

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6695286号
(P6695286)

(45) 発行日 令和2年5月20日 (2020.5.20)

(24) 登録日 令和2年4月23日 (2020.4.23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

E

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 9/51

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 27 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-572717 (P2016-572717)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月12日 (2015.6.12)
 (65) 公表番号 特表2017-517556 (P2017-517556A)
 (43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/035505
 (87) 国際公開番号 W02015/191969
 (87) 国際公開日 平成27年12月17日 (2015.12.17)
 審査請求日 平成30年6月11日 (2018.6.11)
 (31) 優先権主張番号 62/012,190
 (32) 優先日 平成26年6月13日 (2014.6.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 501083115
 メイヨ・ファウンデーション・フォー・メ
 ディカル・エデュケーション・アンド・リ
 サーチ
 アメリカ合衆国、ミネソタ州 55905
 、ロチェスター、ファースト・ストリート
 ・サウスウエスト 200
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (74) 代理人 100114591
 弁理士 河村 英文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リンパ腫の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体と複合体化した、アルブミンおよびバクリタキセルを含有するナノ粒子を含む、リンパ腫を有する哺乳動物を治療するための組成物であって、無増悪生存期間の長さを増加させる条件下で投与されるものである、組成物。

【請求項 2】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記リンパ腫がホジキンリンパ腫である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体がリツキシマブである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が前記ナノ粒子と複合体化した、カルボプラチンのような白金化合物などのアルキル化剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体がヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記無増悪生存期間を 1 5 パーセント、2 5 パーセント、5 0 パーセント、7 5 パーセント、または 1 0 0 パーセント増加させる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、腫瘍増殖停止時間を増加させる条件下で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体を含む組成物であって、前記複合体の平均直径が 0.1 から 0.9 μm までの間であり、前記抗体が、抗 CD20 抗体である、リンパ腫を有する哺乳動物を治療するための組成物。

【請求項 10】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記リンパ腫が成熟 B 細胞腫瘍、成熟 T 細胞腫瘍またはホジキンリンパ腫である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体が、ABRAXANE（登録商標）／リツキシマブ複合体である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物または前記アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体がカルボプラチンのような白金化合物などのアルキル化剤または抗炎症剤を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記抗 CD20 ポリペプチド抗体がヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物の前記投与が、無増悪生存期間を 25 パーセント、50 パーセント、75 パーセント、または 100 パーセント増加させるのに有効である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物の前記投与が、前記リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも 150 日、165 日、または 170 日である条件下で行われる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記複合体の平均直径が 0.1 μm ~ 0.3 μm 、0.15 μm ~ 0.3 μm 、0.2 μm ~ 0.5 μm 、0.3 μm ~ 0.5 μm 、0.2 μm ~ 0.8 μm 、または 0.2 μm ~ 0.7 μm である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 18】

アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体を含む組成物であって、前記組成物の前記複合体の少なくとも 5 パーセントの平均直径が 0.1 から 0.9 μm までの間であり、前記抗体が、抗 CD20 抗体である、リンパ腫を有する哺乳動物を治療するための組成物。

【請求項 19】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記リンパ腫が成熟 B 細胞腫瘍、成熟 T 細胞腫瘍またはホジキンリンパ腫である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体が、ABRAXANE（登録商標）／リツキシマブ複合体である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物または前記アルブミンおよびパクリタキセル含有ナノ粒子／抗体複合体がカルボプラチンのような白金化合物などのアルキル化剤または抗炎症剤を含む、請求項 18

10

20

30

40

50

に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体がヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物の前記投与が、無増悪生存期間を 2 5 パーセント、5 0 パーセント、7 5 パーセント、または 1 0 0 パーセント増加させるのに有効である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物の前記投与が、前記リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも 1 5 0 日、1 6 5 日、または 1 7 0 日である条件下で行われる、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物の前記複合体の少なくとも 5 パーセントの平均直径が 0 . 2 μ m ~ 0 . 9 μ m、0 . 2 μ m ~ 0 . 8 μ m、0 . 2 μ m ~ 0 . 7 μ m、0 . 2 μ m ~ 0 . 6 μ m、0 . 2 μ m ~ 0 . 5 μ m、または 0 . 2 μ m ~ 0 . 4 μ m である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記組成物の前記複合体の少なくとも 1 0 パーセント、5 0 パーセント、7 5 パーセント、または 9 0 パーセントの平均直径が 0 . 1 から 0 . 9 μ m までの間である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2 0 1 4 年 6 月 1 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 0 1 2 , 1 9 0 号に基づく優先権を主張する。先願の開示内容は、本出願の開示内容の一部とみなされる（かつ参照により本出願の開示内容の一部をなすものとする）。

【0 0 0 2】

[発明の分野]

本文書は、リンパ腫（例えば、成熟 B 細胞腫瘍、成熟 T 細胞腫瘍、成熟ナチュラルキラー細胞腫瘍、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫）の処置に関わる方法および材料に関する。例えば、本文書は、アルブミン含有ナノ粒子（例えば、A B R A X A N E（登録商標）ナノ粒子）と抗体（例えば、リツキシマブなどの抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体）とを含有する複合体のリンパ腫を処置するための使用に関わる方法および材料に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

リンパ腫は、B リンパ球または T リンパ球ががん化したときに生じる血液のがんである。リンパ腫は、リンパ節、脾臓、骨髄、血液、または他の臓器で発生することがあり、最終的に腫瘍を形成しうる。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

本文書は、リンパ腫（例えば、成熟 B 細胞腫瘍、成熟 T 細胞腫瘍、成熟ナチュラルキラー細胞腫瘍、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫）の処置に関わる方法および材料を提供する。例えば、本文書は、アルブミン含有ナノ粒子（例えば、A B R A X A N E（登録商標）ナノ粒子）と抗体（例えば、リツキシマブなどの抗 C D 2 0 ポリペプチド抗体）とを含有する複合体をリンパ腫の処置に使用する方法および材料に関する。

【0 0 0 5】

10

20

30

40

50

A B R A X A N E (登録商標)は、C e l g e n e C o r p . 社から販売されている、パクリタキセルとヒトアルブミンとを組み合わせたナノ粒子製剤である。リツキシマブなどの抗C D 2 0 ポリペプチド抗体は、G e n e n t e c h I n c . 社、R o c h e 社、およびA r y o g e n B i o p h a r m a 社から、R i t u x a n (商標)、M a b T h e r a (商標)、およびZ y t u x (商標)などの商品名で販売されている。リツキシマブは、リンパ球細胞の表面上に存在するC D 2 0 ポリペプチドに対するキメラモノクローナル抗体である(例えば、米国特許第5,736,137号を参照)。

【0006】

本明細書に記載するように、アルブミン含有ナノ粒子(例えば、A B R A X A N (登録商標)ナノ粒子)と抗体(例えば、リツキシマブ)とのインビトロにおける混合は、巨大分子複合体の形成をもたらすことができ、その特性(例えば、サイズ、抗体含有量、または化学療法薬含有量)は、必要に応じてカスタマイズすることができる。場合によっては、そのような巨大分子複合体は、抗体が媒介する標的結合特異性を保持することができ、増強された化学療法の腫瘍細胞毒性を保持または呈示することができ、またA B R A X A N E (登録商標)ナノ粒子単独での毒性を超えるさらなる毒性を呈示しないことが可能である。同様に本明細書に記載するように、ヒト(例えば、ヒトリンパ腫がん患者)への投与前にA B R A X A N E (登録商標)を抗C D 2 0 ポリペプチド抗体(例えば、リツキシマブ)と接触させると、A B R A X A N E (登録商標) / 抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体を形成しないやり方でA B R A X A N E (登録商標)および抗C D 2 0 ポリペプチド抗体を別々に投与することを含む処置レジメンと比較して、複合体として投与したときにリンパ腫を処置する能力が向上した複合体をもたらすことができる。

