

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5931323号
(P5931323)

(45) 発行日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(24) 登録日 平成28年5月13日(2016.5.13)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 31 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-536282 (P2009-536282)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月6日(2007.11.6)
 (65) 公表番号 特表2010-509331 (P2010-509331A)
 (43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/023446
 (87) 国際公開番号 W02008/057562
 (87) 国際公開日 平成20年5月15日(2008.5.15)
 審査請求日 平成22年11月2日(2010.11.2)
 審判番号 不服2013-21807 (P2013-21807/J1)
 審判請求日 平成25年11月7日(2013.11.7)
 (31) 優先権主張番号 11/594, 417
 (32) 優先日 平成18年11月6日(2006.11.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508061974
 アブラクシス バイオサイエンス, エル
 エルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 900
 25, ロサンゼルス, ウィルシャー
 ブールバード 11755, スイート
 2300
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌に対するペバシツマブと組み合わせたパクリタキセルおよびアルブミンのナノ粒子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体における癌を治療するための組成物であって、該組成物は、パクリタキセルの有効量およびアルブミンを含むナノ粒子を含み、該組成物は、抗 V E G F 抗体の有効量と組み合わせて投与されることを特徴とし、該組成物中のパクリタキセルの有効量が、 45 mg/m^2 から 350 mg/m^2 の間であり、そして該抗 V E G F 抗体の有効量が、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg まで、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である、組成物。

【請求項 2】

前記癌が、乳癌である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

個体における腫瘍転移を阻害するための組成物であって、該組成物は、パクリタキセルの有効量およびアルブミンを含むナノ粒子を含み、該組成物は、抗 V E G F 抗体の有効量と組み合わせて投与されることを特徴とし、該組成物中のパクリタキセルの有効量が、 45 mg/m^2 から 350 mg/m^2 の間であり、そして該抗 V E G F 抗体の有効量が、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg まで、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である、組成物。

【請求項 4】

前記腫瘍転移が、リンパ節への転移である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

20

前記腫瘍転移が、肺への転移である、請求項3に記載の組成物。

【請求項 6】

前記腫瘍転移が、乳癌の転移である、請求項3に記載の組成物。

【請求項 7】

転移の少なくとも 40% が阻害される、請求項3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

転移の少なくとも 80% が阻害される、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗 V E G F 抗体が、ペバシツマブである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 10】

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、6 mg / kg である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、8 mg / kg である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物中のパクリタキセルの有効量が、該組成物中のパクリタキセル 80 mg / m² から 150 mg / m² の間である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物中のパクリタキセルの有効量が、該組成物中のパクリタキセル 200 mg / m² から 350 mg / m² の間である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 14】

前記組成物および前記抗 V E G F 抗体が、逐次的に前記個体に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、前記抗 V E G F 抗体の投与の前に少なくとも 1 サイクル、投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物の投与後に、抗 V E G F 抗体が少なくとも 3 週間、投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の組成物。

30

【請求項 17】

前記組成物と前記抗 V E G F 抗体とが同時に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物中の前記ナノ粒子の平均直径が、200 nm 以下である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記アルブミンが、ヒトアルブミンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 20】

前記アルブミンが、ヒト血清アルブミンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物中の前記アルブミンと前記パクリタキセルとの重量比が、9 : 1 未満である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物には C r e m o p h o r がいない、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

50

前記個体が、ヒトである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記パクリタキセルおよび前記アルブミンを含む前記ナノ粒子が 1 週間に 1 回投与される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記ナノ粒子組成物は、アルブミンで被覆されたパクリタキセルを含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記抗 V E G F 抗体の有効量は 2 m g / k g である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記抗 V E G F 抗体の有効量は 4 m g / k g である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記抗 V E G F 抗体の有効量は 1 0 m g / k g である、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

個体における癌を治療するためまたは腫瘍転移を阻害するためのキットであって、該キットは、

a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および

b) 抗 V E G F 抗体の有効量

を含み、該組成物中のパクリタキセルの有効量が、 45 m g / m^2 から 350 m g / m^2 の間であり、そして該抗 V E G F 抗体の有効量が、 1 m g / k g を超えて 10 m g / k g まで、または 15 m g / k g を超えて 20 m g / k g 未満である、キット。

【請求項 3 0】

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が、 200 n m 以下である、請求項 2 9 に記載のキット。

【請求項 3 1】

前記パクリタキセルおよび前記アルブミンを含む前記ナノ粒子が 1 週間に 1 回投与される、請求項 2 9 または 3 0 のいずれか 1 項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、増殖性疾患を治療するための方法および組成物に関し、この方法は、タキサンと少なくとも 1 つの他のおよび他の治療薬との組み合わせ、ならびに増殖性疾患の治療に有用な他の治療様式の施与を含む。詳細には、本発明は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子（例えば、A b r a x a n e（登録商標））と癌の使用に用いることができる他の化学療法薬または放射線との併用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

相当な数の腫瘍が薬物および/または放射線療法に反応しないことは、癌治療において深刻な問題である。実際、これは、人間の癌の最も一般的な形態の多くが、化学療法分野の確かな進歩にもかかわらず、有効な化学療法的介入に依然として耐性である主な理由の 1 つである。

【0 0 0 3】

癌は、現在、3 つの治療タイプ（外科手術、放射線および化学療法）のうちの 1 つまたはそれらの組み合わせで主として治療されている。外科手術は、腫瘍のすべてまたは一部分を身体から除去する伝統的なアプローチである。外科手術は、一般に、早期の癌の治療にのみ有効である。外科手術は、一定の部位に、例えば胸部、結腸および皮膚に、位置する癌の除去には時として有効であるが、外科医が近づきたい他の領域に位置する腫瘍の

10

20

30

40

50

治療に用いることはできず、白血病などの播種性新生物性状態の治療にも用いることができない。癌個体の50%より多くが、診断を受けたときには、もはや有効な外科治療の候補者でない。外科手術手順は、外科手術中に血液循環により腫瘍転移を増加させることもある。大部分の癌個体は、診断または外科手術時の癌で死亡するのではなく、むしろ癌の転移および再発によって死亡する。

【0004】

他の療法も効果的でないことが多い。放射線療法は、癌の早期および中期の臨床的局所性疾患を提示する個体についてのみ有効であり、転移を伴う癌の後期には有効でない。一般に、放射線は、異常組織によって吸収される線量を最大にし、近接する正常組織によって吸収される線量を最小にするために、その異常増殖組織を含む被験者身体の限定された領域に適用される。しかし、選択的に異常組織に治療的照射を施すことは、(不可能でないにせよ)困難である。従って、異常組織に近接する正常組織も、損傷をもたらす可能性のある放射線量に、治療コース全体を通して被曝される。「全身照射法」または「TBI」と呼ばれる手順で、被験者の全身の放射線への暴露を必要とする治療も幾つかある。従って、異常増殖細胞を破壊する点での放射線療法技術の有効性は、近接する正常細胞に対する随伴細胞傷害効果によって相殺される。このため、放射線療法技術は、本質的に狭い治療係数を有し、その結果、大部分の腫瘍には不適当な治療となる。最高の放射線技術でさえ、不完全な腫瘍減少、腫瘍再発、腫瘍負荷量増加、および放射線耐性腫瘍の誘導をもたらす結果となることがある。

【0005】

化学療法は、細胞複製または細胞代謝の破壊を伴う。化学療法は有効であるが、重篤な副作用、例えば、嘔吐、低白血球(WBC)、脱毛、体重減少、および他の毒性作用がある。極度に毒性の副作用のため、多くの癌個体は、完全な化学療法レジメンを首尾よく完了させることができない。化学療法によって誘導される副作用は、個体の生活の質に有意な悪影響を及ぼし、また個体の治療へのコンプライアンスに劇的な影響を及ぼすこともある。加えて、化学療法薬に随伴する有害な副作用は、一般に、これらの化合物の投与における主要な投与薬剤量規制毒性(DLT)である。例えば、粘膜炎は、代謝拮抗物質細胞傷害剤5-FU、メトトレキサート、および抗腫瘍抗生物質、例えばドキソルピシンをはじめとする幾つかの抗癌剤についての投与薬剤量規制毒性である。これらの化学療法誘導副作用の多くは、重症の場合、入院を必要とすることがあり、または疼痛治療のために鎮痛薬での治療を必要とすることもある。一部の癌個体は、化学療法に対する耐性不良のためにその化学療法により死亡する。抗癌薬の極度の副作用は、そのような薬物のターゲット特異性不良によって引き起こされる。これらの薬物は、意図されたターゲット腫瘍ばかりでなく個体の大部分の正常な器官を循環する。副作用の原因となるターゲット特異性不良は、化学療法の有効度も低下させる。それらの薬物の何分の一かしか正確にターゲットングされないからである。化学療法の有効度は、ターゲット腫瘍内での抗癌薬の保持率不良によってさらに減少される。

【0006】

新生物、腫瘍および癌の重症度および広がりのため、外科手術、化学療法および放射線治療の欠点を克服する、そのような疾患または障害の有効な治療が、非常に必要とされている。

【0007】

化学療法薬の問題

薬物耐性の問題は、併用化学療法の付加的重要性の理由である。この療法は、耐性細胞の出現を回避しなければならない、その上、既に薬物耐性である既存細胞を死滅させなければならないからである。

【0008】

薬物耐性は、疾患が治療薬物(単数または複数)に反応しない状況につけられた名前である。薬物耐性は、先天的(これは、その疾患がそのまたはそれらの薬物に反応したことはいまだかつてないことを意味する)である場合もあり、または後天的(これは、その疾

10

20

30

40

50

患者が、以前には反応していた薬物（単数もしくは複数）への反応をやめることを意味する場合もある。多剤耐性（MDR）は、1つより多くの機能的および/または構造的に関連のない薬物への疾患の交差耐性を特徴とする、特殊なタイプの薬物耐性である。癌分野における多剤耐性は、KuzumichおよびTewにより非特許文献1において；およびGeorges, SharomおよびLingにより非特許文献2において、さらに詳細に論じられている。

【0009】

多剤耐性（MDR）の1つの形態は、P-糖タンパク（P-gp）と称する膜結合型170～180kDエネルギー依存性排出ポンプによって媒介される。P-糖タンパクは、疎水性の天然産物の薬物に対する多数のヒト腫瘍の先天のおよび後天的耐性に重要な役割を果たすことが証明されている。P-gpの基質として作用し、従って、P-gpによって解毒される薬物としては、ピンカアルカロイド（ピンクリスチンおよびピンブラスチン）、アントラサイクリン（Adriamycin）、およびエポドフィロトキシン（エトポシド）が挙げられる。P-gp関連MDRは、化学療法薬に対する腫瘍細胞耐性における主要決定因子であるが、MDRの現象が多因子性であり、多数の異なるメカニズムを伴うことは明らかである。

【0010】

癌化学療法のおよび抗ウイルス療法の主な合併症は、骨髄細胞への損傷またはそれらの機能の抑制である。具体的には、化学療法は、骨髄および脾臓において主として見出される造血前駆細胞を損傷させまたは破壊して、新たな血球（顆粒球、リンパ球、赤血球、単球、血小板など）の生産を害する。例えば5-フルオロウラシルでの癌個体の治療は、白血球（リンパ球および/または顆粒球）の数を減少させ、その結果、感染への個体の罹病性を高める場合がある。多くの癌個体は、化学療法後の造血不全からの感染または他の帰結によって死亡する。化学療法薬の結果、出血しがちな性質を生じさせる血小板の垂正常形成が生じる場合もある。赤血球生産の阻害は、貧血をもたらす結果となり得る。一部の癌個体については、多くの場合、造血系または他の重要な組織を損傷させるリスクが、良好な抗腫瘍または抗ウイルス効力をもたらすために十分な高さに化学療法薬の用量を漸増させる化学療法の機会を制限する。反復されるまたは高い用量の化学療法サイクルは、重篤な長期造血性続発症および骨髄消耗をもたらす、重度の幹細胞喪失の原因となり得る。

【0011】

化学療法の副作用の予防または該副作用からの保護は、癌個体にとって大きな利益となるだろう。生命を危うくする副作用のための努力は、それらの副作用を減少させるように化学療法薬の用量およびスケジュールを変えることに集中していた。化学療法開始前に様々な組織において正常細胞数を増加させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球-マクロファージ-CSF（GM-CSF）、上皮成長因子（EGF）、インターロイキン11、エリスロポイエチン、トロンプロポイエチン、巨核球発生および成長因子、ピクシカイン（pixykines）、幹細胞因子、FLT-リガンド、ならびにインターロイキン1、3、6および7の使用など、他の選択肢を利用できるようになってきている（非特許文献3参照）。これらの因子による保護のメカニズムは、完全には理解されていないが、細胞傷害剤での治療前の正常な重要ターゲット細胞の数の増加に関係し、化学療法後の細胞の生存増加には関係しない可能性が最も高い。

【0012】

腫瘍治療をターゲットにする化学療法

充実性腫瘍の成長と転移の両方が、血管新生依存性である（非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6）。例えば、直径が2mmより大きく拡大する腫瘍が、それら自体で血液供給量を得なければならぬこと、および新たな毛細血管の成長を誘導することによってそうすることは証明されている。これらの新たな血管が腫瘍に包埋されると、それらは、腫瘍成長に必須な栄養および成長因子、ならびに腫瘍細胞が循環に入り、遠隔部位、例えば肝臓、肺または骨に転移するための手段を提供する（非特許文献7）。血管新生の天然阻害剤は、担癌動物において薬物として使用すると、小さな腫瘍の成長を予防すること

10

20

30

40

50

ができる（非特許文献 8）。実際、幾つかのプロトコルにおいて、そのような阻害剤の適用は、治療停止後でさえ腫瘍の退縮および活動停止をもたらす（非特許文献 9）。さらに、一定の腫瘍への血管新生阻害剤の供給は、他の治療レジメン（例えば、化学療法）に対するそれらの反応を強化する場合がある（例えば、非特許文献 10 参照）。

【0013】

タンパク質チロシンキナーゼは、細胞成長および分化の調節に関与する様々なタンパク質中の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する（非特許文献 11；非特許文献 12；非特許文献 13；非特許文献 14；非特許文献 15）。タンパク質チロシンキナーゼは、大まかには、受容体キナーゼ（例えば、EGFR、c-erbB-2、c-met、tie-2、PDGFR、FGFR）または非受容体キナーゼ（例えば、c-src、Ick、Zap70）として分類することができる。例えば過発現または突然変異による、これらのキナーゼの多くについての不適切なまたは無制御の活性化、すなわち異常なタンパク質チロシンキナーゼ活性、が、無制御細胞成長を生じさせる結果となることは証明されている。例えば、高い上皮成長因子受容体（EGFR）活性は、非小細胞肺癌、膀胱および頭頸部癌に、ならびに乳癌、卵巣癌、胃癌および膵臓癌における c-erbB-2 活性増加に関係づけられている。従って、タンパク質チロシンキナーゼの阻害は、上で略述したもののなどの腫瘍の治療として有用であろう。

【0014】

成長因子は、一般的には細胞表面の特定の受容体に結合することにより、細胞増殖を誘導する物質である。上皮成長因子（EGF）は、インビボで様々な細胞の増殖を誘導し、ならびに大部分の培養細胞の増殖に必要とされる。EGF 受容体は、多種多様な細胞タイプで検出することができる、170～180 kD 膜貫通型糖タンパクである。この受容体の細胞外 N 末端ドメインは、高度にグリコシル化されており、該ドメインは、EGFR に選択的に結合する EGF 抗体に結合する。中胚葉および外胚葉起源の多くの腫瘍が EGF 受容体を過発現するので、EGFR に競合的に結合する薬剤が、一定のタイプの癌を治療するために使用されている。例えば、EGF 受容体は、多くの神経膠腫、扁平上皮癌、乳癌、黒色腫、浸潤性膀胱癌および食道癌において過発現されることが証明されている。抗腫瘍療法に EGF R 系を活用する試みは、一般に、EGFR に対するモノクローナル抗体の使用を伴う。加えて、原発性ヒト乳腺腫瘍での研究は、高い EGF R 発現と、転移の存在、より高い増殖速度およびより短い個体生存との相関関係を示した。

【0015】

Herlynらは、特許文献 1 において、EGFR を発現する神経膠腫を治療するための放射性標識 Mab 425 の使用を開示している。Herlynらは、抗 EGF R 抗体が、癌細胞成長および増殖を刺激することもあり、または阻害することもあると報告している。単独でのまたは細胞傷害性化合物とコンジュゲートしている、EGFR に対して特異性を有する他のモノクローナル抗体は、一定のタイプの癌の治療に有効であると報告されている。Bendigらは、特許文献 2 において、EGFR への競合的結合のための治療用抗 EGF R Mab を開示している。Heimbrookらは、特許文献 3 において、膀胱癌の治療のためのシュードモナス（Pseudomonas）種由来エンドトキシンに融合した EGF の使用を開示している。Brownらは、特許文献 4 において、とりわけ EGF によって媒介される細胞過剰増殖を特徴とする疾患の治療方法を開示している。

【0016】

化学療法の施与方式

癌を有すると診断された人は、原発腫瘍部位または癌が転移した遠隔部位における癌細胞を死滅させるために、単一または多数の化学療法薬で治療されることが多い。化学療法治療は、一般に、単回または数回分の大きな用量で、または数週から数ヶ月の様々な期間にわたって施される。しかし、反復されるまたは高い用量の化学療法サイクルは、毒性増加および重篤な副作用の原因となり得る。

【0017】

新たな研究は、メトロノーム化学療法（長期休薬期間のない細胞傷害剤の低用量で頻繁な投与）が、腫瘍脈管構造における活性化内皮細胞をターゲットにすると提案している。多数の前臨床試験により、最大耐用量（MTD）対照レジメンと比較してメトロノームレジメンの優れた抗腫瘍有効性、強力な抗血管新生効果、および低減された毒性および副作用（例えば、骨髄抑制）が立証された（非特許文献16；非特許文献17；および非特許文献18）。すべての化学療法薬が同様の効果を発揮するかどうか、またはあるものが他のものよりそうしたレジメンに好適であるのかどうかは、未だ不明である。それにもかかわらず、メトロノーム化学療法は、化学療法に随伴する主な欠点の幾つかを克服するのに有用であるように見える。

【0018】

化学療法薬

パクリタキセルは、薬物治療不応性卵巣癌において有意な抗新生物および抗癌効果を有することが証明されており、ならびに多種多様な腫瘍モデルにおいて卓越した抗腫瘍活性を示しており、ならびにまた、非常に低い用量で使用しても血管新生を阻害する（Grantら、Int. J. Cancer, 2003）。しかし、パクリタキセルの不良な水溶性は、人間への投与には問題を呈する。実際、水性媒質に本質的に不溶性であるまたはあまり可溶性でない薬物の送達は、経口送達が有効でない場合、極めて欠陥的であり得る。従って、現在用いられているパクリタキセル製剤（例えば、Taxol（登録商標））は、薬物を可溶化するためにCremophor（登録商標）を必要とする。この製剤中のCremophor（登録商標）の存在は、動物（非特許文献19）およびヒト（非特許文献20）における重症超過敏反応に関連づけられており、その結果、個体へのコルチコステロイド（デキサメタゾン）および抗ヒスタミン剤の前投薬を必要とする。Taxol（登録商標）中の製剤ビヒクルCremophor（登録商標）ELの臨床的に適切な濃度が、パクリタキセルの抗血管新生活性を無効にすることも報告されており、これは、Cremophor（登録商標）ELに調合されるこの薬剤または他の抗癌薬を、有効なメトロノーム化学療法を達成するために予想される用量よりはるかに高い用量で使用しなければならないことを示唆している（非特許文献21）。従って、従来のMTD化学療法に対して低用量パクリタキセルレジメンには随伴する望ましくない副作用がないという利点は、損なわれる。特許文献5；特許文献6も参照のこと。

【0019】

Abraxane（登録商標）は、Cremophor（登録商標）EL負含ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルである

前臨床モデルは、Taxol（登録商標）と比較してAbraxane（登録商標）の安全性および有効性の有意な改善（非特許文献22）ならびに転移性乳癌を有する個体において有意な改善（非特許文献23）を示した。これは、ことによると、Abraxane（登録商標）中に界面活性剤（例えば、Taxol（登録商標）およびTaxotere（登録商標）においてそれぞれ使用される、Cremophor（登録商標）またはTween（登録商標）80）がないこと、および/または微小血管内皮細胞上のgp60/小胞を利用するアルブミンベースの輸送メカニズムの優先的利用に起因する（非特許文献22）。加えて、Cremophor（登録商標）とTween（登録商標）80の両方が、アルブミンへのパクリタキセルの結合を強く阻害すること（これは、ことによると、アルブミンベースの輸送に影響を及ぼす）が証明された（非特許文献22）。

【0020】

IDN5109（Ortataxel）は、多剤耐性フェノタイプ（MDR/Pgp）を発現する腫瘍細胞系統においてそれに交差耐性がないために、およびP-糖タンパク（Pgp）の阻害のために選択される、現在第II相にある、新規タキサンである（非特許文献24）。その疎水性のため、IDN5109は、現在、界面活性剤Tween（登録商標）80（Taxotere（登録商標）と同じビヒクル）に配合されている。タキサン製剤からの界面活性剤の除去、例えば、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル（Abraxane（登録商標））の場合、は、それらの界面活性剤含有対照物より安全性およ

10

20

30

40

50

び有効度の改善を示した（非特許文献23）。Tween（登録商標）80は、アルブミンへのタキサン、パクリタキセル、の結合も強く阻害した（これは、ことによると、微小血管内皮細胞上のpg60受容体によるアルブミンベースの薬物輸送を損なわせる）（Desaiら、EORTC-NCI-AACR, 2004）。

【0021】

イヌサフラン（イヌサフラン（*Colchicum autumnale*））およびアフリカキツネユリ（ユリグルマ（*Gloriosa Superba*））の主アルカロイドであるコルヒチンの抗腫瘍活性は、20世紀の初頭に初めて報告された。その構造の解明は、最終的に、X線研究および多数の全合成によって完了した（非特許文献25参照）。コルヒチンは、特に胸腺細胞、腸細胞および造血細胞において、紡錘体阻害剤として作用し、その動性を阻害する、有糸分裂阻害剤であると考えられる。有糸分裂紡錘体に対するその効果は、構造および運動に関係する様々な器質化不安定性小繊維系に対するその効果の特殊なケースの代表であると考えられる。

10

【0022】

チオコルヒチン二量体IDN5404は、シスプラチンおよびトポテカン A2780-CISおよびA2780-TOPに対して耐性のヒト卵巣癌系統におけるその活性のために選択された。この効果は、二重作用メカニズム、すなわち、ピンカアルカロイドとしての微小管活性と、カンプトテシンとは異なるトポイソメラーゼI阻害効果、に関係している。（非特許文献26）。

20

【0023】

タキサンのナノ粒子組成物（例えば、アルブミン結合パクリタキセル（Abraxane（登録商標））は、安全性と有効性の両方に関する有意に改善された結果とともに、Taxol（登録商標）およびTaxotere（登録商標）のような他のタキサンより有意に低い毒性を有することが判明した。

【0024】

併用化学療法、例えば、1つまたはそれ以上の化学療法薬または他の治療方式の併用、例えば、化学療法と放射線または外科手術と化学療法の併用は、単一薬剤の化学療法または個々の治療方式それぞれより好結果であることが判明した。

【0025】

他の参考文献としては、特許文献7；特許文献8；特許文献9；特許文献10；および特許文献11が挙げられる。

30

【0026】

増殖性疾患、特に癌のためのより有効な治療が必要とされている。

【0027】

本明細書に引用するすべての出版物、特許、特許出願および公開特許出願の開示は、それら全体が本明細書に参照により取り入れられている。これが適当である国々において、本出願は、本出願が優先権の恩恵を請求する一切の出願を参照により取り入れている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0028】

40

【特許文献1】米国特許第5,470,571号明細書

【特許文献2】米国特許第5,558,864号明細書

【特許文献3】米国特許第5,690,928号明細書

【特許文献4】米国特許第5,859,018号明細書

【特許文献5】米国特許公開第2004/0143004号明細書

【特許文献6】国際公開第00/64437号パンフレット

【特許文献7】米国特許公開第2006/0013819号明細書

【特許文献8】米国特許公開第2006/0003931号明細書

【特許文献9】国際公開第05/117986号パンフレット

【特許文献10】国際公開第05/117978号パンフレット

50

【特許文献11】国際公開第05/000900号パンフレット

【非特許文献】

【0029】

【非特許文献1】「Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs」、特にセクションVII「The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)」, Medical Research Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217 (このセクションVIIは、208-213頁にある) (1991)

【非特許文献2】「Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy」, Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990)

10

【非特許文献3】JimenezおよびYunis、Cancer Research 52: 413-415; 1992

【非特許文献4】Folkman、J. Cancer Res., 46, 467-73 (1986)

【非特許文献5】Folkman、J. Nat. Cancer Inst., 82, 4-6 (1989)

【非特許文献6】Folkmanら、「Tumor Angiogenesis」、Chapter 10, pp. 206-32 in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohnら, eds. (W.B. Saunders, 1995)

20

【非特許文献7】Weidner、New Eng. J. Med., 324(1), 1-8 (1991)

【非特許文献8】O'Reillyら、O'Reillyら、Cell, 79, 315-28 (1994)

【非特許文献9】O'Reillyら、Cell, 88, 277-85 (1997)

【非特許文献10】Teischerら、Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)

30

【非特許文献11】A.F. Wilks、Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111

【非特許文献12】S.A. Courtneidge、Dev. Suppl. 1, 1993, 57-64

【非特許文献13】J.A. Cooper、Semin, Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387

【非特許文献14】R.F. Paulson、Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277

【非特許文献15】A.C. Chan、Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 384-401

40

【非特許文献16】Bocciら、Cancer Res, 62: 6938-6943, (2002)

【非特許文献17】Bocciら、PNAS, vol, 100(22): 12917-12922, (2003)

【非特許文献18】Bertoliniら、Cancer Res, 63(15): 4342-4346, (2003)

【非特許文献19】Lorenzら、Agents Actions 7: 63-67 (1987)

【非特許文献20】Weissら、J. Clin. Oncol. 8: 1263-68 (1990)

50

【非特許文献21】Ngら、Cancer Res. , 64 : 821 - 824 (2004)

【非特許文献22】Desaiら、EORTC - NCI - AACR、2004

【非特許文献23】O'Shaughnessyら、San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003

【非特許文献24】Minderman; Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 53 : 363 - 9

【非特許文献25】Shiauら、J. Pharm. Sci. 1978, 67 (3) 394 - 397

【非特許文献26】Raspaglio, Biochemical Pharmacology 69 : 113 - 121 (2005)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0030】

本発明は、癌などの増殖性疾患を治療するための方法を提供する。本発明は、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量を個体に投与することを含む第一の療法、およびb) 第二の療法、例えば、化学療法、放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む、増殖性疾患（例えば、癌）を治療する併用療法の方法を提供する。もう1つの態様において、メ

【0031】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxaner（登録商標））の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記化学療法薬は、代謝拮抗物質（ヌクレオシド類似体を含む）、白金系薬剤、アルキル化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、アントラサイクリン抗生物質、ピンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、マクロライド、およびトポイソメラーゼ阻害剤、のうちのいずれかである（および一部の変形形態では、それらから選択される）。一部の変形形態において、前記化学療法薬は、白金系薬剤、例えばカルボプラチンである。

【0032】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体（例えば、ベバシツマブ、例えばAvastin（登録商標））の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌、例えば乳癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体（例えば、ベバシツマブ、例えばAvastin（登録商標））の有効量を個体に投与することを含む、個体における腫瘍転移（例えば、乳癌転移）を阻害する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および抗VEGF抗体の有効量は、細胞増殖または転移を相乗的に阻害する。

【0033】

一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約45 mg / m² から約350 mg / m² の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、1 mg

/ kg を超えて 10 mg / kg 未満、または 15 mg / kg を超えて 20 mg / kg 未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 80 mg / m² から約 150 mg / m² の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、1 mg / kg を超えて 10 mg / kg 未満、または 15 mg / kg を超えて 20 mg / kg 未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 100 mg / m² である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、週 1 回、投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 170 mg / m² から約 200 mg / m² の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、1 mg / kg を超えて 10 mg / kg 未満、または 15 mg / kg を超えて 20 mg / kg 未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、2 週間に 1 回、投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 200 mg / m² から約 350 mg / m² の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、1 mg / kg を超えて 10 mg / kg 未満、または 15 mg / kg を超えて 20 mg / kg 未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 260 mg / m² である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、3 週間に 1 回、投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、抗 VEGF 抗体の有効量は、約 2 mg / kg、約 4 mg / kg、約 6 mg / kg、または約 8 mg / kg である。一部の变形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、2 週間に 1 回、または 3 週間に 1 回、投与される。上の用量および / または投与についての一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。上の用量および / または投与についての一部の变形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ベバシツマブ（Avastin（登録商標））である。上の用量および / または投与についての一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗 VEGF 抗体は、ベバシツマブ（Avastin（登録商標））である。

【0034】

一部の变形形態において、a) タキサンを含む組成物の有効量、および b) 抗 VEGF 抗体（例えば、ベバシツマブ、例えば Avastin（登録商標））の有効量を個体に投与することを含み、前記抗 VEGF 抗体の有効量が、インビボでの VEGF のタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における増殖性疾患（例えば、癌、例えば乳癌）を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、a) タキサンを含む組成物の有効量、および b) 抗 VEGF 抗体（例えば、ベバシツマブ、例えば Avastin（登録商標））の有効量を個体に投与することを含み、前記抗 VEGF 抗体の有効量が、インビボでの VEGF のタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における腫瘍転移（例えば、乳癌転移）を阻害する方法を提供する。一部の变形形態において、前記インビボでの VEGF のタキサン媒介誘導は、VEGF - A のタキサン媒介誘導である。一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の变形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の变形形態において、タキサンを含む組成物は、タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物である。一部の变形形態において、タキサンを含むナノ粒子は、パクリタキセルを含むナノ粒子である。一部の变形形態において、タキサンを含むナノ粒子は、ドセタキセルを含むナノ粒子である。

【0035】

一部の变形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 45 mg / m² から約 350 mg / m² の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 1 mg / kg から約 20 mg / kg の間である。一部の变形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 80 mg / m² から約 150 mg / m² の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 1 mg / kg から約 20 mg / kg の間である。一部の变形形態において、前記組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 100 mg / m² である。一部の变形形態において、前記タキサンは、週 1 回、投与される。一部の变

形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 170 mg/m^2 から約 200 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の變形形態において、前記タキサンは、2週間に1回、投与される。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 260 mg/m^2 である。一部の變形形態において、前記タキサンは、3週間に1回、投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約5から約 10 mg/kg の間である。上の方法のいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約 2 mg/kg 、約 4 mg/kg 、約 6 mg/kg 、約 8 mg/kg 、約 10 mg/kg 、約 12 mg/kg 、または約 15 mg/kg である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。上の用量および/または投与についての一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。上の用量および/または投与についての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（Avastin（登録商標））である。上の用量および/または投与についての一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（Avastin（登録商標））である。

10

20

【0036】

一部の變形形態において、ナノ粒子を含む組成物（「ナノ粒子組成物」とも呼ばれる）および化学療法薬は、同じ組成物でまたは別々の組成物で、同時に投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬は、逐次的に投与される。すなわち、前記ナノ粒子組成物は、化学療法薬の投与前または後に投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、並行している。すなわち、ナノ粒子組成物の投与期間と化学療法薬の投与期間は、互いに重なる。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、並行していない。例えば、一部の變形形態では、前記化学療法薬を投与する前に、前記ナノ粒子組成物の投与を終わらせる。一部の變形形態では、前記ナノ粒子組成物を投与する前に、前記化学療法薬の投与を終わらせる。

30

【0037】

一部の變形形態において、前記第一療法タキサンは、例えば、米国特許第6,566,405号に記載されており、商品名Abraxane（登録商標）で市販されている、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルである。加えて、前記第一療法タキサンは、例えば米国特許出願公開第2005/0004002号A1に記載されているナノ粒子アルブミン結合ドセタキセルであることも考えられる。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。

【0038】

もう1つの態様において、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、およびb) 放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む第二の療法を含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））を個体に投与することを含む第一の療法、およびb) 放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む第二の療法を含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記第二療法は、放射線療法である。一部の變形形態において、前記第二療法は、外科手術である。一部の變形形態において、前記第一療法は、前記第二療法の前に行われる。一部の變形形態において、前記第一療法は、前記第二療法の後に行われる。

40

50

【 0 0 3 9 】

もう1つの態様において、前記方法は、タキサンを含む第一療法と化学療法薬および放射線またはこれらの組み合わせから成る群より選択される第二療法とを含む併用療法を、増殖性疾患（例えば、癌）を有する哺乳動物に施与することを含む。前記併用療法は、様々な方法のうちのいずれかで、例えば逐次的にまたは同時に、施与することができ、逐次的な場合、タキサンは、第二療法の前に投与してもよいし、後に投与してもよいが、タキサンを含む第一療法を最初に施与するほうが好ましい。前記第二療法が1つより多くの化学療法薬を含む場合があることも理解されるであろう。

【 0 0 4 0 】

本発明は、メトロノーム療法レジメンも提供する。一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、およびそれぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、従来の投薬レジメンによるその最大耐用量の約0.25%から約25%である。一部の變形形態において、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））を投与する方法を提供し、この場合、ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、ならびにそれぞれの投与時のパクリタキセルの用量は、従来の投薬レジメンによるその最大耐用量の約0.25%から約25%である。一部の變形形態において、投与あたりのタキサン（例えば、パクリタキセル、例えばAbraxane（登録商標））の用量は、その最大耐用量の約1%未満、約2%未満、約3%未満、約4%未満、約5%未満、約6%未満、約7%未満、約8%未満、約9%未満、約10%未満、約11%未満、約12%未満、約13%未満、約14%未満、約15%未満、約18%未満、約20%未満、約22%未満、約24%未満、または約25%未満のうちのいずれかである。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、1週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回（すなわち毎日）のうちのいずれかで投与される。一部の變形形態において、それぞれの投与間の間隔は、約7日未満、約6日未満、約5日未満、約4日未満、約3日未満、約2日未満、および約1日未満のうちのいずれかである。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月、少なくとも約30ヶ月、および少なくとも約36ヶ月のうちのいずれかの期間にわたって投与される。

【 0 0 4 1 】

一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の投与方法を提供し、この場合、タキサンは、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、およびそれぞれの投与時のタキサンの用量は、約0.25 mg/m²から約25 mg/m²である。一部の變形形態において、パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、パクリタキセルは、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、およびそれぞれの投与時のタキサンの用量は、約0.25 mg/m²から約25 mg/m²である。一部の變形形態において、投与あたりのタキサン（例えば、パクリタキセル、例えばAbraxane（登録商標））の用量は、約2 mg/m²未満、約3 mg/m²未満、約4 mg/m²未満、約5 mg/m²未満、約6 mg/m²未満、約7 mg/m²未満、約8 mg/m²未満、約9 mg/m²未満、約10 mg/m²未満、約11 mg/m²未満、約12 mg/m²未満、約13 mg/m²未満、約14 mg/m²未満、約15 mg/m²未満、約18 mg/m²未満、約20 mg/m²未満、約22 mg/m²未満、および約25 mg/m

² 未満のうちのいずれかである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、1週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回（すなわち毎日）のうちのいずれかで投与される。一部の变形形態において、それぞれの投与間の間隔は、約7日未満、約6日未満、約5日未満、約4日未満、約3日未満、約2日未満、および約1日未満のうちのいずれかである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月、少なくとも約30ヶ月、および少なくとも約36ヶ月のうちのいずれかの期間にわたって投与される。

10

【0042】

本発明の方法は、一般に、タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の投与を含む。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の变形形態において、前記組成物中のアルブミンのパクリタキセルに対する重量比は、約18:1以下、例えば、約9:1以下である。一部の变形形態において、前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、およびパクリタキセル/アルブミン組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。上の特徴の他の組み合わせも考えられる。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）である。他のタキサン（例えば、ドセタキセルおよびオルタタキセル）を含むナノ粒子組成物も、上の特徴の1つ以上を含むことがある。

20

【0043】

一部の变形形態において、a) タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量が、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である、個体における増殖性疾患を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、(1) タキサンを含む組成物の有効量、および(2) 抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記抗VEGF抗体の有効量が、インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における増殖性疾患を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、前記タキサンを含む組成物は、タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物である。

30

【0044】

一部の变形形態において、前記増殖性疾患は、癌である。一部の变形形態において、前記癌は、乳癌である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約6mg/kgである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約8mg/kgである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、そのナノ粒子組成物中のタキサン約80mg/m²から約150mg/m²の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、その組成物中のタキサン200mg/m²から約350mg/m²の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物および抗VEGF抗体は、個体に逐次的に投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、前記抗VEGF抗体の投与前に少なくとも1サイクル、投与される

40

50

。一部の变形形態では、前記ナノ粒子組成物の投与後に、少なくとも約3週間、抗VEGF抗体が投与される。一部の变形形態において、前記方法は、抗VEGF抗体の投与と並行してナノ粒子組成物中のタキサンを投与することを含む。一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の变形形態において、前記組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200nm以下である。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物にはCremophorがない。一部の变形形態において、前記個体は、ヒトである。

【0045】

一部の变形形態において、a) タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量が、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である、個体における腫瘍転移を阻害する方法を提供する。一部の变形形態において、(1) タキサンを含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、抗VEGF抗体の有効量が、インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における腫瘍転移を阻害する方法を提供する。一部の变形形態において、前記タキサンを含む組成物は、タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物である。

【0046】

一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、リンパ節への転移である。一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、肺への転移である。一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、乳癌の転移である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、ベバシツマブである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約6mg/kgである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約8mg/kgである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、そのナノ粒子組成物中のタキサン約80mg/m²から約150mg/m²の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、そのナノ粒子組成物中のタキサン約200mg/m²から約350mg/m²の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物および抗VEGF抗体は、個体に逐次的に投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、前記抗VEGF抗体の投与前に少なくとも1サイクル、投与される。一部の变形形態では、前記ナノ粒子組成物の投与後に前記抗VEGF抗体が少なくとも約3週間、投与される。一部の变形形態において、前記方法は、抗VEGF抗体の投与と並行してナノ粒子組成物中のタキサンを投与することを含む。一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の变形形態において、前記組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200nm以下である。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1未満である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物にはCremophorがない。一部の变形形態において、前記個体は、ヒトである。一部の变形形態において、転移の少なくとも約40%が阻害される。一部の变形形態において、転移の少なくとも約80%が阻害される。

【0047】

本発明のこれらおよび他の態様および利点は、後続の詳細な説明および添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。本明細書に記載する様々な变形形態の特徴の1つ、一部またはすべてを組み合わせ、本発明の他の变形形態を構成することができることは、理解されるであろう。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

a) タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb)

10

20

30

40

50

抗 V E G F 抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、そして前記抗 V E G F 抗体の有効量が、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である、個体における増殖性疾患を治療する方法。

(項目 2)

前記増殖性疾患が、癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記癌が、乳癌である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記抗 V E G F 抗体が、ペバシツマブである、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 5)

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、約 6 mg/kg である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、約 8 mg/kg である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、該ナノ粒子組成物中のタキサン約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、該ナノ粒子組成物中のタキサン約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間である、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 9)

前記ナノ粒子組成物および抗 V E G F 抗体が、逐次的に個体に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記ナノ粒子組成物が、抗 V E G F 抗体の投与の前に少なくとも 1 サイクル、投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

前記ナノ粒子組成物の投与後に、抗 V E G F 抗体が少なくとも約 3 週間、投与される、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

抗 V E G F 抗体の投与と同時にナノ粒子組成物中のタキサンを投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 13)

前記タキサンが、パクリタキセルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が、約 200 nm 以下である、項目 1 に記載の方法。

(項目 15)

