

(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 1

A61K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395
A61K 31/337	(2006.01)	A 61 K 31/337
A61K 47/42	(2017.01)	A 61 K 47/42
A61K 9/51	(2006.01)	A 61 K 9/51
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00

E

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) 國際出願番号 PCT/US2015/035505
 (87) 國際公開番号 WO2015/191969
 (87) 國際公開日 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、アルブミンおよびパ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。

10

【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 15 パーセント、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、請求項 1 に記載の組成物。

20

【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 C D 2 0 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、A B R A X A N E (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ニ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 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 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 C D 2 0 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、A B R A X A N E (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ニ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。 10

【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。 20

【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】 30

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。 40

【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】 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)。

【 0 0 0 6 】

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。

【 0 0 0 7 】

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。

【 0 0 0 8 】

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、カルボプラチニンであってもよい。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。

【 0 0 0 9 】

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、カルボプラチニンであって

10

20

30

40

50

もよい。組成物は、抗炎症剤を含んでもよい。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。組成物の投与は、無増悪生存期間を 2 5 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 5 0 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 7 5 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 1 0 0 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 1 5 0 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 1 6 5 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 1 7 0 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 μ m ~ 0 . 3 μ m であってもよい。複合体の平均直径は、0 . 1 5 μ m ~ 0 . 3 μ m であってもよい。複合体の平均直径は、0 . 2 μ m ~ 0 . 5 μ m であってもよい。複合体の平均直径は、0 . 3 μ m ~ 0 . 5 μ m であってもよい。複合体の平均直径は、0 . 2 μ m ~ 0 . 8 μ m であってもよい。複合体の平均直径は、0 . 2 μ m ~ 0 . 7 μ m であってもよい。

【 0 0 1 0 】

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 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、請求項 4 3 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、カルボプラチニンであってもよい。組成物は、抗炎症剤を含んでもよい。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。組成物の投与は、無増悪生存期間を 2 5 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 5 0 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 7 5 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 1 0 0 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 1 5 0 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 1 6 5 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 1 7 0 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 μ m ~ 0 . 9 μ m 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 μ m ~ 0 . 8 μ m 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 μ m ~ 0 . 7 μ m 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 μ m ~ 0 . 6 μ m 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 μ m ~ 0 . 5 μ m 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 μ m ~ 0 . 4 μ m であってもよい。組成物の複合体の少なくとも 1 0 パーセントの平均直径は、0 . 1 から 0 . 9 μ m までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも 5 0 パーセントの平均直径は、0 . 1 から 0 . 9 μ m までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも 7 5 パーセントの平均直径は、0 . 1 から 0 . 9 μ m までの間であってもよい。組成物の複合体の少なくとも 9 0 パーセントの平均直径は、0 . 1 から 0 . 9 μ m までの間であってもよい。

【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、それらの全体が参考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。 10

【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 (10mg/mL)を指示された量である1mL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; 12mg/kg)単独、ABRAXANE (登録商標) (30mg/kg)単独、Rituxan (RIT; 12mg/kg)とその1日後にABRAXANE (登録商標) (30mg/kg)、またはAR160複合体 (0.159μm; ABRAXANE (登録商標) (10mg/mL)を2mg/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 (Daoudi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。 20

【図3】PBS、Rituxan (RIT; 12mg/kg)単独、ABRAXANE (登録商標) (30mg/kg)単独、Rituxan (RIT; 12mg/kg)とその1日後にABRAXANE (登録商標) (30mg/kg)、またはAR160複合体 (0.159μm; ABRAXANE (登録商標) (10mg/mL)を2mg/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 (Daoudi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カーブラン・マイヤーグラフである。 30

