

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-206593

(P2019-206593A)

(43) 公開日 令和1年12月5日(2019.12.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-165337 (P2019-165337)	(71) 出願人	508061974
(22) 出願日	令和1年9月11日 (2019.9.11)		アブラクシス バイオサイエンス, エル
(62) 分割の表示	特願2018-6177 (P2018-6177)		エルシー
原出願日	平成26年3月10日 (2014.3.10)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(31) 優先権主張番号	61/778,299		901, サミット, モリス アベニュー
(32) 優先日	平成25年3月12日 (2013.3.12)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ニール ピー. デサイ
			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
			ブルバード 11755, スイート
			2310
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺がんを処置する方法

(57) 【要約】

【課題】 肺がんを処置する方法を提供すること。

【解決手段】 本発明は、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ならびに b) 白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を投与することによって非小細胞肺がん（NSCLC）を処置するための方法および組成物であって、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法および組成物を提供する。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病（または高い血中グルコースレベル）を有する方法が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺がんを処置する方法など。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、その内容が本明細書において参考としてその全体において援用される、2013年3月12日に出願された、米国仮特許出願第61/778,299号に対する優先権を主張する。

10

【0002】

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を含む組成物ならびに白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を投与することによって非小細胞肺がん（NSCLC）を処置するための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

肺がんは、米国の男性および女性のいずれにおいてもがん死亡の主因である。1998年には、推計171,500例の新たな症例が診断され、約160,100例がこの疾患により死亡した。女性では、肺がんによる死亡数は、乳がん、卵巣がんおよび子宮がんによる死亡の総数より多く、男性では、肺がんによる死亡数は、前立腺がんによる死亡数の4倍である。NSCLCと診断される患者のほとんどは、手術による治癒が不能であり、最終的にそれらの疾患が原因で死亡する。SEER Cancer Statistics Review 2001を参照のこと。未処置の転移性NSCLC患者の生存期間中央値はわずか4～5カ月であり、1年生存率はわずか10%である。Rapp E.ら、J Clin Oncol.1988年；6巻：633～41頁。

20

【0004】

化学療法のみが、ベストサポータティブケア（BSC）と比較して、局所進行性または転移性NSCLC患者の生存期間中央値（MST）を中等度に改善する。化学療法薬剤の第一世代は、BSCと比較して、ステージIIIBおよびIVのNSCLC患者の生存期間を10%～15%延長した。いくつかのメタ分析は、シスプラチン含有レジメンが、MSTを6～8週間、1年生存率を15%～25%増加させることを示している。Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Br Med J.1995年；311巻：899～909頁；Grilli R.ら、J Clin Oncol.1993年；11巻：1866～1872頁；Souquet P.J.ら、Lancet1993年；342巻：19～21頁を参照のこと。NSCLCの処置に最も一般的に使用されている薬剤としては、以下のものが挙げられる：カルボプラチン（奏効率（RR）：20%～25%；Bonomi P.D.ら、J Clin Oncol.1989年；7巻：1602～13頁を参照のこと）、Taxol（登録商標）（RR：20%～25%；Gatzemeier U.ら、Lung Cancer.1995年；12巻（補遺2）：S101～S106頁；Hainsworth J.D.ら、J Clin Oncol.1995年.13巻（7号）：1609～1614頁を参照のこと）、ドセタキセル（RR：23%～33%；Fossella F.V.ら、J Clin Oncol.1995年；13巻（3号）：645～651頁；Cerny T.ら、Br J Cancer.1994年；70巻：384～387頁を参照のこと）、ゲムシタビン（RR：20%～25%；Shepherd F.A. Anticancer Drugs.1995年；6巻（補遺6）：9～25頁；Sorensen J.B. Lung Cancer.1995年；12巻（補遺1）：S173～S175頁を参照のこと）、およびビノレルビン（RR：29.4%；Depierre A.ら、Proc ASCO.1988年.7巻：201頁を参照のこと）。これらの薬物のMSTは、7.5～9.5カ月の範囲である。

