[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 38/21
A61K 47/48 A61P 35/00

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00808452.1

[43]公开日 2003年1月8日

[11]公开号 CN 1390132A

[22]申请日 2000.4.6 [21]申请号 00808452.1

[30]优先权

[32]1999.4.8 [33]US [31]09/288,366

[86]国际申请 PCT/US00/09129 2000.4.6

[87]国际公布 WO00/61175 英 2000.10.19

[85]进入国家阶段日期 2001.12.3

[71]申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·E·赖巴克

E·H·罗斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期

权利要求书2页 说明书12页

[54]发明名称 聚乙二醇化干扰素α在黑素瘤治疗中的应用

[57]摘要

本发明公开了治疗未治疗的黑素瘤患者及经过治疗的黑素瘤患者以延长病情稳定生存时间的方法，该方法作为特定外科手术的辅助治疗，包括给予治疗有效量的聚乙二醇化干扰素－α，例如优选聚乙二醇化干扰素α－2b。

ISSN1008-4274

1. 一种治疗已手术切除黑素瘤的黑素瘤患者的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效剂量的聚乙二醇化干扰素α，其给药时间足以延长病情稳定生存时间。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素为聚乙二醇化干扰素α-2a 或聚乙二醇化干扰素α-2b。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述患者为未治疗患者。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述未治疗患者为新诊断的黑素瘤患者。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述患者为经过治疗的患者。

6. 权利要求 5 的方法，其中所述经过治疗的患者不能耐受干扰素α或干扰素α治疗无效。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述给药时间为至少约 24 个月。

8. 权利要求 1 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α在外科手术切除所述原发性黑素瘤后给予。

9. 权利要求 1 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2b，而且所述有效剂量为约 3.0 μg/kg-9.0 μg/kg，每周给药一次。

10. 权利要求 1 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2a，而且所述有效剂量为约 200 μg-250 μg，每周给药一次。

11. 一种治疗已手术切除黑素瘤的皮肤黑素瘤患者的方法，该方法包括给予所述患者有效剂量的聚乙二醇化干扰素α，每周给药一次，其给药时间足以延长病情稳定生存时间。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2b，而且所述有效剂量为约 3.0 μg/kg-9.0 μg/kg，每周给药一次。

13. 权利要求 11 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二

醇化干扰素α-2a，而且所述有效剂量为约 200 μg-250 μg，每周给药一次。

14. 权利要求 11 的方法，其中所述给药时间为至少约 100 周。

15. 一种治疗皮肤黑素瘤的方法，该方法包括给予这种患者约 3.0 μg/kg-9.0 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b，每周给药一次，其给药时间足以延长病情稳定生存时间。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述给药时间为约 100 周。

17. 权利要求 15 的方法，其中给予约 4.5-6.5 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b，每周给药一次。

18. 一种方法，该方法包括制备上市(marketing)治疗有效剂量的聚乙二醇化干扰素α的步骤，以便以连续给药至少约 100 周的治疗方案对外科手术后约 60 天之内的黑素瘤患者进行给药。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2b，而且所述有效剂量为约 3.0 μg/kg-9.0 μg/kg，每周给药一次。

20. 权利要求 18 的方法，其中所述聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2a，而且所述有效剂量为约 200-250 μg，每周给药一次。

聚乙二醇化干扰素α在黑素瘤治疗中的应用

发明背景

本发明涉及通过给予治疗有效量的聚乙二醇化(pegylated)干扰素α而治疗特定外科手术去除病变后的黑素瘤患者的改进疗法，其给药时间足以延长病情稳定生存时间(progression-free survival time)。

黑素瘤发病率正以超过所有其它实体瘤发病率的增长速度增加。4mm 以上的原发性黑素瘤患者或涉及局部淋巴结转移的转移性黑素瘤患者手术切除原发黑素瘤后死亡危险率为 50-90%。