前記担体タンパク質が、アルブミンである、項目 1 に記載の方法。

(項目 16)

前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比が、約 9 : 1 未満である、項目 15 に記載の方法。

40

(項目 17)

前記ナノ粒子組成物には C r e m o p h o r がない、項目 1 に記載の方法。

(項目 18)

前記個体が、ヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

a) タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および b) 抗 V E G F 抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、そして前記抗 V E G

50

F 抗体の有効量が、 1 mg/k g を超えて 10 mg/k g 未満、または 15 mg/k g を超えて 20 mg/k g 未満である、個体における腫瘍転移を阻害する方法。

(項目 20)

前記腫瘍転移が、リンパ節への転移である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記腫瘍転移が、肺への転移である、項目 19 に記載の方法。

(項目 22)

前記腫瘍転移が、乳癌の転移である、項目 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシツマブである、項目 19 に記載の方法。

10

(項目 24)

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、約 6 mg/k g である、項目 19 に記載の方法。

(項目 25)

前記抗 V E G F 抗体の有効量が、約 8 mg/k g である、項目 19 に記載の方法。

(項目 26)

前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、該ナノ粒子組成物中のタキサン約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間である、項目 19 に記載の方法。

(項目 27)

前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、該ナノ粒子組成物中のタキサン約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間である、項目 19 に記載の方法。

20

(項目 28)

前記ナノ粒子組成物および抗 V E G F 抗体が、個体に逐次的に投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 29)

前記ナノ粒子組成物が、抗 V E G F 抗体の投与の前に少なくとも 1 サイクル、投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 30)

前記ナノ粒子組成物の投与後に、抗 V E G F 抗体が少なくとも約 3 週間、投与される、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

抗 V E G F 抗体の投与と同時にナノ粒子組成物中のタキサンを投与することを含む、項目 19 に記載の方法。

30

(項目 32)

前記タキサンが、パクリタキセルである、項目 19 に記載の方法。

(項目 33)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が、約 200 nm 以下である、項目 19 に記載の方法。

(項目 34)

前記担体タンパク質が、アルブミンである、項目 19 に記載の方法。

(項目 35)

前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比が、約 9 : 1 未満である、項目 34 に記載の方法。

40

(項目 36)

前記ナノ粒子組成物には C r e m o p h o r がない、項目 19 に記載の方法。

(項目 37)

前記個体が、ヒトである、項目 19 に記載の方法。

(項目 38)

転移の少なくとも約 40 % が阻害される、項目 19 に記載の方法。

(項目 39)

転移の少なくとも約 80 % が阻害される、項目 19 に記載の方法。

50

(項目 4 0)

(1) タキサンを含む組成物の有効量、および (2) 抗 V E G F 抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記抗 V E G F 抗体の有効量が、インビボでの V E G F のタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における増殖性疾患を治療する方法。

(項目 4 1)

前記タキサンを含む組成物が、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

(1) タキサンを含む組成物の有効量、および (2) 抗 V E G F 抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記抗 V E G F 抗体の有効量が、インビボでの V E G F のタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における腫瘍転移を阻害する方法。

10

(項目 4 3)

前記タキサンを含む組成物が、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物である、項目 4 2 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】【 0 0 4 8 】

【図 1】図 1 A は、ラット大動脈輪血管新生に対する A B I - 0 0 7 の効果を示す。図 1 B は、ヒト内皮細胞増殖に対する A B I - 0 0 7 の効果を示す。図 1 C は、内皮細胞の管腔形成に対する A B I - 0 0 7 の効果を示す。

【図 2】メトロノーム投薬のための A B I - 0 0 7 の生物学的至適用量の決定を示す。漸増用量の A B I - 0 0 7 に応じて、B a l b / c J マウスの末梢血中の生存可能循環内皮前駆体 (C E P) のレベルを示す。U n t r ' d、未治療対照；S / A、食塩水 / アルブミンビヒクル対照。棒、平均 ± S E。* 未治療対照とは有意に ($p < 0.05$) 異なる。

20

【図 3】図 3 A および 3 B は、M D A - M B - 2 3 1 (A) および P C 3 (B) 腫瘍成長担癌 S C I D マウスに対する、メトロノームレジメンまたは M T D レジメンにおいて使用した A B I - 0 0 7 および T a x o l (登録商標) の効果を示す。図 3 C および 3 D は、M D A - M B - 2 3 1 (C) および P C 3 (D) 担癌 S C I D マウスの体重に対する、メトロノームレジメンまたは M T D レジメンにおいて使用した A B I - 0 0 7 および T a x o l (登録商標) の効果を示す。

【図 4】図 4 A および図 4 B は、A、塩水 / アルブミン；B、C r e m o p h o r E L 対照；C、メトロノーム T a x o l (登録商標) 1 . 3 m g / k g；D、E および F、メトロノーム A B I - 0 0 7 それぞれ 3、6 および 1 0 m g / k g；G、M T D T a x o l (登録商標)；H、M T D A B I - 0 0 7 で治療後の M D A - M B - 2 3 1 (図 4 A) および P C 3 (図 4 B) 担癌 S C I D マウスの末梢血中の生存可能循環内皮前駆体 (C E P) のレベルの変化を示す。棒、平均 ± S E。^a 食塩水 / アルブミンビヒクル対照とは有意に ($p < 0.05$) 異なる。^b C r e m o p h o r E L ビヒクル対照と有意に ($p < 0.05$) 異なる。

30

【図 5】図 5 A は、A、塩水 / アルブミン；B、C r e m o p h o r E L 対照；C、メトロノーム T a x o l (登録商標) 1 . 3 m g / k g；D、E および F、メトロノーム A B I - 0 0 7 それぞれ 3、6 および 1 0 m g / k g；G、M T D T a x o l；H、M T D A B I - 0 0 7 で治療した M D A - M B - 2 3 1 () および P C 3 () 異種移植片の腫瘍内微小血管密度を示す。棒、平均 ± S E。図 5 B および 5 C は、M D A - M B - 2 3 1 (図 5 B) および P C 3 (図 5 C) 担癌 S C I D マウスにおける末梢血中の腫瘍内微小血管密度と生存可能 C E P の数との相関関係を示す。

40

【図 6】B a l b / c J マウスの側腹部に皮下注射したマトリゲルブラグにおける塩基性線維芽細胞成長因子 (b F G F) 誘導血管新生に対する、メトロノームレジメンまたは M T D レジメンにおいて使用した A B I - 0 0 7 または T a x o l の効果を示す。治療 - A、食塩水 / アルブミン；B、C r e m o p h o r E L 対照；C、メトロノーム T a x o l 1 . 3 m g / k g；D、E および F、メトロノーム A B I - 0 0 7 それぞれ 3、6 および 1 0 m g / k g；G、M T D T a x o l；H、M T D A B I - 0 0 7。b F G

50

Fを用いずに(-bFGF)移植したマトリゲルは、陰性対照としての役割を果たした。棒、平均±SE。

【図7】図7Aおよび7Bは、血管平滑筋細胞に対する、Abraxane(登録商標)と併用でのnab-ラパマイシンの細胞傷害活性を示す。エチジウムホモダイマー-1での染色(図7A)またはカルセインでの染色(図7B)によって細胞傷害性を評価した。

【図8】HT29ヒト結腸癌異種移植モデルにおける、Abraxane(登録商標)と併用でのnab-ラパマイシンの細胞傷害活性を示す。

【図9】H358ヒト肺癌異種移植モデルにおける、Abraxane(登録商標)と併用でのnab-17-AAGの細胞傷害活性を示す。

【図10】図10Aおよび10Bは、食塩水対照またはAbraxane(登録商標)での処理後のMDA-MB-231腫瘍細胞における壊死を示す。図10Cおよび10Dは、食塩水対照またはAbraxane(登録商標)での処理後のMDA-MB-231細胞における低酸素状態を示す。矢印は、壊死の部位(10Aおよび10B)または低酸素状態の部位(10Cおよび10D)を示す。

【図11】図11Aおよび11Bは、細胞傷害性およびクローン形成能アッセイにおけるAbraxane(登録商標)処理細胞に対するVEGF-AおよびAvastin(登録商標)の効果を示す。図11Aには、未処理細胞に対するパーセンテージとしての生細胞として結果を示す。黒丸は、Abraxane(登録商標)のみで処理した細胞を示し；白丸は、Abraxane(登録商標)およびVEGF-Aで処理した細胞を示し；黒三角は、Abraxane(登録商標)およびAvastin(登録商標)で処理した細胞を示す。図11Bには、プレートあたりの細胞コロニーの平均数として結果を示す。

【図12】MDA-MB-231乳房腫瘍異種移植片の成長に対するAbraxane(登録商標)およびAvastin(登録商標)治療の効果を示す。黒四角は、食塩水治療マウスにおける平均腫瘍容積を示し；黒丸は、Abraxane(登録商標)治療マウスにおける平均腫瘍容積を示し；黒いひし形は、Avastin(登録商標)治療マウスにおける平均腫瘍容積を示し；白いひし形は、Abraxane(登録商標)+Avastin(登録商標)(2mg/kg)治療マウスにおける平均腫瘍容積を示し；白丸は、Abraxane(登録商標)+Avastin(登録商標)(4mg/kg)治療マウスにおける平均腫瘍容積を示し；三角は、Abraxane(登録商標)+Avastin(登録商標)(8mg/kg)治療マウスにおける平均腫瘍容積を示す。ABXと標識されている2本の棒は、2つのAbraxane(登録商標)治療サイクルを示す。

【図13】図13Aおよび13Bは、担癌マウスにおけるリンパ節および肺へのルシフェラーゼ発現性MDA-MB-231腫瘍細胞の転移に対するAbraxane(登録商標)およびAvastin(登録商標)治療の効果を示す。リンパ節または肺細胞抽出物におけるルシフェラーゼ活性レベルとして結果を示す。

【図14A】パクリタキセル感受性異種移植片(MX-1およびMES-SA)およびパクリタキセル耐性異種移植片(MES-SA/Dx5)における腫瘍容積(図14A)および反動的血管新生(図14B)に対するパクリタキセルの溶媒系製剤(すなわちTaxol(登録商標))および無溶媒製剤(すなわち、nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))の効果を示す。

【図14B】パクリタキセル感受性異種移植片(MX-1およびMES-SA)およびパクリタキセル耐性異種移植片(MES-SA/Dx5)における腫瘍容積(図14A)および反動的血管新生(図14B)に対するパクリタキセルの溶媒系製剤(すなわちTaxol(登録商標))および無溶媒製剤(すなわち、nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))の効果を示す。

【図15】MDA-MB-231ヒト乳癌異種移植片を有するマウスへのAbraxane(登録商標)と併用でのAvastin(登録商標)の投与が、Abraxane(登録商標)のみによって誘導される腫瘍抑制を有意に改善することを示す。

【図16】Abraxane(登録商標)のみまたはAvastin(登録商標)のみではなくAbraxane(登録商標)とAvastin(登録商標)での併用療法が、

10

20

30

40

50

腫瘍移植後、すべての治療マウスにおいて少なくとも95日間の持続可能な腫瘍退縮をもたらす結果となったことを示す。

【図17A】Abraxane（登録商標）のみまたはAvastin（登録商標）のみではなくAbraxane（登録商標）とAvastin（登録商標）での併用療法が、リンパ行性転移（図17A）および肺転移（図17B）を抑制する結果となったことを示す。

【図17B】Abraxane（登録商標）のみまたはAvastin（登録商標）のみではなくAbraxane（登録商標）とAvastin（登録商標）での併用療法が、リンパ行性転移（図17A）および肺転移（図17B）を抑制する結果となったことを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0049】

本発明は、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子の投与を含む第一の療法を、放射線、外科手術、少なくとも1つの他の化学療法薬またはこれらの組み合わせなどの第二の療法と共に含む、併用療法の方法を提供する。本発明は、メトロノーム療法の方法も提供する。

【0050】

本発明は、Abraxane（登録商標）を、その優れた抗腫瘍活性および低減された毒性および副作用のため、他の治療薬および/または治療様式と併用で施与することができる、ならびにメトロノーム化学療法において使用することもできるという発見を含む。薬物/担体タンパク質ナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））で有意に改善される安全性プロファイルのため、本発明者らは、そのようなナノ粒子組成物（例えば、Abraxane（登録商標））との併用療法が、他の薬物との併用化学療法より有効であると考ええる。加えて、ナノ粒子組成物（例えば、Abraxane（登録商標））と放射線の併用は、他の薬剤と放射線の併用より有効であるとも考える。従って、ナノ粒子組成物（特に、パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物、例えばAbraxane（登録商標））は、他の化学療法薬と併用したとき、または他の治療様式と併用したとき、非常に有効であろうし、ならびに増殖性疾患（例えば、癌）の治療における外科手術、放射線治療および化学療法の欠陥を克服するであろう。

20

【0051】

1つのその変形形態において、本発明は、癌などの増殖性疾患を治療するための、第一の療法（Abraxane（登録商標）などのタキサンを含む）と第二の療法（例えば、別の化学療法薬（単数もしくは複数）、放射線など）との併用である。タキサンを含む第一療法、および第二療法は、増殖性疾患を有する哺乳動物に逐次的に施与することができ、または共同施与することができ、ならびに同じ医薬組成物中で同時に投与することさえできる。

30

【0052】

さらに、Abraxane（登録商標）を使用するメトロノーム投薬レジメンは、同じ薬物組成物の従来のMTD投薬スケジュールより有効であることが判明した。Abraxane（登録商標）のこのようなメトロノーム投薬レジメンは、Taxol（登録商標）のメトロノーム投薬より有効であることが判明した。

40

【0053】

本明細書に記載する方法は、一般に、疾患、特に増殖性疾患、の治療に有用である。本明細書において用いる場合、「治療」は、有益なまたは所望の臨床結果を得るためのアプローチである。本発明のために、有益なまたは所望の臨床結果としては、1つ以上の症状の緩和、疾病度の低減、安定した（すなわち、悪化しない）疾病状態、疾患の拡大（例えば、転移）の予防または遅延、疾患の発生または再発の予防または遅延、疾病進行の遅延または遅速、疾病状態の改善、および（部分的であろうと、または全体的であろうと）寛解のうちのいずれかが1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。増殖性疾患の病的予後の減少も、「治療」に包含される。本発明の方法は、治療のこれらの態様のうちのい

50

ずれか1つ以上を意図している。

【0054】

本明細書において用いる場合、「増殖性疾患」は、その腫瘍または転移がどこに位置しようと、腫瘍疾患（良性または癌性を含む）および／または任意の転移、より具体的には、乳癌、尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、類表皮癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、神経芽腫、結腸直腸癌、頭頸部癌のうちの1つ以上を含む群より選択される（および一部の變形形態では、それらから成る群より選択される）腫瘍と定義する。本発明のより広い意味において、増殖性疾患は、高増殖性状態、例えば過形成、線維症（特に肺線維症、しかし他のタイプの線維症、例えば腎線維症も）、血管新生、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管内の平滑筋増殖、例えば血管形成術後の狭窄または再狭窄、からさらに選択することができる。一部の變形形態において、前記増殖性疾患は、癌である。一部の變形形態において、前記増殖性疾患は、非癌性疾患である。一部の變形形態において、前記増殖性疾患は、良性または悪性腫瘍である。本明細書において上でまたは後で腫瘍、腫瘍疾患、癌腫または癌に言及している場合、代替的に、または加えて、その腫瘍および／または転移の位置のいかなを問わず、原器官もしくは組織におけるおよび／または任意の他の位置における転移も包含する。

10

【0055】

本明細書において用いる用語「有効量」は、指定の障害、状態または疾患を治療する、例えば、その症状の1つ以上を改善する、軽減する、および／または遅延させる、ために十分な化合物または組成物の量を指す。癌または他の望ましくない細胞増殖に関して、有効量は、腫瘍を収縮させる、および／または腫瘍の成長速度を低下させる（例えば、腫瘍成長を抑制する）、または他の望ましくない細胞増殖を予防もしくは遅延させるために十分な量を含む。一部の變形形態において、有効量は、発現を遅延させるために十分な量である。一部の變形形態において、有効量は、発生および／または再発を予防または遅延させるために十分な量である。1回以上の投与で有効量を投与することができる。癌の場合、前記薬物または組成物の有効量は、(i) 癌細胞数を減少させることができ；(ii) 腫瘍サイズを低下させることができ；(iii) 末梢器官への癌細胞浸潤を、ある程度阻害する、阻止する、遅速させることができ、好ましくは停止させることができ；(iv) 腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅速させる、および好ましくは停止させる）ことができ；(v) 腫瘍成長を阻害することができる；(vi) 腫瘍の発生および／または再発を予防するまたは遅延させることができ；ならびに／または(vii) 癌に随伴する症状の1つ以上をある程度軽減することができる。

20

30

【0056】

一部の變形形態において、原発腫瘍を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、転移癌（すなわち、原発腫瘍から転移した癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、進行期（単数または複数）の癌を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、例えば進行乳癌、I V期乳癌、局所進行乳癌、および転移性乳癌をはじめとする乳癌（HER2ポジティブである場合もあり、またはHER2ネガティブである場合もある）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、例えば非小細胞肺癌（NSCLC、例えば進行NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC、例えば、進行SCLC）および肺における進行充実性腫瘍悪性病変をはじめとする肺癌を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、卵巣癌、頭頸部癌、胃の悪性疾患、黒色腫（転移性黒色腫を含む）、結腸直腸癌、膵臓癌、および充実性腫瘍（例えば、進行充実性腫瘍）のうちのいずれかを治療する方法を提供する。一部の變形形態において、細胞増殖および／または細胞移動を減少させる方法を提供する。一部の變形形態において、次の疾患のうちのいずれかを治療する方法を提供する：再狭窄、狭窄、線維症、血管新生、乾癬、アテローム性動脈硬化症、および平滑筋細胞の増殖。本発明は、本明細書に記載する増殖性疾患のうちのいずれかの発現を遅延させる方法も提供する。

40

【0057】

用語「個体」は、ヒトを含む哺乳動物である。個体としては、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ

50

、イヌ、齧歯動物または霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。一部の變形形態において、前記個体は、ヒトである。前記個体（例えば、ヒト）は、進行した疾患を有する場合もあり、またはより低い疾病度、例えば低い腫瘍負荷量、を有する場合もある。一部の變形形態において、前記個体は、増殖性疾患（例えば、癌）の早期にある。一部の變形形態において、前記個体は、増殖性疾患の進行期にある（例えば、進行癌である）。一部の變形形態において、前記個体は、HER2ポジティブである。一部の變形形態において、前記個体は、HER2ネガティブである。

【0058】

前記方法は、アジュバント設定で実施することができる。「アジュバント設定」は、個体が、増殖性疾患、特に癌、の病歴を有した、および一般に、外科手術（例えば、外科的切除）、放射線療法および化学療法を含む（しかし、これらに限定されない）療法に反応した（しかし必須ではない）、臨床設定を指す。しかし、増殖性疾患（例えば、癌）の病歴のため、これらの個体は、その疾患を発現するリスクがあるとみなされる。「アジュバント設定」での治療または投与は、二次的な治療方式を指す。リスクの程度は（すなわち、アジュバント設定で個体を「高リスク」または「低リスク」とみなすとき）、幾つかの因子、最も普通には初回治療時の疾病の程度、に依存する。本明細書において提供する方法は、ネオアジュバント設定でも実施することができる。すなわち、初回／最終治療の前に本方法を行うことができる。一部の變形形態において、前記個体は、以前に治療を受けたことがある。一部の變形形態において、前記個体は、以前に治療を受けたことがない。一部の變形形態において、前記治療は、ファーストライン療法である。

【0059】

本明細書に記載する本発明の態様および變形形態が、態様および變形形態「から成ること」および／または「から本質的に成ること」を含むことは、理解される。

【0060】

当業者には理解されるように、本明細書における「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータそれ自体に関する実施形態を含む（および記載する）。例えば、「約X」にあてはまる記述は、「X」の記述を含む。

【0061】

化学療法薬との併用療法

本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセルおよびオルタタキセル、のうちのいずれかである（および一部の變形形態では、それらから本質的に成る）。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）を含む。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、代謝拮抗物質（ヌクレオシド類似体を含む）、白金系薬剤、アルキル化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、アントラサイクリン抗生物質、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、マクロライド、およびトポイソメラーゼ阻害剤、のうちのいずれかである（および一部の變形形態では、それらから選択される）。

【0062】

一部の變形形態において、前記方法は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記組成物中のアルブミンのパクリタキセルに対する重量比は、約18：1以下、例えば、約9：1以下である。一部の變形形態において、前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直

径を有し、および前記パクリタキセル／アルブミン組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）である。

【0063】

一部の變形形態において、本発明は、a) Abraxane（登録商標）の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。Abraxane（登録商標）との逐次的投与または共同投与または同時投与のための好ましい薬剤の組み合わせは、それらの単一成分のみと比較して向上された抗増殖活性を示すもの、特に、増殖組織の退縮および／または増殖性疾患の治療をもたらし組み合わせである。

10

【0064】

本明細書に記載する化学療法薬は、薬剤自体である場合もあり、それらの医薬的に許容される塩、およびそれらの医薬的に許容されるエステル、ならびに立体異性体、エナンチオマー、ラセミ混合物などである場合もある。記載するとおり化学療法薬（単数または複数）を投与することができ、ならびに該薬剤（単数または複数）を含有する医薬組成物を投与することもできる（この場合の医薬組成物は、医薬的に許容される担体ビヒクルなどを含む）。

【0065】

20

前記化学療法薬は、ナノ粒子組成物中に存在する場合もある。例えば、一部の變形形態において、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記方法は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量を個体に投与することを含む。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、チオコルヒチンまたはその誘導体（例えば、二量体チオコルヒチン（例えば、nab-5404、nab-5800およびnab-5801を含む））、ラパマイシンまたはその誘導体、およびゲルダナマイシンまたはその誘導体（例えば、17-アリルアミノゲルダナマイシン（17-AGG））、のうちのいずれかである（および一部の變形形態では、それらから成る群より選択される）。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、ラパマイシンである。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、17-AGGである。

30

【0066】

考えられる化学療法薬の例示的および非限定的リストを本明細書中に提供する。適する化学療法薬としては、例えば、ピンカアルカロイド、微小管形成を中断させる薬剤（例えば、コルヒチンおよびその誘導体）、抗血管新生薬、治療用抗体、EGFRターゲティング剤、チロシンキナーゼターゲティング剤（例えば、チロシンキナーゼ阻害剤）、遷移金属錯体、プロテアソーム阻害剤、代謝拮抗物質（例えば、ヌクレオシド類似体）、アルキル化剤、白金系薬剤、アントラサイクリン抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、マクロライド、治療用抗体、レチノイド（例えば、オールトランスレチノイン酸またはその誘導体）、ゲルダナマイシンまたはその誘導体（例えば、17-AGG）、および当該技術分野において認知されている他の標準的な化学療法薬が挙げられる。

40

【0067】

一部の變形形態において、前記化学療法薬は、アドリアマイシン、コルヒチン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトトレキサート、ミトキサントロン、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン（BCNU）、メチル-CCNU、シスプラチン、エ

50

トボシド、インターフェロン、カンプトテシンおよびその誘導体、フェネステリン、タキサンおよびその誘導体（例えば、パクリタキセルおよびその誘導体、タキソテールおよびその誘導体、など）、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、タモキシフェン、ピボスルファン、nab-5404、nab-5800、nab-5801、イリノテカン、HKP、オルタタキセル、ゲムシタピン、Herceptin（登録商標）、ピノレルピン、Doxil（登録商標）、カペシタピン、Alimta（登録商標）、Avastin（登録商標）、Velcade（登録商標）、Tarceva（登録商標）、Neulasta（登録商標）、ラパチニブ、ソラフェニブ、それらの誘導体、当該技術分野において公知の化学療法薬など、のうちのいずれかである（および一部の變形形態では、それらから選択される）。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、チオコルヒチン誘導体と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物である。

10

【0068】

一部の變形形態において、前記化学療法薬は、カルボプラチン、Navelbine（登録商標）（ピノレルピン）、アントラサイクリン（Doxil（登録商標））、ラパチニブ（GW57016）、Herceptin（登録商標）、ゲムシタピン（Gemzar（登録商標））、カペシタピン（Xeloda（登録商標））、Alimta（登録商標）、シスプラチン、5-フルオロウラシル、エピルピシン、シクロホスファミド、Avastin（登録商標）、Velcade（登録商標）などをはじめとする（しかし、これらに限定されない）抗新生物薬である。

【0069】

20

一部の變形形態において、前記化学療法薬は、腫瘍成長に關与する他の因子のアンタゴニスト、例えば、EGFR、ErbB2（Herbとしても知られている）、ErbB3、ErbB4、またはTNFである。時として、1つ以上のサイトカインを個体に投与することが有益である場合もある。一部の變形形態において、前記治療薬は、成長阻害剤である。成長阻害剤に適する用量は、現在用いられている用量であり、および成長阻害剤とタキサンの総合作用（相乗作用）のため減少される場合もある。

【0070】

一部の變形形態において、前記化学療法薬は、抗VEGF抗体、HER2抗体、インターフェロンおよびHGF アンタゴニスト以外の化学療法薬である。

【0071】

30

本明細書における化学療法薬への言及は、化学療法薬またはその誘導体に当てはまり、従って、本発明は、これらの變形（薬剤；薬剤または誘導体（単数もしくは複数））のいずれかを考えており、含む。化学療法薬または他の化学的部分の「誘導体」または「類似体」としては、その化学療法薬もしくは部分に構造的に類似している化合物、またはその化学療法薬もしくは部分と同じ一般化学物質区分にある化合物が挙げられるが、これらに限定されない。一部の變形形態において、前記化学療法薬または部分の誘導体または類似体は、その化学療法薬または部分の類似した化学的および/または物理的特性（例えば、官能性を含む）を保持している。

【0072】

一部の變形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) チロシンキナーゼ阻害剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、およびb) チロシンキナーゼ阻害剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適するチロシンキナーゼ阻害剤としては、例えば、イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、タルセバ、Sutent（登録商標）（リンゴ酸スニチニブ）、およびラパチニブが挙げられる。一部の變形形態において、前記チロシンキナーゼ阻害剤は、ラパチニブである。一部の變形形態において、前記チロシンキナーゼ阻害剤は、タルセバで

40

50

ある。タルセバは、第ⅠⅠⅠ相臨床試験で進行非小細胞肺癌（NSCLC）個体において生存増加を明示した、小分子ヒト上皮成長因子1型／上皮成長因子受容体（HER1／EGFR）阻害剤である。一部の变形形態において、前記方法は、転移性乳癌の治療およびネオアジュバント設定での乳癌の治療をはじめとする、乳癌の治療のための方法である。一部の变形形態において、前記方法は、進行充実性腫瘍の治療のための方法である。一部の变形形態において、哺乳動物におけるEGFR発現性腫瘍の増殖を阻害する方法を提供し、この方法は、そのような腫瘍に感染した哺乳動物にAbraxane（登録商標）およびゲフィチニブを投与することを含み、この場合、ゲフィチニブはパルス投与によって投与される。

【0073】

一部の变形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 代謝拮抗物質（例えば、ヌクレオシド類似体（例えば、プリン類似体およびピリミジン類似体を含む））の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、およびb) 代謝拮抗物質の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。「代謝拮抗物質」は、代謝産物に構造的に類似しているが、身体が生産的に用いることができない物質である。多くの代謝拮抗物質は、核酸、RNAおよびDNAの生産に干渉する。例えば、代謝拮抗物質は、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタピン（Xeloda（登録商標））、シタラピン、クラドリピン、シトシンアラビノシド（ara-C、サイトサル）、ドキシフルリジン、フルオロウラシル（例えば、5 - フルオロウラシル）、UFT、ヒドロキシウレア、ゲムシタピン、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン（例えば、6 - チオグアニン）を含む（しかし、これらに限定されない）ヌクレオシド類似体であり得る。他の代謝拮抗物質としては、例えば、L - アスパラギナーゼ（Elspar）、デカルバジン（DTIC）、2 - デオキシ - D - グルコース、およびプロカルバジン（マチュレーン）が挙げられる。一部の变形形態において、前記ヌクレオシド類似体は、ゲムシタピン、フルオロウラシルおよびカペシタピン、のうちのいずれかである（および一部の变形形態では、それらから成る群より選択される）。一部の变形形態において、前記方法は、転移性乳癌または局所進行乳癌の治療のための方法である。一部の变形形態において、前記方法は、転移性乳癌のファーストライン治療のための方法である。一部の变形形態において、前記方法は、ネオアジュバント設定での乳癌の治療のための方法である。一部の变形形態において、前記方法は、NSCLC、転移性結腸直腸癌、膵臓癌、または進行充実性腫瘍のうちのいずれかの治療のための方法である。

【0074】

一部の变形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) アルキル化剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、およびb) アルキル化剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適するアルキル化剤としては、シクロホスファミド（Cytosan）、メクロレタミン、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BCNU）、チオテパ、ブスルファン、アルキルスルホネート、エチレンイミン、ナイトロジェンマスタード類似体、リン酸エストラムスチンナトリウム、イホスファミド、ニトロソウレア、ロムスチンおよびストレプトゾシンが挙げられるが、これらに限定されない。一部の变形形態において、前記アルキル化剤は、シクロホスファミドである。一部の变形形態において、前記シクロホスファミドは、ナノ粒子組成物の投与前に投与される。一部の变形形態において、前記方法は、早期乳癌の治療のための方法である。一部の变形形態におい

10

20

30

40

50

て、前記方法は、アジュバントまたはネオアジュバント設定での乳癌の治療のための方法である。

【 0 0 7 5 】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 白金系薬剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、およびb) 白金系薬剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適する白金系薬剤としては、カルボプラチン、シスプラチン、およびオキサリプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。一部の変形形態において、前記白金系薬剤は、カルボプラチンである。一部の変形形態において、前記方法は、乳癌（転移性乳癌および進行乳癌を含む、HER2 ポジティブまたはHER2 ネガティブのもの）；肺癌（進行NSCLC、ファーストラインNSCLC、SCLC、および肺における進行充実性腫瘍を含む）；卵巣癌；頭頸部癌；および黒色腫（転移性黒色腫を含む）の治療のための方法である。

10

【 0 0 7 6 】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) アントラサイクリン抗生物質の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、a) パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) アントラサイクリン抗生物質の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適するアントラサイクリン抗生物質としては、Doxil（登録商標）、アクチノマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン（ダウノマイシン）、ドキソルピシン（アドリアマイシン）、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、バルピシンが挙げられるが、これらに限定されない。一部の変形形態において、前記アントラサイクリンは、Doxil（登録商標）、エピルピシンおよびドキソルピシン、のうちのいずれかである（および一部の変形形態では、それらから成る群より選択される）。一部の変形形態において、前記方法は、早期乳癌の治療のための方法である。一部の変形形態において、前記方法は、アジュバントまたはネオアジュバント設定での乳癌の治療のための方法である。

20

30

【 0 0 7 7 】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) ピンカアルカロイドの有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) ピンカアルカロイドの有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適するピンカアルカロイドとしては、例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン（Navelbine（登録商標））、およびVP-16が挙げられる。一部の変形形態において、前記ピンカアルカロイドは、ビノレルビン（Navelbine（登録商標））である。一部の変形形態において、前記方法は、第IV期乳癌および肺癌の治療のための方法である。

40

【 0 0 7 8 】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) マクロライドの有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミン（例えば、A

50

braxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）マクロライドの有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適するマクロライドとしては、例えば、ラパマイシン、カルボマイシン、およびエリスロマイシンが挙げられる。一部の變形形態において、前記マクロライドは、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の變形形態において、前記方法は、充実性腫瘍の治療のための方法である。

【0079】

一部の變形形態において、本発明は、a）タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）トポイソメラーゼ阻害剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、本発明は、a）パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）トポイソメラーゼ阻害剤の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、例えばトポイソメラーゼIおよびトポイソメラーゼIIの阻害剤をはじめとする、トポイソメラーゼ阻害剤である。トポイソメラーゼIの例示的阻害剤としては、カンプトテシン、例えばイリノテカ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。トポイソメラーゼIIの例示的阻害剤としては、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

一部の變形形態において、本発明は、a）タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）抗血管新生薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、本発明は、a）パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）抗血管新生薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記方法は、転移性乳癌、アジュバント設定またはネオアジュバント設定での乳癌、肺癌（例えば、ファーストライン進行NSCLCおよびNSCLC）、卵巣癌、および黒色腫（転移性黒色腫を含む）の治療のための方法である。

【0081】

CarmelietおよびJain（2000）によってリストされたものを含めて、多くの抗血管新生薬が同定されており、当該技術分野において公知である。前記抗血管新生薬は、天然のものである場合もあり、または非天然のものである場合もある。一部の變形形態において、前記化学療法薬は、合成抗血管新生ペプチドである。例えば、低分子合成プロアポトーシスペプチドの抗血管新生活性が、2つの機能的ドメイン（一方は、腫瘍微小血管上のCD13受容体（アミノペプチダーゼN）をターゲットにし、他方は、内在化後にミトコンドリア膜を破壊する）を含むことは、以前に報告されている。Nat. Med. 1999, 5(9): 1032-8。HKP（ハンターキラーペプチド（Hunter Killer Peptide））という名の第二世代二量体ペプチド、CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2は改善された抗腫瘍活性を有することが判明した。従って、一部の變形形態において、前記抗血管新生ペプチドは、HKPである。一部の變形形態において、前記抗血管新生薬は、抗VEGF抗体（例えば、Avastin（登録商標））以外である。

【0082】

一部の變形形態において、本発明は、a）タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb）プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ（Velcade）の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、本発明

は、a) パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ（Velcade（登録商標））の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。

【0083】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 治療用抗体の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミン（例えば、Abraxane（登録商標））と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 治療用抗体の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。適する治療用抗体としては、抗VEGF抗体（例えば、Avastin（登録商標）（ベバシツマブ））、抗HER2抗体（例えば、Herceptin（登録商標）（トラスツズマブ））、Erbbitux（登録商標）（セツキシマブ）、Campath（アレムツズマブ）、Myelotarg（ゲムツズマブ）、Zevalin（イブリツモマブ・チウキセタン）、Rituxan（リツキシマブ）、およびBexxar（トシツモマブ）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の変形形態において、前記化学療法薬は、Erbbitux（登録商標）（セツキシマブ）である。一部の変形形態において、前記化学療法薬は、VEGFまたはHER2に対する抗体以外の治療用抗体である。一部の変形形態において、前記方法は、進行乳癌の治療、転移癌の治療、アジュバント設定での乳癌の治療、およびネオアジュバント設定での癌の治療をはじめとする、HER2ポジティブ乳癌の治療のための方法である。一部の変形形態において、前記方法は、転移性乳癌、アジュバント設定またはネオアジュバント設定での乳癌、肺癌（例えば、ファーストライン進行NSCLCおよびNSCLC）、卵巣癌、頭頸部癌、および黒色腫（転移性黒色腫を含む）のうちのいずれかの治療のための方法である。例えば、一部の変形形態において、Herceptin（登録商標）の投与と並行して125mg/m²のパクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物（例えば、Abraxane（登録商標））を個体に週1回、3週間投与し、第4週は休薬することを含む、個体におけるHER2ポジティブ転移性乳癌を治療するための方法を提供する。

【0084】

一部の変形形態において、a) タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌、例えば乳癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記タキサンナノ粒子組成物の有効量と前記抗VEGF抗体の有効量は、相乗的に細胞増殖（例えば、腫瘍細胞成長）を阻害する。一部の変形形態において、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%のうちのいずれかを含む）細胞増殖を阻害する。一部の変形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の変形形態において、前記抗VEGF抗体は、ベバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の変形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ベバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の変形形態において、前記組成物中のナノ粒子中のタキサンは、静脈内投与によって投与される。一部の変形形態において、前記抗VEGF抗体は、静脈内投与によって投与される。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記抗VEGF抗体の両方が、静脈内投与によって投与される。

【0085】

一部の変形形態において、a) タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成

物の有効量、およびb)抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含む、個体における腫瘍転移(例えば、乳癌の転移)を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、前記タキサンナノ粒子組成物の有効量と前記抗VEGF抗体の有効量は、相乗的に腫瘍転移を阻害する。一部の變形形態において、少なくとも約10%(例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%のうちのいずれかを含む)転移を阻害する。一部の變形形態において、リンパ節への転移を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、肺への転移を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。一部の變形形態において、前記組成物中のナノ粒子中のタキサンは、静脈内投与によって投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、静脈内投与によって投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記抗VEGF抗体の両方が、静脈内投与によって投与される。

【0086】

抗VEGF抗体についての適する用量としては、例えば、約1mg/kgから約20mg/kgが挙げられ、これは、例えば、約1mg/kgから約15mg/kg(例えば、約2、4、6、8、10または12mg/kgのうちのいずれか)を含む。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の用量は、約40mg/m²から約600mg/m²であり、これは、例えば、約100mg/m²から約400mg/m²(例えば、約100、200または300mg/m²のうちのいずれか)を含む。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。

【0087】

ナノ粒子組成物中のタキサンの量と抗VEGF抗体の量の適する組み合わせとしては、例えば、ナノ粒子組成物中のタキサン約1mg/kgから約20mg/kg(例えば、約2、5、10または15mg/kgのいずれか)と、抗VEGF抗体約1mg/kgから約20mg/kg(例えば、約2、4、6、8、10、12、14、16または18mg/kgのいずれか)；ナノ粒子組成物中のタキサン約3mg/m²から約400mg/m²(例えば、約6、10、15、30、45、60、100、150、200または300mg/m²のいずれか)と、抗VEGF抗体40mg/m²から約600mg/m²(例えば、約100mg/m²から約400mg/m²(例えば、約100、200または300mg/m²のいずれか)を含む)；ナノ粒子組成物中のタキサン約3mg/m²から約300mg/m²(例えば、約6、10、15、30、45、60、100、150、200または300mg/m²のいずれか)と、抗VEGF抗体約1mg/kgから約20mg/kg(例えば、約2、4、6、8、10、12、14、16または18mg/kgのいずれか)が挙げられる。一部の變形形態において、前記方法は、少なくとも約200mg/m²の、ナノ粒子組成物中のタキサン、および少なくとも約2、4、8または10mg/kgのうちのいずれかの抗VEGF抗体を個体に投与することを含む。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(例えば、Avastin(登録商標))である。

【0088】

前記方法の一部の變形形態において、前記タキサンナノ粒子組成物と前記抗VEGF抗体は、個体に同時に投与される。前記方法の一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成

10

20

30

40

50

物および化学療法薬の投与は、並行している。タキサンナノ粒子組成物の併用療法の1つの例示的投薬レジメンとしては、2週間に1回またはそれより高い頻度（例えば、週に1回、週2回、または週3回）での抗VEGF抗体 $2\text{ mg/kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ （例えば、4、6、8、 10 mg/kg または 15 mg/kg のいずれか）の投与と並行した、少なくとも週1回（例えば、1、2、3、4、5、または6日に1回を含む）のナノ粒子組成物中のタキサン $100\text{ mg/m}^2 \sim 300\text{ mg/m}^2$ （例えば、 200 mg/m^2 ）の投与が挙げられる。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。

10

【0089】

一部の變形形態において、前記タキサンナノ粒子組成物および前記抗VEGF抗体は、逐次的に個体に投与される。例えば、一部の變形形態において、前記タキサンナノ粒子組成物は、前記抗VEGF抗体の投与前に少なくとも1（例えば、少なくとも2、3、4、5または6のうちのいずれかの）サイクル、投与される。その後、これに続いて、少なくとも約3（例えば、4、5または6）週間、少なくとも週1回（例えば、2回）、抗VEGF抗体を投与する。タキサンナノ粒子組成物（例えば、パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物、例えばAbraxane（登録商標））と抗VEGF抗体（例えば、ペバシツマブ、例えばAvastin（登録商標））の併用療法についての1つの例示的投薬レジメンとしては、1週間空けて2サイクルでの1日1回、5日間のナノ粒子組成物中のタキサン 10 mg/kg の投与、続いて、週2回、6週間、 2 mg/kg 、 4 mg/kg または 8 mg/kg の用量での抗VEGF抗体の投与が挙げられる。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。

