

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880011269.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101678008A

[22] 申请日 2008.4.8

[21] 申请号 200880011269.2

[30] 优先权

[32] 2007. 4. 10 [33] US [31] 60/922,759

[86] 国际申请 PCT/US2008/004501 2008.4.8

[87] 国际公布 WO2008/124125 英 2008.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.9

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·杜卡特 J·J·小吉邦斯

A·贝尔肯布利特 J·M·范戈德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李进 黄可峻

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

坦罗莫司对乳头状肾细胞癌的抗肿瘤活性

[57] 摘要

本发明提供 CCI-779 在治疗乳头状肾细胞癌中的方法或用途。

1. 一种在有需要的哺乳动物中治疗乳头状肾细胞癌的方法，它包括提供所述哺乳动物有效量的 CCI-779。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中的乳头状肾细胞癌是遗传 I 型乳头状肾细胞癌。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中的乳头状肾细胞癌是遗传 II 型乳头状肾细胞癌。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中的乳头状肾细胞癌是散发性乳头状肾细胞癌。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中的乳头状肾细胞癌是先前未治疗过的乳头状肾细胞癌。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项的方法，其中的乳头状肾细胞癌与差的危险度特征相关。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项的方法，其中的乳头状肾细胞癌是晚期的。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项的方法，其中所述 CCI-779 经静脉内给予。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法，其中所述 CCI-779 被每周给予，持续 1-24 个月。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法，其中所述 CCI-779 以每周 1-250 mg 的剂量经静脉内给予。
11. 根据权利要求 10 的方法，其中所述 CCI-779 以每周 25 mg 的剂量经静脉内给予。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法，其中的 CCI-779 是治疗方案中唯一的抗肿瘤药物。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项的方法，其中的 CCI-779 是治疗方案中惟一的活性药物。

14. 根据权利要求 1-12 中任一项的方法, 进一步包括其它活性药物, 前提是其它活性药物并非干扰素。

15. 一种治疗有需要的哺乳动物的乳头状肾细胞癌的方法, 它包括在无干扰素 α 的情况下供给所述哺乳动物有效量的 CCI- 779。

16. 治疗如权利要求 1-15 中任一项所描述那样的乳头状细胞癌的 CCI 779。

17. CCI 779 在治疗如权利要求 1-15 中任一项所描述那样的乳头状肾细胞癌的药物制备方面的用途。

坦罗莫司对乳头状肾细胞癌的抗肿瘤活性

发明背景

CCI-779 是具有 3-羟基-2-(羟羟甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素 42-酯，一种已经在体内和体外模型中对肿瘤生长表现出显著抑制作用的雷帕霉素酯。现在一般称该化合物为坦罗莫司(temsirolimus)。已经描述单独[参见，例如，美国专利 7,189,735]或与其它活性剂一起[参见，例如，美国公开专利申请号 2004-0258662 A1]使用 CCI- 779。

肾细胞癌(RCC)是最常见的成人原发性肾恶性肿瘤，占整个恶性肾肿瘤的 85%以上，和全部成人恶性肿瘤的 2%。大多数肾恶性肿瘤发生自小管上皮细胞，并根据肾肿瘤的 WHO 国际组织学分类所定义的形态学特征，分为几种不同的亚型。

最常见的亚型，透明细胞肾细胞癌(cRCC)约占整个 RCCs 的 70-75%。乳头状肾细胞癌 (pRCC)以约 15%的病例为第二种最常见的亚型，接着是嫌色细胞癌(约 5%)、大嗜酸粒细胞腺瘤(约 3%)和集合管癌(约 2%)。

PRCC 的组织学特征在于，纤维血管核与肿瘤细胞一起排成乳头状构形出现。大多数 PRCC 肿瘤表现出无痛行为，且发展和死亡率的风险有限，但个别亚型表现出高侵袭行为[X. J. Yang 等, *Cancer Res.* **65**, 5628 (2005)]。PRCC 的治疗仍成问题。目前，晚期 pRCC 患者无可以采用的有效治疗，pRCC 患者通常被往往为更常见的透明细胞肾细胞癌而设计的临床试验所排除在外。