【0007】

本明細書において提供される方法および材料は、リンパ腫患者における無増悪生存率を増加させるために使用することができる。無増悪生存期間を増加させると、リンパ腫がん患者はより長く生きることができるようになる。

【0008】

一般的に、本文書の一態様は、リンパ腫を有する哺乳動物を処置する方法を特徴とする。この方法は、無増悪生存期間の長さを増加させる条件下で、抗C D 2 0 ポリペプチド抗体と複合体化した、アルブミンおよびパクリタキセルを含有するナノ粒子を含む組成物を哺乳動物に投与するステップを含むか、またはこのステップから本質的になる。哺乳動物は、ヒトであってもよい。リンパ腫は、ホジキンリンパ腫であってもよい。組成物は、ナノ粒子と複合体化したリツキシマブを含んでもよい。組成物は、ナノ粒子と複合体化したアルキル化剤を含んでもよい。アルキル化剤は、白金化合物であってもよい。白金化合物は、カルボプラチンであってもよい。抗C D 2 0 ポリペプチド抗体は、ヒト化抗体であってもよい。抗C D 2 0 ポリペプチド抗体は、キメラ抗体であってもよい。組成物は、注射により投与することができる。無増悪生存期間を、15パーセント増加させることができる。無増悪生存期間を、25パーセント増加させることができる。無増悪生存期間を、50パーセント増加させることができる。無増悪生存期間を、75パーセント増加させることができる。無増悪生存期間を、100パーセント増加させることができる。組成物は、無増悪期間を増加させる条件下で投与することができる。

【0009】

別の態様では、本文書は、リンパ腫を有する哺乳動物を処置する方法を特徴とする。この方法は、哺乳動物に、アルブミン含有ナノ粒子 / 抗体複合体を含む組成物を投与するステップを含むか、またはこのステップから本質的になり、このとき複合体の平均直径は0.1から0.9 μ mまでの間であり、抗体は抗C D 2 0 抗体である。哺乳動物は、ヒトであってもよい。リンパ腫は、成熟B細胞腫瘍であってもよい。リンパ腫は、成熟T細胞腫瘍であってもよい。リンパ腫は、ホジキンリンパ腫であってもよい。アルブミン含有ナノ粒子 / 抗体複合体は、A B R A X A N E (登録商標) / リツキシマブ複合体であってもよい。組成物またはアルブミン含有ナノ粒子 / 抗体複合体は、アルキル化剤を含んでもよい。アルキル化剤は、白金化合物であってもよい。白金化合物は、カルボプラチンであって

もよい。組成物は、抗炎症剤を含んでもよい。抗CD20ポリペプチド抗体は、ヒト化抗体であってもよい。抗CD20ポリペプチド抗体は、キメラ抗体であってもよい。組成物は、注射により投与することができる。組成物の投与は、無増悪生存期間を25パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を50パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を75パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を100パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも150日である条件下で行ってもよい。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも165日である条件下で行ってもよい。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも170日である条件下で行ってもよい。複合体の平均直径は、0.1 μm ~ 0.3 μm であってもよい。複合体の平均直径は、0.15 μm ~ 0.3 μm であってもよい。複合体の平均直径は、0.2 μm ~ 0.5 μm であってもよい。複合体の平均直径は、0.3 μm ~ 0.5 μm であってもよい。複合体の平均直径は、0.2 μm ~ 0.8 μm であってもよい。複合体の平均直径は、0.2 μm ~ 0.7 μm であってもよい。

10

【0010】

別の態様では、本文書は、リンパ腫を有する哺乳動物を処置する方法を特徴とする。この方法は、哺乳動物に、アルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体を含む組成物を投与するステップを含むか、このステップから本質的になり、このとき組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.1から0.9 μm までの間であり、抗体は、抗CD20抗体である。哺乳動物は、ヒトであってもよい。リンパ腫は、成熟B細胞腫瘍であってもよい。リンパ腫は、成熟T細胞腫瘍であってもよい。リンパ腫は、ホジキンリンパ腫であってもよい。アルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体は、ABRAXANE（登録商標）/リツキシマブ複合体であってもよい、請求項43に記載の方法。組成物またはアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体は、アルキル化剤を含んでもよい。アルキル化剤は、白金化合物であってもよい、白金化合物は、カルボプラチンであってもよい。組成物は、抗炎症剤を含んでもよい。抗CD20ポリペプチド抗体は、ヒト化抗体であってもよい。抗CD20ポリペプチド抗体は、キメラ抗体であってもよい。組成物は、注射により投与することができる。組成物の投与は、無増悪生存期間を25パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を50パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を75パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、無増悪生存期間を100パーセント増加させるのに有効でありうる。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも150日である条件下で行ってもよい。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも165日である条件下で行ってもよい。組成物の投与は、リンパ腫を有する哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも170日である条件下で行ってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.9 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.8 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.7 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.6 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.5 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも5パーセントの平均直径は、0.2 μm ~ 0.4 μm であってもよい。組成物の複合体の少なくとも10パーセントの平均直径は、0.1から0.9 μm までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも50パーセントの平均直径は、0.1から0.9 μm までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも75パーセントの平均直径は、0.1から0.9 μm までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも90パーセントの平均直径は、0.1から0.9 μm までの間であってもよい。

20

30

40

50

【0011】

別段の定めがない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語は、本発明が関連する技術分野の当業者により一般に理解されるもと同様の意味を有する。本明細書に記載のものと類似するまたは同等の方法および材料を用いて本発明を実施してもよいが、好適な方法および材料を以下に記載する。本明細書に記載する全ての出版物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合は、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および例は、例示にすぎず、限定を意図するものではない。

【0012】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、添付の図面および以下の明細書に記載する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、明細書および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】Mastersizer 2000E (Malvern Instruments Ltd. 社、英国、ウースターシャー)を用いて決定した、Rituxan (RIT)に溶解したABRAXANE (登録商標) (ABX)の粒径分布をプロットしたグラフである。ABX (10 mg/mL)を指示された量である1 mLのRITで再構成し、この混合物を室温で30分間インキュベートした。

【図2】PBS、Rituxan (RIT; 12 mg/kg) 単独、ABRAXANE (登録商標) (30 mg/kg) 単独、Rituxan (RIT; 12 mg/kg) とその1日後にABRAXANE (登録商標) (30 mg/kg)、またはAR160 複合体 (0.159 μm; ABRAXANE (登録商標) (10 mg/mL)を2 mg/mLのRituxanと予め混合し、注射前に60分間インキュベートした複合体)で処置した、リンパ腫 (Dauid細胞株) 腫瘍を有するヌードマウスの7日目の腫瘍サイズのベースラインからの変化率をプロットしたグラフである。

【図3】PBS、Rituxan (RIT; 12 mg/kg) 単独、ABRAXANE (登録商標) (30 mg/kg) 単独、Rituxan (RIT; 12 mg/kg) とその1日後にABRAXANE (登録商標) (30 mg/kg)、またはAR160 複合体 (0.159 μm; ABRAXANE (登録商標) (10 mg/mL)を2 mg/mLのRituxanと予め混合し、注射前に60分間インキュベートした複合体)で処置した、リンパ腫 (Dauid細胞株) 腫瘍を有するヌードマウスの生存期間をプロットした Kaplan-Meier グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本文書は、リンパ腫 (例えば、成熟B細胞腫瘍、成熟T細胞腫瘍、成熟ナチュラルキラー細胞腫瘍、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫)の処置に関わる方法および材料を提供する。例えば、本文書は、アルブミン含有ナノ粒子 (例えば、ABRAXANE (登録商標) ナノ粒子) と抗体 (例えば、リツキシマブなどの抗CD20ポリペプチド抗体) とを含有する複合体をリンパ腫の処置に使用するための方法および材料を提供する。

