

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4156028号
(P4156028)

(45) 発行日 平成20年9月24日 (2008. 9. 24)

(24) 登録日 平成20年7月18日 (2008. 7. 18)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/21 (2006. 01)	A 6 1 K 37/66 H
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

請求項の数 6 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平9-514321	(73) 特許権者	596129215
(86) (22) 出願日	平成8年10月1日 (1996. 10. 1)		シェーリング コーポレイション
(65) 公表番号	特表平11-514995		Schering Corporation
(43) 公表日	平成11年12月21日 (1999. 12. 21)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US1996/015413		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開番号	W01997/012630		ッピング ヒル ロード 2000
(87) 国際公開日	平成9年4月10日 (1997. 4. 10)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成15年8月29日 (2003. 8. 29)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/006, 233	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成7年10月4日 (1995. 10. 4)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	08/625, 410		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成8年3月27日 (1996. 3. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 進行癌の処置のためのテモゾロミドと α -IFN の組合せ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

進行癌の処置が必要な患者において進行癌を処置するためのキットであって、臨床的応答を達成するに十分な量のテモゾロミドおよび α インターフェロンを備える、キット。

【請求項 2】

前記テモゾロミドを、2～10日の期間、1日あたり患者の体表面積 1m^2 あたり 50～400mg で、そして前記 α インターフェロンを、1週間あたり 1～7回、静脈内または皮下で投与される患者の体表面積 1m^2 あたり、100万～2500万 IU で投与することをさらに特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 3】

前記テモゾロミド投与期間の初日の 28～42 日後に、前記テモゾロミドの投与が、反復される、請求項 1 または 2 に記載のキット。

【請求項 4】

前記投与される α インターフェロンがインターフェロン α 2b である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 5】

前記テモゾロミドを経口投与し、テモゾロミド投与の 4 時間前およびテモゾロミド投与の 2 時間後の間、前記患者が水以外の食物および液体を絶つ、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 6】

10

20

ffmann-La Roche, Nutley, N. J.から入手可能)のような組換えインターフェロン α -2a、Berofor α 2インターフェロン (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., から入手可能)のような組換えインターフェロン α -2C、Sumiferon (Sumitomo, Japanから入手可能)、あるいはWellferonインターフェロン α -n1 (INS) (Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britainから入手可能)のような天然の α インターフェロンの精製ブレンドであるインターフェロン α -n1、またはAmgen, Inc., Newbury Park, CAから入手可能なコンセンサス α インターフェロン、またはInterferon Sciencesによって製造されそしてPurdue Frederick Co., Norwalk, CT.からAlferonの登録商標で入手可能である、天然の α インターフェロンの混合物であるインターフェロン α -n3。インターフェロン α -2aまたは α 2bの使用が好ましい。インターフェロン α 2bが最も好ましい。インターフェロン α 2bの製造は、米国特許第4,530,901に記載される。もちろん、用語 α インターフェロンは、 α インターフェロンと類似する特性を有することが知られているある種の β インターフェロンのような、その明らかな等価物を含む。

本発明によって処置し得る進行癌には、従来の治療法では治癒しそうにない段階にまで進行した、悪性メラノーマ、悪性転移メラノーマ、肺癌、乳癌、脳癌、卵巣癌、頭部および/または頸部の癌、肉腫、前立腺癌、および α インターフェロンまたはテモゾロミド処置に少なくとも部分的に応答することが知られている他の癌が挙げられる。

進行癌を罹患している患者は、以下の徴候または症状の1つ以上を示し得る：

- (a) 癌性腫瘍の存在、
- (b) 疲労、
- (c) 疼痛、
- (d) 腫瘍荷重からの動作状態の減少、および
- (e) 各特定の癌に関連する周知の症状。

本発明を実施するために、テモゾロミドおよび α インターフェロンは、1つ以上の上記の徴候または症状を排除するかまたは少なくとも緩和するに十分な量で、1つ以上の上記の徴候または症状を示している患者に投与される。

本発明の組合せ療法の実施に好ましいテモゾロミドの用量は、1日あたり、患者の体表面積 1 m^2 あたり50~400mg、より好ましくは75~300mg/ m^2 、そして最も好ましくは100~200mg/ m^2 /日である。テモゾロミドの1日あたりの用量は、2~10日間、1日あたり一回投与されるのが好ましく、より好ましくは3~8日間、そして最も好ましくは5日間である。テモゾロミド投薬期間は、28~42日の周期で反復され得、より好ましくは28~35日、そして最も好ましくは28日である。すなわち、テモゾロミド投与の初日の28~42日後に、次のテモゾロミド投与期間が開始され得る。