30

40

【0005】

ほとんどの併用処置は、現在に至るまで、白金をベースとするレジメンの使用に重点を置いている。白金系薬剤は、アルキル化剤であり、DNAと共有結合してDNA鎖を架橋

50

させることによりDNA合成および機能を阻害し、転写を阻害する。白金をベースとする化学療法の組合せは、進行性NSCLCにおいて単剤療法よりも改善を示している。Dube y S.およびSchiller J.H. Hematol Oncol Clin N Am. 2004年；18巻：101～114頁を参照のこと。例えば、Taxol（登録商標）（200～225mg/m²）とカルボプラチン（AUC=6）3週間1回投与との組合せは、一般的に使用されてかつ広く受け入れられている、NSCLC患者に対する処置レジメンであり、第III相試験において17%、25%、29%、32%および37%の客観的奏効率をもたらしている。Schiller J.H.ら、N Engl J Med. 2002年；346巻：92～98頁；Kelly K.ら、J Clin Oncol. 2001年；19巻：3210～3218頁；Herbst R.S.ら、J Clin Oncol. 2004年；22巻：785～794頁；Scagliotti G.V.ら、J Clin Oncol. 2002年；20巻：4285～4291頁；Lilenbaum R.C.ら、American Society of Clinical Oncology (ASCO)にて2002年6月発表。要約2を参照のこと。このレジメンと関連する毒性は、Taxol（登録商標）およびカルボプラチンと個別に関連する毒性と本質的に同様であり、この組合せは、新たなまたは予想外の毒性を示さなかった。有効性パラメーターは、Taxol（登録商標）100mg/m² 4週のうち3週に週1回とカルボプラチンAUC=6の投与と、Taxol（登録商標）100mg/m² およびカルボプラチンAUC=6の各3週間周期の1日目に投与の間で同様であった。Belaniら、J Clin Oncol. 2008年；26巻（3号）：468～473頁を参照のこと。

【0006】

カルボプラチン/Taxol（登録商標）を他の対と比較する（シスプラチン/Taxol（登録商標）対シスプラチン/ゲムシタビン対シスプラチン/ドセタキセル対カルボプラチン/Taxol（登録商標））最近の第III相試験は、これらの組合せ全てが類似の有効性を有することを実証した。Schiller J.H.ら、N Engl J Med. 2002年；346巻：92～98頁を参照のこと。しかし、そのより好ましい安全プロファイルのため、米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Collaborative Oncology Group）（ECOG）は、将来の研究のための参照レジメンとして、カルボプラチン/Taxol（登録商標）を選択した。Schiller J.H.ら、N Engl J Med. 2002年；346巻：92～98頁を参照のこと。

【0007】

Taxol（登録商標）（Bristol-Myers Squibb Co.、Princeton、New Jersey）は、化学療法活性薬剤パクリタキセルを含有する。パクリタキセルは、微小管の構成単位であるチューブリンのβ-サブユニットと結合して、微小管構造の過剰安定化を引き起こす。結果として生じたパクリタキセル/微小管構造は、分解することができず、したがって有糸分裂を停止させ、血管新生を阻害する。パクリタキセルは疎水性が高いので、市販の製剤は、非経口投与を可能にする合成溶媒を含む：Taxol（登録商標）は、Cremophor（登録商標）EL（ポリオキシエチレン化ヒマシ油（polyethylated castor oil）とパクリタキセルビヒクルとしてのエタノールとの組合せを含有する。

【0008】

Taxol（登録商標）に使用される溶媒は、それに固有の負の性質のため、大きな懸念を引き起こす。新たに出現したデータは、Cremophorが、Taxol（登録商標）で処置される患者において観察される重度の毒性の直接原因となる、生物学的および薬理学的に活性な化合物であることを示している。よく特徴付けられた溶媒関連毒性には、重度の過敏症反応（ステロイドを前投薬したとしても、致死的であり得る）；ヒスタミン放出；ならびに脱髄および軸索変性を伴う長期間にわたる、場合によっては不可逆的な末梢性ニューロパシーがある。Gelderblom H.ら、Eur J Cancer. 2001年；37巻：1590～8頁。Review；Lorenz Wら、Agents and Actions 1977年；7巻：63～67頁；Weiss R.B.ら、J Clin Oncol. 1990年；8巻：1263～1268頁を参照のこと。さらにまた、これらの可溶化剤は、血漿コンパートメント中に形成される