【0015】

本明細書において提供される方法および材料は、いかなる種類のリンパ腫の処置にも使用できる。例えば、本明細書において提供される方法および材料は、成熟B細胞腫瘍、成熟T細胞腫瘍、成熟ナチュラルキラー細胞腫瘍、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、または非ホジキンリンパ腫の処置に使用できる。場合によっては、本明細書において提供される方法および材料は、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、サル、およびヒトを含むがこれらに限定されない、いかなる種類の哺乳動物におけるリンパ腫の処置にも使用できる。

【0016】

場合によっては、アルブミン含有ナノ粒子（例えば、A B R A X A N（登録商標）ナノ粒子）と抗体（例えば、リツキシマブなどの抗CD20ポリペプチド抗体）とを含有する複合体は、1 μ mを超える平均直径を有するように設計してもよい。例えば、1 μ mを超える平均直径を有する複合体が形成されるように、適切な濃度のアルブミン含有ナノ粒子および抗体を使用することができる。場合によっては、遠心分離などの操作を用いて、複合体の平均直径が1 μ mを超える、アルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤を形成してもよい。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、1 μ mから5 μ mまでの間（例えば、1.1 μ mから5 μ mまでの間、1.5 μ mから5 μ mまでの間、2 μ mから5 μ mまでの間、2.5 μ mから5 μ mまでの間、3 μ mから5 μ mまでの間、3.5 μ mから5 μ mまでの間、4 μ mから5 μ mまでの間、4.5 μ mから5 μ mまでの間、1.1 μ mから4.5 μ mまでの間、1.1 μ mから4 μ mまでの間、1.1 μ mから3.5 μ mまでの間、1.1 μ mから3 μ mまでの間、1.1 μ mから2.5 μ mまでの間、1.1 μ mから2 μ mまでの間、または1.1 μ mから1.5 μ mまでの間）である平均直径を有していてもよい。本明細書において提供される、1 μ mから5 μ mまでの間の平均直径を有するアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、哺乳動物の身体内に位置するリンパ腫を処置するために、全身投与（例えば、静脈内）することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、5 μ mから50 μ mまでの間（例えば、6 μ mから50 μ mまでの間、7 μ mから50 μ mまでの間、10 μ mから50 μ mまでの間、15 μ mから50 μ mまでの間、20 μ mから50 μ mまでの間、25 μ mから50 μ mまでの間、30 μ mから50 μ mまでの間、35 μ mから50 μ mまでの間、5 μ mから45 μ mまでの間、5 μ mから40 μ mまでの間、5 μ mから35 μ mまでの間、5 μ mから30 μ mまでの間、5 μ mから25 μ mまでの間、5 μ mから20 μ mまでの間、5 μ mから15 μ mまでの間、または10 μ mから30 μ mまでの間）である平均直径を有していてもよい。本明細書において提供される5 μ mから50 μ mまでの間の平均直径を有するアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、腫瘍の中（例えば、腫瘍内）、または哺乳動物の身体内に位置する腫瘍の領域に投与することができる。

【0017】

場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、直径が1 μ mから5 μ mまでの間（例えば、1.1 μ mから5 μ mまでの間、1.5 μ mから5 μ mまでの間、2 μ mから5 μ mまでの間、2.5 μ mから5 μ mまでの間、3 μ mから5 μ mまでの間、3.5 μ mから5 μ mまでの間、4 μ mから5 μ mまでの間、4.5 μ mから5 μ mまでの間、1.1 μ mから4.5 μ mまでの間、1.1 μ mから4 μ mまでの間、1.1 μ mから3.5 μ mまでの間、1.1 μ mから3 μ mまでの間、1.1 μ mから2.5 μ mまでの間、1.1 μ mから2 μ mまでの間、または1.1 μ mから1.5 μ mまでの間）の複合体を60パーセントを超えて（例えば、65パーセント、70パーセント、75パーセント、80パーセント、90パーセント、95パーセント、または99パーセントを超えて）有していてもよい。直径が1 μ mから5 μ mまでの間の複合体を60パーセントを超えて（例えば、65パーセント、70パーセント、75パーセント、80パーセント、90パーセント、95パーセント、または99パーセントを超えて）有する本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、哺乳動物の身体内に位置するリンパ腫を処置するために、全身投与（例えば、静脈内）することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体の調合剤は、直径が5 μ mから50 μ mまでの間（例えば、6 μ mから50 μ mまでの間、7 μ mから50 μ mまでの間、10 μ mから50 μ mまでの間、15 μ mから50 μ mまでの間、20 μ mから50 μ mまでの間、25 μ mから50 μ mまでの間、30 μ mから50 μ mまでの間、35 μ mから50 μ mまでの間、5 μ mから45 μ mまでの間、5 μ mから40 μ mまでの間、5 μ mから35 μ mまでの間、5 μ mから30 μ mまでの間、5 μ mから25 μ mまでの間、5 μ mから20 μ mまでの間、5 μ mから15 μ mまでの間、または10 μ mから30 μ mまでの間）の複合体を60

パーセントを超えて（例えば、６５パーセント、７０パーセント、７５パーセント、８０パーセント、９０パーセント、９５パーセント、または９９パーセントを超えて）有していてもよい。直径が５μmから５０μmまでの間の複合体を６０パーセントを超えて（例えば、６５パーセント、７０パーセント、７５パーセント、８０パーセント、９０パーセント、９５パーセント、または９９パーセントを超えて）有する本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体の調合剤は、腫瘍の中（例えば、腫瘍内）、または哺乳動物の身体内に位置する腫瘍の領域に投与することができる。

【００１８】

場合によっては、アルブミン含有ナノ粒子（例えば、ＡＢＲＡＸＡＮ（登録商標）ナノ粒子）と抗体（例えば、リツキシマブなどの抗ＣＤ２０ポリペプチド抗体）とを含有する複合体は、１μm未満の平均直径を有するように設計してもよい。例えば、１μm未満の平均直径を有する複合体が形成されるように、適切な濃度のアルブミン含有ナノ粒子および抗体（例えば、リツキシマブ）を使用することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体の調合剤は、０．１μmから１μmまでの間（例えば、０．１μmから０．９５μmまでの間、０．１μmから０．９μmまでの間、０．１μmから０．８μmまでの間、０．１μmから０．７μmまでの間、０．１μmから０．６μmまでの間、０．１μmから０．５μmまでの間、０．１μmから０．４μmまでの間、０．１μmから０．３μmまでの間、０．１μmから０．２μmまでの間、０．２μmから１μmまでの間、０．３μmから１μmまでの間、０．４μmから１μmまでの間、０．５μmから１μmまでの間、０．２μmから０．６μmまでの間、０．３μmから０．６μmまでの間、０．２μmから０．５μmまでの間、または０．３μmから０．５μmまでの間）である平均直径を有していてもよい。本明細書において提供される０．１μmから０．９μmまでの間の平均直径を有するアルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体の調合剤は、哺乳動物の身体内に位置するリンパ腫を処置するために、全身投与（例えば、静脈内）することができる。

【００１９】

場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体の調合剤は、直径が０．１μmから０．９μmまでの間（例えば、０．１μmから０．９５μmまでの間、０．１μmから０．９μmまでの間、０．１μmから０．８μmまでの間、０．１μmから０．７μmまでの間、０．１μmから０．６μmまでの間、０．１μmから０．５μmまでの間、０．１μmから０．４μmまでの間、０．１μmから０．３μmまでの間、０．１μmから０．２μmまでの間、０．２μmから１μmまでの間、０．３μmから１μmまでの間、０．４μmから１μmまでの間、０．５μmから１μmまでの間、０．２μmから０．６μmまでの間、０．３μmから０．６μmまでの間、０．２μmから０．５μmまでの間、または０．３μmから０．５μmまでの間）である複合体を６０パーセントを超えて（例えば、６５パーセント、７０パーセント、７５パーセント、８０パーセント、９０パーセント、９５パーセント、または９９パーセントを超えて）有していてもよい。直径が０．１μmから０．９μmまでの間の複合体を６０パーセントを超えて（例えば、６５パーセント、７０パーセント、７５パーセント、８０パーセント、９０パーセント、９５パーセント、または９９パーセントを超えて）有する本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体の調合剤は、哺乳動物の身体内に位置するがんを処置するために、全身投与（例えば、静脈内）することができる。

