

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-530387

(P2015-530387A)

(43) 公表日 平成27年10月15日(2015. 10. 15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 33/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/24	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	
<b>A 6 1 K 9/127 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/127	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-530149 (P2015-530149)	(71) 出願人	514263997
(86) (22) 出願日	平成25年9月4日 (2013. 9. 4)		エライゾン ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成27年3月11日 (2015. 3. 11)		エルエルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/058025		アメリカ合衆国 フロリダ 33701,
(87) 国際公開番号	W02014/039533		セント ピーターズバーグ, 13ティ
(87) 国際公開日	平成26年3月13日 (2014. 3. 13)		ーエイチ アベニュー サウス 263,
(31) 優先権主張番号	61/743, 398		スイート 375
(32) 優先日	平成24年9月4日 (2012. 9. 4)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 脂質複合体化シスプラチンによる肺癌の再発防止

## (57) 【要約】

本発明は、脂質複合体化シスプラチンを含む吸入用脂質シスプラチン ( I L C ) の組成物を対象に吸入投与することによって、対象の肺癌を治療するための方法を提供する。一実施形態によると、本発明は、その必要がある対象の肺癌を治療する方法であって、( 1 ) 対象が巨視的に疾患を含まないものとして特徴付けられるように、肺癌を外科的切除することと、( 2 ) 脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している吸入用脂質シスプラチン ( I L C ) を、 $18\text{ mg} / \text{m}^2 \sim 36\text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で吸入投与することと、を含む方法を提供する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

それを必要とする対象における肺癌を治療するための方法であって、

(1) 前記対象が肉眼的に無病であると特徴付けられるように、前記肺癌を外科的に切除することと、

(2) 脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している吸入用脂質シスプラチン (ILC) を  $18 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で吸入投与することと、を含む方法。

**【請求項 2】**

前記肺癌が骨肉腫の肺転移性疾患である、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

前記骨肉腫の肺転移性疾患が再発性骨肉腫である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記 ILC が、さらにリポソームを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記リポソームが、ステロールおよびホスファチジルコリンを含む、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記ステロールがコレステロールである、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記ホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) である、請求項 5 に記載の方法。

20

**【請求項 8】**

前記吸入投与が噴霧器により行われる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記吸入投与が  $36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記吸入投与が、少なくとも  $24 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記吸入投与が、少なくとも  $18 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 1 に記載の方法。

30

**【請求項 12】**

前記分散系が  $1 \mu\text{m}$  以下の粒径を有する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記吸入投与が、20 分間、 $0.3 \text{ mL} / \text{分}$  の速度で行われる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記吸入投与が、14 日ごとに 1 日あたり 1 ~ 4 回行われる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記対象が、以前に、全身化学療法と原発性骨肉腫の外科的切除とを組み合わせた治療を受けている、請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 16】**

前記対象が、巨視的な肺転移の外科的切除を受けている、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記巨視的肺転移が最初の肺再発である、請求項 16 に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記巨視的肺転移が肺癌の肺再発である、請求項 16 に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記肺再発が、2 回目以降の肺再発である、請求項 18 に記載の方法。

50

## 【請求項 20】

さらに、無病の対照と比較するバイオマーカー測定によって、骨肉腫の再発を検出することを含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記バイオマーカーが、体循環に見られるバイオマーカーである、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記全身性バイオマーカーが、マイクロRNA - 21 (miRNA - 21)、マイクロRNA - 199a - 3p (miRNA - 199a - 3p)、マイクロRNA - 143 (miRNA - 143)、分化分子 117 のクラスター (CD117)、Stro-1、骨特異的アルカリホスファターゼ (BALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、およびコンドロイチン硫酸エピトープ WF6 (WF6) からなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

10

## 【請求項 23】

前記肺癌が、非小細胞肺癌 (NSCLC) である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記 NSCLC が細気管支肺胞癌 (BAC) である、請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 25】

巨視的肺転移がなく、原発性骨肉腫を患っている対象における骨肉腫の顕微鏡レベルでの肺転移性疾患を治療するための方法であって、

20

(1) 前記対象が肉眼的に無病であると特徴づけられるように、組み合わせた全身化学療法の治療の有無にかかわらず、前記原発性骨肉腫を外科的に切除することと、

(2) 脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している吸入用脂質シスプラチン (ILC) を  $18 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で吸入投与することと、を含む方法。

## 【請求項 26】

前記 ILC が、さらにリボソームを含む、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記リボソームが、ステロールおよびホスファチジルコリンを含む、請求項 26 に記載の方法。

30

## 【請求項 28】

前記ステロールがコレステロールである、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記ホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) である、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記吸入投与が噴霧器により行われる、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記吸入投与が  $36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 32】

前記吸入投与が、少なくとも  $24 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 25 に記載の方法。

40

## 【請求項 33】

前記吸入投与が、少なくとも  $18 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 34】

前記分散系が  $1 \mu \text{m}$  以下の粒径を有する、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 35】

前記吸入投与が、20 分間、 $0.3 \text{ mL} / \text{分}$  の速度で行われる、請求項 25 に記載の方法。

50

## 【請求項 36】

前記吸入投与が、14日ごとに1日あたり1～4回行われる、請求項25に記載の方法。

## 【請求項 37】

その必要のある対象における肺癌を治療するための治療量の吸入用脂質シスプラチン（ILC）の使用であって、

（1）前記対象が肉眼的に無病であると特徴づけられるように、前記肺癌を外科的に切除することと、

（2）脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散しているILCを $18\text{ mg/m}^2 \sim 36\text{ mg/m}^2$ の用量で吸入投与することと、

を含む使用。

10

## 【請求項 38】

前記肺癌が骨肉腫の肺転移性疾患である、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 39】

前記骨肉腫の肺転移性疾患が再発性骨肉腫である、請求項38に記載の使用。

## 【請求項 40】

前記ILCが、さらにリボソームを含む、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 41】

前記リボソームが、ステロールおよびホスファチジルコリンを含む、請求項40に記載の使用。

20

## 【請求項 42】

前記ステロールがコレステロールである、請求項41に記載の使用。

## 【請求項 43】

前記ホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）である、請求項41に記載の使用。

## 【請求項 44】

前記吸入投与が噴霧器により行われる、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 45】

前記吸入投与が $36\text{ mg/m}^2$ の用量での投与である、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 46】

前記吸入投与が、少なくとも $24\text{ mg/m}^2$ の用量での投与である、請求項37に記載の使用。

30

## 【請求項 47】

前記吸入投与が、少なくとも $18\text{ mg/m}^2$ の用量での投与である、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 48】

前記分散系が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒径を有する、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 49】

前記吸入投与が、20分間、 $0.3\text{ mL/分}$ の速度で行われる、請求項37に記載の使用。

40

## 【請求項 50】

前記吸入投与が、14日ごとに1日あたり1～4回行われる、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 51】

前記対象が、以前に、全身化学療法と原発性骨肉腫の外科的切除とを組み合わせた治療を受けている、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 52】

前記対象が、巨視的な肺転移の外科的切除を受けている、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 53】

前記巨視的肺転移が最初の肺再発である、請求項52に記載の使用。

50

## 【請求項 5 4】

前記巨視的肺転移が肺癌の肺再発である、請求項 5 2 に記載の使用。

## 【請求項 5 5】

前記肺再発が、2 回目以降の肺再発である、請求項 5 4 に記載の使用。

## 【請求項 5 6】

さらに、無病の対照と比較するバイオマーカー測定によって、前記骨肉腫の再発を検出することを含む、請求項 3 9 に記載の使用。

## 【請求項 5 7】

前記バイオマーカーが、体循環に見られるバイオマーカーである、請求項 5 6 に記載の使用。

10

## 【請求項 5 8】

前記全身性バイオマーカーが、マイクロRNA - 2 1 (miRNA - 2 1)、マイクロRNA - 1 9 9 a - 3 p (miRNA - 1 9 9 a - 3 p)、マイクロRNA - 1 4 3 (miRNA - 1 4 3)、分化分子 1 1 7 のクラスター (CD 1 1 7)、Stro - 1、骨特異的アルカリホスファターゼ (BALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、およびコンドロイチン硫酸エピトープ WF 6 (WF 6) からなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の使用。

## 【請求項 5 9】

前記肺癌が、非小細胞肺癌 (NSCLC) である、請求項 3 7 に記載の使用。

## 【請求項 6 0】

前記 NSCLC が細気管支肺胞癌 (BAC) である、請求項 5 9 に記載の使用。

20

## 【請求項 6 1】

巨視的肺転移がなく、原発性骨肉腫を患っている対象における骨肉腫の顕微鏡レベルでの肺転移性疾患を治療するための治療量の吸入用脂質シスプラチン (ILC) の使用であって、

(1) 前記対象が肉眼的に無病であると特徴づけられるように、組み合わせた全身化学療法の治療の有無にかかわらず、前記原発性骨肉腫を外科的に切除することと、

(2) 脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している ILC を  $18 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で吸入投与することと、

を含む使用。

30

## 【請求項 6 2】

前記 ILC が、さらにリポソームを含む、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 6 3】

前記リポソームが、ステロールおよびホスファチジルコリンを含む、請求項 6 2 に記載の使用。

## 【請求項 6 4】

前記ステロールがコレステロールである、請求項 6 3 に記載の使用。

## 【請求項 6 5】

前記ホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) である、請求項 6 3 に記載の使用。

40

## 【請求項 6 6】

前記吸入投与が噴霧器により行われる、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 6 7】

前記吸入投与が  $36 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 6 8】

前記吸入投与が、少なくとも  $24 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 6 9】

前記吸入投与が、少なくとも  $18 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量での投与である、請求項 6 1 に記載の使用。

50

## 【請求項 7 0】

前記分散系が 1  $\mu$  m 以下の粒径を有する、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 7 1】

前記吸入投与が、20 分間、0.3 mL / 分の速度で行われる、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 7 2】

前記吸入投与が、14 日ごとに 1 日あたり 1 ~ 4 回行われる、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012 年 9 月 4 日に提出した米国仮特許出願第 61 / 743,398 号の優先権の利益を主張するものであり、この開示全体は参照により本明細書に援用される。

## 【0002】

本発明は、肺癌治療のための方法および組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

肺

肺の形態形成および修復は、内胚葉および中胚葉由来の複雑な細胞間相互作用によって特徴づけられ、循環と肺胞腔の間で気体を効果的に交換することができる肺胞構造をもたらす（または戻る）。発達中に、間葉は、上皮の形態形成および分化の両方を特定し、喉頭から遠位の先端部の呼吸上皮全体は、間葉から受け取る誘導性の手がかりに依存するその最終的な表現型において著しい柔軟性を示す（De Mayo F, Am. J. Physiol. Lung Cell Mole. Physiol. 283: L510 - L517 (2002)）。遠位の肺上皮表現型の特異化に関与する誘導因子は、短い距離で拡散し、活性があり、肺上皮増殖の制御および分化は多因子性である（前述の参考文献）。

20

## 【0004】

胎児肺における気管支平滑筋の筋形成の間に（平滑筋は機械的張力を維持する部位で発達する）、丸型から細長い形への気管支周囲の細胞の細胞伸長のプロセスは、少なくとも部分的に発達中の気管支の基底膜によって促進される。分枝形態形成中に生成される新しい上皮間葉接点は、両方の細胞型によってラミニナルファ 1 鎖の合成を刺激する（前述の参考文献）。その後、主な基底膜成分であるラミニン - 1 は、上皮間葉界面で生成され、重合する。並置した間葉系細胞は、このポリマーを使用して広がり、伸長し、平滑筋分化を引き起こすプロセスが、さらに筋形成を刺激する（前述の参考文献）。

30

## 【0005】

肺癌

一般的に気管支の裏打ち細胞、および細気管支または肺泡など肺の他の部分で始動する肺癌は、最初にこれらの細胞の DNA に影響を与える肺における前癌性変化の領域として始動すると考えられている。時間が経つにつれて、異常細胞には他の遺伝子変化が起こり、それらを真の癌に進行させる。癌が発達するにつれて、癌細胞は、血管新生因子を作製し、癌細胞の近くに新しい血管を形成することにより、栄養が与えられるため、成長し続け、X 線などの画像検査で調べられるほど十分なサイズの腫瘍を形成することができる。

40

## 【0006】

ある時点で、癌由来の細胞が、元の腫瘍から離れて、体の他の部分に拡散する（転移する）。肺癌は、胸部 X 線などの画像検査で検出できるようになる前でも、このように転移する傾向があるので、生命を脅かす疾患である場合が多い。

## 【0007】

肺癌の種類

肺癌には、（1）小細胞肺癌（SCLC）および（2）非小細胞肺癌（NSCLC）の

50

2つの主要なタイプがある。

【0008】

小細胞肺癌

全ての肺癌の約10%～15%は、小細胞肺癌（SCLC）であり、顕微鏡下で調べた時に、癌細胞のサイズに関して命名される。SCLCの他の名称は、燕麦細胞癌（oat cell cancer）、燕麦細胞癌（oat cell carcinoma）、および小細胞未分化癌である。

【0009】

SCLCは、胸の中央付近の気管支で始動する場合が多い。これは通常、遠隔転移を伴い、予後が非常に不良である肺癌の高侵襲性神経内分泌サブタイプである（Zhang, Y and He, J, J. Thoracic Dis. 5 (4) : 538 - 548 (2013)）。

10

【0010】

非小細胞肺癌

肺癌の約85%～90%は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。NSCLCには、（1）腺癌、（2）扁平上皮癌、および（3）大細胞癌の3つの主要なサブタイプがある。これらのサブタイプの細胞は、サイズ、形状、および化学的構成は異なるが、治療および予後（見通し）へのアプローチは類似しているため、それらは一緒にグループ化されている。

20

【0011】

他のタイプの肺癌

肺に発生し得る他の腫瘍には、例えば、肺カルチノイド腫瘍、腺様嚢胞癌、過誤腫、リンパ腫および肉腫、ならびに肺に拡散する（転移する）癌が含まれる。

【0012】

肺のカルチノイド腫瘍は、肺腫瘍の5%未満である。大半は、典型的なカルチノイド腫瘍と呼ばれている成長の遅い腫瘍である。これらは、一般に、手術によって治療される。ある程度の典型的カルチノイド腫瘍は転移することができるが、それらは通常、小細胞肺癌または非小細胞肺癌よりも良好な予後（見通し）を有する。非定型的なカルチノイド腫瘍はあまり一般的ではない。これらの腫瘍の見通しは、典型的なカルチノイドと小細胞肺癌の間にある。

30

【0013】

腺様嚢胞癌、過誤腫、リンパ腫、および肉腫などの他のタイプの肺腫瘍は、まれであり、より一般的な肺癌とは異なる治療が施される。

【0014】

（乳房、膵臓、腎臓、または皮膚などの）他の臓器で始動する癌は、時には肺に拡散する（転移する）ことができるが、これらは肺癌ではない。例えば、乳房で始動し、肺に転移する癌は、依然として乳癌であり、肺癌ではない。肺への転移性癌の治療は、原発性癌部位に基づく。

【0015】

肺癌の危険因子

タバコの煙は、断然、肺癌の主要な危険因子である。肺癌による死亡の少なくとも80%は喫煙に起因すると考えられている。他の危険因子には、例えば、ラドン、アスベスト、ウランなどの放射性鉱石への曝露、ヒ素、ベリリウム、カドミウム、シリカ、塩化ビニル、ニッケル化合物、クロム化合物、石炭製品、マスタードガス、タルクおよびタルカムパウダーならびにクロロメチルエーテルなどの吸入される化学物質または鉱物、大気汚染、肺への放射線治療、肺癌の個人または家族歴、ならびに特定の栄養補助食品が含まれる。

40

【0016】

肺癌の検出

通常、肺癌の症状は、その疾患がすでに進行性の治療できない段階に至るまで現れない

50

。肺癌の症状が現れても、感染または喫煙の長期間にわたる影響などの他の問題と勘違いされる可能性があり、診断が遅れる場合がある。

【 0 0 1 7 】

ある種の肺癌は、他の病状に対する検査の結果として偶然に発見されるため、早期に診断される。例えば、肺癌は、心臓疾患、肺炎、または他の肺の病状を有する患者において、他の理由のために行われる（胸部 X 線または胸部 CT スキャンなどの）画像検査、（柔軟な照明付きチューブを通して肺気道の内側を見る）気管支鏡検査、または痰検査（咳をして出した痰の中の細胞の顕微鏡検査）によって発見することができる。

【 0 0 1 8 】

肺癌の一般的な徴候および症状

肺癌の最も一般的な症状には、例えば、治らないかまたは悪化する咳、深呼吸、咳そう、または笑うことによって悪化する場合が多い胸痛、嘔声、体重減少もしくは食欲不振、喀血もしくはさび色の痰（唾もしくは粘液質、息切れ、疲労感、衰弱、治らないかまたは何度も繰り返す気管支炎および肺炎などの感染、ならびに喘鳴の新たな発症が含まれる。

【 0 0 1 9 】

肺癌は、遠隔臓器に転移する場合に、例えば、骨の痛み（背中または腰の痛みなど）、（頭痛、腕もしくは脚の衰弱またはしびれ、めまい、バランスの問題、または発作などの）神経学的変化、黄疸（皮膚および目の黄変）、ならびに首もしくは鎖骨上部の皮膚またはリンパ節（免疫系細胞の堆積）に転移する癌に起因する体表面近傍のしこりを引き起こし得る。

【 0 0 2 0 】

肺癌検診のための米国癌協会のガイドライン

米国癌協会は、肺癌検診の対象を徹底的に精査し、医師または他のヘルスケア提供者に向けた以下のガイドラインを発行した：患者に喫煙歴について尋ねる必要があり、以下の基準の全てを満たす患者は、肺癌検診の候補となり得る：（１）５５歳～７４歳のヒト；（２）かなり健康であるヒト；（３）喫煙歴少なくとも３０ pack - year のヒト；ならびにまだ喫煙しているか、または過去１５年以内に喫煙をやめているヒト。

【 0 0 2 1 】

画像検査

胸部 X 線

これは、多くの場合、肺上の全ての塊またはスポットを探すために行われる最初の検査である。胸部の単純 X 線は、イメージングセンター、病院、および診療所で行うことができる。

【 0 0 2 2 】

コンピュータ断層撮影（CT）スキャン

ACT（またはCAT）スキャンは、通例の胸部 X 線よりも肺腫瘍を示す可能性が高く、任意の肺腫瘍のサイズ、形状、および位置に関する正確な情報も提供することができる。肺から転移した癌を含み得る肥大したリンパ節を見つけるのを助けることができる。この検査を用いて、肺癌の転移に起因する可能性のある副腎、肝臓、脳、および他の内臓における塊を探すこともできる。

【 0 0 2 3 】

CT スキャンは、X 線を使用して、体の詳細な断面画像を作成する検査である。対象がテーブルの上に横たわった状態で、対象の周囲を回転しながら、CT スキャナが多くの写真撮る。次いで、コンピュータが、これらの写真と検査した体の部分のスライス画像とを合成する。通常の X 線とは異なり、CT スキャンは、体内の軟組織の詳細な画像を作成する。より良好な輪郭構造を得るために、CT スキャンが実行される前に、対照液を体内に摂取または注入してもよい。

【 0 0 2 4 】

磁気共鳴画像（MRI）スキャン

MRI スキャンは、ほとんどの場合、脳または脊髄への肺癌の転移の可能性を探索する

10

20

30

40

50



ために使用される。

【 0 0 2 5 】

C T スキャンのように、M R I スキャンは、X 線の代わりに電波および強い磁石を使用し、体内の軟組織の詳細な画像を提供する。電波からのエネルギーが吸収され、その後、生体組織の種類および特定の疾患によって形成されるパターンで放出される。コンピュータは、このパターンを体の部分の非常に詳細な画像に変換する。スキャン前に、より良い詳細を表示するために、造影剤（ガドリニウム）が静脈内に注入される場合が多い。

【 0 0 2 6 】

陽電子放射断層撮影（P E T）スキャン

P E T スキャンイメージングでは、フルオロデオキシグルコースまたは F D G が血液に注入される。体内の癌細胞は、急速に増殖しているので、放射性 F D G の多くを吸収する。その後、P E T スキャナが、体内の放射活性領域の写真を作成する。写真は、C T または M R I スキャンのように詳細ではないが、全身に関する有用な情報を提供する。

10

【 0 0 2 7 】

骨スキャン

骨スキャンは、癌が骨に転移しているか否かを示すのに有用である。

【 0 0 2 8 】

この検査では、少量の低レベル放射性物質が血管に（静脈内に、または I V ）注入される。この物質は、数時間にわたって骨格全体の骨変化領域に落ち着く。特殊なカメラが放射能を検出し、骨格の写真を作成する。活発な骨変化領域は放射能を誘引し、「ホットスポット」として表示する。これらの領域は、転移性癌を示唆し得るが、関節炎または他の骨疾患も同様のパターンを生じさせ得る。これらの病状を区別するために、例えば、単純 X 線もしくは M R I スキャンなどの他の画像検査を使用するか、または骨の生検試料を採取してもよい。

20

【 0 0 2 9 】

診断検査

症状および特定の検査の結果は、ヒトが肺癌を有することを強く示唆し得るが、非小細胞肺癌の実際の診断は、顕微鏡下で肺細胞を調べることによって行われる。

【 0 0 3 0 】

これらの細胞は、肺の分泌物（痰または粘液質）から取得されるか、（生検として知られる）疑わしい領域から摘出されるか、または肺の周囲の領域から摘出された（胸腔穿刺）体液中で見つけることができる。使用する検査（複数可）の選択は状況によって異なる。

30

【 0 0 3 1 】

喀痰細胞診

痰の試料（肺から喀出された粘液）は、癌細胞が含まれているか否かを確認するために、顕微鏡下で調べられる。これを行うための最善の方法は、早朝の試料を連続で 3 日間を取得することである。この検査は、ほとんどの肺扁平上皮癌などの肺の主要な気道で始動する癌を見つけるのに役立つ可能性が高い。これは、他の種類の非小細胞肺癌を見つけるのに有用ではない場合がある。

40

【 0 0 3 2 】

針生検

医師は、多くの場合、中空の針を使用して、疑わしい領域（塊）から少量の試料を取得することができる。細針吸引（F N A）生検では、医師は、非常に薄い（血液検査のために使用されるものよりも薄い）中空の針付き注射器を使用して、組織の細胞および小断片を取り除く（吸引する）。コア生検では、より大きな針を用いて、組織の 1 以上の小円筒（コア）を除去する。コア生検は、F N A 生検よりも大きな試料を提供する。

【 0 0 3 3 】

針生検は、外科的切開を必要としないが、場合によって、診断を行い、抗癌剤の選択を助けることができる癌細胞の D N A 変化を分類するのに十分な試料を提供できない可能性

50

がある。

【 0 0 3 4 】

疑わしい腫瘍が肺の外側部分にある場合は、いずれかの種類の生検針を、胸壁の皮膚を通して挿入することができる。これは、経胸壁針生検と呼ばれている。針が挿入される領域は、最初に局所麻酔で麻痺され得る。その後、医師が、（画像がフィルムよりも画面上に示される）蛍光透視法またはCTスキャンのいずれかで肺を見ながら、その領域に針を導く。蛍光透視法とは異なり、CTは、一定の画像が得られないので、針は塊に向かって挿入され、CT画像が取得され、針の方向は、画像に基づいて導かれる。これは、針が塊の中に入るまで数回繰り返される。

【 0 0 3 5 】

この方法による可能性のある厄介な問題は、空気が生検部位で肺から漏出し、肺と胸壁の間の空間に入り、肺の一部が崩壊して、呼吸困難をもたらし得ることである。この問題は、気胸と呼ばれ、多くの場合、治療を行うことなく良くなる場合が多い。そうでない場合は、胸部空間に小さな管を入れて、一兩日空気を吸い出すことによって治療され、その後、通常、自然に治癒する。