ミセル中に活性薬物が閉じ込められるため、有効性に悪影響を与える。ten Tije A.J.ら、Clin Pharmacokinet. 2003年；42巻：665～85頁。Reviewを参照のこと。このような閉じ込めは、薬物の薬物動態（PK）を変え、全身的な薬物曝露の大きい増加、薬物クリアランスの減少、非直線性のPK、および用量依存的な抗腫瘍活性の欠如をもたらす。ten Tije A.J.ら、Clin Pharmacokinet. 2003年；42巻：665～85頁。Review；Winer E.ら、Proceedings of ASCO 1998年、17巻、Abstract 388；Sparreboom A.ら、Cancer Res. 1999年；59巻（7号）：1454～1457頁；van Tellingen O.ら、Br J Cancer. 1999年；81巻：330～5頁を参照のこと。薬物の閉じ込めは、タキサンだけでなく、同時投与される薬物（例えば、アントラサイクリン、白金化合物）にも影響を及ぼし、したがって、併用療法の設計において考慮すべき重要な事柄である。ten Tije A.J.ら、Clin Pharmacokinet. 2003年；42巻：665～85頁。Reviewを参照のこと。

10

【0009】

新たに出現したデータは、Taxol（登録商標）中に使用される溶媒が、Taxol（登録商標）を含む化学療法の有効性および毒性プロファイルに悪影響を及ぼし得ることを示したので、新しいパクリタキセル製剤が開発された。Nab-パクリタキセル（AB-007またはAbraxane（登録商標）；Abraxis BioScience、Los Angeles、California）は、通常生理食塩水に懸濁された、平均サイズ約130nmの、新規な、無溶媒の、非結晶性、非晶質、アルブミン結合パクリタキセル粒子である。例えば、米国特許第5,916,596号；第6,506,405号；第6,749,868号、第6,537,579号および第7,820,788号ならびにまた、米国特許第8,034,375号を参照のこと。Nab-パクリタキセルは、粉体工学に組み込まれかつヒトにおける親油性分子の天然の担体であるアルブミンの独特な性質を利用する、新しいクラスの抗がん剤の最初のものである。Nab-パクリタキセルは、アルブミン受容体（gp60）／カベオリン-1（CAV1）経路を利用して、高い腫瘍内パクリタキセル蓄積を達成する。Desaiら、Clin Cancer Res 2006年；12巻（4号）：1317～1324頁を参照のこと。Nab-パクリタキセルは、Taxol（登録商標）と比較して、毒性の低下、より高い投与の簡便性、薬物注入時間の短縮および過敏症反応の回避に関して利点を有する。

20

【0010】

Nab-パクリタキセルは、第一選択療法としてNSCLC患者43名に対して3週間毎に260mg/m²の用量で投与した場合、16%の客観的奏効率をもたらし、患者のさらに49%が疾患制御（少なくとも16週間にわたって安定（stable disease）＋客観的奏効と定義される）を達成し、忍容性が良好であり、処置過程中的のいかなる時点でもグレード4の毒性を発現する患者はいなかった。Green M.R.ら、Ann Oncol. 2006年；17巻：1263～8頁を参照のこと。ステージIVのNSCLCを有する高齢患者（年齢中央値70歳）40名に対して、Nab-パクリタキセルを125mg/m²の用量で3週間にわたって週1回与え、続いて1週間休薬した場合、客観的奏効率および疾患制御率はそれぞれ、30%および50%であった。Rizvi N.A.ら、J Clin Oncol.、2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 24巻、18S号（6月20日補遺）、2006年：7105頁を参照のこと。

30

40

【0011】

高い単剤療法奏効率は、第III相試験において有意に高い併用療法奏効率に必ずしもつながらず、ましてさらなる有効性をもたらすこともない。Lynchら、J Clin Oncol. 2010年；28巻（6号）：911～917頁（「12を超える第III相試験が、白金対と組み合わせた標的アプローチを検討したが不成功に終わった。（More than a dozen phase III trials have unsuccessfully investigated targeted approaches combined with platinum doublets.）」）を参照のこと。