20

【0090】

一部の變形形態において、Abraxaneの有効量は、約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 であり、ペバシツマブの有効量は、約 10 mg/kg から約 15 mg/kg である。一部の變形形態において、Abraxaneの有効量は、約 100 mg/m^2 である。一部の變形形態において、Abraxaneは、週1回投与される。一部の變形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回または3週間に1回投与される。

30

【0091】

一部の變形形態において、Abraxaneの有効量は、約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、ペバシツマブの有効量は、約 5 mg/kg と約 15 mg/kg の間である。一部の變形形態において、Abraxaneの有効量は、約 260 mg/m^2 である。一部の變形形態において、Abraxaneは、3週間に1回投与される。一部の變形形態において、ペバシツマブの有効量は、約 5 mg/kg と約 10 mg/kg の間である。一部の變形形態において、ペバシツマブの有効量は、約 15 mg/kg である。一部の變形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回または3週間に1回投与される。

40

【0092】

一部の變形形態において、（1）タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および（2）抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量が、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である、個体における増殖性疾患（例えば、癌、例えば乳癌）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間

50

であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 100 mg/m^2 である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、週1回投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 170 mg/m^2 から約 200 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、2週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 260 mg/m^2 である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約 2 mg/kg 、約 4 mg/kg 、約 6 mg/kg または約 8 mg/kg である。

【0093】

一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 100 mg/m^2 である。一部の變形形態において、Abraxaneは、週1回投与される。一部の變形形態において、前記ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 170 mg/m^2 から約 200 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、前記Abraxaneは、2週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の變形形態において、Abraxaneの有効量は、約 260 mg/m^2 である。一部の變形形態において、Abraxaneは、3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約 2 mg/kg 、約 4 mg/kg 、約 6 mg/kg または約 8 mg/kg である。

【0094】

上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記増殖性疾患は、癌である。一部の變形形態において、前記癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、または黒色腫である。一部の變形形態において、前記乳癌は、転移性乳癌である。一部の變形形態において、前記転移性乳癌は、アントラサイクリンおよび／またはタキサンで激しく先行治療されている。一部の變形形態において、前記肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。一部の變形形態において、前記NSCLCは、第ⅠⅠⅠB期および／または第ⅠⅤ期非小細胞肺癌である。

【0095】

一部の變形形態において、（１）タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および（２）抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量が、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量が、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である、個体における腫瘍転移（例えば、乳癌の転移）を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約80mg/m²から約150mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約100mg/m²である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、週1回投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約170mg/m²から約200mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、2週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約200mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約260mg/m²である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、3週間に1回投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約2mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kgまたは約8mg/kgである。

【0096】

一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ベバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneであり、および前記抗VEGF抗体は、ベバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記ベバシツマブの有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約80mg/m²から約150mg/m²の間であり、および前記ベバシツマブの有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約100mg/m²である。一部の變形形態において、Abraxaneは

10

20

30

40

50

、週1回投与される。一部の变形形態において、前記ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約170mg/m²から約200mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eは、2週間に1回投与される。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約200mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の变形形態において、A b r a x a n eの有効量は、約260mg/m²である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、3週間に1回投与される。一部の变形形態において、前記ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約2mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kgまたは約8mg/kgである。

10

【0097】

上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、転移性乳癌、転移性肺癌、転移性前立腺癌、転移性卵巣癌、または転移性黒色腫である。一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、転移性乳癌である。一部の变形形態において、前記転移性乳癌は、アントラサイクリンおよび/またはタキサンで激しく先行治療されている。一部の变形形態において、前記転移性肺癌は、転移性非小細胞肺癌(N S C L C)である。

20

【0098】

一部の变形形態において、(1)タキサンを含む組成物の有効量、および(2)抗VEGF抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記抗VEGF抗体の有効量が、インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における増殖性疾患(例えば、癌、例えば乳癌)を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、前記インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導は、VEGF-Aのタキサン媒介誘導である。一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の变形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の变形形態において、前記タキサンを含む組成物は、タキサンと担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物である。一部の变形形態において、前記タキサンを含むナノ粒子は、パクリタキセルを含むナノ粒子である。一部の变形形態において、前記タキサンを含むナノ粒子は、ドセタキセルを含むナノ粒子である。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の变形形態において、前記タキサンと担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n eである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(すなわち、A v a s t i n(登録商標))である。一部の变形形態において、前記タキサンと担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n eであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(A v a s t i n(登録商標))である。一部の变形形態において、前記タキサンの有効量と前記抗VEGF抗体の有効量は、細胞増殖(例えば、腫瘍細胞成長)を相乗的に阻害する。一部の变形形態において、少なくとも約10%(例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%のうちのいずれかを含む)細胞増殖が阻害される。一部の变形形態において、前記タキサンは、静脈内投与によって投与される。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、静脈内投与によって投与される。一部の变形形態において、前記タキサンと前記抗VEGF抗体の両方が、静脈内投与によって投与される。

30

40

【0099】

一部の变形形態において、(1)タキサンを含む組成物の有効量、および(2)抗VE

50

G F 抗体の有効量を個体に投与することを含み、前記抗 V E G F 抗体の有効量が、インビボでの V E G F のタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量である、個体における腫瘍転移（例えば、乳癌の転移）を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、前記インビボでの V E G F のタキサン媒介誘導は、V E G F - A のタキサン媒介誘導である。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンを含む組成物は、タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物である。一部の變形形態において、前記タキサンを含むナノ粒子は、パクリタキセルを含むナノ粒子である。一部の變形形態において、前記タキサンを含むナノ粒子は、ドセタキセルを含むナノ粒子である。一部の變形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルであり、および前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の變形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の變形形態において、前記タキサンと担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n e である。一部の變形形態において、前記抗 V E G F 抗体は、ペバシツマブ（A v a s t i n（登録商標））である。一部の變形形態において、前記タキサンと担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n e であり、および前記抗 V E G F 抗体は、ペバシツマブ（A v a s t i n（登録商標））である。一部の變形形態において、少なくとも約 10 %（例えば、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、または少なくとも約 100 % のうちのいずれかを含む）転移が阻害される。一部の變形形態において、リンパ節への転移を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、肺への転移を阻害する方法を提供する。一部の變形形態において、前記タキサンは、静脈内投与によって投与される。一部の變形形態において、前記抗 V E G F 抗体は、静脈内投与によって投与される。一部の變形形態において、前記タキサンと前記抗 V E G F 抗体の両方が、静脈内投与によって投与される。

【0100】

抗 V E G F 抗体についての適する用量としては、例えば、約 1 m g / k g から約 20 m g / k g が挙げられ、これは、例えば、約 1 m g / k g から約 15 m g / k g（例えば、約 2、4、6、8、10 または 12 m g / k g のうちのいずれか）を含む。一部の變形形態において、前記抗 V E G F 抗体の用量は、約 40 m g / m² から約 600 m g / m² であり、これは、例えば、約 100 m g / m² から約 400 m g / m²（例えば、約 100、200 または 300 m g / m² のうちのいずれか）を含む。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記抗 V E G F 抗体は、ペバシツマブ（例えば、A v a s t i n（登録商標））である。一部の變形形態において、前記抗 V E G F 抗体は、ペバシツマブ（例えば、A v a s t i n（登録商標））であり、および前記タキサンは、パクリタキセルである。

【0101】

タキサンの量と抗 V E G F 抗体の量の適する組み合わせとしては、例えば、タキサン約 1 m g / k g から約 20 m g / k g（例えば、約 2、5、10 または 15 m g / k g のいずれか）と、抗 V E G F 抗体約 1 m g / k g から約 20 m g / k g（例えば、約 2、4、6、8、10、12、14、16 または 18 m g / k g のいずれか）；タキサン約 3 m g / m² から約 400 m g / m²（例えば、約 6、10、15、30、45、60、100、150、200 または 300 m g / m² のいずれか）と、抗 V E G F 抗体 40 m g / m² から約 600 m g / m²（例えば、約 100 m g / m² から約 400 m g / m²（例えば、約 100、200 または 300 m g / m² のいずれか）を含む）；タキサン約 3 m g / m² から約 300 m g / m²（例えば、約 6、10、15、30、45、60、100、150、200 または 300 m g / m² のいずれか）と、抗 V E G F 抗体約 1 m g / k g から約 20 m g / k g（例えば、約 2、4、6、8、10、12、14、16 または 18 m g / k g のいずれか）が挙げられる。一部の變形形態において、前記方法は、少なく

とも約 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ のタキサン、および少なくとも約 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも約 $4 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも約 $8 \text{ mg} / \text{kg}$ または少なくとも約 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ のうちのいずれかの抗 VEGF 抗体を個体に投与することを含む。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））であり、前記タキサンは、パクリタキセルである。

【0102】

前記方法の一部の變形形態において、前記タキサンと前記抗 VEGF 抗体は、個体に同時に投与される。前記方法の一部の變形形態において、前記タキサンおよび抗 VEGF 抗体の投与は、並行している。タキサン（例えば、パクリタキセル）の併用療法の1つの例示的投薬レジメンとしては、2週間に1回またはそれより高い頻度（例えば、週に1回、週2回、または週3回）での抗 VEGF 抗体 $2 \text{ mg} / \text{kg} \sim 15 \text{ mg} / \text{kg}$ （例えば、4、6、8、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ または $15 \text{ mg} / \text{kg}$ のいずれか）の投与と並行した、少なくとも週1回（例えば、1、2、3、4、5、または6日に1回を含む）のタキサン $100 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 300 \text{ mg} / \text{m}^2$ （例えば、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）の投与が挙げられる。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））であり、前記タキサンは、パクリタキセルである。

【0103】

一部の變形形態において、前記タキサンおよび抗 VEGF 抗体は、個体に逐次的に投与される。例えば、一部の變形形態において、前記タキサンは、前記抗 VEGF 抗体の投与前に少なくとも1（例えば、少なくとも2、3、4、5または6のいずれかの）サイクル、投与される。その後、これに続いて、少なくとも約3（例えば、4、5または6）週間、少なくとも週1回（例えば、2回）、抗 VEGF 抗体を投与する。タキサン組成物（例えば、パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物、例えば Abraxane（登録商標））と抗 VEGF 抗体（例えば、ペバシツマブ、例えば Avastin（登録商標））の併用療法についての1つの例示的投薬レジメンとしては、1週間空けて2サイクルでの1日1回、5日間のナノ粒子組成物中のタキサン $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の投与、続いて、週2回、6週間、 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $4 \text{ mg} / \text{kg}$ または $8 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量での抗 VEGF 抗体の投与が挙げられる。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））である。一部の變形形態において、前記抗 VEGF 抗体は、ペバシツマブ（例えば、Avastin（登録商標））であり、および前記タキサンは、パクリタキセルである。

【0104】

一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ から約 $350 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ から約 $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の間である。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ から約 $150 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ から約 $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の間である。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。一部の變形形態において、前記タキサンは、週に1回、投与される。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 $170 \text{ mg} / \text{m}^2$ から約 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ から約 $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の間である。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ から約 $350 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間であり、および前記抗 VEGF 抗体の有効量は、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ か

ら約20mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記タキサンは、2週間に1回、投与される。一部の變形形態において、前記組成物中のタキサンの有効量は、約260mg/m²である。一部の變形形態において、前記タキサンは、3週間に1回、投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約5から約10mg/kgの間である。上の方法のうちのいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約2mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約8mg/kg、約10mg/kg、約12mg/kg、または約15mg/kgである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約10mg/kgである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、15mg/kgである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態において、前記タキサンは、ドセタキセルである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(Avastin(登録商標))である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ(Avastin(登録商標))であり、および前記タキサンは、パクリタキセルである。

【0105】

一部の變形形態において、(1)タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および(2)抗VEGF抗体の有効量を個体に投与すること含み、前記抗VEGF抗体の有効量が、インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために十分な量である、個体における増殖性疾患(例えば、癌、例えば乳癌)を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導は、VEGF-Aのタキサン媒介誘導である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約80mg/m²から約150mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約100mg/m²である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約170mg/m²から約200mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、2週間に1回、投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約200mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約260mg/m²である。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、3週間に1回、投与される。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。上の方法のいずれかについての一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約5から約10mg/kgの間である。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約2mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約8mg/kg、約10mg/kg、約12mg/kg、または約15mg/kgである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約10mg/kgである。一部の變形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、15mg/kgである。

【0106】

一部の變形形態において、前記タキサンは、パクリタキセルである。一部の變形形態に

10

20

30

40

50

おいて、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記タキサンは、バクリタキセルであり、および前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の变形形態において、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n eである。一部の变形形態において、前記抗V E G F抗体は、ペバシツマブ（すなわち、A v a s t i n（登録商標））である。一部の变形形態において、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、A b r a x a n eであり、および前記抗V E G F抗体は、ペバシツマブ（すなわち、A v a s t i n（登録商標））である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約45mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約80mg/m²から約150mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約100mg/m²である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、週1回投与される。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約170mg/m²から約200mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、2週間に1回投与される。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約200mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1mg/kgから約20mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約260mg/m²である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、3週間に1回投与される。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、1mg/kgを超えて10mg/kg未満、または15mg/kgを超えて20mg/kg未満である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約5mg/kgと約10mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約2mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約8mg/kg、約10mg/kg、約12mg/kg、または約15mg/kgである。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約10mg/kgである。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、15mg/kg

【0107】

一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約80mg/m²から約150mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約10mg/kgまたは約15mg/kgである。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約100mg/m²である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、週1回、投与される。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。

【0108】

一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約200mg/m²から約350mg/m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約5mg/kgと約15mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記A b r a x a n eの有効量は、約260mg/m²である。一部の变形形態において、A b r a x a n eは、週1回、投与される。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約5mg/kgと約10mg/kgの間である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約15mg/kgである。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。

【0109】

上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記増殖性疾患は、癌である。一部の变形形態において、前記癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、または黒

10

20

30

40

50

色腫である。一部の变形形態において、前記乳癌は、転移性乳癌である。一部の变形形態において、前記転移性乳癌は、アントラサイクリンおよび/またはタキサンで激しく先行治療されている。一部の变形形態において、前記肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。一部の变形形態において、前記NSCLCは、第IIIB期および/または第IV期非小細胞肺癌である。

【0110】

一部の变形形態において、(1)タキサンと担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、および(2)抗VEGF抗体の有効量を個体に投与すること含み、前記抗VEGF抗体の有効量が、インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために十分な量である、個体における腫瘍転移（例えば、乳癌の転移）を阻害する方法を提供する。一部の变形形態において、前記インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導は、VEGF-Aのタキサン媒介誘導である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 100 mg/m^2 である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、週1回、投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 170 mg/m^2 から約 200 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、2週間に1回、投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 200 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記抗VEGF抗体の有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 260 mg/m^2 である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンは、3週間に1回、投与される。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。上の方法のいずれかについての一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、 1 mg/kg を超えて 10 mg/kg 未満、または 15 mg/kg を超えて 20 mg/kg 未満である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約5から約 10 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約 2 mg/kg 、約 4 mg/kg 、約 6 mg/kg 、約 8 mg/kg 、約 10 mg/kg 、約 12 mg/kg 、または約 15 mg/kg である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約 10 mg/kg である。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体の有効量は、約 15 mg/kg である。

【0111】

一部の变形形態において、前記タキサンは、バクリタキセルである。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記タキサンは、バクリタキセルであり、および前記担体タンパク質は、アルブミンである。一部の变形形態において、前記アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。一部の变形形態において、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneである。一部の变形形態において、前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の变形形態において、タキサンおよび担体タンパク質を含むナノ粒子は、Abraxaneであり、および前記抗VEGF抗体は、ペバシツマブ（すなわち、Avastin（登録商標））である。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 45 mg/m^2 から約 350 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg の間である。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約 80 mg/m^2 から約 150 mg/m^2 の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約 1 mg/kg から約 20 mg/kg

/ kgの間である。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約100 mg / m²である。一部の变形形態において、Abraxaneは、週1回投与される。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約170 mg / m²から約200 mg / m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1 mg / kgから約20 mg / kgの間である。一部の变形形態において、Abraxaneは、2週間に1回投与される。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約200 mg / m²から約350 mg / m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約1 mg / kgから約20 mg / kgの間である。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約260 mg / m²である。一部の变形形態において、Abraxaneは、3週間に1回投与される。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回投与される。上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、1 mg / kgを超えて10 mg / kg未満、または15 mg / kgを超えて20 mg / kg未満である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約5 mg / kgと約10 mg / kgの間である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約2 mg / kg、約4 mg / kg、約6 mg / kg、約8 mg / kg、約10 mg / kg、約12 mg / kg、または約15 mg / kgである。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約10 mg / kgである。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約15 mg / kgである。

10

【0112】

20

一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約80 mg / m²から約150 mg / m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約10 mg / kgまたは約15 mg / kgである。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約100 mg / m²である。一部の变形形態において、Abraxaneは、週1回、投与される。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。

【0113】

一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約200 mg / m²から約350 mg / m²の間であり、および前記ペバシツマブの有効量は、約5 mg / kgと約15 mg / kgの間である。一部の变形形態において、前記Abraxaneの有効量は、約260 mg / m²である。一部の变形形態において、Abraxaneは、週1回、投与される。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約5 mg / kgと約10 mg / kgの間である。一部の变形形態において、前記ペバシツマブの有効量は、約15 mg / kgである。一部の变形形態において、ペバシツマブは、2週間に1回、または3週間に1回、投与される。

30

【0114】

上の方法のうちのいずれかについての一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、転移性乳癌、転移性肺癌、転移性前立腺癌、転移性卵巣癌、または転移性黒色腫である。一部の变形形態において、前記腫瘍転移は、転移性乳癌である。一部の变形形態において、前記転移性乳癌は、アントラサイクリンおよび/またはタキサンで激しく先行治療されている。一部の变形形態において、前記転移性肺癌は、転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) である。

40

【0115】

用語「インビボでのVEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量」は、本明細書において用いる場合、完全な抑制 (実質的に完全な抑制を含む) および/または部分的抑制の両方を指し、それらを包含する。そのような抑制を指示する方法は、当該技術分野において公知であり、本明細書に記載するが、臨床試験に基づく既定の医療の実施に準拠して個々の患者に投与する場合、そのような測定を個々において行う必要がないことは理解される。一部の变形形態において、用語「VEGFのタキサン媒介誘導を抑制するために有効な量」は、本明細書において用いる場合、タキサンを含有する製剤の投与による

50

、インビボでの細胞、組織もしくは体液における V E G F 発現および / もしくは活性の実質的に完全な防止または V E G F (例えば、V E G F - A) 発現量および / もしくは活性量の減少を指す。一部の变形形態において、前記タキサンを含有する製剤の投与によるインビボでの細胞、組織もしくは体液における V E G F 発現量および / もしくは活性量の減少は、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 100 % のうちのいずれかの減少である。一部の变形形態において、前記タキサン誘導の抑制は、当該技術分野において公知の方法および本明細書に記載する方法によって、定性的におよび / または定量的に観察することができる。

10

【0116】

一部の变形形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンに加えて、2 つ以上の化学療法薬が投与される。これらの 2 つ以上の化学療法薬は、化学療法薬の異なる区分に属してもよい (しかし、必ずしもそうでなくてもよい)。これらの組み合わせの例は、本明細書の中で提供する。他の組み合わせも考えられる。

【0117】

一部の变形形態において、a) タキサンと担体タンパク質 (例えば、アルブミン) とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、b) 代謝拮抗物質 (例えば、ヌクレオシド類似体、例えばゲムシタピン) の有効量、および c) アントラサイクリン抗生物質 (例えば、エピルピシン) を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患 (例えば、癌) を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物 (例えば、A b r a x a n e (登録商標)) の有効量、b) 代謝拮抗物質 (例えば、ヌクレオシド類似体、例えばゲムシタピン) の有効量、および c) アントラサイクリン抗生物質 (例えば、エピルピシン) の有効量を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患 (例えば、癌) を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、前記方法は、ネオアジュバント設定での乳癌の治療のための方法である。例えば、一部の变形形態において、2 週間に 1 回、 $220 \text{ mg} / \text{m}^2$ のパクリタキセル / アルブミンナノ粒子組成物 (例えば、A b r a x a n e (登録商標)) ; 2 週間に 1 回、 $2000 \text{ mg} / \text{m}^2$ のゲムシタピン ; および 2 週間に 1 回、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のエピルピシンを個体に投与することを含む、個体における局所進行 / 炎症性癌を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、2 週間に 1 回、 $175 \text{ mg} / \text{m}^2$ のパクリタキセル / アルブミンナノ粒子組成物 (例えば、A b r a x a n e (登録商標)) ; 2 週間に 1 回、 $2000 \text{ mg} / \text{m}^2$ のゲムシタピン ; および 2 週間に 1 回、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のエピルピシンを個体に投与することを含む、アジュバント設定で個体における乳癌を治療する方法を提供する。

20

30

【0118】

一部の变形形態において、a) タキサンと担体タンパク質 (例えば、アルブミン) とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、b) 白金系薬剤 (例えば、カルボプラチン) の有効量、および c) 治療用抗体 (例えば、抗 H E R 2 抗体 (例えば、H e r c e p t i n (登録商標)) および抗 V E G F 抗体 (例えば、A v a s t i n (登録商標)) を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患 (例えば、癌) を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物 (例えば、A b r a x a n e (登録商標)) の有効量、b) 白金系薬剤 (例えば、カルボプラチン) の有効量、および c) 治療用抗体 (例えば、抗 H E R 2 抗体 (例えば、H e r c e p t i n (登録商標)) および抗 V E G F 抗体 (例えば、A v a s t i n (登録商標)) を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患 (例えば、癌) を治療する方法を提供する。一部の变形形態において、前記方法は、進行乳癌、転移性乳癌、アジュバント設定での乳癌、および肺癌 (N S C L C および進行 N S C L C を含む) のうちのいずれかの治療のための方法である。一部の变形形態において、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ のパクリタキセル / アルブミンナノ粒子組成物 (例えば、A b r a x a n e (登録商標)) およびカル

40

50

ボプラチン、 $AUC = 2$ を個体に投与することを含み、週に1回、3週間の投薬を行い、第4週は休薬する、個体における転移癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記方法は、約 $2 \sim 4 \text{ mg/kg}$ のHerceptin（登録商標）の週1回の投与をさらに含む。

【0119】

一部の変形形態において、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、b) 白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の有効量、およびc) ピンカアルカロイド（例えば、Navelbine（登録商標））を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、b) 白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の有効量、およびc) ピンカアルカロイド（例えば、Navelbine（登録商標））を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記方法は、肺癌の治療のための方法である。

10

【0120】

一部の変形形態において、本発明は、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、b) アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド）の有効量、およびc) アントラサイクリン抗生物質（例えば、アドリアマイシン）を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、本発明は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、b) アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド）の有効量、およびc) アントラサイクリン抗生物質（例えば、アドリアマイシン）を個体に投与することを含む、個体における増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記方法は、早期乳癌の治療のための方法である。一部の変形形態において、前記方法は、アジュバントまたはネオアジュバント設定での乳癌の治療のための方法である。例えば、一部の変形形態において、 260 mg/m^2 のパクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物（例えば、Abraxane（登録商標））、 60 mg/m^2 のアドリアマイシン、および 600 mg/m^2 のシクロホスファミドを投与することを含み、その投与を2週間に1回行う、個体における早期乳癌を治療するための方法を提供する。

20

30

【0121】

他の変形形態を表1に与える。例えば、一部の変形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、b) カルボプラチンの有効量を個体に投与することを含む、個体における進行乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記方法は、Herceptin（登録商標）の有効量を個体に投与することをさらに含む。一部の変形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、b) ゲムシタピンの有効量を個体に投与することを含む、個体における転移性乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））の有効量、b) カルボプラチンの有効量を個体に投与することを含む、個体における進行非小細胞肺癌を治療する方法を提供する。

40

【0122】

一部の変形形態において、タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、またはオルタタキセル）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）と少なくとも1つの他の化学療法薬とを含むナノ粒子を含む組成物を提供する。本明細書に記載する組成物は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療に有効な量のタキサンおよび化学療法薬を含むことができる。一部の変形形態において、前記化学療法薬およびタキサンは、本明細書に記載する重量比などの所定の比率で前記組成物中に存在する。一部の変形形態において、本発明は、タキ

50

サン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、またはオルタタキセル）を含むナノ粒子を含む組成物の有効量と少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量との相乗的組成物を提供する。一部の變形形態において、前記他の化学療法薬は、抗VEGF抗体（例えば、ペバシツマブ、例えばAvastin（登録商標））である。

【0123】

一部の變形形態において、本発明は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療において使用するための、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む医薬組成物を提供し、この場合の使用は、少なくとも1つの他の化学療法薬の同時および／または逐次投与を含む。一部の變形形態において、本発明は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療において使用するための、化学療法薬を含む医薬組成物を提供し、この場合の使用は、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物の同時および／または逐次投与を含む。一部の變形形態において、本発明は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療のための同時および／または逐次的使用のための、タキサン含有ナノ粒子組成物および1つの他の化学療法薬を含む組成物を提供する。

【0124】

投与方式

前記タキサンを含むナノ粒子を含む組成物（「ナノ粒子組成物」とも呼ぶ）および前記化学療法薬は、同時に投与（すなわち、同時投与）することができ、および／または逐次的に投与（すなわち、逐次投与）することができる。

【0125】

一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬（本明細書に記載する特定の化学療法薬を含む）は、同時に投与される。用語「同時投与」は、本明細書において用いる場合、ナノ粒子組成物および化学療法薬を、約15分以上（例えば、約10分以上、約5分以上または約1分以上のいずれか）の時間を空けずに投与することを意味する。薬物を同時に投与するとき、前記ナノ粒子中の薬物および化学療法薬を同じ組成物に含めてもよいし（例えば、前記ナノ粒子と前記化学療法薬の両方を含む組成物）、または別個の組成物に含めてもよい（例えば、前記ナノ粒子を1つの組成物に含め、前記化学療法薬をもう1つの組成物に含める）。例えば、前記タキサンおよび化学療法薬は、少なくとも2つの異なるナノ粒子を含有する単一の組成物中に存在してもよく、この場合、その組成物中のナノ粒子の一部は、タキサンおよび担体タンパク質を含み、その組成物中の他のナノ粒子の一部は、化学療法薬および担体タンパク質を含む。本発明は、そのような組成物を考えており、包含する。一部の變形形態では、タキサンのみをナノ粒子に含める。一部の變形形態では、前記ナノ粒子組成物中の薬物と前記化学療法薬の同時投与を、そのタキサンおよび／または化学療法薬の補助用量と組み合わせることができる。

【0126】

一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬は、逐次的に投与される。用語「逐次投与」は、本明細書において用いる場合、ナノ粒子組成物中の薬物および化学療法薬を、15分より長い（例えば、約20分より長い、約30分より長い、約40分より長い、約50分より長い、約60分より長い、またはそれより長い分数のうちのいずれかの）時間を空けて投与することを意味する。ナノ粒子組成物または化学療法薬のいずれを最初に投与してもよい。前記ナノ粒子組成物および前記化学療法薬を別個の組成物に含め、それらを同じまたは異なるパッケージに収容することができる。

【0127】

一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、並行している。すなわち、前記ナノ粒子組成物の投与期間と前記化学療法薬の投与期間は、互いに重なる。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、並行していない。例えば、一部の變形形態では、前記化学療法薬を投与する前に、前記ナノ粒子組成物の投与を終わらせる。一部の變形形態では、前記ナノ粒子組成物を投与する前に、前記化学療法薬の投与を終わらせる。これら2つの非並行投与の間の期間は、約2から8週間の範囲にわたる（例えば、約4週間）。

【0128】

前記薬物含有ナノ粒子組成物および前記化学療法薬の投薬頻度は、投与する医師の判断に基づいてその治療コースを通して調整することができる。別々に投与する場合、前記薬物含有ナノ粒子組成物および前記化学療法薬を、異なる投薬頻度または間隔で投与することができる。例えば、前記薬物含有ナノ粒子組成物を、週1回投与することができ、一方、化学療法薬を、より多いまたはより少ない頻度で投与することができる。一部の变形形態では、前記薬物含有ナノ粒子および/または化学療法薬の持続継続放出製剤を使用することができる。持続放出を達成するための様々な製剤および装置が、当該技術分野において公知である。

【0129】

前記ナノ粒子組成物および化学療法薬は、同じ投与経路を用いて投与することができ、または異なる投与経路を用いて投与することができる。(同時投与と逐次投与の両方についての)一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンおよび前記化学療法薬は、所定の比率で投与される。例えば、一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記化学療法薬の重量比は、約1対1である。一部の变形形態において、前記重量比は、約0.001対約1と約1000対約1の間、または約0.01対約1と100対約1の間である。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記化学療法薬の重量比は、約100:1、約50:1、約30:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1のうちのいずれかがより小さい。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記化学療法薬の重量比は、約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約30:1、約50:1、約100:1のうちのいずれかがより大きい。他の比率も考えられる。

【0130】

前記タキサンおよび/または化学療法薬に求められる用量は、そのそれぞれの薬剤が単独で投与されるときに通常求められるものより低いことがある(しかし、必ずしもそうでないこともある)。従って、一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中の薬物および/または前記化学療法薬の準治療量が投与される。「準治療量」または「準治療レベル」は、治療量より少ない量、すなわち、前記ナノ粒子組成物中の薬物および/または前記化学療法薬が単独で投与されるときに通常使用される量より少ない量、を指す。この減少は、所定の投与で投与される量および/または所定の期間にわたって投与される量(頻度減少)に関して反映され得る。

【0131】

一部の变形形態において、同程度の治療を行うために必要なナノ粒子組成物中の薬物の通常の用量を、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%またはそれ以上のうちのいずれかが、減少させることを可能にするために十分な化学療法薬が、投与される。一部の变形形態において、同程度の治療を行うために必要な化学療法薬の通常の用量を、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%またはそれ以上のうちのいずれかの%、減少させることを可能にするために十分な、ナノ粒子組成物中の薬物が、投与される。

【0132】

一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンと前記化学療法薬の両方の用量が、単独で投与されるときにそれぞれの対応する通常の用量と比較して減少される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサンおよび前記化学療法薬は、準治療レベル、すなわち低減レベル、で投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物および/または前記化学療法薬の用量は、既定の最大耐用量(MTD)より実質的に少ない。例えば、前記ナノ粒子組成物および/または前記化学療法薬の用量は、MT

10

20

30

40

50

Dの約50%、40%、30%、20%または10%未満である。

【0133】

本明細書に記載する投与形態を併用することができる。本明細書に記載する併用療法は、単独で行ってもよいし、または別の療法、例えば外科手術、放射線、化学療法、免疫療法、遺伝子療法など共に行ってもよい。加えて、増殖性疾患を発現するリスクがより大きな人は、その疾患の発現を阻害および/または遅延させるための治療を受けてもよい。

【0134】

当業者には理解されるように、化学療法薬の適切な用量は、その化学療法薬を単独または他の化学療法薬と併用で投与される臨床療法において既に利用されている量とほぼ同様である。治療する状態に依存して用量の変化が発生する可能性が高い。上に記載したように、一部の变形形態では、前記化学療法薬を低減されたレベルで投与することができる。

10

【0135】

本明細書に記載するナノ粒子組成物は、個体（例えば、ヒト）に、様々な経路によって、例えば、非経口的に（静脈内経路、動脈内経路、腹腔内経路、肺内経路、経口経路、吸入経路、膀胱内経路、筋肉内経路、気管内経路、皮下経路、眼内経路、髄腔内経路、または経皮経路を含む）投与することができる。例えば、前記ナノ粒子組成物を吸入によって投与して、気道の状態を治療することができる。前記組成物は、呼吸器の状態、例えば、肺線維症、閉塞性細気管支炎、肺癌、細気管支肺胞癌などを治療するために使用することができる。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、経口投与される。

20

【0136】

前記ナノ粒子組成物の投与の投薬頻度は、併用療法の性質、および治療する特定の疾患に依存する。例示的投薬頻度としては、休薬なしで週1回；4週間のうち3週間、週1回；3週間に1回；2週間に1回；3週間のうち2週間、週1回、が挙げられるが、これらに限定されない。表1も参照のこと。

【0137】

前記ナノ粒子組成物中のタキサンの用量は、併用療法の性質、および治療する特定の疾患によって変わるであろう。この用量は、望ましい反応、例えば、特定の疾患に対する治療または予防反応、をもたらすために十分な用量でなければならない。前記ナノ粒子組成物中のタキサン（一部の变形形態では、パクリタキセル）の例示的用量としては、約50 mg/m²、約60 mg/m²、約75 mg/m²、約80 mg/m²、約90 mg/m²、約100 mg/m²、約120 mg/m²、約160 mg/m²、約175 mg/m²、約200 mg/m²、約210 mg/m²、約220 mg/m²、約260 mg/m²、および約300 mg/m²のうちのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの用量は、3週間スケジュールで投与されるときには100～400 mg/m²の範囲であり得、または週1回スケジュールで投与されるときには50～250 mg/m²の範囲であり得る。表1も参照のこと。

30

【0138】

ナノ粒子組成物（例えば、パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物、例えば、Abraxane（登録商標））の投与についての他の例示的投薬スケジュールとしては、100 mg/m²、週1回、休薬なし；75 mg/m²、週1回、4週間のうち3週間；100 mg/m²、週1回、4週間のうち3週間；125 mg/m²、週1回、4週間のうち3週間；125 mg/m²、週1回、3週間のうち2週間；130 mg/m²、週1回、休薬なし；175 mg/m²、2週間に1回；260 mg/m²、2週間に1回；260 mg/m²、3週間に1回；180～300 mg/m²、3週間に1回；60～175 mg/m²、週1回、休薬なし、が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、本明細書に記載するメトロノーム投薬レジメンに従って、（単独で、または併用療法で）前記タキサンを投与することができる。

40

【0139】

50

ナノ粒子組成物（例えば、パクリタキセル／アルブミンナノ粒子組成物、例えば、Abraxane（登録商標））と他の薬剤との併用療法についての例示的投薬レジメンとしては、 125 mg/m^2 、週1回、3週間のうち2週間、加えて、 825 mg/m^2 のXeloda（登録商標）、1日1回； 260 mg/m^2 、2週間に1回、加えて、 60 mg/m^2 のアドリアマイシンおよび 600 mg/m^2 のシクロホスファミド、2週間に1回； $220\sim 340\text{ mg/m}^2$ 、3週間に1回、加えて、カルボプラチン、 $\text{AUC} = 6$ 、3週間に1回； $100\sim 150\text{ mg/m}^2$ 、週1回、加えて、カルボプラチン、 $\text{AUC} = 6$ 、3週間に1回； 175 mg/m^2 、2週間に1回、加えて、 2000 mg/m^2 のゲムシタピンおよび 50 mg/m^2 のエピルピシン、2週間に1回；ならびに 75 mg/m^2 、週1回、4週間のうち3週間、加えて、カルボプラチン、 $\text{AUC} = 2$ 、週1回、4週間のうち3週間、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0140】

一部の変形形態において、前記タキサンのナノ粒子組成物および前記化学療法薬は、表1に記載する投薬レジメンのうちのいずれかに従って投与される。

【0141】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列1から35に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列1から35に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列2、4～8および10～15に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における転移性乳癌の治療方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列2、4～8および10～15に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

20

【0142】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列1および16に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における進行乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列1および16に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列3に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における第IV期乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列3に示すような投薬レジメンであり得る。

30

【0143】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列18から24に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、アジュバント設定で個体における乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列18から24に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

40

【0144】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列25から35に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、ネオアジュバント設定で個体における乳癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列25から35に示すような投薬レ

50

ジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 4 5 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列36から48に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における肺癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列36から48に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 4 6 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列36～40および42～43に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体におけるNSCLC（進行NSCLCおよびファーストラインNSCLCを含む）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列36～40および42～43に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列41に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における肺の進行充実性腫瘍悪性病変を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列41に示すような投薬レジメンであり得る。一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列48に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体におけるSCLCを治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列48に示すような投薬レジメンであり得る。

【 0 1 4 7 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列49から52に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における卵巣癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列49から52に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 4 8 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列53から55に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における頭頸部癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列53から55に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 4 9 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列56から59に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における充実性腫瘍（進行充実性腫瘍を含む）を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列56から59に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 5 0 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列60から63に与えるような

10

20

30

40

50

、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における黒色腫（転移性黒色腫を含む）を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列60から63に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【0151】

一部の變形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列64に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における転移性結腸直腸癌を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列64に示すような投薬レジメンであり得る。

10

【0152】

一部の變形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物の有効量、およびb) 表1の横列65から66に与えるような、少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量を個体に投与することを含む、個体における膵臓癌を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1の横列65から66に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【0153】

【表1 - 1】

表1

20

横列番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
1.	ABX+カルボプラチン+Herceptin(登録商標)	ABX: 100 mg/m ² 、第1日、第8日、第15日 q4wk x 6 カルボプラチン: AUC = 2 、第1日、第8日、第15日 q4wk x 6 Herceptin(登録商標): 第1週に 4mg/kg、後続のすべての週に 2mg/kg	進行HER2+乳癌	進行HER2+乳癌のファーストまたはセカンドライン療法としてのHerceptin(登録商標)を伴う、週1回のドースデンスのナノ粒子パクリタキセル(ABI-007)、カルボプラチン(商標)の第II相試験

30

【0154】

【表 1 - 2】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
2.	ABXのみ(+Herceptin(登録商標))	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	転移性乳癌	ファーストラインMBCのための週1回Abraxane(登録商標)単独療法(HER2+患者の場合は、加えてHerceptin(登録商標))の第II相試験
3.	ABX + Navelbine(登録商標)(±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22.5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² すべてのレベルについてqwk	第IV期乳癌	第IV期乳癌における、G-CSFを伴うまたは伴わない、週1回のABX + Navelbine(登録商標)の第I～II相試験
4.	ABX + Xeloda(登録商標)	ABX: 125 mg/m ² qwk x 2/3 Xeloda(登録商標): 825 mg/m ² 第1～14日、q3wk	転移性乳癌	ファーストラインABX + Xeloda(登録商標)MBCの第II相試験
5.	ABX + アントラサイクリン		転移性乳癌	MBC + 限定PKのためのABX + Doxil(登録商標)の第I/II相試験
6.	ABX + ゲムシタビン	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1000 mg/m ² qwk x 2/3	転移性乳癌	HER2ネガティブ転移性乳癌を有する患者におけるゲムシタビンと併用での週1回のnab(ナノ粒子アルブミン結合)ーパクリタキセル(nab-パクリタキセル)の無作為化第II相試験
7.	ABX + ラパチニブ		転移性乳癌	第I/II相 Abraxane(登録商標) + GW572016
8.	ABX + ラパチニブ	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 ラパチニブ: 1000mg/日で開始×2日	転移性乳癌	進行充実性腫瘍を有する患者における週1回の静脈内Abraxane(登録商標)静脈内投与の前に施す2日の経口ラパチニブ化学療法感受性バリスの第I相用量漸増試験