最近，Eastern Cooperative Oncology Group (“ECOG”)公布了深部原发性黑素瘤(T4)或局部转移性黑素瘤(N1)外科手术后，作为辅助治疗将干扰素α-2b 用于 III 期皮肤黑素瘤患者的结果(Kirkwood, J. M. 等人，J. Clin. Oncol., 第 14 卷: (1996)第 4-17 页)。ECOG 使用的干扰素α-2b 疗法包括持续 4 周，每周 5 天，每天静脉(“IV”)给予干扰素α-2b 2 千万 IU/体表面积(m^2)的诱导期，然后进行持续 48 周，每周三次(“TIW”)皮下给予 (“SC”) 1 千万 IU/m^2 的干扰素α的维持治疗期。尽管在 IV 诱导治疗期有 50%患者及在 SC 维持期有 48%患者因毒性而减少剂量或延迟用药，但是相对于对照，观察到无疾病平均生存时间和总生存时间明显提高。血液学、神经病学和全身毒性见于干扰素α治疗中需减少剂量或终止治疗的患者。人们认为两个治疗期患者对所述剂量和给药方案的顺从性对于达到最大临床疗效是重要的。因此，需要较高患者顺从性的治疗黑素瘤患者的改进疗法。

发明概述

本发明提供治疗已手术切除黑素瘤的黑素瘤患者的方法，所述方法包括给予这种患者治疗有效剂量的聚乙二醇化干扰素α，其给药时间足以提高病情稳定生存时间。

本发明还提供治疗已手术切除黑素瘤的皮肤黑素瘤患者的方法，所述方法包括每周一次给予所述患者有效量的聚乙二醇化干扰素α，其给药时间足以增加病情稳定生存时间。

本发明还提供治疗已手术切除黑素瘤的皮肤黑素瘤患者的方法，所述方法包括每周一次给予这种患者约 3.0-9.0 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b，其给药时间足以增加病情稳定生存时间。在优选实施方案中，给予患者为每周 6.0 μg/kg，持续 8 周，以及给予所述患者的剂量为每周 3.0 μg/kg 或更低剂量，持续 5 年，其中除去 8 周起始剂量。如果对患者的给药剂量小于 3.0 μg/kg，则优选剂量减少步骤为 3.0-2.0-1.0 μg/kg。

本发明还提供包括制备上市(marketing)治疗有效剂量的聚乙二醇化干扰素α的步骤，以便以持续给药至少约 100 周的治疗方案对外科手术后约 60 天之内的黑素瘤患者进行给药。

发明详述

本发明提供治疗黑素瘤患者、尤其是 IIB 期(病变> 4 mm，但没有阳性淋巴结)和 III 期(病变> 4 mm 且淋巴结阳性)原发性皮肤黑素瘤、优选 IIB 期和 III 期黑素瘤外科手术后患者的改进方法。该改进方法通过每周注射聚乙二醇化干扰素提供更安全、更有效及更易耐受的治疗黑素瘤的辅助疗法。按照本发明的改进方法可治疗的黑素瘤患者包括新诊断为黑素瘤、术后 56 天没发病但黑素瘤系统性复发危险高的患者。本文所用术语“高危患者”是指病变 Breslow 厚度>4 mm 的黑素瘤患者以及原发性累积淋巴结或复发性累积淋巴结的任何 Breslow 厚度病变的黑素瘤患者。还包括不能耐受干扰素α疗法或干扰素α无效的黑素瘤患者。按照本发明用聚乙二醇化干扰素α进行的治疗持续最少约 2 年(约 100-104 周)及最长达 5 年，除非临床证据显示疾病恶化、不能接受的毒性或患者要求中断治疗。

当给予的聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2b 时，所

给予的治疗有效量聚乙二醇化干扰素α-2b 为每周一次给予(QW)约3.0-9.0 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b，优选 QW 约 4.5-6.5 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b ，更优选 QW 约 5.5-6.5 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b ，而最优选 QW 给予约 6.0 μg/kg 聚乙二醇化干扰素α-2b 。