【 0 0 3 6 】

FNA生検は、肺間のリンパ節における癌をチェックするために行ってもよい。経気管吸引FNAまたは経気管支FNAは、気管支鏡検査または気管支内超音波検査中に気管（trachea）（気管（windpipe））または気管支（肺につながる太い気道）の壁を針が貫通することによって行われる。場合によって、FNA生検は、針が食道の壁を貫通することによって、内視鏡的食道超音波中に行われる。

【 0 0 3 7 】

気管支鏡検査

気管支鏡検査は、肺の太い気道におけるいくつかの腫瘍または妨害物を検出するのに役立つ。

【 0 0 3 8 】

この検査では、（気管支鏡と呼ばれる）可動性のある光ファイバースコープが、口または鼻を通して、気管または気管支に入る。小さな器具は、生検（組織の試料）を取得するために気管支鏡の下を通過することができる。医師は、小ブラシを用いる（気管支用ブラッシング）かまたは無菌食塩水（気管支洗浄）で気道をすすぐことによって、気道の粘膜から試料細胞を取得することもできる。その後、これらの組織および細胞試料は、顕微鏡下で検査される。

【 0 0 3 9 】

気管支内超音波

超音波は、音波を使用して体の内部の写真を作成する画像検査の一種である。この検査では、トランスデューサーと呼ばれる小さな、マイクのような器具が、音波を発し、音波が体組織に跳ね返る時にエコーをピックアップする。エコーは、コンピュータ画面上でコンピュータによって白黒画像に変換される。

【 0 0 4 0 】

気管支内超音波では、気管支鏡は、その先端に超音波トランスデューサーを装備しており、気管を通して行く。これは、局所麻酔および光鎮静で行われる。

【 0 0 4 1 】

トランスデューサーは、縦隔（肺間の領域）内のリンパ節および他の構造を調べるために、異なる方向を向くことができる。拡大リンパ節などの疑わしい領域が超音波で見られる場合は、中空針は、気管支鏡を通過し、これらの領域に導かれて生検を得ることができる。その後、これらの試料は、顕微鏡下で調べるために、研究室に送られる。

【 0 0 4 2 】

食道の超音波内視鏡検査

この検査は、内視鏡（柔軟な点灯スコープ）が喉を通して食道（喉と胃をつなぐ管）に入ることを除いて、気管支内超音波に似たものである。これは、局所麻酔および光鎮静で

10

20

30

40

50

行われる。

【0043】

食道は、ちょうど気管の背後にあり、肺癌が転移する可能性のある胸部の内側のいくつかのリンパ節に近接している。気管支内超音波と同様に、トランスデューサーは、肺癌を含む可能性のある胸部の内側のリンパ節および他の構造を調べるために、異なる方向を向くことができる。拡大したリンパ節を超音波で調べる場合は、中空針は、内視鏡を通過して、それらの生検試料を得ることができる。その後、これらの試料は、顕微鏡下で調べるために、研究室に送られる。

【0044】

縦隔鏡検査および縦隔切開術

これらの手順は、縦隔（肺間の領域）内の構造をより直接的に調べて、そこから試料を取得するために行うことができる。

【0045】

縦隔鏡検査の手順は、首の前に小さい切り傷を作り、細い中空の点灯管を胸骨（胸の骨）の後ろおよび気管の前に挿入して、その領域を調べることによって行われる。器具は、この管を通して、気管および主要な気管支管領域に沿ってリンパ節から組織試料を取得することができる。顕微鏡下で試料を調べて、癌細胞が存在するか否かを示すことができる。

【0046】

縦隔切開術の手順は、胸骨に隣接する左の第2および第3の肋骨の間に若干大きく（通常約2インチの長さで）切開することによって行われる。これを用いることにより、外科医は、縦隔鏡検査によって到達できないいくつかのリンパ節に到達することができる。

【0047】

胸腔穿刺

肺（胸水）の周囲に体液の蓄積がある場合、それが肺（胸膜）の裏層に転移した癌によって引き起こされたか否かを判断するために、医師が胸腔穿刺を使用することができる。蓄積は、心不全または感染などの他の条件によって引き起こされる可能性もある。

【0048】

この手順では、皮膚を麻痺させ、中空針が、体液を排出するために肋骨の間に挿入される（心膜穿刺と呼ばれる類似の検査では、体液は心臓の周囲の嚢の内部から除去される）。この体液が、癌細胞について顕微鏡下で検査される。体液の化学検査も、良性（非癌性）胸水と悪性（癌性）胸水を区別するのに有用である場合がある。

【0049】

悪性胸水と診断された場合は、胸腔穿刺は、より多くの体液を除去するために繰り返されてもよい。体液の蓄積は、肺が空気で満たされるのを維持することができ、その結果、胸腔穿刺は、患者が良好に呼吸するのに役立ち得る。

【0050】

胸腔鏡検査

胸腔鏡検査は、癌が肺と胸壁の間のスペース、またはこれらのスペースの裏層に転移しているか否かを判断するために行うことができる。これを用いて、肺の外側部分、ならびに隣接するリンパ節および体液における腫瘍を採取し、腫瘍が近隣の組織または臓器の中で成長しているか否かを評価することもできる。この手順は、針生検などの他の検査が診断に十分な量の試料を取得できない限り、単に肺癌を診断するために行われることは少ない。

【0051】

胸腔鏡検査は、胸壁の側面に小さく切除（切開）することにより行われる（時には2回以上の切断が行われる）。末端に小型のビデオカメラを備える細い点灯管が、肺と胸壁との間の空間を表示するために切開部を通して挿入される。これを使用すると、医師は、肺または胸壁の裏層に潜在的な癌の沈着物を見つけて、組織の薄片を切除し、顕微鏡下で調べることができる（胸腔鏡検査で特定領域に到達することができない場合には、外科医は

10

20

30

40

50

、開胸術として知られる胸壁を大きく切開する必要があり得る)。

【0052】

胸腔鏡検査は、いくつかの早期肺癌における肺の一部を除去するための治療の一部として使用することもできる。

【0053】

免疫組織化学

この検査では、試料の非常に薄いスライスガラス顕微鏡スライドに付着させる。その後、これらの試料は、特定の癌細胞に見られる特異的物質にのみ付着するように設計された特別なタンパク質(抗体)で処理される。患者の癌細胞がその物質を含む場合に、抗体がそれらの細胞に付着する。その後、化学物質を添加すると、細胞に付着した抗体が色を変える。

10

【0054】

分子検査

場合によって、癌細胞における特定の遺伝子変化を調べてもよい。

【0055】

例えば、上皮成長因子受容体(EGFR)は、時には、癌細胞の表面上に多量に見られ、癌細胞の成長を助けるタンパク質である。EGFRを標的とするいくつかの新しい抗癌剤は、非喫煙者、女性、およびアジア人などの特定のグループにより一般的であるEGFR遺伝子の特定の变化を有する肺癌に対して最適に機能すると考えられているが、これらの薬物は、癌細胞がKRAS遺伝子の变化を有する患者には有用ではないと考えられている。多くの医師が、現在、これらの治療が有用であるか否かを判断するために、EGFRおよびKRASなどの遺伝子の变化について試験をしている。

20

【0056】

NSCLCの約5%は、ALKと呼ばれる遺伝子に再配列を有することが判明している。この変化は、NSCLCの腺癌サブタイプを有する非喫煙者(または軽い喫煙者)に見られる場合が多い。この変化を標的にする(クリゾチニブなどの)薬物が有効であるか否かを調べるために、医師が、ALK遺伝子の变化について癌を検査することができる。

【0057】

NSCLCの約1%~2%は、ROS1遺伝子に再配列を有しており、これが腫瘍を標的薬物クリゾチニブに反応させる可能性がある。同じ割合で、RET遺伝子に再配列を有するRET遺伝子変化を有する細胞を標的とする特定の薬物は、これらの腫瘍を治療するためのオプションになる可能性がある。

30

【0058】

血液検査

血液検査は、肺癌の診断には使用されていないが、ヒトの全体的な健康を判断するのに、例えば、ヒトが手術を受けるのに十分に健康であるか否かを調べるのに役立ち得る。

【0059】

全血球数(CBC)は、対象の血液が様々な細胞型を正常数有しているか否かを決定する。例えば、CBCは、(赤血球数が少ない)貧血であるか否か、(血小板の数の低下による)出血に問題を有し得るか否か、または(白血球の数の低下により)感染症のリスクが増加しているか否かを示すことができる。化学療法は、骨髄の造血細胞に影響を与え得るため、この検査は定期的に繰り返される。

40

【0060】

血液化学検査は、例えば、肝臓または腎臓の異常を見つけるのに役立ち得る。例えば、癌が肝臓および骨に転移している場合、癌は、乳酸脱水素酵素(LDH)のレベルを異常にさせ得る。

【0061】

肺機能検査

肺機能検査(PFT)は、肺癌と診断された後に、肺が正常に機能しているか(例えば、どのくらいの肺気腫または慢性気管支炎が存在しているか)を調べるために行われる場

50

合が多く、手術が良い選択であるか否かの判断、およびそうであれば、どのくらいの肺を安全に取り除くことができるか否かの判断を外科医に提供する。肺癌を除去する手術は肺の一部または全てを除去することを意味するので、手術が癌の治療における選択肢である場合に、PFTは特に重要である。(喫煙からの肺損傷を有する人々などの)肺機能が劣っている人々は、肺の一部の除去に耐え得る十分な肺の余裕量を有していない。

#### 【0062】

時々、PFTは、血液が動脈から除去される動脈血ガス検査と組み合わされて(ほとんどの血液検査は、静脈から採取された血液を使用する)、それに含まれる酸素および二酸化炭素の量を測定する。

#### 【0063】

##### 肺癌の病期分類

肺癌には、臨床病期分類および病理学的病期分類の2種類の病期分類がある。臨床病期分類は、身体検査、生検、および画像検査(CTスキャン、胸部X線、PETスキャンなど)の結果に基づく。病理学的病期分類は、臨床病期分類と同じ要因、および手術の結果として発見されたものに基づく。

#### 【0064】

肺癌患者の多くは手術をしていないので、臨床病期分類は、この癌の程度を説明する際に用いられる場合が多い。利用可能な場合には、病理学的病期分類は、手術で得られた追加情報を使用するので、臨床病期分類よりも正確である可能性が高い。

#### 【0065】

##### TNM病期分類システム

肺癌の増殖および転移を説明するために使用されるシステムは、アメリカ癌合同委員会(AJCC)のTNM病期分類システムである。TNMシステムは、以下の3つの重要な情報に基づく:

Tは、主要な(原発性)腫瘍のサイズ、およびそれが隣接領域中で成長しているか否かを示す;

Nは、隣接する(局所)リンパ節への癌の転移を説明する。リンパ節は、癌が体の他の部分に入る前に転移する場合が多い免疫系細胞の小さな豆状の集合体である。

Mは、癌が体の他の臓器に拡散(転移)したか否かを示す(最も一般的な部位は、脳、骨、副腎、肝臓、腎臓、および他の肺である)。

#### 【0066】

T、N、Mの後ろの数または文字は、これらの要因のそれぞれについての詳細を提供するためのものである。数字0~4は、重症度の増加を示している。

#### 【0067】

##### 肺癌に関するTカテゴリー

TX: 主要な(原発性)腫瘍を評価できないか、または癌細胞は喀痰細胞診もしくは気管支洗浄で見られたが、腫瘍を発見することができない。

#### 【0068】

T0: 原発性腫瘍の証拠はない。

#### 【0069】

Tis: 癌が、気道の裏打ち細胞の最上層にのみ見られる。その癌は、より深い肺組織には浸潤していない。これは、上皮内癌としても知られている。

#### 【0070】

T1: 腫瘍の直径が、3センチメートル(cm)未満、若干1.25インチ未満であり、肺(臓側胸膜)を囲む膜に達しておらず、気管支の主枝には影響していない。

#### 【0071】

腫瘍の直径が、2cm(約4/5インチ)以下である場合は、T1aと呼ばれる。腫瘍の直径が、2cmより大きい、3cm以下である場合は、T1bと呼ばれる。

#### 【0072】

T2: 腫瘍が以下の特徴のうちの1以上を有する:

10

20

30

40

50

腫瘍の直径が 3 c m より大きい、7 c m 以下である；

腫瘍が主要気管支を含むが、気管分岐部（気管が左右の主要気管支に分かれるポイント）に 2 c m（約 3 / 4 インチ）より近くにはない；

腫瘍が肺を囲む膜（臓側胸膜）の中で成長している；

腫瘍が部分的に気道を閉塞させるが、肺全体を崩壊させることもなく、また肺炎の発症も引き起こしていない。

【 0 0 7 3 】

腫瘍の直径が 5 c m 以下の場合は、T 2 a と呼ばれる。腫瘍の直径が 5 c m より大きい（ただし 7 c m 以下）である場合は、T 2 b と呼ばれる。

【 0 0 7 4 】

T 3：腫瘍が以下の特徴のうちの 1 以上を有する：

腫瘍の直径が 7 c m より大きい；

腫瘍が、胸壁、胸部と腹部（横隔膜）を分離する呼吸筋、2 つの肺間の空間を囲む膜（縦隔胸膜）、または心臓を囲む嚢の膜（壁側心膜）の中で成長している；

腫瘍が、主要気管支に浸潤し、気管分岐部へ 2 c m（約 3 / 4 インチ）よりも近いが、気管分岐部自体を含まない；

腫瘍が、肺全体を崩壊させるか、または肺全体に肺炎を引き起こすほど十分に気道中で増殖している；

2 以上の別々の腫瘍小結節が同じ肺葉中に存在する。

【 0 0 7 5 】

T 4：癌が、以下の特徴のうちの 1 以上を有する：

任意のサイズの腫瘍が、肺間の空間（縦隔）、心臓、（大動脈などの）心臓の近くの大血管、気管（wind pipe）（気管（trachea））、喉と胃をつなぐ管（食道）、背骨、または気管分岐部の中で成長している；

2 以上の別々の腫瘍小結節が、同じ肺の異なる肺葉中に存在する。

【 0 0 7 6 】

肺癌に関する N カテゴリー

N X：隣接するリンパ節を評価することができない。

【 0 0 7 7 】

N 0：隣接するリンパ節への拡散はない。

【 0 0 7 8 】

N 1：癌が、肺内のリンパ節および / または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リンパ節）に拡散している。影響を受けたリンパ節は、原発性腫瘍と同じ側にある。

【 0 0 7 9 】

N 2：癌が、気管分岐部の周囲（気管が左右の気管支に分かれるポイント）または肺間の空間（縦隔）のリンパ節に拡散している。影響を受けたリンパ節は、原発性腫瘍と同じ側にある。

【 0 0 8 0 】

N 3：癌が、いずれかの側の鎖骨の近くのリンパ節、および / または原発性腫瘍とは反対側の肺門もしくは縦隔リンパ節に拡散している。

【 0 0 8 1 】

肺癌に関する M カテゴリー

M 0：遠隔臓器または領域への拡散はない。これには、上記の N 病期に記載したものよりも遠く離れた他の肺、リンパ節、および肝臓、骨、もしくは脳などの他の臓器または組織が含まれる。

【 0 0 8 2 】

M 1 a：以下のもののいずれか：

癌が他の肺に拡散している；

癌細胞が、肺の周囲の体液中に見られる（悪性胸水と呼ばれる）；

癌細胞が、心臓の周囲の体液中に見られる（悪性心嚢貯留液と呼ばれる）。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 3 】

M 1 b : 癌が、遠隔リンパ節または肝臓、骨、もしくは脳などの他の臓器に転移している。

## 【 0 0 8 4 】

肺癌の病期のグループ化

T、N、およびMのカテゴリーを割り当てた後、この情報を組み合わせて、0、I、II、III、またはIVの全病期を割り当てる。このプロセスは、病期のグループ化と呼ばれている。いくつかの病期はAおよびBに細分される。これらの病期は、同様の見通し（予後）を有する癌を特定するため、同様の方法で治療される。低い病期分類番号を有する患者は、より良好な見通しを有する傾向がある。

10

## 【 0 0 8 5 】

潜在的な（隠れた）癌

T X、N 0、M 0 : 癌細胞は、痰または他の肺体液の試料中に見られるが、癌が他の検査で発見されていないので、その場所が特定できない。

## 【 0 0 8 6 】

0 期

T i s、N 0、M 0 : 癌が、気道を覆う細胞の最上層にのみ見られる。癌が、他の肺組織に深く浸潤しておらず、リンパ節または遠隔部位に拡散していない。

## 【 0 0 8 7 】

I A 期

20

T 1 a / T 1 b、N 0、M 0 : 癌が、直径 3 c m 未満であり、肺を囲む膜に到達しておらず、気管支の主枝に影響を与えない。癌が、リンパ節または遠隔部位に拡散していない。

## 【 0 0 8 8 】

I B 期

T 2 a、N 0、M 0 : 癌が、以下の特徴のうちの 1 以上を有する：

主な腫瘍の直径が 3 c m より大きい、5 c m 以下である；

腫瘍が、主気管支中で成長しているが、気管分岐部の 2 c m 以内に存在しない（腫瘍が 5 c m 以下である）；

腫瘍が、臓側胸膜（肺の周囲の膜）の中で成長し、5 c m 以下である；

30

腫瘍が部分的に気道を閉塞させている（かつ 5 c m 以下）。

## 【 0 0 8 9 】

癌が、リンパ節または遠隔部位に転移していない。

## 【 0 0 9 0 】

I I A 期

3 つの主なカテゴリーの組み合わせが、この病期を構成する。

## 【 0 0 9 1 】

T 1 a / T 1 b、N 1、M 0 : 癌が、直径 3 c m 未満であり、肺を囲む膜の中で成長しておらず、気管支の主枝に影響を与えていない。癌が、肺内のリンパ節および / または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リンパ節）に転移している。これらのリンパ節は、癌と同じ側にある。癌は、遠隔部位に転移していない。

40

## 【 0 0 9 2 】

あるいは、T 2 a、N 1、M 0 : 癌は、以下の特徴のうちの 1 以上を有する：

主な腫瘍の直径は、3 c m よりも大きい、5 c m 以下である；

腫瘍が、主気管支中で成長しているが、気管分岐部の 2 c m 以内には存在しない（かつ腫瘍は 5 c m 以下である）；

腫瘍が、臓側胸膜（肺の周囲の膜）の中で成長しておらず、5 c m 以下である；

腫瘍が、部分的に気道を閉塞させている（かつ 5 c m 以下である）。

## 【 0 0 9 3 】

癌は、肺内のリンパ節および / または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リ

50

ンパ節)にも転移している。これらのリンパ節は癌と同じ側にある。癌は、遠隔部位に拡散していない。

【0094】

あるいは、T2b、N0、M0：癌は、以下の特徴のうちの1以上を有する：

主な腫瘍の直径は、5cmより大きい、7cm以下である；

腫瘍が、主気管支中で成長しているが、気管分岐部の2cm以内には存在しない（かつ直径が5cm～7cmである）；

腫瘍が、臓側胸膜（肺の周囲の膜）の中で成長しており、直径が5cm～7cmである；

腫瘍が、部分的に気道を閉塞させている（かつ直径が5cm～7cmである）。 10

【0095】

癌が、リンパ節または遠隔部位に転移していない。

【0096】

IIIB期

2つのカテゴリーの組み合わせが、この病期を構成する。

【0097】

T2b、N1、M0：癌は、以下の特徴のうちの1以上を有する：

主な腫瘍の直径は、5cmより大きい、7cm以下である；

腫瘍が、主気管支の中で成長しているが、気管分岐部の2cm以内には存在しない（かつ直径が5cm～7cmである）； 20

腫瘍が、臓側胸膜（肺の周囲の膜）の中で成長しており、直径が5cm～7cmである；

癌が、部分的に気道を閉塞させている（かつ直径が5cm～7cmである）。 20

【0098】

癌が、肺内のリンパ節および/または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リンパ節）にも転移している。これらのリンパ節は癌と同じ側にある。癌は、遠隔部位に転移していない。

【0099】

あるいは、T3、N0、M0：主な腫瘍は、以下の特徴のうちの1以上を有する：

腫瘍の直径が7cmより大きい； 30

腫瘍が、胸壁、胸と腹部を分ける呼吸筋（横隔膜）、肺間の空間を囲む膜（縦隔胸膜）、または心臓を囲む嚢の膜（壁側心膜）の中で成長している；

腫瘍が、主気管支に浸潤し、気管分岐部に2cm（約3/4インチ）よりも近いが、気管分岐部自体を含まない。

腫瘍が、肺全体を崩壊させるか、または肺全体に肺炎を引き起こすほど十分に気道中で成長している；

2以上の別々の腫瘍小結節が同じ肺葉中に存在する。

【0100】

癌は、リンパ節または遠隔部位に拡散していない。

【0101】

IIIA期

3つの主要なカテゴリーの組み合わせが、この病期を構成する。

【0102】

T1～T3、N2、M0：主な腫瘍は、あらゆるサイズであり得る。腫瘍は、肺間の空間（縦隔）、心臓、（大動脈などの）心臓近くの大血管、気管（windpipe）（気管（trachea））、喉と胃をつなぐ管（食道）、背骨、または気管分岐部の中で成長していない。腫瘍は、同じ肺の別の肺葉に拡散していない。

【0103】

癌は、気管分岐部（気管が左右の気管支に分かれるポイント）の周囲または肺間の空間（縦隔）のリンパ節に転移している。これらのリンパ節は、主な肺腫瘍と同じ側にある。 50



癌は遠隔部位に拡散していない。

【0104】

あるいは、T3、N1、M0：癌が、以下の特徴のうちの1以上を有する：

癌の直径が、7cmより大きい；

癌が、胸壁、胸と腹部を分ける呼吸筋（横隔膜）、肺間の空間を囲む膜（縦隔胸膜）、または心臓を囲む囊の膜（壁側心膜）の中で成長している；

癌が、主気管支に浸潤し、気管分岐部に2cmより近いが、気管分岐部自体を含まない；

2以上の別々の腫瘍結節が、同じ肺葉中に存在する；

癌が、肺全体を崩壊させるか、または肺全体に肺炎を引き起こすほど十分に気道中で成長している。

10

【0105】

肺内のリンパ節および/または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リンパ節）にも転移している。これらのリンパ節は、癌と同じ側にある。癌は、遠隔部位に拡散していない。

【0106】

あるいは、T4、N0またはN1、M0：癌は、以下の特徴のうちの1以上を有する：

あらゆるサイズの腫瘍が、肺間の空間（縦隔）、心臓、（大動脈などの）心臓の近くの大血管、気管（windpipe）（気管（trachea））、喉と胃をつなぐ管（食道）、背骨、または気管分岐部の中で成長している；

20

2以上の別々の腫瘍結節が、同じ肺の異なる肺葉中に存在する。

【0107】

腫瘍が、肺内のリンパ節および/または気管支が肺に入る領域の周囲のリンパ節（肺門リンパ節）に転移していても、またはしていなくてもよい。影響を受けた全てのリンパ節は、癌と同じ側にある。癌は、遠隔部位に拡散していない。

【0108】

IIIB期

2つのカテゴリーの組み合わせが、この病期を構成する。

【0109】

全てのT、N3、M0：癌は、あらゆるサイズであり得る。癌は、隣接構造中で成長していても、していなくてもよく、または肺炎もしくは肺崩壊を引き起こしていても、していなくてもよい。腫瘍は、いずれかの側の鎖骨の近くのリンパ節に拡散しており、かつ/または原発性腫瘍とは反対側の肺門もしくは縦隔リンパ節に拡散している。癌は、遠隔部位に拡散していない。

30

【0110】

あるいは、T4、N2、M0：癌が、以下の特徴のうちの1以上を有する：

あらゆるサイズの腫瘍が、肺間の空間（縦隔）、心臓、（大動脈などの）心臓の近くの大血管、気管（windpipe）（気管（trachea））、喉と胃をつなぐ管（食道）、背骨、または気管分岐部の中で成長している；