【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。 40

【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】

50

50

50

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C D 2 0ポリペプチド抗体）とを含有する複合体は、1 μm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 μm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 μm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 μmから5 μmまでの間（例えば、1 . 1 μmから5 μmまでの間、1 . 5 μmから5 μmまでの間、2 μmから5 μmまでの間、2 . 5 μmから5 μmまでの間、3 μmから5 μmまでの間、3 . 5 μmから5 μmまでの間、4 μmから5 μmまでの間、4 . 5 μmから5 μmまでの間、1 . 1 μmから4 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから4 μmまでの間、1 . 1 μmから3 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから3 μmまでの間、1 . 1 μmから2 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから2 μmまでの間、または1 . 1 μmから1 . 5 μm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 μmから5 μm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 μmから50 μmまでの間（例えば、6 μmから50 μmまでの間、7 μmから50 μmまでの間、10 μmから50 μmまでの間、15 μmから50 μmまでの間、20 μmから50 μmまでの間、25 μmから50 μmまでの間、30 μmから50 μmまでの間、35 μmから50 μmまでの間、5 μmから45 μmまでの間、5 μmから40 μmまでの間、5 μmから35 μmまでの間、5 μmから30 μmまでの間、5 μmから25 μmまでの間、5 μmから20 μmまでの間、5 μmから15 μmまでの間、または10 μmから30 μm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 μmから50 μm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 μmから5 μmまでの間（例えば、1 . 1 μmから5 μmまでの間、1 . 5 μmから5 μmまでの間、2 μmから5 μmまでの間、2 . 5 μmから5 μmまでの間、3 μmから5 μmまでの間、3 . 5 μmから5 μmまでの間、4 μmから5 μmまでの間、4 . 5 μmから5 μmまでの間、1 . 1 μmから4 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから4 μmまでの間、1 . 1 μmから3 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから2 . 5 μmまでの間、1 . 1 μmから2 μmまでの間、または1 . 1 μmから1 . 5 μm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 μmから5 μm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 μmから50 μmまでの間（例えば、6 μmから50 μmまでの間、7 μmから50 μmまでの間、10 μmから50 μmまでの間、15 μmから50 μmまでの間、20 μmから50 μmまでの間、25 μmから50 μmまでの間、30 μmから50 μmまでの間、35 μmから50 μmまでの間、5 μmから45 μmまでの間、5 μmから40 μmまでの間、5 μmから35 μmまでの間、5 μmから30 μmまでの間、5 μmから25 μmまでの間、5 μmから20 μmまでの間、5 μmから15 μmまでの間、または10 μmから30 μm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、Rituxan（商標）、MabThera（商標）、またはZytux（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ABRAXANE（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から約45分までの間、約20分から約40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、ABRAXANE（登録商標）および抗CD20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、IVバッグ溶液を含むIVバッグに注入することにより、ABRAXANE（登録商標）を抗CD20ポリペプチド抗体と接触させてもよい。ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体を含むIV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、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、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、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20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/抗体複合体を含有する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】

ABRAXANE（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子および抗CD20ポリペプチド抗体などの抗体入手するために、任意の適切な方法を用いることができる。例えば、ABRAXANE（登録商標）は、Celgene Corp.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、Genentech Corp.社もしくはRoche Corp.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、ABRAXANE（登録商標）などのアルブミン含有ナノ粒子と抗CD20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、カルボプラチニン（PARAPLATIN（登録商標））、シスプラチニン（PLATINOL（登録商標））、オキサリプラチニン（ELOXATIN（登録商標））、およびBBR3464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、ビンクリスチニン、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、ベンダムスチニン、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、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20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ニ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、ABRAXANE（登録商標）/抗CD20ポリペプチド抗体複合体）を哺乳動物に投与するためには、任意の適切な方法を用いることができる。例えば、ABRAXANE（登録商標）/

10

20

30

40

50

抗 C D 2 0 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。

【 0 0 2 5 】

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。

【 0 0 2 6 】

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、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することができる。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、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、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、腫瘍の切除後に投与してもよい。

【 0 0 2 7 】

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、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、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。

【 0 0 2 8 】

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、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 A B R A X A N E（登録商標） / 抗体複合体を形成せずに（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形成せずに）、A B R A X A N E（登録商標）および抗体（例えば、抗 C D 2 0 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、A B R A X A N E（登録商標） / 抗 C D 2

10

20

30

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ABRAXANE(登録商標)のみ、または抗体(例えば、抗CD20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、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、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、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、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、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、リンパ腫を有する哺乳動物に投与することができる。

【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、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、ABRAXANE(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CD20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)であってもよい。特定の哺乳動物が特定の量に反応しない場合、ABRAXANE(登録商標)または抗CD20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、一定のままでもよく、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ます。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回であってもよい。投与頻度は、一定のままでもよく、または処置の継続期間の間に変化してもよい。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での処置過程は、休止期間を含んでもよい。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

10

20

30

40

50

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。

【0032】

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。

【0033】

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ます。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。

【0034】

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。

【0035】

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。

【0036】

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、ビンプラスチンがあるが、これに限定されない。

【0037】

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と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、ビンクリスチシン、プレドニゾン、デキサメタゾン、シタラビン、メトトレキサート、チオテバ、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、イプルチニブ、キャンパス-B、ゲムシタビン、レプラミド、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、エトポシド、またはそれらの組合せを含むように製剤化してもよい。