あるいは、テモゾロミドは、用量を減少させてさらにより長期間投与され得る。例えば、テモゾロミドは、50~150mg/ m^2 /日の用量では、11日~6週間、毎日投与され得る。

テモゾロミドは、従来の薬学的キャリアと混合されてカプセル形態で経口投与され得る。好ましいテモゾロミドカプセル処方物は、以下である：

10

20

30

<u>成分</u>		<u>mg/カプセル</u>			
テモゾロミド		5	20	100	250
無水ラクトース	NF	132.8	182.2	175.7	154.3
グリコール酸ナトリウムデンプン	NF	7.5	11.0	15.0	22.5
コロイド状二酸化ケイ素(silicon dioxide)	NF	0.2	0.2	0.3	0.7
酒石酸	NF	1.5	2.2	3.0	9.0
ステアリン酸(stearic acid)	N F	3.0	4.4	6.0	13.5
カプセル サイズ *		3	2	1	0

10

20

* 白色不透明の、防腐剤を含まない、2ピースの堅いゼラチンカプセル。

特に好ましいのは、テモゾロミド投与の4時間前および投与後2時間の間、水以外のすべての食物および飲料を絶つことである。

好ましくは、 α インターフェロンは、最初のテモゾロミド投与期間の1日目に開始して、静脈内注射または皮下注射により投与される。しかし、テモゾロミドとは異なり、 α インターフェロンは、組合せ療法を通して幾分適当に投与される。 α インターフェロンは、週に1～7回、より好ましくは週に2～5回、そして最も好ましくは週に3回またはそれ以外の毎日、投与され得る。用量あたりの α インターフェロンの量は、患者の体表面積 1 m^2 あたり100万～2500万国単位 (IU)、より好ましくは500万～1500万 IU/ m^2 、そして最も好ましくは750万～1250万 IU/ m^2 であり得る。

30

処置は、臨床的応答が達成されるまで、または耐え難い副作用が現れるまで、継続され得る。テモゾロミドおよび/または α インターフェロンの用量は、耐え難い副作用が現れなければ、新しい処置周期に伴って増加し得る。用量はまた、耐え難い副作用が現れた場合は減少し得る。

テモゾロミドの共通しているが耐え得る副作用は、悪心および嘔吐である。これは、テモゾロミドと共に制吐剤を投与することによって緩和され得る。テモゾロミド投与の約30分前に約8 mgの用量で制吐剤オンダンセトロンを経口投与することが好ましい。もちろん、他の制吐剤 (例えば、ハルドール、ベナドリル、およびアチバン) もまた、必要に応じて使用され得る。

40

α インターフェロンの共通しているが、通常は耐え得る副作用は、インフルエンザ様 (flu-like) 症状である。これらは、通常、アセトアミノフェンおよび他の普通のアスピリン様薬剤で緩和され得る。

もちろん、両方の活性成分の投与の他の形態 (例えば、鼻腔スプレーによる、経皮的に、座薬による、持続放出投薬形態による、静脈内注射によるなど) が、利用可能になるにつれて意図される。投与の任意の形態が、活性成分を破壊することなく適切な用量が送達される限り作用する。

処置の有効性は、制御されている臨床試験によって決定され得る。測定可能な腫瘍または評価可能な腫瘍を有する進行癌の患者が本研究に含まれる。測定可能な腫瘍とは、空気を

50

含む肺に囲まれている肺腫瘍、皮膚小結節、または表在性リンパ節のような、少なくとも2次元で測定され得る腫瘍である。評価し得る腫瘍とは、空気を含む肺に完全には囲まれていない肺腫瘍、または1次元で測定され得る触知し得る腹部組織塊または軟組織塊のような、1次元で測定され得る腫瘍である。疾患の程度に高度に相関することが示されている腫瘍マーカー（例えば、前立腺癌についてはPSA、卵巣癌についてはCA-125、乳癌についてはCA-15-3など）はまた、評価し得る疾患を提供すると考えられている。

腫瘍は、最も正確な測定値を提供する何らかの手段（例えば、CTスキャン、MRIスキャン、超音波検査法など）によって、処置の前後に測定または評価される。予め照射した領域における新しい腫瘍またはその欠如もまた、抗腫瘍応答を評価するために使用され得る。応答を評価するための規準は、WHO Handbook of Reporting Results of Cancer Treatment, WHO Offset Publication 1979, 49-World Health Organization, Genevaの基準と同様である。以下の結果は、1次元的小および2次元的に測定可能な腫瘍について定義する。