【００２０】

一般的に、ヒトへの投与前にＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子を抗ＣＤ２０ポリペプチド抗体（例えば、リツキシマブ）などの抗体と接触させることができ、これにより、アルブミン含有ナノ粒子／抗体複合体（例えば、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）／抗ＣＤ２０ポリペプチド抗体複合体）を形成させることができる。任意の適切なアルブミン含有ナノ粒子調合剤および任意の適切な抗体を本明細書に記載のように使用してもよい。例えば、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）ナノ粒子を本明細書に記載のように使用することができる。本明細書に記載のようなアルブミン含有ナノ粒子／抗体複

10

20

30

40

50

合体を形成するために使用できる抗体の例には、リツキシマブ（例えば、R i t u x a n（商標）、M a b T h e r a（商標）、またはZ y t u x（商標））が含まれるが、これらに限定されない。例えば、適切な用量のA B R A X A N E（登録商標）と適切な用量のリツキシマブとを同じ容器内で混合してもよい。この混合物は、がん患者（例えば、リンパ腫患者）に投与する前に、適切な温度（例えば、室温、15 から30 までの間、15 から25 までの間、20 から30 までの間、または20 から25 までの間）で、ある期間（例えば、約30分、または約5分から約60分までの間、約5分から約45分までの間、約15分から約60分までの間、約15分から約45分までの間、約20分から約400分までの間、または約25分から約35分までの間）インキュベートすることができる。場合によっては、A B R A X A N E（登録商標）および抗C D 20ポリペプチド抗体の双方を個別に、または予め混合した組合せとして、I Vバッグ溶液を含むI Vバッグに注入することにより、A B R A X A N E（登録商標）を抗C D 20ポリペプチド抗体と接触させてもよい。A B R A X A N E（登録商標）/抗C D 20ポリペプチド抗体複合体を含むI Vバッグの内容物を処置する患者に導入してもよい。

【0021】

場合によっては、A B R A X A N E（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子を抗C D 20ポリペプチド抗体（例えば、リツキシマブ）などの抗体と接触させることができ、これにより、がん患者（例えば、リンパ腫患者）に投与する前に保管するアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、A B R A X A N E（登録商標）/抗C D 20ポリペプチド抗体複合体）を形成させてもよい。例えば、アルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体を含む組成物を本明細書に記載のように形成させ、がん患者に投与する前に、ある期間（例えば、数日または数週間）保管することができる。

【0022】

A B R A X A N E（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子および抗C D 20ポリペプチド抗体などの抗体を入手するために、任意の適切な方法を用いることができる。例えば、A B R A X A N E（登録商標）は、C e l g e n e C o r p .社から入手しても、または他に記載されているように（米国特許第6,537,579号）入手してもよい。リツキシマブは、G e n e n t e c h C o r p .社もしくはR o c h e C o r p .社から入手しても、または他に記載されているように（米国特許第5,736,137号）入手してもよい。

【0023】

場合によっては、A B R A X A N E（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子と抗C D 20ポリペプチド抗体などの抗体との配合物は、アルキル化剤（例えば、白金化合物）などの1つまたは複数の他の薬剤を含んでもよい。アルキル化剤として使用できる白金化合物の例には、カルボプラチン（P A R A P L A T I N（登録商標））、シスプラチン（P L A T I N O L（登録商標））、オキサリプラチン（E L O X A T I N（登録商標））、およびB B R 3 4 6 4が含まれるが、これらに限定されない。本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体に含まれてもよい他の薬剤の例には、アドリアマイシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、シタラピン、メトトレキサート、チオテパ、イホスファミド、クロラムブシル、ダカルバジン、プレオマイシン、イブルチニブ、キャンパス-B、ゲムシタピン、レブラミド、シロリムス、テムシロリムス、ベキサール、ブレンツキシマブ、ペンダムスチン、およびエトポシドが含まれるが、これらに限定されない。例えば、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、A B R A X A N E（登録商標）/抗C D 20ポリペプチド抗体複合体）は、ブレンツキシマブ、シクロホスファミド、アドリアマイシン、またはビンクリスチンを複合体の一部として含んでもよい。

【0024】

本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、A B R A X A N E（登録商標）/抗C D 20ポリペプチド抗体複合体）を哺乳動物に投与するために、任意の適切な方法を用いることができる。例えば、A B R A X A N E（登録商標）/

10

20

30

40

50

抗CD20ポリペプチド抗体複合体などのアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体を含有する組成物は、注射（例えば、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、または髄腔内注射）により投与することができる。

【0025】

本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物を哺乳動物に投与する前に、その哺乳動物がリンパ腫を有するかどうかを決定するために、哺乳動物を評価してもよい。哺乳動物がリンパ腫を有するかどうかを決定するために、任意の適切な方法を用いてよい。例えば、標準的診断法を用いて、哺乳動物（例えば、ヒト）がリンパ腫を有すると特定することができる。場合によっては、哺乳動物がリンパ腫を有するかどうかを決定するために、組織生検（例えば、リンパ節組織サンプル）を採取および分析することができる。

10

【0026】

哺乳動物がリンパ腫を有すると特定した後、その哺乳動物に、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物を投与することができる。例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体を含有する組成物は、腫瘍の外科的切除の前に、または腫瘍の外科的切除の代わりに投与することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物は、腫瘍の切除後に投与してもよい。

20

【0027】

本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物は、所望の転帰（例えば、無増悪生存期間の増加）を達成するのに有効な、任意の適切な量、任意の適切な頻度で、また任意の適切な継続期間で哺乳動物に投与してもよい。場合によっては、リンパ腫を有する哺乳動物に、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物を投与して、リンパ腫の増悪率を5パーセント、10パーセント、25パーセント、50パーセント、75パーセント、100パーセント、またはそれ以上減少させることができる。例えば、増悪率は、さらなるがんの増悪が検出されないように減少させることができる。リンパ腫の増悪率が減少しているかどうかを決定するために、任意の適切な方法を用いることができる。例えば、リンパ腫の増悪率は、異なる時点で組織を画像化し、存在するがん細胞の量を決定することにより評価することができる。異なる時点において組織内で決定されたがん細胞の量を比較して、増悪率を決定することができる。本明細書に記載のような処置の後、別の時間間隔にわたって、増悪率を再び決定することができる。場合によっては、処置後のがん（例えば、リンパ腫）の病期を決定し、処置前の病期と比較して、増悪率が減少しているかどうかを決定することができる。

30

【0028】

場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物は、未処置のリンパ腫を有する対応する哺乳動物の無増悪生存期間の中央値と比較して、またはABRAXANE（登録商標）/抗体複合体を形成せずに（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体を形成せずに）、ABRAXANE（登録商標）および抗体（例えば、抗CD20ポリペプチド抗体）で処置されたリンパ腫を有する対応する哺乳動物の無増悪生存期間の中央値と比較して、無増悪生存期間を（例えば、5パーセント、10パーセント、25パーセント、50パーセント、75パーセント、100パーセント、またはそれ以上）増加させる条件下で、リンパ腫を有する哺乳動物に投与することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、ABRAXANE（登録商標）/抗CD2