【0038】

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

10

20

30

40

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ABRAXANE(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ABRAXANE(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]

<ABRAXANE(登録商標)/Rituxan(登録商標)複合体の作製>

ABRAXANE(登録商標)を、濃度をさまざまに増加させたRituxan(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ABRAXANE(登録商標)/Rituxan(登録商標)複合体を形成した。10ミリグラムのABRAXANE(登録商標)を、0mg/mL、2mg/mL、4mg/mL、6mg/mL、8mg/mL、および10mg/mLのRituxan(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、MasterSizer 2000で粒径分布を決定した。中央粒径は、Rituxan(登録商標)0mg/mLにおける0.147μmからRituxan(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、ABRAXANE(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]

<ABRAXANE(登録商標)/Rituxan複合体は、ABRAXANE(登録商標)単独、Rituxan単独、およびRituxanとABRAXANE(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Rituxan(12mg/kg)の単回投与、(c)0日目にABRAXANE(登録商標)(30mg/kg)の単回投与、(d)0日目にRituxan(12mg/kg)の単回投与、続いて1日目にABRAXANE(登録商標)(30mg/kg)の単回投与、または(e)0日目にAR160(30mg/kgのABRAXANE(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。

【0043】

AR160複合体は、以下のように生成した。2mgのRituxanを加えた500μLの0.9%食塩水で10mgのABRAXANE（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1mLにした。AR160をさらに希釈し、12mg/kgのRituxanおよび30mg/kgのABRAXANE（登録商標）に相当する用量で、100μLをマウスに投与した。AR160の平均粒径は、0.159μmであった。

【0044】

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ABRAXANE（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、ABRAXANE（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。

【0045】

【実施例3】

＜リンパ腫の標的療法としてのABRAXANE（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、ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体の処置スケジュールを各月に（28日±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）。

【0046】

【表1】

表1

薬剤	用量	経路	日数	ReRx
ABRAXANE(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±3日

【0047】

【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

【0048】

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(MTD)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DLT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DLTを発現したものである。

【0050】

<登録およびMTD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。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DLT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DLT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、MTD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DLT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DLT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DLT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MTDとみなす。

20

【0051】

このプロトコールでは、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。

30

【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。

40

【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。

【0054】

【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アターゼ \geq 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 \geq 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	\geq 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。	10	
	腸閉塞	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。		
	グレード 1			
	グレード 2	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。		
心臓障害	グレード 3 または 4	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。	20	
	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($\geq 150/100$)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。		
	左室収縮機能- グレード 3	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。		
	グレード 4			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支肺出血 ≥グレード 2	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。	30	
	出血 グレード 3	処置を中止し、事象モニタリングに進む。		
血液凝固	出血 グレード 3	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。	40	
	グレード 4	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。		

【表 5 C】

	出血性素因 グレード3ま たは4	試験処置を中止し、事象モニタリングに進む。	
血管障害	静脈血栓症 グレード3ま たは無症候性 グレード4 症候性グレー ド4	<ul style="list-style-type: none"> 処置を保留する。全用量の抗凝血剤の予定された継続期間が2週間未満の場合、全用量の抗凝血剤の期間が終了するまで、処置を保留すべきである。 全用量の抗凝血剤の予定された継続期間が2週間を超える場合、以下の基準を全て満たせば、全用量の抗凝血剤の期間中に処置を再開してもよい。 <ul style="list-style-type: none"> 被験者は、処置を再開する前に、安定した用量のワルファリンまたは安定した用量のヘパリン投与を受けて範囲内のINR(通常は2~3)を示さなければならない。 被験者は、高い出血リスクがある病理学的状態を有してはならない(例えば、重大な血管関わる腫瘍または他の状態)。 被験者は、試験の最中に出血性事象を生じていてはならない。 試験治療の続行で血栓塞栓が悪化/再発した場合、処置を中止する 	10
	動脈血栓症 (狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳血管発作、またはその他のあらゆる動脈血栓塞栓事象) 全てのグレード	処置を中止し、事象モニタリングに進む。	20
		処置を中止し、事象モニタリングに進む。	30

【0055】

<補助的処置 / 支持的ケア>

コロニー刺激因子 (G-CSF または GM-CSF) の日常的使用は推奨されない。試験中のコロニー刺激因子の予防的使用は許可されない。組織感染症、敗血症症候群、真菌感染症などの重篤な好中球減少合併症を有する患者での治療的使用は、医師の指示で考慮することができる。十分なヘモグロビン濃度を維持し、濃厚赤血球輸血を回避するための組換え型エリスロポエチンは許可される。