2以上の別々の腫瘍結節が、同じ肺の異なる肺葉中に存在する。

40

【0111】

癌が、気管分岐部（気管が左右の気管支に分かれるポイント）の周りのリンパ節または肺間の空間（縦隔）のリンパ節にも転移している。影響を受けたリンパ節は、主な肺腫瘍と同じ側にある。癌は遠隔部位に転移していない。

【0112】

IV期

2つのカテゴリーの組み合わせが、この病期を構成する。

【0113】

全てのT、全てのN、M1a：癌はあらゆるサイズであり得、隣接構造中で成長していても、していなくてもよく、または隣接リンパ節近くに到達していても、していなくても

50

よい。さらに、以下のもののうちのいずれかが真である：

癌が他の肺に拡散している；

癌細胞が、肺の周りの体液中に見られる（悪性胸水と呼ばれる）；

癌細胞が、心臓の周りの体液中に見られる（悪性心嚢液と呼ばれる）。

【0114】

あるいは、全てのT、全てのN、M1b：癌はあらゆるサイズであり得、隣接構造中で成長していても、していなくてもよく、または隣接リンパ節に到達していても、していなくてもよい。癌は、遠くのリンパ節または肝臓、骨、もしくは脳などの他の臓器に転移している。

【0115】

肺癌の治療

肺癌患者のための治療の選択肢には、手術、放射線療法、局所治療、化学療法、および標的療法が含まれる。

【0116】

手術

癌を除去するための手術（他の治療と共に行われる場合が多い）は、早期肺癌のためのオプションであり得る。肺手術の種類には、例えば、肺切除術（肺全体がこの手術で除去される）、肺葉切除術（肺の全部分（肺葉）がこの手術で除去される）、および区域切除または楔状切除（肺葉の一部がこの手術で除去される）が含まれる。

【0117】

放射線療法

放射線療法は、（X線などの）高エネルギー放射線または粒子を使用して、癌細胞を殺す。外部ビーム放射線療法および近接照射療法（内照射療法）の2種類の主な放射線療法がある。

【0118】

外部ビーム放射線療法

外部ビーム放射線療法（EBRT）は、体外から放射線を癌に集束させる。これは、ほとんどの場合、原発性肺癌または他の臓器への転移を治療するために使用される放射線治療の一種である。

【0119】

治療は、X線を得る点で非常に類似するが、放射線量がより強い。処置自体は無痛である。各治療はわずか数分である。ほとんどの場合、肺への放射線治療は、5～7週間週5日行われるが、この日数は変更できる。

【0120】

標準的な（従来の）EBRTは、過去に比べてほとんど用いられていない。新しい技術は、健康な隣接組織への放射線被ばくを低減しながら、医師がより正確に肺癌を治療するのに役立つ。これらの技術は、より良い成功率および副作用の低下をもたらす得る。

【0121】

三次元原体照射療法（3D-CRT）：3D-CRTは、特別なコンピュータを使用して、腫瘍（複数可）の位置を正確にマッピングする。放射線ビームは、正常な組織を損傷する可能性を低くさせるように成形され、いくつかの方向から腫瘍（複数可）に向けられる。

【0122】

強度変調放射線治療（IMRT）：IMRTは、3D治療の高度な形態である。IMRTは、放射線を照射しながら、患者の周りを移動するコンピュータ駆動装置を使用している。ビームを成形し、それらをいくつかの角度から腫瘍に向けるとともに、ビームの強度（強さ）は、最も敏感な正常組織に達する用量を制限するように調整することができる。この手法は、腫瘍が脊髄などの重要な構造の近くにある場合に、最も頻繁に使用される。現在、多くの主要な病院および癌センターでは、IMRTを使用している。

【0123】

10

20

30

40

50

定位放射線治療（S B R T）：定位切除放射線療法（s t e r e o t a c t i c a b l a t i v e r a d i o t h e r a p y）（S A B R）としても知られるS B R Tを用いて、患者の健康を含む問題により手術が選択されない場合、または手術をのぞまない患者における非常に早期の肺癌を治療することもある。数週間毎日低線量の放射線を与えることの代わりに、S B R Tは、より少ない（通常1～5）の治療で与えられる高線量放射線の非常に集束されたビームを使用する。いくつかのビームは、異なる角度から腫瘍に向けられる。放射線を正確に向けるために、人は各治療用の特別に設計されたボディーフレームに入れられる。これは、呼吸時の肺腫瘍の動きを低減する。外部放射線の他の形態と同様に、治療自体は無痛である。

【0124】

10

S B R Tによる小さい肺腫瘍に対する初期の結果は有望であり、合併症のリスクが低いと考えられる。骨または肝臓などの体の他の部分に転移した腫瘍についても検討されている。

【0125】

定位放射線手術（S R S）：S R Sは、1つの部分にのみ与えられる定位放射線治療の一種である。時々、脳に転移した単一腫瘍の手術の代わり、またはそれと一緒に使用することができる。この治療の1つのバージョンでは、Gamma Knife（登録商標）と呼ばれる装置が、数分から数時間にわたって、異なる角度から約200ビームの放射線を腫瘍に収束させる。頭は、剛性フレームに入れられることによって同じ位置に保持される。別のバージョンでは、コンピュータによって制御される線形加速器（放射線を作成する装置）は、多くの異なる角度から腫瘍に放射線を送達するために、頭の周りを移動する。必要に応じてこれらの処置を繰り返すことができる。

20

【0126】

近接照射療法（内照照射療法）

肺癌を有する人々において、気道内腫瘍を縮小するために近接照射療法を用いて、症状を緩和することもある。頭頸部癌などの他の癌よりも肺癌に用いられる機会は少ない。

【0127】

この種の治療には、（多くの場合、小さなペレットの形態の）小さな放射性物質源が、癌または癌に隣接する気道内に直接配置される。これは通常、気管支鏡を介して行われるが、手術中に行われてもよい。放射線は、その源から短距離でしか移動せず、周囲の健康な組織に対して効果を制限する。放射線源は、通常、短時間後に除去される。小さな放射性「シード」は、永久的に定位置に残される場合は少なく、放射線は数週間にわたって弱くなる。

30

【0128】

局所治療

高周波アブレーション（R F A）

この手法は、特に、手術ができないか、または手術をのぞまない人々における肺の外縁近くにあるいくつかの小さな肺腫瘍のための選択肢であり得る。これは、高エネルギーの電波を使用して、腫瘍を加熱する。細い針状プローブが皮膚を通して配置され、先端が腫瘍に達するまで移動させる。プローブの配置は、C Tスキャンによって導かれる。配置されると、電流がプローブを通過し、腫瘍を加熱して、癌細胞を破壊する。

40

【0129】

光線力学的療法（P D T）

光線力学的療法は、他の治療が適切ではない場合に、肺気道の外側の層に依然として閉じ込められている非常に早期の肺癌を治療するために時々用いられる。これは、人々が良好な呼吸をするのを助けるために、腫瘍によって妨げられている気道を広げるのに役立ち得る。

【0130】

この技術では、光活性化薬物（ポルフィマーナトリウム（P h o t o f r i n（登録商標））が静脈内に注入される。この薬物は、正常細胞よりも癌細胞に収集される可能性が

50

高い。数日後、気管支鏡が喉から肺に通される。これは、局所麻酔および鎮静作用または全身麻酔のいずれかにより行うことができる。気管支鏡の端にある特殊なレーザー光が腫瘍に向けられ、薬物を活性化し、細胞を死滅させる。その後、死滅した細胞は、数日後に、気管支鏡検査中に除去される。必要に応じて、このプロセスを繰り返すことができる。

#### 【 0 1 3 1 】

##### レーザー治療

時々、レーザーを用いて、気道の内層の非常に小さな肺癌を治療することができる。レーザーも、より大きな腫瘍によって妨げられた気道を広げるのに役立ち得る。レーザーは、喉から腫瘍の近傍まで通される気管支鏡の端にある。その後、医師が、レーザービームを腫瘍にあて、それを燃焼させる。必要に応じて、この治療は通常、繰り返すことができる。

10

#### 【 0 1 3 2 】

##### ステント留置

気道中で成長した肺腫瘍は、時々、呼吸困難または他の問題を引き起こし得る。(多くの場合、PDTまたはレーザー治療などの他の治療後に)気道を広げた状態を保つために、ハードシリコンまたはステントと呼ばれる金属管を、気管支鏡を使用して気道内に配置することができる。

#### 【 0 1 3 3 】

##### 化学療法

最も頻繁に肺癌のために使用される化学療法薬は、以下のものである：

20

##### シスプラチン

##### カルボプラチン

##### パクリタキセル (Taxol (登録商標))

アルブミン結合パクリタキセル (nab - パクリタキセル、Abraxane (登録商標))

##### ドセタキセル (Taxotere (登録商標))

##### ゲムシタビン (Gemzar (登録商標))

##### ビノレルビン (Navelbine (登録商標))

##### イリノテカン (Camptosar (登録商標))

##### エトポシド (VP - 16 (登録商標))

30

##### ビンブラスチン

##### ペメトレキセド (Alimta (登録商標))

#### 【 0 1 3 4 】

多くの場合、肺癌の治療には2種類の化学療法薬の組み合わせを使用する。

#### 【 0 1 3 5 】

組み合わせが使用される場合、シスプラチンまたはカルボプラチンのいずれかと1種類の他の薬物を含む場合が多い。時々、これらの薬物を含まない、ビノレルビンまたはパクリタキセルとゲムシタビンなどの組み合わせが用いられ得る。

#### 【 0 1 3 6 】

一定の基準を満たす進行性肺癌を有する人々には、ベバシズマブ (Avastin (登録商標)) またはセツキシマブ (Erbix (登録商標)) などの標的治療薬が、同様に治療に加えられ得る。進行性癌には、最初の化学療法剤の組み合わせが、4 ~ 6 サイクルで与えられる場合が多い。

40

#### 【 0 1 3 7 】

進行性肺癌のための最初の化学療法剤による治療がもはや機能しない場合には、2次治療が推奨され得る。このような治療は、例えば、ドセタキセルまたはペメトレキセドなどの単一薬物を含んでもよい。

#### 【 0 1 3 8 】

##### 標的治療

腫瘍血管成長 (血管新生) を標的とする薬物

50

腫瘍が成長するには、それらに栄養を与え続ける新しい血管を形成しなければならない。いくつかの標的薬物が、この新しい血管の成長（血管形成）を阻止する。

【0139】

ベバシズマブ（Avasitin（登録商標））：ベバシズマブは、血管内皮増殖因子（VEGF）を標的とするモノクローナル抗体である。ベバシズマブは、1次治療の一部として標準的な化学療法治療計画に追加される場合に、進行性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者の生存を延長することが示されている。ベバシズマブは、2～3週間ごとに、静脈に点滴で与えられる。

【0140】

EGFRを標的とする薬物

上皮成長因子受容体（EGFR）は、通常、細胞が増殖および分裂するのに役立つ、細胞表面に見られるタンパク質である。いくつかのNSCLC細胞は、細胞をより速く成長させる非常に多くのEGFRを有する。

【0141】

エルロチニブ（Tarceva（登録商標））：エルロチニブは、EGFRが成長する細胞にシグナル伝達を行うのを阻止する薬物である。エルロチニブは、特に、女性およびこれまでに喫煙したことのない人において、いくつかの肺腫瘍を抑制することが示されている。化学療法による最初の治療がもはや機能しない場合に、主に進行性NSCLCに対して単独で使用される。エルロチニブは、EGFR遺伝子に変異を有する癌患者において、最初の治療として使用することもできる。

【0142】

セツキシマブ（Erbix（登録商標））：セツキシマブは、EGFRを標的とするモノクローナル抗体である。進行性NSCLC患者については、医師が、1次治療の一環として標準的な化学療法にそれを追加することができる。セツキシマブは、通常は週に一回、IV注入により与えられる。

【0143】

アフアチニブ（Gilotrif（商標））：エルロチニブと同様に、アフアチニブは、細胞が成長するように指示するEGFRからのシグナルを遮断する。最近、EGFR遺伝子の特定の 변異を有する進行性NSCLCの1次治療として（化学療法なしで）使用することが承認された。

【0144】

ALK遺伝子を標的とする薬物

NSCLCの約5%が、ALKと呼ばれる遺伝子に再配列を有することが判明している。この変化は、ほとんどの場合、NSCLCの腺癌サブタイプを有する非喫煙者（または軽い喫煙者）に見られる。ALK遺伝子の再配列は、細胞を成長させ、拡散させる、異常なALKタンパク質を産生する。

【0145】

クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））は、異常なALKタンパク質を遮断する薬物であり、ALK遺伝子が変化している肺癌患者の半数以上で、さらに既に化学療法を受けている患者において、腫瘍を縮小することが示されている。現在では、ALK遺伝子再配列を有する患者において（化学療法の代わりに）使用される最初の薬物である場合が多い。

【0146】

これらの治療法の選択肢の利用可能性にもかかわらず、局所性疾患（LD）を有するSCLC患者の生存期間中央値は16～24ヶ月であり、広範囲な疾患（ED）を有する患者の生存期間中央値は7～12ヶ月である（Zhang, Y and He, J, J. Thoracic Dis. 5（4）：538 - 548（2013））。ビデオを使った胸部手術（VATS）の肺葉切除を受けるNSCLC対象の生存期間中央値は、N2転移の単一ステーションの患者では49.0ヶ月と報告されている（Wang, S, et al, Ann. Thorac. Med. 8（3）：170 - 175（2013））。進行性非

10

20

30

40

50

扁平NSCLCにおける他の重要な変数の調整後でさえ、全身転移性の程度が生存転帰に強く影響を与える (Lee DS, et al., Cancer Res. Treat. 45 (2) : 95 - 102 (2013))。したがって、NSCLCおよびSCLCを患う患者を治療し、患者の生存を延長するために、追加の治療が必要とされる。

【0147】

#### 骨肉腫

骨の最高頻度の固形原発性悪性腫瘍である骨肉腫は、骨の皮質に浸潤および破壊し、周囲の軟組織内に転移する。未治療の場合、患者は、局所性で、多くの場合、転移性の疾患進行を伴い、憂鬱な治療単位を実行することになる。多剤化学療法の導入前には、骨肉腫の患者の90%を超える人々が、肺転移で死亡した (Ritter and Biela 10  
ck, Annals of Oncology, 2010; Supplement 7 : vii 320 - 325を参照されたい)。

【0148】

骨肉腫は、主に、20代の時に、大腿骨遠位部、脛骨近位端、および上腕骨近位などの長骨の骨幹端で発生し、以下のいずれかとして特徴づけられ得る：(i) 原発性/限局性 (すなわち、骨に由来し/限局される)；(ii) 転移性 (すなわち、原発性骨肉腫から体の他の場所に位置する臓器または組織への拡散)、または(iii) 再発性 (recu 20  
rrent) / 再発性 (relapsing) (すなわち、治療後および骨肉腫が検出できない期間後の骨肉腫の再発)。

【0149】

一般集団における骨肉腫の発生率は、2 ~ 3 / 100万 / 年であるが、思春期でより高くなり、15 ~ 19歳では年間発生率のピークが8 ~ 11 / 100万 / 年である。骨肉腫は、この年齢層において頭蓋外の全固形癌の15%を占め、男性は女性よりも1.4倍も高頻度に発症する (Ritter and Bielack, Annals of On 30  
cology, 2010; Supplement 7 : vii 320 - 325を参照されたい)。

【0150】

小児および若年成人では、骨肉腫は通常、長骨の端部付近などの骨が急速に成長している領域で発症する。ほとんどの腫瘍は、大腿骨遠位部または脛骨近位端のいずれかの膝の周りの骨に発症する。しかし、骨肉腫は、骨盤、肩、および顎の骨を含む全ての骨に発症 30  
し得る。これは、高齢者において特にあてはまる。骨肉腫の発生率は、遺伝性の網膜芽細胞腫および家族性癌のリー・フラウメニ症候群などの腫瘍抑制遺伝子の生殖細胞系列の変化と関連するいくつかの明確に定義された遺伝性疾患で増加する。

【0151】

#### 骨

全体的に、海綿骨、骨梁または海綿状の骨、および皮質骨、緻密骨 (compact 30  
bone) または緻密骨 (dense bone) の2種類の骨に区別され得る。

【0152】

緻密骨 (compact bone) または緻密骨 (dense bone) とも呼ばれる皮質骨は、いわゆるその最小の隙間および空間に起因する骨の硬い外側の層の組織である。この組織は、骨に滑らかで白い固体の外観を与える。皮質骨は、ハバース部位 (骨 40  
の中で血管および結合組織が通る管) ならびに骨単位 (ハバース管およびその同心円状に配置されたラメラを含む皮質骨の構造の基本単位) からなり、その結果、皮質骨で、骨は血液供給を取り囲む。皮質骨は、約5% ~ 約30%の多孔度を有し、成人骨格の骨の総質量の約80%を占める。

【0153】

#### 海綿骨 (骨梁または海綿状の骨)

海綿骨組織は、骨梁または海綿状の骨とも呼ばれる開放性の、細胞多孔性ネットワークであり、骨の内部を埋め、全体構造を軽量化し、血管および骨髄のための空間を提供する 50  
棒状で板状の要素のネットワークで構成されており、その結果、血液供給が骨を包囲する

。海綿骨は、骨の総質量の残り20%を占めるが、皮質骨の表面積のほぼ10倍を有する。海綿骨は、ハバース部位および骨単位を含んでおらず、多孔度は約30%～約90%である。

#### 【0154】

骨端と呼ばれる骨の頭部は、海綿状の外観を有しており、細長い不規則な骨梁、または棒からなり、格子構造を形成するために吻合し、それらの隙間は骨髓を含むが、薄い外殻は高密度に見える。骨端の不規則な骨髓空間は、骨幹と呼ばれる骨のシャフトの中心髓腔と連続するようになり、その壁は、皮質骨の薄板によって形成される。

#### 【0155】

海綿骨および皮質骨の両方は、同じ種類の細胞および細胞間物質を有するが、それらは、それらの構成要素の配置および骨物質に対する骨髓空間の割合において互いに異なる。海綿骨では、骨髓空間が比較的大きく、不規則に配置され、骨物質は細長い吻合骨梁および先のとがった骨片の形状である。皮質骨では、空間またはチャンネルは狭く、骨物質が高密度に充填されている。

10

#### 【0156】

非常に少数の例外を除いて、皮質および海綿状の形状の両方は、全ての骨に存在するが、各種類の量および分布は非常に異なる。長骨の骨幹は主に皮質組織からなり、髓腔を直接包囲する最内層のみが海綿骨である。頭部の平板状骨は、海綿骨の不規則な棒によって架橋された骨髓空間を取り囲む皮質骨の2つのプレートで構成されている。長骨および短い骨のほとんどの骨端は、皮質骨の薄い外殻で覆われた海綿骨からなる。

20

#### 【0157】

各骨は、その関節端を除いて、血管弾性線維性外膜である骨膜に囲まれている。いわゆる骨内膜、すなわち骨髓腔および骨髓空間の内側の骨膜は、境界の明瞭な層ではなく、骨組織と直接接触している骨形成細胞を含む様々な濃度の延髄網様体結合組織からなる。

#### 【0158】

##### 骨の構成成分

骨は、細胞ならびに有機物および無機物の細胞間基質で構成されている。

#### 【0159】

有機画分は、コラーゲン、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、および糖タンパク質からなる。骨のタンパク質基質は、主に、不溶性硬質繊維を形成する能力を有する繊維状タンパク質のファミリーであるコラーゲンで構成されている。骨の主なコラーゲンは、I型コラーゲンである。

30

#### 【0160】

剛性に関与し、その無脂肪乾燥重量の3分の2を構成することができる骨の無機成分は、主として、少量の水酸化マグネシウム、フッ化物、および硫酸塩と共に、カルシウムヒドロキシアパタイトの形態のリン酸カルシウムおよび炭酸カルシウムで構成されている。組成物は、年齢およびいくつかの食事要因によって異なる。骨ミネラルは、コラーゲン繊維に強度および剛性を加える長い微結晶を形成する。それが敷設されるプロセスが、石灰化と呼ばれる。

#### 【0161】

##### 骨細胞

骨の4つの細胞型は、その形成および維持に関与している。これらは、1)骨前駆細胞、2)骨芽細胞、3)骨細胞、および4)破骨細胞である。

40

#### 【0162】

##### 骨前駆細胞

骨前駆細胞は、間葉系細胞から生じ、骨膜の内側部分、および成熟した骨の骨内膜に存在する。それらは、骨形成が開始される胚性間葉系コンパートメントの領域、および成長骨の表面近傍の領域に見られる。構造的には、骨前駆細胞は、それらが生じた間葉系細胞とは異なる。骨前駆細胞は、淡染性の細胞質および淡染性の核を有する不規則な形状の細長い細胞である。有糸分裂によって増殖する骨前駆細胞は、主に、それらの位置および骨

50

芽細胞との関連によって識別される。いくつかの骨前駆細胞は、骨細胞に分化する。骨芽細胞および骨細胞が分裂しなくなると、骨前駆細胞の集団が生涯にわたって生き残ることが示されている。

#### 【 0 1 6 3 】

##### 骨芽細胞

類骨の継ぎ目（石灰化されていない、新たに形成された有機マトリクスの骨の表面上の狭い領域）の表面上に位置する骨芽細胞は、骨前駆細胞に由来する。骨芽細胞は、コラーゲンを合成し、石灰化を制御する単核の未熟な造骨細胞である。骨芽細胞は、形態学的に骨前駆細胞と区別することができる。一般的に、骨芽細胞は、骨前駆細胞より大きく、より丸みを帯びた核、より顕著な核小体、および非常に好塩基性の細胞質を有する。骨芽細胞は、主に石灰化されて骨になる I 型コラーゲンで構成されている、類骨として知られるタンパク質の混合物を作る。骨芽細胞はまた、プロスタグランジンなどのホルモン、骨の石灰化に關与する酵素であるアルカリホスファターゼ、ならびに基質タンパク質を作る。

10

#### 【 0 1 6 4 】

##### 骨細胞

骨芽細胞由来の星型の成熟した骨細胞であり、緻密骨で見られる最も豊富な細胞である骨細胞が、骨の構造を維持する。骨細胞は、骨芽細胞のように、有糸分裂することができない。骨細胞は積極的に骨基質の日常的な代謝回転に關与し、ラクナと呼ばれる骨基質の小さな空間、空洞、隙間またはくぼみに存在している。骨細胞は、骨基質を維持し、カルシウムホメオスタシスを調節し、最も必要とされる場所に形成するように骨に指示する細胞のフィードバック機構の一部であると考えられている。骨は、加えられる力に耐えるために、より強力に成長することによってその加えられる力に適應する。骨細胞は、機械的な変形を検出し、骨芽細胞による骨形成を媒介することができる。

20

#### 【 0 1 6 5 】

##### 破骨細胞

単球幹細胞系統に由来し、マクロファージと同様の食細胞様メカニズムを有する破骨細胞は、ハウシッ窩と呼ばれる骨のくぼみに見られることが多い。破骨細胞は、骨吸収に特化する巨大多核細胞である。吸収時に、破骨細胞は、骨表面の領域を塞ぐ。次いで、活性化した時に、破骨細胞は、ヒドロキシアパタイト成分を溶解する極めて酸性の環境を作り出すために水素イオンを送り出す。破骨細胞の数および活性は、カルシウム吸収が副甲状腺ホルモン（PTH）の注射によって刺激された時に上昇し、破骨細胞活性は、甲状腺傍濾胞細胞によって産生されるホルモンであるカルシトニンの注射によって抑制される。

30

#### 【 0 1 6 6 】

##### 骨基質

骨基質は、緻密骨の総重量の約 90 % を占め、ヒドロキシアパタイト（60 %）および線維性 I 型コラーゲン（27 %）に似た微結晶リン酸カルシウムで構成されている。残りの 3 % は、マイナー型コラーゲン、およびオステオカルシン、オステオネクチン、オステオポンチン、骨シアロタンパク質を含む他のタンパク質、ならびにプロテオグリカン、グリコサミノグリカン、および脂質からなる。

