメリカ合衆国 1 0 0 6 5 エヌワイ ニューヨーク ヨーク アヴェニュー 1 2 3 3

(72)発明者 ネインス、 バルト

ベルギー国 1 7 3 0 アッセ ローゼンラーン 9

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA17 AA20 BA16 BA24 NA05 ZA59 ZA66 ZA81

ZA89 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA02 MA04 NA05 ZA02 ZA59 ZA66

ZA81 ZA89 ZB26 ZC75