10

20

30

40

【表 1 - 3】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
9.	ABX +FEC (+ Herceptin (登録商標))	ABX: 220 mg/m ² q2wk x 6 その後、 FEC: 4サイクル (HER2+ 患 者の場合は、+ Herceptin (登録 商標))	乳癌	乳癌患者におけるAbraxa ne (登録商標)、その後のF EC (適宜、+ Herceptin (登 録商標)) の第II相手術 前試験
10.	ABX + カルボプラチン + Avastin (登 録商標)	ABX: 100mg/m ² 、qwk、第1日 、第8日、第15日 カルボプラチン: AUC=2、qwk 、第1日、第8日、第15日 Avastin (登録商標): 10mg/ m ² 、q2wk	転移性乳癌 (HER2-, ER-, PR-)	トリプルネガティブ転移性 乳癌患者におけるAbraxa ne (登録商標)、Avastin (登 録商標) およびカルボプ ラチンの第II相安全性およ び許容性試験
11.	ABX + Avastin (登録商 標)	ABX: 130 mg/m ² qwk + Avastin (登録商標) 対 ABX: 260 mg/m ² q2wk + Avastin (登録商標) 対 ABX: 260 mg/m ² q3wk + Avastin (登録商標)	転移性乳癌	ファーストラインHER2ネガ ティブMBC患者における3 アーム第II相試験
12.	ABX + Avastin (登 録商標)	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4 + Avastin (登録商標)	転移性乳癌	ファーストラインMBSに おけるAbraxane (登録 商標) およびAvastin (登 録商標) のシングルアーム試験
13.	ABX + Avastin (登 録商標)	ABX + Avastin (登録商標) qwk 対 Taxol [®] + Avastin (登録商標) qwk	転移性乳癌	生物学的相関現象分析を 伴う、ファーストラインおよ びセカンドラインMBCにお ける無作為化第III相試験
14.	ABX + Xeloda (登 録商標) + ラパチニ ブ		転移性乳癌	転移性乳癌のためのXelo da (登録商標) およびラパ チニブと併用での第II相Ab raxane (登録商標)
15.	ABX + ゲムシタピン	ABX: 3000 mg/m ² 第1日、q3wk Gem: 1250 mg/m ² 第1日、第8日、q3wk	転移性乳癌	ファーストラインMBCのた めのAbraxane (登録商標) およびゲムシタピンのシ ングルアーム第II相試験
16.	ABX + RAD001		進行乳癌	進行乳癌を有する患者に おけるRAD001と併用で のAbraxane (登録商標) の第I/II相試験
17.	ABX + Sutent (登 録商標)		乳癌	Sutent (登録商標) と併 用でのAbraxane (登録 商標) の第I相試験

【表 1 - 4】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
18.	ABX+AC+G-CSF(+Herceptin(登録商標))	AC+G-CSF、2qwk×4 その後、 ABX:260mg/m ² 、2qwk×4 (HER2+患者については、+Herceptin(登録商標))	乳癌-アジュバント	早期乳癌のためのドースデンスアジュバント化学療法でのAbraxane(登録商標)
19.	ABX+AC+G-CSF(+Herceptin(登録商標))	ドースデンスAC+G-CSF、 その後、ABX(HER2+患者については、+Herceptin(登録商標))、qwk	乳癌-アジュバント	乳癌におけるAbraxane(登録商標)の第II相パイロットアジュバント試験
20.	ABX + AC	AC、その後、ABX:260mg/m ² 対 AC、その後、Taxol(登録商標) 治療の長さ16週間	乳癌-アジュバント	アジュバントドースデンス 試験
21.	ABX + AC (+G-CSF)	AC、q2wk、その後、 ABX:260mg/m ² + G-CSF、q2wk 治療の長さ16週間	乳癌-アジュバント	乳癌におけるAbraxane(登録商標)の第II相ドースデンスパイロットアジュバント試験
22.	ABX + AC (+Avastin(登録商標))	ドースデンスAC、その後、 ABX(HER2+患者については、+Avastin(登録商標))	乳癌-アジュバント	パイロットアジュバント乳癌試験
23.	ABX + AC	AC、その後、ABX q2wkまたはq3wk	乳癌-アジュバント	BIG試験:ドースデンス 対 標準アジュバント化学療法
24.	ABX (ABI-007) + AC + Neulasta(登録商標)	AC その後、 ABX q2wk x 4	乳癌-アジュバント	第II相-パイロット試験 早期乳癌のリスクが高い女性のアジュバント化学療法として施されるドースデンスレジメン-AC×4=>ABI-007×4、2週間に1回+Neulasta(登録商標)の安全性を評価する第II相-パイロット試験
25.	ABX +FEC (+Herceptin(登録商標))	ABX:100mg/m ² 、qwk×12 その後、 5-FU:500mg/m ² 、q3wk エビルピシン:100mg/m ² (Herceptin(登録商標)なし) または エビルピシン:75mg/m ² (HER2+患者についてはHerceptin(登録商標)を伴う) シクロホスファミド:500mg/m ² 、q3wk	局所進行乳癌- ネオアジュバント	局所進行乳癌における逐次的な週1回のナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(Abraxane(登録商標))、その後、5-フルオロウラシル、エビルピシン、シクロホスファミド(FEC)でのネオアジュバント化学療法の第II相試験

10

20

30

40

【表 1 - 5】

横列番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
26.	ABX+ゲムシタピン+エビルピシン	アーム1:ネオアジュバント:ゲムシタピン:2000mg/m ² 、ABX:175mg/m ² 、エビルピシン:50mg/m ² q2wk×6 アーム2:アジュバント:ゲムシタピン:2000mg/m ² 、ABX:220mg/m ² q2wk×4	乳癌-ネオアジュバント	局所進行または炎症性乳癌におけるドースデンス、ネオアジュバントでのゲムシタピン、エビルピシン、ABI-007(GEA)の第II相試験
27.	ABX + Herceptin(登録商標)	ABX:260mg/m ² 、q2wk+Herceptin(登録商標) その後、Navelbine(登録商標)+Herceptin(登録商標)	乳癌-ネオアジュバント	第II相多施設試験ネオアジュバント
28.	ABX+カルボプラチン(+Herceptin(登録商標))+AC	TAC 対 AC、その後、ABX+カルボプラチン 対 AC、その後、ABX+カルボプラチン+Herceptin(登録商標)	乳癌-ネオアジュバント	乳癌を有する患者におけるネオアジュバント化学療法の3アーム無作為化ドースデンス第II相試験
29.	ABX + カペシタピン	ABX: 260 mg/m ² q3wk x 4 Xeloda(登録商標)850mg/m ² 、第1日～第14日 q3wk×4	乳癌-ネオアジュバント	局所進行乳癌におけるAbraxane(登録商標)およびカペシタピンの第II相ネオアジュバント試験
30.	ABX+カルボプラチン(+Avastin(登録商標))	ABX qwk カルボプラチン qwk HER2+患者の場合には、+Avastin(登録商標)	乳癌-ネオアジュバント	臨床病期I～IIIにおけるカルボプラチンおよびAvastin(登録商標)と併用で、週1回のナノ粒子パクリタキセル(ABI-007、Abraxane(登録商標))でのネオアジュバント化学療法(NCT)の第I/II相試験
31.	ABX+カルボプラチン+Herceptin(登録商標)+Avastin(登録商標)	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 カルボプラチン: AUC=5 +Herceptin(登録商標) +Avastin(登録商標) 4週サイクル ×6	乳癌-ネオアジュバント	HER2-neu遺伝子増幅乳癌腫瘍における手術前療法としての週1回のトラスツマブ、ABI-007およびカルボプラチンと共に投与する週1回のペバシツマブの第II相試験
32.	ABX + ラパチニブ	ABX: 260 mg/m ² q3wk ラパチニブ:1000mg/日	乳癌-ネオアジュバント	ABI-007(Abraxane(登録商標))およびGW572016(ラパチニブ)と併用でのパイロットネオアジュバント試験
33.	ABX + カペシタピン	ABX: 200mg/m ² q3wk×4 Xeloda(登録商標):1000mg/m ² 第1日～第14日、q3wk×4	乳癌-ネオアジュバント	局所進行乳癌におけるAbraxane(登録商標)およびカペシタピンの第II相ネオアジュバント試験

【表 1 - 6】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
34.	ABX±Avastin(登録商標)+AC(+G-CSF)	ABX, qwk ±Avastin(登録商標)、その後、A, qwk +C、1日1回 対 Taxol(登録商標)、qwk ±Avastin(登録商標)、その後、A, qwk +C、1日1回	乳癌-ネオアジュバント	ドキソルビシンおよびシクロホスファミド、加えてG-CSFと併用での、Avastin(登録商標)を伴うまたは伴わない、パクリタキセル 対 Abraxane(登録商標)の第III相試験
35.	ABX + AC	ABX その後 AC	乳癌-ネオアジュバント	遺伝子発現分析を伴う、第II相ネオアジュバント試験
36.	ABX+カルボプラチン+Avastin(登録商標)	ABX: 300 mg/m ² q3wk カルボプラチン: AUC=6、q3wk Avastin(登録商標): 15mg/kg 4サイクル	ファーストライン 進行NSCLC	進行非扁平上皮非小細胞肺癌を有する患者におけるAbraxane(登録商標)、カルボプラチンおよびAvastin(登録商標)の非盲検第II相試験
37.	ABX + カルボプラチン	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² コホート1~4: ABX、q3wk コホート5~7: ABX、週1回 コホート8: 75人の追加の患者 カルボプラチン: AUC=6で固定、q3wk	進行NSCLC	進行非小細胞肺癌におけるAbraxane(登録商標)およびカルボプラチンの第II相毒性パイロット試験
38.	ABX + カルボプラチン	カルボプラチン: AUC=6 + ABX 対 カルボプラチン: AUC=6 +Taxol(登録商標): 225mg/m ²	ファーストライン NSCLC	第III相治験- NSCLCファーストライン療法
39.	ABX + カルボプラチン	ABX: 100mg/m ² 、第1日、第8日、第15日 カルボプラチン: AUC=6、q4wk 修正: ABX: 125mg/m ² 、第1日、第8日、第15日	ファーストライン NSCLC	ファーストラインNSCLCにおける週1回のAbraxane(登録商標)+カルボプラチンの第II相試験
40.	ABX+カルボプラチン+Avastin(登録商標)	週1回	NSCLC	
41.	ABX + カルボプラチン	アーム1: ABX: 100、125、150mg/m ² 、第1日、第8日、第15日、q4wk アーム2: ABX: 220、260、300、340mg/m ² 、q3wk アーム3: ABX: 100、125、150mg/m ² 、第1日、第8日 カルボプラチン: すべてのアームにおいてAUC=6	肺癌-進行充実性腫瘍悪性病変	進行充実性腫瘍悪性病変を有する患者における週1回および3週間に1回のスケジュールでのカルボプラチンおよびAbraxane(登録商標)の第I相試験

【表 1 - 7】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
42.	ABX+ゲムシタピン、またはABX+Avastin(登録商標)		NSCLC	ゲムシタピンまたはAvastin(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)
43.	ABX + ゲムシタピン		NSCLC	ゲムシタピンと併用でのAbraxane(登録商標)の第I相試験
44.	ABX+カルボプラチン+Avastin(登録商標)	ABX: 225, 260, 300 mg/m ² カルボプラチン: AUC=6 q3wk + Avastin(登録商標)	肺癌	Abraxane(登録商標)およびカルボプラチンAUC6 + Avastin(登録商標)の第I/II相試験(標準3+3第I相計画; 第II相: 患者40人)
45.	ABX+Alimta(登録商標)	ABX: 220, 260, 300 mg/m ² q3wk ペムトレキセド: 500mg、q3w	肺癌	セカンドラインNSCLCのためのAbraxane(登録商標) + Alimta(登録商標)の第I/II相試験
46.	ABX + シスプラチン		肺癌	進行NSCLCにおけるAbraxane(登録商標) + シスプラチンの第I/II相試験
47.	ABX+Nevelbine(登録商標) + シスプラチン		肺癌	進行NSCLCの治療のためのAbraxane(登録商標)、Nevelbine(登録商標)およびシスプラチンの第I/II相試験
48.	ABX + カルボプラチン	ABX: 300 mg/m ² q3wk カルボプラチン: AUC=6、q3wk	SCLC	進展期小細胞肺癌におけるAbraxane(登録商標)およびカルボプラチンの第I相試験
49.	ABX + カルボプラチン	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 カルボプラチン: AUC=6	卵巣癌	再発卵巣癌におけるAbraxane(登録商標) + カルボプラチンの第II相試験
50.	ABX + カルボプラチン	ABX: qwk ABX: q3w カルボプラチン: 両方のアームでAUC=6	卵巣癌	進行卵巣癌の治療のためのAbraxane(登録商標) + カルボプラチンの第I相試験
51.	ABX + カルボプラチン	ABX: ABI-CA034によってTBD 対 Taxol(登録商標): 175 mg/m ² カルボプラチン: 両方のアームにおいてAUC=6	卵巣癌	ファーストラインの至適減量での治験。カルボプラチンAUC6+ABX 対 カルボプラチン+Taxol(登録商標) 175mg/m ² 。エンドポイント: 再発なしの生存、生存
52.	ABX+Avastin(登録商標)	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 Avastin(登録商標): 10mg/m ² 、q2wk	卵巣癌	再発性、白金耐性原発性上皮卵巣癌または原発性腹膜癌を有する患者におけるペバシツマブとAbraxane(登録商標)の第II相試験

10

20

30

40

【表 1 - 8】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
53.	ABX + 5-FU + シスプラチン	ABX: 第1日 5-FU: 750mg/m ² 、持続点滴 静注(CIV)×5 シスプラチン: 75mg/m ² 、第1日 その後、放射線療法(XRT)/外科 手術	頭頸部癌	5-FUおよびシスプラチン と併用での切除不能局所頭 頸部癌第II相Abraxane(登録商標)
54.	ABX + 5-FU + シスプラチン	5-FU: 750mg/m ² 、CIV×5 シスプラチン: 75mg/m ² 、第1日 ±ABX、第1日 その後、XRT/外科手術	頭頸部癌	Abraxane(登録商標)を伴 うまたは伴わない、切除不 能局所頭頸部癌第III相5-F Uおよびシスプラチン
55.	ABX + セツキシマブ		頭頸部癌	局所進行または転移性頭 頸部癌のファーストライン治 療におけるセツキシマブと 併用でのAbraxane(登録 商標)の第II相多施設試験
56.	ABX + ラパマイシン	ABX: 100mg/m ² qwk ラパマイシン: 5~40mg 用量漸増	充実性腫瘍	進行充実性腫瘍におけるA braxane(登録商標)と併 用でのラパマイシンの第I相 試験
57.	ABX + サトラプラチン		充実性腫瘍	Abraxane(登録商標)およ びサトラプラチンの第I相試 験
58.	ABX + ゲムシタビン	ABX: 180、220、260、300、3 40mg/m ² 、q3wk ゲムシタビン: 1000mg/m ² 、第 1日および第8日	進行充実性腫瘍	ゲムシタビンと併用でのAbr axane(登録商標)の第I相 試験
59.	ABX + ゲフィチニブ	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 ゲフィチニブ: 1000mg/日で開始 ×2	進行充実性腫瘍	週1回のAbraxane(登録 商標)の前に施されるゲフィ チニブ化学療法感作パルスの 第I相用量漸増試験
60.	ABX + Avastin (登録 商標)		転移性黒色腫	転移性黒色腫におけるA braxane(登録商標)およ びAvastin(登録商標) の第II相試験
61.	ABX + Avastin (登録 商標)		黒色腫	悪性黒色腫を有する患者 のための療法としてのAbr axane(登録商標)およびA vastin(登録商標)
62.	ABX + カルボプラチン		転移性黒色腫	転移性黒色腫におけるA braxane(登録商標)およ びカルボプラチンの第II 相試験

【表 1 - 9】

横列 番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
63.	ABX+ ソラフェニブ+ カルボプラチン	ABX: qwk ソラフェニブ: 第2日～第19日 カルボプラチン: AUC=6、第1日	転移性黒色腫	転移性黒色腫におけるカルボプラチンおよびソラフェニブと併用でのAbraxane(登録商標)の第II相試験
64.	ABX+ カペシタビン		転移性結腸直腸癌(オキサリプラチンに基づく療法およびイリノテカンに基づく療法の失敗後)	以前に治療を受けた、進行または転移性結腸直腸癌を有する患者のための、Xeloda(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)の第II相試験
65.	ABX+ ゲムシタビン	週1回	膵臓癌	膵臓癌におけるゲムシタビンと併用でのAbraxane(登録商標)の第I相試験
66.	ABX+ ゲムシタビン	ABX+ゲムシタビン 対 ゲムシタビン	膵臓癌	膵臓癌における第III相試験
67.	ABX+ 抗血管新生薬			抗血管新生薬、例えばAvastin(登録商標)と併用したAbraxane(登録商標)
68.	ABX+ プロテアソーム阻害剤			プロテアソーム阻害剤、例えばVelcade(登録商標)と併用したAbraxane(登録商標)
69.	ABX+ EGFR阻害剤			EGFR阻害剤、例えばTarceva(登録商標)と併用したAbraxane(登録商標)

本明細書(例えば、表1)において用いる場合、ABXは、Abraxane(登録商標)を指し; GW572016は、ラパチニブを指し; Xelは、カペシタビンまたはXeloda(登録商標)を指し; ペパシツマブは、Avastin(登録商標)としても知られており; トラツズマブは、Hercoptin(登録商標)としても知られており; ペムトレキセドは、Alimta(登録商標)としても知られており; セツキシマブは、Erbix(登録商標)としても知られており; ゲフィチニブは、Iressa(登録商標)としても知られており; FECは、5-フルオロウラシルとエピルビシンとシクロフォスファミドの併用薬であり; ACは、アドリアマイシン+シクロホスファミドの併用薬を指し; TACは、FDA認可アジュバント乳癌レジメンを指し; RAD001は、ラパマイシンの誘導体を指し; NSCLCは、非小細胞肺癌を指し; およびSCLCは、小細胞肺癌を指す。

【0162】

本明細書(例えば、表1)において用いる場合、AUCは、曲線下面積を指し; q4wkは、4週間に1回の用量を指し; q3wkは、3週間に1回の用量を指し; q2wkは、2週間に1回の用量を指し; qwkは、週1回の用量を指し; qwk×3/4は、3週間の週1回の用量で第4週休薬を指し; qwk×2/3は、2週間の週1回の用量で第3週休薬を指す。

【0163】

放射線療法および外科手術との併用療法

もう1つの態様において、本発明は、タキサン(特に、タキサンを含むナノ粒子)およ

び担体タンパク質を投与することを含む第一の療法と、放射線および/または外科手術を含む第二の療法とを含む、増殖性疾患（例えば、癌）を治療する方法を提供する。

【0164】

一部の變形形態において、前記方法は、a) タキサンおよび担体タンパク質（例えば、アルブミン）の有効量を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、およびb) 放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む第二の療法を含む。一部の變形形態において、前記タキサンは、担体タンパク質（例えば、アルブミン）で被覆されている。一部の變形形態において、前記第二療法は、放射線療法である。一部の變形形態において、前記第二療法は、外科手術である。

【0165】

一部の變形形態において、前記方法は、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、およびb) 放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む第二の療法を含む。一部の變形形態において、前記第二療法は、放射線療法である。一部の變形形態において、前記第二療法は、外科手術である。一部の變形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有する。一部の變形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記組成物中のアルブミンのパクリタキセルに対する重量比は、約18:1以下、例えば、約9:1以下である。一部の變形形態において、前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有し、および前記パクリタキセル/アルブミン組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有し、および前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）である。

【0166】

前記ナノ粒子組成物の投与は、放射線および/もしくは外科手術の前である場合もあり、放射線および/もしくは外科手術の後である場合もあり、または放射線および/もしくは外科手術と並行している場合もある。例えば、前記ナノ粒子組成物の投与は、数分から数週間にわたる時間差で放射線および/または外科手術より先にまたは後に行うことができる。一部の變形形態において、第一療法と第二療法の間の期間は、タキサンおよび放射線/外科手術が、細胞に対して有利な併用効果を依然として発揮することができるような期間である。例えば、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）は、放射線および/または外科手術より前、約1時間未満、約3時間未満、約6時間未満、約9時間未満、約12時間未満、約18時間未満、約24時間未満、約48時間未満、約60時間未満、約72時間未満、約84時間未満、約96時間未満、約108時間未満、約120時間未満のうちのいずれかの時点で投与することができる。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、放射線/外科手術の前、約9時間未満の時点で投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、放射線/外科手術の前、約1日未満、約2日未満、約3日未満、約4日未満、約5日未満、約6日未満、約7日未満、約8日未満、約9日未満、または約10日未満のうちのいずれかの時点で投与される。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）は、放射線および/または外科手術後、約1時間未満、約3時間未満、約6時間未満、約9時間未満、約12時間未満、約18時間未満、約24時間未満、約48時間未満、約60時間未満、約72時間未満、約84時間未満、約96時間未満、約108時間未満、または約120時間未満のいずれかの時点で投与される。一部の變形形態において、治療期間を有意に延ばす（2つの療法の間に数日から数週間が経過する）ことが望ましい場合がある。

【0167】

ここで考えられる放射線としては、例えば、 γ 線、X線（外部ビーム）、および腫瘍細

10

20

30

40

50

胞への放射性同位体の有向送達が挙げられる。他の形態のDNA傷害要素も考えられ、例えば、マイクロ波およびUV線も考えられる。放射線は、単回線量で投与してもよいし、または線量分割スケジュールで一連の小線量で投与してもよい。ここで考えられる放射線の量は、約1から約100 Gyの範囲にわたり、これは、例えば、約5から約80 Gy、約10から約50 Gy、または約10 Gyを含む。全線量を分割レジメンで適用してもよい。例えば、前記レジメンは、2 Gyの個々の分割線量を含むことができる。放射性同位体についての線量範囲は広範に変わり、これは、その同位体の半減期、ならびに放射される放射線の強度およびタイプに依存する。

【0168】

前記放射線が、放射性同位体の使用を含むとき、ターゲット組織に放射性ヌクレオチドを運ぶターゲティング剤、例えば治療用抗体、にその同位体をコンジュゲートしてもよい。適する放射性同位体としては、アスタチン²¹¹、¹⁴炭素、⁵¹クロム、³⁶塩素、⁵⁷鉄、⁵⁸コバルト、銅⁶⁷、¹⁵²Eu、ガリウム⁶⁷、³水素、ヨウ素¹²³、ヨウ素¹³¹、インジウム¹¹¹、⁵⁹イオン、³²リン、レニウム¹⁸⁶、⁷⁵セレン、³⁵硫黄、テクニシウム^{99m}、および/またはイットリウム⁹⁰が挙げられるが、これらに限定されない。

【0169】

一部の變形形態において、同程度の治療を行うために必要なナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の通常の用量を、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%またはそれ以上のうちのいずれかの%、減少させることを可能にするために十分な放射線が、個体に適用される。一部の變形形態において、同じ程度の治療を行うために必要な放射線の通常の線量を、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%またはそれ以上のうちのいずれかの%、減少させることを可能にするために十分な、ナノ粒子組成物中のタキサンが、投与される。一部の變形形態では、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）と前記放射線の両方の線量が、単独で使用されるときにそれぞれの対応する通常線量と比較して減少される。

【0170】

一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物の投与と放射線療法の併用は、相乗効果を生じさせる。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）は、90 mg/kgの用量で1回投与され、および前記放射線は、1日に80 Gyで5回適用される。

【0171】

本明細書に記載する外科手術は、癌性組織のすべてまたは一部を物理的に除去する、切り取る、および/または破壊する切除を包含する。腫瘍切除は、腫瘍の少なくとも一部分の物理的除去を指す。腫瘍切除に加えて、外科手術による処置としては、レーザー手術、凍結手術、電気手術および顕微鏡制御型手術（Mohs手術）が挙げられる。表面外科、前癌状態または正常組織の除去も考えられる。

【0172】

化学療法薬の投与に加えて、放射線療法および/または外科手術を行ってもよい。例えば、タキサン含有ナノ粒子組成物および少なくとも1つの他の化学療法薬を個体に先ず投与し、その後、その個体を放射線療法および/または外科手術に付してもよい。あるいは、個体を、先ず、放射線療法および/または外科手術で処置し、その後、ナノ粒子組成物および少なくとも1つの他の化学療法薬を個体に投与してもよい。他の組み合わせも考えられる。

【0173】

化学療法薬と併用での上の開示したナノ粒子組成物の投与は、放射線療法および/または外科手術と併用での施与に等しく適用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 4 】

一部の変形形態において、前記タキサンのナノ粒子組成物および／または前記化学療法薬を、表 2 に記載する投薬レジメンのうちのいずれかに従って放射線療法と併用で施与される。

【 0 1 7 5 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、および b) 表 2 の横列 1 から 5 に与えるような放射線を含む第二の療法を含む、個体における NSCLC を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表 2 の横列 1 から 5 に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

10

【 0 1 7 6 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、および b) 表 2 の横列 6 から 9 に与えるような放射線を含む第二の療法を含む、個体における頭頸部癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表 2 の横列 6 から 9 に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 7 7 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、および b) 表 2 の横列 10 に与えるような放射線を含む第二の療法を含む、個体における膵臓癌を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表 2 の横列 10 に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

20

【 0 1 7 8 】

一部の変形形態において、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与することを含む第一の療法、および b) 表 2 の横列 11 に与えるような放射線を含む第二の療法を含む、個体における胃の悪性疾患を治療する方法を提供する。一部の変形形態において、前記ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表 2 の横列 11 に示すような投薬レジメンのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 7 9 】

【表 2 - 1】

30

表 2

横列番号	併用	レジメン／用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
1	ABX + 放射線		NSCLC	放射線と併用したAbraxane(登録商標)の第I／II相試験
2	ABX + カルボプラチン + 放射線		NSCLC	放射線と併用したAbraxane(登録商標)およびカルボプラチンの第I／II相試験

40

【 0 1 8 0 】

【表 2 - 2】

機列 番号	併用	レジメン／用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
3	ABX + カルボプラチン + 放射線	1サイクルのABX／カルボプラチン 導入、 その後、 週に2または3回のパルスABX + 放射線	NSCLC	NSCLCにおける第II 相化学放射線療法
4	ABX + カルボプラチン + 放射線		NSCLC	第III期A&B PS2 N SCLC患者におけるAb raxane(登録商標)／カル ボプラチン誘導、その 後、Abraxane(登録商 標)+放射線
5	ABX + カルボプラチン + 放射線	ABX、qwk+カルボプラチン+放 射線 その後、 ABX、q3wk+カルボプラチン	NSCLC	第II相試験
6	ABX + 放射線		頭頸部癌	頭頸部癌における放 射線増感剤としてのA braxane(登録商標)
7	ABX + セツキシマブ + 放射線		頭頸部癌	セツキシマブおよび放射 線と併用での第I／II相 Abraxane(登録商標)
8	ABX + カルボプラチン + 5-FU + ヒドロキシウレア + 放射線	誘導: ABX: 135mg/m ² , qwk +カルボプラチン: AUC=2 その後、 並行的化学放射線療法: ABX: 100mg/m ² 5-FU: 600mg/m ² ヒドロキシウレア: 5000mg BID	頭頸部癌	局所進行頭頸部癌の ための、Abraxane(登 録商標)およびカルボ プラチンでの誘導化学 療法、その後のフルオ ロウラシルとヒドロキシ ウレアとAbraxane(登 録商標)と強度変調放 射線治療(IMRT)の併 用の第I／II相試験
9	ABX + カルボプラチン + Eribitux(登録商 標) + 放射線	ABX: 20~50mg/m ² , qwk × 7 用量漸増 Eribitux(登録商標): 400mg/ m ² , 第7日、 250mg/m ² , qwk × 7 カルボプラチン: AUC=1.5, q wk × 7 IMRT	局所進行頭頸 部癌	頭頸部の局所進行 扁平上皮癌における カルボプラチン、セツ キシマブおよびIMR Tと併用でのAbraxa ne(登録商標)の第I 相試験
10	ABX + ゲムシタビン + 放射線	qwk	膵臓癌	局所進行膵臓癌のた めの週1回のゲムシタ ビン、Abraxane(登録 商標)および外部照射 の無作為化第II相試験
11	ABX + シスプラチン + 放射線		胃の悪性疾患	胃／胃食道接合部(GE J)の悪性疾患を切除 した患者のためのAbr axane(登録商標)／シス プラチンと放射線の併 用の第I／II相

一部の变形形態において、本発明は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療において使用するための、タキサン（例えば、パクリタキセル）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む医薬組成物を提供し、この場合、前記使用は、放射線療法、外科手術またはこれらの組み合わせを含む第二の療法を含む。

【0181】

10

20

30

40

50

メトロノーム療法

本発明は、メトロノーム療法レジメンも提供する。タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはオルタタキセル）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物をメトロノーム投薬レジメンに基づいて個体に投与する方法を提供する。前記方法は、本明細書に記載する治療方法、発現遅延方法ならびに他の臨床設定および形態に適用することができる。例えば、一部の變形形態において、前記方法は、増殖性疾患（例えば、癌）の治療に有用である。

【0182】

本明細書において用いる「メトロノーム投薬レジメン」は、休薬を伴う従来のスケジュール（以後、「標準MTDスケジュール」または「標準MTDレジメン」とも呼ぶ）による、既定の最大耐用量より下の用量での、長期休薬を伴わないタキサンの頻回投与を指す。メトロノーム投薬の場合、標準MTDスケジュールによって投与されるものと同じ、それより低いまたは高い、一定期間にわたっての蓄積用量を、最終的に投与することができる。一部の形態において、これは、それぞれの投薬時に投与される量を減少させながら、この投薬レジメンを行う時間枠および/または頻度を拡大することによって達成される。一般に、本発明のメトロノーム投薬レジメンによって投与されるタキサンは、より良好に個体に許容される。メトロノーム投薬は、維持投薬または長期的投薬と呼ぶこともできる。

【0183】

一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、従来の投薬レジメンに従うその最大耐用量の約0.25%から約25%である。一部の變形形態において、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、従来の投薬レジメンに従うその最大耐用量の約0.25%から約25%である。

【0184】

一部の變形形態において、投与あたりの前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の用量は、所定の従来の投薬スケジュールに従う、同じ製剤中の同じタキサン（例えば、パクリタキセル）についてのMTDの約1%未満、約2%未満、約3%未満、約4%未満、約5%未満、約6%未満、約7%未満、約8%未満、約9%未満、約10%未満、約11%未満、約12%未満、約13%未満、約14%未満、約15%未満、約18%未満、約20%未満、約22%未満、約24%未満、または約25%未満のうちのいずれかである。従来の投薬スケジュールは、臨床設定で一般に確立される投薬スケジュールを指す。例えば、Abraxane（登録商標）についての従来の投薬スケジュールは、3週間に1回のスケジュール、すなわち、3週間に1回での組成物の投与である。

【0185】

一部の變形形態において、投与あたりのタキサン（例えば、パクリタキセル）の用量は、対応するMTD値の約0.25%から約25%の間であり、これは、例えば、対応するMTD値の約0.25%から約20%、約0.25%から約15%、約0.25%から約10%、約0.25%から約20%、および約0.25%から約25%のいずれかを含む。従来の投薬スケジュールに従う、タキサンについてのMTD値は、当業者には公知であり、または当業者はそれを容易に決定することができる。例えば、従来の3週投薬スケジュールに従ってAbraxane（登録商標）を投与するとき、そのMTD値は、約300mg/m²である。

【0186】

一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少な

10

20

30

40

50

くとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、約 0.25 mg/m^2 から約 25 mg/m^2 である。一部の变形形態において、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、約 0.25 mg/m^2 から約 25 mg/m^2 である。

【0187】

一部の变形形態において、それぞれの投与時のタキサン（例えば、パクリタキセル）の用量は、約 2 mg/m^2 未満、約 3 mg/m^2 未満、約 4 mg/m^2 未満、約 5 mg/m^2 未満、約 6 mg/m^2 未満、約 7 mg/m^2 未満、約 8 mg/m^2 未満、約 9 mg/m^2 未満、約 10 mg/m^2 未満、約 11 mg/m^2 未満、約 12 mg/m^2 未満、約 13 mg/m^2 未満、約 14 mg/m^2 未満、約 15 mg/m^2 未満、約 18 mg/m^2 未満、約 20 mg/m^2 未満、約 22 mg/m^2 未満、約 25 mg/m^2 未満、および約 30 mg/m^2 未満のうちのいずれかである。例えば、前記タキサン（例えば、パクリタキセル）の用量は、約 0.25 mg/m^2 から約 30 mg/m^2 、約 0.25 mg/m^2 から約 25 mg/m^2 、約 0.25 mg/m^2 から約 15 mg/m^2 、約 0.25 mg/m^2 から約 10 mg/m^2 、および約 0.25 mg/m^2 から約 5 mg/m^2 の範囲にわたり得る。

【0188】

前記ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の投薬頻度としては、1週間に少なくとも約1回、1週間に少なくとも約2回、1週間に少なくとも約3回、1週間に少なくとも約4回、1週間に少なくとも約5回、1週間に少なくとも約6回、または毎日のうちのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。典型的に、それぞれの投与間の間隔は、約1週間未満、例えば、約6日未満、約5日未満、約4日未満、約3日未満、約2日未満、または約1日未満である。一部の变形形態において、それぞれの投与間の間隔は、一定している。例えば、前記投与を1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、または週1回行うことができる。一部の变形形態では、前記投与を1日2回、1日3回またはそれより多い頻度で行うことができる。

【0189】

本明細書に記載するメトロノーム投薬レジメンは、長期間にわたって、例えば約1ヶ月から約3年まで、延長することができる。例えば、前記投薬レジメンは、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30および36ヶ月のうちのいずれかの期間にわたって延長することができる。一般に、この投薬スケジュールには休薬がない。

【0190】

メトロノームレジメンによって投与されるタキサン（例えば、パクリタキセル）の蓄積用量は、同じ期間にわたって標準的なMTD投薬スケジュールに従って投与されるタキサンのものより高い場合がある。一部の变形形態において、メトロノームレジメンによって投与されるタキサンの蓄積用量は、同じ期間にわたって標準MTD投薬スケジュールに従って投与されるタキサンのものと同じまたはそれより低い。

【0191】

本明細書において提供する教示が、単なる例のためのものであること、ならびに本明細書において提供する教示に従っておよび個々の標準MTDスケジュールに基づいてメトロノーム投薬レジメンを常例的に計画できること、ならびにこれらの実験において用いるメトロノーム投薬レジメンが、至適メトロノーム投薬レジメンに到達するために標準MTDスケジュールに対してなされる投薬間隔および継続期間の可能な変更の単に一例としての役立つものであることは、理解される。

【0192】

本明細書に記載するメトロノーム投薬レジメンは、増殖性疾患の治療として単独で用いることができ、または本明細書に記載する併用療法などの併用療法に関連して行うことが

10

20

30

40

50

できる。一部の变形形態において、前記メトロノーム療法投薬レジメンは、標準MTDレジメンによって施与される他の既定の療法と併用でまたはそれらと共に用いることができる。「と併用または共に」は、本発明のメトロノーム投薬レジメンを、既定の療法の標準MTDレジメンと同時に行うこと、または誘導療法により個体にもたらされる恩恵を持続させるために誘導療法のコース間に行うこと（その目的は、個体の健康および次の誘導療法コースに耐える個体の能力を過度に損なうことなく、腫瘍成長を阻害し続けることである）を意味する。例えば、最初の短いMTD化学療法コースの後に、メトロノーム投薬レジメンを採用することができる。

【0193】

本明細書に記載するメトロノーム投薬レジメンに基づいて投与されるナノ粒子組成物は、様々な経路によって、例えば、非経口的に（静脈内経路、動脈内経路、肺内経路、経口経路、吸入経路、膀胱内経路、筋肉内経路、気管内経路、皮下経路、眼内経路、髄腔内経路、または経皮経路を含む）個体（例えば、ヒト）に投与することができる。例えば、前記ナノ粒子組成物を吸入によって投与して、気道の状態を治療することができる。前記組成物は、呼吸器の状態、例えば、肺線維症、閉塞性細気管支炎、肺癌、細気管支肺胞癌などを治療するために使用することができる。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物は、経口投与される。

【0194】

一部の様々な例示的变形態様を下に提供する。

【0195】

一部の变形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、従来の投薬レジメンの結果に従うその最大耐用量の約0.25%から約25%である。一部の变形形態において、前記タキサンは、担体タンパク質（例えば、アルブミン）で被覆されている。一部の变形形態において、投与あたりの前記タキサンの用量は、最大耐用量の約1%未満、約2%未満、約3%未満、約4%未満、約5%未満、約6%未満、約7%未満、約8%未満、約9%未満、約10%未満、約11%未満、約12%未満、約13%未満、約14%未満、約15%未満、約18%未満、約20%未満、約22%未満、約24%未満、または約25%未満のうちのいずれかである。一部の变形形態において、前記タキサンは、週に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回（すなわち、毎日）のいずれかの回数、投与される。一部の变形形態において、それぞれの投与間の間隔は、約7日未満、約6日未満、約5日未満、約4日未満、約3日未満、約2日未満、および約1日未満のいずれかである。一部の变形形態において、前記タキサンは、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月、少なくとも約30ヶ月、および少なくとも約36ヶ月のいずれかの期間にわたって投与される。

【0196】

一部の变形形態において、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、従来の投薬レジメンに従うその最大耐用量の約0.25%から約25%である。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の变形形態において、前記パクリタキセル/アルブミンナノ粒子組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の变形形態において、前記組成物中のアルブミンのパクリタキセルに対する重量比は、約18:1以下、例えば、約9:1以下である。一部の变形形態において、前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の变形形態におい

て、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、およびパクリタキセル／アルブミン組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）である。

【0197】

一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、約0.25mg/m²から約25mg/m²である。一部の變形形態において、前記タキサンは、担体タンパク質（例えば、アルブミン）で被覆されている。一部の變形形態において、投与あたりのタキサンの用量は、約2mg/m²未満、約3mg/m²未満、約4mg/m²未満、約5mg/m²未満、約6mg/m²未満、約7mg/m²未満、約8mg/m²未満、約9mg/m²未満、約10mg/m²未満、約11mg/m²未満、約12mg/m²未満、約13mg/m²未満、約14mg/m²未満、約15mg/m²未満、約18mg/m²未満、約20mg/m²未満、約22mg/m²未満、および約25mg/m²未満のうちのいずれかである。一部の變形形態において、前記タキサンは、週に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回（すなわち、毎日）のいずれかの回数、投与される。一部の變形形態において、それぞれの投与間の間隔は、約7日未満、約6日未満、約5日未満、約4日未満、約3日未満、約2日未満、および約1日未満のいずれかである。一部の變形形態において、前記タキサンは、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月、少なくとも約30ヶ月、および少なくとも約36ヶ月のいずれかの期間にわたって投与される。

【0198】

一部の變形形態において、パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、少なくとも1ヶ月の期間にわたって投与され、それぞれの投与間の間隔は、約1週間以下であり、それぞれの投与時のタキサンの用量は、約0.25mg/m²から約25mg/m²である。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記組成物中のアルブミンのパクリタキセルに対する重量比は、約18:1以下、例えば、約9:1以下である。一部の變形形態において、前記パクリタキセルは、アルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、およびパクリタキセル／アルブミン組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）が実質的にない（例えば、ない）。一部の變形形態において、前記パクリタキセル／アルブミンナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、パクリタキセルがアルブミンで被覆されている。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）である。

【0199】

一部の變形形態において、前記Abraxane（登録商標）（または他のパクリタキセル／アルブミンナノ粒子組成物）は、1日に3mg/kgから約10mg/kgの用量で投与される。一部の變形形態において、前記Abraxane（登録商標）は、1日に約6mg/kgから約10mg/kgの用量で投与される。一部の變形形態において、前記Abraxane（登録商標）は、1日に約6mg/kgの用量で投与される。一部の變形形態において、Abraxane（登録商標）は、1日に約3mg/kgの用量で投

10

20

30

40

50

与される。

【0200】

本発明は、本明細書に記載するメトロノームレジメン（単数または複数）において使用するための組成物も提供する。一部の變形形態において、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を提供し、この場合、前記組成物は、本明細書に記載する投薬レジメンなどのメトロノーム投薬レジメンによって個体に投与される。

【0201】

本発明の他の態様

もう1つの態様において、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル、またはオルタタキセルを含む）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、増殖性疾患を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、オルタタキセルと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。