40

50

0 ポリペプチド抗体複合体)を含有する組成物を、リンパ腫を有する哺乳動物に投与して、リンパ腫を有し、かつA B R A X A N E (登録商標)のみ、または抗体(例えば、抗C D 2 0 ポリペプチド抗体)のみを投与された対応する哺乳動物の無増悪生存期間の中央値と比較して、無増悪生存期間を5パーセント、10パーセント、25パーセント、50パーセント、75パーセント、100パーセント、またはそれ以上増加させることができる。無増悪生存期間は、任意の期間(例えば、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、またはそれ以上)にわたって測定してもよい。

【0029】

場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体(例えば、A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体)を含有する組成物は、哺乳動物集団の8週間無増悪生存率が、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体(例えば、A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体)を含有する組成物を投与されていない同等の哺乳動物集団で観察されるものより65%以上(例えば、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、またはそれ以上)高くなる条件下で、リンパ腫を有する哺乳動物に投与することができる。場合によっては、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体(例えば、A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体)を含有する組成物は、哺乳動物集団の腫瘍増殖停止時間の中央値が少なくとも150日(例えば、少なくとも155日、160日、163日、165日、または170日)となる条件下で、リン

【0030】

本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体(例えば、A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体)を含有する組成物の有効量は、哺乳動物への有意な毒性を生じることなく、リンパ腫の増悪率を減少させるか、無増悪生存率を増加させるか、または腫瘍増殖停止時間の中央値を増加させる任意の量とすることができる。典型的には、A B R A X A N E (登録商標)の有効量は約50mg/m²~約150mg/m²(例えば、約80mg/m²)であってよく、リツキシマブなどの抗C D 2 0 ポリペプチド抗体の有効量は約5mg/kg~約20mg/kg(例えば、約10mg/kgまたは375mg/m²)であってよい。特定の哺乳動物が特定の量に反応しない場合、A B R A X A N E (登録商標)または抗C D 2 0 ポリペプチド抗体の量を例えば2倍に増加してもよい。この高濃度を投与した後、その哺乳動物の処置に対する反応性および毒性症状の双方をモニターすることができ、それに応じて調整してもよい。有効量は、一定のままでよく、または処置に対する哺乳動物の反応に応じて、スライディングスケールまたは可変用量として調整してもよい。さまざまな要因が、特定の適用で使用する実際の有効量に影響を与えうる。例えば、投与頻度、処置の継続期間、複数の処置剤の使用、投与経路、およびリンパ腫の重症度により、投与する実際の有効量の増加または減少が必要となりうる。

【0031】

投与頻度は、哺乳動物への有意な毒性を生じることなく、リンパ腫の増悪率を減少させるか、無増悪生存率を増加させるか、または腫瘍増殖停止時間の中央値を増加させる任意の頻度とすることができる。例えば、投与頻度は、1か月に約1回から1か月に約3回、または1か月に約2回から1か月に約6回、または2か月に約1回から2か月に約3回であってよい。投与頻度は、一定のままでよく、または処置の継続期間の間に変化してもよい。A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体を含有する組成物での処置過程は、休止期間を含んでもよい。例えば、A B R A X A N E (登録商標)/抗C D 2 0 ポリペプチド抗体複合体を含有する組成物を2週間の期間にわたり投与した後、2週間の休止期間があってもよく、またそのようなレジメンを複数回繰り返してもよい。有効量と同様に、さまざまな要因が、特定の適用で使用する実際の投与頻度に影響を与えうる。例えば、有効量、処置の継続期間、複数の処置剤の使用、投与経路、および

リンパ腫の重症度により、投与頻度の増加または減少が必要となりうる。

【 0 0 3 2 】

本明細書において提供される組成物の投与に有効な継続期間は、哺乳動物への有意な毒性を生じることなく、リンパ腫の増悪率を減少させるか、無増悪生存率を増加させるか、または腫瘍増殖停止時間の中央値を増加させる、いかなる継続期間であってもよい。したがって、有効な継続期間は、数日から数週間、数ヶ月、または数年とさまざまとなりうる。一般的に、リンパ腫の処置に有効な継続期間は、数週間から数か月の継続期間にわたる。場合によっては、有効な継続期間は、個々の哺乳動物の生存期間であってもよい。複数の要因が、特定の処置で使用する実際の有効な継続期間に影響を与えうる。例えば、有効な継続期間は、投与頻度、有効量、複数の処置剤の使用、投与経路、およびリンパ腫の重症度により変化しうる。

10

【 0 0 3 3 】

本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子/抗体複合体（例えば、A B R A X A N E（登録商標）/抗C D 2 0ポリペプチド抗体複合体）を含有する組成物は、任意の適切な形態とすることができる。例えば、本明細書において提供される組成物は、注射用懸濁液を作製するための希釈剤を含むか、または含まない、溶液または粉末の形態であってもよい。組成物はまた、薬学的に許容される賦形剤を含むがこれらに限定されない、さらなる原料も含有してもよい。薬学的に許容される賦形剤は、例えば、食塩水、水、乳酸、マンニトール、またはそれらの組合せであってもよい。

20

【 0 0 3 4 】

本明細書において提供される組成物を哺乳動物に投与した後、その哺乳動物をモニターして、リンパ腫が処置されているかどうかを決定することができる。例えば、処置後に哺乳動物を評価して、リンパ腫の増悪率が減少（例えば、停止）したかどうかを決定することができる。本明細書に記載のように、任意の方法を用いて増悪および生存率を評価することができる。

【 0 0 3 5 】

場合によっては、実施例 1 に記載の A B R A X A N E（登録商標）/ R i t u x a n 複合体の製剤は、実施例 3 に示す方法に記載のように、ヒトリンパ腫患者に投与することができる。

【 0 0 3 6 】

場合によっては、A B R A X A N E（登録商標）の代わり、またはA B R A X A N E（登録商標）と組み合わせて、アルブミンを含有するナノ粒子（例えば、アルブミンシェルを有するナノ粒子）とパクリタキセル以外の薬剤とを本明細書に記載のように使用してもよい。例えば、がん化学療法剤を担持するように設計されたアルブミン含有ナノ粒子を用いて、本明細書に記載のように使用できるナノ粒子/抗C D 2 0ポリペプチド抗体複合体を形成してもよい。そのようながん化学療法剤の例には、ビンブラスチンがあるが、これに限定されない。

30

【 0 0 3 7 】

場合によっては、組成物は、抗体、薬剤、または抗体と薬剤との組合せとコンジュゲートしてリンパ腫を処置するための複合体を形成する、アルブミンを含有するナノ粒子（例えば、アルブミンシェルを有するナノ粒子）を含むように製剤化してもよい。例えば、アルブミンナノ粒子は、リツキシマブを含んで、または含まずに、アドリアマイシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、シタラビン、メトトレキサート、チオテパ、イホスファミド、クロラムブシル、ダカルバジン、ブレオマイシン、イブルチニブ、キャンパス - B、ゲムシタビン、レブラミド、シロリムス、テムシロリムス、ベキサール、ブレンツキシマブ、ベンダムスチン、エトボシド、またはそれらの組合せを含むように製剤化してもよい。

40

【 0 0 3 8 】

場合によっては、アルブミンを含有するナノ粒子（例えば、アルブミンシェルを有するナノ粒子）または本明細書に記載の複合体（例えば、A B R A X A N E（登録商標）/リ

50

ツキシマブ複合体)は、がん患者に存在する免疫機能障害および/または慢性炎症の全般的状態を軽減するように設計された1つまたは複数の抗慢性炎症処置剤を含むように製剤化してもよい。例えば、ステロイド系抗炎症剤(例えば、プレドニゾン)、非ステロイド系抗炎症剤(例えば、ナプロキセン)、リンパ球枯渇型細胞毒性薬剤(例えば、シクロホスファミド)、免疫細胞および/またはサイトカイン標的化抗体(例えば、インフリキシマブ)、またはそれらの組合せを、アルブミンを含有するナノ粒子またはA B R A X A N E (登録商標)/リツキシマブ複合体に組み込んでもよい。場合によっては、抗IL-4薬剤(例えば、抗IL-4抗体)、抗IL-13薬剤(例えば、可溶性IL-13受容体)、およびそれらの組合せを、アルブミンを含有するナノ粒子またはA B R A X A N E (登録商標)/リツキシマブ複合体に組み込んでもよい。