40

#### 【 0 1 6 7 】

骨基質は、骨格細胞が受け取って、作用することができる生体情報の主要な源でもある。例えば、骨の中の細胞外基質糖タンパク質およびプロテオグリカンは、様々な成長因子およびサイトカインに結合し、骨芽細胞および破骨細胞に作用する蓄えられたシグナルの貯蔵所として機能する。骨基質に見られる成長因子およびサイトカインの例としては、骨形成タンパク質（BMP）、上皮成長因子（EGF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子 - 1（IGF - 1）、トランスフォーミング増殖因子（TGF）、骨由来増殖因子（BDGF）、軟骨由来成長因子（CDGF）、骨格成長因子（hSGF）、インターロイキン - 1（IL - 1）、およびマクロファージ由来因子が挙げられるが、これらに限定されない。

50

#### 【 0 1 6 8 】



細胞外基質分子自体は、調節的役割を果たし、細胞に対する直接的な生物学的効果ならびに重要な空間およびコンテキスト情報の両方を提供することができると新たに理解されている。

#### 【0169】

##### 骨膜および骨内膜

骨膜は、骨の関節面を除いて、骨の線維性結合組織の外被である。骨への付着は、位置および年齢によって異なる。若い骨では、骨膜は容易に剥離する。成人の骨では、骨膜は、特に、腱および靭帯の付着点でより強固に付着しており、多くの骨膜繊維がシャープピー（Sharpay）穿孔繊維（骨の外周のラメラの中に入る膠原繊維の束）として骨に侵入する。骨膜は2層からなり、その外側は、細胞は少ないが多数の血管および神経を含む粗い線維性結合組織で構成されている。血管は少ないが、細胞が多い内層は、多くの弾性繊維を含む。成長中に、未発達の結合組織の骨形成層は、骨膜の内層を形成する。成人では、骨形成層は、骨に密接に適用される一列の散在性扁平細胞のみとなる。骨膜は、骨に向かう血管および神経のため、ならびに腱および靭帯の足場のための支持ベッドとして機能する。骨膜の一部とみなされる骨形成層は、成長および修復のために骨芽細胞を備えることが知られており、骨形成の範囲を制御および制限する重要な制限層として作用する。骨膜およびそれに含まれる骨の両方が結合組織区画の領域であるため、それらは、基礎層物質または基底膜によって互いにまたは他の結合組織から分離されていない。骨膜幹細胞は、骨の再生および修復において重要であることが示されている（Zhang et al., 2005, J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 5(4): 360-362）。

10

20

#### 【0170】

骨内膜は、骨内の空洞の表面（骨髓腔および中心管）ならびに骨髓腔中の骨梁の表面も覆う。成長している骨では、骨内膜は骨髓性細網結合組織の繊細な線条体からなり、その下は骨芽細胞の層である。成人では、骨形成細胞は平らになり、別の層と区別できない。これらは、骨折後などの骨形成の刺激があった場合に、骨形成細胞に変換できる。

#### 【0171】

##### 骨髓

骨髓は、長骨の骨髓腔、巨大中心管、および海綿骨の骨梁間の空間の全てを占める軟結合組織である。骨髓は、様々な種類の細胞が位置する網目の中の繊細な細網結合組織からなる。赤色および黄色の2種類の骨髓が認められている。赤色骨髓は、胎児および若者の骨にのみ見られる種類であるが、成人では長骨の椎骨、胸骨、肋骨、頭蓋骨、および骨端に制限されている。赤色骨髓は、成人の体内の血液細胞の発生の主要部位である。黄色骨髓は、主に、他の骨髓の要素と徐々に置き換わる脂肪細胞からなる。特定の条件下では、古いまたは衰弱したヒトの黄色骨髓は、脂肪のほとんどを失い、ゲル状の髄として知られる赤みを帯びた色で、ゼラチン状の稠度と想定される。十分な刺激で、黄色骨髓は、赤色骨髓の特徴を取り戻し、血液の発達の過程で積極的な役割を果たし得る。

30

#### 【0172】

##### 骨形成または骨化

骨形成または骨化は、骨が形成されるプロセスである。骨格を生成する3種類の異なる系統がある。体節は軸骨格を生成し、側板中胚葉は肢の骨格を生成し、頭蓋神経堤は鰓弓、頭蓋顔面骨、および軟骨を生じさせる。骨の形成すなわち骨形成には2つの主要な機序があり、両方とも既存の間葉組織の骨組織への変換を伴う。骨への間葉系組織の直接変換は、膜内骨化と呼ばれている。このプロセスは、主に頭蓋骨の骨の中で生じる。他の場合には、間葉系細胞は軟骨に分化し、後に、骨によって置換される。軟骨の中間体が形成され、骨細胞によって置換されるプロセスは、軟骨内骨化と呼ばれる。

40

#### 【0173】

##### 膜内骨化

膜内骨化は、肩甲骨、頭蓋骨および亀の殻の平らな骨が形成される特徴的な方法である。膜内骨化では、骨は、線維性結合組織のシートを発達させる。頭蓋骨内の膜内骨化中に

50

、神経堤由来の間葉系細胞が増殖し、凝縮して小型の小結節になる。これらの細胞の一部は、毛細血管へと発達する。他は、骨芽細胞、関係する骨前駆細胞になるようにその形状を変更する。骨芽細胞は、カルシウム塩を結合することができるコラーゲンプロテオグリカン基質を分泌する。この結合によって、骨の前駆 (pre bone) (類骨) 基質が石灰化される。ほとんどの場合、骨芽細胞は、それらが分泌する類骨基質の層によって石灰化の領域から分離される。時折、骨芽細胞は、石灰化した基質の中に閉じ込められ、骨細胞になる。石灰化が進行すると、骨化が始まった領域から骨の骨片が放射状に広がり、石灰化した骨片の全領域は、骨膜を形成する小型の間葉系細胞によって取り囲まれるようになり、骨膜の内面上の細胞も骨芽細胞になり、既存の針状骨の基質に沿って類骨基質を堆積させる。このようにして、骨の多くの層が形成される。

10

#### 【0174】

膜内骨化は、間葉系ゾーンへの毛細血管の浸潤を特徴としており、間葉系細胞の出現および成熟骨芽細胞への分化は、骨の骨片の形成をもたらす骨基質を構成的に堆積させ、成長および発達し、最終的に他の骨片と融合して、骨梁を形成する。骨梁のサイズおよび数が増加するにつれて、それらは相互に結合し、線維性骨 (骨細胞の割合が高い無秩序な弱い構造) を形成し、最終的に、より組織化された、より強い層板骨に置き換えられる。

#### 【0175】

膜内骨化の分子機構は、骨形成タンパク質 (BMP) および C B F A 1 と呼ばれる転写因子の活性化を伴う。頭部表皮の骨形成タンパク質、例えば、BMP 2、BMP 4、および BMP 7 は、神経堤由来の間葉系細胞に指示して、直接、骨細胞になると考えられている。BMP は、間葉系細胞中で C b f a 1 遺伝子を活性化する。C B F A 1 転写因子は、間葉系細胞を骨芽細胞へ変換することが知られている。マウス C B F A 1 の mRNA が骨を形成する間葉系縮合に主に制限されており、骨芽細胞系に限定されていることが複数の研究で示されている。C B F A 1 は、オステオカルシン、オステオポンチン、および他の骨特異的細胞外基質タンパク質の遺伝子を活性化することが知られている。

20

#### 【0176】

軟骨内骨化 (Endochondral Ossification) (軟骨内骨化 (Intracartilaginous Ossification))

軟骨内骨化は、凝集した間葉系細胞から軟骨組織の in vivo 形成を伴い、骨による軟骨組織のその後の置き換えは、5つの病期に分類することができる。脊柱の骨格成分、骨盤、肢は、最初に軟骨から形成され、後に骨になる。

30

#### 【0177】

最初に、間葉系細胞は、軟骨細胞になることが約束されている。この取り組みは、隣接する中胚葉細胞に、2つの転写因子 Pax 1 および Scleraxis を発現するように誘導するパラクリン因子により引き起こされる。これらの転写因子は、軟骨特異的遺伝子を活性化することが知られている。例えば、Scleraxis は、硬節からの間葉、骨の軟骨前駆体を形成する顔の間葉および肢の間葉中で発現する。

#### 【0178】

軟骨内骨化の第2フェーズ中に、コミットされた間葉系細胞は、コンパクトな結節に凝縮し、軟骨細胞 (軟骨基質を産生し、維持し、主にコラーゲンおよびプロテオグリカンからなる軟骨細胞) に分化する。N - カドヘリンがこれら縮合の開始に重要であり、N - C A M は、それらを維持するのに重要であることが複数の研究で示されている。ヒトでは、DNA 結合タンパク質をコードする SOX 9 遺伝子は、前軟骨縮合において発現する。

40

#### 【0179】

軟骨内骨化の第3フェーズ中に、軟骨細胞は、骨のモデルを形成するために急速に増殖する。軟骨細胞は分裂するにつれて、軟骨特異的細胞外基質を分泌する。

#### 【0180】

第4フェーズでは、軟骨細胞は分裂を停止し、体積が著しく増加し、肥大軟骨細胞になる。これらの巨大軟骨細胞は、(コラーゲン X およびより多くのフィブロネクチンを加えることによって) それらが産生する基質を変更し、炭酸カルシウムにより石灰化されるこ

50

とを可能にする。

#### 【0181】

第5フェーズは、血管による軟骨モデルの浸潤を伴う。肥大軟骨細胞がアポトーシスによって死滅すると、この空間は骨髄になる。軟骨細胞が死滅するにつれて、軟骨モデルを囲む一群の細胞は、骨芽細胞に分化し、部分的に分解された軟骨上に骨基質を形成し始める。最終的には、全ての軟骨が骨に置き換えられる。このように、軟骨組織は、以下の骨のモデルとして役立つ。

#### 【0182】

骨細胞による軟骨細胞の交換は、細胞外基質の石灰化に依存している。事象の数は、好気呼吸から無機呼吸への初期スイッチを含む軟骨細胞の肥大および石灰化をもたらし、それらの細胞代謝およびミトコンドリアのエネルギーポテンシャルを変化させる。肥大軟骨細胞は、細胞外基質に多数の小さな膜結合小胞を分泌する。これらの小胞は、カルシウムイオンおよびリン酸イオンの生成に活性があり、軟骨基質内の石灰化プロセスを開始する酵素を含む。肥大軟骨細胞、それらの代謝物およびミトコンドリア膜が交代し、その後、アポトーシスによって死滅する。

#### 【0183】

(ヒトを含む)多くの哺乳動物の長骨では、軟骨内骨化は、骨の中心から両方向に外側に拡散する。骨化フロントが軟骨モデルの両端に近づくについて、骨化フロント付近の軟骨細胞は増殖して、肥大化し、骨の軟骨端を押し出す。長骨の両端の軟骨領域は、骨端成長板と呼ばれる。これらのプレートは、3つの領域：軟骨細胞増殖の領域、成熟した軟骨細胞の領域、および肥大軟骨細胞の領域を含む。内側の軟骨が肥大し、骨化フロントが遠く外側に延びるにつれて、骨端成長板の残りの軟骨が増殖する。骨端成長板が軟骨細胞を産生することができる限り、骨は成長し続ける。

#### 【0184】

##### 骨リモデリング

骨は、成人において、常に破骨細胞によって分解され、骨芽細胞によって再形成される。骨の18%ほどが、骨リモデリングとして知られる再生のプロセスを通して、毎年再利用され、骨の剛性を維持すると報告されている。このダイナミックなプロセスのバランスは、ヒトが歳を取るにつれてシフトし、若者では、骨の形成が有利に働くが、老齢では、吸収が有利に働く。

#### 【0185】

新しい骨物質は、骨膜の内部表面から周辺に加えられるので、骨髓腔を形成する内部領域の空洞化がある。骨組織のこの破壊は、血管を通して骨に入る破骨細胞によるものである。破骨細胞は、骨基質の無機部分およびタンパク質部分の両方を溶解させる。各破骨細胞は、基質中に多数の細胞プロセスを与え、周囲の物質への水素イオンを送り出すことにより酸性化し、それを可溶化する。血管は、生物の生涯の間、骨髓に存在する造血細胞も移入する。

#### 【0186】

破骨細胞の数および活性は、厳密に調節する必要がある。非常に多くの活性破骨細胞が存在する場合には、非常に多くの骨が溶解され、骨粗しょう症が発生する。逆に、破骨細胞が十分に生成されない場合には、骨は、骨髄のためにくり抜かれず、大理石骨病(石のような骨疾患(stone bone disease))として知られ、骨が硬くなり、より密になる障害が生じる。

#### 【0187】

##### 骨再生および骨折修復

任意の外傷のような骨折は、出血および組織破壊を引き起こす。したがって、最初の修復変更は、軟組織の全ての傷害で発生する変化の特徴を示す。増殖する線維芽細胞および毛細血管の芽は、血液凝固および損傷領域で成長し、したがって、肉芽組織を形成する。この領域はまた、多形核白血球によって、その後、その組織破片を貪食するマクロファージによって浸潤される。肉芽組織は、徐々により密になり、その一部で、軟骨が形成され

る。この新たに形成された結合組織および軟骨は、カルスと命名される。これは、一時的に骨折した骨を安定させ、共に結合するのに役立つ。このプロセスが行われるにつれて、骨膜の休眠骨形成細胞を増大し、活発な骨芽細胞になる。骨折した骨の外側で、最初に、骨折からある程度の距離において、骨組織が堆積する。新しい骨のこの形成は、骨折した骨の両端に向かって継続し、最終的に線維軟骨カルス上に鞘に似た骨の層を形成する。骨量が増加すると、骨形成芽が繊維状の軟骨カルスに浸潤し、骨のようなものと置き換えられる。軟骨が石灰化を受けると、線維軟骨カルスの置換における吸収および膜内骨形成も起きる。この新たに形成された骨は、最初はスポンジ状であり、コンパクトな種類ではなく、カルスの直径は減少する。この骨膜下の骨形成が行われている時に、骨は骨髓腔でも形成される。髄様骨は、骨折単位の各側から求心的に成長し、したがって、骨の癒着を支援する。

10

#### 【0188】

修復のプロセスは、一般的に、規則正しいプロセスであるが、骨折した骨の端部の置換および与えられた外傷の程度により大いに変化する。不均等または突出した面が、徐々に除去され、特に、若い個体における癒された骨は、その元の輪郭を引き継ぐ。

#### 【0189】

##### 骨形成および血管新生

骨格発達および骨折の修復は、複数の細胞型および組織の遊走、分化、ならびに活性化などの複数の事象の調整を含む。微小血管系および微小循環の発達は、組織が退化し、死滅することなく、生きた骨の恒常性および再生に重要である。骨形成および骨折修復の *in vitro* ならびに *in vivo* モデルを用いた最近の研究は、骨格の発達および修復における血管系の補充の性質のよりよい理解をもたらした。

20

#### 【0190】

血管系は、体の全ての組織に酸素、栄養素、可溶性因子、および多数の細胞型を輸送する。成熟した血管構造の成長および発達は、臓器形成における最も初期の事象の一つである。哺乳類の胚発生では、発生期の血管網は、未発達の血管網に新たに形成（血管形成）する血管芽細胞が凝集して発達する。これは、既存の血管からの発芽、ブリッジングおよび成長（血管新生）が、機能的循環系の開始をもたらす複雑なモデリングプロセスを受ける。

#### 【0191】

胚血管系の正常な発達につながる要因および事象は、成人では血管新生の状況の中で繰り返される。血管新生に関与する因子がいくつか存在する。それらの因子には、血管内皮増殖因子（VEGF）、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF（ $\beta$ ））ファミリーの様々なメンバー、および低酸素誘導性転写因子（HIF）が含まれるが、これらに限定されない。血管形成特性を有する他の因子には、アンジオポエチン（Ang-1）、肝細胞増殖因子（HGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子ファミリー（IGF-1、IGF-2）およびニューロトロフィン（NGF）が含まれる。

30

#### 【0192】

VEGFおよびそれらの対応する受容体は、血管形成、血管新生またはリンパ血管系の形成のいずれかにおいて、最終的に血管系の発達につながる分子および細胞事象のカスケードにおいて重要な調節因子である。VEGFは、生理的血管新生における重要な調節因子であるが、骨格の成長および修復においても重要な役割を果たしている。

40

#### 【0193】

樹立した成熟血管系では、内皮は、必要に応じて要求に応答するために、隣接組織へのコミュニケーションネットワークを提供することにより、周囲の組織の恒常性維持に重要な役割を果たしている。さらに、脈管構造は、周囲の組織が必要とする成長因子、ホルモン、サイトカイン、ケモカインおよび代謝産物などを提供し、分子および細胞の動きを制限する障壁として作用する。骨内皮上で発現するシグナルおよび誘引要因は、循環細胞、特に、造血細胞を骨髓に動員し、転移細胞と協調して、それらを骨格領域に向けるのに役

50

立つ。したがって、骨組織への血管供給の全ての変化は、骨壊死（骨への血流の減少によって引き起こされる骨の死）、骨髄炎（微生物による骨または骨髄の感染）、および骨粗鬆症（骨密度の損失）などの骨格病理をもたらし得る。いくつかの因子は、NF- $\kappa$ B リガンド（RANKL）の受容体アクチベーター誘導性破骨細胞骨吸収を阻害するオステオプロテゲリン（OPG）を含む脈管構造および骨格の病理に顕著に影響することが見出されている。

#### 【0194】

膜内および軟骨内の両方の骨の骨化は、血管の内部成長に近接近して発生する。軟骨内骨化において、骨の骨化の速度を決定するための軟骨形成および骨形成のカップリングは、成長板の血管新生のレベルに依存する。例えば、血管内皮増殖（VEGF）因子アイソフォームは、軟骨内での骨の発達中に骨幹端および骨端血管新生、軟骨形成、および骨化の調整に不可欠である。HIF-1は、VEGF遺伝子（および酸素が不足している場合に、その産物が必要とされる他の遺伝子）の転写を刺激する。VEGFタンパク質は、分泌され、組織を通して拡散し、近傍の内皮細胞で作用する。

10

#### 【0195】

内皮細胞の応答は、少なくとも4つの構成要素を含む。まず、細胞は、親毛細血管または細静脈の基底膜を通る道を消化するプロテアーゼを産生する。第2に、内皮細胞は、シグナル源に向かって移動する。第3に、細胞が増殖する。第4に、細胞は、管を形成し、分化する。VEGFは、選択的に内皮細胞に作用し、それらの効果のセット全体を刺激する。線維芽細胞増殖因子ファミリーの一部のメンバーを含む他の成長因子は、血管新生を刺激することができるが、内皮細胞以外の他の細胞型に影響を与える。新しい血管が形成され、組織に血液がもたらされ、酸素濃度が上昇し、HIF-1活性が低下し、VEGF産生が遮断され、血管新生が止まる。

20

#### 【0196】

長骨の軟骨領域の血管新生は、発達の異なる病期で起こる。初期胚発生中に、軟骨膜起源の血管が軟骨構造に陥入する。出生後の成長が高まるにつれ、毛細血管が長骨の成長板に浸潤する。成人期では、血管新生は、定期的に、関節リウマチ（RA）および変形性関節症（OA）などの骨の外傷または病態生理学的病状に応答して、骨リモデリング中に切り替わることができる。

#### 【0197】

骨は、創傷の軟組織治癒の徴候である線維性瘢痕が発達することなく、再生する固有の能力を有する。これは、骨格のしっかりと調整された発達を模倣する治癒過程の複雑な相互依存段階を経て達成される。筋骨格系の損傷を有する外傷後、血管系の破壊は、急性壊死および周囲の組織の低酸素症をもたらす。循環のこの破壊は、血腫の形成をもたらす凝固カスケードにおける血栓因子の活性化をもたらす。炎症反応および組織破壊は、骨前駆細胞および間葉系細胞を骨折部位に動員するサイトカインおよび増殖因子などの因子を活性化する。骨折した骨における骨内膜循環の刺激は、成長している毛細血管に関連する間葉系細胞が骨内膜および骨髄の外傷領域に浸潤することを可能にする。骨折の端で、一過的に形成された肉芽組織は、線維軟骨で置き換えられる。付随して、骨膜は、外部仮骨の形成をもたらす膜内骨形成を直接受けるが、内部では、組織が線維性骨を形成するために石灰化されている。骨折における骨組織および血管系が安定した後、壊死骨の破骨細胞による除去に続いて、層板骨によって大きな骨折仮骨が交換される場合に、細胞媒介性リモデリングカスケードは活性化され、カルスのサイズは減少し、通常の血管供給が回復される。

30

40

#### 【0198】

胎児および出生後の骨の発達に関連付けられる複数のメディエーターは、骨折修復におけるカスケード応答に顕著な役割を果たしている。それらのメディエーターとしては、BMP-2およびBMP-4、VEGF、bFGF、TGF- $\beta$  およびPDGFが挙げられるが、これらに限定されない。VEGF発現は、骨折仮骨において、軟骨芽細胞、軟骨細胞、骨幹細胞および骨芽細胞で検出され、治癒の最初の7日間では、血管芽細胞、骨前駆

50

細胞および骨芽細胞で高度に発現しているが、11日後に減少する。さらに、破骨細胞は、ヘパリンからVEGFの活性型の放出を誘導するヘパリナーゼを放出し、血管新生だけでなく、破骨細胞の動員、分化および活性を活性化し、軟骨内骨化中に骨折仮骨のリモデリングをもたらす。場合により、骨折は修復または癒着されず、繊維で満たされた偽関節になる。いくつかの要因は、限定されないが、抗炎症薬、ステロイド類、ビタミンC、ビタミンDおよびカルシウムの欠乏、喫煙、糖尿病、ならびに他の生理的障害などの骨折の癒着不能または癒着遅延をもたらす得る。

#### 【0199】

機能的な血管網の欠如は、非癒着骨折における骨の治癒の欠如の重要な要因でもある。生体模倣足場から放出される血管新生因子は骨再生を向上させることができ、血管形成因子および骨形成因子の両方を放出する組み合わせ戦略により、骨の再生能力を向上させることができる。ことが複数の研究により報告されている。

#### 【0200】

骨形成における破骨細胞の分化および活性化、血管形成、骨前駆細胞の動員、BMP-2などの成長因子の放出ならびに骨折修復の時系列の重要なタイミングは、血管新生および骨形成のメディエーターの同期化された内部産生によって高めることができる。ラットにおけるドリルで穴を開けた大腿損傷の研究は、VEGFスプライシングアイソフォームとその受容体の差次的発現を示し、これらが骨の治癒過程において重要な役割を果たすことを示した。他の研究は、血管新生が、仮骨延長モデルの骨延長における骨形成の発症前に主に発生することを実証している。

#### 【0201】

骨の治癒の早期に外因的に添加された場合には、血管新生を誘導する別の増殖因子FGF-2が、骨折の修復を促進することができる。このメカニズムは、完全に解明されていないが、血管形成ならびに骨芽細胞の増殖および分化を刺激して、おそらく骨折の修復を助ける能力を有する。

#### 【0202】

##### 骨肉腫

骨肉腫は、石灰化の前に、類骨（新たに形成された有機骨基質）の産生によって病理学的に定義されている。産生された主な基質中にかなりのばらつきが存在し、組織学的サブタイプとして説明されるが、悪性紡錘細胞と関連する類骨の小さな領域の存在でさえ、診断を行うために使用される。骨肉腫の臨床的特徴が、起源細胞、変換をもたらす遺伝的事象、それらの事象のタイミング、または骨芽細胞表現型への分化に関連する要因によって定義されるか否かは不明のままである（R. Gorlick, Cancer Treatment & Res. 152: 467-478 (2010)）。マウスモデルにおいて、骨肉腫は、cdkn2領域のゲノム喪失を経て間葉系幹細胞から発達することが示された（Mohseny, AB et al., J. Pathol. 219 (3): 294-305 (2009)）。