多激酶抑制剂，索拉非尼(Nexavar™)和舒尼替尼(Sutent™)，已得到 FDA 批准用于治疗晚期肾细胞癌和转移性肾癌患者。两种抑制剂都是 VEGF、PDGFR 和其它的小分子的多受体激酶抑制剂，与某些常规细胞因子治疗相比，已经表现出伴有下降的毒性模式的经改善的无

进展生存率。然而，这些临床试验只包含透明细胞病理学患者而将非透明细胞病理学患者排除在外。

所需要的是治疗非透明细胞肾细胞癌的有效方法。

发明概述

本发明提供采用 mTOR 抑制剂，例如 CCI-779 (坦罗莫司)，治疗非透明细胞肾细胞癌，例如乳头状肾细胞癌的方法。

本发明还提供 mTOR 抑制剂，例如 CCI-779 (坦罗莫司)，在治疗或在制备用于治疗非透明细胞肾细胞癌，例如乳头状肾细胞癌的药物方面的用途。

一方面，本发明提供通过给予有效量的作为单独的抗肿瘤药物的 CCI-779 治疗有需要的患者的乳头状肾细胞癌的方法。在一个实施方案中，受治者先前未经任何全身性抗肿瘤药的治疗。

另一方面，本发明提供 CCI-779 在治疗遗传 I 型乳头状肾细胞癌方面的用途。在又一方面，本发明提供 CCI-779 在治疗遗传 II 型乳头状肾细胞癌方面的用途。在还一方面，本发明提供 CCI-779 在治疗散发性乳头状肾细胞癌方面的用途。

从以下本发明的详述中，见本发明的其它方面和优点是显而易见的。

发明详述

本发明提供雷帕霉素衍生物，CCI-779，在治疗，或者制备用于治疗患者的乳头状肾细胞癌，例如治疗遗传 I 型 pRCC、遗传 II 型 pRCC，包括散发性 pRCC，并包括先前未治疗过的、难治愈的或晚期的 pRCC 的药物方面的用途。

如根据本发明所用的那样，术语"治疗"指为了减轻或根除肿瘤和/或延长哺乳动物的存活期和/或减轻哺乳动物的痛苦，通过给予所述哺乳动物有效量的 CCI-779 治疗患有乳头状肾细胞肿瘤的哺乳动物。

如本文所用的，乳头状肾细胞癌可进一步分为亚型 1 和 2，并可作为这些亚型的混合体出现。1 型的特点是由被具浅色泡浆的小细胞、具不显著核仁的小椭圆核、频繁的肾小球样(glomeruloid)乳头、乳头状水肿、乳头状核中的泡沫状巨噬细胞和沙瘤小体覆盖的乳头状和管状结构组成。2 型的特点是由被具大量的嗜酸细胞浆和假分层(pseudostratification)覆盖的大细胞组成。PRCC 也可以散发性(非遗传性)和遗传性形式出现。

如根据本发明所用的那样，术语涉及提供 CCI-779 的"提供"指直接给予 CCI-779 或给予在体体将形成有效量的 CCI-779 的前药、衍生物或类似物。

如根据本发明所用的那样，术语"先前未治疗的"指仍未被标准的、全身的、化学治疗或其它被认可的或适于给定肿瘤的实验性治疗的患者的肿瘤。

如根据本发明所用的那样，术语"难治愈的"指用适于给定肿瘤的标准化学治疗后仍典型地发展的患者的肿瘤。

如本文所用的那样，术语 **CCI-779** 指具有 3-羟基-2-(羟羟甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素 42-酯(坦罗莫司)并囊括其前药、衍生物、药学上接受的盐或类似物。整个本说明书，术语"CCI-779"和"坦罗莫司"可交换使用。

