

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 10 月 1 日(01.10.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/147244 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 38/21 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/059561
- (22) 国際出願日: 2015 年 3 月 27 日(27.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-068927 2014 年 3 月 28 日(28.03.2014) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)
[JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 岩村 智勝(IWAMURA Tomokatsu); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 成見 英樹(NARUMI Hideki); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 菅根田 明子(SONEDA Akiko); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1056232 東京都港区愛宕 2 丁目 5 番 1 号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー 3 2 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: CACHEXIA TREATMENT OR PREVENTATIVE AGENT

(54) 発明の名称: 悪液質の治療又は予防剤

(57) Abstract: The present invention provides a cachexia treatment or preventative agent which includes interferon- β as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、インターフェロン- β を有効成分として含有する悪液質の治療又は予防剤を提供する。



WO 2015/147244 A1

明 細 書

発明の名称：悪液質の治療又は予防剤

技術分野

[0001] 本発明は、悪液質の治療又は予防剤に関する。

背景技術

[0002] 悪液質とは、基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群のことであり、脂肪量の減少の有無に関わらず筋肉量の減少を特徴とするものであると定義されている（非特許文献1）。悪液質が発症する基礎疾患としては、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症又は後天性免疫不全症候群等の慢性疾患が挙げられ、著しい体重減少、貧血、浮腫、食欲不振、全身衰弱又は倦怠感等を主症状とすることが知られている（非特許文献2及び3）。中でも悪性腫瘍を基礎疾患とする悪液質は、がん悪液質と呼ばれ、悪性腫瘍死因の約20%を占めると言われている（非特許文献4）。

[0003] がん悪液質では、症状の進行に伴って患者の体力が著しく減弱するため、抗腫瘍剤の投与ができなくなり、悪液質の症状を改善するために栄養補給を行うと、かえって悪性腫瘍の増悪を加速させることになるため、がん悪液質の発症は、悪性腫瘍の治療に重大な支障を来している。仮に、患者に体力があり、抗腫瘍剤の投与が可能であったとしても、骨髄毒性等の副作用が生じ、悪液質は改善しないことが報告されている（非特許文献5）。

[0004] 悪液質では、活性化された免疫システムや腫瘍細胞から産生されるインターロイキン-1（以下、IL-1）、インターロイキン-6（以下、IL-6）及び腫瘍壊死因子（以下、TNF- α ）等の炎症性サイトカインが病態形成に深く関わっていることが知られており（非特許文献6）、悪液質患者の血中のIL-6濃度は、体重減少の程度及び生存率と関連しているため、IL-6で誘発される血中C反応性蛋白（CRP）濃度は、血中アルブミン濃度と共に悪液質の診断マーカーとされている（非特許文献7）。

[0005] 悪液質の治療には、酢酸メゲステロールやメドロキシプロゲステロン等の

食欲刺激剤（非特許文献8）が主に使用され、これら以外にも、デキサメサゾンやプレドニゾン等のステロイド系抗炎症薬1、2-ジフェニルピロール誘導体（特許文献1）、カルボン酸アミド誘導体（特許文献2）、副甲状腺ホルモン関連ペプチド抗体（特許文献3）、グレリン様低分子化合物（特許文献4）及びアンドロゲン受容体モジュレーター（特許文献5）等の薬剤が有効とされている。さらに、慢性炎症の改善をする場合には、サリドマイドが使用されるケースもあり、最近では、臨床試験段階にある抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体及び抗IL-6受容体抗体が悪液質の治療に有効であると考えられている（非特許文献8及び9）。

[0006] 一方、インターフェロン β については、癌治療薬、多発性硬化症治療薬、慢性B型肝炎治療薬及び慢性C型肝炎治療薬としての用途が広く知られ、虚血性再灌流傷害又は多臓器不全治療薬としての用途（特許文献6）、癌性腹水及び癌性胸水の治療薬としての用途（特許文献7）も開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2000-95685号公報
特許文献2：特開平5-43466号公報
特許文献3：国際公開第98/051329号
特許文献4：国際公開第05/097261号
特許文献5：国際公開第02/066475号
特許文献6：国際公開第07/042602号
特許文献7：国際公開第13/129549号

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Fearonら、The Lancet Oncology、2011年、第12巻、p. 489-495
非特許文献2：Kernら、Journal of Parenteral and Enteral Nutrition、1988年、第12巻、p. 286-298

非特許文献3: Lahdevirtaら、American Journal of Medicine、1988年、第85巻、p. 289-291

非特許文献4: Tisdale、Journal of the National Cancer Institute、1997年、第89巻、p. 1763-1773

非特許文献5: Nelsonら、Journal of Clinical Oncology、1994年、第12巻、p. 213-225

非特許文献6: Argilesら、Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care、2003年、第6巻、p. 401-406

非特許文献7: McMillan、Cancer Treatment Reviews、2013年、第39巻、p. 534-540

非特許文献8: Mantovaniら、Drug Design, Development and Therapy、2013年、第7巻、p. 645-656

非特許文献9: 安藤ら、Journal of Clinical Oncology、2013年、第31巻、e69-72

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] しかしながら、悪液質の治療に使用される食欲刺激剤は、代謝異常に対する改善効果が認められないために治療効果が限定的であり、ステロイド系抗炎症薬は、副作用が強いために長期的な使用が困難であるといった問題点がある。また、インターフェロン β については、悪液質の治療効果又は予防効果については一切の報告がない。悪液質の治療に有効な医薬の創出が期待されている。

[0010] そこで本発明は、悪液質の治療又は予防剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、インターフ

エロノーβが悪液質に対する優れた治療効果及び予防効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち本発明は、インターフェロノーβを有効成分として含有する、悪液質の治療又は予防剤を提供する。

[0013] 上記のインターフェロノーβは、ポリアルキレングリコールと共有結合していることが好ましく、ポリエチレングリコールと共有結合していることがより好ましい。

[0014] インターフェロノーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体は、投与された場合、血中半減期が長く、生体に持続的に作用するため、悪液質に対する優れた治療効果又は予防効果を有する。

[0015] また上記の悪液質の治療又は予防剤は、がん悪液質の治療又は予防剤であることが好ましい。

[0016] 本明細書は本願の優先権主張の基礎となる日本国特許出願2014-068927号の開示内容の全体を包含する。

発明の効果

[0017] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、慢性疾患における悪液質に対して治療又は予防効果を有する。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]悪液質モデルにおけるマウス・インターフェロノーβとポリエチレングリコールとの共有結合体の血漿中アルブミン量に及ぼす作用を示す図である。

[図2]悪液質モデルにおけるマウス・インターフェロノーβとポリエチレングリコールとの共有結合体の血漿中マウスIL-6量に及ぼす作用を示す図である。

[図3]悪液質モデルにおけるマウス・インターフェロノーβとポリエチレングリコールとの共有結合体の血漿中ヒトIL-6量に及ぼす作用を示す図である。

[図4]悪液質モデルにおけるマウス・インターフェロノーβとポリエチレング

リコールとの共有結合体の腫瘍重量に及ぼす作用を示す図である。

[図5]悪液質モデルにおけるマウス・インターフェロナー β とポリエチレングリコールとの共有結合体及びヒト・インターフェロナー β とポリエチレングリコールとの共有結合体の混合液を投与したときの体重低下改善作用を示す図である。

発明を実施するための形態

[0019] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、インターフェロナー β を有効成分として含有することを特徴とする。