【0012】

Taxol（登録商標）と比較して改善された客観的奏効率を考慮して、Nab-パク

50

リタキセルをカルボプラチンと併用して、NSCLCにおける有効性および毒性を評価した。カルボプラチン（AUC6）＋3週間毎にNab-パクリタキセル用量225から340mg/m²の間で処置された患者100名において、全奏効率は27%であり（Hawkins M.J.ら、J Clin Oncol.、2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 24巻、18S号（6月20日補遺）、2006年：7132頁を参照のこと）、NSCLC患者においてNab-パクリタキセル100mg/m²週1回をカルボプラチンと組み合わせた場合には50%の奏効率が報告された（Allerton J.P.ら、J Clin Oncol.、2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 24巻、18S号（6月20日補遺）、2006年：7127頁を参照のこと）。さらに、別の研究において、Nab-パクリタキセル週1回をカルボプラチンと組み合わせて投与された、組織学的に腺癌と確認されたNSCLC患者は59%のORRを達成し、組織学的に扁平上皮癌と確認されたNSCLC患者は39%のORRを達成した。Socinski M.A.ら、IASLC、13th Word Conference on Lung Cancer. San Francisco, CA; 2009年7月31日～8月4日を参照のこと。

10

【0013】

NSCLCが多様ながんであって、処置および生存アウトカムがしばしば、NSCLCの悪性度の組織診断および分子プロファイルによって異なるというさらなるデータが新たに出現している。例えば、生存分析は以前に、間質SPARC（オステオネクチンおよびBM40としても知られる）と低酸素／酸性度のマーカーとのおよび非小細胞肺がんの予後不良との有意な関連を示している。Koukourakisら、Cancer Research. 2003年、63巻：53756～5380頁を参照のこと。加えて、以前の研究はまた、組織診断が臨床的奏効の重要な予測因子であり得ることを示した。シスプラチン＋ゲムシタビンをシスプラチン＋ペメトレキセドと比較するNSCLC第III相試験において、例えば、腺癌および大細胞癌を有する患者でのシスプラチンおよびペメトレキセドの使用は、シスプラチンおよびゲムシタビンの治療より有意に良好な生存期間をもたらしたが、扁平上皮癌では有意差が観察されなかった。Scagliottiら、J Clin Oncol. 2008年；26巻（21号）3543～3551頁を参照のこと。肺の扁平上皮癌は、原発性肺がんおよび予後不良による一般的な悪性腫瘍の1／3に相当する。扁平上皮癌において、病理学的進行期および予後不良は、カベオリン-1発現の増加と相関していた。Yooら、Lung Cancer. 2003年42巻：195～202頁。

20

30

NSCLCを処置するための新しいアプローチの継続的な評価は、NSCLC患者の生存期間の増加およびクオリティオブライフの向上に欠かせないことである。

本明細書中で言及する全ての出版物、特許、特許出願および公開された特許出願の開示は、参照によってその全体を本明細書中に組み込む。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許第5,916,596号明細書

【特許文献2】米国特許第6,506,405号明細書

【特許文献3】米国特許第6,749,868号明細書

【特許文献4】米国特許第6,537,579号明細書

【特許文献5】米国特許第7,820,788号明細書

【特許文献6】米国特許第8,034,375号明細書

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Rapp E.ら、J Clin Oncol. 1988年；6巻：633～41頁

【非特許文献2】Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Br Med J. 1995年；311巻：899～909頁

【非特許文献3】Grilli R.ら、J Clin Oncol. 1993年；11巻：1866～1872頁

40

50

【非特許文献4】Souquet P.J.ら、Lancet 1993年；342巻：19～21頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

本明細書中において、個体の非小細胞肺癌（NSCLC）を処置する方法であって、（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（以下、「ナノ粒子組成物」または「パクリタキセルナノ粒子組成物」とも称する）の有効量ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含む方法が提供される。