坦罗莫司的制备描述于美国专利 5,362,718 中。坦罗莫司的区域特异性合成描述于美国专利 6,277,983 中，其通过引用结合于本文。还有另一种区域特异性合成坦罗莫司的方法，它描述于 2004 年 7 月 30 日提交的美国专利申请号 10/903,062 [作为美国专利公开号 2005-0033046-A1 公开于 2005 年 2 月 10 日]及其副本，国际专利公布号 WO 2005/016935 (2005 年 4 月 7 日公开)。

在一个实施方案中，所提供的坦罗莫司治疗遗传 I 型乳头状肾细胞癌。在另一个实施方案中，所提供的坦罗莫司治疗遗传 II 型乳头状肾细胞癌。在又一个实施方案中，所提供的坦罗莫司治疗散发性乳头

状肾细胞癌。在又一个实施方案中，乳头状肾细胞癌先前未经治疗。在另一个实施方案中，乳头状肾细胞癌是晚期的。

另一方面，乳头状肾细胞癌涉及与差的危险度特征相关，即，缩短的患者生存期的预后因素。在其它实施方案中，差的危险度特征包括：升高的血清乳酸脱氢酶水平；下降的血红蛋白水平；升高的血钙；最初诊断到随机取样的时间不到一年；卡氏(Karnofsky)评分 70 或以下；并转移到多个器官部位。

在一个实施方案中，作为单独的活性药物给予坦罗莫司，例如，排除化学治疗药物，例如烷基化剂；激素药剂(即，雌莫司汀、他莫昔芬、托瑞米芬、阿那曲唑或来曲唑)；抗生素(即，普卡霉素、博来霉素、米托蒽醌、伊达比星、放线菌素 D、丝裂霉素或柔红霉素)；抗有丝分裂药(即，长春碱、长春新碱、替尼泊苷或长春瑞滨)；拓朴异构酶抑制剂(即，托泊替康、伊立替康、依托泊苷或多比柔星)；和其它药物(即，羟基脲、曲妥珠单抗、六甲蜜胺、利妥昔单抗、紫杉醇、多西他赛、L-门冬酰胺酶或吉姆单抗奥佐米星)；生物化学调节剂、伊马替尼(imatinib)、EGFR 抑制剂，例如 EKB 或其它多激酶抑制剂，例如，以肿瘤细胞和肿瘤血管中的丝氨酸/苏氨酸和受体酪氨酸激酶为目标的那些抑制剂或免疫调节剂(即，干扰素、IL-2 或 BCG)。干扰素的实例包括干扰素 α (α 干扰素)、干扰素 β 、干扰素 γ 和它们的混合物。

在另一个实施方案中，CCI-779 是单独的抗肿瘤药物。在又一个实施方案中，CCI-779 与其它活性药物一起被提供，前提是其它活性药物并非干扰素，例如 α 干扰素。

典型的肿瘤学治疗是：根据众多因素，包括疾病的严重性、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态，治疗内科医师密切监控剂量方案。预计，当以每周一次剂量给药时，坦罗莫司的最初的静脉输液剂量将从约 1 至 250 mg、约 5 至约 175 mg 或约 5 至约 25 mg。在一个实施方案中，剂量为每周 1-250 mg。在另一实施方案中，剂量为每周 25 mg。其它剂量方案 and 变化是可预测的，并将通

过内科医师的指引而确定。优选经静脉输液或优选以片剂或胶囊剂形式口服给予坦罗莫司。在一个实施方案中，每周给药持续 1-24 个月。然而，其它治疗周期也是适当的并在本领域的技术范围内。

预期剂量方案根据给药途径而有所不同。预计，用于本发明的坦罗莫司的口服剂量将为 10 mg/周至 250 mg/周、约 20 mg/周至约 150 mg/周、约 25 mg/周至约 100 mg/周或约 30 mg/周至约 75 mg/周。对于雷帕霉素，计划的口服剂量将介于 0.1 mg/日-25 mg/日。给药的内科医师将根据对要治疗的具体的受治者的经验确定精确的剂量。