#### 【0203】

##### 骨肉腫のサブタイプ

##### 高悪性度骨肉腫

高悪性度骨肉腫は、骨肉腫の最も急速に成長しているタイプで、子供および十代の若者に最も頻繁に発生する。高悪性度の従来の骨肉腫における新生細胞は、著しい核の多形性、目立つクロマチン異常、顕著な核小体および多くの有糸分裂像を有し、そのうちのいくつかは異型である。高悪性度骨肉腫には、造骨細胞、軟骨芽細胞、線維芽細胞、混合細胞、小細胞、毛細血管拡張性の高悪性度の表面（高悪性度傍骨性骨肉腫）、パジェット病（骨パジェット病を有する人で発症する腫瘍）、骨外性骨肉腫（骨以外の体の部分で始まる腫瘍）ならびに照射後の骨肉腫（かつて放射線療法を受けた骨で始まる腫瘍）が含まれる。骨肉腫の線維腺腫パターンでは、間質は紡錘細胞で構成されている。

#### 【0204】

##### 中悪性度骨肉腫

中悪性度骨肉腫は、高悪性度骨肉腫および低悪性度骨肉腫の間に入るが、低悪性度骨肉腫と同様に治療されている珍しい腫瘍である。中悪性度骨肉腫の例としては、骨膜骨肉腫（中悪性度傍骨性骨肉腫）が挙げられる。

#### 【0205】

##### 低悪性度骨肉腫

低悪性度骨肉腫は、最も成長の遅い骨肉腫である。これらの腫瘍は、顕微鏡で見たときに、正常な骨のように見え、分裂細胞がほとんどない。これらの2種類の腫瘍は、骨膜の外層の腫瘍（低悪性度傍骨性骨肉腫）および髄内／骨内高分化型腫瘍（低悪性度中央腫瘍）である。

#### 【0206】

##### 骨肉腫の病期分類

骨肉腫の治療および予後は、かなりの程度で、最初に診断された時の癌の病期に依存する。

#### 【0207】

##### 原発性／限局性骨肉腫

原発性骨肉腫は骨のみに見られ、限局性骨肉腫が、筋肉、腱、または脂肪などの骨に隣接する組織に見られる間に始まる。骨肉腫の約80%は、それらが最初に検出された時に局在すると考えられている。実際には、ほとんどの患者は、診断時に微小転移を有し、ほとんどの骨肉腫の治療として化学療法の重要性を強調する。

#### 【0208】

医師は、限局性骨肉腫をさらに(i)切除可能な癌および(ii)切除不能(non-resectable)／切除不能(unresectable)な癌の2つのグループに分ける。切除可能な癌は、目に見える腫瘍の全てが手術により除去することができるものである。切除不能(non-resectable)／切除不能(unresectable)な癌は、手術によって完全に除去することができないものである。

#### 【0209】

##### 転移性骨肉腫

転移性骨肉腫は、原発性骨肉腫から体の他の場所に位置する臓器または組織に転移している。骨肉腫は、最も頻繁に肺に転移するだけでなく、他の骨、脳、または他の臓器にも転移することができる。骨肉腫患者の約20%は、診断時に転移した転移性骨肉腫を有する。転移性骨肉腫の患者は治療が困難であるが、転移部分が手術によって除去することができる場合に、一部は治療され得る。化学療法が手術と組み合わせる場合には、これらの患者の治癒率は向上する。

#### 【0210】

##### 骨肉腫の病期分類

骨肉腫にはいくつかの病期分類システムがある。筋骨格腫瘍学会(MTS)の骨肉腫の病期分類システムは、腫瘍悪性度(I = 低悪性度、II = 高悪性度)、腫瘍の拡張(A = コンパートメント内; B = コンパートメント外)、および巨視的遠隔転移(III)の存在に基づく。例えば、MTS病期分類システムでは、限局性高悪性度骨肉腫は、病期分類IIAまたはIIBに分類され、原発巣の程度にかかわらず、転移性疾患は、病期分類III疾患として分類される。別の病期分類システムである米国癌合同委員会(AJCC)の病期分類システムは、いくつかの注目すべき差異はあるがMTS病期分類システムと同様である。AJCCの病期分類システムは、病期分類IIIを、スキップ転移を有する任意の腫瘍として分類する。スキップ転移は、反応性リムの外側であるが同じ骨内または近隣の関節を越えて成長する腫瘍小結節であり、それぞれ、局部転移、骨内転移または関節を越える転移を表す。さらに、AJCCの病期IおよびIIはカテゴリーAおよびBに細分され、それぞれ、腫瘍拡張よりむしろ全ての次元で8cmを超えるかまたは8cm未満である腫瘍サイズに基づく。このシステムは追加の病期分類IVも使い、これは、(肺転移を説明する)IVAまたはM1、および(他の転移を説明する)IVBまたはM1bに分けられる。ヨーロッパおよびアメリカ骨肉腫研究会は、Ennekingシステムを使

10

20

30

40

50

用して、骨肉腫を病期分類する。このシステムは、腫瘍の悪性度（G）、局所性原発性腫瘍の程度（T）、および局所リンパ節または他の臓器（M）への腫瘍の転移（M）に基づく。腫瘍は、低悪性度（G1）または高悪性度（G2）のいずれかに分類され、原発性腫瘍の程度は、限局されたコンパートメント内（T1）または拡張されたコンパートメント外（T2）のいずれかに分類される。リンパ節または他の臓器に転移していない腫瘍は、M0と分類され、それらに転移した腫瘍はM1と分類される。これらの臨床病期分類システムに加えて、Meisterらは、細胞の異型性および有糸分裂活性に基づいて、組織学的特徴の半定量的評価により+ ~ +++の範囲で骨肉腫を特徴付けた（Dai et al. Med Sci Moni, 2011; 17(8): RA177-190を参照されたい）。

10

#### 【0211】

##### 骨肉腫の治療

骨肉腫の治療が主に四肢切断だった1970年代以前は、患者の5年生存率は10~20%であった（Ritter and Biellack, Annals of Oncology, 2010; Supplement 7: vii320-325を参照されたい）。手術および現在の多剤用量・強化化学療法の組み合わせは、患者の5年生存率を約60~70%まで上昇させた。骨肉腫のための現在のプロトコルには、一般的に、ネオアジュバント（術前）療法、その後必要に応じて、アジュバント（術後）療法が含まれる。最も一般的に投与される化学療法薬としては、ロイコボリンカルシウムレスキューと共にシスプラチン、ドキソルビシン、イホスファミド、および高用量メトトレキサートが挙げられる。ゾレドロン酸、ミノドロネート、リセドロネートおよびアレンドロネートなどのビスホスホネートの治療可能性は、ヒト骨肉腫細胞の成長に対する阻害効果により、近年広く認められている（Dai et al. Med Sci Moni, 2011; 17(8): RA177-190を参照されたい）。

20

#### 【0212】

##### 手術

手術は、依然として骨肉腫治療の必須部分である。手術の目的は、できるだけ多くの機能を保持しながら、腫瘍全体を除去することである。外科的処置のためのEnnekingの基準によって定義されるように、正常（すなわち、腫瘍のない）組織に囲まれた腫瘍の完全な除去を意味する広い切除縁が試みられなければならない（Enneking, W. F. et al., Clin. Orthop. Relat. Res. 1980, 153, 106-120; Biellack, S. et al., Annals of Oncology, 20(Supplement 4): iv137-iv139(2009); Ando, K. et al., cancers 2013, 5, 591-616)。

30

#### 【0213】

腕または脚の腫瘍は、四肢・サルベージ（四肢・温存）手術または切断のいずれかで治療されることがある。四肢・サルベージ手術では切断せずに癌を除去するが、切断は、癌および腕もしくは脚の全部または一部を除去する

#### 【0214】

骨肉腫が体の他の部分に広がる（すなわち、転移する）場合には、可能であれば、これらの腫瘍は外科的に除去される。

40

#### 【0215】

##### 骨肉腫に対する化学療法

全身化学療法は、1970年代における化学療法の導入以来、骨肉腫の患者のための最も一般的な治療法である（Allison, D. C. et al., Sarcoma 2012, 2012, ID 704872; Ando, K. et al., Cancers 2013, 5, 591-616）。ほとんどの骨肉腫は、約10週間、手術前（術前化学療法）に行われ、最大1年間、手術後（補助化学療法）に再び行われる全身化学療法で治療される。現在の標準的プロトコルは、イホスファミドの有無に関わらず、シスプラチンまたはドキソルビシンと組み合わせたシスプラチンのいずれか、ロイコボリン救助を有

50



するメトトレキサートからなる (Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009))。骨肉腫を治療するために使用される他の薬物には、カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド、エピルビシン、ゲムシタビン、およびトポテカンが含まれる。これらの治療計画は、通常は6～12ヶ月の期間にわたって用いられ、原発性/限局性骨肉腫の患者の60%を超える全生存期間をもたらす (Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009); Chou, A. J. and Gorlick, R., *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006, 6, 1075 - 1085)。しかし、現在の化学療法は、急性および長期毒性を伴う。例えば、シスプラチン投与から生じる聴力低下、神経障害、腎障害、吐き気、嘔吐および低マグネシウム血症、ドキソルビシン投与と関連するアントラサイクリン誘発性心筋症、白質脳症、肝障害およびメトトレキサートによる腎損傷、ならびにイホスファミド投与と関連する思春期後の男性における生殖不能の可能性がある (Meyers, P. A. and Gorlick, R., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1997; 44: 973 - 989; Baum, E. S. et al., *Cancer Treat. Rep.* 1981; 65: 815 - 822; Brock, P. R. et al., *Med. Pediatr. Oncol.*, 1991; 19: 295 - 300; Hayes F. A. et al., *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 547 - 548; Von Hoff D. D. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1979; 91: 710 - 717; Meistrich, M. L. et al., *Cancer*, 1989; 63: 2115 - 2123)。

#### 【0216】

例えば、インターフェロンにより免疫調節は、骨肉腫の治療の他の形態で有り得る。実際、術後の化学療法に免疫調節物質のリボソームムラミルトリペプチドホスファチルエタノールアミン (MTP) を加えると、全生存期間における統計的に有意な利点と相関することが報告された (Ritter and Bielack, *Annals of Oncology*, 2010; Supplement 7: vii320 - 325 を参照されたい)。

#### 【0217】

##### 骨肉腫のための放射線療法

外部ビーム放射線療法は、多くの場合、骨肉腫を治療するために使用される放射線治療の一種である。強度変調放射線治療 (IMRT) およびコンフォーマル陽子線治療 (conformal proton beam therapy) などの新しい放射線技術により、医師は、近くの健康な組織への放射線量を低減しながら、治療がより正確に腫瘍に向くようにすることが可能に成り得る。

#### 【0218】

##### 放射性薬物 (放射性医薬品)

サマリウム - 153 などの骨探索放射性薬物は、時には進行性骨肉腫を有する人々を治療するために使用される。これらの薬物は、静脈内に注入され、骨の中で収集される。そこに到達すると、これらの薬物は、癌細胞を死滅させ、骨転移による痛みを和らげる。

#### 【0219】

##### 幹細胞治療

再発した骨肉腫の治療における自己幹細胞と高用量の化学療法との組み合わせの効果を調べるために、多くの研究が行われた。しかし、これらの研究は、生存率の改善を示すことができなかった (Dai et al., *Med Sci Moni*, 2011; 17 (8): RA177 - 190 を参照されたい)。

#### 【0220】

##### 骨肉腫の程度に基づく治療

骨肉腫のための治療は、癌の程度、位置、および悪性度、ならびにヒトの全体的な健康

状態などのいくつかの要因に依存する。

#### 【0221】

##### 切除可能な限局性骨肉腫

限局性 / 切除可能な骨肉腫のための治療は、手術と化学療法の組み合わせからなる (Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv 139 (2009))。ほとんどの骨肉腫は高悪性度であり、治療しなければ、それらはすぐに成長し、拡散することを意味する。これらの癌の治療の通常順序としては、(診断を確立するための)生検、化学療法(通常約10週間)、手術、および追加の化学療法(最大1年)が挙げられる。この多様な治療は、無病生存確率を60%超に増加させる (Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009))。対照的に、手術単独または化学療法単独のいずれかによって治療された高悪性度の骨肉腫患者の無病生存確率は、10~20%である (Coventry, M. B. et al., *J. Bone Joint Surg. Am.* 1957, 39, 741 - 757; Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv 139 (2009); Jaffe, N. et al., *Cancer* 2002, 95, 2202 - 2210)。

10

#### 【0222】

少数の骨肉腫は低悪性度であり、それらがゆっくりと成長する可能性があることを意味する。低悪性度で、切除可能な骨肉腫の患者は、手術単独(すなわち化学療法なし)で治療ことができる場合が多い。

20

#### 【0223】

##### 切除不能な限局性骨肉腫

切除不能な限局性骨肉腫は、体の他の部分に拡散していないが、手術によって完全に除去することはできない。例えば、それらは大きすぎるか、または体の重要な構造に近すぎるために、完全に切除できないことがある。化学療法は、通常、これらの癌の第1の治療である。腫瘍が、化学療法後に切除可能になるほど十分に縮小した場合は、外科的に除去される。さらに、化学療法は、最長術後1年まで投与されるであろう。

30

#### 【0224】

化学療法後に腫瘍が切除不能のままである場合は、放射線療法を用いて、腫瘍を抑制し続け、症状を緩和する場合が多い。この後に、より多くの化学療法が伴うことがある。

#### 【0225】

##### 転移性骨肉腫

骨肉腫の転移の最も一般的な部位は肺であるが、転移は、骨および他の組織で発生することがある。診断時に転移性骨肉腫を有する患者は予後不良である。転移性骨肉腫を有する患者の全生存期間は、10~50%であり、転移巣の位置および転移巣の数に依存する (Meyers, P. A. et al., *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 449 - 453; Ferguson, W. S. et al., *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001, 23, 340 - 348; Harris, M. B. et al., *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 3641 - 3648; Goorin, A. M. et al., *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 426 - 433)。予後不良にもかかわらず、転移性骨肉腫の治療は、原発性 / 限局性疾患のものと同様または同一であり、通常、肺全体の触診を含む探索的開胸による全ての既知の転移巣に必須の外科的除去が加わる (Bielack, S. et al., *Annals of Oncology*, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009); Ritter and Bielack, *Annals of Oncology*, 2010; Supplement 7: vii320 - 325)。

40

#### 【0226】

化学療法に加えて、肺転移巣(すなわち、手術)は、転移性疾患患者において生存を増

50

加または延長することが示されている (Baccì, G. et al., Cancer 1997, 79, 245 - 254; Briccoli, A. et al., Cancer 2005, 104, 1721 - 1725; Marcove, R. C. et al., J. Bone Joint Surg. Am. 1973, 55, 1516 - 1520)。積極的な外科的切除を行わない患者の5年生存率は2.6%であるのに対し、完全な肺転移切除を行った患者の5年生存率は、12~23%である (Harting, M. T. et al., Semin. Pediatr. Surg. 2006, 15, 25 - 29; Ward, W. G. et al., J. Clin. Oncol. 1994, 12, 1849 - 1858)。原発性/限局性骨肉腫の治療と同様に、急性および長期の毒性が存在する (Meyers, P. A. and Gorlick, R., Pediatr. Clin. North Am., 1997; 44: 973 - 989; Baum, E. S. et al., Cancer Treat. Rep. 1981; 65: 815 - 822; Brock, P. R. et al., Med. Pediatr. Oncol., 1991; 19: 295 - 300; Hayes F. A. et al., Cancer Treat. Rep. 1979; 63: 547 - 548; Von Hoff D. D. et al., Ann. Intern. Med., 1979; 91: 710 - 717; Meistrich, M. L. et al., Cancer, 1989; 63: 2115 - 2123)。

10

#### 【0227】

##### 再発性骨肉腫/骨肉腫の再発

骨肉腫の再発は局所的に発生し得るが、肺で最も一般的である (Ando, K. et al., Cancers 2013, 5, 591 - 616; Merimsky, O. et al., IMAJ, 2004; 6: 34 - 38)。再発性骨肉腫の治療は主に外科的治療である (Biellack, S. et al., Annals of Oncology, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009))。再発性疾患は、一般にほぼ致死性であるので、再発性疾患の完全切除を達成する能力は重要な意味を持つ (Biellack, S. et al., Annals of Oncology, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009); Merimsky, O. et al., IMAJ, 2004; 6: 34 - 38)。

20

#### 【0228】

再発性骨肉腫のための2次化学療法の役割は、あまり明確に定義されていない。現在、手術および全身化学療法での多様な治療後に再発する骨肉腫のための標準的な化学療法治療計画はない。化学療法の選択肢は、前の無症状期および疾患切除可能性を考慮に入れることができ、シスプラチンまたはイホスファミドもしくはエトポシドと組み合わせたシスプラチンを含む場合が多い (Biellack, S. et al., Annals of Oncology, 20 (Supplement 4): iv137 - iv139 (2009))。これらの患者の予後は不良であり、再発後の長期生存率は20%未満である (Ferrari, S. et al., J. Clin. Oncol., 2003; 21: 710 - 715; Kempf-Bialek, B. et al., J. Clin. Oncol., 2005; 23: 559 - 568)。

30

#### 【0229】

Baccìらは、再発性骨肉腫を有する患者の治療および転帰を研究した。最初の再発は、患者の80%においては孤立性肺転移であり、患者の8.6%においては骨への孤立性遠隔転移であり、残りの患者の7.6%は、他の部位(腎臓、心臓)における孤立性転移、2個以上の転移、および肺転移と関連する単一の限局性再発を有していることが観察された (Baccì et al., Acta Oncologica, 2005; 44: 748 - 755)。Baccìらは、孤立性転移によって再発した患者の治療の開始および最初の再発からの平均間隔(29.4ヶ月)が、孤立した限局性再発によって再発した患者のそれ(24ヶ月)よりも長いことにさらに注目した (Baccì et al., Acta Oncologica, 2005; 44: 748 - 755)。孤立性肺転移を有する患者において、寛解率は、転移結節の数と有意に相関していた。1個または2個

40

50

の結節を有する患者の寛解率は89.2%であったが、2個以上の結節を有する患者の寛解率は46.9%であった(Bacci et al., Acta Oncologica, 2005; 44: 748 - 755)。手術単独または2次化学療法と組み合わせた手術によって治療された患者では、寛解率はそれぞれ95.3%および81.4%であった(Bacci et al., Acta Oncologica, 2005; 44: 748 - 755)。

#### 【0230】

Bacciらは、肺転移の2、3、4および5回目の再発も研究した。孤立性肺転移の2回目の再発は患者の66.6%であったが、他の骨における孤立性転移は患者の15.8%で生じた。2個以上の部位での転移は患者の8.3%で生じ、孤立した限局性再発は患者の5%において生じた。患者が、3回目、4回目および5回目の再発を経験した場合、再発の最も一般的な部位は肺であった(Bacci et al., Acta Oncologica, 2005; 44: 748 - 755)。

10

#### 【0231】

Bielackらは、骨肉腫の2回目およびその後の再発に関する同様の研究を実施した(Bielack et al., Journal of Clinical Oncology 27: 557 - 565)。再発後の生存が観察され、生存期間中央値は、2回目の再発後1.02年、3回目の再発後1.02年、4回目の再発後0.98年、および5回目の再発後0.94年であった。最初のより長い無再発間隔を有していた病歴がそうであるように、現在および以前の再発の間隔は、中央値より大きく、一般的により良好な転帰と相関していた。孤立性病変を有する患者は、複数の病変を有する患者よりも良好な転帰を有しており、転移が単性系譜であった場合、肺転移を有する患者はより良好な転帰を有していた(Bielack et al., Journal of Clinical Oncology 27: 557 - 565)。全体的に、その後の再発後に再び外科的寛解を達成した患者の5年生存率の推定値は、わずか約25%であった(Bielack et al., Journal of Clinical Oncology 27: 557 - 565)。

20

#### 【0232】

予後不良にもかかわらず、再発性骨肉腫の治療のための転移巣切除および全身化学療法の十分な代替手段はない。したがって、これらの患者の生活の質を維持し、生存を延長するための代替治療法を開発する必要性が存在する。

30

#### 【0233】

##### シスプラチン

シスプラチン(シス-ジアミンジクロロ白金(II))は、癌の全身治療に使用される最も古い有効な薬剤の1つである。1971年に、癌治療のための臨床試験において最初に使用されて以来、シスプラチンは、骨肉腫を治療するためだけでなく、例えば、膀胱癌、子宮頸癌、悪性中皮腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌および精巣癌にも使用されてきた(<http://cancer.gov/cancertopics/druginfo>)。

#### 【0234】

シスプラチンは、DNAと相互作用し、続いて、プログラム細胞死(すなわち、アポトーシス)を誘導することによって、その抗癌効果を発揮すると考えられている。シスプラチンは、細胞膜を通して拡散するか、またはCu輸送タンパク質を介する能動輸送のいずれかによって腫瘍細胞に入る(Gately, D. P. and Howell, S., Br. J. Cancer, 1993, 67: 1171 - 1176; Ishida, S. et al., PNAS, 2002; 99: 14298 - 14302)。いったん腫瘍細胞内に入ると、シスプラチンは、DNA塩基の1つ、通常、グアニンと反応して、単官能DNA付加物を形成する(Alderden, R. A. et al., JCE, 2006; 83(5): 728 - 734)。その後、2官能性付加物(例えば、グアニン-グアニンおよび/またはアデニン-グアニン)が生じ、1以上のDNA結合タンパク質が認識するこ

40

50

とができるDNAの大きな歪みを引き起こし得る(Jamieson, E. R. and Lippard, S. J., *Cehm. Rev.* 1999; 99: 2467 - 2498; Hambley, T. W., *Dalton Trans.*, 2001; 2711 - 2718; Cohen, G. L. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980; 102: 2487 - 2488)。DNA結合タンパク質は、DNA損傷修復またはアポトーシスのシグナルのいずれかを開始する(Jamieson, E. R. and Lippard, S. J., *Cehm. Rev.* 1999; 99: 2467 - 2498; Hambley, T. W., *Dalton Trans.*, 2001; 2711 - 2718; Kelland, L. R., *Drugs*, 2000; 59 Suppl., 1 - 8; Fuertes, M. A. et al., *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, 2002; 2: 539 - 551)。

10

#### 【0235】

血流への投与後、シスプラチンは、血漿中に見られるタンパク質、特にチオール基を含むタンパク質による攻撃に対して脆弱である(Alderden, R. A. et al., *JCE*, 2006; 83(5): 728 - 734)。複数の研究により、シスプラチン投与後1日目に、血漿中の白金の65～98%がタンパク質結合していることが示されている(Ivanov, A. I. et al., *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 14721 - 14730; DeConti, R. C. et al., *Cancer Res.* 1973; 33: 1310 - 1315)。このタンパク質結合は、薬物の不活性化だけでなく、シスプラチン治療と関連する重篤な副作用のいくつかによるものである(Ivanov, A. I. et al., *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 14721 - 14730; Barnham, K. J. et al., *J. Inorg. Chem.* 1996, 35, 1065 - 1072; Lempers, E. L. M. and Reedijk, J., *Adv. Inorg. Chem.* 1991; 37: 175 - 217; Andrews, P. A. et al., *Anal. Biochem.* 1984; 143: 46 - 56; Dolman, R. C. et al., *J. Inorg. Biochem.* 2002; 88: 260 - 267; Borch, R. F. and Pleasants, M. E. *PNAS*, 1979; 76: 6611 - 6614)。

20

#### 【0236】

他の化学療法剤と同様に、シスプラチンの全身投与は、急性および長期の毒性を伴う。副作用としては、聴力低下、神経障害、腎障害、吐き気、嘔吐および低マグネシウム血症が挙げられる(Baum, E. S. et al., *Cancer Treat. Rep.* 1981; 65: 815 - 822; Brock, P. R. et al., *Med. Pediatr. Oncol.*, 1991; 19: 295 - 300; Hayes F. A. et al., *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 547 - 548)。