[0020] 上記のインターフェロナー β は、天然に存在するインターフェロナー β （以下、天然型インターフェロナー β ）のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を持つものだけでなく、天然型インターフェロナー β のアミノ酸配列に1個又は複数個、例えば1個～20個、典型的には1個又は数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を有し、かつ、インターフェロンとしての生物活性（以下、インターフェロン活性）を有するインターフェロナー β の変異体を包含する。天然型インターフェロナー β は、任意の生物由来であってよいが、本発明の悪液質の治療又は予防剤の投与対象の生物由来であることが好ましい。そのような生物は、例えば哺乳動物であってよく、例えばマウス、ラット、ハムスターなどのげっ歯類、又はヒト、ゴリラ、チンパンジーなどの霊長類であってもよいし、ウシ、ウマ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウサギなどであってもよい。好ましい実施形態では、天然型インターフェロナー β はヒト由来である。天然型ヒト・インターフェロナー β は例えば、配列番号1で示されるアミノ酸配列を含むものであってよい。上記のインターフェロナー β はまた、天然型インターフェロナー β の糖鎖部分が改変されたインターフェロナー β 及び糖鎖部分を有しないインターフェロナー β をも包含する。

[0021] 例えば、上記のインターフェロナー β は、配列番号1で示されるアミノ酸配列と70%以上、80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、例えば98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、

かつインターフェロン活性を有するポリペプチドであり得る。なお本発明に関して、「配列番号 1 で示されるアミノ酸配列と X% 以上の配列同一性を有する」とは、比較対象の配列の全長を、配列番号 1 で示される配列の全長に対して最も同一性が高くなるようにアラインメントしたときの配列同一性 (%) が X% であることを意味する。

[0022] 上記のインターフェロン- β は、天然型インターフェロン- β をはじめとするインターフェロン- β のアミノ酸配列又はそれをコードする塩基配列に基づいて、遺伝子組換え技術により作製された組換え型インターフェロン- β も包含する。インターフェロン- β のアミノ酸配列をコードする塩基配列は、例えば、配列番号 1 で示されるアミノ酸配列と 70% 以上、80% 以上、好ましくは 90% 以上、より好ましくは 95% 以上、例えば 98% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、かつインターフェロン活性を有するポリペプチドをコードする塩基配列であってよい。

[0023] 上記のインターフェロン- β は、組織からの抽出、遺伝子組換え技術を用いたタンパク質合成、インターフェロン- β を発現する天然細胞又は組換え細胞を用いた生物学的製造等の公知の方法を用いて得ることができる。また、インターフェロン- β として、市販のインターフェロン- β も用いることができる。

[0024] 上記のインターフェロン- β は I 型インターフェロンに属する。さらに、他の I 型インターフェロンであるインターフェロン- α 、インターフェロン- ω 、インターフェロン- ε 及びインターフェロン- κ も、悪液質の治療又は予防剤の有効成分として用いることができる。また、インターフェロン- λ についても同様の効果が期待できる。インターフェロン- β と同様に、I 型インターフェロン等のこれらのインターフェロンも、天然型インターフェロンのアミノ酸配列に 1 個又は複数個、例えば 1 個～20 個、典型的には 1 個又は数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を有し、かつ、インターフェロンとしての生物活性（以下、インターフェロン活性）を有するインターフェロン変異体であってもよい。これらのインターフェ

ロンはまた、天然型インターフェロンのアミノ酸配列と70%以上、80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、例えば98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、かつインターフェロン活性を有するポリペプチドであってよい。

[0025] 上記のインターフェロナーβが化学的に修飾されたものを本発明の悪液質治療又は予防剤の有効成分として用いることも好ましい。この化学的な修飾は、インターフェロナーβがインターフェロン活性を有することができる限り、任意のものであってよい。例えば、化学的に修飾されたインターフェロナーβは、インターフェロナーβとポリマーとの共有結合体、インターフェロナーβと脂質との共有結合体、及び、インターフェロナーβと他のタンパク質との融合タンパク質を包含する。なおI型インターフェロンをはじめとする他のインターフェロンが化学的に修飾されたものも、本発明において好適に用いることができる。

[0026] インターフェロナーβとポリマーとの共有結合体は、インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体であることが好ましい。

[0027] 上記のポリアルキレングリコールは、インターフェロナーβの1分子に対して、1分子又は2分子以上が結合することができる。この場合、インターフェロナーβの1分子に結合するポリアルキレングリコールの分子量の合計は、5,000以上240,000以下が好ましく、10,000以上80,000以下がより好ましく、39,000以上45,000以下がさらに好ましい。なお、インターフェロナーβの1分子に分子量20,000のポリアルキレングリコールの2分子が共有結合している場合は、インターフェロナーβの1分子に分子量40,000のポリアルキレングリコールが共有結合していると表現することがある。

[0028] また、上記のポリアルキレングリコールの1分子に対して、インターフェロナーβの1分子又は2分子以上が結合することもできる。この場合であっても、ポリアルキレングリコールの1分子の分子量は、5,000以上520,000以下が好ましく、10,000以上200,000以下がより好

ましく、39,000以上45,000以下がさらに好ましい。

[0029] なお、ポリアルキレングリコールは、1個の分子が多数の繰り返しユニットからできており、ポリアルキレングリコールの分子量は個々の分子により異なるのが一般的であるため、平均分子量で表される。したがって、本明細書におけるポリアルキレングリコールの「分子量」とは、平均分子量の意味である。

[0030] ポリアルキレングリコールとしては、薬物キャリアとして許容される高分子化合物であり、生体に対して不活性若しくは極めて低活性であり、かつ、無毒若しくは極めて低毒性であるポリアルキレングリコールが好ましく使用できる。

[0031] 「インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体」は、インターフェロナーβの1分子に対してポリアルキレングリコールの1分子又は2分子以上が共有結合したものであり、かつ、インターフェロン活性を有しているもの、及び、ポリアルキレングリコールの1分子に対してインターフェロナーβの1分子又は2分子以上が共有結合したものであり、かつ、インターフェロン活性を有しているもの、を包含する。インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体としては、インターフェロナーβの1分子に対してポリアルキレングリコールの1分子又は2分子以上が共有結合したものであり、かつ、インターフェロン活性を有しているものがより好ましい。なお、インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体は、インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとが直接共有結合したものであっても、リンカー等を介して結合したものであってもよい。

[0032] 悪液質に対する治療又は予防効果をもたらすための、インターフェロナーβ、好ましくは化学的に修飾されたインターフェロナーβ、例えばインターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体の投与量は、インターフェロン力価（ユニット；以下、U）又は質量（g）で表すことができる。インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体は、

ポリアルキレングリコールを共有結合する前のインターフェロン β の比活性（重量あたりのインターフェロン活性）と比較して、その比活性が10%以上維持されていることが好ましい。

[0033] ここで、タンパク質に高分子化合物を結合させることを、タンパク質を高分子化合物で化学修飾する又は修飾するともいい、インターフェロン β とポリアルキレングリコールとの共有結合体は、ポリアルキレングリコールで化学修飾したインターフェロン β 、又は、単に、修飾したインターフェロン β ともいう。特に、インターフェロン β とポリエチレングリコール（以下、PEG）との共有結合体は、PEG修飾インターフェロン β 、PEG化インターフェロン β 又はPEG結合インターフェロン β とも呼ばれる。