【0056】

患者は、本試験参加中、十分な支持的ケアを受けるべきである。これには、血液製剤に

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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Rituxan 25mg/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Rituxan 40mg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Rituxan 1.6mL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Rituxan 40mg/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

40

50

、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>

複合体の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、注入反応の徵候/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

$$BSA = 2m^2$$

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>

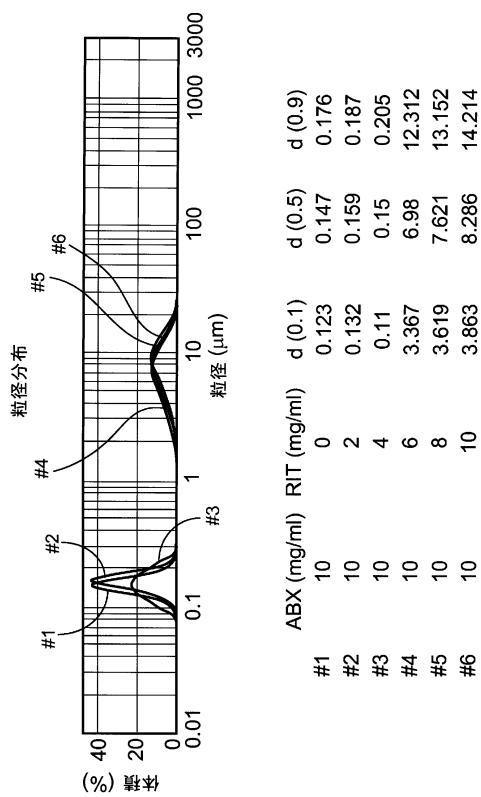
ABRAXANE（登録商標）/Rituxan複合体製剤での処置に対する各患者の反応をモニターする。

【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。

【図1】



【図2】

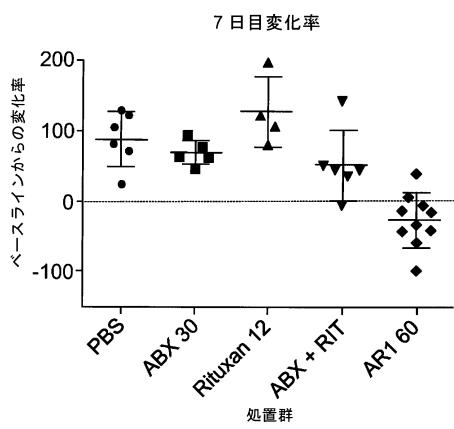
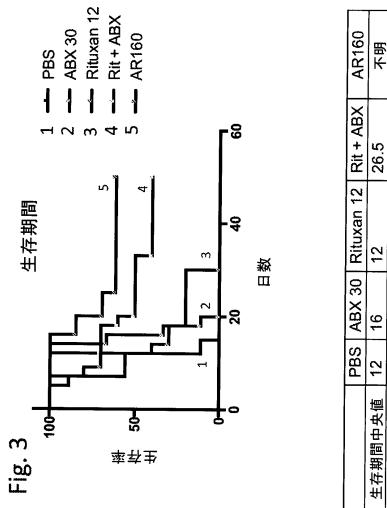


FIG. 1

FIG. 2

【図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 聰二
(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55902, ロチェスター, クリーク・レイン サウスウェスト 13
20
(72)発明者 ネヴァラ, ウエンディ・ケイ
アメリカ合衆国ミネソタ州55906, ロチェスター, ノース・リヴァー・コート ノースイース
ト 71

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 国際公開第2012/048223 (WO, A1)
米国特許出願公開第2011/0007627 (US, A1)
米国特許出願公開第2010/0112077 (US, A1)
国際公開第2014/055415 (WO, A1)
Phase I/II Study of Abraxane in Recurrent and Refractory Lymphoma NCT01555853, Clinica
ITrials.gov, 2014年 6月 6日, URL, <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NC01555853>
COIFFIER, B, The Role of Rituximab in Lymphomas, Rev. Bras. Hematol. Hemoter., 200
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 39 / 00 - 39 / 44
A 6 1 K 49 / 00 - 51 / 12
A 6 1 K 31 / 00 - 33 / 44
A 6 1 K 9 / 00 - 9 / 72
A 6 1 K 47 / 00 - 47 / 69
A 6 1 P 1 / 00 - 43 / 00
J ST 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)