含有用于本发明的坦罗莫司的口服制剂可包括任何常规采用的口服形式，包括片剂、胶囊剂、口腔含剂形式(buccal forms)、锭剂和口服液剂、混悬剂或溶液剂。胶囊剂可含活性化合物与惰性填充剂和/或稀释剂，例如药学上可接受的淀粉(例如，玉米、马铃薯或木薯淀粉)，糖，人造甜味剂，粉状纤维素，例如晶体和微晶纤维素，面粉，明胶、树胶等的混合物。可通过常规的挤压、湿法制粒或干法制粒方法并采用药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面修饰剂(包括表面活性剂)、悬浮剂或稳定剂，包括，但不限于，硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、月桂硫酸钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、海藻酸、阿拉伯树胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、糊精、蔗糖、山梨醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、滑石、干淀粉和粉状糖，制备有用的片剂。优选的表面修饰剂包括非离子和阴离子表面修饰剂。表面修饰剂的代表性实例包括，但不限于，泊洛沙姆 188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、十六醇十八醇混合物、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨醇酯、胶态二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文的口服制剂可采用标准的延迟或定时释放制剂，以改变活性化合物的吸收。口服制剂也可由处理于水或果汁，如需要包含适当的增溶剂或乳化剂中的活性成分组成。具有 3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酸的

雷帕霉素 42-酯的优选口服制剂描述于 2004 年 4 月 22 日公开的美国专利公布号 2004/0077677 A1 中。

在某些情况下，希望以气雾剂的形式直接给予气道坦罗莫司组合

物。也可经胃肠外或腹腔给予坦罗莫司组合物。可在适宜与表面活性剂例如羟基-丙基纤维素混合的水中，制备作为游离碱或药理学上可接受的盐的这些活性化合物的溶液剂或混悬剂。也可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散剂。在普通的贮存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

适于注射用途的药物形式包括无菌含水溶液剂或分散剂和临时制备无菌注射溶液剂或分散剂的无菌粉末。在全部情况下，所述形式必须是无菌并必须是流动到存在容易的可注射性的程度。在制备和贮存的条件下，它必须是稳定的，并必须被保护免于微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有，例如，水、乙醇、多羟基化合物(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的适用的混合物和植物油的溶剂或分散介质。具有 3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素 42-酯的优选注射剂公开于 2004 年 8 月 26 日公开的美国专利公布号 2004/0167152 A1 中。

对于本公开，应理解透皮给药包括越过身体表面和包括上皮和粘膜组织的身体通道的内衬的所有给药。可采用呈洗剂、霜剂、泡沫剂、贴剂、混悬剂、溶液剂和栓剂(直肠和阴道)的本发明化合物或其药学上接受的盐，进行这类给药。

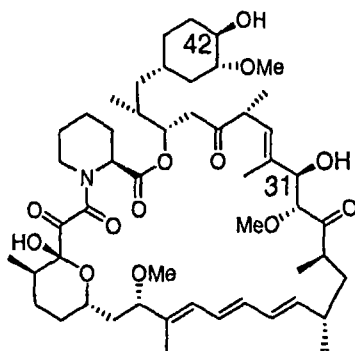
可通过采用含有活性化合物和对活性化合物为惰性、对皮肤无毒并经皮肤传递药物以全身吸收到血流中的载体的透皮贴剂，进行透皮给药。载体可呈任何形式，例如霜剂和膏剂、糊剂、凝胶剂和闭塞装置。霜剂和膏剂可为水包油或油包水型的粘液或半固体乳剂。由含有活性成分、分散于石油或亲水性石油中的吸收性粉末组成的糊剂也可以是适用的。多种闭塞装置，例如，包括覆盖含有带或不带含有活性