10

【0039】

任意の適切な方法を用いて、抗慢性炎症処置後に、免疫機能障害および/または慢性炎症の全般的状態が軽減されたかどうかを評価することができる。例えば、血液中に存在するサイトカインプロファイル(例えば、IL-4、IL-13、IL-4、IL-13、IL-5、IL-10、IL-2、およびインターフェロンガンマ)を抗慢性炎症処置の前後に評価して、免疫機能障害および/または慢性炎症の全般的状態が軽減されたかどうかを決定することができる。

【0040】

以下の実施例において本発明をさらに説明するが、これらの実施例は、特許請求の範囲に記載する本発明の範囲を制限するものではない。

20

【実施例】

【0041】

[実施例1]

< A B R A X A N E (登録商標)/R i t u x a n (登録商標)複合体の作製 >

A B R A X A N E (登録商標)を、濃度をさまざまに増加させたR i t u x a n (登録商標)(リツキシマブ)と共にインキュベートして、直径を次第に増加させたA B R A X A N E (登録商標)/R i t u x a n (登録商標)複合体を形成した。10ミリグラムのA B R A X A N E (登録商標)を、0mg/mL、2mg/mL、4mg/mL、6mg/mL、8mg/mL、および10mg/mLのR i t u x a n (登録商標)1mLで再構成し、その混合物を室温で30分間インキュベートした。インキュベーション後、M a s t e r s i z e r 2000で粒径分布を決定した。中央粒径は、R i t u x a n (登録商標)0mg/mLにおける0.147μmからR i t u x a n (登録商標)10mg/mLにおける8.286μmの範囲に及んだ(図1)。これらの結果は、A B R A X A N E (登録商標)を加えてインキュベートする抗体の濃度が、ナノ粒子の粒径に影響することを示している。粒径を操作することにより、薬物複合体の薬物動態だけでなく、その体内分布も変更することができ、それにより薬物複合体の臨床的有効性を改善することができる。

30

【0042】

[実施例2]

< A B R A X A N E (登録商標)/R i t u x a n 複合体は、A B R A X A N E (登録商標)単独、R i t u x a n 単独、およびR i t u x a n とA B R A X A N E (登録商標)との連続使用よりも効果的に腫瘍成長を抑制する >

40

雌の胸腺欠損ヌードマウスに、 1×10^6 のリンパ腫細胞(Daudi細胞株)を注射した。腫瘍を成長させ、腫瘍が800から1000mm³までの間のときに処置薬を投与した。マウスを(a)0日目に100μLのPBSの単回投与、(b)0日目にR i t u x a n (12mg/kg)の単回投与、(c)0日目にA B R A X A N E (登録商標)(30mg/kg)の単回投与、(d)0日目にR i t u x a n (12mg/kg)の単回投与、続いて1日目にA B R A X A N E (登録商標)(30mg/kg)の単回投与、または(e)0日目にA R 160(30mg/kgのA B R A X A N E (登録商標)に相当)の単回投与で処置した。腫瘍体積(mm³)をモニターし、処置7日後の腫瘍体積の変

50

化率を決定した。

【 0 0 4 3 】

AR160 複合体は、以下のように生成した。2 mg の Rituxan を加えた 500 μ L の 0.9 % 食塩水で 10 mg の ABRA XANE (登録商標) を再構成し、室温で 1 時間インキュベートした。インキュベーション後、AR160 を 0.9 % 食塩水で 1 mL にした。AR160 をさらに希釈し、12 mg / kg の Rituxan および 30 mg / kg の ABRA XANE (登録商標) に相当する用量で、100 μ L をマウスに投与した。AR160 の平均粒径は、0.159 μ m であった。

【 0 0 4 4 】

処置後 7 日目に、AR160 で処置したマウスは、他の処置群と比較して、腫瘍サイズが有意に小さい腫瘍を示した (図 2)。生存期間データも ABRA XANE (登録商標) / Rituxan 複合体で処置したマウスでの改善を明らかにした (図 3)。これらの結果は、本明細書において提供されるアルブミン含有ナノ粒子 / 抗体複合体 (例えば、ABRA XANE (登録商標) / 抗 CD20 ポリペプチド抗体複合体) がリンパ腫の処置に効果的に使用できることを示している。

【 0 0 4 5 】

[実施例 3]

<リンパ腫の標的療法としての ABRA XANE (登録商標) / Rituxan 複合体>
表示する用量増加スキーム (表 2) および用量制限毒性 (表 3) で、ABRA XANE (登録商標) / Rituxan 複合体の処置スケジュールを各月に (28 日 \pm 3 日毎)、または疾患の増悪、患者の拒否、もしくは許容できない毒性まで繰り返した (表 1)。

【 0 0 4 6 】

【表 1】

表 1

薬剤	用量	経路	日数	ReRx
ABRA XANE(登録商標)/Rituxan 複合体	登録時に指定	IV で 60 分間(初回用量のみ、その後の用量は 30 分間かけて注入)	1、8、および 15	28 日毎*

*1 処置サイクル=28 日 \pm 3 日

【 0 0 4 7 】

【表 2】

表 2. 用量増加スキーム

用量レベル	用量(ABX)	用量(RIT)
-2	75 mg/m ²	30 mg/m ²
-1	100 mg/m ²	40 mg/m ²
1*	125 mg/m ²	50 mg/m ²
2	150 mg/m ²	60 mg/m ²
3	175 mg/m ²	70 mg/m ²

*開始用量

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

【表 3】

表 3. 用量規制毒性(DLT)

毒性	DLT 定義
血液毒性	グレード 4 ANC、グレード 4 Hgb、または PLT<25,000
腎臓毒性	血清クレアチニン \geq ベースラインの 2 倍
その他の非血液毒性	\geq NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE、有害事象共通用語規準)バージョン 4.0 によるグレード 3

10

【0049】

<最大耐量 (M T D) の決定>

最大耐量は、患者 6 名のうち最大 1 名が、2 回目の処置サイクルを開始する前に D L T を発現する、試験した中で最も高い用量レベルと定義され、次に高い用量レベルは、この用量レベルで処置された最大 6 名の患者のうち 2 名が、2 回目の処置サイクルを開始する前に D L T を発現したものである。

【0050】

<登録および M T D の決定>

所与の用量レベルについて、最小 2 名または最大 6 名の患者を集める。用量レベル 1 (ならびに用量レベル - 1 および - 2 について集める場合) については、患者の最初の処置サイクルにわたって急性有害事象データを収集するために各患者を登録した後、登録を一時的に中断する。用量レベル 2 および 3 については、任意の所与の時点で、最大 2 名の患者が最初の処置サイクルを受けており、その用量レベルで処置した他の全ての患者について最初の処置サイクルにわたる急性有害事象データがわかるように、これらの用量レベルについて患者を集める。登録プロセスのいかなる時点であっても、現在の用量レベルで処置している 2 名の患者が、最初の処置サイクル中に D L T を発現した場合、その用量レベルへの登録を締め切る。その用量で 6 名未満の患者しか処置していない場合、次に低い用量レベルへの登録を再開する。所与の用量レベルで処置した最初の 3 名の患者のうち誰も最初の処置サイクル中に D L T を発現しない場合、その用量レベルへの登録を締め切り、次に高い用量レベルでの登録を再開する。試験すべきそれ以上高い用量レベルが他にない場合、M T D を確認するために、さらに 3 名の患者を現在の用量レベルで登録する。所与の用量レベルで処置した最初の 3 名の患者のうちの 1 名が最初の処置サイクル中に D L T を発現した場合、さらに 3 名の患者を現在の用量レベルに (順次) 登録する。これらのさらなる 3 名の患者の登録のいかなる時点であっても、患者が D L T を発現した場合、この用量レベルへの登録を締め切る。その用量レベルで 6 名未満の患者しか処置されていない場合、次に低い用量レベルへの登録を再開する。これらのさらなる 3 名の患者のうち誰も最初の処置サイクル中に D L T を発現しない場合、この用量レベルへの登録を締め切り、次に高い用量レベルでの登録を再開する。試験すべきそれ以上高い用量レベルが他にない場合、これを M T D とみなす。