在优选实施方案中，每周给予患者 6.0 μg/kg，持续 8 周，及每周给予患者 3.0 μg/kg 或更少，持续 5 年，其中除去起始剂量的 8 周。如果给予患者的剂量低于 3.0 μg/kg，则优选剂量减少步骤为 3.0-2.0-1.0 μg/kg。

当所给予的聚乙二醇化干扰素α为聚乙二醇化干扰素α-2a 时，所给予的治疗有效量聚乙二醇化干扰素α-2a 为每周一次(“QW”)约 50 μg-500 μg，优选 QW 约 200 μg-250 μg 。

本文所用术语“聚乙二醇化干扰素α”是指聚乙二醇修饰的干扰素α、优选干扰素α-2a 和干扰素α-2b 的缀合物。优选的聚乙二醇干扰素α-2b 缀合物为 PEG_{12000}-干扰素α-2b。本文所用术语“12000 分子量聚乙二醇缀合的干扰素α”及“PEG_{12000}-IFN α”是指这样的缀合物：按照国际申请第 WO 95/13090 号的方法制备并在干扰素α-2a 或干扰素α-2b 的氨基和平均分子量为 12000 的聚乙二醇之间包含氨基甲酸乙酯键的缀合物。

通过将 PEG 聚合物结合于 IFN α-2b 分子赖氨酸残基的ε氨基制备优选的 PEG_{12000}-干扰素α-2b。一个 PEG_{12000} 分子通过氨基甲酸乙酯键与 IFN α-2b 分子上的游离氨基缀合。该缀合物的特征为所连接的 PEG_{12000} 的分子量。PEG_{12000}-IFN α-2b 缀合物配制成注射用冻干粉。IFN α与 PEG 缀合的目的是通过显著延长 IFN α的血浆半衰期而提高其传送，并因此提供作用延长的 IFN α。

本文所用术语“干扰素α”是指抑制病毒复制和细胞增殖以及调节免疫反应的高度同源的种特异性蛋白家族。典型的适当干扰素α包括但不限于：重组干扰素α-2b 如可得自 Schering Corporation, Kenilworth, N. J. 的 Intron-A 干扰素，重组干扰素α-2a 如可得自

Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J.的 Roferon 干扰素，重组干扰素α-2c 如可得自 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT.的 Berofor α 2 干扰素，干扰素α-n1－一种天然α干扰素的纯化混合物如可得自 Sumitomo, Japan 的 Sumiferon 或可得自 Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain 的 Wellferon 干扰素α-n1(INS)，或共有序列α干扰素如美国专利第 4,897,471 和 4,695,623(尤其是它的实例 7、8、9)号所介绍共有序列α干扰素和可得自 Amgen, Inc., Newbury Park, CA 的具体产品，或干扰素α-n3，它为 Interferon Sciences 制备的天然α干扰素的混合物而且可以 Alferon 商品名得自 Purdue Frederick Co., Norwalk, CT.。优选使用干扰素α-2a 或干扰素α-2b。因为在所有干扰素中，干扰素α-2b 在世界范围内在治疗慢性丙型肝炎感染方面得到最广泛的认可，因此以它最为优选。美国专利第 4,530,901 号介绍了干扰素α-2b 的制备。

可通过将干扰素α与水溶性聚合物结合制备其它干扰素α缀合物。这类缀合物的非限制性实例包括其它聚亚烷基氧化物的均聚物如聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、它们的共聚物以及其嵌段共聚物。作为聚亚烷基氧化物型聚合物的替代物，可使用有效的非抗原性物质如葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、碳水化合物型聚合物等。美国专利第 4,766,106 号、美国专利第 4,917,888 号、欧洲专利申请第 0 236 987 号、欧洲专利申请第 0 510 356、0 593 868 及 0 809 996 号(聚乙二醇化干扰素α-2a)及国际公布第 WO 95/13090 号介绍了这类α干扰素-聚合物缀合物。