[0034] インターフェロン β とポリアルキレングリコールとの共有結合部位としては、例えば、インターフェロン β のアミノ基、チオール基、N末端、C末端又は糖鎖が挙げられる。公知の遺伝子組換え技術を用いてインターフェロン β に導入した非天然型（人工）アミノ酸もポリアルキレングリコールとの共有結合部位とすることができる。例えば、非天然型アミノ酸の種類及びタンパク質に非天然型アミノ酸を導入する方法は、国際公開第2011/158895号に記載されている。

[0035] インターフェロン β のインターフェロン活性は、公知の生物学的測定法により測定できる。具体的には、インターフェロンに感受性の高い細胞（例えば、FL細胞）に対してインターフェロン β を含む検体を作用させた後に、これら細胞に感染能を持つシンドビスウイルス（*Sindbis virus*）又は水ぼうそう性口内炎ウイルス（*Vesicular stomatitis virus*；VSVと略される。）等を一定量添加して感染させ、インターフェロン β により誘導されたウイルス抵抗性の程度（以下、抗ウイルス活性）を測定することで、インターフェロン活性を測定できる。抗ウイルス活性は、ウイルス増殖の抑制を指標に測定されるものであり、ウイルス増殖の結果として細胞を破壊させる細胞変性効果（*Cytopathic*

c Effect ; CPEと略される。)を50%阻止する検体の希釈倍率から、インターフェロン力価(U)として算出される(小林茂保ら著、「免疫生化学実験法(続生化学実験講座5)」、日本生化学会編、東京化学同人、1986年、p. 245)。

[0036] インターフェロン- β とポリアルキレングリコールとの共有結合体は、公知の方法で作製することができる。例えば、インターフェロンのアミノ基にポリアルキレングリコールを共有結合する方法は、米国特許第4917888号及び国際公開第87/00056号に記載されている。インターフェロンのチオール基にポリアルキレングリコールを共有結合する方法は、国際公開第99/55377号に記載されている。インターフェロンのN末端に高分子を共有結合する方法は、国際公開第00/23114号及び特開平9-25298号に記載されている。インターフェロンの糖鎖にポリアルキレングリコールを共有結合する方法は、1978年のMakromolecular Chemistry (第179巻、p. 301)、米国特許第4101380号又は米国特許第4179337号に記載されている。インターフェロンに導入した非天然型(人工)アミノ酸にポリアルキレングリコールを共有結合する方法は、2004年のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters (第14巻、p. 5743-5745)に記載されている。なお、インターフェロン- β のC末端にポリアルキレングリコールを共有結合する場合は、インターフェロン- β のC末端又はその近傍にシステインや他の非天然型(人工)アミノ酸を導入することで可能となる。

[0037] インターフェロン- β とポリアルキレングリコールとの結合の方法に応じて、共有結合反応に使用するポリアルキレングリコールの末端を活性化する必要がある。例えば、末端がヒドロキシスクシンイミドエステル、ニトロベンゼンスルホネートエステル、マレイミド、オルトピリジルジスルフィド、ビニルスルフォン、マレイミド、ヨードアセトアミド、カルボン酸、アジド、ホスフィン又はアミン構造で活性化されたポリアルキレングリコール誘導

体をインターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合の形成に用いることができ、これらのポリアルキレングリコール誘導体は公知の方法により合成できる。

[0038] インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体は、インターフェロナーβとPEGとの共有結合体であることが好ましい。インターフェロナーβとPEGとの共有結合体は、1分子のインターフェロナーβに、分子量5,000以上240,000以下（好ましくは分子量10,000以上80,000以下、より好ましくは分子量39,000以上45,000以下）のPEGが1分子共有結合した共有結合体であることが好ましい。

[0039] インターフェロナーβとPEGとの共有結合体の好ましい例としては、ヒト・インターフェロナーβとPEGとの共有結合体を挙げることができ、例えば、国際公開第2005/019260号に記載された方法により作製できる。ヒト・インターフェロナーβにおけるPEGの結合部位としては、ヒト・インターフェロナーβのアミノ酸配列の19番目又は134番目のリジンのアミノ基が好ましく、この部位にPEGが1分子共有結合した共有結合体がより好ましい。具体的には、ヒト・インターフェロナーβのアミノ酸配列の134番目のリジンのアミノ基に分子量40,000以上（好ましくは、分子量42,000）のPEGが1分子共有結合した共有結合体を例示できる。

[0040] ここで、「ヒト・インターフェロナーβのアミノ酸配列の134番目のリジン」とは、166アミノ酸からなるヒト・インターフェロナーβのアミノ酸配列（配列番号1）のN末端のアミノ酸（メチオニン）を1番目としたときに、134番目に位置するアミノ酸であるリジンを意味する。本明細書では、インターフェロナーβのN末端のアミノ酸を1番目として、インターフェロナーβのアミノ酸残基の位置を表す。

[0041] インターフェロナーβとポリアルキレングリコールとの共有結合体もインターフェロナーβのアミノ酸配列のリジンのアミノ基にポリアルキレングリ

コールが結合したものであってよい。ポリアルキレングリコール結合部位となる、インターフェロノーβのアミノ酸配列のリジンは、アミノ酸配列のアラインメントにおいて配列番号1で示されるアミノ酸配列の19番目又は134番目のリジンと対応する位置にあってもよいし、対応する位置になくてもよい。

[0042] 「悪液質」とは、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症又は後天性免疫不全症候群等の慢性疾患において、著しい体重減少、貧血、浮腫、食欲不振、全身衰弱又は倦怠感等を主症状とする全身性の症候群を包含する。例えば、がん悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質又は後天性免疫不全症候群による悪液質が挙げられる。本発明の悪液質の治療又は予防剤は、任意の悪液質に対して用いることができるが、悪性腫瘍によって引き起こされる、がん悪液質に対して特に好ましく用いることができる。

[0043] 本発明において「悪性腫瘍」（がん、悪性新生物とも呼ばれる）とは、上皮組織由来の癌（癌腫とも呼ぶ）、非上皮性組織由来の肉腫及び造血器由来の悪性腫瘍を包含する。悪性腫瘍の種類は特に限定されないが、例えば、悪性黒色腫、悪性骨腫瘍、胃がん、肝細胞がん、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、子宮頸がん、子宮体がん、食道がん、膵がん、前立腺がん、大腸がん、乳がん、肺がん、膀胱がん又は卵巣がんが挙げられる。

[0044] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、インターフェロン、例えばインターフェロノーβを有効成分として含有し、悪液質の改善作用、すなわち悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症又は後天性免疫不全症候群等の慢性疾患において発現する著しい体重低下、貧血、浮腫、食欲不振、全身衰弱又は倦怠感等を主症状とする全身性の症候群を改善する作用を有する。低アルブミン血症、高IL-6血症、体重低下、及び生命予後の悪化（生存期間の短縮化）は、悪液質の典型的症状である。本発明の悪液質の治療又は予防剤は、悪液質の改善作用の一例として、低アルブミン血症改善作用（血中アルブミン濃度低下抑制効果）、高IL-6血症改善作用（血中IL