成分的载体或基质的活性成分的贮库的半渗透膜,可用来释放活性成分进入血流中。在文献中还知道其它闭塞装置。

栓剂可自传统原料,包括带或不带调节栓剂的熔点的蜡的可可酯和甘油来制备。也可采用可溶于水的栓剂基质,例如各种分子量的聚乙二醇。

在一个实施方案中,可用另一种 mTOR 抑制剂取代方法中或用于本发明方法的组合物中的坦罗莫司。如本文所用的,术语 **mTOR 抑制剂**指化合物或其配体或药学上可接受的盐,它通过阻断从 G1 到 S 的细胞周期来抑制细胞复制。该术语包括中性的三环化合物雷帕霉素(西罗莫司)和其它雷帕霉素化合物,包括,例如,雷帕霉素衍生物、雷帕霉素类似物、抑制 mTOR 活性的其它大环内酯化合物和包含于术语"雷帕霉素"的以下定义中的所有化合物。这些包括具有类似于"雷帕霉素"的结构化合物,例如,具有类似大环结构的化合物,该结构已被修饰以提高治疗益处。FK-506 也可用于本发明的方法中。

如本文所用的,术语**雷帕霉素**指含有如以下所表示的基本雷帕霉素核的一类免疫抑制化合物。



本发明的雷帕霉素包括被化学或生物学修饰为具有雷帕霉素核的衍生物的化合物,同时仍保留免疫抑制性质。因此,术语**雷帕霉素**包括雷帕霉素和雷帕霉素的酯、醚、氨基甲酸酯、肟、胺、和羟胺,以及雷帕霉素核上的官能团已经,例如,通过还原或氧化修饰过的雷帕霉素。包含于术语**雷帕霉素**中的还有雷帕霉素的药学上接受的盐。

术语雷帕霉素还包括如在以下专利中所述的雷帕霉素的 42-和/或 31-酯和醚，它们通过引用全部结合于本文：烷基酯(美国专利号 4,316,885)；氨基烷基酯(美国专利号 4,650,803)；氟代酯(美国专利号 5,100,883)；酰胺酯(美国专利号 5,118,677)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,118,678)；甲硅烷基酯(美国专利号 5,120,842)；氨基二酯(美国专利号 5,162,333)；磺酸酯和硫酸酯(美国专利号 5,177,203)；酯(美国专利号 5,221,670)；烷氧基酯(美国专利号 5,233,036)；O-芳基、-烷基、-链烯基和-炔基醚(美国专利号 5,258,389)；碳酸酯(美国专利号 5,260,300)；芳羰基和烷氧羰基氨基甲酸酯(美国专利号 5,262,423)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,302,584)；羟基酯(美国专利号 5,362,718)；受阻酯(hindered esters)(美国专利号 5,385,908)；杂环酯(美国专利号 5,385,909)；偕二取代酯(美国专利号 5,385,910)；氨基链烷酯(美国专利号 5,389,639)；磷酸基氨基甲酸酯(美国专利号 5,391,730)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,411,967)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,434,260)；脒基氨基甲酸酯(美国专利号 5,463,048)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,480,988)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,480,989)；氨基甲酸酯(美国专利号 5,489,680)；受阻 N-氧化物酯(美国专利号 5,491,231)；生物素酯(美国专利号 5,504,091)；O-烷基醚(美国专利号 5,665,772)；和雷帕霉素的 PEG 酯(美国专利号 5,780,462)。这些酯和醚的制备公开于上面列出的专利中。

包含于术语雷帕霉素的定义中的还有雷帕霉素的 27-酯和醚，它们公开于美国专利号 5,256,790。还描述了 C-27 酮雷帕霉素，它被还原为相应的醇，醇再依次转化为相应的酯或醚。这些酯和醚的制备公开于上面所列出的专利中。还包括公开于美国专利号 5,373,014、5,378,836、5,023,264 和 5,563,145 中的雷帕霉素的肟、腙和羟胺。这些肟、腙和羟胺的制备公开于以上所列出的专利中。42-氧代雷帕霉素的制备公开于 5,023,263 中。