10

【0202】

一部の變形形態において、チオコルヒチンまたはその誘導体（例えば、二量体チオコルヒチン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、増殖性疾患を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、二量体コルヒチンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。一部の變形形態において、前記ナノ粒子組成物は、N a b - 5 4 0 4、N a b - 5 8 0 0 および N a b - 5 8 0 1 のうちのいずれかである（および一部の變形形態では、それらから成る群より選択される）。

20

【0203】

一部の變形形態において、パクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、癌を治療する方法を提供し、この場合、前記ナノ粒子組成物は、表3に記載する投薬レジメンのうちのいずれかに従って投与される。一部の變形形態において、前記癌は、タキサン治療不応性転移性乳癌である。

【0204】

【表 3 - 1】

表 3

横列 番号	併用	レジメン／用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
1.	ABXのみ	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	転移性乳癌	タキサン治療不応性MBC患者における週1回のAbraxane(登録商標)治療での第II相試験
2.	ABXのみ	アーム1: ABX 130 mg/m ² qwk アーム2: ABX 260 mg/m ² q2wk アーム3: ABX 260 mg/m ² q3wk	転移性乳癌	ファーストラインHer-2-MBC患者における3アーム第II相試験
3.	ABXのみ (Capxol)	ABX: 260 mg/m ² q3wk 対 Taxol: 175 mg/m ² q3wk	転移性乳癌	転移性乳癌を有する患者におけるCapxol(Cremophor不含ナノ粒子パクリタキセル)およびCremophor配合パクリタキセル注射の有効性および安全性を評価するための第II相対照化・無作為化・非盲検試験
4.	ABXのみ	アーム1: ABX、週1回 アーム2: ABX、q3wk アーム3: Taxol、週1回	転移性乳癌	生物学的相関現象分析を伴う、ファーストラインおよびセカンドラインMBCにおける3アーム第I相試験
5.	ABXのみ	ABX: 300 mg/m ² q3wk	第IIA、IIB、IIIA、IIIBおよびIV期乳癌	臨床病期IIA、IIB、IIIA、IIIBおよびIV(と無損傷原発性)乳癌を有する女性におけるナノ粒子パクリタキセル(ABI-007、Abraxane(登録商標))でのネオアジュバント化学療法(NCT)の第II相試験
6.	ABXのみ	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	ファーストライン進行NSCLC	ファーストライン進行NSCLCにおけるAbraxane(登録商標)単独療法の第I/II相試験
7.	ABXのみ	ABX 260 mg/m ² q3wk	ファーストラインNSCLC	ファーストラインNSCLCにおけるABX単独療法の第II相

10

20

30

【 0 2 0 5 】

【表 3 - 2】

横列番号	併用	レジメン/用量	治験タイプ	プロトコルタイトル
8.	ABXのみ	アーム1:ABX, q3w アーム2:ABX, qwk 用量:TBD	セカンドラインNSCLC	セカンドラインNSCLCにおけるAbraxane(登録商標)単独療法の第II相試験
9.	ABXのみ	ABX: 100mg/m ² qwk 対 ABX: 260 mg/m ² q3wk	前立腺癌	フロントラインHRPにおける週1回対3週間に1回のAbraxane(登録商標)の無作為化第II相試験
10.	ABXのみ	ABX qwk	前立腺癌	ファーストライン前立腺癌におけるAbraxane(登録商標)の第II相
11.	ABXのみ	ABX: 150 mg/m ² qwk x 3/4、2サイクル	前立腺癌	第II相ネオアジュバント試験
12.	ABXのみ	ABX: 100 mg/m ² qwk (休薬なし)	前立腺癌	休薬なしで週1回100mgのAbraxane(登録商標)の第II相
13.	ABXのみ	ABX: 100 mg/m ² (以前に治療を受けた) ABX: 150 mg/m ² (未治療) qwk x 3/4	悪性黒色腫	以前に治療を受けたおよび未治療の転移性黒色腫患者における第II相
14.	ABXのみ	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	子宮頸癌	持続性または再発性子宮頸癌の治療におけるAbraxane(登録商標)の第II相試験
15.	ABXのみ		卵巣癌	進行卵巣癌(サードライン)の治療のためのAbraxane(登録商標)の第II相試験
16.	ABXのみ (ABI-007)		非血液学的悪性疾患	非血液学的悪性疾患の治療のためのABI-007(Abraxane(登録商標))の単回治療使用の第II相。特別使用。

ナノ粒子組成物

本明細書に記載するナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含む（様々な変形形態では、それらから本質的に成る）ナノ粒子を含む。あまり水溶性でない薬物（例えば、タキサン）のナノ粒子は、例えば、米国特許第5,916,596号、同第6,506,405号および同第6,537,579号ならびにまた米国特許公開第2005/0004002号A1に開示されている。下に提供する説明はタキサンに特定されているが、同じことが他の薬物、例えばラパマイシン、17-AAGおよび二量体チオコルヒチンにあてはまると解釈する。

【0206】

一部の変形形態において、前記組成物は、約1000ナノメートル（nm）以下の、例えば、約900nm以下、約800nm以下、約700nm以下、約600nm以下、約500nm以下、約400nm以下、約300nm以下、約200nm以下、および約100nm以下のうちのいずれかの平均（averageまたはmean）直径を有するナノ粒子を含む。一部の変形形態において、前記ナノ粒子の平均直径は、約200nm以下である。一部の変形形態において、前記ナノ粒子の平均直径は、約150nm以下である。一部の変形形態において、前記ナノ粒子の平均直径は、約100nm以下である。一部の変形形態において、前記ナノ粒子の平均直径は、約20から約400nmである。一部の変形形態において、前記ナノ粒子の平均直径は、約40から約200nmである。一部

の変形形態において、前記ナノ粒子は、滅菌濾過することができる。

【0207】

本明細書に記載するナノ粒子は、乾燥製剤（例えば、凍結乾燥組成物）で存在する場合もあり、または生体適合性媒質に懸濁されている場合もある。適する生体適合性媒質としては、水、緩衝水性媒質、食塩水、緩衝食塩水、任意に緩衝化されているアミノ酸溶液、任意に緩衝化されているタンパク質溶液、任意に緩衝化されている糖溶液、任意に緩衝化されているビタミン溶液、任意に緩衝化されている合成ポリマー溶液、液体含有エマルジョンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0208】

用語「タンパク質」は、（完全長およびフラグメントを含む）任意の長さのアミノ酸のポリペプチドまたはポリマーを指し、これは、線状である場合もあり、または分岐している場合もあり、修飾アミノ酸を含む場合もあり、および/または非アミノ酸が割り込んでいる場合もある。この用語は、自然にまたは介入によって修飾（例えば、ジスルフィド結合形成、グルコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾）されたアミノ酸ポリマーも包含する。例えば、アミノ酸（例えば非天然アミノ酸などを含む）の1つ以上の類似体を含むポリペプチド、ならびに当該技術分野において公知の他の修飾もこの用語に包含される。本明細書に記載するタンパク質は、天然であることもあり、すなわち、天然源（例えば、血液）から得られるもしくは誘導されることもあり、または合成される（例えば、化学合成される、もしくは組換えDNA技術によって合成される）こともある。

【0209】

適する担体タンパク質の例としては、血液または血漿中で通常見出されるタンパク質が挙げられ、それらとしては、アルブミン、免疫グロブリン（IgAを含む）、リポタンパク質、アポリポタンパク質B、アルファ-酸性糖タンパク質、ベータ-2-マクログロブリン、サイログロブリン、トランスフェリン、フィブロネクチン、第VII因子、第VII因子、第IX因子、第X因子などが挙げられるが、これらに限定されない。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、非血液タンパク質、例えば、カゼイン、 γ -ラクトアルブミン、および γ -ラクトグロブリンである。前記担体タンパク質は、天然由来のものである場合もあり、または合成により調製される場合もある。一部の变形形態において、前記医薬的に許容される担体は、アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミンを含む。ヒト血清アルブミン（HSA）は、 M_r 65Kの高可溶性球状タンパク質であり、585のアミノ酸から成る。HSAは、血漿中に最も豊富にあるタンパク質であり、ヒト血漿のコロイド浸透圧の70~80%の原因となる。HSAのアミノ酸配列は、合計17のジスルフィド架橋、1つの遊離チオール（Cys 34）および単一のトリプトファン（Trp 214）を含む。HSA溶液の静脈内使用は、血液量減少性ショックの予防および治療に指示されており（例えば、Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463 (1977)、およびHouserら、Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980) 参照）、ならびに新生児高ビリルビン血症の治療において交換輸血と併用で指示されている（例えば、Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120 (1980) 参照）。他のアルブミン、例えばウシ血清アルブミンも考えられる。そのような非ヒトアルブミンの使用は、例えば、獣医学的使用などの非ヒト哺乳動物においてこれらの組成物を使用する状況（家庭用ペットおよび農業の状況を含む）では、適切であろう。

【0210】

ヒト血清アルブミン（HSA）は、多数の疎水性結合部位（脂肪酸、HSAの内因性リガンド、のために合計8つ）を有し、ならびにタキサンチンの異なるセット、特に、中性の負電荷を有する疎水性化合物、に結合する（Goodmanら、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)）。HSAのサブドメインIIAおよ

10

20

30

40

50

び I I I A 内に 2 つの高親和性結合部位があり、これらは、極性リガンド機能のための付着点として機能する荷電リシンおよびアルギニン残基をその表面付近に有する非常に長い疎水性ポケットであると提案された（例えば、Fehskeら、Biochem. Pharmacol. 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)、Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990)、Curryら、Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998)、Sugioら、Protein. Eng. 12, 439-46 (1999)、Heら、Nature, 358, 209-15 (199b)、およびCarterら、Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994) 参照）。パクリタキセルおよびプロボフォルは、HSAに結合することが証明された（例えば、Paalら、Eur. J. Biochem., 268 (7), 2187-91 (200a)、Purcellら、Biochim. Biophys. Acta, 1478 (a), 61-8 (2000)、Altmayerら、Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995)、およびGarridoら、Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994) 参照）。加えて、ドセタキセルは、ヒト血漿タンパク質に結合することが証明された（例えば、Urienら、Invest. New Drugs, 14 (b), 147-51 (1996) 参照）。

10

【0211】

前記組成物中の担体タンパク質（例えば、アルブミン）は、一般に、タキサンのための担体としての役割を果たす。すなわち、前記組成物中の担体タンパク質が、担体タンパク質を含まない組成物と比較して、より容易に水性媒質にタキサンを懸濁させる、またはその懸濁液の維持を助ける。これにより、タキサンを可溶化するために毒性溶媒（または界面活性剤）を使用しなくて済み、その結果、個体（例えば、ヒト）へのタキサンの投与の副作用を1つ以上減らすことができる。従って、一部の变形形態において、本明細書に記載する組成物には、界面活性剤、例えばCremophor (Cremophor EL (登録商標) (BASF) を含む) が実質的にない（例えば、ない）。一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物には、界面活性剤が実質的にない（例えば、ない）。組成物中のCremophorまたは界面活性剤の量が、そのナノ粒子組成物を個体に投与したときに1つ以上の副作用を生じさせるために十分な量でない場合、その組成物には「Cremophorが実質的にない」または「界面活性剤が実質的にない」。

20

30

【0212】

本明細書に記載する組成物中の担体タンパク質の量は、その組成物中の他の成分に依存して変わるであろう。一部の变形形態において、前記組成物は、水性懸濁液の状態で、例えば、安定なコロイド懸濁液（例えば、ナノ粒子の安定な懸濁液）の形態でタキサンを安定化するために十分である量の担体タンパク質を含む。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、水性媒質中でのタキサンの沈降速度を低下させる量で存在する。粒子含有組成物についての担体タンパク質の量は、タキサンのナノ粒子のサイズおよび密度にも依存する。

【0213】

タキサンは、長期間にわたって、例えば、少なくとも約0.1時間、少なくとも約0.2時間、少なくとも約0.25時間、少なくとも約0.5時間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約9時間、少なくとも約10時間、少なくとも約11時間、少なくとも約12時間、少なくとも約24時間、少なくとも約36時間、少なくとも約48時間、少なくとも約60時間、または少なくとも約72時間のうちのいずれかにわたって水性媒質に（例えば、目に見える沈殿または沈降を伴わずに）懸濁したままである場合、水性懸濁液の状態で「安定化されている」。前記懸濁液は、一般に（必ずしもそうではないが）、個体（例えば、ヒト）への投与に適する。前記懸濁液の安定性は、一般に（必ずしもそうではないが）、保管温度（例え

40

50

ば、室温（例えば、20～25）または冷却状態（例えば、4）で評価される。例えば、前記懸濁液は、その懸濁液の調製後約15分の時点で、裸眼でまたは光学顕微鏡のもと1000倍で検分したときに見えるフロキュレーションまたは粒子凝集を示さない場合、保管温度で安定している。安定性は、加速試験条件下で、例えば約40より高い温度で、評価される場合もある。

【0214】

一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、一定の濃度で水性懸濁液中のタキサンを安定化させるために十分な量である。例えば、前記組成物中のタキサンの濃度は、約0.1から約100mg/mLであり、これは、例えば、約0.1から約50mg/mL、約0.1から約20mg/mL、約1から約10mg/mL、約2mg/mLから約8mg/mL、約4から約6mg/mL、約5mg/mLのうちのいずれかを含む。一部の变形形態において、前記タキサンの濃度は、少なくとも約1.3mg/mL、少なくとも約1.5mg/mL、少なくとも約2mg/mL、少なくとも約3mg/mL、少なくとも約4mg/mL、少なくとも約5mg/mL、少なくとも約6mg/mL、少なくとも約7mg/mL、少なくとも約8mg/mL、少なくとも約9mg/mL、少なくとも約10mg/mL、少なくとも約15mg/mL、少なくとも約20mg/mL、少なくとも約25mg/mL、少なくとも約30mg/mL、少なくとも約40mg/mL、および少なくとも約50mg/mLのうちのいずれかである。一部の变形形態において、前記担体タンパク質は、界面活性剤（例えば、Cremophor）を使用しなくてすむ量で存在し、そのため、前記組成物には、界面活性剤（例えば、Cremophor）がない、または実質的にない。

【0215】

一部の变形形態において、液体形態の前記組成物は、約0.1%から約50%（w/v）（例えば、約0.5%（w/v）、約5%（w/v）、約10%（w/v）、約15%（w/v）、約20%（w/v）、約30%（w/v）、約40%（w/v）、または約50%（w/v））の担体タンパク質を含む。一部の变形形態において、液体形態の前記組成物は、約0.5%から約5%（w/v）の担体タンパク質を含む。

【0216】

一部の变形形態において、前記ナノ粒子組成物中の担体タンパク質、例えばアルブミン、のタキサンに対する重量比は、十分な量のタキサンが、細胞に結合する、または細胞によって輸送されるのに十分な重量比である。担体タンパク質のタキサンに対する重量比を種々の担体タンパク質とタキサンの組み合わせについて至適化しなければならないが、一般に、担体タンパク質、例えばアルブミン、のタキサンに対する重量比（w/v）は、約0.01:1から約100:1、約0.02:1から約50:1、約0.05:1から約20:1、約0.1:1から約20:1、約1:1から約18:1、約2:1から約15:1、約3:1から約12:1、約4:1から約10:1、約5:1から約9:1、または約9:1である。一部の变形形態において、前記担体タンパク質対タキサンの重量比は、約18:1以下、約15:1以下、約14:1以下、約13:1以下、約12:1以下、約11:1以下、約10:1以下、約9:1以下、約8:1以下、約7:1以下、約6:1以下、約5:1以下、約4:1以下、および約3:1以下のいずれかである。

【0217】

一部の变形形態では、前記担体タンパク質によって、有意な副作用を伴わずに前記組成物を個体（例えば、ヒト）に投与することができる。一部の变形形態において、前記担体タンパク質（例えば、アルブミン）は、ヒトへのタキサンの投与の副作用を1つ以上減少させるために十分な量である。用語「タキサンの投与の副作用を1つ以上減少させること」は、タキサンによって引き起こされる1つ以上の望ましくない作用ならびにタキサンを送達するために使用される送達ビヒクル（例えば、タキサンを注射に適するようにする溶媒）によって引き起こされる副作用の減少、緩和、削除もしくは回避を指す。そのような副作用としては、例えば、骨髄抑制、神経毒症状、過敏症、炎症、静脈刺激、静脈炎、疼痛、皮膚刺激、末梢神経疾患、好中球減少性発熱、アナフィラキシー反応、静脈血栓症、

管外遊出、およびこれらの組み合わせが挙げられる。しかし、これらの副作用は、単なる例に過ぎず、タキサンに関連した他の副作用または副作用の組み合わせを減少させることができる。

【0218】

一部の変形形態において、前記組成物は、Abraxane（登録商標）を含む。Abraxane（登録商標）は、直接注射可能な生理溶液に分散させることができる、ヒトアルブミンUSPによって安定化されたパクリタキセルの製剤である。0.9%塩化ナトリウム注射剤または5%デキストロス注射剤などの適する水性媒質に分散させると、Abraxane（登録商標）は、パクリタキセルの安定なコロイド懸濁液を形成する。このコロイド懸濁液中のナノ粒子の平均粒径は、約130ナノメートルである。HSAは、水に大量に溶けるので、Abraxane（登録商標）は、希薄濃度（0.1mg/mLのパクリタキセル）から濃厚濃度（20mg/mLのパクリタキセル）にわたる広範な濃度（例えば、約2mg/mLから約8mg/mL、約5mg/mLを含む）で再構成することができる。

10

【0219】

ナノ粒子組成物を製造する方法は、当該技術分野において公知である。例えば、タキサン（例えば、パクリタキセル）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含有するナノ粒子は、高剪断力（例えば、超音波処理、高圧ホモジナイゼーションなど）の条件下で作製することができる。これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号、同第6,506,405号および同第6,537,579号ならびにまた米国特許公開第2005/0004002号A1に開示されている。

20

【0220】

簡単に言うと、タキサン（例えば、ドセタキセル）を有機溶媒に溶解し、その溶液をヒト血清アルブミン溶液に添加することができる。その混合物を高圧ホモジナイゼーションに付す。その後、蒸発によって有機溶媒を除去する。得られた分散液をさらに凍結乾燥させてもよい。適する有機溶媒としては、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当該技術分野において公知の他の溶媒が挙げられる。例えば、前記有機溶媒は、塩化メチレンおよびクロロホルム/エタノール（例えば、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1または9:aの比を有する）であり得る。

30

【0221】

ナノ粒子組成物中の他の成分

本明細書に記載するナノ粒子は、他の薬剤、賦形剤または安定剤を含む組成物中に存在することがある。例えば、ナノ粒子の負のゼータ電位を増加させることによって安定性を増大させるために、一定の負の電荷を有する成分を添加してもよい。そのような負の電荷を有する成分としては、グリココール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸およびその他から成る胆汁酸の胆汁酸塩；レシチン（卵黄）系リン脂質をはじめとするリン脂質（次のホスファチジルコリンを含む：パルミトイルオレイルホスファチジルコリン、パルミトイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルオレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルアラキドイルホスファチジルコリンおよびジパルミトイルホスファチジルコリン）が挙げられるが、これらに限定されない。L-α-ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジオレイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、水素化ダイズホスファチジルコリン（HSPC）をはじめとする他のリン脂質、および他の関連化合物。負の電荷を有する界面活性剤または乳化剤、例えば、コレステリル硫酸ナトリウムなども、添加剤として適する。

40

【0222】

一部の変形形態において、前記組成物は、ヒトへの投与に適する。一部の変形形態にお

50

いて、前記組成物は、哺乳動物、例えば、獣医学的状况では家庭用ペットおよび農耕動物、への投与に適する。ナノ粒子組成物には多種多様な、適する製剤がある（例えば、米国特許第5,916,596号および同第6,096,331号参照）。以下の製剤および方法は、単なる例示であり、いかなる点でも限定ではない。経口投与に適する製剤は、（a）液体の溶液、例えば、水、食塩水またはオレンジジュースなどの希釈剤に溶解された有効量の化合物、（b）それぞれが所定量の活性成分を固体または顆粒として含有する、カプセル、サッシェまたは錠剤、（c）適切な液体中の懸濁液、および（d）適するエマルジョン、から成り得る。錠剤形は、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、微結晶性セルロース、アラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ならびに他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存薬、着香剤および薬理学的に適合する賦形剤のうちの1つ以上を含むことができる。ロゼンジ形は、芳香薬（通常は、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴム）中の活性成分を含むことができ、ならびに香剤は、不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴム）中の活性成分を含むことができ、エマルジョン、ゲルなどは、活性成分に加えて、当該技術分野において公知であるような賦形剤を含有し得る。

10

【0223】

適する担体、賦形剤および希釈剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルジネート、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、食塩溶液、シロップ、メチルセルロース、メチル-およびプロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油が挙げられるが、これらに限定されない。前記製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、保存薬、甘味料または着香剤を追加で含むことがある。

20

【0224】

非経口投与に適する製剤としては、水性および非水性溶液、等張性滅菌注射溶液（抗酸化物質、緩衝剤、静菌剤、およびその製剤を予定された受容者の血液と相溶性にする溶質を含有する場合がある）、ならびに水性および非水性滅菌懸濁液（懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤および保存薬を含む場合がある）が挙げられる。前記製剤は、単回用量または多回用量用密閉容器、例えばアンプルおよびバイアルの中に入れることができ、ならびに注射のために使用直前に滅菌液体賦形剤、例えば水、の添加しか必要としないフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時調合注射溶液および懸濁液は、以前に説明されている種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。注射用製剤が好ましい。

30

【0225】

一部の変形形態において、前記組成物は、約4.5から約9.0のpH範囲（例えば、約5.0から約8.0、約6.5から約7.5、および約6.5から約7.0のうちのいずれかのpH範囲を含む）を有するように調合される。一部の変形形態において、前記組成物のpHは、約6以上（例えば、約6.5以上、約7以上または約8以上のうちのいずれか（例えば、約8）を含む）に調合される。前記組成物は、グリセロールなどの適する張性調節剤の添加によって血液と等張性にすることもできる。

40

【0226】

キット

本発明は、本方法において使用するためのキットも提供する。本発明のキットは、タキサン含有ナノ粒子組成物（または単位剤形および/または製品）および/または化学療法薬を含み、ならびに一部の変形形態では、本明細書に記載する方法のいずれかに従って使用するための説示書をさらに含む、1つ以上の容器を含む。本キットは、治療に適する個体を選択する記述をさらに含むことがある。本発明のキットに供給される説示は、一般に、ラベルまたは添付文書（例えば、そのキットに含まれる用紙）に書かれた説示であるが、機械可読説示（例えば、磁気または光学記憶ディスクに保持された説示）も許容される

50

。

【0227】

一部の変形形態において、本キットは、a) タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物、b) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量、およびc) 増殖性疾患（例えば、癌）の治療のために、前記ナノ粒子と前記化学療法薬を同時におよび／または逐次的に投与するための説示を含む。一部の変形形態において、前記タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、およびオルタタキセルである。一部の変形形態において、本キットは、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））、b) 少なくとも1つの他の化学療法薬の有効量、およびc) 増殖性疾患（例えば、癌）の有効な治療のために、前記ナノ粒子と前記化学療法薬を同時におよび／または逐次的に投与するための説示を含む。

10

【0228】

一部の変形形態において、本キットは、タキサンと担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物、b) 少なくとも1つの他の化学療法薬と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物、およびc) 増殖性疾患（例えば、癌）の治療のために、前記ナノ粒子組成物を同時におよび／または逐次的に投与するための説示を含む。一部の変形形態において、本キットは、a) パクリタキセルとアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物（例えば、Abraxane（登録商標））、b) 少なくとも1つの他の化学療法薬と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物、およびc) 増殖性疾患（例えば、癌）の有効な治療のために、前記ナノ粒子組成物を同時におよび／または逐次的に投与するための説示を含む。

20

【0229】

前記ナノ粒子および化学療法薬は、別個の容器内に存在する場合もあり、または単一容器内に存在する場合もある。本キットが、1つの特異的組成物を含む場合もあり、または2つ以上の組成物（1つの組成物は、ナノ粒子を含み、および1つの組成物は、化学療法薬を含む）を含む場合もあることは理解される。

【0230】

本発明のキットは、適切に包装されている。適する包装材としては、バイアル、びん、ジャー、軟包装材（密封マイラーまたはプラスチックバッグ）などが挙げられるが、これらに限定されない。キットは、追加の成分、例えば、緩衝剤および通訳情報を場合によっては備えていることもある。

30

【0231】

前記ナノ粒子組成物の使用に関する説示は、一般に、所期の治療のための用量、投薬スケジュールおよび投与経路に関する情報を含む。それらの容器は、単位用量である場合もあり、バルクパッケージ（例えば、多回用量用パッケージ）である場合もあり、または分割単位用量である場合もある。例えば、長期間にわたって、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月またはそれ以上のうちのいずれかにわたって、個体の有効な治療をもたらすために十分な用量の、本明細書に開示するようなタキサン（例えば、タキサン）を収容しているキットを提供する。キットは、多数の単位用量のタキサンおよび医薬組成物ならびに使用のための説示も含むことができ、ならびに薬局、例えば病院薬局および調剤薬局、での保管および使用に十分な品質でキットを包装することができる。

40

【0232】

幾つかの変形実施形態が本発明の範囲および精神の中で可能であることは、当業者には理解されるであろう。以下の非限定的実施例を参照することにより、本発明をより詳細に説明する。以下の実施例は、本発明をさらに例証するものであるが、勿論、いかなる点においても本発明の範囲を限定するものとみなしてはならない。

【実施例】

【0233】

(実施例1)

50

3週間に1回投与するA b r a x a n e（登録商標）の第ⅠⅠⅠ相試験におけるT a x o l（登録商標）と比較したA b r a x a n e（登録商標）についての改善された反応および低減された毒性

好中球減少および過敏症の有意に低減される発生率、ステロイドの前投薬の必要不在、より短い神経障害継続期間、より短い注入時間およびより高い用量。

【0234】

A B I - 0 0 7（A b r a x a n e（登録商標））、溶媒が一切ないナノ粒子形態の第一の生物学的不活性アルブミン結合パクリタキセル、を転移性乳癌（M B C）を有する個体において、C r e m o p h o r（登録商標）系パクリタキセル（T a x e l（登録商標））と比較した。この第ⅠⅠⅠ相試験は、T a x o l（登録商標）と比較したときA B I - 0 0 7の優れた有効性および低減された毒性を明示する前臨床試験を確認するために行った。前投薬を伴わない30分にわたるA B I - 0 0 7 260mg/m²（i v）の3週間サイクル（n = 229）、または前投薬を伴う3時間にわたるT a x o l（登録商標）175mg/m² I Vの3週間サイクル（n = 225）のいずれかに、個体を無作為に割りあてた。A B I - 0 0 7は、T a x o l（登録商標）と比較して有意に高い反応率（33%対19%；p = 0.001）、および腫瘍進行までの有意に長い時間（23.0週対16.9週；HR = 0.75；p = 0.006）を明示した。A B I - 0 0 7を受けた個体のほうが総合的に長く生存する傾向があった（65.0週対55.7週；p = 0.374）。任意の分析において、A B I - 0 0 7は、セカンドライン以上の療法としての治療を受けた個体において生存を改善した（56.4週対46.7週；HR = 0.73；p = 0.024）。グレード4の好中球減少の発生率は、A B I - 0 0 7群におけるほうが、49%高いパクリタキセル用量にもかかわらず、有意に低かった（9%対22%；p < 0.001）。グレード3の感覚神経障害は、T a x o l（登録商標）群におけるよりA B I - 0 0 7群におけるほうが一般的であった（10%対2%；p < 0.001）が、T a x o l（登録商標）（メジアン、73日）の場合より制御しやすく、急速に改善した（メジアン、22日）。前投薬の不在およびより短い投与時間にもかかわらず、A B I - 0 0 7群の個体のいずれにおいても重症（グレード3または4）の治療関連過敏反応は発生しなかった。対照的に、標準的前投薬にもかかわらずT a x o l（登録商標）群ではグレード3過敏反応が発生した（胸部疼痛：2人；アレルギー反応：3人）。プロトコルによって、コルチコステロイドおよび抗ヒスタミン薬をA B I - 0 0 7群の個体には常例的に投与しなかったが、治療サイクルの2%においてA B I - 0 0 7群の18人（8%）には嘔吐、筋肉痛／関節痛または食欲不振のための前投薬を施し、これに対して、T a x o l（登録商標）群の224人（>99%）は、治療サイクルの95%において前投薬を受けた。2つ治療アームの間で著しく異なった唯一の臨床化学値は、T a x o l（登録商標）治療個体におけるより高い血清グルコースレベルであり、彼らは、A E（有害作用）として報告される高血糖のより高い発生率も有した（15[7%]対3[1%]；p = 0.003）。全体的にみて、A B I - 0 0 7は、この個体集団においてT a x o l（登録商標）と比較して大きな有効性および好適な安全性プロフィールを明示した。改善された治療係数、および溶媒系タキサンに必要とされるステロイド前投薬の排除により、このナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルは、M B C治療における重要な進歩とみなされる。

【0235】

（実施例2）

タキサン治療不応性転移性乳癌個体における週1回のA b r a x a n e（登録商標）

新しい第ⅠⅠ相臨床試験は、T a x o l（登録商標）またはT a x o t e r e（登録商標）で治療しながら疾患が進行した転移性乳癌を有する個体（すなわち、タキサン治療不応性である個体）において、125mg/m²の用量でのA b r a x a n e（登録商標）（ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル）の週1回の投与が長期疾病制御を生じさせる結果となったことを示した。

【0236】

A b r a x a n e（登録商標）は、活性成分 - パクリタキセル - の高い細胞内腫瘍濃度

を達成するために不可欠であることが判明した受容体媒介 (g p 6 0) 経路を活用する一次生物相互作用性組成物の代表であると考えられる。この第 I I 相試験は、タキサン治療不応性転移性乳癌を有する個体 7 5 人を含んだ。ステロイド / 抗ヒスタミン薬の前投与または G - C S F 予防を伴わずに、 $125\text{ mg} / \text{m}^2$ の A b r a x a n e (登録商標) を週 1 回 3 0 分注入によって投与した。個体は、週 1 回の投薬を 3 回受け、その後、1 週間休薬し、これを 2 8 日ごとに繰り返した。腫瘍取り込みを阻害することができる界面活性剤を含有する T a x o l (登録商標) または T a x o t e r e (登録商標) とは異なり、このアルブミン結合ナノ粒子パクリタキセルの作用メカニズムは、特にこの難治性個体集団において、改善された転帰をもたらすことができる。

【 0 2 3 7 】

具体的に言うと、データは、この高度な先行治療および事前タキサン暴露を受けた個体集団において、 $125\text{ mg} / \text{m}^2$ のこの高い週間用量にもかかわらず、7 5 人のうちわずか 3 人 (4 %) しか、末梢神経障害のために A b r a x a n e (登録商標) を中止する必要がなかったことを示した。さらに、グレード 3 末梢神経障害を経験した者のうち、8 0 % は、典型的に、わずか 1 または 2 週間の遅れで治療を再開することができ、平均でさらに 4 ヶ月間、低減用量で A b r a x a n e (登録商標) を受け続けることができた。この急速な改善は、パクリタキセルのみによって (すなわち、C r e m o p h o r (登録商標) なしで) 誘導された末梢神経障害が、T a x o l (登録商標) によって誘導されるものと比較して急速に改善するという、第 I I I 相試験からの本発明者らの観察と一致した。これらの A b r a x a n e (登録商標) 臨床試験の経験は、溶媒のものからの効果から、化学療法薬それ自体、パクリタキセル、の効果を評価する最初の臨床機会となる。第 I I 相と第 I I I 相の両方の経験に基づき、今や、データは、A b r a x a n e (登録商標) からの末梢神経障害が、継続期間および個体に対する悪影響に関して、T a x o l (登録商標) または T a x o t e r e (登録商標) からの末梢神経障害と同等でないことを示唆している。

【 0 2 3 8 】

T a x o l (登録商標) または T a x o t e r e (登録商標) 後の末梢神経障害の臨床経験に関して、A b r a x i s O n c o l o g y は、T a x o l (登録商標) によって誘導された末梢神経障害が改善および / または解消させるのにどれぐらい時間がかかるとするかを尋ねた 2 0 0 人の腫瘍学者の調査を最近完了した (2 5 % は、「7 ~ 1 2 ヶ月」と報告し、別の 2 3 % は、「決して解消されない」と報告した ; T a x o t e r e (登録商標) についてのそれぞれのパーセンテージは、2 9 % および 7 % であった)。これらのデータは、T a x o t e r e (登録商標) および T a x o l (登録商標) の添付文書の記載と一致している。

【 0 2 3 9 】

第 I I 相のデータの分析は、転移性乳癌を有するタキサン治療不応性個体のこの劣った予後の個体集団 (8 7 % 内蔵 (肺および肝臓) 疾患、6 9 % > 3 つの転移部位、8 8 % タキサンを用いたが腫瘍成長) において、A b r a x a n e (登録商標) が活性であることを明示している。観察結果は、T a x o t e r e (登録商標) 治療不応性個体における 4 4 % の疾病制御、および T a x o l (登録商標) 治療不応性個体における 3 9 % の疾病制御を含む。転移環境で T a x o t e r e (登録商標) のみを用いたが疾患が進行した個体 (n = 2 7) は、週 1 回、A b r a x a n e (登録商標) を受けた後に 1 9 % 反応率を示した。転移環境で T a x o l (登録商標) のみを用いたが疾患が進行した個体 (n = 2 3) は、週 1 回、A b r a x a n e (登録商標) を受けた後に 1 3 % 反応率を示した。

【 0 2 4 0 】

A b r a x a n e (登録商標) は、ステロイドまたは G - C S F 予防なしで週 1 回、3 0 分にわたって投与したとき、十分に許容されることが判明した : グレード 4 の好中球減少 = 3 % (G - C S F なし) ; グレード 4 の貧血 = 1 % ; (前投薬の不在にもかかわらず) 重症過敏反応なし。この激しい先行治療を受けた個体集団において、毒性 / 有害事象のために用量を減少することなく、個体の 7 5 % を $125\text{ mg} / \text{m}^2$ の非常に高い用量の週

10

20

30

40

50

1回のAbraxane（登録商標）で治療した。グレード3の感覚神経障害を発現した個体のうち、77%は、低減用量（75～100mg/m²）のAbraxane（登録商標）を再び開始することができ、平均12.2（範囲1～28）の追加のAbraxane（登録商標）用量を受けた。Abraxane（登録商標）を再開したこれらの個体のうち、80%（10人中8人）が、グレード1または2への神経障害の改善後、14日以内にこの薬物を再び開始できたことは、注目に値した。これらの結果は、3週間に1回投与した260mg/m²のAbraxane（登録商標）の中心的第III相試験における観察（神経障害の急速な改善（メジアンで22日）も示した）を支持している。考え合わせると、これら2つの臨床試験は、パクリタキセルを単独で投与したときに発生する神経障害が、一時的であるようであり、制御しやすいことを示唆している。

10

【0241】

Abraxane（登録商標）は、微小血管内皮細胞上のgp60受容体系経路を利用して、アルブミン-パクリタキセル複合体を血管から腫瘍間質へと輸送する。Taxol（登録商標）がこのメカニズムによって輸送されないことは証明されている。さらに、アルブミン結合性タンパク質、SPARCは、乳癌において過発現され、ならびにAbraxane（登録商標）の腫瘍内蓄積増加に一定の役割を果たすことができる。この提案メカニズムは、腫瘍間質内に入ると、アルブミン-パクリタキセル複合体は、腫瘍細胞表面に存在するSPARCに結合し、非リソソームメカニズムによって腫瘍細胞に急速に内在化されることを示唆している。

20

【0242】

加えて、現行のタキサン製剤において一般に使用されている界面活性剤/溶媒、例えば、Cremophor（登録商標）、Tween（登録商標）80およびTPGSは、パクリタキセルのアルブミンへの結合を強力に阻害し、その結果、経内皮輸送を制限する。追加のデータは、MX-1乳癌異種移植片におけるTaxotere（登録商標）に対する等用量でのAbraxane（登録商標）の統計学的に改善された有効性を示していた。

【0243】

最後に、個体の75%を、用量減少なしに非常に高い用量で治療した。データは、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルを、溶媒Cremophor（登録商標）を伴わずに単独で投与したとき、末梢神経障害の急速な改善を示す。提示された追加のデータは、作用メカニズムが、個体の転帰を向上させるのに重要な役割を果たし得るという証拠の増加をもたらす。

30

【0244】

（実施例3）

Abraxane（登録商標）（ABI-007）は、MDA-MB-435ヒト腫瘍異種移植片において、ターゲット抗血管新生性プロアポトーシスペプチド（HKP）と相乗作用する。

【0245】

2つの機能的ドメイン（一方は、腫瘍微小血管上のCD13受容体（アミノペプチダーゼN）をターゲットにし、他方は、内在化後にミトコンドリア膜を破壊する）から成る低分子合成プロアポトーシスペプチドの抗血管新生活性は、以前に報告されている。Nat. Med. 1999 Sep; 5(9): 1032-8参照。HKP（ハンターキラーペプチド）という名の第二世代二量体タンパク質、CNGRC-GG-d（KLAKLAK）₂は、改善された抗腫瘍活性を有することが判明した。Avastin（登録商標）などの抗血管新生剤は、5-フルオロウラシルなどの細胞傷害剤と併用すると相乗作用を示すので、本発明者らは、MDA-MB-435ヒト乳癌腫瘍異種移植片において、抗血管新生HKPとAbraxane（登録商標）（ABI-007）[血管内皮においてgp60受容体によって輸送されるアルブミンナノ粒子パクリタキセル（Desai, SABCS 2003）]の併用を評価した。

40

【0246】

50

方法：MDA-MB-435ヒト腫瘍異種移植片を100mm³の平均腫瘍容積で樹立し、マウスを動物12～13匹の群に無作為に割りあて、HKP、Abraxane（登録商標）、またはHKPとAbraxane（登録商標）で治療した。HKPは、週1回、16週間、i.v.（250ug）で送達した。Abraxane（登録商標）は、第一治療週についてのみ、1日1回、5日間、10mg/kg/日でi.v.投与した。その後、使用したAbraxane（登録商標）用量は、HKPの効果を記録するために、腫瘍を完全に退縮させないために、そのMTDより実質的に低かった（30mg/kg/日、qdx5）。

【0247】

結果：治療19週の時点で、腫瘍容積は、対照群（10,298mm³±2,570）とHKP（4,372mm³±2,470；p<0.05対対照）またはABI-007（3,909mm³±506；p<0.01対対照）の間で有意に減少した。ABI-007とHKPの併用は、いずれかの単独療法より腫瘍容積を有意に減少させた（411mm³±386；p<0.01対Abraxane（登録商標）単独療法またはHKP単独療法）。治療は、十分に許容された。

10

【0248】

結論：MDA-MB-435異種移植乳房腫瘍に対するAbraxane（登録商標）（ABI-007）、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルと、血管ターゲティング抗血管新生性二量体ペプチドHKP（CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂）との併用は、いずれかの薬剤のみの単独療法と比較して腫瘍容積の有意な減少を示した。本発明者らの結果は、Abraxane（登録商標）と抗血管新生剤、例えばHKPまたはおそらくAvastin（登録商標）、との併用が有益であり得ることを示唆している。

20

【0249】

（実施例4）

メトロノームABI-007療法：ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの抗血管新生活性および抗腫瘍活性