ー6濃度上昇抑制効果)、体重低下改善作用(体重低下抑制効果)、及び／又は延命作用(生存期間の延長効果)を有する。本発明の悪液質の治療又は予防剤は、インターフェロン、例えばインターフェロン β を有効成分として含有する医薬であってよい。本発明の悪液質の治療又は予防剤の悪液質改善作用は、抗腫瘍作用(腫瘍増殖抑制効果)とは独立したメカニズムに基づく。本発明において悪液質の「治療」とは、悪液質の症状(体重低下、貧血、浮腫、食欲不振、全身衰弱又は倦怠感等)及び病状指標(アルブミン濃度の低下、IL-6濃度の上昇、生存期間の短縮化等)の少なくとも1つを改善することをいう。本発明において悪液質の「予防」とは、悪液質の症状(体重低下、貧血、浮腫、食欲不振、全身衰弱又は倦怠感等)及び病状指標(アルブミン濃度の低下、IL-6濃度の上昇等)のうち少なくとも1つの発現の阻止若しくは遅延、又はその程度を軽減することをいう。

[0045] 上記の悪液質の治療又は予防剤の有効成分であるインターフェロン、例えばインターフェロン β が、悪液質の治療又は予防に有効であることは、例えば、実施例に記載の、悪液質モデル動物(がんによる悪液質を発症した動物)における、低アルブミン血症改善作用、高IL-6血症改善作用、体重低下改善作用又は延命作用や、骨格筋重量低下改善作用又は肝肥大抑制作用等により評価することができる。

[0046] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、任意の投与対象、好ましくは哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)、特に好ましくはヒトに対する悪液質の治療又は予防剤として用いることができる。本発明の悪液質の治療又は予防剤の投与対象は、悪液質(たとえばがん悪液質)が認められる対象、又は悪液質を生じやすい慢性疾患(例えば、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症又は後天性免疫不全症候群等)を有する対象であってよい。本発明の悪液質の治療又は予防剤の投与対象は、胸水や腹水を有していてもよいが、有してなくてもよい。

[0047] 本発明の悪液質の治療又は予防剤の投与形態としては、有効成分であるイ

インターフェロノーβ等のインターフェロンをそのまま又はそれと医薬として許容される担体等の添加剤とを含む組成物として、経口的又は非経口的に投与することができる。本発明の悪液質の治療又は予防剤の投与経路は特に限定されず、皮下、皮内、経皮、経粘膜、経肺、経鼻、経腸、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、直腸内、及び腔内投与等の非経口経路であってもよいし、経口投与であってもよい。

[0048] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、医薬として許容される任意の添加剤を含有する医薬組成物であってもよい。添加剤としては、例えば担体、賦形剤、安定化剤、懸濁化剤、乳化剤、増粘剤、分散剤、吸収促進剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤、緩衝剤、矯味剤、保存剤、着色剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0049] 本発明の悪液質の治療又は予防剤の経口投与のための剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤が挙げられ、これらは、公知の方法によって製造することができる。これらの剤形は、製剤分野において通常用いられる担体又は賦形剤等の添加剤を含有することができる。錠剤用の担体及び賦形剤としては、例えば、ラクトース、マルトース、サッカロース、澱粉又はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

[0050] 上記の悪液質の治療又は予防剤の非経口投与のための剤形としては、例えば、注射剤、坐薬、経鼻吸収剤、経肺吸収剤、経皮吸収剤又は局所徐放剤が挙げられ、これらは、公知の方法によって製造することができる。溶液製剤は、例えば、インターフェロノーβ等のインターフェロンを、注射剤に用いられる無菌の水溶液に溶解又は抽出液に懸濁及び乳化して、リポソームに包埋させた状態で調製することができる。固体製剤は、例えば、インターフェロノーβ等のインターフェロンに、マンニトール、トレハロース、ソルビトール、ラクトース又はグルコース等を賦形剤として加え、凍結乾燥物として調製することができる。さらにこれを粉体化して用いることもできる。また、これら粉体をポリ乳酸やグリコール酸等と混合し固体化して用いることも

できる。ゲル剤は、例えば、インターフェロナー β 等のインターフェロンを、グリセリン、PEG、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸若しくはコンドロイチン硫酸等の増粘剤又は多糖に溶解して調製することができる。

[0051] いずれの剤形の製剤も、安定化剤として、ヒト血清アルブミン、ヒト免疫グロブリン、 $\alpha 2$ マクログロブリン又はアミノ酸等を含んでもよく、また、分散剤又は吸収促進剤として、インターフェロン活性を損なわない範囲でアルコール、糖アルコール、イオン性界面活性剤又は非イオン性界面活性剤等を含んでもよい。また、微量金属又は有機酸塩も必要に応じて含有してもよい。

[0052] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、有効成分であるインターフェロナー β の10,000U~1,800万U/回の用量で、1日に1回又は2回の投与間隔で連日投与することができる。本発明の悪液質の治療又は予防剤はまた、2日以上を隔てて1回の投与間隔で投与してもよく、さらに、2日~1ヵ月に1回の投与間隔で間歇投与してもよい。また、化学的に修飾したインターフェロン（例えば、インターフェロナー β とポリアルキレングリコールとの共有結合体）を有効成分とする本発明の悪液質の治療又は予防剤は、1週間に1回又は2回~1ヵ月に1回の投与間隔で間歇投与することが好ましく、1週間に1回又は2回の投与間隔で間歇投与することが特に好ましい。

[0053] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、単独で投与してもよいし、疾患の治療若しくは予防、又は症状の減少若しくは抑制に対して用いられる一種類若しくはそれ以上の他の任意の薬剤と組み合わせて投与してもよい。組み合わせる薬剤は、低分子化合物であってもよく、また、高分子のタンパク質、ポリペプチド、抗体又はワクチン等であってもよい。この場合、本発明の悪液質の治療又は予防剤は、組み合わせる薬剤と同時又は時間差をおいて投与することができる。なお、組み合わせて投与する場合、それぞれの薬剤を併用投与してもよいし、合剤として投与することもできる。組み合わせる薬剤の

投与量は、それぞれ臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。合剤とする場合の本発明の悪液質の治療又は予防剤と組み合わせる薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢、体重、症状、投与時間、剤形、投与方法又は薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

[0054] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、化学療法剤、免疫療法剤又は利尿剤等の薬剤と組み合わせることもできる。

[0055] 化学療法剤としては、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ブスルファン、ニムスチン、ラニムスチン若しくはテモゾロマイド等のアルキル化剤、メトトレキサート、フルオロウラシル、テガフル、カルモフル、ドキシフルリジン、カペシタビン、シタラビン、アンシタビン、エノシタビン、シタラビンオクホスファート、ゲムシタビン、メルカプトプリン若しくはフルダラビン等の核酸代謝拮抗薬、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、マイトマイシンC、ブレオマイシン若しくはペプロマイシン等の抗腫瘍性抗生物質、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、パクリタキセル若しくはドセタキセル等の微小管阻害剤、シスプラチン、カルボプラチン若しくはネダプラチン等の白金製剤、イリノテカン、ノギテカン若しくはエトポシド等のトポイソメラーゼ阻害薬、又は、トラスツズマブ、リツキシマブ若しくはイマニチブ等の分子標的治療薬等が挙げられる。

[0056] 免疫療法剤としては、ムラミルジペプチド誘導体、レンチナン、シゾフィラン、ウベニメクス、ピシバニール、クレスチン、インターロイキン、顆粒球コロニー刺激因子又はエリスロポエチン等が挙げられる。

[0057] 利尿剤としては、サリチル酸ナトリウムテオブロミン若しくはサリチル酸カルシウムテオブロミン等のキサンチン誘導体製剤、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド若しくはメチクロチアジド等のチアジド系製剤、スピロラクトン若しくはトリウムテレノ等の抗アルドステロン製剤、アセタゾラミド等の炭酸脱水素