30

#### 【0237】

シスプラチンの失活および毒性を最小限にするための試みには、リボソーム内への封入が含まれていた。Steerenbergらは、リボソーム内に捕捉されたシスプラチンが、効力を維持しながら、遊離(すなわち、非リボソーム)シスプラチンと比較して安定性を増し、毒性を低下させると報告している(Steerenberg et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 1987; 40: 51 - 62; Steerenberg et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1988; 21: 299 - 307)。さらに、Chouらは、肺に再発した骨肉腫のみを患っている19人の患者を吸入用脂質シスプラチン(ILC)で治療し、ILCが十分な耐容性を示す(すなわち、副作用が少ない)ことを実証し、シスプラチンの静脈内投与と比較して低い全身曝露を示した(Chou et al., *Pediatr Blood Cancer*, 2012; DOI 10.1002/pbc)。有効性が第1の目的ではなかったが、Chouらは、ILCからの持続的な恩恵を受ける患者が、2cm以下の病変を有する患者および腫瘍の完全な外科的切除を受けた患者に限定されることを示唆した(Chou et al., *Pediatr*

40

50

r Blood Cancer, 2012; DOI 10.1002/pbc)。ILCが、微小残存病変の環境で、またはアジュバント療法として機能するか否かは不明である(Chou et al., Pediatr Blood Cancer, 2012; DOI 10.1002/pbc)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0238】

【非特許文献1】DeMayo F, Am. J. Physiol. Lung Cell Mole. Physiol. 283:L510-L517(2002)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0239】

外科的再生技術は、過去数十年にわたって大幅に改善し、ほとんどの患者で救肢が可能になったが、化学療法はまだ1980年代初期と同じ薬物に依存している(Ritter and Bielack, Annals of Oncology, 2010; Supplement 7: vii320-325)。その結果、生存率は改善されていない(Ritter and Bielack, Annals of Oncology, 2010; Supplement 7: vii320-325)。したがって、再発性骨肉腫の肺転移性疾患を患う患者を治療し、治癒させるための追加の治療が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0240】

本発明は、肺癌を治療するのに有用な方法および組成物を提供する。

【発明の効果】

【0241】

一実施形態によると、本発明は、その必要がある対象の肺癌を治療する方法であって、(1)対象が巨視的に疾患を含まないものとして特徴付けられるように、肺癌を外科的切除することと、(2)脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している吸入用脂質シスプラチン(ILC)を、 $18\text{ mg/m}^2 \sim 36\text{ mg/m}^2$ の用量で吸入投与することと、を含む方法を提供する。

【0242】

別の態様によると、本発明は、巨視的な肺転移のない原発性骨肉腫を患っている対象の骨肉腫の微視的肺転移性疾患を治療するための方法であって、(1)対象が巨視的に疾患を含まないものとして特徴付けられるように、組み合わせた全身化学療法の治療の有無にかかわらず、原発性骨肉腫を外科的に切除することと、(2)脂質複合体化シスプラチンを含み、分散系の水相全体に分散している吸入用脂質シスプラチン(ILC)を、 $18\text{ mg/m}^2 \sim 36\text{ mg/m}^2$ の用量で吸入投与することと、を含む方法を提供する。

【0243】

一実施形態によると、肺癌は、骨肉腫の肺転移性疾患である。別の実施形態によると、骨肉腫の肺転移性疾患は再発性骨肉腫である。別の実施形態によると、肺癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。別の実施形態によると、NSCLCは細気管支肺胞性癌である。

【0244】

一実施形態によると、ILCは、さらにリボソームを含む。別の実施形態によると、リボソームは、ステロールおよびホスファチジルコリンを含む。別の実施形態によると、ステロールはコレステロールである。別の実施形態によると、ホスファチジルコリンは、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)である。

【0245】

一実施形態によると、吸入による投与は、噴霧器によって行われる。別の実施形態によると、吸入による投与は、 $36\text{ mg/m}^2$ の用量である。別の実施形態によると、吸入による投与は、少なくとも $24\text{ mg/m}^2$ の用量である。別の実施形態によると、吸入によ

10

20

30

40

50

る投与は、少なくとも  $18 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量である。別の実施形態によると、吸入による投与は、20分間、 $0.3 \text{ mL} / \text{分}$  の速度で行う。別の実施形態によると、吸入による投与は、14日ごとに1日あたり1～4回行う。

【0246】

一実施形態によると、分散液の粒径は  $1 \mu \text{m}$  以下である。

【0247】

一実施形態によると、対象は、以前、全身化学療法と原発性骨肉腫の外科的切除とを組み合わせた治療を受けていた。別の実施形態によると、対象は、巨視的な肺転移の外科的切除を受けている。別の実施形態によると、巨視的な肺転移は、最初の肺再発である。別の実施形態によると、巨視的な肺転移は、肺癌の肺再発である。別の実施形態によると、肺再発は、2回目以降の肺再発である。

10

【0248】

一実施形態によると、本方法は、さらに、疾患のない対照と比較して、バイオマーカーを測定することによって再発性骨肉腫を検出することを含む。別の実施形態によると、バイオマーカーは、体循環に見られるバイオマーカーである。別の実施形態によると、全身性バイオマーカーは、マイクロRNA-21 (miRNA-21)、マイクロRNA-199a-3p (miRNA-199a-3p)、マイクロRNA-143 (miRNA-143)、分化分子117のクラスター (CD117)、Stro-1、骨特異的アルカリホスファターゼ (BALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、およびコンドロイチン硫酸エピトープWF6 (WF6) からなる群から選択される。

20

【発明を実施するための形態】

【0249】

本発明は、添付の図表および図面と併せて、例示的な実施形態の以下の説明からより良く理解することができる。本明細書に提供される本発明の実施形態は、単なる例および図解であり、制限的なものではないことは、当業者には明らかであろう。

【0250】

定義：

本明細書を通して使用される様々な用語は、本明細書に提示する定義を有するものとする。

【0251】

本明細書で使用する「投与する」、「投与」または「投与すること」という用語は、*in vivo* 投与、ならびに組織もしくは細胞への直接的な *ex vivo* 投与を含む、薬物を与えることまたは供給することを指す。一般的に、組成物は、必要に応じて、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口、頬側、非経口、局所、吸入もしくは吹送による（すなわち、口を通るか、もしくは鼻を通して）、または経腸のいずれかによって全身投与されてもよく、あるいは限定されないが、注射、注入、移植、局所適用または非経口などの手段によって局所的に投与することができる。

30

【0252】

本明細書で使用する「有害事象」または「AE」という用語は、患者の医療製品の使用に関連する患者のベースライン状態からの全ての望ましくない変化を指す。治験薬に関連すると考えられるか否かにかかわらず、望ましくない変化は、異常な検査所見、研究の過程で発生する症状または疾患を含むが、これらに限定されない全ての好ましくないまたは意図しない兆候を指す。本明細書で使用する「治療により生じたAE」という用語は、治験薬に関連すると考えられるか否かにかかわらず、治験薬の使用に時間的に関連する全てのAEを指す。

40

【0253】

本明細書で使用する「エアロゾル」という用語は、ガス中に懸濁されるか、または加圧された容器から分配された細かい固体または液体の粒子の物質を指す。

【0254】

50

「薬剤」および「治療剤」という用語は、治療効果を提供する薬物、分子、組成物、または他の物質を指すために本明細書で互換的に使用される。本明細書で使用する「活性剤」という用語は、意図した治療効果に關与する本発明の組成物の成分、構成成分または構成物を指す。

【0255】

本明細書で使用する「アルブミン」という用語は、肝臓で作製されるタンパク質を指す。血清アルブミン検査は、患者が、肝疾患、腎疾患を有するか否か、または体がタンパク質を十分に吸収していないのか否かを決定することができる。例えば、血液中のアルブミンの正常範囲は、 $3.4 \sim 5.4 \text{ g/dL}$ である。正常なレベルよりも低い血清アルブミンは、肝疾患、腎疾患、クローン病、ウィップル病などを示し得る。

10

【0256】

本明細書で使用する「アルカリホスファターゼ」という用語は、ヌクレオチド、タンパク質、およびアルカロイドを含む多くの種類の分子からリン酸基の除去に關与するヒドロラーゼ酵素を指す。血中のアルカリホスファターゼの増加は、骨肉腫、くる病、およびパジェット病などの肝疾患または骨障害を示し得る。

【0257】

「アポトーシス」または「プログラム細胞死」という用語は、生物に損傷を与えることなく、プレブ形成を含む様々な形態学的変化、膜の非対称および付着の喪失などの細胞膜への変化、細胞収縮、核断片化、クロマチン凝縮、ならびに染色体DNA断片化につながる一連の生化学的事象で構成される生物学的恒常性に寄与する、高度に調節された活性のあるプロセスを指す。

20

【0258】

アポトーシスは、多くの異なる因子によって誘導され、多数のシグナル伝達経路を含み、一部はカスパーゼプロテアーゼ（システインプロテアーゼの一種）に依存し、他はカスパーゼ非依存性である。これは、細胞表面受容体、ストレスに対するミトコンドリア応答、および細胞傷害性T細胞を含む多くの異なる細胞刺激によって誘発され、アポトーシスシグナル伝達経路の活性化をもたらし得る。

【0259】

アポトーシスに關与するカスパーゼは、タンパク質分解カスケードにおいてアポトーシスシグナルを伝え、カスパーゼを切断し、その後、細胞死につながる他の細胞標的を分解する他のカスパーゼを活性化する。カスケードの上部のカスパーゼは、カスパーゼ-8およびカスパーゼ-9を含む。カスパーゼ-8は、Fasのようなデスドメイン（DD）を有する受容体への応答に關与する最初のカスパーゼである。

30

【0260】

TNF受容体ファミリーの受容体は、アポトーシスの誘導、および炎症性シグナル伝達に關連している。Fas受容体（CD95）は、他の細胞の表面上で発現するFasリガンドによるアポトーシスシグナル伝達を媒介する。Fas-FasL相互作用は、免疫系において重要な役割を果たしており、このシステムの欠如は自己免疫をもたらし、Fas媒介性アポトーシスが自己反応性リンパ球を除去することを示す。Fasシグナル伝達は、形質転換細胞およびウイルス感染細胞を除去するために、免疫監視にも關与している。別の細胞上のオリゴマー化FasLへのFasの結合は、FAF、FADDおよびDAXを含むシグナル伝達アダプターと相互作用して、カスパーゼタンパク質分解カスケードを活性化する、デスドメイン（DD）と呼ばれる細胞質ドメインを介してアポトーシスシグナル伝達を活性化する。カスパーゼ-8およびカスパーゼ-10が最初に活性化され、その後、細胞死をもたらす下流のカスパーゼおよび様々な細胞基質を切断し、活性化する。

40

【0261】

ミトコンドリアは、細胞質へのミトコンドリアタンパク質の放出を介してアポトーシスシグナル伝達経路に關与する。電子輸送における重要なタンパク質であるチトクロムcは、アポトーシスシグナルに応答してミトコンドリアから放出され、ミトコンドリアから放出されるプロテアーゼであるApaf-1を活性化する。活性化したApaf-1は、カ

50



スパーゼ - 9 およびカスパーゼ経路の残りの部分を活性化する。S m a c / D I A B L O は、ミトコンドリアから放出され、通常はカスパーゼ - 9 と相互作用して、アポトーシスを阻害する I A P タンパク質を阻害する。ファミリーメンバーが、ミトコンドリア膜に入って、チトクロム c および他のタンパク質の放出を調節する複合体を形成するように、B c l - 2 ファミリータンパク質によるアポトーシス調節が生じる。アポトーシスを引き起こす T N F ファミリー受容体は、カスパーゼカスケードを直接活性化するだけでなく、ミトコンドリア媒介性アポトーシスを活性化させる B c l - 2 ファミリーメンバーの B i d も活性化することができる。別の B c l - 2 ファミリーメンバーの B a x が、この経路によって活性化され、ミトコンドリア膜に局在して、その透過性を高め、チトクロム c および他のミトコンドリアタンパク質を放出する。B c l - 2 および B c l - x L は、ポア形成を防止し、アポトーシスを阻止する。チトクロム c と同様に、A I F (アポトーシス誘導因子) は、ミトコンドリア中に見られるタンパク質であり、アポトーシス刺激によりミトコンドリアから放出される。チトクロム c は、カスパーゼ依存性アポトーシスシグナル伝達に関連するが、A I F の放出は、カスパーゼ非依存性アポトーシスを刺激し、核内に移行して、D N A に結合する。A I F による D N A 結合は、おそらくヌクレアーゼの動員を介して、クロマチン凝縮、および D N A 断片化を刺激する。

10

#### 【0262】

ミトコンドリアストレス経路は、ミトコンドリアからのチトクロム c の放出から始まり、その後、A p a f - 1 と相互作用して、自己切断およびカスパーゼ - 9 の活性化を引き起こす。カスパーゼ - 3、カスパーゼ - 6 およびカスパーゼ - 7 は、上流のプロテアーゼによって活性化され、自分自身に作用して、細胞標的を切断する下流のカスパーゼである。

20

#### 【0263】

グランザイム B 媒介性アポトーシスのカスパーゼ非依存性メカニズムが提案されているが、細胞傷害性 T 細胞によって放出されるグランザイム B およびパーフォリンタンパク質は、標的細胞においてアポトーシスを誘導し、膜貫通孔を形成し、おそらく、カスパーゼの切断を経てアポトーシスを誘発する。

#### 【0264】

ヌクレオソームラダーを作成するために、アポトーシスのシグナル伝達経路によって活性化される複数のヌクレアーゼによる核ゲノムの断片化は、アポトーシスの特徴を示す細胞応答である。アポトーシスに関与する 1 種類のヌクレアーゼは、カスパーゼ活性化 D N A s e ( C A D ) の D N A 断片化因子 ( D F F ) である。D F F / C A D は、アポトーシス中にカスパーゼプロテアーゼによる関連阻害剤 I C A D の切断を介して活性化される。D F F / C A D は、トポイソメラーゼ I I およびヒストン H 1 などのクロマチン成分と相互作用して、クロマチン構造を凝縮し、おそらくクロマチンに C A D を動員する。別のアポトーシス活性化プロテアーゼは、エンドヌクレアーゼ G ( E n d o G ) である。E n d o G は、核ゲノムにコードされているが、正常細胞内でミトコンドリアに局在している。E n d o G は、ミトコンドリアゲノムの複製ならびにアポトーシスにおいて役割を果たし得る。アポトーシスシグナル伝達は、ミトコンドリアからの E n d o G の放出を引き起こす。E n d o G 経路は D F F を欠く細胞内で生じるので、E n d o G および D F F / C A D 経路は独立している。

30

40

#### 【0265】

低酸素症、および低酸素症後の再酸素負荷は、チトクロム c 放出およびアポトーシスを誘発することができる。グリコーゲンシンターゼキナーゼ ( G S K - 3 ) のセリン - スレオニンキナーゼは、ほとんどの細胞型で遍在的に発現し、ミトコンドリア細胞死経路を活性化する多くの刺激によりアポトーシスを媒介または増強するようと考えられる ( L o b e r g , R D , e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 7 7 ( 4 4 ) : 4 1 6 6 7 - 6 7 3 ( 2 0 0 2 ) ) 。カスパーゼ 3 活性化を誘導し、アポトーシス促進性の腫瘍抑制遺伝子 p 5 3 を活性化することが実証されている。G S K - 3 は、凝集およびミトコンドリア局在化の際に、チトクロム c の放出を誘導するアポトーシス促進性 B c l - 2 ファミリ

50

ーメンバーである B a x の活性化および移行を促進することも示唆されている。A k t は、G S K - 3 の重要な調節因子であり、G S K - 3 のリン酸化および不活性化は、A k t の抗アポトーシス効果の一部を媒介し得る。

#### 【 0 2 6 6 】

本明細書で使用する「付着する」という用語は、留める、固定する、結び付ける、連結する、結合する、接着する、または会合することを指す。

#### 【 0 2 6 7 】

本明細書で使用する「重炭酸塩」という用語は、血液の p H を調節する化学物質を指す。重炭酸塩 ( H C O <sub>3</sub> ) は、血液の p H が酸性または塩基性になりすぎるのを防ぐ。血液中の重炭酸塩レベルを測定するための検査を行って、多くの腎疾患、肺疾患および代謝条件を含む血中重炭酸塩に影響を与える条件を見つけることができる。

10

#### 【 0 2 6 8 】

本明細書で使用する「ビリルビン」という用語は、胆汁中に見られる茶色がかった黄色の物質を指す。肝臓が、古い赤血球を破壊する時に、ビリルビンが生成される。血液中の異常なレベルのビリルビンは、例えば、肝疾患、胆石、膵臓癌、または溶血性貧血の指標となり得る。

#### 【 0 2 6 9 】

本明細書で使用する「バイオマーカー」(または「バイオシグネチャー ( b i o s i g n a t u r e ) 」) という用語は、ペプチド、タンパク質、核酸、抗体、遺伝子、代謝産物、または生物学的状態の指標として用いられる任意の他の物質を指す。これは、客観的に測定し、通常の生物学的プロセス、病原性プロセス、または治療的介入への薬理的応答の細胞または分子の指標として評価される特徴である。本明細書で使用する「癌バイオマーカー」(または「癌バイオシグネチャー」) という用語は、対象における原発性または転移性の癌の素因またはその存在を検出するために用いられるペプチド、タンパク質、核酸、抗体、遺伝子、代謝産物、または他の任意の物質を指す。例えば、骨肉腫の検出に有用なバイオマーカーには、マイクロRNA - 2 1 ( m i R N A - 2 1 ) 、マイクロRNA - 1 9 9 a - 3 p ( m i R N A - 1 9 9 a - 3 p ) 、マイクロRNA - 1 4 3 ( m i R N A - 1 4 3 ) 、分化の分子 1 1 7 のクラスター ( C D 1 1 7 ) 、S t r o - 1 、骨特異的アルカリホスファターゼ ( B A L P ) 、乳酸脱水素酵素 ( L D H ) 、およびコンドロイチン硫酸エピトープ W F 6 ( W F 6 ) などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

#### 【 0 2 7 0 】

本明細書で使用する「カルシウム」という用語は、骨、歯、心臓、神経、および血液凝固システムに不可欠なミネラルを指す。血液中のカルシウム濃度を調べることは、副甲状腺、腎臓もしくは骨、膵炎、または癌 (例えば、骨肉腫) に関連する問題を示し得る。

#### 【 0 2 7 1 】

本明細書で使用する「容量」という用語は、肺胞ガスおよび肺毛細血管との間の 1 分当たり、単位平均酸素勾配 ( u n i t a v e r a g e o x y g e n g r a d i e n t ) 当たりの肺毛細管血によって取り込まれる酸素の量を意味する。本明細書で使用する「肺活量」または「V C」という用語は、最大吸気後に肺から吐き出され得る空気の最大容積を指す。本明細書で使用する「努力肺活量」または「F V C」という用語は、対象が、可能な限り迅速に吐き出すことで測定される肺活量を指す。

40

#### 【 0 2 7 2 】

本明細書で使用する「一酸化炭素拡散能」または「D L c o」という用語は、ヘモグロビンに結合する、一酸化炭素 ( C O ) などの吸入される非反応性試験ガスを取り込む肺の能力を指す。D L c o は、肺胞の C O の駆動圧あたりの C O の取り込み速度であり、次のように表すことができる：

#### 【 0 2 7 3 】

$D L c o = V c o / P A c o$ 、

式中、V c o は、C O の取り込み ( m L / 分 ) 、および P A c o は、C O の平均肺胞圧 ( 水銀 m L ) である。例えば、閉塞性気道疾患、間質性肺疾患、および肺血管疾患は、D L

50

c o の減少を引き起こす。

【0274】

本明細書で使用する「担体」または「薬学的に許容される担体」という用語は、対象に1以上の活性薬剤を送達するための薬学的に許容される不活性剤またはビヒクルを指し、「賦形剤」と呼ばれることが多い。担体は、治療される対象への投与に適する状態にするのに十分に高い純度および十分に低い毒性のものでなければならない。担体は、さらに、活性薬剤の安定性および生物学的利用能を維持しなければならない。担体は、液体または固体であり得、活性剤および特定の組成物の他の成分と組み合わせた場合に、所望のバルク、稠度などを提供するために、投与の計画された様式を考慮して選択される。

【0275】

本明細書で使用する「細胞」という用語は、生物の構造的および機能的単位を指し、生きているものとして分類される生物の最小単位である。

【0276】

本明細書で使用する「コレステロール」という用語は、体の全ての細胞に見られるろう状の脂肪様物質を指す。コレステロールは、動物によって合成される主要ステロールであり、動物細胞膜の必須構成成分ならびにステロイドホルモン、胆汁酸およびビタミンDの生合成のための前駆体である。

【0277】

本明細書で使用する「シスプラチン」または「シス - ジアミンジクロロ白金 (II)」という用語は、アルキル化剤として作用する白金系抗癌化学療法薬を指す。

【0278】

本明細書で使用する「互換性」という用語は、通常の使用条件下で、組成物の有効性を実質的に減少させる相互作用がないように、組成物の成分が互いに結合できることを意味する。

【0279】

本明細書で使用する「完全な血球数」または「CBC」という用語は、血液細胞型のそれぞれの量および品質に関する詳細情報を提供する実験室検査を指す。これは、通常3つの主要な血液細胞（赤血球、白血球、および血小板）のそれぞれの測定ならびにヘモグロビンおよびヘマトクリットの測定を含む。「ヘモグロビン」(HGB)は、血液1デシリットル中のヘモグロビンのグラム数(g/dL)を指す。健康な成人の対象の正常なヘモグロビンレベルは、男性では約14 g/dL ~ 約18 g/dL、女性では約12 g/dL ~ 約16 g/dLである。大まかなガイドラインとして、ヘモグロビンは、一般に、ヘマトクリットの約三分の一でなければならない。「赤血球数」(RBC)は、血液量の赤血球の総数を指す。ヒト対象における正常範囲は、男性では約450万細胞/mm<sup>3</sup> ~ 約600万細胞/mm<sup>3</sup>であり、女性では約400万細胞/mm<sup>3</sup> ~ 約550万細胞/mm<sup>3</sup>である。「白血球数」(WBC)は、血液量の白血球(white blood cell)すなわち白血球(leukocyte)の総数を指す。ヒト対象における正常範囲は、約4.3 × 10<sup>3</sup> 細胞/mm<sup>3</sup> ~ 約10.8 × 10<sup>3</sup> 細胞/mm<sup>3</sup>である。「ヘマトクリット」(HCT)は、全血液量の百分率としての赤血球の割合を指す。ヒト対象の正常ヘマトクリットは、男性では約40% ~ 約55%であり、女性では約35% ~ 約45%である。

【0280】

本明細書で使用する「構成成分」という用語は、構成する部分、要素または成分を指す。

【0281】

「組成物」および「製剤」という用語は、全ての有効成分および不活性成分を含む本発明の生成物を指すために本明細書で互換的に使用される。「活性」という用語は、意図した治療効果に關与する本発明の組成物の成分、構成成分または構成要素を指す。本明細書で使用する「医薬製剤」または「医薬組成物」という用語は、目的の病状または疾患を防止するか、その強度を低下させるか、治癒するか、またはそうでなければ治療するために

10

20

30

40

50

使用される製剤または組成物を指す。

【0282】

本明細書で使用する「状態」という用語は、様々な健康状態を指し、損傷または任意の基礎となるメカニズムもしくは障害によって引き起こされる障害または疾患を含むことを意味する。

【0283】

本明細書で使用する「接触」という用語および様々な文法形式は、接触の状況または状態あるいは即時もしくは局所的近接の状況または状態を指す。組成物と目的物との接触は、当業者に公知の任意の投与手段によって発生し得る。

【0284】

本明細書で使用する「クレアチニン」という用語は、筋肉組織の正常な破壊からの老廃物を指す。クレアチニンの血中レベルを確認するための検査を用いて、腎機能を判定する。

【0285】

本明細書で使用する「遅延する」、「遅延」、「遅延される」または「遅延すること」という用語は、当面、停止、拘留または妨げること、より遅くさせること、または通常よりもゆっくり生じさせることを指す。