雷帕霉素的实例包括,例如,如美国专利号 5,362,718 中所公开的,雷帕霉素、32-脱氧雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32-脱氧雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32(S)-二氢-雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32(S)-二氢-邻-40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、带 3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素 42-酯(CCI-779)、40-[丙酸 3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲酯]-雷帕霉素或它们的药学上可接受的盐,例如,如国际专利公布号 WO 99/15530 中所公开的 ABT578 或 40-(四唑基)-雷帕霉素、40-表-(四唑基)-雷帕霉素,或者在国际专利公开号 WO 98/02441 和 WO 01/14387 中所公开的雷帕霉素类似物,例如, AP23573。在另一个实施方案中,化合物是 Certican™ (依维莫司, 2-O-(2-羟基)乙基雷帕霉素, Novartis, 美国专利号 5,665,772)。

如本文所述的那样,以下标准药理学试验程序可用来确定化合物是否是 mTOR 抑制剂。如经蛋白质印迹所证实的,用 mTOR 抑制剂如雷帕霉素处理生长因子刺激的细胞完全阻断丝氨酸 389 的磷酸化,本身构成对 mTOR 抑制的良好的检验。因此,在 mTOR 抑制剂的存在下,来自受培养基中的生长因子(例如,IGF1)刺激的细胞的全部细胞裂解液未能在可被 p70s6K 的丝氨酸 389 的抗体特异性所标记的聚丙烯酰胺凝胶上显示谱带。

在一个实施方案中,提供在有需要的哺乳动物中治疗乳头状肾细胞癌的方法,它包括在无干扰素 α (α -干扰素或 α -IFN)的情况下供给所述哺乳动物有效量的 CCI-779。还提供 CCI-779 在有需要的哺乳动物的乳头状肾细胞癌的治疗方案的药物中的用途,其中 CCI-779 是方案中的单独的活性药物。在又一个实施方案中,提供 CCI-779 在有需要的哺乳动物的乳头状肾细胞癌的治疗方案中的药物中的用途,其中 CCI-779 是组合方案,其中所述方案不包括 α 干扰素。

另一方面,本发明包括包含治疗一个个体哺乳动物的抗肿瘤疗程的产物或药物包装,其包括具有 1 个、1-4 个或更多个单位的呈单位剂型的坦罗莫司的一个或多个容器。在另一个实施方案中,药物包装

含有治疗一个个体哺乳动物的抗肿瘤疗程，包括具有呈单位剂型的单位坦罗莫司的容器。

在某些实施方案中，本发明的组合物是呈准备给药形式的包装或药剂盒。在其它实施方案中，本发明的组合物在包装中呈浓缩形式，任选与需要配制给药的最终溶液的稀释剂在一起。在又一些其它实施方案中，产物包含用于本发明的呈固体形式的化合物和，任选地，装有适于化合物用于本发明的溶剂或载体的单独容器。

在又一些其它实施方案中，以上包装/药剂盒包括其它组成，例如，产物的稀释、混合和/或给药的说明，其它容器、注射器、针头等。其它这类包装/药剂盒的组成对本领域技术人员是显而易见的。

以下实施例是本发明的示例性说明，并非它的限制。

实施例 - CCI-779 作为抗非透明细胞肾细胞癌的单独的全身活性药物

在该 III 期研究中，来自 26 个国家的 626 例晚期转移性肾细胞癌患者随机接受作为第一线治疗的 α IFN 或 CCI-779 (坦罗莫司)。该组是预后极差的患者组，具有许多早期死亡的风险因素。患者接受 3 次/周的 3 百万个单位(MU)的 α IFN-单独皮下给药，逐步加大至每周静脉输液 18 MU 或 25-mg CCI-779。

该研究的适合人选需要未预先全身性治疗该疾病的、经组织学确认的晚期(IV 期或复发性疾病) RCC。患中枢神经系统转移瘤、先前抗癌治疗过 RCC 和在随机抽样 4 周内先前接受研究性治疗/药物的受治者从该研究中排除。