酵素阻害剤、クロルタリドン、メフルシド若しくはインダパミド等のクロルベンゼンスルホンアミド系製剤、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド又はフロセミド等が挙げられる。

本発明の悪液質の治療又は予防剤はまた、インターフェロン β 等のインターフェロンに加えて、組み合わせて用いる他の上記薬剤を含有してもよい。

本発明は、本発明の悪液質の治療又は予防剤を上記投与対象に投与することを含む、悪液質の治療又は予防方法も提供する。

実施例

[0058] 以下、実施例を示して本発明を具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0059] (実施例1) インターフェロン β とPEGとの共有結合体の調製

組換え型ヒト・インターフェロン β (配列番号1) は、Goeddel et. al., Nucleic Acid Research (1980年) 第8巻、p. 4057-4074に記載の方法に従って作製し、組換え型マウス・インターフェロン β (NCBI Proteinデータベースアクセッション番号1IFA__A) は、Matsuda et. al., Journal of Interferon Research (1986年) 第6巻、p. 519-526に記載の方法に従って作製した。

[0060] さらに、国際公開第2005/019260号の実施例6に記載の方法に従って、組換え型ヒト・インターフェロン β のアミノ酸配列 (配列番号1) の134番目のリジンのアミノ基に分子量42,000のPEGが1分子共有結合した「インターフェロン β とPEGとの共有結合体」、及びに組換え型マウス・インターフェロン β に分子量42,000のPEGが1分子共有結合した「マウス・インターフェロン β とPEGとの共有結合体」を調製した。具体的には、まず、0.5mol/L塩化ナトリウムを含む100mmol/L酢酸緩衝液 (pH5.0) に溶解した組換え型ヒト・インターフェロン β (最終濃度200 μ g/mL) に、エチレングリコールを (最

終濃度20%で)添加した後、1mmol/Lリン酸水素二ナトリウム溶液を用いてpHを7.6に調整した。これに、ヒドロキシスクシンイミドエステル活性化PEG(分子量42,000、日油株式会社;品番61G99122B01)を加え混合し、4℃で一晩、結合反応させた。この結合反応溶液に5倍容の10mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5)を添加し、10mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5)で平衡化した陽イオン交換カラム(TOYOPEARL CM 650(S);東ソー株式会社)に供した。下記の展開溶媒で、タンパク質を溶出及び分画した。

<展開溶媒>

溶媒A: 10mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5)

溶媒B: 1mmol/L塩化ナトリウムを含む10mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5)

[0061] 上記溶媒A、Bの混合液を陽イオン交換カラムの樹脂量に対して40倍量通液させ、その通液の間に溶媒Bの送液比率を0%から65%に連続的に上昇させることにより溶出を行った。溶出された分画は、さらに、陽イオン交換カラムSP-5PW(東ソ株式会社)に供し、組換え型ヒト・インターフェロン β のアミノ酸配列(配列番号1)の134番目のリジンのアミノ基に分子量42,000のPEGが1分子共有結合した「ヒト・インターフェロン β とPEGとの共有結合体」(以下、「PEG-IFN- β 」)を単離した。また、PEG-IFN- β の調製方法と同じ方法で、組み換え型マウス・インターフェロン β に分子量42,000のPEGが1分子共有結合した「マウス・インターフェロン β とPEGとの共有結合体」(以下、「PEG-mIFN- β 」)を調製した。

[0062] (実施例2) 悪液質モデルにおけるインターフェロン β の低アルブミン血症改善作用及び高IL-6血症改善作用

Huynhらの方法(Molecular cancer therapeutics、2007年、第6巻、P. 2959-2966)に従って、卵巣癌細胞の腹膜播種による悪液質モデルマウスを作製し、これを用いて、

悪液質における低アルブミン血症及び高IL-6血症に対する、インターフェロン- β の作用を検討した。インターフェロン- β として、実施例1で調製したPEG-mIFN- β を用いた。

[0063] ヒト卵巣癌細胞株OV-90 (CRL-11732; American type culture collection) を、15%ウシ胎仔血清を含むMEM培地を用いて、37℃、5%CO₂インキュベーターで培養し維持した。OV-90細胞をトリプシン/EDTAにて回収後、リン酸緩衝液(PBS)で洗浄し、OV-90細胞懸濁液を調製した。雌性SCIDマウス(C. B. -17/lcr-scid/scid-Jcl; 日本クレア)の腹腔内に、OV-90細胞懸濁液(5×10⁶細胞/匹)を移植した。なお、ヒト卵巣癌細胞を移植しなかった同一週齢の雌性SCIDマウスを、対照群とした(n=5)。

[0064] 細胞懸濁液移植の44日後から被験物質の投与を開始した(この日を投与開始日とする)。実施例1で作製したPEG-mIFN- β の溶液(溶媒: 150mmol/L塩化ナトリウムを含む20mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5))を、10万単位(U)/匹/回の用量となるように、皮下投与した。投与間隔は、ヒトにおける週1回の投与に相当する隔日投与とした(n=11; PEG-mIFN- β 投与群)。溶媒投与群には、PEG-mIFN- β の代わりに、同容量の、150mmol/L塩化ナトリウムを含む20mmol/L酢酸緩衝液(pH4.5)を、同様に投与した(n=11)。

[0065] 3回目の投与が終了した翌日(投与開始日から5日後)に、対照群、溶媒投与群及びPEG-mIFN- β 投与群の各個体の腋下静脈からイソフルラン吸入麻酔下にて採血した。採取した血液に抗凝固剤としてEDTAを添加した後、血漿を得た。

[0066] 採血した個体は、麻酔下にて安楽死させ、開腹した後、腹腔内の腫瘍塊をピンセットとハサミを用いて摘出し、その重量を測定した。

[0067] 血漿中のアルブミン濃度測定は、mouse Albumin ELIS

A Quantitation Set (BETHYL Lab) を用い、キットに添付の説明書に従って行った。なお、血漿は希釈液 (Sample Diluent: 50 mmol/L Tris, 0.14% NaCl, 1% BSA, 0.5% Tween 20) を用いて、100 万倍に希釈して測定に使用した。

[0068] 血漿中のマウス IL-6 の濃度測定は、Quantikine mouse IL-6 kit (R&D Systems) を用い、また、血漿中のヒト IL-6 の濃度測定は、Quantikine human IL-6 kit (R&D Systems) を用い、キットに添付の説明書に従って行った。なお、血漿は生理食塩水 (大塚製薬工場) を用いて、5 倍希釈して測定に使用した。

[0069] 統計解析は、溶媒投与群と PEG-mIFN- β 投与群との間の 2 群間で行い、等分散性の検定 (F 検定) により Student の t 検定又は Welch 検定を選択して行った。統計解析の結果、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

[0070] その結果を図 1～4 に示す。図 1 の縦軸は、血漿中アルブミン濃度 (平均値 $\pm$ 標準誤差; $n = 5 \sim 11$)、図 2 の縦軸は、血漿中マウス IL-6 濃度 (平均値 $\pm$ 標準誤差; $n = 5 \sim 11$)、図 3 の縦軸は、血漿中ヒト IL-6 濃度 (平均値 $\pm$ 標準誤差; $n = 5 \sim 11$)、図 4 の縦軸は、腹腔内の腫瘍重量 (平均値 $\pm$ 標準誤差; $n = 5 \sim 11$) をそれぞれ示し、横軸の「対照」は対照群、「溶媒」は溶媒投与群、「PEG-mIFN- β 」は PEG-mIFN- β 投与群を示す。また、これらの図中の記号* (アスタリスク) は、溶媒群と比較して統計学的に有意 ($P < 0.05$) であることを示す。