実施例4a

方法：ABI-007の抗血管新生活性を、ラット大動脈輪、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）増殖および管腔形成アッセイによって評定した。メトロノーム療法のためのABI-007の至適用量は、Balb/c非担癌マウス（n=5/群；用量：1～30mg/kg、i.p.、qdx7）の末梢血中の循環内皮前駆体（CEP）のレベルをフローサイトメトリーで測定することによって決定した（Shakedら、Cancer Cell, 7:101-111（2005））。その後、ヒトMDA-MD-231乳癌異種移植片およびPC3前立腺癌異種移植片を有するSCIDマウスにおいて、メトロノーム（qdx7；i.p.）およびMTD（qdx5、1サイクル；i.v.）ABI-007およびTaxol（登録商標）の抗腫瘍効果を評価し、比較した。

30

【0250】

結果：5nMのABI-007は、ラット大動脈微小管成長、ヒト内皮細胞増殖および管腔形成を、それぞれ、53%、24%および75%、有意に阻害した（p<0.05）。メトロノーム療法のためのABI-007の至適用量は、CEP測定に基づき6～10mg/kgであることが認められた。Taxol（登録商標）（1.3mg/kg）ではなくメトロノームABI-007（6mg/kg）は、両方の異種移植モデルにおいて腫瘍成長を有意に（p<0.05）抑制した。メトロノーム投与したABI-007とTaxol（登録商標）の両方が、一切、体重減少を誘導しなかった。MTD ABI-007（30mg/kg）は、MTD Taxol（登録商標）（13mg/kg）より有効に腫瘍成長を阻害したが、前者での有意な体重減少に注目された。興味深いことに、メトロノームABI-007の抗腫瘍効果は、MTD Taxol（登録商標）のものに近かった。

40

【0251】

結論：ABI-007は、メトロノームレジメンで使用したとき、強力な抗血管新生お

50

よび抗腫瘍活性を示す。

【0252】

実施例 4 b

ラット大動脈輪アッセイ。12ウエル組織培養プレートにMatrigel (マサチューセッツ州、ベッドフォードのCollaborative Biomedical Products) で被覆し、30分間、37 °および5% CO₂ で放置してゲル化させた。胸部大動脈を週齢8から10週雄Sprague-Dawleyラットから切除し、長さ1mmの断面に切断し、Matrigel被覆ウエル上の置き、追加のMatrigelをかぶせた。Matrigelの第二の層が硬化した後、それらの動脈輪にEGM-1Iをかぶせ、一晩、37 °および5% CO₂ でインキュベートした。EGM-1Iは、内皮細胞基礎培地 (EBM-1I; メリーランド州、ウォーカースビルのCambrex) と、EBM-1I Bullet kit (Cambrex) として供給されている内皮細胞成長因子から成った。その後、その培養基を、2%のFBS、0.25 μg/mLのアンフォテリシンBおよび10 μg/mLのゲンタマイシンを補足したEBM-1Iに交換した。ビヒクル (0.9%食塩水/アルブミン)、カルボキシアミドトリアゾール (CAI; 12 μg/mL) またはABI-007 (0.05 ~ 10 nM パクリタキセル) を含有するEBM-1Iで4日間、大動脈輪を処理し、5日目に撮影した。CAI (公知の血管新生剤) を、臨床到達可能濃度より高い濃度で、陽性対照として使用した。4匹の異なるラットからの大動脈を使用して、実験を4回繰り返した。正方形画素で報告された血管新生発芽領域を、Adobe Photoshop 6.0を使用して定量した。

【0253】

図1Aに示すように、ABI-007は、ビヒクル対照を基準にして濃度依存的にラット大動脈微小管成長を有意に阻害し、5 nM (53% 阻害) および10 nM (68% 阻害) で統計的有意性 ($p < 0.05$) に達した。ABI-007のみのそれぞれの濃度で存在するアルブミンの量は、血管新生を阻害しなかった。

【0254】

内皮細胞増殖アッセイ。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC; Cambrex) をEGM-1I中、37 °および5% CO₂ で維持した。HUVECを12ウエルプレートに30,000細胞/ウエルの密度で播種し、一晩、放置して付着させた。その後、培養基を吸出し、ビヒクル (0.9%食塩水/アルブミン) またはABI-007 (0.05 ~ 10 nM パクリタキセル) のいずれかを含有する新たな培養基をそれぞれのウエルに添加した。48時間後、細胞をトリプシン処理し、Coulter Z1カウンター (フロリダ州、ハイアレアのCoulter Corp.) でカウントした。すべての実験を3回繰り返した。

【0255】

図1Bに示すように、ヒト内皮細胞増殖は、5 nMおよび10 nMのABI-007によってそれぞれ36%および41%、有意に阻害された。

【0256】

内皮細胞管腔形成アッセイ。8ウエルスライドチャンバをMatrigelで被覆し、37 °および5% CO₂ で30分間放置してゲル化させた。その後、ビヒクル (0.9%食塩水/アルブミン) またはABI-007 (0.05 ~ 10 nM パクリタキセル) のいずれかを含有するEGM-1I中、30,000細胞/ウエルでHUVECを播種し、37 °および5% CO₂ で16時間インキュベートした。インキュベーション後、スライドをPBS中で洗浄し、100%メタノール中で10秒間固定し、DiffQuick溶液II (デラウェア州、ニューアークのDade Behring Inc.) で2分間、染色した。管腔形成を分析するために、2.5倍対物レンズを使用してそれぞれのウエルのデジタル写真を撮った。染色された管腔をマスクするように閾値レベルを設定した。MetaMorphソフトウェア (ペンシルバニア州、ダウニングタウンのUniversal Imaging) を使用して、対応する領域を画素数として測定した。実験を3回繰り返した。

【0257】

図1Cに示すように、ABI-007は、5 nMと10 nMの両方で、管腔形成を75%阻止した。

【0258】

循環内皮細胞(CEC)および循環内皮前駆体(CEP)の測定によるABI-007のインビボ生物学的至適用量の決定。週齢6から8週の雌Balb/c Jマウスを次の8つの群に無作為に割りあてた(それぞれ、n = 5)：未治療群、1日1回、7日間、薬物ビヒクル(0.9%食塩水/アルブミン)または1、3、6、10、15もしくは30 mg/kgのパクリタキセルのABI-007のいずれかのi.p.ボラス注射で治療した群。治療期間の最後に心臓穿刺によって血液サンプルを採取し、EDTAが入っているヴァキュテナー管(ニュージャージー州、フランクリンレイクのBecton Dickinson)に回収した。4色フローサイトメトリーを使用して、CECおよびCEPを計数した。CD45に特異的なモノクローナル抗体を使用して、CD45+造血細胞を排除した。マウス内皮マーカー胎仔肝臓キナーゼ1/VEGF受容体2(flk-1/VEGFR2)、CD13およびCD117(カリフォルニア州、サンディエゴのBD Pharmingen)を使用して、CECおよびそれらのCEPサブセットを描写した。核染色(Procount;カリフォルニア州、サンノゼのBD Biosciences)を行って、血小板および細胞破壊片がCECおよびCEP計数の精度に干渉する可能性を排除した。赤血球溶解後、死細胞、血小板および破壊片を排除するように設計された分析ゲートを用いるFACSCalibur(BD Biosciences)によって、細胞懸濁液を評価した。CECおよびCEPのパーセンテージを分析するために、少なくとも100,000事象/サンプルを得た。その後、全白血球数を掛けた、CECおよびCEP計数ゲートで回収した事象のパーセンテージとして、CECおよびCEPの絶対数を計算した。染色細胞のパーセンテージを決定し、適切な陰性対照と比較した。陽性染色は、非特異的バックグラウンド染色より大きいものと定義した。7-アミノアクチノマイシンD(7AAD)を使用して、生細胞対アポトーシスおよび死細胞を計数した。

【0259】

図2は、1日1回、7日間、3、10~30 mg/kgでi.p.投与したABI-007が、非担癌Balb/c JマウスにおいてCEPレベルを有意に減少させたことを示している。しかし、10~30 mg/kgでのABI-007は、毒性を示す白血球数の有意な減少を随伴した。6 mg/kgのABI-007によるCEPレベルの減少は、統計的有意性に達しなかったが、白血球数の減少は、顕性でなかった。従って、メトロノームABI-007のためのインビボ生物学的至適用量は、3~10 mg/kgの間であると結論づけた。1つの試験において、1日1回、7日間、i.p.投与した1、3、3、6または13 mg/kgのメトロノームTaxol(登録商標)は、生CEPレベルを有意に減少させず、これに対して、30 mg/kg以上のメトロノームTaxol(登録商標)は、マウスに重度の毒性および最終的には死をもたらし結果となった。臨床で一般に用いられる用量でのTaxol(登録商標)のi.p.投与が、腹腔においてCremophor(登録商標)ELミセルへのパクリタキセルの捕捉を生じさせ、その結果、有意でない血漿パクリタキセル濃度が生じたと、以前に報告されている(Gelderblomら、Clin. Cancer Res. 8:1237-41(2002))。これは、死を引き起こさないメトロノームTaxol(登録商標)の用量(1、3、3、6および13 mg/kg)が、生CEPレベルを変化させることができなかった理由の説明となる。この場合、1.3 mg/kgでのメトロノームTaxol(登録商標)のi.p.投与は、13 mg/kgでのものと何のの違いもないだろう。従って、後続の実験についてのパクリタキセル投与1回あたりのCremophor(登録商標)ELの量を最小にするために、より低い用量、1.3 mg/kg、を選択した。

【0260】

メトロノームおよびMTDTaxol(登録商標)と比較したメトロノームおよびMTD ABI-007の抗腫瘍効果。ヒト前立腺癌細胞系統PC3およびヒト乳癌細胞系統

MDA-MD-231は、米国微生物系統保存機関(the American Type Culture Collection)(バージニア州、マナッサス)から得た。PC3細胞(5×10^6)を、週齢6~8週の雄SCIDマウスにs.c.注射し、これに対して、MDA-MB-231細胞(2×10^6)を、雌SCIDマウスの乳房脂肪パッドに同所移植した。原発腫瘍容積が約 $150 \sim 200 \text{ mm}^3$ に達したとき、動物を8つの群に無作為に割りあてた($n = 5 \sim 10$ /群)。それぞれの群を、0.9%食塩水/アルブミンビヒクル対照、Cremophor(登録商標)ELビヒクル対照、メトロノームTaxol(登録商標)(1.3 mg/kg 、i.p.、q.d)、メトロノームABI-007(3、6、または 10 mg/kg パクリタキセル、i.p.、q.d)、MTDTaxol(登録商標)(13 g/kg 、i.p.、q.d $\times 5$ 、1サイクル)、またはMTDABI-007(30 mg/kg パクリタキセル、i.v.、q.d $\times 5$ 、1サイクル)のいずれかで治療した。腫瘍垂直径を、週1回、キャリパーで測定し、それらの容積を計算した。治療期間の終了時にすべての群のマウスから心臓穿刺により血液サンプルを採取した。本明細書に記載するとおり、CECおよびCEPを計数した。

【0261】

1日1回、4週間、i.p.投与したTaxol(登録商標)(1.3 mg/kg)ではなくメトロノームABI-007(3、6および 10 mg/kg)は、MDA-MB-231腫瘍とPC3腫瘍の両方の成長を有意に($p < 0.05$)阻害した(図3Aおよび図3B)。メトロノーム投与したABI-007とTaxol(登録商標)は、両方とも、体重減少を一切誘導しなかった(図3Cおよび図3D)。MTDABI-007(30 mg/kg)は、MTDTaxol(登録商標)(13 mg/kg)より有効に腫瘍成長を阻害したが、前者は、毒性のしるしである有意な体重減少を示した。加えて、MTDABI-007で治療した5匹のマウスのうちの2匹は、最後の投薬の6日後、1本の足に麻痺の徴候を示した。この麻痺は一過性であり、24~48時間以内に解消された。興味深いことに、 6 mg/kg でのメトロノームABI-007の抗腫瘍効果は、MDA-MB-231異種移植モデルではMTDTaxol(登録商標)のものに近かった(図3A)。 10 mg/kg へのメトロノームABI-007の用量増加は、より顕著な腫瘍成長阻害をもたらさないようであった。対照的に、メトロノームABI-007は、PC3異種移植片において、3および 6 mg/kg でより 10 mg/kg でのほうが大きな抗腫瘍反応を惹起した(図3B)。

【0262】

メトロノームABI-007は、MDA-MB-231担癌マウスにおいて用量依存的に生CEPのレベルを有意に減少させた(図4A)。生CEPレベルは、PC3担癌マウスにおいてもメトロノームABI-007に応じて用量依存的減少を示したが、 10 mg/kg でしか統計的有意性に達しなかった(図4B)。両方の異種移植モデルにおいて、メトロノームTaxol(登録商標)によってCEPのレベルは改変されなかった(図4Aおよび4B)。

【0263】

腫瘍内微小血管密度に対するメトロノームおよびMTDABI-007ならびにメトロノームおよびMTDTaxol(登録商標)の効果を試験した。凍結MDA-MB-231およびPC3腫瘍から得た 5 um 厚の切片を、当業者に公知の標準的な方法によって組織検査のためにH&Eで染色した。微小管の検出のために、ラット抗マウスCD31/PECAM-1抗体($1:1000$ 、BD Pharmingen)で切片を染色し、その後、Texas Redコンジュゲート化ヤギ抗ラット二次抗体($1:200$ 、ペンシルバニア州、ウエスト・グローブのJackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.)で染色した。単一微小血管を、CD31/PECAM-1dに陽性染色される孤立クラスタまたは単個細胞と定義し、微小管としてスコアリングするために管腔の存在は必要なかった。それぞれの腫瘍についてのMVDは、Zeiss Axio Vision 3.0蛍光顕微鏡撮像システムで20倍の対物レンズを用いて特定された3つの最も濃く染色された領域の平均数として表示された。それぞれ

のビヒクル対照または治療群につき5つの異なる腫瘍のうちの4つを分析した。

【0264】

MDA-MB-231腫瘍において、6および10mg/kgのメトロノームABI-007、ならびにMTD ABI-007は、微小血管密度(MVD)をわずかに減少させるようであったが、統計的有意性には達しなかった(図5A)。PC3腫瘍において、3および10mg/kgでのメトロノームABI-007は、MVDを減少させるように見えたが、統計的有意性には達しなかった(図5A)。興味深いことに、MDA-MB-231ではMVDと生CEPレベルの間に有意な相関関係が存在した(図5B; $r = 0.76$ 、 $p = 0.04$)が、PC3モデルではしなかった(図5C; $r = 0.071$ 、 $p = 0.88$)。

10

【0265】

インビボ血管新生評価を行った。当業者には公知の方法に小さな変更を加えて、Matrigelプラグ灌流アッセイを行った。簡単に言うと、500ng/mLの塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF; ミネソタ州、ミネアポリスのR&D System Inc.)を補足した0.5mLのMatrigelを、第0日に週齢10週の雌Balb/c Jマウスの側腹部にs.c.注射した。第3日に動物を8つの群に無作為に割りあてた(それぞれ、 $n = 5$)。それぞれの群を、0.9%食塩水/アルブミンビヒクル対照、Cremophor(登録商標)ELビヒクル対照、メトロノームTaxol(登録商標)(1.3mg/kg、i.p.、qd)、メトロノームABI-007(3、6または10mg/kg パクリタキセル、i.p.、qd)、MTD Taxol(登録商標)(1.3mg/kg、i.v.、qd $\times 5$)、またはMTD ABI-007(30mg/kg パクリタキセル、i.v.、qd $\times 5$)のいずれかで治療した。陰性対照として、同様の週齢の5匹の追加の雌Balb/c JマウスにMatrigelのみを注射した。第10日にすべての動物に0.2mLの25mg/mLのFITC-デキストラン(ミズーリ州、セントルイスのSigma)をi.v.注射した。その後、血漿サンプルを採集した。Matrigelプラグを除去し、Dispase(マサチューセッツ州、ベッドフォードのCollaborative Biomedical Products)と共に一晩、37℃でインキュベートし、その後、ホモジネートした。FL600蛍光プレートリーダー(バーモント州、ウィヌースキのBiotech Instruments)を使用して、蛍光読取値を得た。血管新生反応は、Matrigelプラグ蛍光の血漿蛍光に対する比として表示された。

20

30

【0266】

6および10mg/kgでのメトロノームABI-007は、血管新生を減少させるように見えたが、その阻害は、統計的有意性に達しなかった(図6)。血管新生は、3mg/kgのメトロノームABI-007、MTD ABI-007、MTDおよびメトロノームTaxol(登録商標)により、それぞれのビヒクル対照に比べて改変されないようであった(図6)。これらの観察結果は、本明細書に記載する腫瘍内MVD結果に類似していた。

【0267】

(実施例5)

Nab-5109、ナノ粒子アルブミン結合IDN5109(nab-5109)は、Tween(登録商標)製剤(Tween(登録商標)-5109、オルタタキセル)にまさる改善された有効度および低い毒性を示す

40

方法：nab技術を用いてナノ粒子nab-5109を作製し、レーザー光散乱によって特性付けした。nab-5109およびTween-5109を、3日に1回 $\times 4$ 、i.v.投与する、50mg/kg(Tween(登録商標)-5109、以前にMTDとして証明されている)および75mg/kg(nab-5109)の用量で、ヌードマウス($n = 5$ /群)におけるPgP+DLDD-1(パクリタキセルおよびドセタキセルに対して耐性であることが公知である-Vredenburghら、JNCI93:1234-1245, 2001)ヒト結腸癌異種移植片に関して試験した。PBSおよびヒト血清ア

50

ルブミン (HSA) の対照群も使用した。

【0268】

結果：nab-5109は、平均サイズ、 $Z_{ave} = 119\text{ nm}$ およびゼータ電位 = -32.7 mV を有するナノ粒子を生じた。nab-5109を凍結乾燥させて、食塩水に容易に分散するドライパウダーにした。インビボで、担癌動物において、nab-5109で (75 mg/kg 、 3.4% 体重減少) より Tween (登録商標) - 5019で (50 mg/kg 、 8.8% 体重減少) のほうが有意に大きな体重減少があった (ANOVA、 $p < 0.001$)。これは、 50% 高い用量にもかかわらず実質的に低い nab-5109の毒性を示している。nab-5109および Tween (登録商標) - 5019により腫瘍は有意に抑制され (ANOVA、 $p < 0.0001$ 対対照)、nab-5109 (75 mg/kg) および Tween (登録商標) - 5109 (50 mg/kg) は、腫瘍成長をそれぞれ、36日および26日遅らせた。腫瘍成長を抑制する点で、nab-5109は、Tween (登録商標) - 5109より有効であった (ANOVA、 $p = 0.0001$)。毒性および有効性の点でPBS対照群とHSA対照群の間に差はなかった。

【0269】

結論：ナノ粒子アルブミン結合、nab-5109を首尾よく作製し、Tween (登録商標) - 5109より 50% 高い用量で得ることができ、これは、より高い用量にもかかわらずより低い毒性を有した。このより高い用量、 75 mg/kg (3日に1回 $\times 4$) で、nab-5109は、Pg p + DLD-1ヒト結腸異種移植片において、Tween (登録商標) - 5109と比較して有意に改善された有効度を示した。

【0270】

(実施例6)

ナノ粒子アルブミン結合 (nab) 二量体チオコルヒチン nab-5404、nab-5800およびnab-5801：Abraxane (登録商標) およびイリノテカンに対する抗腫瘍活性の比較評価

方法：nab技術を用いて、ナノ粒子コルヒチンを作製した。ヒトMX-1乳癌培養物を使用して、インビトロで細胞傷害性を評価した。ヌードマウスにおけるインビボ抗腫瘍活性 (ヒトHT29結腸腫瘍異種移植片) をイリノテカンおよびAbraxane (登録商標) に関して比較した。nab-コルヒチンおよびイリノテカンについての用量レベルは、 20 mg/kg 、 30 mg/kg および 40 mg/kg であり、これは、 $q3d \times 4$ 、 $i.v.$ 投与した。Abraxane (登録商標) は、そのMTD、 30 mg/kg 、で投薬し、これは、 $qd \times 5$ 投与した。

【0271】

結果：疎水性チオコルヒチン二量体は、nab-5404、nab-5800およびnab-5801について、それぞれ、119、93および84の平均サイズ Z_{ave} (nm) を有するナノ粒子を生じさせた。ナノ粒子懸濁液を $0.22\text{ }\mu\text{m}$ フィルターによって滅菌し、凍結乾燥させた。インビトロで、nab-5404は、MX-1に対して3つの類似体のうち最も効力があり ($P = 0.0005$ 、ANOVA)、(IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$): nab-5404、nab-5800およびnab-5801について、それぞれ、18、36および77)、インビボでHT29異種移植片に対しても3つの類似体のうち最も効力があった ($p = 0.0001$ 、ANOVA)。腫瘍容積は、用量 40 mg/kg 、 30 mg/kg および 20 mg/kg の nab-5404で、それぞれ、93%、79% および 48% 抑制された。対照的に、腫瘍容積は、 40 mg/kg 、 30 mg/kg および 20 mg/kg の nab-5800では、それぞれ、31%、16% および 21%、ならびに 40 mg/kg 、 30 mg/kg および 20 mg/kg の nab-5801では、それぞれ、17%、30% および 23% しか抑制されなかった。nab-5404は、すべての用量レベルでイリノテカンより有効であり ($p = 0.008$ 、ANOVA)、イリノテカンについては、腫瘍用量が、 40 mg/kg 、 30 mg/kg および 20 mg/kg の用量レベルで、それぞれ、48%、34% および 29% 抑制された。Abraxane (登録商標) と比較して、等重量減少に基づく等毒性用量 (ETD) では、nab

- 5404のほうが活性であった ($p < 0.0001$, ANOVA)。腫瘍容積は、ETDの nab-5404 (40 mg/kg、4日に1回×3) によって93%、およびそれぞれのETDの Abraxane (登録商標) (30 mg/kg、qd×5) によって80%抑制された。

【0272】

結論：nab技術を利用して、3つの疎水性二量体チオコルヒチン (IDN5404、IDN5800、IDN5801) をI.V.投与に適するナノ粒子に変換した。nab-5404は、nab-5800およびnab-5801と比較してインビトロおよびインビボで優れた抗腫瘍活性を有した。nab-5404は、等用量のイリノテカンより効力があつた。体重減少によって定義される等毒性用量で、nab-5404は、Abraxane (登録商標) より効力があつた。これらのデータは、nab-5404のさらなる調査を是認する。

10

【0273】

(実施例7)

Abraxane (登録商標) 対Taxotere (登録商標)：毒性および有効性の前臨床比較

方法：4日に1回×3スケジュールで薬物を投与するヌードマウスでの用量範囲探索試験において、Abraxane (登録商標) およびTaxotere (登録商標) の毒性を比較した。用量レベルは、Taxotere (登録商標) 7、15、22、33および50 mg/kg、ならびにABX 15、30、60、120および240 mg/kgであつた。Abraxane (登録商標) およびTaxotere (登録商標) の抗腫瘍活性は、ヒトMX-1乳房異種移植片を有するヌードマウスにおいて、3週間、週1回、15 mg/kgの用量で比較した。

20

【0274】

結果：マウスにおける用量漸増試験において、Taxotere (登録商標) 最大耐用量 (MTD) は、15 mg/kgであり、致死量 (LC_{100}) は、50 mg/kgであつた。対照的に、Abraxane (登録商標) MTDは、120 mg/kgと240 mg/kgの間であり、 LD_{100} は、240 mg/kgであつた。腫瘍試験において、Abraxane (登録商標) は、腫瘍成長阻害の点で、等用量のTaxotere (登録商標) より有効であつた (79.8%対29.1%、 $p < 0.0001$, ANOVA)。

30

【0275】

結論：ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) は、等用量で試験したとき、MX-1腫瘍モデルにおいてTaxotere (登録商標) より優れていた。さらに、Abraxane (登録商標) の毒性は、Taxotere (登録商標) のものより有意に低く、これは、実質的に高いレベルでのAbraxane (登録商標) の投薬を可能にするであろう。これらの結果は、Taxol (登録商標) と比較してAbraxane (登録商標) で見られた向上された治療係数に類似しており、ならび界面活性剤の存在が、輸送、抗腫瘍活性を害することがあり、タキサンの毒性を増大させることがあることを示唆している。Abraxane (登録商標) とTaxotere (登録商標) を比較する追加の腫瘍モデルにおける試験は、進行中である。

40

【0276】

(実施例8)

チューブリンおよびトポイソメラーゼ-1に対する作用の二重メカニズムを有するナノ粒子アルブミン結合チオコルヒチン二量体 (nab-5404)：インビトロおよびインビボ活性の評価

方法：MCF7-S乳癌およびその多剤耐性変異体、MCF7-R (pgp+) を使用して、IDN5404を細胞傷害活性について試験した。その細胞傷害性をNCI-60ヒト腫瘍細胞系統パネルに関しても評定した。ヒトA121卵巣腫瘍異種移植片をs.c.移植したSCIDマウスに、様々なスケジュールを用いてナノ粒子アルブミン結合 nab-5404をIV投与した。

50

【0277】

結果：MCF7細胞系統に対して、親化合物、コルヒチンは、腫瘍成長阻害を明示し、MCF7-S細胞についてのIC50値（50%成長阻害濃度）は、 3.9 ± 0.2 nMであった。耐性変異体MCF7-Rは、薬物耐性に起因してIC50値は 66 ± 8.6 nM、約17倍増加、を明示した。IDN5404は、両方の細胞系統に対して活性増加を明示し、それぞれ、 1.7 ± 0.1 および 40 ± 3.8 nMのIC50値を示した。これらの結果は、NCI 60ヒト腫瘍細胞系統パネル内で確認され、IDN5404は、MCF7-S細胞系統とMCF7-R細胞系統の間で $< 10^{-8}$ Mおよび > 10 倍耐性の平均IC50値を有した。COMPAREアルゴリズムは、前の結果を確認して、IDN5404をピンカアルカロイドに類似したチューブリン結合剤と同定した。A121卵巢腫瘍異種移植片に対するインビボでのnab-5404の有効性および毒性は、用量およびスケジュール依存性であった。ナノ粒子nab-5404は、十分に許容され、ならびに完全な退縮および治癒を誘導することができた： 24 mg/kgでqd×5、IV投与された、5匹のマウスのうち5匹が、腫瘍の形跡が一切ない長期生存体（LTS）となった。しかし、 30 mg/kgへの用量の増加は、5匹中5匹の中毒死をもたらす結果となった。3日に1回×4のスケジュールで、 30 mg/kgは、5匹中4匹のマウスがLTS、および 50 mg/kgでは、5匹中5匹が中毒死という結果となった。7日に1回×3のスケジュールを用いると、 40 mg/kgは、5匹のうち3匹のマウスがLTSという結果となり、 50 mg/kgでは、4匹中4匹のLTSを示した。

10

【0278】

結論：IDN5404、二重作用メカニズムを有する新規チオコルヒチン二量体、は、pgp発現性、シスプラチンおよびトポテカン耐性細胞系統において活性を示した。インビボで、ナノ粒子アルブミン結合nab-5404は、A121卵巢異種移植片に対して活性であった。

20

【0279】

(実施例9)

Abraxane（登録商標）と他の薬剤の併用試験

上で述べたAbraxane（登録商標）（ABX、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル）の有利な特性のため、それは、異なる投与方式およびスケジュールで、ならびに他の腫瘍学的薬物および放射線治療と併用で、多数の試験において用いられ、今も用いられている。これらを下に列挙する：

30

転移性乳癌に関するこれらの試験としては、次のものが挙げられる：

【表 A - 1】

HER2ネガティブ転移性乳癌を有する個体におけるゲムシタピンと併用での週1回のAbraxane(登録商標)の無作為化第II相試験	ABX 125, Gem 1000mg/m ² , 第1日および第8日, q3wk	ファーストラインMBCにおけるABXとゲムシタピンの併用を評価すること
進行HER2ポジティブ乳癌のファーストまたはセカンドライン療法としてのHerceptin(登録商標)を伴う、週1回のドーステンスのナノ粒子パクリタキセル(A BI-007)カルボプラチンの第II相試験	ABX 100mg/m ² , Carbo AUC2, 両方とも第1日, 第8日, 第15日; Her 2 mg/kg (a週に4mg/kg) q4wk×6	データは、ABXとcarboおよび/またはHerceptin(登録商標)との併用のために重要であろう。他の併用についても有用であろう。
第IV期乳癌におけるG-CSFを伴うまたは伴わない、週1回のビンレルビンおよびAbraxane(登録商標): 第I~II相試験	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22.5; L4: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 qwk	ファーストラインMBCにおけるNavelbine(登録商標)と併用でのABXの多施設試験
ファーストラインMBCのための週1回のAbraxane(登録商標)単独療法(Her2+患者の場合は、加えてHerceptin(登録商標))の第II相試験	ABX 125 mg/m ² Q3/4wk	ファーストラインMBCにおける125mg/m ² での週1回のABX単独療法の相対的に大きな第II相試験
MBC+限定PKのためのAbraxane(登録商標)+Doxil(登録商標)の第I/II相試験	ABX +アントラサイクリン	
ファーストラインMBCにおける3アーム第II相試験	ABX 週1回(130mg/m ²)対q2wk(260mg/m ²)対q3wk(260mg/m ²)	MBCのためのABX単独療法レジメンを至適化すること
生物学的相関現象分析を伴う、ファーストラインおよびセカンドラインMBCにおける3アーム第II相試験	ABX 週1回対ABX q3wk対Taxol(登録商標)週1回	重要なデータを得るための無作為化ABX MBC試験: 週1回のABX対週1回のTaxol(登録商標); 週1回のABX対3週毎のABX; +バイオマーカー試験(カベオリン-1およびSPARC)
第I/II相Abraxane(登録商標)+GW572016	TBD	ABXとGW572016(二重EGFR阻害剤であり、BCのための最も有望な新規生物製剤の1つ)の併用
進行充実性腫瘍を有する個体における週1回のAbraxane(登録商標)の前に施される2日の経口ゲフィチニブ化学感受性パルス第I相用量漸増試験	Abraxane(登録商標): 100mg/m ² , 週1回, 4週間のうち3週間; ゲフィチニブ: 1000mg/日で開始 ×2日	この第I相試験は、Abraxane(登録商標)投与の前に施される2日のゲフィチニブパルスの安全性および許容性を判定するためのものである。

10

20

30

【 0 2 8 0 】

【表 A - 2】

第II相ファーストラインMBC試験	週1回ABX(125mg/m ² 、2週間実施および1週間休止)+Xeloda(登録商標)825mg/m ² 第1~14日 q3wk	2週間実施および1週間休止のABXレジメンを用いて、ファーストラインMBCにおけるABXとXeloda(登録商標)の併用を評価すること
乳癌におけるAbraxane(登録商標)の第II相パイロットアジュバント試験	ドースデンスAC+G-CSF → 週1回のABX → Avaustin(登録商標)	「超ドースデンス」のパイロットアジュバント試験
早期乳癌のためのドースデンスアジュバント化学療法におけるAbraxane(登録商標)	AC q2w x 4 + G-CSF → ABX q2wk x 4	ドースデンスABXレジメン → 標準アジュバントレジメンの代替法 → のパイロットアジュバント試験
乳癌におけるAbraxane(登録商標)の第II相パイロットアジュバント試験	AC Q2wk → ABX q2wk + G-CSF	第III相アジュバント試験のための準備でのパイロットアジュバント試験

10

【0281】

乳癌に関するネオアジュバント設定の試験としては、次のものが挙げられる：

【表 B】

20

局所進行または炎症性乳癌におけるドースデンスネオアジュバントゲムシタピン、エピルピシン、ABI-007(GEA)の第II相試験	ネオアジュバント: Gem 2000, Epi 60, ABX 175mg/m ² , Neu 6mg SC、すべて第1日 q2wk×6、アジュバント: Gem 2000, ABX 220, Neu 6mg 第1日 q2wk×4	このネオアジュバント試験は、高い活性を示した欧州からのGETデータに基づくものである。現行レジメンにおけるT、すなわちTaxol(登録商標)、の代わりにABXを用いることとなる。
乳癌におけるAbraxane(登録商標)、続いてFEC(適宜、+Herceptin(登録商標))の第II相手術前試験	ABX 220mg/m ² q2wk×6、続いてFEC×4(Her2+患者の場合には、+Herceptin(登録商標))	
薬物-薬物相互作用についての前臨床試験	ABX + 他の薬剤	
第II相ネオアジュバント	(ABX + Herceptin(登録商標))、続いて(Navelbine(登録商標) + Herceptin(登録商標))	
乳癌を有する個体におけるネオアジュバント化学療法の無作為化第II相試験	TAC 対 AC、続いてABX + カルボプラチン 対 AC、続いて ABX + カルボプラチン + Herceptin(登録商標)	ネオアジュバント設定で、TAC(FDA認可アジュバントBCLレジメン)に対して、AC、続いてABX/カルボプラチンまたは ABX/カルボプラチン/Herceptin(登録商標)を併用を評価すること
局所進行乳癌におけるAbraxane(登録商標)およびカペシタピンの第II相ネオアジュバント試験	ABX: 200mg/m ² 第1日; Xel: 1000mg/m ² 第1~14日; q3wk×4	
臨床病期IIA、IIB、IIIA、IIIBおよびIV(と無損傷原発性)乳癌を有する女性におけるナノ粒子パクリタキセル(ABI-007、Abraxane(登録商標))でのネオアジュバント化学療法(NCT)の第II相試験	ABX: 300 mg/m ² q3wk	

30

40

【0282】

50

肺癌における試験としては、次のものが挙げられる：

【表 C - 1】

ファーストライン進行NSCLCにおけるAbraxane(登録商標)単独療法の第I/II相試験	ABX 週1回	NSCLCにおけるcarboと併用でのABXのファーストライン第II相試験
ファーストラインNSCLCにおける週1回のAbraxane(登録商標)＋カルボプラチンの第II相試験	ABX: 125mg/m ² 、第1日、第8日、第15日；カルボプラチン：AUC 6、第1日；q4wk	

【 0 2 8 3 】

【表 C - 2】

進行充実性腫瘍悪性病変を有する個体における週1回および3週間に1回のスケジュールでのカルボプラチンおよびAbraxane(登録商標)の第I相試験	アーム1: ABX 100、125、150mg/m ² 第1日、第8日、第15日 q4wk; アーム2: ABX 220、260、300mg/m ² 第1日 q3wk。両方のアームで、カルボプラチン AUC6	この2アーム第I相試験は、多数の疾患におけるこの併用のさらなる試験のためにABX/カルボプラチン併用に関する重要なデータを生じさせるであろう。
進行非小細胞肺癌におけるABI-007(Abraxane(登録商標))およびカルボプラチンの第II相試験	ABX: レベル(a): 225mg/m ² ; レベル(b): 260mg/m ² ; レベル(3): 300mg/m ² ; q3wk、カルボプラチン: AUC6で固定 q3wk	この第II相NSCLC試験は、肺癌におけるさらなる第III相試験のためのデータを生じさせるであろう
ABI 007(Abraxane)およびカルボプラチンの第I相試験	ABX q3wk	
セカンドラインNSCLCのためのAbraxane(登録商標)+Alimta(登録商標)の第I/II相試験	TBD	ABXおよびAlimta(登録商標)は、それらの毒性プロファイルがオーバーラップしないため、有望な併用であり得る。
進行NSCLCにおけるAbraxane(登録商標)とシスプラチンの第I/II相試験		
進行NSCLCの治療のためのAbraxane(登録商標)、Navelbine(登録商標)およびシスプラチンの第I/II相試験		
ファーストラインNSCLCにおける第II相ABX単独療法	ABX 260 mg/m ² q3wk	NSCLCにおける第一ABX試験
セカンドラインNSCLCにおけるAbraxane(登録商標)単独療法の第II相試験	コホート1: ABX q3wk; コホート2: ABX 週1回。用量: TBD	
進行NSCLCにおける週1回のAbraxane(登録商標)およびカルボプラチンの第I/II相試験	ファーストライン	

【 0 2 8 4 】

前立腺に関する試験としては、次のものが挙げられる：

10

20

30

40

【表 D】

フロントラインHRPにおけるABX 週1回対q3wの無作為化第II相	100mg/m ² 、週1回対260mg/m ² 、q3wk	
ファーストライン前立腺癌における第II相ABX	週1回のABX	ファーストラインHRPCにおける週1回のABXの第II相試験
第II相ネオアジュバント試験	TBD	前立腺癌におけるABXの多施設ネオアジュバント試験+バイオマーカー試験
第II相ABX 100mg、週1回、休業なし		

10

【 0 2 8 5 】

卵巣癌に関する試験としては、次のものが挙げられる：

【表 E】

進行卵巣癌の治療(サードライン)のためのAbraxane(登録商標)の第II相試験	TBD	
進行卵巣癌の治療のためのAbraxane(登録商標)+カルボプラチンの第I相試験	週1回+カルボプラチンAUC6	
再発性卵巣癌におけるAbraxane(登録商標)/カルボプラチンの第II相試験		

20

【 0 2 8 6 】

化学放射線療法に関する試験としては、次のものが挙げられる：

【表 F】

NSCLCにおける放射線と併用でのAbraxane(登録商標)の第I/II相試験		
放射線と併用したAbraxane(登録商標)	動物モデル	
H&N(頭頸部癌)	TBD	

30

【 0 2 8 7 】

他の試験としては、次のものが挙げられる：

40

【表 G】

持続性または再発性子宮頸癌の治療におけるABXの第II相試験	125mg/m ² 第1日、第8日、 第15日 q28日	
以前に治療を受けた(100 ABX)および未治療の(150 ABX)転移性黒色腫における第II相	26-->70	
非血液学的悪性疾患の治療のためのABI-007の第II相単独治療使用		
抗血管形成剤、例えばAvastin(登録商標)、と併用したAbraxane(登録商標)		
プロテアソーム阻害剤、例えばVelcade(登録商標)、と併用したAbraxane(登録商標)		
EGFR阻害剤、例えばTarceva(登録商標)と併用したAbraxane(登録商標)		
局所進行臓癌のための週1回のゲムシタビン、Abraxane(登録商標)および外部照射の無作為化第II相試験		

10

20

【0288】

(実施例10)

本発明のナノ粒子薬と他の薬剤および治療方式との併用

本明細書に記載する本発明のナノ粒子薬のより低い毒性は、より有利な転帰を伴う、他の腫瘍学的薬物および他の治療方式との併用を可能にする。これらとしては、パクリタキセル、ドセタキセル、他のタキサンおよび類似体、ゲルダナマイシン、コルヒチンおよび類似体、コンプレタスタチンおよび類似体、疎水性ピリミジン化合物、ロマイピチシンおよび類似体(ロマイピチシンコア構造を有する化合物を含む)、エボチロンおよび類似体、ディスコデルモライドおよび類似体などのナノ粒子形が挙げられる。本発明の薬物は、パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、他のプラチン、ドキソルピシン、エピルピシン、シクロホスファミド、イホスファミド、ゲムシタビン、カペシタビン、ピノレルピン、トポテカン、イリノテカン、タモキシフェン、カンプトテシン、5-FU、EMP、エトポシド、メトトレキサートなどと併用することができる。

30

40

【0289】

(実施例11)

カルボプラチンおよびHerceptin(登録商標)とAbraxane(登録商標)の併用

Taxol(登録商標)とカルボプラチンの併用は、転移性乳癌に対して有意な有効性を示した。週1回スケジュールでのこの併用の場合、Taxol(登録商標)は、80mg/m²以下でしか投与することができない。より高い用量は、毒性のため、許容されない。加えて、HER-2ポジティブの個体は、彼らの治療レジメンにHerceptin(登録商標)を含めると、より大きな恩恵を得る。この非盲検第II相試験は、ABI