20

30

【0051】

このプロトコルでは、患者は、スケジュールに従って、評価および再処置のために再訪する (少なくとも 28 ± 3 日毎)。患者が毒性以外の理由で最初の処置サイクルを完了できなかった場合、さらなる患者を登録して、この患者の代わりとする。

40

【0052】

<有害事象に基づく用量調整>

個々の処置耐性が確定されるまで、表 4 の調整に従う。複数の有害事象 (表 5) が見られた場合、観察されたいずれか 1 つの有害事象で要求される最大の減量に基づいて用量を投与する。用量調整は、前のサイクルで与えられた処置に適用し、前の用量から観察された有害事象に基づく。

【0053】

50

【表 4】

表 4. 有害事象に基づく用量レベル

ABRAXANE(登録商標)/Rituxan 複合体-両薬剤を減量する		
用量 レベル	ABX 用量	付随する RIT 用量 (ABX 用量の 40%)
2	175 mg/m ²	70 mg/m ²
-1	150 mg/m ²	60 mg/m ²
1	125 mg/m ²	50 mg/m ²
-2	100 mg/m ²	40 mg/m ²
-2	75 mg/m ²	30 mg/m ²

*用量レベル 1 は、開始用量を指す。

【 0 0 5 4 】

【表 5 A】

表5

特に定めのない限り、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v.4.0* を使用		
CTCAE カテゴリー	有害事象	用量減量
臨床検査	ANC <1000 または PLT <75,000	<p>1日目:数値がこれらのレベルを超えるまで保留する。</p> <p>8日目:その日の投与を割愛し、数値が回復していれば、15日目に同じ用量レベルで再処置する。</p> <p>15日目:その日の投与を割愛する。</p> <p>注:連続する2回の治療サイクルで投与の割愛が必要になった場合、その後の処置サイクルは次に低い用量で開始(1日目)しなければならない。</p>
	AST またはアルカリホスファターゼ ≥ グレード2	<p>1日目:グレード2未満に回復するまで保留し、その後用量を1用量レベル減量する。</p> <p>4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。</p>
神経障害	ニューロパチー ≥ グレード2	<p>1日目:グレード2未満に回復するまで保留し、その後用量を1用量レベル減量する。</p> <p>8日目または15日目:その日の投与を割愛する。次に予定されている投与までにグレード2未満に回復した場合、用量を1用量レベル減量する。</p> <p>4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。</p>
その他すべての非血液学的有害事象	≥ グレード3	<p>1日目:グレード2以下に回復するまで保留し、その後用量を1用量レベル減量する。</p> <p>8日目:その日の投与を割愛する。15日目までにグレード2以下に回復した場合、用量を1用量レベル減量して、再処置する。</p> <p>15日目:その日の投与を割愛する。</p> <p>注:連続する2回の治療サイクルで投与の割愛が必要になった場合、その後の処置サイクルは次に低い用量で開始(1日目)しなければならない。</p> <p>4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。</p>

10

20

30

40

【表 5 B】

胃腸障害	腸穿孔	全ての試験処置を中止し、事象モニタリングに進む。
	腸閉塞 グレード1 グレード2 グレード3 または 4	医療介入を要さない部分的腸閉塞の場合、患者で試験を継続する。 医療介入を要する部分閉塞の場合、保留する。4週間以内にグレード0まで回復した場合、処置を再開してもよい。4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、全ての試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。 完全腸閉塞の場合、試験処置を中止し、事象モニタリングに進む。
	心臓障害	
	高血圧 ≧グレード3	高血圧は通常の治療により処置すべきである。処置にかかわらず高血圧(≧150/100)が持続する場合、血圧がこのレベル未満となるまで処置を保留する。 制御されていない高血圧により4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。
	左室収縮機能- グレード3 グレード4	グレード1以下に回復するまで保留する。4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、全ての試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。 処置を中止し、事象モニタリングに進む。
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支肺出血 ≧グレード2
血液凝固	出血 グレード3 グレード4	以下の基準を 全て 満たすまで保留する。 1.出血が解決し、Hbが安定する。 2.治療のリスクを上げる出血性素因が存在しない。 3.出血再発のリスクを上げうる解剖学的または病理学的状態が存在しない。 4週間を超えて処置を保留する必要がある場合、試験処置を中止し、事象モニタリングをおこなう。 グレード3の出血を再発した患者は、全ての試験処置を中止し、事象モニタリングに進む。 試験処置を中止し、事象モニタリングに進む。

よる支持、抗生物質による処置、およびその他の新たに診断された状態または併発している状態の処置が含まれる。試験薬の最初の投与から最終投与の30日後までに投与された全ての血液製剤ならびに止痢薬、鎮痛剤、および制吐剤などの併用薬は診療記録に記録する。第Ⅰ相臨床試験に参加している患者は、症状のコントロールのためであっても治療目的であっても、薬理作用のある物質（薬物、生物製剤、免疫療法、遺伝子療法）を使用する他のいかなる試験への登録も考慮してはならない。

【0057】

<過敏症反応>

患者は、ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体の投与前に、前投薬を必要としない。万一過敏症反応が生じた場合は、抗ヒスタミン剤、H₂ブロッカー、および副腎皮質ステロイドでの処置が推奨される。パクリタキセルレジメンの場合、その後のサイクルのために、患者に典型的レジメンによって前投薬すべきである。万一軽度の過敏症反応が生じた場合は、医療機関が通常は溶媒ベースのパクリタキセルに用いる前投薬レジメンを用いて、前投薬を行ってもよい。

【0058】

<ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体>

ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体は、有害低リスク製品として製造される。ABRAXANE（登録商標）は、50mLの使い捨てバイアルに、パクリタキセル100mgと安定剤としてのヒトアルブミンUSP（HA）およそ900mgとを含有する、白色からオフホワイトの凍結乾燥粉末として供給される。凍結乾燥製剤の各バイアルは、以下に説明するように再構成する。再構成していないABRAXANE（登録商標）は、制御された室温で、そのカートン中に保管する。再構成したABRAXANE（登録商標）は、直ちに使用する。Rituxanは、抗CD20モノクローナル抗体に分類される。

【0059】

用量に見合う数のRituxanのバイアルを入手し、以下の指示に従って、各バイアルを4mg/mLまでさらに希釈する。用量に見合う数のABRAXANE（登録商標）（パクリタキセル）100mgバイアルを入手し、各バイアルを以下の指示に従って再構成して、ナノ粒子アルブミン結合（nab）パクリタキセル10mg/mLを含有する最終濃度にする。投与準備時のフィルター針の使用、および投与中のインラインフィルターの使用は必須ではない。さらに、孔径15マイクロメートル未満のフィルターは避けなければならない。