该研究的主要目标是具总体存活期的主要终点疗效。该研究的第二个目标是安全、健康的结果和额外的疗效终点。该研究的第二个疗效终点是评价无进展生存率、响应速率(完全和部分响应)、临床受益率、全面响应的持续时间、治疗失败时间和健康结果测量。此外，根据 AKT-mTOR 途径中所涉及的蛋白的筛选肿瘤表达，评价涉及全部 3 种治疗药物的受治者响应。进行其它根据计划的和在此之后的分析，

以评价肿瘤组织学(透明细胞与不透明细胞的比较)、年龄(65岁与 ≥ 65 岁的比较)和预后风险组(中等与差的比较)影响。

以下概述所得到的结果(表 1):

表 1 III 期研究中的整体存活期和无进展存活期

肿瘤组织学	透明细胞		其它	
	α IFN	TEMSR	α IFN	TEMSR
蛋白, n (%)	170 (82)	169 (82)	36 (18)	37 (18)
OS 中位, mo (95%CI)	8.2 (6.6, 10.4)	10.7 (8.5, 13.0)	4.3 (3.2, 7.3)	11.6 (8.9, 14.5)
OS HR, TEMSR:IFN (95%CI)		0.82 (0.64, 1.06)		0.49 (0.29, 0.85)
PFS 中位, mo (95%CI)	3.7 (2.5, 4.6)	5.5 (3.8, 7.1)	1.8 (1.6, 2.1)	7.0 (3.9, 8.9)
PFS HR, TEMSR:IFN (95%CI)		0.76 (0.60, 0.97)		0.38 (0.23, 0.62)

在所有研究目的之间, 平衡具有不同组织学的患者的比例(81%透明细胞; 13%不确定细胞; 6%非透明细胞)。在具有额外的亚型数据的那些中, 75%是乳头状 RCC。对于患透明细胞肿瘤的患者, CCI-779 (TEMSR)的中位存活期(OS)和无进展存活期(PFS)比 α IFN 更长, 风险比(HR)各为 0.82 和 0.76。对于其它肿瘤组织学的患者, TEMSR 的中位 OS 和 PFS 也比 α IFN 更长, HR 各为 0.49 和 0.38。在 <65 岁的患者中, TEMSR 的中位 OS 和 PFS 比 α IFN 更长, HR 各为 0.62 和 0.61。对于用 TEMSR 或 α IFN 治疗过的 ≥ 65 岁的患者, OS 或 PFS 无区别, 但 TEMSR 的副作用情况比 α IFN 好。

对先前未治疗的透明细胞型晚期肾细胞癌(advRCC) TEMSR 延长 PFS 达 31%, HR 为 0.76, 表明降低死亡风险或疾病进展 24%。与 α IFN 相比, TEMSR 还提高先前未治疗的透明细胞 advRCC 患者的 OS 达 22%。0.82 的风险比表明, 与 α IFN 相比, 接受 TEMSR 的患者的死亡风险下降 18%。

TEMSR 单独延长先前未治疗的非透明细胞 advRCC 患者的 PFS 达 163%，HR 为 0.38，表明降低死亡风险或疾病发展 62%。与 α IFN 相比，单独的 TEMSR 也提高先前未治疗的非透明细胞 advRCC 患者的 OS 达 104%。0.49 的风险比表明，与 α IFN 相比，减少接受 TEMSR 的患者的死亡风险 51%。

在 <65 岁患者群中，TEMSR 延长先前未治疗的 advRCC 患者 PFS 达 61%。0.62 的风险比表明，减少死亡风险或疾病发展达 38%。在 <65 岁的患者群中，与 α IFN 相比，TEMSR 提高先前未治疗的 advRCC 患者的 OS 达 64%。0.61 的风险比表明，与 α IFN 相比，接受 TEMSR 的患者的死亡风险下降 39%。

本文引用的所有专利、专利申请、文章和其它文献都通过引用结合于本文。本领域的技术人员明白，可不脱离本发明的范围下对本文所述特定实施方案进行修饰。