50

- 007 (Abraxane (登録商標)) とこれらの薬剤の相乗治療効果を判定するために行った。本試験を開始して、HER-2 ポジティブ疾患を有する個体のための ABI-007 / カルボプラチンと Herceptin (登録商標) の安全性および抗腫瘍活性を評価した。HER-2 ポジティブ進行乳癌を有する個体に週 1 回、静脈投与されるカルボプラチンおよび Herceptin (登録商標) と併用で、ABI-007 を投与した。個体 3 人のコホートは、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量の ABI-007、IV 投与、続いて、ターゲット AUC = 2 で週 1 回のカルボプラチン、および Herceptin (登録商標) 注入 (第 1 週で $4 \text{ mg} / \text{kg}$ 、およびすべての後続の週は $2 \text{ mg} / \text{kg}$) を 1 サイクル受けた。これらの個体は、非常によく薬物を許容したので、その後のすべてのサイクルおよび個体について、ABI-007 の用量を $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ に漸増させた。6 人の個体を今日までに治療した。反応を評価した 4 人の個体のうち、4 人すべて (100%) が、この療法に反応を示した。Abraxane (登録商標) のより低い毒性のため、Taxol (登録商標) と比較して高い総パクリタキセル用量を投与することができ、個体に恩恵をもたらす結果となることに注目しなければならない。

10

【0290】

(実施例 12)

Abraxane (登録商標) とカルボプラチンの併用

Taxol (登録商標) とカルボプラチンの併用は、肺癌において有意な有効性を示した。肺癌を有する個体において 3 週毎のスケジュールでカルボプラチンと Abraxane (登録商標) を併用する別の試験を現在行っている。

20

【0291】

(実施例 13)

Abraxane (登録商標) と放射線の併用

実施例 13a

臨床放射線療法と併用した Abraxane (登録商標) は、治療有効性を向上させ、正常組織傷害性を低下させる。Abraxane (登録商標) は、腫瘍のための放射線療法の治療効果を増大させるために；単回および分割照射への腫瘍の反応を増進させるために；放射線への正常組織の反応を増進させるために；および放射線療法の治療可能比を増大させるために使用する。

【0292】

30

詳細にわたって調査されている、OCA-I と称する、マウス卵巣腫瘍を用いる。まず、最大抗腫瘍有効度を生じさせるように、局所腫瘍放射線療法に対する Abraxane (登録商標) 投与の至適タイミングを合わせる。腫瘍細胞の i.m. 注射によってマウスの右後肢に腫瘍を生じさせ、その腫瘍のサイズが 8 mm に達したら治療を開始する。10 Gy の単回線量の照射で、単回用量の Abraxane (登録商標) で、または照射の 5 日前から 1 日後の異なる時点で Abraxane (登録商標) を投与する併用療法で、マウスを治療する。パクリタキセルの最大耐用量より約 1 と 1/2 倍大きい Abraxane (登録商標) の用量、 $90 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量、を使用する。有効性のエンドポイントは、腫瘍成長遅延である。これらの群は、それぞれ 8 匹のマウスから成る。腫瘍を生じさせ、アーム 1 で説明したとおり治療する。有効性のエンドポイントは、腫瘍成長遅延である。腫瘍に 5、7.5 または 10 Gy を照射し、これは、単回線量で与えるか、連続 5 日間、1 日 1 回の 1、1.5 もしくは 2 Gy 照射の分割線量で与える。Abraxane (登録商標) は、数日間、腫瘍内に保持され、1 日 1 回の分割照射 5 回のそれぞれにその増進効果を発揮するので、Abraxane (登録商標) を、放射線レジメンの開始時に 1 回投与する。臨床放射線療法における最終目標は、腫瘍治癒を達成することであるので、Abraxane (登録商標) が腫瘍の放射線治癒可能度を高める可能性を判定する。分割腫瘍成長遅延試験について記載したのと同じ計画を用いるが、但し、2 から 16 Gy の範囲の線量を連続 5 日間、1 日 1 回与える (総放射線量 10 から 80 Gy)。照射後 120 日までの間、退縮および再成長について腫瘍を追跡し、このとき、TCD50 (動物の 50 パーセントにおいて局所的腫瘍治癒を生じさせるために必要な放射線の線量) を決定す

40

50

る。放射線のみおよびA b r a x a n e（登録商標）+放射線という2つのT C D 5 0 アッセイがあり、それぞれのアッセイは、15匹のマウスをそれぞれが含む10の放射線量群から成る。治療効果をもたらすために、A b r a x a n e（登録商標）をはじめとする任意の放射線療法増進剤は、放射線による正常組織損傷の増加より大きく腫瘍放射線反応を増大させなければならない。空腸膜、タキサンによる影響を受ける高増殖性組織、への損傷を評定する。空腸マイクロコロニーアッセイを用いて、放射線に暴露されたマウスの空腸における陰窩上皮細胞の生存を判定する。連続5日間、3～7 Gyの範囲のX線の1日量での全身照射（W B I）にマウスを暴露する。最初の線量のW B Iの24時間前に80 mg / k gの当量パクリタキセル用量のA b r a x a n e（登録商標）をi . v .投与することでそれらのマウスを治療し、最終線量のW B Iの3 . 5日後にマウスを殺傷する。空腸に組織検査のための準備を施し、その空腸断面における再生陰窩の数をカウントする。放射線生存曲線を作成するために、再生陰窩の数を生存細胞の数に変換する。

10

【0293】

(実施例13b)

この試験の目的は、A B I - 0 0 7が、(a)単一薬剤として、同系マウス卵巣癌O C a - 1に対して抗腫瘍活性を有するかどうか、および(b)下記の変更を伴う、前の実施例に記載したような併用治療レジメンにおいてO C a - 1腫瘍の放射線反応を増進させるかどうかを評定することであった。

【0294】

O C a - 1腫瘍細胞をC 3 Hマウスの後肢にi . m .注射した。腫瘍が7 mmの平均直径に成長したら、腫瘍を有する肢への局所照射（10 Gy）での単回治療、90 mg / k gのA B I - 0 0 7のi . v .、または両方を開始する。至適治療スケジューリングを決定するために、照射の5日から9時間前ならびに照射の24時間後にA B I - 0 0 7を投与する。治療エンドポイントは、治療した腫瘍と未治療の腫瘍の間の直径が7～12 mmに成長する日数の差と定義される、絶対腫瘍成長遅延（A G D）であった。A B I - 0 0 7と放射線の併用で治療した群については、併用で治療した腫瘍とA B I - 0 0 7のみで治療したものの間の7から12 mmに成長する日数の差の、放射線のみで治療した腫瘍のA G Dに対する比として、増進係数（E F）を計算した。エンドポイント腫瘍治療に対する分割照射レジメンのA B I - 0 0 7の放射線療法増進効果を評定するために、T C D 5 0アッセイを行い、治療の140日後に分析した。5日毎の分割量で5から80 Gyの総線量を、単独で施与するか、最初の放射線施与の24時間前のA B I - 0 0 7と併用した。

20

30

【0295】

単一薬剤として、A B I - 0 0 7は、未治療の腫瘍についての16日と比較してO C a - 1腫瘍の成長遅延を有意に延長した（37日）。単一薬剤としてのA B I - 0 0 7は、29日の遅延を生じさせた10 Gyの単一線量より有効であった。併用治療レジメンについて、照射の5日前までのいずれの時点で投与したA B I - 0 0 7も、超相加的抗腫瘍効果を生じさせた。E Fは、9時間、24時間ならびに2、3、4および5日の治療間隔で、それぞれ、1 . 3、1 . 4、2 . 4、2 . 3、1 . 9および1 . 6であった。照射後にA B I - 0 0 7を投与したときの併用抗腫瘍治療効果は、相加的とは言えなかった。A B I - 0 0 7と放射線の併用治療は、放射線のみで治療した腫瘍についての55 . 3 GyのT C D 5 0を併用で治療したものについて43 . 9 Gyにシフトさせることにより、腫瘍治療に対しても有意な効果を有した（E F 1 . 3）。

40

【0296】

この実験により、A B I - 0 0 7は、O C a - 1に対して単一薬剤抗腫瘍活性を有し、数日前に投与すると放射線療法の効果を増進することが立証された。パクリタキセルおよびドセタキセルについて以前に立証されているように、この放射線療法増進は、多数のメカニズムの結果である可能性が高く、G 2 / Mでの細胞周期停止は短い治療間隔で優勢であり、腫瘍再酸素化は、より長い間隔で優勢である。

【0297】

50

(実施例14)

Abraxane (登録商標) とチロシンキナーゼ阻害剤の併用

Abraxane (登録商標) の使用と併用でのゲフィチニブのパルス投薬は、EGF 発現性腫瘍の増殖を阻害するために有用である。120匹のヌードマウスにBT474腫瘍細胞を接種して、BT474異種移植腫瘍を有する少なくとも90匹のマウスを得、それらを18の実験アーム(それぞれ、マウス5匹)に分ける。アーム1のマウスは、対照i.v.注射を受ける。他のすべてのマウスは、3週間、50mg/kgのAbraxane (登録商標) のi.v.注射を週1回受ける。アーム2は、Abraxane (登録商標) のみを受ける。アーム3、4、5、6、7、8は、漸増用量での2日のゲフィチニブパルスの後、週1回、Abraxane (登録商標) を受ける。アーム9、10、11、12、13は、漸増用量での1日のゲフィチニブパルスの後、週1回、Abraxane (登録商標) を受ける。アーム14、15、16、17、18は、漸増用量のゲフィチニブの毎日の投与と共に、週1回、Abraxane (登録商標) を受ける。週1回のAbraxane (登録商標) の前に1もしくは2日のパルスで、またはAbraxane (登録商標) との連続投与で与えることができるゲフィチニブの最大耐用量は確立されている。加えて、抗腫瘍反応の測定によって、用量-反応関係が存在するかどうか、および2日のパルス投与が優れているのか、1日のパルス投与が優れているのか、が決まるであろう。これらのデータを用いて、パルスゲフィチニブの至適用量およびAbraxane (登録商標) と共に投与する毎日連続のゲフィチニブの至適用量を選択する。

【0298】

120匹のヌードマウスにBT474腫瘍細胞を接種して、90匹の担癌マウスを得る。これらのマウスを6つの群(それぞれ15匹)に分ける。アーム1は、対照i.v.注射を受ける。アーム2は、3週間、週1回、i.v.で50mg/kgのAbraxane (登録商標) を受ける。アーム3は、150mg/kg/日で経口ゲフィチニブを受ける。アーム4は、以前に確立された用量での1日1回のゲフィチニブと共に、50mg/kgのAbraxane (登録商標) を受ける。アーム5は、以前に確立された用量および継続期間でのゲフィチニブパルスの後、50mg/kgのAbraxane (登録商標) を受ける。アーム6は、以前に確立された用量での週1回のゲフィチニブパルスのみを受ける。3週間の治療の後、対照が最大許容腫瘍サイズに達するまで、マウスを追跡する。

【0299】

(実施例15)

進行HER-2 ポジティブ乳癌のファーストライン療法としての週1回、ドースデンスのnab (商標) - パクリタキセル (Abraxane (登録商標))、カルボプラチンとTrastuzumab (登録商標) の第II相試験

この試験は、進行/転移性(第IV期腺癌)HER-2 過発現乳癌を有する患者のためのファーストライン細胞傷害療法としての、週1回、ドースデンスのトラスツズマブ/Abraxane (登録商標) /カルボプラチンの(1)安全性および許容可能度ならびに(2)目標反応率を評価することを目的とする。トラスツズマブは、erbB2受容体の細胞外セグメントに結合するモノクローナル抗体であり、Herceptin (登録商標) としても知られている。

【0300】

簡単に言うと、最近細胞傷害または放射線療法を受けていない患者を含めた。Abraxane (登録商標) の用量は、第1日、第8日、第15日の30分のi.v.注入としての75mg/m²から、標準的な3+3ルールに従って後続のサイクルの間に100mg/m²まで漸増させた。カルボプラチンAUC=2は、第1日、第8日、第15日および最初の29日サイクルの間、30~60分のi.v.注入として投与した。トラスツズマブは、第1週は4mg/kgおよび後続のすべての週は2mg/kgの用量で、第1日、第8日、第15日、第22日に30~90分のi.v.注入として投与した。

【0301】

反応の評価が可能な9人の患者のうち8人の(確定+未確定)反応率は、63%であり

、38%が安定した疾患であった。最も一般的な毒性は、好中球減少（グレード3：44%；グレード4：11%）および白血球減少（33%）であった。

【0302】

これらの結果は、トラスツズマブ + A b r a x a n e（登録商標） + カルボプラチンが、MBCのためのファーストライン療法として許容される許容可能度と高い抗腫瘍活性度を明示したことを示唆している。

【0303】

（実施例16）

転移性乳癌のファーストライン治療におけるカペシタピン + n a b（商標） - パクリタキセル（A b r a x a n e（登録商標））の第II相試験

10

この第II相試験の目的は、A b r a x a n e（登録商標）と併用でカペシタピンを受けたMBCを有する患者の安全性、有効性（進行までの時間および全生存）および生活の質を評価することであった。カペシタピンは、MBCの治療において単独およびタキサンと併用で実質的な有効性を有することが証明されているフルオロピリミジンカルバメートであり、X e l o d a（登録商標）としても知られている。

【0304】

この非盲検・シングルアーム試験では、A b r a x a n e（登録商標） $125\text{mg}/\text{m}^2$ を3週間ごと、第1日および第8日にi.v.注射によって投与し、加えて、カペシタピン $825\text{mg}/\text{m}^2$ を3週間ごと、第1から14日に1日2回、経口投与した。患者は、H E R - 2 / n e u ネガティブであり、3ヶ月より長い期待寿命を有した。患者は、転移性疾患のための化学療法を以前に受けておらず、カペシタピン療法を以前に受けておらず、ならびにアジュバント設定でのフルオロピリミジン療法およびパクリタキセル化学療法を以前に受けていなかった。

20

【0305】

12人の患者が登録し、最初の6人の患者に関する安全性分析が完了し、最初の8人の患者において2サイクル後、反応率を評価することができた。特異なまたは予想外の毒性はなく、グレード4の毒性およびグレード1より大きい神経障害もなかった。6人の患者における治療の最初の2サイクル（第一評価点）でのみ、反応データを確認した。2人の患者は、6サイクルを完了し、1人の患者は部分反応をおよび1人の患者は安定した疾患を有した。2サイクル後、最初の8人の患者のうち、2人に部分反応があり、4人は安定した疾患を有した。

30

【0306】

これらの結果は、カペシタピンと週1回のA b r a x a n e（登録商標）の有効用量での併用が、今までのところ新たな毒性がなく、実行可能であることを示している。A b r a x a n e（登録商標）関連毒性は、主として、臨床的帰結を伴わない好中球減少であり、手足症候群が、カペシタピンの主毒性であった。

【0307】

（実施例17）

早期乳癌を有する患者におけるドースデンスのドキソルビシン + シクロホスファミド、その後のn a b - パクリタキセル（A b r a x a n e（登録商標））のパイロット試験

40

この試験の目的は、早期乳癌におけるドキソルビシン（アドリアマイシン） + シクロホスファミド、その後のA b r a x a n e（登録商標）の毒性を評価することであった。

【0308】

患者は、手術可能な、組織学的に確認された早期乳癌を有した。これらの患者は、ドキソルビシン（アドリアマイシン） $60\text{mg}/\text{m}^2$ + シクロホスファミド $600\text{mg}/\text{m}^2$ （AC）を2週間に1回、4サイクル受け、その後、A b r a x a n e（登録商標） $260\text{mg}/\text{m}^2$ を2週間に1回、4サイクル受けた。

【0309】

30人の患者が、4サイクルのACを受け、29人の患者のうち27人が、4サイクルのA b r a x a n e（登録商標）を受けた。患者の33%は、A b r a x a n e（登録商

50

標)中にANC(好中球絶対数)の回復がなかったため、ペグフィルグラスチム(Neulasta(登録商標))を受けた。9人の患者(31%)は、非血液毒性のためにAbraxane(登録商標)用量を減少させた。合計9人の患者は、グレード2、および4人の患者は、グレード3末梢神経障害(PN)を有した。PNは、メジアンで28日以内に1グレード以上改善された。

【0310】

これらの結果は、2週間に1回、4サイクルのドキソルビシン(60 mg/m^2) + シクロホスファミド(600 mg/m^2)、その後の2週間に1回、4サイクルのドースデンスAbraxane(登録商標)(260 mg/m^2)でのドースデンス療法が、早期乳癌を有する患者において十分許容されたことを示している。

10

【0311】

(実施例18)

HER-2/neuポジティブ患者にはトラスツズマブを追加する、転移性乳癌のファーストライン治療としての週1回のnab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))

本試験の目的は、週1回のAbraxane(登録商標)をフロントライン設定に移すことおよびHER2/neuポジティブ患者にはトラスツズマブを加えることである。

【0312】

この第II相・非盲検試験は、局所進行または転移性乳癌を有する、20人のHER2ポジティブおよび50人のHER2ネガティブ患者を含んだ。 125 mg/m^2 のAbraxane(登録商標)を第1日、第8日および第15日に30分のi.v.注入によって投与し、1週間休薬した。HER2ポジティブである患者には試験治療と並行してトラスツズマブを投与した。第一エンドポイントは、反応率であり、第二エンドポイントは、進行までの時間(TTP)、全生存(OS)および毒性であった。

20

【0313】

安全性集団において、23人の患者は、今までにメジアンで3サイクルのAbraxane(登録商標)を受けた。最も一般的な治療関連悪性事象は、グレード3の好中球減少(8.7%)であり、グレード4の悪性事象はなかった。4人の評価可能な患者のうちの1人は、治療に反応した。

【0314】

(実施例19)

nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))およびカルボプラチンの第I相試験

本試験の目的は、Abraxane(登録商標)(週1回と3週間に1回の両方)とカルボプラチンAUC=6の最大耐用量を決定すること、および薬物動態(PK)に対する投与順序の影響を比較することであった。

30

【0315】

「標準的治療」後に進行した、組織学的にまたは細胞学的に実証された悪性疾患を有する患者を含めた。アーム1は、3週間ごとのサイクル1 毒性(220 、 260 、 300 、 340 mg/m^2)に基づく用量漸増形式でAbraxane(登録商標)を3週間に1回、続いてカルボプラチンAUC=6を受けた。アーム2は、週1回(第1日、第8日、第15日、その後、1週間休薬)のAbraxane(登録商標)(100 、 125 、 150 mg/m^2)、続いてカルボプラチンAUC=6を受けた。この試験のPK部分については、サイクル1においてAbraxane(登録商標)の後にカルボプラチン、そしてサイクル2では投与の順序を逆にし、最初の6、24、48および72時間の時点でのPKレベルを測定した。

40

【0316】

3週間に1回のスケジュールで、好中球減少、血小板減少および神経障害は、最も一般的なグレード3/4毒性(それぞれ、3/17)であった。週1回のスケジュールで、好中球減少5/13は、最も一般的なグレード3/4毒性であった。 125 mg/m^2 の最

50

高用量での週1回の投与 ($n = 6$) に対する最高の反応は、2人の部分的反応 (膀胱癌、黒色腫) および2人の安定した疾患 (NSCLC) であった。340 mg / m² の最高用量での3週間に1回の投与 ($n = 5$) に対する最高の反応は、1人の安定した疾患 (NSCLC) および2人の部分的反応 (SCLC、食道) であった。

【0317】

これらのデータは、Abraxane (登録商標) とカルボプラチンの併用の活性を示している。週1回投与についてのMTDは、300 mg / m² であり、3週間に1回の投与についてのMTDは、100 mg / m² であった。

【0318】

(実施例20)

局所進行 / 炎症性乳がんにおけるドースデンス・ゲムシタピン、エピルピシンおよび nab - パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) (GEA) の第II相試験

非盲検・第II相試験において、局所介入の前の導入 / ネオアジュバント療法レジメンを構成した。この治療レジメンは、ゲムシタピン 2000 mg / m² i.v.、2週間に1回、6サイクル；エピルピシン 50 mg / m²、2週間に1回、6サイクル；Abraxane (登録商標) 175 mg / m²、2週間に1回、6サイクルと、2週間に1回、第2日におけるペグフィルグラスチム 6 mg s.c. であった。局所介入後の手術後 / アジュバント療法レジメンは、ゲムシタピン 2000 mg / m²、2週間に1回、4サイクル；Abraxane (登録商標) 220 mg / m²、2週間に1回、4サイクル；および2週間に1回の日におけるペグフィルグラスチム 6 mg s.c. であった。患者は、組織学的に確認された局所進行 / 炎症性乳腺癌を有する女性を含んだ。

【0319】

(実施例21)

血管平滑筋細胞に対する Abraxane (登録商標) と併用での nab - ラパマイシンの細胞傷害活性

血管平滑筋細胞 (VSMC) を、96ウェルプレートに、漸増濃度の nab - ラパマイシンおよび 0 μM、1 μM、10 μM または 100 μM の Abraxane (登録商標) (ABI-007) が存在する状態で接種した。nab - ラパマイシンおよび Abraxane (登録商標) の細胞傷害効果を評価するために、処理した VSMC をエチジウムホモダイマー - 1 (カリフォルニア州、カールスバッドの Invitrogen) で染色し、赤色蛍光について分析した。エチジウムホモダイマー - 1 は、死細胞の易感染性膜のみを通過して核酸を染色することができる、高親和性、蛍光核酸染料である。図7Aに示すように、nab - ラパマイシンそれ自体が、蛍光増加によって証明されるような用量依存性細胞致死を示した。nab - ラパマイシンによる細胞致死は、1 μM および 10 μM の Abraxane (登録商標) によって増進されなかったが、100 μM の Abraxane (登録商標) によって大いに増進された (ANOVA、 $p < 0.0001$)。図7Aに示すようなエチジウムホモダイマー - 1 で染色された細胞を、カルセインにも暴露した。カルセイン AM (Invitrogen) は、非特異的サイトゾルエステラーゼによって蛍光カルセインに加水分解される非蛍光分子である。カルセイン AM に暴露された生細胞は、蛍光産物を生成し、それを維持することができるので、明るい緑色蛍光を示す。図7Bに示すように、nab - ラパマイシンは、カルセインによる蛍光染色量減少によって示されるような用量依存性細胞傷害活性を示した。この蛍光減少は、Abraxane (登録商標) とのコ・インキュベーションにより、用量依存的に増進された。ANOVA 統計量により、Abraxane (登録商標) のすべての薬物濃度で、 $p < 0.0001$ が得られた。

【0320】

(実施例22)

HT29 (ヒト結腸癌) 腫瘍異種移植片に対する Abraxane (登録商標) と併用での nab - ラパマイシンの細胞傷害活性

ヌードマウスの右肢に 10⁶ 個の HT29 細胞を移植した。腫瘍が触知可能になり、1

10

20

30

40

50

00 ~ 200 mm³ より大きくなったら、治療を開始した。マウスを無作為に4つの群に分類した(群あたりn = 8)。群1は、週3回、4週間、i.v.で食塩水を受け；群2は、毎日、5日間、i.p.で10 mg/kgのAbraxane(登録商標)を受け；群3は、40 mg/kgのnab-ラパマイシンを週3回、4週間、i.v.で受け；および群4は、nab-ラパマイシン(40 mg/kg、週3回、4週間、i.v.)とAbraxane(登録商標)(10 mg/kg、毎日、5日間、i.p.)の両方を受けた。図8に示すように、腫瘍抑制は、Abraxane(登録商標) + nab-ラパマイシン併用療法の場合のほうが、いずれかの単独の療法群より大きかった。

【0321】

(実施例23)

H358(ヒト肺癌)腫瘍異種移植片に対するAbraxane(登録商標)と併用でのnab-17- AAGの細胞傷害活性

ヌードマウスの右肢に10⁷個のH358細胞を移植した。腫瘍が触知可能になり、00 ~ 200 mm³ より大きくなったら、治療を開始した。マウスを無作為に4つの群に分類した(群あたりn = 8)。群1は、週3回、4週間、i.v.で食塩水を受け；群2は、毎日、5日間、i.p.で10 mg/kgのAbraxane(登録商標)を受け；群3は、80 mg/kgのnab-17- AAGを週3回、4週間、i.v.で受け；および群4は、nab-17- AAG(80 mg/kg、週3回、4週間、i.v.)とAbraxane(登録商標)(10 mg/kg、毎日、5日間、i.p.)の両方を受けた。図9に示すように、腫瘍抑制は、nab-17- AAG + Abraxane(登録商標)併用療法の場合のほうが、いずれかの単独の療法群より大きかった。

【0322】

(実施例24)

Abraxane(登録商標)(ABI-007)は、MDA-MB-231ヒト腫瘍異種移植片における腫瘍成長を減少させ、壊死、低酸素およびVEGF-A発現を誘導する。

【0323】

MDA-MB-231ヒト乳癌異種移植片を、雌ヌード(nu/nu)マウスの乳房脂肪パッドに同所移植した。平均腫瘍容積が230 mm³ になったら、マウスを動物5匹の群に無作為に割りあて、食塩水、Taxol(登録商標)、Abraxane(登録商標)またはドキソルビシンで治療した。Taxol(登録商標)は、10 mg/kg/日で投与し、Abraxane(登録商標)は、15 mg/kg/日で投与し、ドキソルビシンは、10 mg/kg/日で投与した。すべての薬物および対照食塩水を100 μLの量で毎日、5日間、i.v.投与した。マウスを犠牲にし、腫瘍を回収し、腫瘍細胞抽出物を作製した。腫瘍抽出物中のVEGF-Aタンパク質レベルをELISAによって決定した。場合によっては、Abraxane(登録商標)で治療したマウスからの腫瘍を組織学によって分析した。

【0324】

10

20

30

【表 4】

表 4

治療	投薬 スケジュール	平均腫瘍容積 (mm ³)	% TGI	VEGF-A (pg/mg タンパク質)
食塩水対照	100 μ l qdx5	523 \pm 79		337 \pm 51
Taxol(登録商標)	10 mg/kg/日 qdx5	231 \pm 32	56	664 \pm 66
Abraxane(登録 商標)	15 mg/kg/日 qdx5	187 \pm 29	64	890 \pm 82
ドキソルビシン	10 mg/kg/日 qdx5	287 \pm 56	45	754 \pm 49

表 4 に示すように、T a x o l (登録商標)、A b r a x a n e (登録商標) およびドキソルビシンすべてが、食塩治療対照動物と比較して、腫瘍容積の減少によって表されたとおり腫瘍成長を阻害した。腫瘍成長阻害 (T G I) は、試験群の平均腫瘍容積を、対照群最終測定時の対照群の平均腫瘍容積と比較することによって、計算した。腫瘍成長阻害は、A b r a x a n e (登録商標) で治療したマウスにおいて最も大きかった (64% 阻害)。T a x o l (登録商標) およびドキソルビシンは、それぞれ、56% および 45% の腫瘍成長阻害を示した。

【0325】

腫瘍細胞抽出物中の V E G F - A タンパク質のレベルは、E L I S A によって測定し、T a x o l (登録商標)、A b r a x a n e (登録商標) およびドキソルビシンで治療したマウスからの腫瘍において増加されることが明らかになった。V E G F - A タンパク質レベルは、A b r a x a n e (登録商標) で治療したマウスからの腫瘍において最高であり (164% 増加)、続いてドキソルビシン (124%)、そして T a x o l (登録商標) (97%) であった。

【0326】

食塩水治療対照マウスから、および A b r a x a n e (登録商標) の最後の注射の 1 週間後に A b r a x a n e (登録商標) 治療マウスから、腫瘍を回収した。それらの腫瘍を、壊死部位についておよび低酸素細胞の存在について評価した。低酸素細胞は、ピモニダゾール - タンパク質コンジュゲートの免疫組織化学検出によって同定した。図 10 に示すように、A b r a x a n e (登録商標) 治療マウスにおける腫瘍成長の阻害は、腫瘍組織における壊死 (図 10 B) および低酸素 (図 10 D) を随伴した。壊死および低酸素は、食塩水治療対照マウスからの腫瘍組織では観察されなかった (図 10 A および図 10 C)。

【0327】

(実施例 25)

A b r a x a n e (登録商標) 誘導インビトロ細胞毒性に対する V E G F - A および A v a s t i n (登録商標) の効果

血管内皮細胞に対して作用することによる腫瘍血管新生の刺激に加えて、分泌 V E G F - A も、V E G F - A 受容体 (V E G F - R) を提示する腫瘍細胞に対して作用する可能性がある。M D A - M B - 231 細胞は、V E G F - R 2 を発現し、これに対して H e p G 2 細胞は、V E G F - R 1 を発現し、および P C 3 前立腺腫瘍細胞は、V E G F - R 1 と V E G F - R 2 の両方を発現した。

【0328】

A b r a x a n e (登録商標) 誘導細胞傷害性に対する V E G F - A または抗 V E G F 抗体 (A v a s t i n (登録商標)) の効果を、インビトロでの細胞の細胞傷害性アッセイにおいて評定した。細胞を一定範囲の濃度 (1 から 24 nM) の A b r a x a n e (登録商標) で処理した。細胞を V E G F - A または A v a s t i n (登録商標) ででも処理

し、細胞傷害性を、A b r a x a n e（登録商標）のみで処理した細胞と比較した。図 1 1 A に示すように、V E G F - A の追加は、A b r a x a n e（登録商標）のインビトロ細胞傷害性を減少させた。対照的に、A v a s t i n（登録商標）の追加は、A b r a x a n e（登録商標）のインビトロ細胞傷害性を増加させた（図 1 1 A）。

【 0 3 2 9 】

同様の結果が、インビトロコロニー形成能アッセイ（i n v t r o c l o n o g e n i c a s s a y）において観察された。食塩水対照、A b r a x a n e（登録商標）のみ、V E G F - A のみ、A v a s t i n（登録商標）のみ、A b r a x a n e（登録商標）+ V E G F - A、またはA b r a x a n e（登録商標）+ A v a s t i n（登録商標）で細胞を処理した。図 1 1 B に示すように、A b r a x a n e（登録商標）は、食塩水対照と比較して、形成されるコロニーの平均数を減少させた。V E G F - 2 のみでの処理は、形成されるコロニー数を増加させたが、A v a s t i n（登録商標）のみでの処理は、形成されるコロニー数のわずかな減少をもたらす結果となった。A b r a x a n e（登録商標）処理細胞へのV E G F - A の添加は、細胞傷害効果を低下させ、その結果、A b r a x a n e（登録商標）のみと比較して形成されるコロニーが多くなった。A b r a x a n e（登録商標）処理細胞へのA v a s t i n（登録商標）の添加は、A b r a x a n e（登録商標）またはA v a s t i n（登録商標）のみで観察されたレベルにまさる細胞障害性の増加を明示する（例えば、形成されるコロニーの数の急減によって証明される）相乗効果を有するように見えた。

【 0 3 3 0 】

（実施例 2 6）

A v a s t i n（登録商標）と併用でのA b r a x a n e（登録商標）（A B I - 0 0 7）は、M D A - M B - 2 3 1 腫瘍異種移植片における腫瘍成長を減少させる。

【 0 3 3 1 】

ルシフェラーゼ発現性M D A - M B - 2 3 1 ヒト乳癌異種移植片を雌ヌード（n u / n u）マウスの乳房脂肪パッドに同所移植した。平均腫瘍容積が 230 mm^3 に達したら、マウスを動物 5 匹の群に無作為に割りあて、食塩水、A b r a x a n e（登録商標）、A v a s t i n（登録商標）、またはA b r a x a n e（登録商標）+ A v a s t i n（登録商標）併用で処理した。1 日 1 回、5 日間、 10 mg / kg / 日 のA b r a x a n e（登録商標）（単独でまたは併用で）を 1 週間空けて 2 サイクル、投与した。A v a s t i n（登録商標）は、2 サイクルのA b r a x a n e（登録商標）の後、 2 mg / kg 、 4 mg / kg または 8 mg / kg の用量で、週 2 回、6 週間、投与した。併用療法でのマウスと同じ時点で、A v a s t i n（登録商標）のみを 4 mg / kg の用量で投与した。マウスを腫瘍成長および薬物毒性についてモニターした。食塩水治療対照群における平均腫瘍容積が 2000 mm^3 に達したとき、マウスを犠牲にした。

【 0 3 3 2 】

【表 5】

表 5

治療	Avastin (登録商標) 用量	平均腫瘍容積 (mm ³)	%TGI	完全退縮% ³
食塩水対照		2391 ± 432		0
Abraxane(登録商標)(ABX)		117 ± 38	95.11	0
Avastin(登録商標)	4 mg/kg	2089 ± 251	12.56	0
ABX + Avastin(登録商標)	2 mg/kg	138 ± 42	94.23	20 (1/5)
ABX + Avastin(登録商標)	4 mg/kg	60 ± 17	97.49	40 (2/5)
ABX + Avastin(登録商標)	8 mg/kg	36 ± 16	98.49	40 (2/5)

いずれの治療群においても毒性は観察されなかった。腫瘍成長阻害(TGI)は、試験群の平均腫瘍容積を対照群最終測定時の対照群の平均腫瘍容積と比較することによって計算した。表5および図12に示すように、4 mg/kgの用量でのAvastin(登録商標)は、原発腫瘍を有意には阻害しなかった(12.56%阻害)。Abraxane(登録商標)とAvastin(登録商標)の併用療法は、Avastin(登録商標)のみより有意に良好な転帰を生じさせ、腫瘍阻害は、94.23%から98.49%の範囲にわたった。2つの最高用量でのAvastin(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)は、Abraxane(登録商標)のみより良好な転帰を生じさせた(95.11%阻害と比較して、97.49または98.49%)。併用でのAbraxane(登録商標)とAvastin(登録商標)は、治療したマウスにおいて腫瘍を退縮させる結果となり、この場合、完全な退縮は、第65日の時点で測定可能な腫瘍がないマウスにあてはまった。Abraxane(登録商標)との組み合わせで治療した15匹のマウスのうちの5匹(30%)。

【0333】

Avastin(登録商標)は、完全な腫瘍退縮を示し、残りのマウスの腫瘍は、対照と比較して90%縮小された。

【0334】

(実施例27)

Avastin(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)(ABI-007)は、MDA-MB-231腫瘍異種移植片における腫瘍転移を減少させる

実施例25において説明したように、ルシフェラーゼ発現性MDA-MB-231ヒト乳癌細胞異種移植片を、雌ヌード(nu/nu)マウスの乳房脂肪パッドに同所移植した。平均腫瘍容積が230 mm³に達したら、マウスを群に無作為に割りあて、食塩水(n=10)、Abraxane(登録商標)(n=5)、Avastin(登録商標)(n=5)、またはAbraxane(登録商標)+Avastin(登録商標)の併用(n=5)で治療した。1日1回、5日間、10 mg/kg/日のAbraxane(登録商標)(単独でまたは併用で)を1週間空けて2サイクル、投与した。Avastin(登録商標)は、2サイクルのAbraxane(登録商標)の後、2 mg/kg、4 mg/kgまたは8 mg/kgの用量で、週2回、6週間、投与した。併用療法でのマウスと同じ時点で、Avastin(登録商標)のみを4 mg/kgの用量で投与した。食塩水治療対照群における平均腫瘍容積が2000 mm³に達したとき、マウスを犠牲にした。腋窩リンパ節および肺の両葉をそれぞれのマウスから除去し、細胞抽出物を作製した。これらの組織中のMDA-MB-231細胞の存在を、ルシフェラーゼ活性による分析によって評価し、原発腫瘍からの転移の指標とした。犠牲にした日(腫瘍移植後、第65日)に10のリンパ節および肺の両葉からの抽出物においてルシフェラーゼ活性を測定した。2

0 μL の溶解産物あたり 500 より大きい発光量 (light unit) 値を、MDA - MB - 231 細胞の存在についておよび転移の発生について陽性とみなした。

【0335】

【表6】

表6

		リンパ節転移		肺転移	
治療	Avastin(登録商標)用量	発生率	P値	発生率	P値
食塩水 対照		10/10 (100%)		7/10 (70%)	
Abraxane(登録商標) (ABX)		5/5 (100%)	-	4/5 (80%)	-
Avastin(登録商標)	4 mg/kg	5/5 (100%)	-	3/5 (60%)	NS
ABX + Avastin(登録商標)	2 mg/kg	5/5 (100%)	-	1/5 (20%)	0.045
ABX + Avastin(登録商標)	4 mg/kg	2/5 (40%)	0.022	2/5 (40%)	NS
ABX + Avastin(登録商標)	8 mg/kg	2/5 (40%)	0.022	0/5 (0%)	0.025

表6に示したように、Abraxane(登録商標)またはAvastin(登録商標)のみでの治療は、細胞抽出物におけるルシフェラーゼ活性によって分析したところ、リンパ節への腫瘍転移の発生率に影響を及ぼさないように見えた。ここで用いる場合、発生率は、それぞれのマウスからの組織におけるルシフェラーゼ活性の存在を指す。Avastin(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)は、腫瘍転移に対して有意な効果を明示した。転移の発生率は、4 mg/kg および 8 mg/kg の2つの最高用量でのAbraxane(登録商標)およびAvastin(登録商標)で治療した群では40%に降下した(P値 = 0.022; この場合のP値は、フィッシャーの直接確率検定での試験群と対照群の間の差の分析によって生成した。NSは、有意でないことを指す)。Abraxane(登録商標)またはAvastin(登録商標)のみでは、表6に示したように、肺への腫瘍転移の発生率にほとんど影響を及ぼさないように見えた。Avastin(登録商標)と併用でのAbraxane(登録商標)は、肺転移の発生率に対する効果を明示した。転移の発生率は、2 mg/kg、4 mg/kg および 8 mg/kg の用量でのAbraxane(登録商標)とAvastin(登録商標)の併用で、それぞれ、20%、40% および 0% に降下した。

【0336】

組織抽出物におけるルシフェラーゼ活性によって評価したときのリンパ節および肺への腫瘍転移を図13に示す。Abraxane(登録商標)とAvastin(登録商標)の併用は、MDA - MB - 231 腫瘍細胞のリンパ節転移(図13A)および肺転移(図13B)の減少に対して相乗効果を有した。

【0337】

(実施例28)

パクリタキセル化学療法は、腫瘍内の微小血管密度を増加させる。

【0338】

パクリタキセルの溶媒系製剤(すなわち、Taxol(登録商標))および無溶媒製剤(すなわち、nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))を、腫瘍容積を減少させるおよび腫瘍内の微小血管密度(「MVD」)を増加させるそれらの能力についてアッセイした。パクリタキセル感受性MX-1異種移植片、パクリタキセル感受性MES-S A異種移植片、またはパクリタキセル耐性MES-S A/Dx5異種移植片のいずれかを有するマウス5匹の4つの群をそれぞれが含む平行実験を、(1)1日1回、連続5日間(「qdx5」)投与される13.4 mg/kgでのTaxol(登録商標); (

10

20

30

40

50

2) 13.4 mg/kg、q d x 5でのAbraxane (登録商標); (3) 30 mg/kg、q d x 5でのAvastin (登録商標); または(4) 匹敵する量のリン酸緩衝食塩水(「PBS」)、q d x 5、で処理した。1つの実験では、腫瘍容積を第17日に開始して週2回、評定した。第二の実験では、第11日(実験最終日)のCD31染色によってMVDを定量した。腫瘍容積に対するそれぞれの組織中のCD31陽性構造のパーセントとして、MVDを報告した。