【0060】

他の細胞毒性抗がん剤と同様に、ABRAXANE（登録商標）の取り扱いには注意する。手袋の使用が推奨される。

【0061】

3mLの滅菌シリンジを用いて、1.6mL（40mg）のRituxan25mg/mLを取り出し、100mgのABRAXANE（登録商標）が入った各バイアルの内壁上に少なくとも1分間かけてゆっくりと注入する。この製品が保存料を含まないため、25mg/mLバイアルに残った未使用のRituxanは廃棄する。泡立ちにつながるため、Rituxan溶液を凍結乾燥ケーキ上に直接注入することは避ける。12mLの滅菌シリンジを使用して、8.4mLの0.9%塩化ナトリウム注射剤（USP）を取り出し、ABRAXANE（登録商標）100mgとRituxan40mgとが入った各バイアルの内壁上に少なくとも1分間かけてゆっくりと注入する。各バイアルでRituxan1.6mLおよび0.9%塩化ナトリウム注射剤（USP）8.4mLの添加が完了したら、全てのケーキ/粉末が完全に溶解するまで、各バイアルを少なくとも2分間、穏やかに回し、および/またはゆっくりと逆さにする。泡の発生は避ける。各バイアルの濃度は、ABRAXANE（登録商標）100mg/10mLおよびRituxan40mg/10mLである。ABRAXANE（登録商標）とRituxanとが入ったバイアルを60分間放置する。バイアルを穏やかに回し、および/または10分毎に逆さにして

、複合体を継続して混合する。60分経過後、60～100mLの滅菌シリンジ（投与する容量に適したサイズ）を使用して、計算した投与容量のABRAXANE（登録商標）およびRituxanを各バイアルから取り出す。十分な量の0.9%塩化ナトリウム注射剤（USP）を添加して、ABRAXANE（登録商標）5mg/mLおよびRituxan 2mg/mLの最終濃度にする。シリンジを1分間穏やかに回し、および/またはゆっくりと逆さにして混合する。保管および安定性は、最終希釈後、室温で4時間までである。

【0062】

<投与>

複体のIV初回用量をシリンジポンプにより60分間かけて注入する。初回注入が良好な忍容性を示した場合、注入を30分に短縮してもよい。注入過程中、注入反応の徴候/症状について、注入を注意深くモニターする。投与後、0.9%塩化ナトリウム20mLで患者のラインを洗浄する。計算例および調製は以下の通りである。

用量レベル1：ABRAXANE（登録商標）125mg/m²/Rituxan 50mg/m²

$$BSA = 2 \text{ m}^2$$

必要用量：ABRAXANE（登録商標）250mg/Rituxan 100mg

ABRAXANE（登録商標）の100mgバイアルを3本入手する。

Rituxan 25mg/mLの100mgバイアルを1本入手する。

1.6mL（40mg）のRituxan 25mg/mLを取り出し、100mgのABRAXANE（登録商標）バイアルのうち1本の内壁上に1分間かけてゆっくりと注入する。残り2本のABRAXANE（登録商標）100mgバイアルそれぞれにこの手順を繰り返す。

0.9%塩化ナトリウム注射剤（USP）8.4mLをABRAXANE（登録商標）とRituxanとが入ったバイアルのうち1本の内壁上に添加する。残り2本のABRAXANE（登録商標）とRituxanが入ったバイアルそれぞれにこの手順を繰り返す。

混合物を60分間放置する（10分毎に回す）。各バイアルの最終濃度は、ABRAXANE（登録商標）100mg/10mLおよびRituxan 40mg/10mLとする。

このABRAXANE（登録商標）とRituxanとが入ったバイアルから25mLを取り出し、100mLの滅菌シリンジに入れる。0.9%塩化ナトリウム注射剤（USP）25mLを添加して、最終的なABRAXANE（登録商標）濃度5mg/mLおよびRituxan濃度2mg/mLにする。シリンジポンプにより、60分間かけて注入する（初回用量、その後の用量は30分間）。

【0063】

<ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体処置に対する反応>

ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体製剤での処置に対する各患者の反応をモニターする。

【0064】

<他の実施形態>

本発明をその発明を実施するための形態に関連して説明してきたが、前述の説明は例示を目的とし、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲を制限するものではないことは理解されよう。他の態様、利点、および変更は、以下の特許請求の範囲内である。

10

20

30

40

【 図 1 】

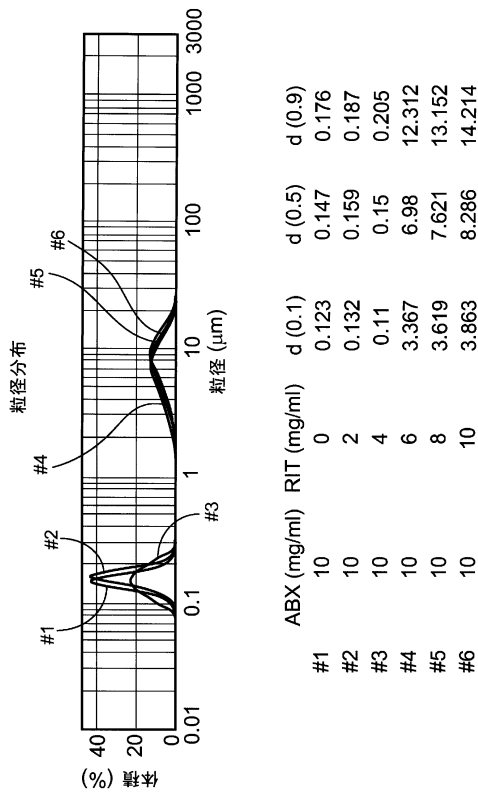


FIG. 1

【 図 2 】

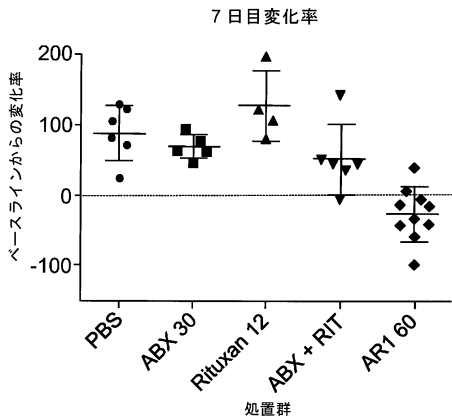


FIG. 2

【 図 3 】

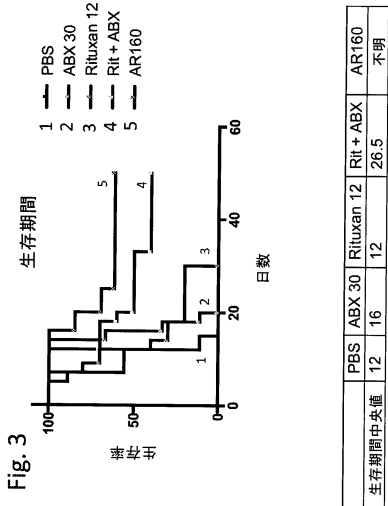


Fig. 3

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/282 (2006.01) A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 K 31/282
- (74)代理人 100125380
弁理士 中村 綾子
- (74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二
- (74)代理人 100166268
弁理士 田中 祐
- (74)代理人 100170379
弁理士 徳本 浩一
- (74)代理人 100180231
弁理士 水島 亜希子
- (72)発明者 マルコヴィック, スヴェトミール, エヌ
アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 9 0 2, ロチェスター, クリーク・レイン サウスウェスト 1 3
2 0
- (72)発明者 ネヴァラ, ウェンディ・ケイ
アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 9 0 6, ロチェスター, ノース・リヴァー・コート ノースイース
ト 7 1

審査官 大西 隆史

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 4 8 2 2 3 (WO, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 7 6 2 7 (US, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 2 0 7 7 (US, A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 5 4 1 5 (WO, A 1)
Phase I/II Study of Abraxane in Recurrent and Refractory Lymphoma NCT01555853, Clinica
ITrials.gov, 2 0 1 4 年 6 月 6 日, URL, <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01555853>
COIFFIER, B, The Role of Rituximab in Lymphomas, Rev. Bras. Hematol. Hemoter., 2 0 0
2 年, Vol. 24, No. 3, ISSN: 1516-8484, URL, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000300004

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
A 6 1 K 4 9 / 0 0 - 5 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)