适于胃肠外给药的聚乙二醇化干扰素α的药用组合物可用如下成分配制：适当的缓冲剂如 Tris-HCl、醋酸盐或诸如磷酸氢二钠/磷酸二氢钠的磷酸盐缓冲剂，以及药学上可接受的赋形剂(如蔗糖)、载体(如人血清白蛋白)、等渗剂(toxicity agents)(如 NaCl)、防腐剂(如硫柳汞、甲酚或苯甲酸苄醇(benylalcohol))以及溶于无菌注射水中的表面活性剂(如吐温或聚山梨醇酯)。聚乙二醇化干扰素α可以冻干粉在 2°-

8℃下冷藏。当再配制的水溶液在 2°-8℃贮存时是稳定的，并且在再配制后 24 小时内使用。参见例如美国专利第 4,492,537、5,762,923 及 5,766,582 号。再配制的水溶液还可用预填充多剂量注射器贮存，例如用于传送诸如胰岛素的药物的注射器。典型的适当注射器包括包含与笔型注射器连接的预填充药瓶的系统，例如可购自 Novo Nordisk 的 NOVOLET Novo 笔以及使用者能够很容易地自我注射的预填充笔型注射器。其它注射器系统包括包含在独立隔室分别含稀释剂和冻干聚乙二醇化α干扰素粉的玻璃筒的笔型注射器。

本文所用术语“黑素瘤患者”是指罹患黑素瘤的任何患者，包括未治疗患者和经过治疗的患者以及 IIB 期或 III 期皮肤黑素瘤患者。所有黑素瘤患者最好在开始本发明的改善疗法之前对原发黑素瘤病变进行广泛切除治疗。

本文所用术语“未治疗患者”是指包括从未曾用任何化疗药物如达卡巴嗪(“DTIC”)或免疫疗法如 IL-2 及任何干扰素(包括但不限于干扰素α或聚乙二醇化干扰素α)进行治疗的新诊断黑素瘤患者的患者。所有未治疗黑素瘤患者最好在开始本发明的改善疗法之前进行原发黑素瘤病变的广泛切除治疗。

本文所用术语“经过治疗的患者”是指已开始某种类型的化疗药物治疗诸如 DTIC、或免疫疗法(包括但不限于干扰素α、IL-2 及 GMCSF)的患者。所有经过治疗的黑素瘤患者最好在开始本发明的改善疗法之前进行原发黑素瘤病变的广泛切除治疗。

本文所用术语“原发性皮肤黑素瘤”是指按照目前(1992)美国癌症分期标准联合委员会(“AJCC”)的定义(载于：AJCC Manual for Strategy of Cancer(第四版) Philadelphia PA Lippincott 出版社 1992)、组织化学证实的原发性皮肤黑素瘤，包括(a) 具有 Breslow 深度大于 4 mm 的深部原发性黑素瘤的淋巴结阴性 IIB 期黑素瘤及(b) 如下定义的淋巴结阳性 III 期黑素瘤：(1) Breslow 深度大于 4 mm 的深部原发性黑素瘤(称为 CS1 PS1：T4N0M0)；(2) 在选定的淋巴结解剖中检

测到 N1 局部淋巴结转移而临床上局部淋巴结转移的情况下的任何肿瘤阶段的原发性黑素瘤(称为 CS1 PS2: 任何 TpN1M0); (3)临床上明显的 N1 局部淋巴结累积同时存在 T1-4 原发性黑素瘤(称为 CS2 PS2: 任何 TcN1M0);及(4) 任何深度的原发性黑素瘤在适当外科手术后间隔任意时间的局部淋巴结复发(称为 CS2R: TxrN1M0 复发)。第 1-3 组患者在首次原发性黑素瘤活组织检查 56 天之内进入本研究。第 4 组局部淋巴结复发患者在淋巴结切除术后 42 天之内进入本研究。