【0339】

図14Aに示すように、腫瘍阻害によって、MES-SA/Dx5は、パクリタキセル耐性であること、ならびにMX-1およびMES-SAは、パクリタキセル感受性であることが確認された。図14Bに示すように、MVDは、腫瘍収縮に伴って増加した。MX-1の場合、MVDは、1.08 ± 0.65% (PBS) から4.93 ± 3.22% (1.34 mg/kgでのTaxol (登録商標))、9.03 ± 13.0% (13.4 mg/kgでのAbraxane (登録商標))、および9.18 ± 11.19% (30 mg/kgでのAbraxane (登録商標))に増加した。MES-SAの場合、MVDは、3.96 ± 3.68% (PBS) から、7.33 ± 1.30% (13.4 mg/kgでのTaxol (登録商標))、3.33 ± 1.03% (13.4 mg/kgでのAbraxane (登録商標))、および11.69 ± 7.51% (30 mg/kgでのAbraxane (登録商標))に増加した。MES-SA/Dx5の場合、MVDは、4.16 ± 2.39%、4.11 ± 0.55% (13.4 mg/kgでのTaxol (登録商標))、4.13 ± 2.30% (13.4 mg/kgでのAbraxane (登録商標))、および2.52 ± 1.08% (30 mg/kgでのAbraxane (登録商標))で安定したままであった。パクリタキセル感受性MX-1とMES-SAの両方において、腫瘍容積減少とMVD増加の間に正の相関関係があった(図14Aおよび14B中のMX-1パネル、ならびに図14Aおよび14B中のMES-SAパネルを比較)。13.4 mg/kgのTaxol (登録商標)での、いずれかの濃度のAbraxane (登録商標)での、またはPBSでの治療後、パクリタキセル耐性MES-SA/Dx5における腫瘍容積およびMVDの変化は一切観察できなかった。図14Bの第4パネルは、一緒にプロットした3つすべての腫瘍タイプについてのMVDデータを示している。このデータは、パクリタキセル誘発収縮を受けた腫瘍が、MVD増加を示す(これは、化学療法に反応しての血管新生増加を表す)こと、およびその関係がlog線形であることを示した。

【0340】

(実施例29)

Abraxane (登録商標) (ABI-007) と併用でのAvastin (登録商標) の投与は、Abraxane (登録商標) (ABI-007) のみによって誘導される腫瘍抑制を有意に改善する。

【0341】

単独でのおよびペバシツマブ(Avastin (登録商標)) と併用でのAbraxane (登録商標) の抗腫瘍活性をインビボでアッセイした。MDA-MB-231-Luc + ヒト乳癌異種移植片を、週齢4から6週の雌ヌード(nu/nu) マウス(インディアナ州、インディアナポリスのHarlan Sprague-Delaney) の乳房脂肪パッド(「MFP」) に、標準的な方法に従って同所移植した。容積で200 ~ 250 mm³ のMDA-MB-231腫瘍を有するマウスをそれぞれ動物10匹の6つの群に無作為に割りあて、(1) PBS; (2) Abraxane (登録商標) のみ(10 mg/kg、静脈内(「i.v.」) 投与、q d x 5); (3) Avastin (登録商標) のみ(4 mg/kg、腹腔内(「i.p.」) 注射による投与、週3回(「q 3 x w k l y」)); またはAbraxane (登録商標)、それに続くAvastin (登録商標) で治療した。Avastin (登録商標) 治療は、0.1 mLの滅菌食塩水に溶解した2 mg/kg、4 mg/kgまたは8 mg/kgのAvastin (登録商標) 用量で、1サイクルのAbraxane (登録商標) の終了の24時間後に開始し、q 3 x w k l yで5週間、腹腔内注射した。1または2サイクルのAbraxane (登録商標) を投与

した。2サイクルA b r a x a n e（登録商標）治療の場合、第二サイクルのA b r a x a n e（登録商標）（10mg/kg、i.v.、q d x 5）は、第一サイクル終了の1週間後に投与した。対照群は、食塩水を受け、これは、A b r a x a n e（登録商標）治療およびA v a s t i n（登録商標）治療それぞれと同じ日に同じ方法（すなわち、0.1mLのi.v.またはi.p.注射）によって同じ量で投与した。

【0342】

ルシフェラーゼ発現MDA-MB-231由来腫瘍を有するマウスに対して2ラウンドの実験を行って、A v a s t i n（登録商標）と併用したA b r a x a n e（登録商標）化学療法、q d x 5の1サイクルまたは2サイクルの有効性を比較した。体重減少または挙動変化によって判定される毒性の徴候は、いずれの治療マウスにおいても観察されなかった。図15および表7に提示する両方の実験の比較分析は、2サイクルのA b r a x a n e（登録商標）（10mg/kg）が、腫瘍成長抑制に関して、1サイクルより有意に有効であることを示した（ $p < 0.05$ ）。図15は、10mg/kgでのA b r a x a n e（登録商標）と4mg/kgでのA v a s t i n（登録商標）の併用療法からのデータを提示するものである。

【0343】

【表7】

表7

治療	Avastin（登録商標） 用量	平均腫瘍容積 (mm ³) ¹	%TGI ²	%TGD ³	完全退縮% ⁴
実験番号1: 1サイクルのAbraxane(登録商標)(10mg/kg)					
食塩水対照		2079 ± 287			0
Abraxane(登録商標) (ABX)		596 ± 98	71.33	20	0
Avastin（登録商標）	2 mg/kg	953 ± 127	54.16	13	0
ABX+Avastin（登録商標）	2 mg/kg	255 ± 46	87.73	33	0
実験番号2: 1サイクルのAbraxane(登録商標)(10mg/kg)					
食塩水対照		2391 ± 432			0
Abraxane(登録商標) (ABX)		117 ± 38	95.11	>65 ⁵	0
Avastin（登録商標）	4 mg/kg	2089 ± 251	12.56	7	0
ABX+Avastin（登録商標）	2 mg/kg	138 ± 42	94.23	>65 ^e	20 (1/5)
ABX+Avastin（登録商標）	4 mg/kg	60 ± 17	97.49	>65 ^e	40 (2/5)
ABX+Avastin（登録商標）	8 mg/kg	36 ± 16	98.49	>65 ^e	40 (2/5)

¹ P B S 治療対照群を、それらの腫瘍が2000mm³ 限度に達したため、犠牲にした日における群（n = 5）あたりの平均腫瘍容積 ± S E。

² 対照マウス測定最終日のP B S 治療群におけるものと比較した薬物治療群における平均腫瘍容積の減少パーセント

³ 腫瘍成長遅延（「T G D」）は、P B S 治療対照群におけるものと比較した実験群における平均腫瘍容積が1000mm³ に達するために必要な追加日数を示す。対照群は、腫瘍移植後第25日の時点で1000mm³ に達した。

⁴ 腫瘍移植後第65日の時点で測定可能な腫瘍がないマウスのパーセント。括弧内の数は、それぞれの群における腫瘍が完全に退縮したマウスの数を示す。

⁵ 平均腫瘍容積が実験の終わり（腫瘍移植後第65日）までに1000mm³ に達しなかったため、T G Dを正確に決定することができなかった。

【0344】

表7に示すように、1サイクルのA b r a x a n e（登録商標）の後の平均腫瘍容積は、対照群における平均腫瘍容積と比較して71% T G Iに相当する、596 ± 98mm³ であり、一方、2サイクルのA b r a x a n e（登録商標）の後の平均腫瘍容積は、対照

群における平均腫瘍容積と比較して95% TGIに相当する、 $117 \pm 38 \text{ mm}^3$ であった。1サイクルのAbraxane（登録商標）は、腫瘍容積が 1000 mm^3 に達する時点を、対照動物に比べて20日遅らせた。対照的に、2サイクルのAbraxane（登録商標）を受けた群における平均腫瘍容積は、この実験の全継続期間を通じて 1000 mm^3 に達せず、従って、腫瘍成長遅延（「TGD」）は最低65日間延期された。Avastin（登録商標）のみ（ 4 mg/kg ）は、定着した腫瘍（治療の第1日の時点で $100 \sim 150 \text{ mm}^3$ ）を有するマウスで実験を行ったので、腫瘍成長に対して有意な効果を少ししか（図15A）乃至は全く（図15B）生じなかった。

【0345】

さらに、これらの結果は、Abraxane（登録商標）とAvastin（登録商標）の併用療法が、単独で投与したいずれの薬物と比較しても腫瘍成長の相乗的抑制をもたらしたことを明らかに示していた。単独でのAbraxane（登録商標）は、特に2サイクル療法で、腫瘍成長を強力に阻害したとしても、腫瘍抑制および腫瘍成長遅延の程度にかかわらず、すべてのマウスにおいて腫瘍成長が再開し、ならびにAbraxane（登録商標）またはAvastin（登録商標）のいずれかのみで治療したいずれのマウスにおいても完全な退縮は観察されなかった。対照的に、併用療法を受けたマウスは、いずれの他の実験群におけるものと比較しても平均して小さい腫瘍を有した（ $p < 0.05$ ）。加えて、数匹のマウスは、2、4、または 8 mg/kg のAvastin（登録商標）と併用で2サイクルのAbraxane（登録商標）を受けた後、測定可能なまたは視覚的に検出可能な腫瘍を一切提示しなかった（図15Bおよび表7）。群あたり比較的少数のマウスは、Avastin（登録商標）濃度に対する直接的用量依存性を確立できなかったが、より高いAvastin（登録商標）用量は、完全に退縮した腫瘍を有するマウスのより多い数に随伴するように見えることを示す傾向があった（表7）。

【0346】

（実施例30）

Abraxane（登録商標）（ABI-007）またはAvastin（登録商標）のみではなくAbraxane（登録商標）（ABI-007）とAvastin（登録商標）の併用は、すべての治療マウスにおいて、完全で持続可能な腫瘍退縮を生じさせた。

【0347】

MDA-MB-231由来の腫瘍を有するマウスを実施例29において説明したとおり生じさせた。容積で $200 \sim 250 \text{ mm}^3$ の腫瘍を有するマウスをそれぞれ動物10匹の6つの群に無作為に割りあて、（1）PBS；（2）Avastin（登録商標）のみ（ 4 mg/kg 、腹腔内（「i.p.」）注射によって、週2回（「q2x weekly」）投与）；（3）Abraxane（登録商標）のみ（ 30 mg/kg 、静脈内（「i.v.」）投与、 $q d \times 5$ ）；または（4）Abraxane（登録商標）、続いてAvastin（登録商標）で治療した。q2x weeklyで5週間、腹腔内注射する、 0.1 mL の滅菌食塩水に溶解した 4 mg/kg のAvastin（登録商標）用量でのAvastin（登録商標）治療を、Abraxane（登録商標）の第一の注射の24時間後に開始し、その実験が終わるまで継続した。1週間空けて2サイクルのAbraxane（登録商標）を投与した（両方とも、 10 mg/kg 、i.v.、 $q d \times 5$ ）。対照群は、Abraxane（登録商標）治療およびAvastin（登録商標）治療とそれぞれ同じ日に同じ方法（すなわち、 0.1 mL のi.v.またはi.p.注射）により同じ量で投与される食塩水を受けた。

【0348】

この試験が完了するまで、週3回、腫瘍容積を評定した。データの要約を図16に示す。注目に値することとして、2サイクルのAbraxane（登録商標）（ 30 mg/kg ）は単独で腫瘍成長を有効に抑制したが、Avastin（登録商標）（ 4 mg/kg ）のみで治療したマウスまたはPBS注射対照動物におけるよりは多少遅くではあるにせよ、第2サイクルのAbraxane（登録商標）終了の約2週間後に腫瘍は再び成長し

始めた。対照的に、A v a s t i n（登録商標）（4 m g / k g）と併用で投与した2サイクルのA b r a x a n e（登録商標）（30 m g / k g）は、腫瘍成長を有効に抑制したばかりでなく、その実験の最後、腫瘍移植の95日後、まで腫瘍のほぼ完全な退縮をもたらす結果となった。

【0349】

（実施例31）

A b r a x a n e（登録商標）（A B I - 007）とA v a s t i n（登録商標）の併用療法は、M D A - M B - 453 - L u c + - 由来の腫瘍を有するマウスにおいて腫瘍成長、リンパ行性転移および肺転移を阻害する。

【0350】

ルシフェラーゼ標識M D A - M B - 435細胞系統（「M D A - M B - 435 - L u c +」）は、D r . S i e r r a（スペイン、バルセロナのU n i v e r s i t a r i a d e B e l l v i t g e）の寛大な寄贈品であり、どこかほかの場所で特性づけされたものであった。R u b i o , N . ら（2001）, “ M e t a s t a t i c b e h a v i o r o f h u m a n b r e a s t c a r c i n o m a s o v e r e x p r e s s i o n t h e B c l - x (L) g e n e : a r o l e i n d o r m a n c y a n d o r g a n o s p e c i f i c i t y , ” L a b . I n v e s t . 8 : 725 - 34。このM D A - M B - 435 - L u c +細胞系統は、主として肺への、およびより低い程度にリンパ節への高い転移能力を有する。すべての腫瘍系統のための培養基は、5%ウシ胎仔血清、2 mMのグルタミン、1 mMのピルビン酸ナトリウムおよび非必須アミノ酸を補足したダルベッコ変性イーグル培地から成った。P B Sで細胞単相を洗浄し、その後、P B Sで希釈した0.5 mMのE D T Aに3 ~ 4分暴露することによって、継代のための腫瘍細胞を回収した。細胞を週2回、継代培養し、R o c h e D i a g n o s t i c s G m b H（ドイツ、ペンツブルグ）からの免疫検出キットを使用してマイコプラズマについて常例的に試験した。

【0351】

M D A - M B - 435 - L u c +（「435 - L u c +」）細胞を、週齢4から6週の雌I C R S C I Dマウス（ニューヨーク州、ハドソンのT a c o n i c）の乳房脂肪パッドに皮下移植した。2 ~ 3日ごとに腫瘍垂直径をデジタルキャリパーで測定し、それらを用いて、次の式に従って腫瘍容積を計算した：容積 = $D d^2 / 6$ （式中、D = 大きいほうの径、およびd = 小さいほうの径）。435 - L u c +腫瘍は、それらの非トランスフェクト対照物（435 - M B A - M S誘導同所腫瘍を有するマウス）と同一の増殖速度を有した。動物の管理は、施設内ガイドラインに従った。

【0352】

容積で200 ~ 250 mm³の435 - L u c +腫瘍を有するマウスを、それぞれ動物5匹の6つの群に無作為に割りあて、P B S、A b r a x a n e（登録商標）（「A B X」）のみ（10 m g / k g、i . v .、q d x 5）、A v a s t i n（登録商標）のみ（4 m g / k g、i . p .、週2回）、またはA b r a x a n e（登録商標）、続いてA v a s t i n（登録商標）によって治療した。サイクル間に1週間の休薬を伴う、それぞれ連続5日間の2サイクルのA b r a x a n e（登録商標）治療を施した。A v a s t i n（登録商標）治療は、1サイクルのA b r a x a n e（登録商標）終了の24時間後、0.1 mLの滅菌した無エンドトキシンのP B Sに溶解した4 m g / k gの用量で開始し、週2回、合計5週間にわたってi . p .注射した。対照群は、P B S（0.1 mL）を受け、これは、A b r a x a n e（登録商標）治療およびA v a s t i n（登録商標）治療とそれぞれ同じ日にi . v .またはi . p .注射した。転移巣の最大発達を可能ならしめるために、対照群における平均腫瘍容積が2000 mm³に達したときにマウスを犠牲にした。表8は、M D A - M B - 435 - L u c +腫瘍モデルにおける腫瘍成長に対するA b r a x a n e（登録商標）、A v a s t i n（登録商標）、およびA b r a x a n e（登録商標）とA v a s t i n（登録商標）での併用療法の効果を示すものである。

【0353】

【表 8】

表 8

MDA-MB-435-Luc+				
治療	Avastin (登録商標) (mg/kg)	腫瘍容積 (mm ³) ⁶	% TGI ⁷	完全退縮% ⁸
対照		2020		0
ABXのみ		369	81.73	0
Avastinのみ	4	792	60.79	0
ABX + Avastin (登録商標)	4	167	91.73	0

10

⁶ 腫瘍容積は、群あたりの平均腫瘍容積を意味し、立方ミリメートル（「mm³」）で表示する。

⁷ 腫瘍成長阻害（「TGI」）は、PBS治療対照群と比較した実験群における平均腫瘍容積の減少パーセントとして提示する。

⁸ 完全退縮は、92日であるその実験の全長にわたって原腫瘍注射部位に測定可能または触知可能な腫瘍がないことと定義した。

【0354】

腫瘍転移は、10の腋窩リンパ節（「LN」）および肺の両葉から採取した組織抽出物におけるルシフェラーゼ活性を測定することによって決定した。リンパ節および肺を切除し、PBS中で洗浄し、そしてプロテアーゼ阻害剤カクテルおよびPMSF（ミズーリ州のSigma）を含有する0.35mLの冷CCLRバッファ（ウィスコンシン州、マディソンのPromega）中でホモジネートした。細胞破壊片を遠心分離によって除去した。透明溶解液のタンパク質濃度を、Bradfordアッセイ（カリフォルニア州、ハーキュリーズのBio-Rad）によって決定した。15μLのLuciferase Assay Reagent（ウィスコンシン州、マディソンのPromega）を10μLの透明溶解液と混合し、単管式照度計（ドイツ、Berthold）を使用して10秒平均の発光を検出した。組織ホモジネートを伴わないCCLRバッファおよび非担癌マウスのリンパ節または肺をバックグラウンドシグナルのために分析し、結果から引いた。正味の結果を、総溶解タンパク質のmgあたりの正規化した相対発光量（「RLU」）として表示する。転移の発生率を評定するために、バックグラウンド（約100の発光量）より上の800の発光量の発光シグナルを有する抽出物を陽性とみなした。免疫組織化学検出によって独立して確認された（データは示さない）、転移組織においてバックグラウンドより上で再現可能に検出された最小シグナルであったので、この値を選択した。GraphPad Instat（カリフォルニア州、サンディエゴのGraphPad Inc.）またはSPSS 14.0（イリノイ州、シカゴのSPSS, Inc.）を使用するフィッシャーの直接確率検定によって、リンパ節転移と肺転移の差を統計的有意性について評定した。

20

30

【0355】

40

MDA-MB-435-Luc+腫瘍細胞の転移は、リンパ節および肺からの組織抽出物におけるルシフェラーゼ活性を測定することによって同定した。転移の発生率を表9に提示する。併用療法群において、435-Luc+担癌マウスは、4mg/kg用量のAvastin（登録商標）を受けた。予想どおり、対照435-Luc+担癌マウスの100%が肺転移を有した一方で、対照の50%しか、リンパ節転移を有さなかった（表9）。

【0356】

【表 9】

表 9

MDA-MB-435-Luc+				
リンパ節転移				
治療	Avastin (登録商標) (mg/kg)	発生率 ⁹ N/合計 (%)	対照に対する 阻害%	P 値
対照		4/8 (50)		
ABX のみ		0/6 (0)	100	0.01
Avastin のみ	4	0/6 (0)	100	0.01
ABX + Avastin (登録商標)	4	0/6 (0)	100	0.01
肺転移				
処理	Avastin (登録商標) (mg/kg)	発生率 N/合計 (%)	対照に対する 阻害%	P 値
対照		7/7 (100)		
ABX のみ		5/6 (83)	17	NS ¹⁰
Avastin のみ	4	4/8 (50)	50	0.01
ABX + Avastin (登録商標)	4	2/8 (25)	75	0.001

⁹ ルシフェラーゼ活性は、それぞれのマウスからの 10 のリンパ節および肺の両葉からの抽出物において測定した。20 μ L の溶解産物あたり最低 500 の発光量を有したサンプルを陽性とみなした。非担癌マウスの組織からの溶解産物は、100 の発行量の発光シグナルを生成し、これをバックグラウンドとみなし、陽性値から引いた。それぞれの実験群における腫瘍を有するマウスの総数あたりのリンパ節または肺転移を有するマウスの数として、結果を提示する。転移を有するマウスのパーセンテージを括弧内に示す。

¹⁰ NS = 非有意。フィッシャーの直接確率検定によって分析したとき、実験群の用量と対照群の用量の差が統計学的に達しない。

【0357】

Abraxane (登録商標) (10 mg/kg) も、Avastin (登録商標) (4 mg/kg) も、453-Luc+ 担癌マウスにおいて肺転移を有効に抑制しなかったが、注目に値することとして、Abraxane (登録商標) / Avastin (登録商標) 併用療法は、肺転移を有意に抑制し、ならびに PBS を注射した対照と比較して肺腫瘍を有するマウスの数を 75 % 減少させた (表 9)。対照的に、Abraxane (登録商標) (10 mg/kg) のみ、Avastin (登録商標) (4 mg/kg) のみ、および Abraxane (登録商標) / Avastin (登録商標) 併用療法すべてが、リンパ節転移を抑制した。これらの結果は、Abraxane (登録商標) と Avastin (登録商標) での併用療法が、リンパ節転移と肺転移の両方を抑制するために特に有用であり得ることを示している。

【0358】

(実施例 32)

Abraxane (登録商標) (ABI-007) と Avastin (登録商標) での併用療法は、MDA-MB-231 由来の腫瘍または MDA-MB-231-Luc+ 由来の腫瘍を有するマウスにおいてリンパ行性転移および肺転移を根絶した。

【0359】

MDA-MB-231 または 231-Luc+ 細胞を、週齢 4 から 6 週の雌 nu/nu マウス (インディアナ州、インディアナポリスの Harlan Sprague-Delaney) の MFP に、標準的な方法によって移植した。簡単に言うと、マウスを麻酔し、 4×10^6 個の細胞および 50 % Matrigel (ミズーリ州の Sigma) を含有する 100 μ L の細胞懸濁液をその MFP に注射した。2 ~ 3 日ごとにデジタルキャリパーを使用して腫瘍垂直径を測定し、それらを用いて、次の式に従って腫瘍容積を計算し

た：容積 = $Dd^2 / 6$ (式中、 D = 大きいほうの径、および d = 小さいほうの径)。231 - Luc + 腫瘍は、それらの非トランスフェクト対照物と同一の増殖速度を有した。動物の管理は、施設内ガイドラインに従った。

【0360】

ルシフェラーゼ発現性同所MDA - MB - 231 (213 - Luc +) 異種移植片を定着した腫瘍 (~ 460 mm³) になるまで成長させ、 $N = 5$ 、6または7の4つの群に無作為に割りあてた。群を(1) Abraxane (登録商標) (30 mg / kg、q d x 5) のみ；(2) Avastin (登録商標) (実験継続期間にわたって、4 mg / kg、q 2 x w k l y) のみ；(3) Avastin (登録商標) (継続期間にわたって、4 mg / kg、q 2 x w k l y) と併用での2サイクルのAbraxane (登録商標) (30 mg / kg、q d x 5) ；または(4) 同一量のPBSで治療した。

10

【0361】

MDA - MB - 231 - Luc + 腫瘍細胞の転移は、上の実施例31において説明したように、リンパ節および肺からの組織抽出物におけるルシフェラーゼ活性を測定することによって同定した。転移の発生率を評定するために、バックグラウンド (約100の発光量) より上の500の発光量の発光シグナルを有した抽出物を陽性とみなした。この値は、ヒト細胞の免疫組織化学検出によって転移が独立して確認された組織においてバックグラウンドより上で再現可能に検出された最小シグナルを表すので、選択した。正味の結果を、総溶解タンパク質のmgあたりの正規化した相対発光量 (「RLU」) として表示し、図17A (リンパ行性転移) および図17B (肺転移) に提示する。

20

【0362】

有意に増進された抗腫瘍効果と一致して、定着した大きな腫瘍において nab - パクリタキセル / ベバシツマブ併用により抗転移効果も劇的に改善された。転移負荷量および発生率の両方を測定したところ、ベバシツマブまたは nab - パクリタキセルのいずれかのみでは近位および対側リンパ節および肺への転移を予防できなかったが、リンパ行性転移および肺転移は、併用療法によって完全に除去された (図6および表3)。

【0363】

これらの結果は、Abraxane (登録商標) (30 mg / kg) と Avastin (登録商標) (4 mg / kg) での併用療法が、MDA - MB - 231 - Luc + - 由来の担癌マウスにおいてリンパ行性転移と肺転移の両方を有効に抑制したこと、特に、Abraxane (登録商標) / Avastin (登録商標) 併用は、Abraxane (登録商標) (30 mg / kg) または Avastin (登録商標) (4 mg / kg) のみでの治療とは対照的に、肺転移を有意に抑制したことを示している。従って、Abraxane (登録商標) と Avastin (登録商標) での併用療法は、反動的血管新生に起因する腫瘍リバウンドの予防に、およびリンパ節転移と肺転移の両方の抑制に、特に有益であり得る。さらに、従来の溶媒系パクリタキセル (Taxol (登録商標)) にまさる Abraxane (登録商標) (nab - パクリタキセル) の改善された抗腫瘍有効性およびより良好な安全性プロファイルのため、それは併用療法のより有望な候補となる。最も驚くべきおよび励みになることとして、Abraxane (登録商標) / Avastin (登録商標) 併用は、定着した大きな腫瘍に対してでさえ、原発腫瘍と転移の両方を完全

30

40

【0364】

上述の発明は、明確に理解するために例証および例としてある程度詳細に説明したものであるが、一定の小さな変更および修正が行われるであろうことは当業者には明らかである。従って、本説明および実施例を本発明の範囲の限定とみなすべきではない。

【0365】

本明細書に引用したすべての参考文献 (出版物、特許出願および特許を含む) は、それぞれの参考文献が参考として取り入れられていると個々におよび具体的に示されている、およびその全体が本明細書に記載されているのと同じ程度に、本明細書に参照により取り入れられている。

50

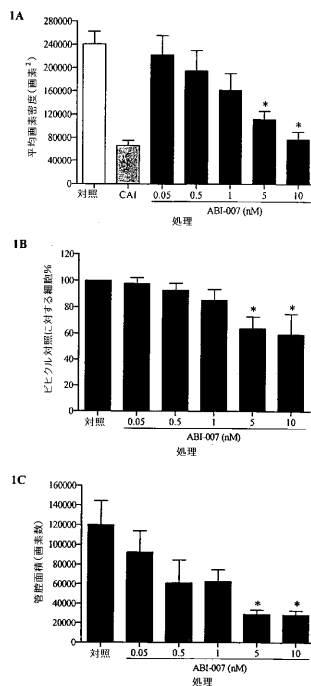
【 0 3 6 6 】

本発明を実施するための本発明者らが知っている最良の様式を含めて、本発明の好ましい変形形態を本明細書に記載した。上の説明を読むことで、当業者には、これらの好ましい変形形態の変形形態が明らかになるであろう。本発明者らは、そうした変形形態を適宜利用することを当業者に期待しており、また本発明者らは、本発明が本明細書に具体的に記載したことは別様に実施されることを意図している。従って、本発明は、準拠法によって許される場合、ここに添付する特許請求の範囲に記載する本主題のすべての修正形態および等価形態を包含する。さらに、本明細書に別途指示がない限り、または文脈によって明確に否定されていない限り、本発明のすべての可能な変形形態における上記要素の任意の組み合わせが本発明に包含される。

10

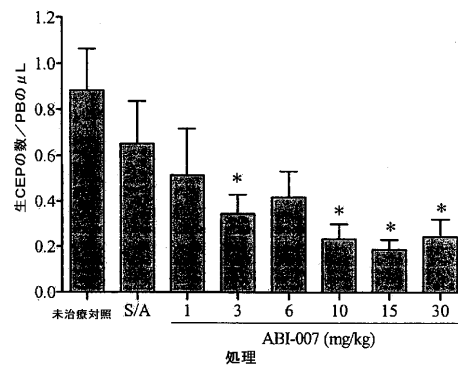
【 図 1 】

FIG. 1



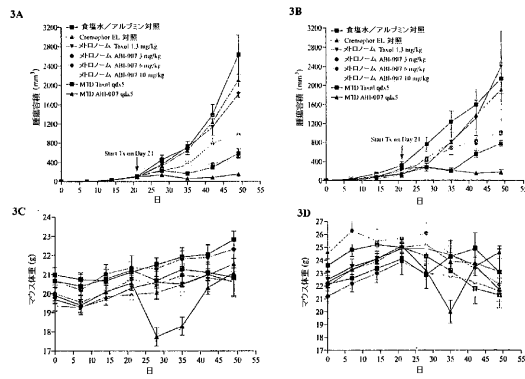
【 図 2 】

FIG. 2



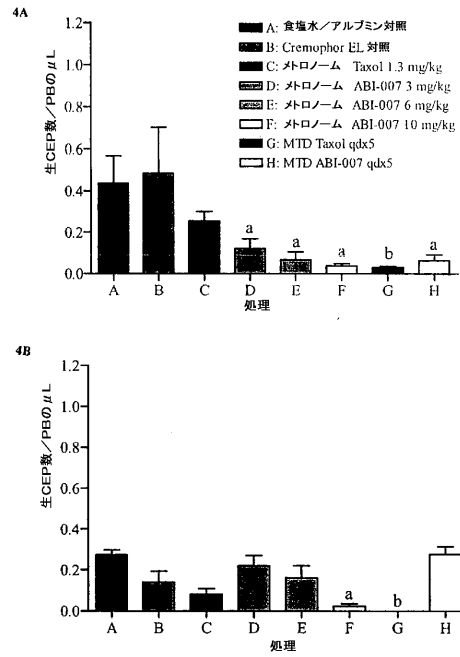
【図 3】

FIG. 3



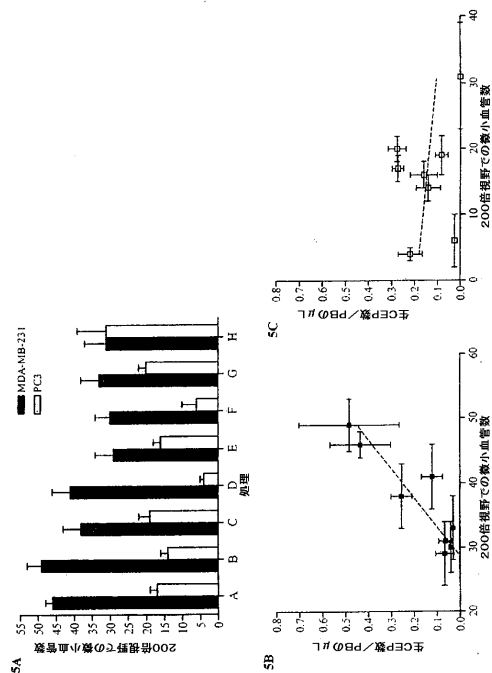
【図 4】

FIG. 4



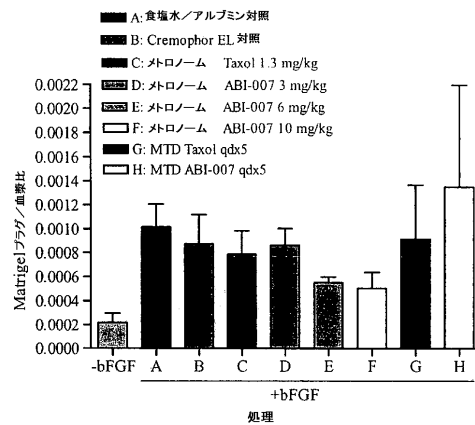
【図 5】

FIG. 5



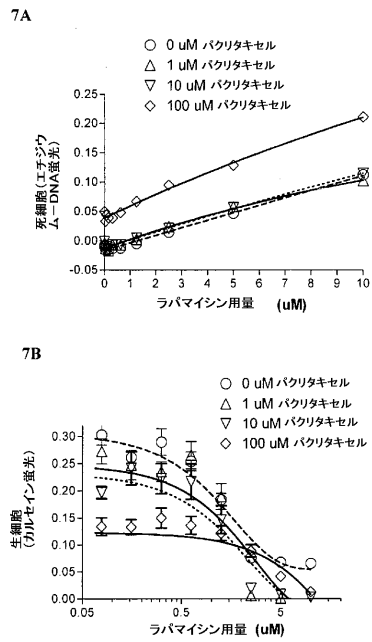
【図 6】

FIG. 6



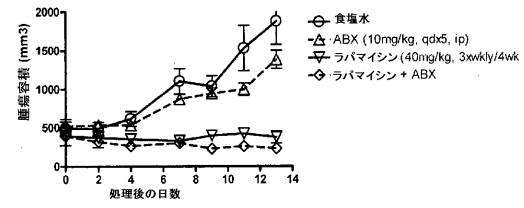
【図 7】

FIG. 7



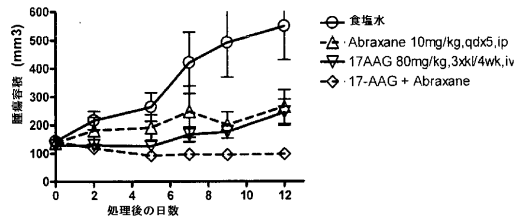
【図 8】

FIG. 8



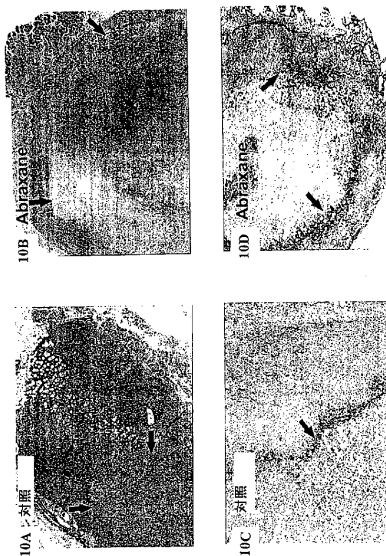
【図 9】

FIG. 9



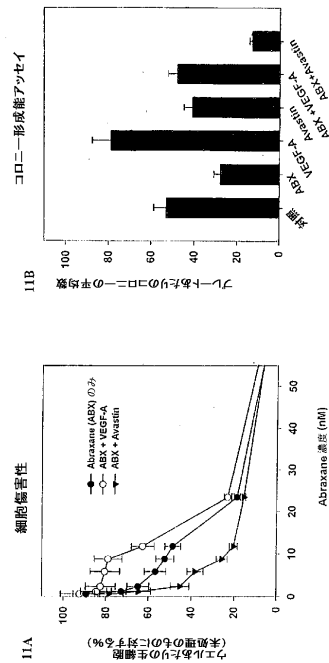
【図 10】

FIG. 10



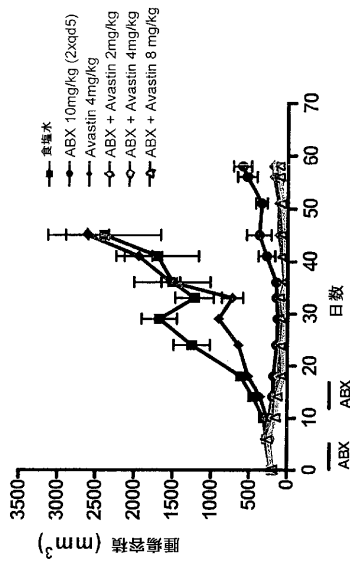
【図 11】

FIG. 11



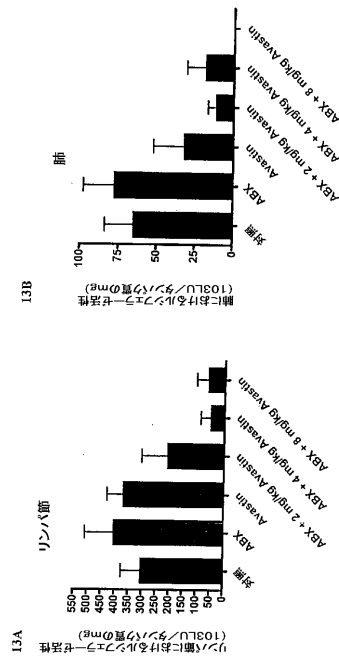
【図 12】

FIG. 12



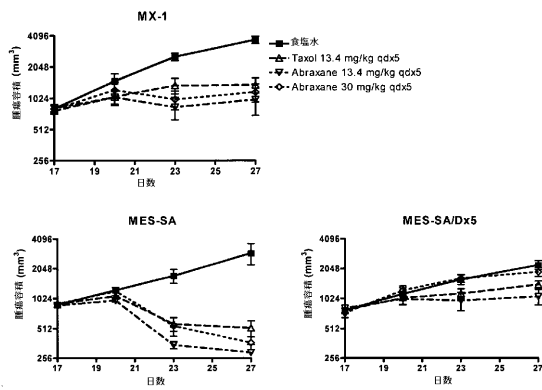
【図 13】

FIG. 13



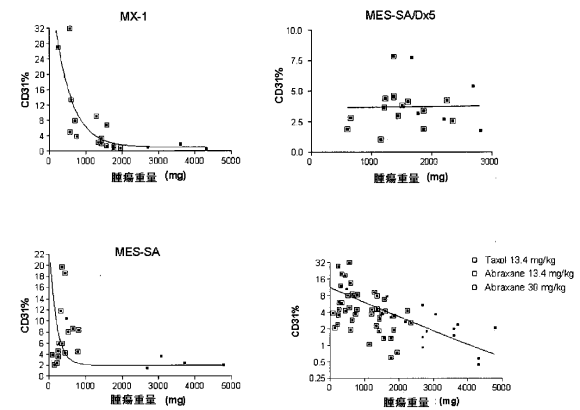
【図 14 A】

FIG. 14A



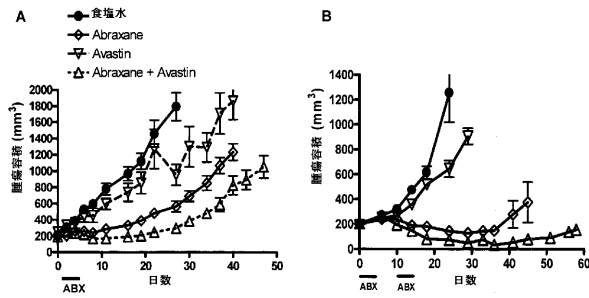
【図 14 B】

FIG. 14B



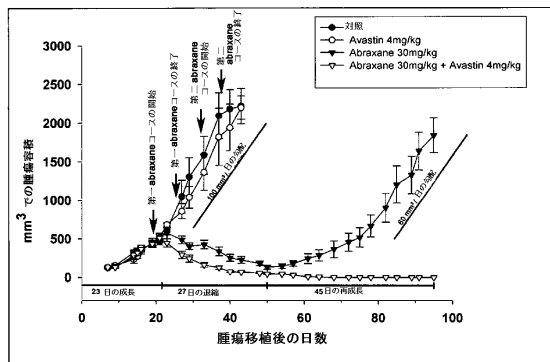
【図 15】

FIG. 15



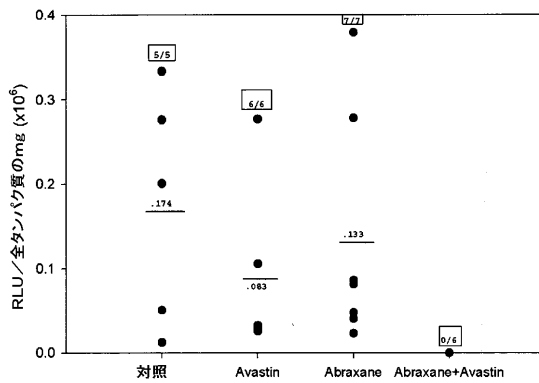
【図 16】

FIG. 16



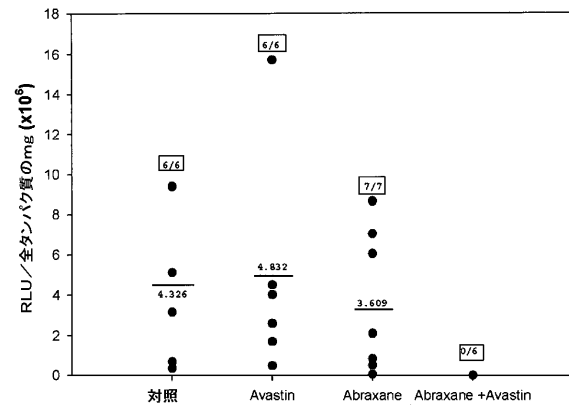
【図 17 B】

FIG. 17B



【図 17 A】

FIG. 17A



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(72)発明者 デサイ , ニール ピー .
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 2 5 , ロサンゼルス , ウィルシャー ブールバード
 1 1 7 5 5 , スイート 2 0 0 0

(72)発明者 スーン - シオン , パトリック
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 4 9 , ロサンゼルス , サウス バリントン アベニ
 ュー 1 4 9 , ナンバー 3 1 1

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 穴吹 智子

審判官 横山 敏志

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 9 2 9 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/00-33/44

A61K39/00-39/44

REGISTRY

CAPLUS

MEDLINE

BIOSIS

EMBASE