完全応答：四週間以上離れた2度の観察によって決定した、全ての臨床的に検出可能な悪性疾患の完全な消失。

部分的応答：（a）2次元的に測定可能な腫瘍については、4週間以上離れた2度の観察によって決定した、全ての測定可能な腫瘍の最大垂直方向直径の積（product）の合計における、少なくとも50%の減少。（b）1次元的に測定可能な腫瘍については、4週間以上離れた2度の観察によって決定した、全ての腫瘍の最大直径の合計における、少なくとも50%の減少。患者が複数の腫瘍を有する場合、全ての腫瘍が本明細書中で定義する部分的応答を達成するように退行している必要はないが、どの腫瘍も進行してはならず、かつ新しい腫瘍も出現してはならない。

安定な疾患：（a）2次元的に測定可能な腫瘍については、全ての測定可能な腫瘍の最大垂直方向直径の積の合計における、50%未満の減少から25%未満の増加。（b）1次元的に測定可能な腫瘍については、全ての腫瘍の直径の合計における、50%未満の減少から25%未満の増加。（a）および（b）については、新しい腫瘍が出現してはならない。

臨床応答なし（すなわち、進行性疾患）は、少なくとも1つの2次元的に測定可能な腫瘍については最大垂直方向直径の積における50%を超える増加として、または少なくとも1つの1次元的に測定可能な腫瘍の測定可能な次元においては25%を超える増加として定義される。

1次元的小および2次元的に測定可能な腫瘍の両方を有する患者については、全ての応答が以下の表に従って決定される。

二次元的に測定可能な 疾患における応答	一次元的に測定可能な 疾患における応答	全ての応答
PD	全て	PD
全て	PD	PD
SD	SDまたはPR	SD
SD	CR	PR
PR	SDまたはPRまたはCR	PR
CR	SDまたはPR	PR
CR	CR	CR

略号：PD：進行性疾患

CR：完全応答

PR：部分的応答

SD：安定な疾患

もちろん、進行癌の他の公知の徴候または症状の消失または緩和（特に以前に列挙されているもの）もまた、本発明の有効性を評価するために使用され得る。

進行癌は、処置の開始前の14日を超えずに評価されなければならない（すなわち、腫瘍が測定されるなど）。これらの癌は、テモゾロミドおよび α インターフェロンの最初の用量投与の一日目の約28日後、再評価されなければならない。この最初の投与の28日後、次の投与期間が行われ、そして評価がこの第2の周期の開始の28日後に行われ得る。処置周期は、臨床的応答が達成されるかまたは耐え難い毒性が現れるまで、継続され得る。

本発明の別の局面は、テモゾロミドおよび α インターフェロンに通常関連する副作用が減少した、進行癌の処置である。この目的は、この組合せの相乗作用によってなされる、より低用量の2つの活性成分の投与、またはより短い期間の投薬によって、達成され得ると考えられる。

10

テモゾロミドの最も重篤な副作用は、血液学的毒性である。テモゾロミドの用量を制限する毒性は、本明細書中で以下のように定義する：

5日以内に消失しないCTC 4度（grade）の好中球減少症（ $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満の好中球（帯状（band）を含む）の絶対数）、または

CTC 4度の貧血（6.5g/dl未満のヘモグロビン）、または

CTC 3度の血小板減少症（ $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ の血小板数）、または

CTC 4度の血小板減少症（ $25 \times 10^3/\text{mm}^3$ の血小板数）。

α インターフェロンに最も一般的な副作用は：

- ・ インフルエンザ様症候群
- ・ 神経精神医学的、神経知覚的、および運動支配的な毒性を含む神経毒性
- ・ 心肺的副作用
- ・ 悪心、嘔吐、および／または下痢を含む消化管的副作用
- ・ ビリルビン、トランスアミナーゼ、またはアルカリホスファターゼの上昇を含む肝毒性
- ・ 腎毒性。

20

フロントページの続き

(72)発明者 ドゥガン, マーガレット エイチ.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 11377, ウッドサイド, 64ティールストリート 4
4-42

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開平06-073037 (JP, A)

特表平03-504375 (JP, A)

特表平04-500678 (JP, A)

CARTER, C. A. et al, Proc Annu Meet Am Assoc Cancer, 1994年, Vol.35, p297, DN:1769

ABRAMS, J. S. et al, CANCER, 1994年, Vol.74, pp1164-1176

BLEEHEN, N. M. et al, J Clin Onco, 1995年 4月, Vol.13, pp910-913

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00 - 38/58

A61K 31/00 - 33/44