应该广泛切除原发性黑素瘤病变治疗所有 III 期黑素瘤患者。

临床上腹股沟、腋窝或颈部淋巴结转移阳性的患者应进行彻底淋巴结切除术而手术切除这些病灶。

所有外科手术应在随机进入本临床研究之前 56 天内完成。

本文所用术语“病情稳定生存时间”(“PFST”)是指从开始进行按照本发明的黑素瘤治疗至组织学或细胞学证据证实疾病恶化或复发的时间。

按照本发明方法治疗的黑素瘤患者的预期病情稳定生存时间从开始本发明黑素瘤疗法至少约 4 年; 优选 PFST 从开始本发明黑素瘤疗法约 30-43 个月。

与对照组(观察结果)相比, 按照本发明方法治疗的黑素瘤患者的预期病情稳定生存时间延长约 1.0-1.5 年以上。

以下治疗失败的标准为疾病复发或恶化的唯一可接受的证据。

肺/肝:

符合转移性肿瘤的存在单个新病灶或出现多个病灶的细胞学或活组织检查阳性。

中枢神经系统:

脑 CT 或 MRI 扫描或脑脊液(CSF)细胞学阳性。

皮肤、皮下和淋巴结复发:

细胞学或活组织检查阳性。

骨和其它器官:

符合转移性肿瘤的存在单个新病灶或出现多个病灶的细胞学或活组织检查阳性，所述转移性肿瘤的鉴定是用两种不同的放射学研究方法即阳性镓扫描和对比 GI 系列或用于腹部疾病的腹部超声、X-射线或 CT。

本文所用术语“禁用疗法”包括下列疗法:

a) 其它化学疗法、激素疗法、免疫疗法、生物疗法或放射疗法。

b) 包括促红细胞生成素和 G-CSF 在内的集落刺激因子。

c) 其它研究药物。

d) 长期系统性皮质类固醇疗法。

按照本发明方法治疗的黑素瘤患者在所述治疗期间应不接受以上所列的任何禁用疗法。

口服给药时，聚乙二醇化干扰素α制剂无效，因此给予聚乙二醇化干扰素α的最好方法是胃肠外注射给药，优选皮下、IV 或 IM 注射。当然，设计了给予所述两种药物的其他各种有效给药方法，如鼻喷雾给药、经皮给药、栓剂给药、持续释放剂型给药及肺吸入给药。只要传送适当药物剂量而不破坏所述活性成分，任何给药形式都可使用。

以下临床研究设计可用来按照本发明的方法治疗黑素瘤患者。对本临床研究设计方案进行多种修改对于熟练临床医师是显而易见的，因而以下研究设计不应解释为限制本发明方法的范围，所述方法受下文所列的权利要求的限制。

临床研究设计

这是所设计的 II/III 期随机对照多中心开放标记研究，用以评价可得自 Schering Corporation, Kenilworth, NJ 的 PEG Intron(聚乙二醇化干扰素α-2b 即 PEG_{12000}-IFN α-2b)及 INTRON®A (干扰素α-2b)的安全性、疗效和对生命质量的影响，以及当作为手术切除的 III 期淋巴结阳性皮肤黑素瘤患者的辅助治疗给予时 PEG Intron 的群体药代动

周)连续进行治疗，除非有证据显示黑素瘤复发、不能接受的毒性或患者要求中断治疗。根据治疗过程中的临床观察、常规实验室检测及生命质量评价结果评价各研究治疗的耐受性和生命质量。治疗结束后，继续随访患者以了解疾病复发的证据并完成生命质量的评价。如果黑素瘤复发，进一步的治疗由所述医生决定。跟踪观察所有患者的生存情况，无论他们何时中断治疗。无论这些患者何时中断治疗，均分析其无复发生存情况及总体生存情况。根据进程(event)分析无复发生存情况及总体生存情况。