[0071] 溶媒投与群は対照群と比較して、血漿中アルブミン濃度の低下 (図 1)、及び、血漿中マウス IL-6 濃度の増加 (図 2) が認められ、ヒト卵巣癌細胞を移植したマウス (溶媒投与群) は悪液質を発症していることが示された。PEG-mIFN- β 投与により、この血漿中アルブミン濃度の低下は改善し (溶媒投与群と比較して統計学的に有意 ($P < 0.05$)) (図 1)、

また、血漿中マウス IL-6 濃度の増加は抑制された（図 2）。したがって、PEG-mIFN- β は、悪液質における低アルブミン血症及び高 IL-6 血症を改善することが示された。

[0072] 一方、移植したヒト卵巣癌細胞由来である血漿中ヒト IL-6 濃度及び腹腔内の腫瘍重量は、溶媒投与群と PEG-mIFN- β 投与群との間で有意な変化は認められなかった（図 3 及び図 4）。

[0073] インターフェロン- β には癌細胞の増殖を抑制する作用（以下、抗腫瘍作用）を有することが知られている。しかし、PEG-mIFN- β の投与により、血漿中ヒト IL-6 濃度及び腹腔内の腫瘍重量には変化がなかった。すなわち、PEG-mIFN- β の投与で認められた悪液質改善作用は、ヒト卵巣癌細胞に対する抗腫瘍作用が十分に現れない場合において認められたことから、それがインターフェロン- β の抗腫瘍作用の結果として二次的に起こる作用ではなく、抗腫瘍作用とは独立した作用であることが示された。

[0074] したがって、インターフェロン- β は、抗腫瘍作用とは独立した、悪液質改善作用を有することが示された。

[0075] （実施例 3）悪液質モデルマウスにおけるインターフェロン- β の体重低下改善作用及び延命作用

悪液質被験体における体重低下及び生存日数減少に対する、インターフェロン- β の作用を検討した。インターフェロン- β として、PEG-IFN- β 及び PEG-mIFN- β を用いた。

[0076] 実施例 2 と同様の方法で、ヒト卵巣癌細胞株 OV-90 の細胞懸濁液（ 5×10^6 細胞/匹）を雌性 SCID マウス（C. B. -17/lcr-scid/scid-jcl；日本クレア）の腹腔内に移植した。なお、ヒト卵巣癌細胞を移植しなかった同一週齢の雌性 SCID マウスを対照群とした（ $n = 4$ ）。

[0077] 細胞懸濁液移植の 46 日後から被験物質の投与を開始した（この日を投与開始日とする）。被験物質として、実施例 1 で作製した PEG-IFN- β と PEG-mIFN- β とを混合して調製した混合液（以下、PEG-IF

N-β s) を、PEG-IFN-β と PEG-mIFN-β のそれぞれが 50000 U/匹/回の用量となるように、皮下投与した。投与間隔は、ヒトにおける週 1 回の投与に相当する隔日投与とした (n=6; PEG-IFN-β s 投与群)。溶媒投与群には、同容量の、150 mmol/L 塩化ナトリウムを含む 20 mmol/L 酢酸緩衝液 (pH 4.5) を同様に投与した (n=7)。被験物質及び溶媒の投与は、12 日間に 6 回行った。

[0078] 投与開始日から 6 日後に、対照群、溶媒投与群、PEG-IFN-β s 投与群の各個体の体重を測定した。また、投与開始日から 12 日後に対照群、溶媒投与群、PEG-IFN-β s 投与群の生存率 (投与開始日から 12 日後の生存個体数/投与開始日の生存個体数) を評価した。

[0079] 体重測定結果に関する統計解析は、溶媒投与群と、PEG-IFN-β s 投与群との間の 2 群間で行い、等分散性の検定 (F 検定) により Student の t 検定又は Welch 検定を選択して行った。統計解析の結果、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

[0080] 体重測定結果を図 5 に示す。図 5 の縦軸は、体重 (平均値±標準誤差; n=4~7) を示し、横軸の「対照」は対照群、「溶媒」は溶媒投与群、「PEG-IFN-β s」は PEG-IFN-β s 投与群を示す。また、図中の記号* (アスタリスク) は、溶媒群と比較して統計学的に有意 (P<0.05) であることを示す。

[0081] 溶媒投与群は、対照群と比較して体重の低下が認められ、ヒト卵巢癌細胞を移植したマウス (溶媒投与群) は悪液質を発症していることが示された。

[0082] これに対して、PEG-IFN-β s 投与群では、溶媒投与群と比較して体重が統計学的に有意に増加した (図 5)。したがって、PEG-IFN-β s は、悪液質における体重低下に対する改善作用を有することが示された。

[0083] 投与開始日から 12 日後の生存率の評価結果を、表 1 に示す。表 1 中の生存率は、「投与開始日から 12 日後の生存個体数/投与開始日の生存個体数」として示されている。

[0084] [表1]

群	生存率
	1 2 日後 / 投与開始日
対照群	4 / 4
溶媒投与群	3 / 7
P E G - I F N - β s 群	6 / 6

[0085] 表 1 に示すように、溶媒投与群では、投与開始日から 1 2 日後には 7 例中 4 例が死亡したが、P E G - I F N - β s 投与群では、投与開始日から 1 2 日後まで全 6 例が生存した。したがって、P E G - I F N - β s は、悪液質における生存日数減少を改善し、延命作用を有することが示された。

[0086] 実施例 2 及び 3 の結果から、インターフェロノー β が、抗腫瘍作用とは独立して悪液質改善作用を有し、悪液質の治療及び予防に有効であることが示された。

産業上の利用可能性

[0087] 本発明の悪液質の治療又は予防剤は、慢性疾患の患者における悪液質の治療又は予防のために用いることができる。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