【0286】

本明細書で使用する「誘導体」という用語は、1以上の工程で同様の構造の別の化合物から生成され得る化合物を指す。化合物の「誘導体」または「誘導体（複数）」は、少なくともある程度の化合物の所望の機能を保持する。したがって、「誘導体」の代替用語は、「機能的誘導体」であり得る。誘導体は、アルキル化、アシル化、カルバミル化、ヨード化、またはペプチドを誘導体化する任意の修飾などの化学修飾を含み得る。このような誘導体化分子には、例えば、遊離アミノ基が誘導体化されて、アミン塩酸塩、p-トルエンスルホニル基、カルボベンゾキシ基、t-ブチルオキシカルボニル基、クロロアセチル基またはホルミル基を形成する分子が含まれる。遊離カルボキシ基は誘導体化されて、塩、エステル、アミド、またはヒドラジドを形成することができる。遊離ヒドロキシ基は誘導体化されて、O-アシル誘導体またはO-アルキル誘導体を形成することができる。

【0287】

「検出可能なマーカー」という用語は、選択マーカーおよびアッセイのマーカーの両方を包含する。「選択マーカー」という用語は、薬剤耐性マーカー、蛍光活性化細胞選別に有用な抗原性マーカー、および選択的付着を可能にする付着性リガンドの受容体などの付着マーカーを含む、発現構築物で形質転換された細胞を選択またはスクリーニングすることができる様々な遺伝子産物を指す。

【0288】

「検出可能な応答」という用語は、検出試薬の有無にかかわらず実行することができるアッセイで検出することができる任意のシグナルまたは応答を指す。検出可能な応答には、放射性崩壊およびエネルギー（例えば、蛍光、紫外線、赤外線、可視光）の放出、吸収、偏光、蛍光、リン光、透過、反射または共鳴移動が含まれるが、これらに限定されない。検出可能な応答は、クロマトグラフィーの移動度、濁度、電気泳動移動度、質量スペクトル、紫外スペクトル、赤外スペクトル、核磁気共鳴スペクトルおよびX線回折も含む。あるいは、検出可能な応答は、融点、密度、導電率、表面弾性波、触媒活性または元素組成などの生物学的物質の1以上の特性を測定するためのアッセイの結果であり得る。「検出試薬」は、関心のある物質の存在または不在を示す検出可能な応答を生成する任意の分子である。検出試薬は、抗体、核酸配列および酵素などの様々な分子のいずれかを含む。検出を容易にするために、検出試薬は、マーカーを含むことができる。

【0289】

本明細書で使用する「ジパルミトイルホスファチジルコリン」または「DPPC」という用語は、2つのパルミチン酸からなるリン脂質を指し、肺界面活性剤の主成分である。

10

20

30

40

50

## 【0290】

本明細書で使用する「疾患」または「障害」という用語は、健康障害または異常な機能の状態を指す。

## 【0291】

本明細書で使用する「分散」という用語は、2相系を指し、一方の相は、第2相または連続相中の液滴として分布している。これらの系では、分散相は、高頻度に、不連続相または内部相と呼ばれ、連続相は外部相と呼ばれ、連続プロセス媒体を含む。例えば、粗分散系においては、粒子サイズは $0.5\text{ }\mu\text{m}$ である。コロイド分散系では、分散粒子のサイズは、約 $1\text{ nm}\sim 0.5\text{ }\mu\text{m}$ の範囲である。分子分散系は、分散相が個々の分子からなる分散系である。分子がコロイドサイズよりも小さい場合は、生じるものは真溶液である。

10

## 【0292】

本明細書で使用する「無再発生存率」または「EFS」という用語は、以前の肺の再発の診断から任意のその後の再発または死亡の診断までの時間を指す。

## 【0293】

本明細書で使用する「努力呼気肺活量」または「FEV」という用語は、努力肺活量（VC）の決定中に、指定した秒数に排出することができる空気の最大量を指す。FEVは、通常、測定が行われる秒数を示す添字がFEV後に続くように示されるが、時には努力肺活量（FVC）の百分率として示される。

## 【0294】

「機能的等価」または「機能的に等価」という用語は、類似のもしくは同一の効果または用途を有する物質、分子、ポリヌクレオチド、タンパク質、ペプチド、またはポリペプチドを指すために本明細書で互換的に使用される。

20

## 【0295】

本明細書で使用する「改善する（improve）」（または改善（improving））という用語は、より望ましいか、または良好な状態に至らせることを指す。

## 【0296】

本明細書で使用する「吸入」、「吸入する」または「吸入される」という用語は、肺へ物質（例えば、薬物）を引き込む行動を指す。

## 【0297】

本明細書で使用する「傷害」という用語は、物理的もしくは化学的であり得る外からの薬剤または力によって引き起こされた、体の構造もしくは機能への損傷または害を指す。

30

## 【0298】

本明細書で使用する「単離する」という用語およびその様々な文法形態は、汚染物質または一般的に関連付けられている他の物質を本質的に含まない形態で、タンパク質、分子、物質、核酸、ペプチド、細胞もしくは粒子を、自然環境から分けて、配置、分離または取得することを指す。

## 【0299】

本明細書で使用する「カプランマイヤープロット」または「カプランマイヤー生存曲線」という用語は、多くの小さな間隔で時間を考慮して、一定時間に生存している臨床試験患者の確率のプロットを指す。カプランマイヤープロットは、（i）研究が打ち切られた（すなわち、失われた）患者が、追跡調査され続ける患者と同じ生存の見通しを有する任意の時間；（ii）生存確率が、研究の初期および後期に募集される患者と同じである、（iii）事象（例えば、死亡）が特定の時刻に発生することを想定する。事象の発生の確率は、ある時点で計算され、一連の確率に以前に算出された確率を乗じて、最終的な推定値を得る。任意の特定の時点での生存確率は、リスクのある患者の数で割った生存患者数として計算される。研究から、死亡、脱落、または研究が打ち切られた患者は、リスクがあるとカウントされない。

40

## 【0300】

本明細書で使用する「乳酸脱水素酵素」という用語は、体のほぼ全ての組織でエネルギー生成を助ける酵素を指す。血液中で測定される乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）のレベ

50

ルは、肺疾患、リンパ腫、貧血、肝疾患を診断するのを助け、特にリンパ腫の治療の間に化学療法の有効性を決定するのを助けることができる。

【0301】

本明細書で使用する「脂質」という用語は、非極性溶媒に容易に溶解する脂肪質またはろう質の有機化合物を指す。脂質の例としては、ワックス類、油類、ステロール類、コレステロール、脂溶性ビタミン、モノグリセリド類、ジグリセリド類、トリグリセリド類（脂肪類）、リン脂質類、脂肪酸類、イソプレノイド化合物、ホルモン、カロテンおよびエイコサノイドが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する「アニオン性脂質」という用語は、正味の負電荷を有する脂質を指す。アニオン性脂質の例としては、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、カルジオリピン、およびホスファチジルセリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で用いる「カチオン性脂質」という用語は、正味の正電荷を有する脂質を指す。代表的なカチオン性脂質には、限定されないが、N - [ 1 - ( 2 , 3 - ジオレイルオキシ ) プロピル ] - N , N , N - トリメチルアンモニウムクロリド ( DOTMA ) 、 [ 1 , 2 - ビス ( オレオイルオキシ ) - 3 - ( トリメチルアンモニオ ) プロパン ( DOTAP ) 、 3 - [ - ( ' , N ' - ジメチルアミノエタン ) カルバモイル ] - コレステロール ( DC - Chol ) 、 およびジオクタデシルアミドグリシルスベルミン ( DOGS ) が挙げられる。本明細書で使用する「中性脂質」という用語は、正味の電荷を持たない脂質を指す。中性脂質の例としては、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、糖脂質、セレブロシド、ガングリオシド、ジパルミトイルホスファチジルコリン ( DPPC ) 、 およびコレステロールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0302】

本明細書で使用する「脂質 - 複合体化」または「脂質複合体化」という用語は、脂質部分と会合、結合、または配位した薬剤を指す。

【0303】

本明細書で使用する「リボソーム」、「リボソーム送達システム」または「リボソーム薬物送達システム」という用語は、細胞に微細な物質（例えば、薬物）を送達するために使用される 1 以上の求心性リン脂質二重層で構成される小胞を指す。

【0304】

本明細書で使用する「転移」または「転移（複数）」という用語は、原発性腫瘍から遠い体の領域に、リンパ液もしくは血液を介して転移した腫瘍の成長または堆積物を指す。本明細書で使用する「巨視的肺転移」という用語は、肉眼で認識されるのに十分に大きい、肺に堆積した骨肉腫の転移を指す。

30

【0305】

本明細書で使用する「転移性骨肉腫」という用語は、その起源の部位から、通常、血管またはリンパ系によって体内の他の 1 以上の部位に転移した骨肉腫を指す。本明細書で使用する「転移巣」という用語は、1 以上の転移を除去するための外科手術を指す。

【0306】

本明細書で使用する「調節する」という用語は、特定の尺度または割合に制御する、変更する、適合させる、または調整することを指す。

40

【0307】

本明細書で使用する「噴霧する」または「噴霧」という用語は、例えば、医学的治療に使用されるエアゾールまたはスプレーへの液体の変換を指す。

【0308】

本明細書で使用する「噴霧器」という用語は、例えば、医薬品を吸入するために使用される液体の微細な噴霧を生成するための装置を指す。

【0309】

本明細書で使用する「核酸」という用語は、一本鎖または二本鎖のいずれかの形態のデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドのポリマーを指し、特に制限されない限り、天然に存在するヌクレオチド（例えば、ペプチド核酸）と類似する方法で一本鎖核酸

50

にハイブリダイズするという点で、天然ヌクレオチドの本質的な性質を有する既知の類似体を包含する。

【0310】

本明細書で使用する「ヌクレオチド」という用語は、複素環塩基、糖、および1以上のリン酸基からなる化合物を指す。最も一般的なヌクレオチドでは、塩基はプリンまたはピリミジンの誘導体であり、糖はペントースのデオキシリボースまたはリボースである。ヌクレオチドは、核酸のモノマーであり、核酸を形成するために3つ以上が結合している。ヌクレオチドは、C o A、F A D、D M N、N A D、およびN A D Pを含むが、これらに限定されないR N A、D N A、およびいくつかの補因子の構造単位である。プリンとしては、アデニン（A）、グアニン（G）が挙げられ、ピリミジンとしては、シトシン（C）、チミン（T）、およびウラシル（U）が挙げられる。

10

【0311】

本明細書で使用する「全生存期間」または「O S」という用語は、以前の肺の再発の診断から任意の原因による死亡までの時間を指す。

【0312】

本明細書で使用する「粒子」という用語は、全体的または部分的に治療薬（複数可）を含み得る非常に小さな構成要素（例えば、ナノ粒子またはマイクロ粒子）を指す。粒子は、コーティングによって囲まれたコア中に治療薬（複数可）を含み得る。治療薬（複数可）は、粒子全体に分散していてもよい。治療薬（複数可）は、粒子内に吸着されていてもよい。粒子は、ゼロ次放出、1次放出、2次放出、遅延放出、持続放出、および即時放出など、ならびにそれらの任意の組み合わせを含む任意のオーダーの放出速度のものであり得る。粒子は、治療剤（複数可）に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性もしくは非生分解性の物質またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、薬学および医学の分野で通常使用されるそれらの物質のいずれかを含み得る。粒子は、溶液または半固体状態の治療薬（複数可）を含むマイクロカプセルであってもよい。粒子は、実質的に任意の形状であってもよい。

20

【0313】

本明細書で使用する「ホスファチジルコリン」という用語は、組織中のリポタンパク質の輸送における細胞膜および機能の主要成分であるリン脂質を指す。ホスファチジルコリンの例としては、ジパルミトイルホスファチジルコリン（D P P C）が挙げられるが、これに限定されない。

30

【0314】

本明細書で使用する「部分」という用語は、全体から分離されるか、またはそれと統合した全体の一部を指す。

【0315】

本明細書で使用する「予防する」、「予防」または「予防される」、「予防すること」という用語は、作用または進行の有効な停止を指す。

【0316】

本明細書で使用する「原発性骨肉腫」または「限局性骨肉腫」という用語は、その起源の部位（すなわち、骨）に位置する骨肉腫を指す。

40

【0317】

本明細書で使用する「延長する」、「延長」、「延長される」または「延長すること」という用語は、時間、程度、領域または範囲内の延長を指す。

【0318】

本明細書で使用する「増殖する」という用語は、任意のプロセスによって、数、量または程度が複製する、増す、または増加することを示す。

【0319】

本明細書で使用する「精製」という用語は、異質の要素、外来性要素、もしくは好ましくない要素から単離または解放するプロセスを指す。

【0320】

50

「再発 ( recurrence ) 」または「再発 ( relapse ) 」という用語は、治療後および癌が検出できない期間後の癌の再来を指すために本明細書で互換的に使用される。本明細書で使用する「肺再発 ( recurrence ) 」、「肺再発 ( relapse ) 」、「肺再発性骨肉腫」、「再発性骨肉腫の肺転移性疾患」または「肺再発性骨肉腫」という用語は、治療後および骨肉腫が検出できない期間後の肺組織への骨肉腫の再来を指す。

【 0 3 2 1 】

本明細書で使用する「減少する」または「減少」、「減少した」、「減少させること」という用語は、度合い、強度、程度、サイズ、量、密度もしくは数の縮小、低下、減衰または低減を指す。

10

【 0 3 2 2 】

本明細書で使用する「無再発間隔」または「R F I」という用語は、以前の肺再発の診断からその後の再発の診断までの期間を指す。肺 R F I ( p R F I ) および肺外 R F I ( e R F I ) の場合には、その後の再発は、それぞれ肺または肺外でなければならない。

【 0 3 2 3 】

本明細書で使用する「相対的」という用語は、何か他のものに対するある重要な関連性を有するか、または代役を務める何かを指す。本明細書で使用する「相対頻度」という用語は、何か他のものの発生率に対するある重要な関連性を有するか、または代役を務める何かの発生率を指す。例えば、X細胞およびY細胞の2つの細胞型が所定の位置を占めるとする。その位置には、5個のX細胞および5個のY細胞が存在する。その位置における細胞型Xの相対頻度は5 / 10であり、細胞型Yの相対頻度は5 / 10である。プロセッシング後には、その位置には、5個のX細胞が存在するが、Y細胞は1個のみである。プロセッシング後のその位置における細胞型Xの相対頻度は5 / 6であり、プロセッシング後のその位置における細胞型Yの相対頻度は1 / 6である。

20

【 0 3 2 4 】

本明細書で使用する名詞としての「修復」という用語は、機能を元に戻す任意の修正、強化、再調整、救済策、補うこと、正常にさせること、再生、修復、または補修などを指す。動詞として使用する場合には、修正すること、強化すること、再調整すること、救済すること、補うこと、正常にさせること、再生すること、修復すること、補修すること、またはそうでなければ機能を回復することを意味する。いくつかの実施形態では、「修復」とは、完全修復および部分的修復が含まれる。

30

【 0 3 2 5 】

本明細書で使用する「危険因子」という用語は、疾患を発症する人の危険性を上昇させるものを指す。

【 0 3 2 6 】

本明細書で使用する「血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ」という用語は、肝臓および心臓細胞中に通常存在する酵素を指す。血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ ( S G O T ) は、肝臓または心臓が損傷した時に血液中に放出される。したがって、血液中のS G O Tレベルの上昇は、肝臓もしくは心臓の疾患または肝臓もしくは心臓への損傷の指標である。

40

【 0 3 2 7 】

本明細書で使用する「血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ」という用語は、肝臓および心臓細胞中に通常存在する酵素を指す。血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ ( S G P T ) は、肝臓または心臓が損傷した場合に血液中に放出される。したがって、血液中のS G P Tレベルの上昇は、肝臓もしくは心臓の疾患または肝臓もしくは心臓への損傷の指標である。

【 0 3 2 8 】

本明細書で使用する「副作用」という用語は、薬物の意図しない作用 ( 複数可 ) を指す。

【 0 3 2 9 】

50



本明細書で使用する「サイモン２段階最適設計 (Simon Two-Stage Optimal Design)」という用語は、第ⅠⅠ相臨床試験で使用するための、リチャード・サイモンによって提案された設計を指す。サイモンは、試料サイズおよび臨界値を選択するための２つの基準であるミニマックス設計および最適設計を提案した。帰無仮説 (H<sub>0</sub>) の下での最大試料サイズおよび予想される試料サイズは、それぞれ、ミニマックスおよび最適設計で最小化される。治療計画が、タイプ１およびタイプ２のエラーのサイズにおける制約に対して低活性の対象を有する場合に、予想される試料サイズは最小化される (Simon, R., Controlled Clinical Trials, 1989; 10: 1 - 10)。

【0330】

10

本明細書で使用する「ステロール」という用語は、植物または動物の脂肪組織中に存在する、コレステロール、およびエルゴステロールなどのステロイドグループの大部分が不飽和の固体アルコールのグループのいずれかを指す。

【0331】

本明細書で使用する「刺激する」という用語は、活性化する、誘発するまたは促進させることを指す。本明細書で使用する「刺激剤」という用語は、いくつかの力または効果を発揮する物質を指す。

【0332】

「対象」および「患者」という用語は、本発明の薬物組成物の投与または方法から利益を得ることができる哺乳動物由来の動物種を指すために本明細書で互換的に使用される。対象の例としては、ヒト、ならびにウマ、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ラットおよび水生哺乳動物などの他の動物が挙げられる。

20

【0333】

本明細書で使用する「それを必要とする対象」という語句は、文脈および語句の使用が特記しない限り、(i) 本発明の医薬組成物を投与するか、(ii) 本発明の医薬組成物を受け取るか、または (iii) 本発明の医薬組成物を受け取った、損傷した分化細胞もしくは癌性分化細胞によって特徴付けられる疾患、障害、病状または傷害を患う対象を指す。

【0334】

本明細書で使用する「症候群」という用語は、いくつかの疾患または病状を示す症状のパターンを指す。

30

【0335】

本明細書で使用する「テクネチウム - 99m」、「Tc - 99m」または「99mTc」という用語は、異性体転移によって減衰し、142 keVの本質的に単一エネルギーの線を放出し、半減期が6.01時間であるテクネチウムの放射性同位元素を指す。本明細書で使用する「テクネチウム骨スキャン」という用語は、損傷または疾患（例えば、癌）について骨をスキャンするイメージングトレーサーとしてのテクネチウム - 99m (Tc - 99m または 99mTc) の使用を指す。

【0336】

「治療量」、「治療有効量」および「有効量」という用語は、治療の意図された利点を提供するのに十分である１以上の活性剤（複数可）の量を指すために本明細書で互換的に使用される。投与量レベルは、患者の損傷のタイプ、年齢、性別、体重、医学的状态、病状の重症度、投与経路および使用される特定の活性薬剤を含む様々な要因に基づく。投薬計画は、非常に変化し得るが、標準的な方法を用いて医師により日常的に決定することができる。

40

【0337】

本明細書で使用する「治療効果」という用語は、結果が望ましく、有益であると判断される治療の結果を指す。治療効果は、直接的または間接的に、疾患発現の停止、低減、または消失を含み得る。治療効果は、直接的または間接的に、疾患発現の進行の停止、低減または消失も含み得る。

50

## 【0338】

本明細書で使用する「治療する」、「治療」または「治療すること」という用語は、以下のもののうちの1以上を達成することを指す：(a) 障害の重症度を低減すること、(b) 治療される障害の特徴を示す症状の進展を制限すること、(c) 治療される障害の特徴を示す症状の悪化を制限すること、(d) 以前に障害を有していた患者における障害の再発を制限すること、および(e) 以前に障害について無症状であった患者の症状の再発を制限すること。「治療する」「治療」または「治療すること」という用語には、疾患、病状または障害の進行を無効にすること、実質的に抑制すること、遅延させるかまたは逆行させること、実質的に病状の臨床的もしくは審美的症状を寛解すること、疾患、病状または障害の臨床的もしくは審美的症状の出現を防止すること、および有害または迷惑な症状から保護することが含まれる。

10

## 【0339】

本発明は、再発性骨肉腫の肺転移性疾患の治療に有用な方法および組成物を提供する。

## 【0340】

いくつかの実施形態によると、本発明は、それを必要とする対象における肺癌の再発性骨肉腫を治療するための方法であって、化学療法剤を含む無菌の薬学的組成物の治療量を吸入によって対象に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態によると、この化学療法剤はシスプラチンである。いくつかの実施形態によると、シスプラチンは、脂質部分と複合体化され得る。いくつかの実施形態によると、脂質複合体化シスプラチンは、リポソームと結合している。いくつかの実施形態によると、脂質複合体化シスプラチンは、リポソームによりカプセル化される。シスプラチンは、製薬物質商業的供給業者(例えば、Johnson Matthey社、West Deptford、ニュージャージー州)から入手可能である。

20

## 【0341】

本発明の組成物は、吸入または経鼻投与(鼻腔内送達)のための液滴もしくはスプレー(例えば、鼻スプレー、エアゾールスプレー、もしくはポンプスプレー)の形態または他のビヒクル中で使用することができる。エアゾールスプレー調製物は、炭化水素噴射剤などの適切な噴射剤を有する加圧型容器中に含まれ得る。ポンプスプレーディスペンサーは、測定された量または特定の粒径もしくは液滴サイズを有する用量を分注することができる。任意の分注装置は、単回用量のみ、または複数回用量を分注するように変えることができる。より一般的には、吸入または鼻腔内投与のために製剤化される本発明の組成物は、溶液、懸濁液、または粘性組成物として提供することもできる。

30

## 【0342】

本発明の組成物は、(口または鼻のいずれかを介する)吸入または吹送による送達のための分散性乾燥粉末の形態であり得る。国際特許公開WO 91/16038に開示され、米国特許第6,921,527号(これらの開示は、参照により援用される)に開示されるように、乾燥粉末組成物は、凍結乾燥およびジェット製粉などの当技術分野で公知のプロセスによって調製することができる。本発明の組成物は、単位投薬治療を対象に提供するのに十分な量で、適切な投薬容器内に入れられる。投薬容器は、エアロゾルを形成するためにガス流中に分散させ、次いで、そのように生成されたエアロゾルを、治療を必要とする対象によるその後の吸入のために取り付けられたマウスピースを有するチャンバー内で捕捉することによって乾燥粉末組成物のエアロゾル化を可能にするのに適する吸入装置内に適合するものである。このような投薬容器は、乾燥粉末組成物を分散させるためにガス流(例えば、空気)が容器内に導かれることを可能にする取り外し可能な部分を有する、ゼラチンまたはプラスチックのカプセルなどの当技術分野で公知の任意の組成物封入容器を含む。このような容器は、米国特許第4,227,522号、同第4,192,309号、および同第4,105,027号に示されるものによって例示される。適切な容器は、Glaxo社のVentolin(登録商標)Rotohalerブランドの粉末吸入器またはFison社のSpinhaler(登録商標)ブランドの粉末吸入器と組み合わせ使用されるものも含む。優れた防湿層を提供する別の適切な単位用量容器は、ア

40

50

ルミ箔プラスチックラミネートから形成される。医薬系粉末は、成形可能なホイルのくぼみに重量または体積ベースで充填され、ホイル-プラスチックラミネートでカバーして、密閉される。粉末吸入デバイスで使用するためのこのような容器は、米国特許第4,778,054号に記載されるものであり、Glaxo社のDiskhaler（登録商標）を用いて使用される（米国特許第4,627,432号、同第4,811,731号、および同第5,035,237号）。これらの参考文献の全ては、参照により本明細書に援用される。

#### 【0343】

いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、他の機器によって送達することができる。例としては、噴霧器（例えば、LCスター再利用可能噴霧器、部品番号022F51、Pari 米国、バージニア州ミッドロージアン）、吹入器（insufflator）、吸入器（inhaler）または吸入器（puffer）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0344】

いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、溶媒、懸濁化剤、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、および湿潤剤/界面活性剤/可溶化剤から選択される賦形剤または担体で製剤化することができる。「賦形剤」または「担体」という用語は、グルカゴン枯渴化合物と有害に反応しない物質を指す。担体は、治療される対象への投与に適する状態にするのに十分に高い純度であり、十分に低い毒性のもでなければならない。担体は不活性であり得るか、または医薬上の利点を有し得る。

20

#### 【0345】

担体は、液体または固体であり得、特定の組成物の活性のある他の成分と組み合わせた場合に、所望のバルク、稠度などを提供するために、計画された投与法を考慮して選択される。典型的な医薬担体には、（アルファ化トウモロコシデンブン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない）結合剤、（ラクトースおよび他の糖類、微結晶性セルロース、ペクチン、ゼラチン、硫酸カルシウム、エチルセルロース、ポリアクリレートまたはリン酸水素カルシウムを含むが、これらに限定されない）充填剤、（ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸、金属ステアリン酸塩、水素化植物油、コーンスターチ、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない）滑剤、（デンブン、デンブングリコール酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない）崩壊剤、および（ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられるが、これに限定されない）湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物に適するさらなる適切な担体としては、水、塩溶液、アルコール、植物油類、ポリエチレングリコール類、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリド類およびジグリセリド類、ペトロエトラル（petroethral）脂肪酸エステル類、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンなどが挙げられるが、これらに限定されない。医薬製剤は、滅菌され、必要に応じて、活性剤と有害に反応しない助剤、例えば、滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、香味剤および/または芳香剤などと混合され得る。

30

40

#### 【0346】

本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」という用語は、活性剤が安定で、生物学的に利用可能な状態で医薬品の投与に従来から有用である任意の実質的に非毒性の担体を指す。いくつかの実施形態によると、本発明の組成物の薬学的に許容される担体は、持続放出または遅延放出用の担体などの放出剤が挙げられる。いくつかの実施形態によると、担体は、本発明の活性薬剤を持続放出または遅延放出することのできる任意の物質であり得、有効成分の投与頻度および/または投与量の低下、取り扱いの容易さ、延長または遅延される効果をもたらす。このような担体の非限定的な例としては、脂質、リボソーム、マイクロスポンジ、ミクロスフェア、または天然および合成ポリマーのマイクロカプセ

50

ルなどが挙げられる。いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、さらにリポソームを含む。リポソームは、少なくとも1つの脂質を含むことが理解される。脂質は、脂質複合体化シスプラチンの中の脂質と同じまたは異なり得る。いくつかの実施形態によると、リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成され得る。

#### 【0347】

本発明で使用される脂質は、リン脂質、トコフェロール、ステロール、脂肪酸、糖脂質、負に帯電した脂質、カチオン性脂質もしくは中性脂質を含む合成、半合成または天然に存在する脂質であり得る。代表的なリン脂質としては、限定されないが、卵ホスファチジルコリン (EPC)、卵ホスファチジルグリセロール (EPG)、卵ホスファチジルイノシトール (EPI)、卵ホスファチジルセリン (EPS)、ホスファチジルエタノールアミン (EPE)、ホスファチジン酸 (EPA)、大豆の対応物の大豆ホスファチジルコリン (SPC)、SPG、SPS、SPI、SPE、およびSPA、水素化された卵および大豆の対応物 (例えば、HEPC、HSPC)、立体的に修飾されたホスファチジルエタノールアミン、コレステロール誘導体、カロチノイド、12~26個の炭素原子の鎖を含むグリセロールの2位および3位における脂肪酸とコリン、グリセロール、イノシトール、セリン、エタノールアミンを含むグリセロールの1位における異なる頭部基のエステル結合からなる他のリン脂質、ならびに対応するホスファチジン酸が挙げられる。これらの脂肪酸の鎖は、飽和または不飽和であり得、リン脂質は、異なる鎖長および異なる不飽和度の脂肪酸で構成されてよい。いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、天然に存在する肺表面活性剤の主要成分を含み得る。他の例としては、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMP C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (DMP G)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPP G)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSP G)、ジオレイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE)、および例えば、パルミトイルステアロイルホスファチジルコリン (PSPC)、パルミトイルステアロイルホスファチジルグリセロール (PSP G)、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、セラニド (seranide)、スフィンノシン (sphingosine)、スフィンゴミエリンおよび単一アシル化リン脂質、例えば、モノオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (mono - oleoyl - phosphatidylethanolamine) (MOPE) が挙げられる。

#### 【0348】

本発明の組成物は、イーストン、ペンシルベニア州のマック・パブリッシング社から出版されたレミントンの薬学、第18または第19版に記載されたもの (これは参照により本明細書に援用される) などの当技術分野で公知の技術を用いて、容易に調製することもできる。

#### 【0349】

いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、シスプラチンに加えて、さらに1以上の適合性有効成分を含むことができ、シスプラチンによって提供されるものに加えて、別の医薬品の効果を有する組成物を提供することを目的としている。本明細書で使用する「適合性」は、実質的に通常の使用条件下で、各有効成分または組成物の有効性を減少させる相互作用がないような方法で、かかる組成物の有効成分を互いに組み合わせることができることを意味する。他の治療薬の例としては、化学療法剤、放射性薬剤、免疫調節剤および幹細胞が挙げられるが、これらに限定されない。化学療法剤の例としては、メトトレキサート、ドキソルビシン、カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、シクロホスファミド、エピルビシン、ゲムシタビン、およびトポテカンが挙げられるが、これらに限定されない。放射性医薬品の例としては、サマリウム - 153およびストロンチウム89が挙げられるが、これらに限定されない。免疫調節剤の例としては、インターフェロンおよびムラミルトリペプチドホスファチジルエタノールアミン (MTP) が挙げられるが、これらに限定されない。幹細胞の例としては、胚性幹細胞、体細胞または成体幹細胞

胞および人工多能性幹細胞（I P S C）が挙げられるが、これらに限定されない。幹細胞源は、例えば、自家、同種異系、および同系の幹細胞を含む。

【0350】

本発明の組成物は、単独で、または他の有効成分と組み合わせて、一定期間にわたって単回用量または複数回用量で対象に投与することができる。本明細書で使用する場合、「治療量」、「治療有効量」および「薬学的有効量」という用語は、対象へ投与した後に、治療的または有益な効果をもたらす本発明の組成物の量を指すために互換的に使用される。

【0351】

活性物質の濃度は、その治療効果を発揮するように選択されるが、当業者の範囲および健全な判断の中で許容できない副作用を避けるのに十分に低い。本組成物の有効量は、治療される生物学的対象の年齢および健康状態、病状の重症度、治療期間、併用療法の性質、特定の化合物、使用される組成物または他の有効成分、利用される特定の担体、および同様の要因で変化し得る。当業者は、そのような要因を容易に評価し、この情報に基づいて、意図した目的のために使用されるように本発明の組成物の特定の有効濃度を決定することができる。

10

【0352】

当業者は、単位用量を決定することによって、本発明の組成物の薬学的有効量を決定することができる。本明細書で使用する「単位用量」は、最大効果の50%（すなわち、E D 5 0）の応答をもたらすのに必要な本組成物の量を指す。単位用量は、*in vitro* または動物モデル試験系から導かれる用量反応曲線から推定することによって評価することができる。特定の障害または病状の治療に有効である本発明の組成物中の化合物の量は、障害または病状の性質に依存し、標準的な臨床技術によって決定することができる（例えば、Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Joel G. Harman, Lee E. Limbird, Eds.; McGraw Hill, New York, 2001; THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N. J., 1995; および DRUG FACTS AND COMPARISONS, FACTS AND COMPARISONS, INC., St. Louis, Mo., 1993 を参照されたい）。製剤に使用される正確な用量は、投与経路、および疾患または障害の重症度にも依存し、医師の判断および各患者の状況に従って決定されるべきである。様々な投与パターンが当業者には明らかである。

20

30

【0353】

本発明の組成物の投与のための用量範囲は、所望の治療効果をもたらすのに十分なサイズのものである。本発明の組成物の治療有効量は、定期的に1日1回以上投与される。

【0354】

いくつかの実施形態によると、本発明の組成物は、他の治療技術と組み合わせて使用することができる。このような技術には、手術および放射線療法が含まれるが、これらに限定されない。放射線療法としては、例えば、外部ビーム放射線療法、強度変調放射線治療（IMRT）、および原体プロトンビーム療法などが挙げられる。

40

【0355】

一実施形態によると、その必要がある対象は、肺（複数可）への骨肉腫の転移性の病歴を有している。別の実施形態によると、その必要がある対象は、手術によって除去される最初または2回目の肺再発（複数可）を有する。別の実施形態によると、その必要がある対象は、以前に2次化学療法で治療されている。別の実施形態によると、その必要がある対象は、単一病変の肺転移巣切除後に、肉眼的に無病である。別の実施形態によると、その必要がある患者は、複数の病変の肺転移巣切除後に、肉眼的に無病である。

【0356】

一実施形態によると、研究対象は、最初または2回目の肺再発を有しており、現在は肺

50

転移巣切除後に、肉眼的に無病である。別の実施形態によると、研究対象は、主な肺外腫瘍の外科的切除後に、最初の肺再発を経験していない患者である。別の実施形態によると、研究対象は、非小細胞肺癌（NSCLC）を患っている患者である。

#### 【0357】

値の範囲が提供される場合、文脈が特に明示しない限り、その範囲の上限と下限の間の下限の単位の10分の1までのそれぞれの介在値、およびその記載範囲の中の任意の他の記載値または介在値は、本発明の範囲内に包含されると理解される。より小さい範囲に独立して含まれ得るこれらのより小さい範囲の上限および下限も、記載の範囲の中の任意の具体的に除外された限界を条件として本発明に含まれる。記載の範囲が、限界の1つまたは両方を含む場合には、それらの含まれる限界のうち的一方または両方も本発明に含まれる。

10

#### 【0358】

他に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法および物質も、本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および物質をこれから記載する。本明細書で言及する全ての刊行物は、刊行物が引用されるのに関連して、方法および/または物質を開示ならびに記載するために参照により本明細書に援用される。

#### 【0359】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する単数形「1つ(a)」、「1つ(an)」および「その」は、文脈が特に明示しない限り、複数の参照を含むことに留意されたい。本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、同じ意味を有する。

20

#### 【0360】

本明細書で論じる刊行物は、本出願の出願日より前にそれらの開示のためにのみ提供されており、それぞれは、参照によりその全体が援用される。本発明が先行発明によるこのような刊行物に先行する権利がないという承認として解釈されるものは本明細書には何もない。さらに、提供される刊行物の日付は、実際の公開日と異なる可能性があり、独立して確認する必要がある。

#### 【実施例】

#### 【0361】

30

##### 実施例

以下の実施例は、本発明を作製および使用方法の完全な開示および説明を当業者に提供するために記載されており、本発明者らが発明と見なすものの範囲を限定することを意図するものでもなく、以下の実験が、行われる全てまたは唯一のものであることを示すことも意図していない。使用される数（例えば、量、温度など）に関して精度を保証するために努力がなされてきたが、ある程度の実験の誤差および偏差は考慮されるべきである。特に示さない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量、温度は摂氏であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。

#### 【0362】

##### 実施例1：適格対象の選択

40

研究集団は、(1)原発性骨病変（複数可）の全身化学療法および外科的切除で以前に治療された骨肉腫の患者、ならびに(2)以前に全身化学療法と原発性骨病変（複数可）の外科的切除とを組み合わせた治療を受け、近年、最初のまたはその後の肺再発の全ての巨視的肺転移の外科的切除が成功した再発性骨肉腫を有する患者である。

#### 【0363】

##### 選択基準

1) 骨肉腫の肺転移（複数可）の病歴（手術によって除去された最初または2回目の肺再発（複数可）、および以前の第二全身化学療法が可能である）。

2) 患者は、単一または複数の病変の肺転移巣切除術後に肉眼的に疾患がない。外科的に完全寛解（巨視的疾患がないこと）が求められる。胸膜破壊および/または顕微鏡での

50

切除断端陽性が認められる。

3) 年齢は13歳以上。

4) 患者は、脱毛症を除いて、前治療の全ての急性の副作用から十分に回復している。

5) 患者は、米国東海岸癌臨床試験グループ( ECOG )の0～2のパフォーマンスステータス( 16歳未満である場合は、50～100のLanskyスコア)を有する。

6) 患者は、手術から十分に回復しており、十分な気流および肺予備能を有する。この決定は、手術前の肺機能を考慮して、研究者の裁量で行われるべきである。(ガイドラインとして：測定される努力呼気肺活量( FEV1 )によって、予測値の50%以上であると定義される十分な空気流、および65%以上のFEV1 / FVC比によって証明されるような十分な肺予備能)

7) 患者は、1.5mg / dl以下の血清クレアチニンによって定義される十分な腎機能を有する。

8) 患者は、1.5mg / dl以下の総ビリルビン、および制度の正常上限の2.5倍未満のアラニンアミノトランスフェラーゼ( ALT )またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ( AST )によって定義される十分な肝機能を有する。

9) 患者は、1,000 / mm<sup>3</sup>以上の絶対好中球数( ANC )および100,000 / mm<sup>3</sup>以上の血小板数によって定義されている十分な骨髓機能を有する。

10) 該当する場合、患者の法的保護者の同意を含む署名されたインフォームドコンセント。

【0364】

【表1】

【表1】 ECOGパフォーマンスステータスのスケール

ECOGパフォーマンスステータス*	
グレード	ECOG
0	十分に活動的で、無制限に病気前の全ての能力を継続できる。
1	身体的に激しい運動に制約があるが、軽いかまたは座って行う性質の仕事、例えば、軽い家事、事務を実行できる。
2	歩行可能で、全てのセルフケアはできるが、任意の作業活動を行うことができない。覚醒時間の約50%を上回る時間は、起き上って動き回れる。
3	限られたセルフケアのみが可能で、覚醒時間の約50%を上回る時間は、ベッドまたは椅子に制限される。
4	完全に無能力。全てのセルフケアができない。ベッドまたは椅子に完全に制限される。
5	死

\*Oken, M. M. et al., Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 5:649-655 (1982)

【0365】

10

20

30

## 【表 2】

【表 2】Lansky パフォーマンスステータスのスケール

小児向け Lansky パフォーマンスステータス\*

100	十分に活動的で、正常。
90	激しい身体活動にわずかに制限がある。
80	活動的であるが、早く疲れる。
70	遊びに大きな制限があり、遊び活動に費やされる時間も少ない。
60	起き上って動き回れるが、活発な遊びは最小限になり、より静かな遊びに夢中になることによって無駄なく時間を過ごす。
50	一日の大半を横になって過ごす、着替えはできる。活発な遊びはできない。静かな遊びおよび活動の全てに参加する。
40	主にベッドで過ごし、静かな活動に参加する。
30	寝たきりで、静かな遊びでさえ支援を必要とする。
20	眠っていることが多く、非常に消極的な活動に完全に限定される遊びをする。
10	遊べず、ベッドから出ることもない。
0	無反応

10

\*Lansky, S. B. et al., The Measurement of Performance in Childhood Cancer Patients. Cancer 60 (7): 1651-1656 (1987)

20

## 【0366】

## 除外基準

- 1) 現在の肺外疾患。
- 2) 現在の巨視的な肺病変。
- 3) 2 回よりも多い肺再発。
- 4) 患者を巨視的疾患のない状態にさせる開胸術以来 4 週間を超える場合。
- 5) 妊娠中または授乳中の女性。
- 6) 研究行為を妨げ得、研究者の意見において、この研究中に患者に容認できないリスクをもたらす随伴性の疾患または病状がある場合。
- 7) 複数のコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンおよび胸部 X 線を受けることが禁忌であるかまたは不本意である場合。
- 8) その他の理由で研究プロトコルに準拠することを望まないか、または準拠できない場合。
- 9) 本研究での最初の投薬日から 14 日以内に、治験薬もしくはデバイスの研究、または他の抗腫瘍治療に参加している場合。

30

## 【0367】

## 実施例 2：治療計画

吸入用脂質シスプラチン (ILC) は、PCT/US2005/040489 に記載され、WO2006/055352 (参照により本明細書に援用される) として公開されているように冷却および加熱の反復サイクルにより調製される。脂質ベースの白金化合物の製剤を生成するためのプロセスは、白金化合物と適切な疎水性基質とを混合すること、かつ混合物を 2 つの別々の温度の 1 以上のサイクルに供することを含み得る。このプロセスは、活性白金化合物の会合を形成すると考えられている。例えば、水溶液中では、白金化合物がシスプラチンである場合、数ミクロンより大きい直径を有する巨大不溶性凝集体を形成し得る。脂質二重層などの両親媒性の基質系の存在下で、シスプラチン - 脂質結合が形成される。例えば、この結合は、内部水性空間、脂質二重層の炭化水素コア領域、またはリポソームのインタフェースもしくは頭部に形成され得る。プロセスの加温サイクル中に、シスプラチンは、脂質基質からよりも速い速度でプロセス混合物の水性領域中の溶液に戻されると考えられる。2 回以上の冷却 / 加温サイクルを適用した結果、シスプラチンは、さらに、脂質基質中に蓄積する。理論に縛られることなく、実験は、シスプラチン -

40

50



脂質結合が、界面二重層領域のすぐ近くを、より疎水性で、かつコンパクトにさせることを示している。冷却および加温サイクルが繰り返されるので、これは、高レベルの活性白金化合物の封入をもたらす。

#### 【0368】

特定の理論に縛られることなく、反復的な冷却/加熱中に、シスプラチンは、繰り返し可溶化および結晶化されると考えられている。例えば、可溶性シスプラチンが冷却されると、ある部分が脂質との複合体に入るが、残りの部分は沈殿する。その後の加熱の際に、カプセル化されていない結晶化シスプラチンは、再び可溶性になり、脂質との複合体に入る。冷却/加熱サイクル中に、カプセル化されたシスプラチンは、実質的に脂質複合体に留まる（すなわち、加熱相中、かなりの量が脂質複合体から離れない）。

10

#### 【0369】

##### 用量計算

ILCの用量は、各コースの前に、実際の体重および身長から計算した体表面積（BSA）に基づく。BSAは、大きな患者については最大 $2.0\text{ m}^2$ の上限を定めるべきである。全ての患者のための開始用量は、 $36\text{ mg/m}^2$ である。

#### 【0370】

##### ILCの投与

別の理由で入院が必要な場合を除き、ILCは外来で投与される。ILC用量は、1日かけて噴霧器を介する吸入によって投与され、14日サイクルを開始する。ILC投与の投与頻度は、14日ごとである。

20

#### 【0371】

ILCは、吸入によって投与される。 $36\text{ mg/m}^2$ の用量は、治療サイクルのために最大4回の噴霧療法を必要とする。噴霧療法はグループ化されてもよく、それぞれの一群の噴霧療法後に休息がある。1回の噴霧に約20分かかる。治療は、14日ごとに繰り返される。患者は毒性について監視される。ILCの投与前に施設のガイドラインに従って、制吐剤が患者に処方されてもよい。

#### 【0372】

##### 治療期間

治療は、以下まで続く：

1) 新たな肺病変が検出されるまで（新しい肺病変を発生している患者は、患者が本研究から除外されるべき時に、病変が切除され、組織学的に骨肉腫であることが確認されるまで、本研究に残ってよい（再発の日付が、最初に新しい病変を特定した撮像手順の日付になる）。ILC療法によるものであると考えられる病変の壊死の組織学的証拠がある場合には、治験責任医師の裁量で、患者を本研究に留めてもよい。新たな病変が骨肉腫ではない場合には、病変は再発とみなされず、代替療法が新しい病変の治療に適応されない限り、患者は、本研究を継続してもよい；

30

2) 肺外再発まで（ILC治療が肺に臨床的利点を提供し、他の全身化学療法が指示されるべきではないと考えられる場合には、研究者の裁量で、肺外再発を経験している患者は、治療に残ってもよい）；

3) 許容できない毒性が生じるまで；

40

4) 患者または医師が終了することを決定するまで。

#### 【0373】

##### 実施例3：非小細胞肺癌（NSCLC）患者

ILCは、非小細胞肺癌（NSCLC）に罹患している患者のために、最初に使用される治療として、ネオアジュバント治療として（すなわち、手術前）、またはアジュバント治療として（すなわち、原発性腫瘍の外科的切除後に）使用することができる。NSCLC患者は、さらに、既存の疾患を治療し、再発を防ぐために、アジュバント全身化学療法（例えば、IVシスプラチン）も受け取ることができる。

#### 【0374】

骨肉腫と同様に、NSCLC患者は、肺の再発を防止または遅延させるために、全ての

50

巨視的疾患の切除後に治療される。

【 0 3 7 5 】

NSCLCの特定の組織学的サブタイプ（約5％）は、「細気管支肺胞癌」（BAC）である。BACは、通常、肺の外には拡散しない。切除可能な腫瘍を有するBAC患者は、手術の結果を改善するために（すなわち、将来の局所肺再発を防止するために）ネオアジュバントおよび／またはアジュバント治療としてILCで治療される。切除可能でない腫瘍を有するBAC患者は、局所性肺進行を減速または停止させるために、ILC単独または全身性シスプラチンとの組み合わせのいずれかで治療される。

【 0 3 7 6 】

本発明は、その特定の実施形態を参照して説明したが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更が行われ、等価物で置換することができることは、当業者によって理解されるべきである。さらに、本発明の客観的趣旨および範囲に、特定の状況、物質、物質の組成、プロセス、またはプロセスステップ（複数可）を採用するために、多くの変更が行われてもよい。全てのそのような変更は、添付の特許請求の範囲内にいることが意図される。

【国際調査報告】

61500430005



PCT/US2013/058025 10.01.2014

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 137870.010602	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 13/58025	International filing date (day/month/year) 04 September 2013 (04.09.2013)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04 September 2012 (04.09.2012)
Applicant ELEISON PHARMACEUTICALS, LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant.  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

02. 7. 2015

PCT/US2013/058025 10.01.2014 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 13/58025

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 33/24; A61K 9/127 (2013.01)

USPC - 424/649,450,489,649,204,277.1

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)

IPC(8) - A61K 33/24; A61K 9/127 (2013.01).

USPC: 424/649,450,489,649,204,277.1

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 Patbase, Google, Google Scholar, keywords: (pulmonary or lung) w2 (cancer or tumor) and (cisplatin\* or carboplatin\*) w5 inhal\*; (lyposom\* or liposome\*); (non-small cell lung); (sterol or phosphate\*); (dipalmitoylphosphatidylcholine or DPPC); osteosarcoma w5 biomarker\*; miRNA-198a-3p; miRNA-21; miRNA-143; CD117; Stro-1; BALP; "YF6"

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2007/0065522 A1 (Pilkiewicz et al.) 22 March 2007 (22.03.2007) para [0002], [0003], [0005], [0008], [0009], [0015], [0025], [0030], [0031], [0054], [0058], [0058], [0061].	1-19, 23-55, 59-72 20-22, 56-58
Y	US 2009/0202431 A1 (Gibbs et al.) 13 August 2009 (13.08.2009) para [0135], [0242], [0319]	20-22, 56-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

## \* 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2013 (16.12.2013)

Date of mailing of the international search report

10 JAN 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/12	
<b>A 6 1 K 47/28 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/28	
<b>A 6 1 K 47/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/24	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アンソニー , フォレスト エイチ .

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 8 5 , ヴィラノーバ , ファービュールロード 1 4 2 6

(72)発明者 パリス , マシュー エム .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6 , ブレインズボロ , ハミルトン レーン 6 1

(72)発明者 トーマス , エドウィン ジェイ .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 0 5 7 , ムアズタウン , ブリッジボロ ロード 4 2 5

(72)発明者 ザン , グアンタオ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0 , プリンストン , ウィリアム リビングストン コート 2 2 4

F ターム(参考) 4C076 AA19 AA24 AA93 BB27 CC27 DD63 DD70

4C086 AA01 AA02 HA12 MA03 MA05 MA13 MA24 MA56 NA05 NA10

ZB26