本研究的持续时间是基于达到治疗效果，并对每个患者分别确定。

本研究人群包括男性和女性皮肤黑素瘤患者，如果他们符合如下入选和排除标准，则纳入研究人群。

患者入选标准

如果患者符合下列条件则适合参加本研究:

a) 患者必须符合以下分期标准之一经组织学证实的原发性皮肤黑素瘤:

- 在选定淋巴结解剖或信号淋巴结活组织检测到 N1 局部淋巴结转移、临床不明显的局部淋巴结转移的任何期原发性黑素瘤(任何 pTN_1M_0)。
- 临床上明显的 N1 或 N2a 局部淋巴结累积而同时为 T_{1-4} 原发性黑素瘤(任何 $pTrN_{1-2a}M_0$)。
- 任何深度原发性黑素瘤在适当外科手术后间隔任何时间的局部淋巴结复发(任何 $pTrN_{1-2a}M_0$)。

b) 患者必须在随机进入所述研究之前 56 天内以足够宽的手术范围完全切除所有已知病灶。

c) 患者必须具有 Minna, J D 等人定义的 0 或 1 ECOG 功能状态，所述定义在 Minna, J D 等，“Cancer of the Lung”，载于: DeVita V

力学。预计约 450 名患者入选，225 名患者随机进入各治疗组。

受试患者在其特定 III 期黑素瘤手术后 56 天内进入本研究，而且随机进入下文所述的两个治疗组之一。特定手术包括广泛手术切除原发性黑素瘤和腹股沟、腋窝和颈部所有临床阳性淋巴结的淋巴结切除术。所有外科手术应在随机分组前至少 56 天完成。

A 组：INTRON®A

20 MIU/m^2/天 IV 5 天/周× 4 周，然后 10 MIU/m^2 SC TIW × 48 周。

诱导治疗：20 MIU/m^2/天 IV 5 天/周× 4 周

随机进入 A 治疗组的所有患者开始进行诱导治疗：静脉给予 INTRON®A，20 MIU(million international unit，百万国际单位)/m^2/天，5 天/周，持续 4 周。可在接受 INTRON®A 首次给药前 30 分钟在门诊部给予对乙酰氨基酚(500-1000 mg)。患者应在首次给药后观察 2 小时。应根据需要继续给予对乙酰氨基酚(500-650 mg PO q 4-6 小时)，但不应超过 3000 mg/天。

维持治疗：10 MIU/m^2 SC TIW × 48 周。

诱导治疗后，患者继续接受维持治疗并接受 INTRON®A，10 MIU/m^2/天，SC，每周三次，持续 48 周。

B 组：PEG Intron：PEG_{12000}-IFN α-2b，6.0 μg/kg, SC，每周一次，持续 2 年。

随机进入 B 治疗组的患者接受 PEG_{12000}-IFN α-2b，6.0 μg/kg, SC，每周一次，持续 2 年。可在接受 PEG Intron 首次给药之前 30 分钟在门诊部给予对乙酰氨基酚(500-1000 mg)。患者在首次给药后应观察 2 小时。对乙酰氨基酚(500-650 mg PO q 4-6 小时)应根据需要继续给予，但不应超过 3000 mg/天。

研究的持续时间和观测计划

应按计划用 PEG_{12000}-IFN α-2b(约 104 周)或者用 INTRON®A(52

等人编著，Cancer: Principles and Practiced of Oncology, Lippincott, Philadelphia, PA 1989，第 536 页中述及。

d) 患者年龄必须在 18-70 岁之间。

e) 在研究治疗开始前 14 天内必须获得患者具备按如下参数定义的合适肝、肾和骨髓功能:

1) 血液学:

- 白细胞计数(WBC) ≥ 3,000 细胞/μL。
- 血红蛋白浓度≥ 9g/dL。

2) 肾功能及肝功能:

- 血清肌酐≤ 2.0 mg/dL 或计算的肌酐清除率≥ 50 mL/分钟。
- 血清胆红素<正常上限值(ULN)的 2 倍，除非由于疾病浸润。
- AST/ALT(SGOT/SGPT) <ULN 的 2 倍。

f) 在进入研究之前已提交书面知情自愿同意书，表示愿意加入本研究并完成所有随访检查。

患者排除标准

以下情况下，患者不适合参加本研究:

a) 患者先前已接受黑素瘤的任何化疗、免疫疗法、激素或放射疗法。

b) 有证据显示患者存在远处或非局部淋巴结转移、转移中(in-transit)转移或阳性淋巴结而不知原发灶。

c) 由于广泛关节囊外扩散，患者的肿瘤不能完全手术切除。

d) 患者以前因某种原因接受过干扰素α治疗。(然而仍考虑这类患者可按本发明的方法治疗，但只是排出在本次登记研究之外。)

e) 具有严重心血管疾病的患者，即需慢性治疗的心律不齐、充血性心力衰竭(III 或 IV 类 NYHA)或 Bruce RA 定义的症状性局部缺血性心脏病: “Evaluation of Functional Capacity and Exercise tlolerance of Cardiac Subjects”，载于 Mod. Concepts Cardiovasc Dis. 1956; 25-321。

f) 具有需住院治疗的神经精神病史的患者。

g) 治疗无效的甲状腺机能障碍患者。

h) 未控制的糖尿病患者。

i) 在过去的 5 年内具有外科手术治愈的非黑素瘤皮肤癌或原位宫颈癌之外的恶性肿瘤史的患者。

j) 具有 HIV 血清阳性史的患者。

k) 怀孕、哺乳或具有生育可能性且未采取有效避孕措施的患者。

l) 活动性和/或未控制性感染患者，包括活动性肝炎患者。

m) 罹患需要长期系统性皮质类固醇治疗的病症的患者。

n) 已知酗酒或吸食毒品的患者。

o) 在随机进入本研究之前的 30 天之内经过任何实验性治疗的患者。

p) 尚未从最近的外科手术影响中恢复的患者。

患者中断治疗的标准

在本研究中，中断任何其健康可能因继续本研究而受威胁的患者的治疗是临床研究者的权利和责任。

患者可因以下任何理由在本研究结束之前中断治疗:

a) 发生如上文所定义的已证实的疾病恶化或复发。

b) 具有研究负责人确定的临床上明显的副作用。

c) 要求从本研究中退出。

d) 由于无法预见的情况，不能完成本研究评价/随访。

e) 罹患其它病症，因此根据研究者的意见允许终止研究。

f) 罹患需要住院治疗的严重抑郁症或任何其它精神紊乱。

g) 对本研究药物产生严重的变态反应，表现为血管性水肿、支气管痉挛或过敏反应。

h) 接受本文上述的禁用疗法。

i) 尽管如下所述调整剂量，仍反复出现毒性作用。

不论何时中断本研究，都将跟踪调查所有患者的生存情况。也

跟踪调查因黑素瘤复发以外的原因而中断治疗的患者的黑素瘤复发和生存情况。

主要指标和次要指标的分析

主要指标(primary endpoint)是病情稳定生存(PFS)时间，定义为从随机分组到恶化或死亡的时间。以临床观测结果即用适当的放射照像方法和组织学方法证实复发而评定 PFS，并通过“Independent Central Review”证实。

次要指标(secondarry endpoint)是是总生存情况、安全性、生命质量及群体药代动力学(PK)。安全性和耐受性根据整个治疗过程的临床观测结果和常规实验室检测结果进行评价。健康相关性生命质量(HQL)根据 HQL 问卷评价。

群体药代动力学根据 PEG Intron 组的定期血清采样评价。

尽管调整剂量但是仍不能耐受 IV 诱导给药方案的 A 组患者应停止所述 IV 方案，但不应中断本研究。解决毒性问题后，他们可以完整维持剂量进入 INTRON®A 维持治疗期。