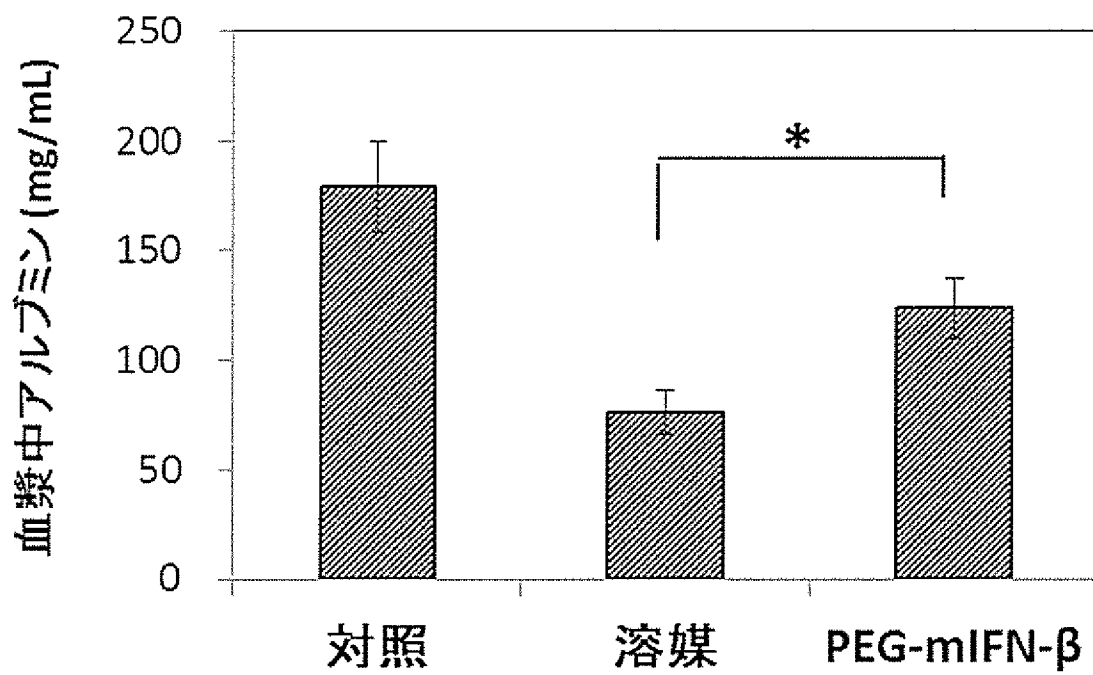
配列表フリーテキスト

[0088] 配列番号 1 : ヒト・インターフェロノー β のアミノ酸配列

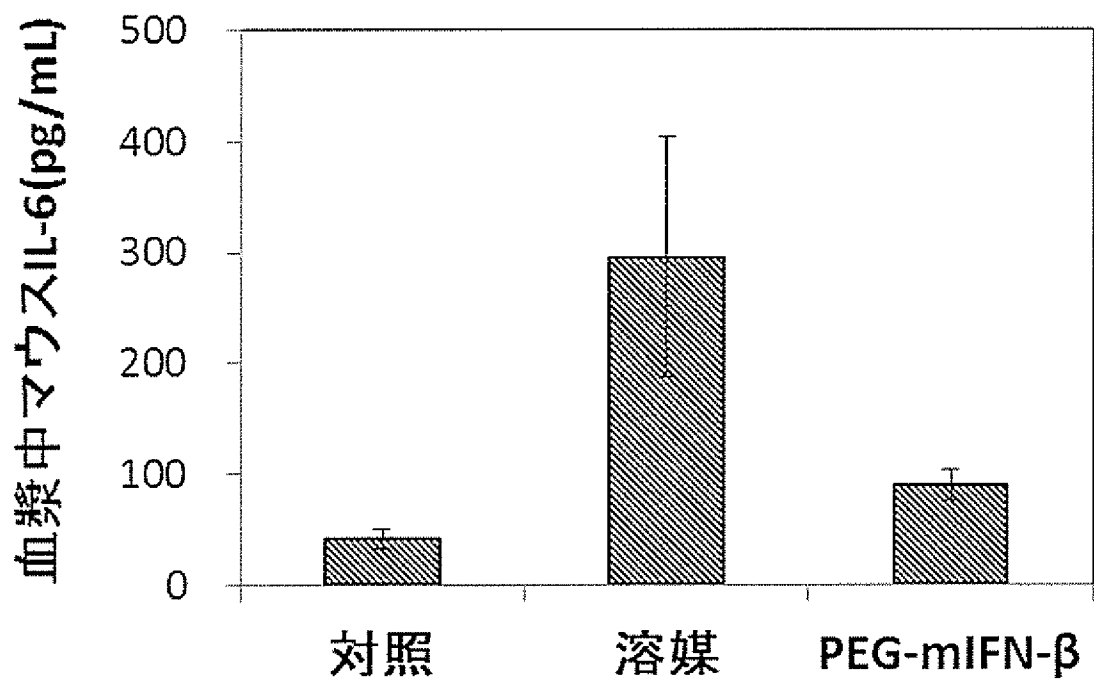
請求の範囲

- [請求項1] インターフェロノーβを有効成分として含有する、悪液質の治療又は予防剤。
- [請求項2] 前記インターフェロノーβは、ポリアルキレングリコールと共有結合している、請求項1記載の悪液質の治療又は予防剤。
- [請求項3] 前記ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコールである、請求項2記載の悪液質の治療又は予防剤。
- [請求項4] 前記悪液質は、がん悪液質である、請求項1～3のいずれか一項記載の悪液質の治療又は予防剤。

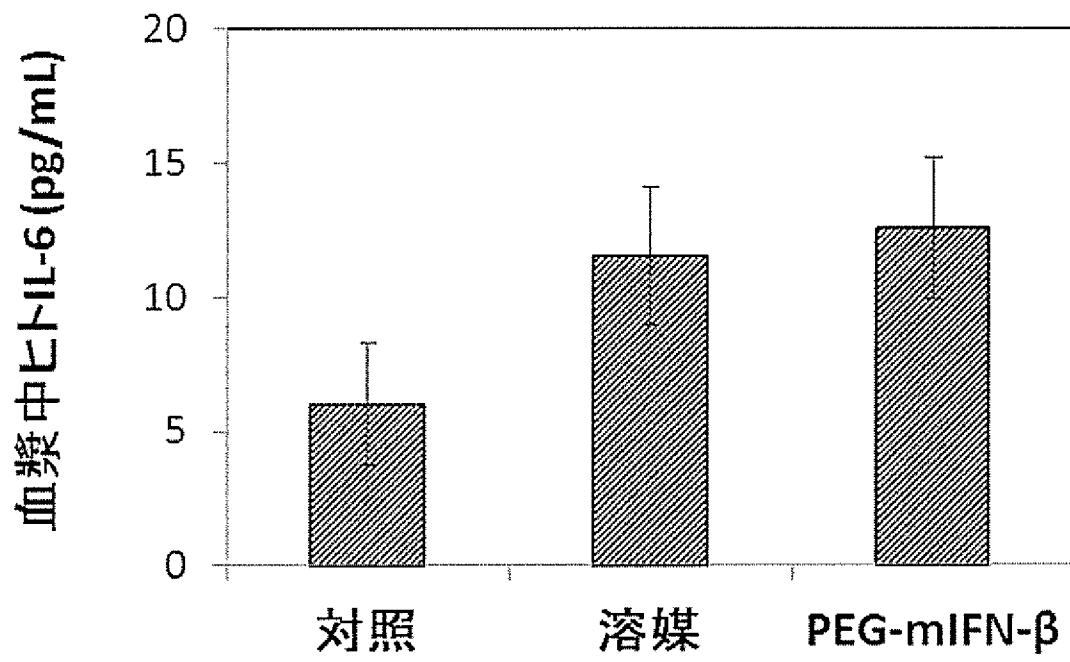
[図1]



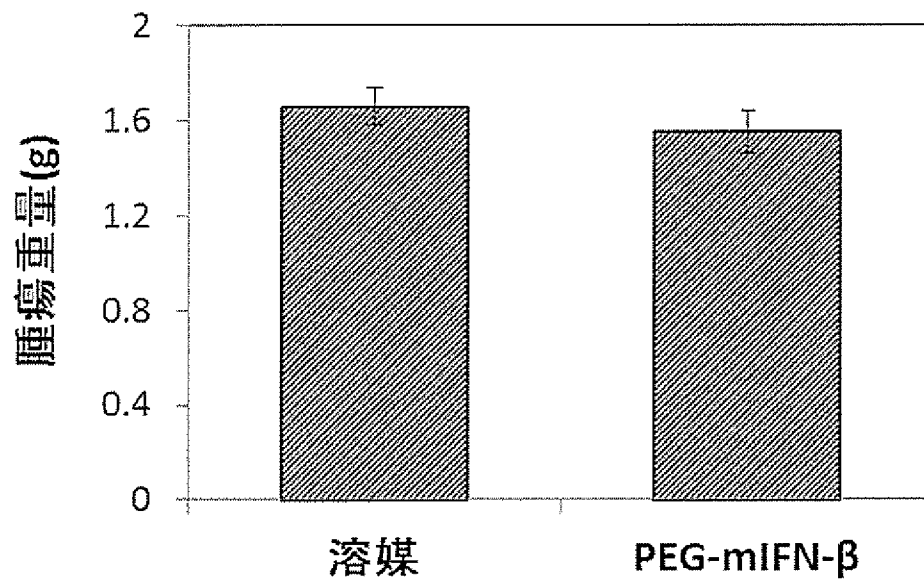
[図2]



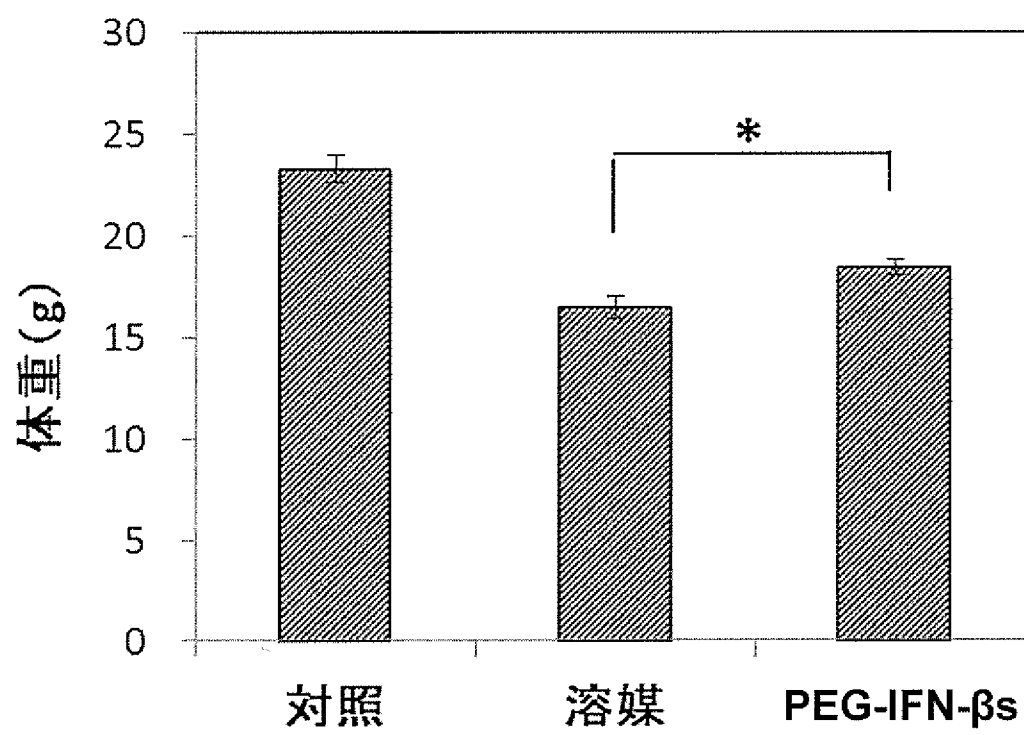
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/059561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/21(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K38/21, A61K47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 2005/019260 A1 (Toray Industries, Inc.), 03 March 2005 (03.03.2005), page 4, the last line to page 5, line 2; page 11, lines 8 to 17 & JP 4850514 B & US 2006/0246034 A1 & US 2010/0145017 A1 & EP 1666496 A1 & CA 2536643 A & AU 2004266969 A & KR 10-2006-0134905 A & CN 1871257 A & CN 101880326 A & ES 2452640 T & PT 1666496 E	1-4
X, Y	"Peginterferon Beta (TRK-560) no Kokunai Rinsho Shiken Kaishi", 'TORAY' Press Release, [online], 25 February 2009 (25.02.2009), [retrieval date 18 June 2015 (18.06.2015)], Internet < http://www.toray.co.jp/news/rd/nr090225.html >, entire text	1-4

☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 June 2015 (23.06.15)

Date of mailing of the international search report
30 June 2015 (30.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/059561

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	JP 2000-109434 A (Toray Industries, Inc.), 18 April 2000 (18.04.2000), claims 1, 2, 6 to 8; examples; fig. 1, 2 (Family: none)	1-4
X,Y	Tomohiko SUZUKI et al., "SCID Mouse o Mochiita Keimonmyaku Ishokusei Hito Kangan ni Taisuru Hito Oyobi Mouse Interferon β no Kangan Yokusei Sayo no Kaiseki", Proceedings of the Japanese Cancer Association, 28 August 2006 (28.08.2006), vol.65, page 337, entire text of P-741	1-4
A	The Merck Manual 18th edition, Japanese edition, Nikkei Business Publications, Inc., 25 April 2007 (25.04.2007), 1st edition, 3rd print, page 1234, page 1234, left column, lines 15 to 18, page 1234, right column, lines 3 to 5	1-4
A	Mori, K., et al., "MURINE INTERLEUKIN-12 PREVENTS THE DEVELOPMENT OF CANCER CACHEXIA IN A MURINE MODEL", Int. J. Cancer, 1996.09.17, Vol.67, No.6, pp.849-855 Abstract, Figure 5	1-4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K38/21(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K38/21, A61K47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X, Y	WO 2005/019260 A1（東レ株式会社）2005.03.03, 第4頁最終行－第5頁第2行目、第11頁第8行目－同頁第17行目 & JP 4850514 B & US 2006/0246034 A1 & US 2010/0145017 A1 & EP 1666496 A1 & CA 2536643 A & AU 2004266969 A & KR 10-2006-0134905 A & CN 1871257 A & CN 101880326 A & ES 2452640 T & PT 1666496 E	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 3 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

中尾 忍

4 U

3 9 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X, Y	“ペグインターフェロン ベータ (TRK-560) の国内臨床試験開始”, 'TORAY' プレスリリース, [online], 2009. 02. 25, [2015. 06. 18 検 索], インターネット< http://www.toray.co.jp/news/rd/nr090225. html > 全文	1-4
X, Y	JP 2000-109434 A (東レ株式会社) 2000. 04. 18, 請求項 1, 2, 6-8、実施例、図 1, 2 (ファミリーなし)	1-4
X, Y	鈴木知比古 外 5 名, “スキッドマウスを用いた経門脈移植性ヒト肝 癌に対するヒトおよびマウスインターフェロン β の肝癌抑制作用の 解析”, 日本癌学会学術総会記事, 2006. 08. 28, Vol. 65, p. 337 P-741 の全文	1-4
A	メルクマニュアル第 18 版 日本語版, 日経 B P 社, 2007. 04. 25, 初 版第 3 刷, p. 1234 第 1234 頁左欄第 15 行目一同欄第 18 行目、第 1234 頁右欄第 3 行目 一同欄第 5 行目	1-4
A	Mori, K., et al., “MURINE INTERLEUKIN-12 PREVENTS THE DEVELOPMENT OF CANCER CACHEXIA IN A MURINE MODEL”, Int. J. Cancer, 1996. 09. 17, Vol. 67, No. 6, pp. 849-855 Abstract、Figure 5	1-4