【0017】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病（または高い血中グルコースレベル）を有する方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が少なくとも約70歳である方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病であり（または高い血中グルコースレベルを有し）かつ4つまたはそれ超の転移部を有する方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病であり（または高い血中グルコースレベルを有し）、少なくとも約70歳である方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病であり（または高い血中グルコースレベルを有し）、少なくとも4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である方法が提供される。

【0018】

一部の実施形態において、NSCLCは、扁平上皮癌（すなわち、類表皮癌）、大細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、多形、肉腫様もしくは肉腫成分を含む癌腫、カルチノイド腫瘍、または唾液腺癌である。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。一部の実施形態において、NSCLCは、潜伏腫瘍、ステージ0の腫瘍、ステージIの腫瘍、ステージIIの腫瘍、ステージIIIAの腫瘍、ステージIIIBの腫瘍またはステージIVの腫瘍である。一部の実施形態において、NSCLCは、早期NSCLC、非転移性NSCLC、原発性NSCLC、進行性NSCLC、局所進行性NSCLC、転移性NSCLC、寛解期のNSCLCまたは再発性NSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、切除可能な限局性NSCLC、切除不能な限局性NSCLC、または切除不能なNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、PS0～1およびFEV1>800mlである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法または第二選択療法としてのNSCLCを処置するための方法である。一部の実施形態において、処置される個体は、VEGF標的療法に不適格である、例えば、ベバシズマブによる処置に不適格である。一部の実施形態において、個体は、VEGF標的療法による出血のリスクがある。

【0019】

一部の実施形態において、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

10

20

30

40

50

物中のパクリタキセルの用量は、約 50 ～ 約 125 mg / m² の間（例えば、50 mg / m²、75 mg / m² または 100 mg / m²）であり、白金系薬剤の有効量は、約 AUC = 2 ～ 約 AUC = 6 の間（例えば、AUC = 3、AUC = 4.5 または AUC = 6）である。一部の実施形態において、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を週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量を 3 週間毎に投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 50 ～ 約 125 mg / m² の間であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 AUC = 2 ～ 約 AUC = 6 の間であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 100 mg / m² であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 AUC = 6 であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 75 mg / m² であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 AUC = 4.5 であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 50 mg / m² であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 AUC = 3 であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤を、静脈内に投与する。

【0020】

一部の実施形態において、アルブミンはヒト血清アルブミンである。一部の実施形態において、ナノ粒子は、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含む。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒径は、約 200 nm 以下（例えば、約 200 nm 未満）である。一部の実施形態において、組成物は、ヒト血清アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は約 150 nm 以下（例えば、約 130 nm）の平均サイズを有し、組成物中のヒトアルブミン対パクリタキセルの重量比は、約 9 : 1 である。一部の実施形態において、組成物は、アルブミンで安定化された、パクリタキセルのナノ粒子製剤（nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））を含む。一部の実施形態において、組成物は nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））である。

【0021】

一部の実施形態において、白金系薬剤は DNA と共有結合して鎖を架橋させ、DNA 合成を阻害し、かつ／または転写を阻害する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はシスプラチンである。

【0022】

一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤を、逐次投与、併用投与または同時投与する。

【0023】

本明細書中に記載した方法は、以下の任意の 1 つまたは複数の目的で使用できる：NSCLC の 1 つまたは複数の症状を軽減すること、NSCLC の増悪（progression）を遅延させること、NSCLC 患者の腫瘍サイズを縮小すること、NSCLC 腫瘍成長を阻害すること、全生存期間を延長すること、無増悪生存期間を延長すること、NSCLC 腫瘍転移を予防するもしくは遅延させること、既存の NSCLC 腫瘍転移を低減する（例えば、根絶する（eradicate））こと、NSCLC 腫瘍転移の発生率または既存の NSCLC 腫瘍転移の腫瘍量を低減すること、または NSCLC の再発を予防すること。

【0024】

したがって、例えば、本発明は、個体の NSCLC を処置する方法であって、（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ならびに（b）カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、パクリタキセルおよびアルブ

10

20

30

40

50

ミンを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が糖尿病である、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、個体の NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、個体の NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が少なくとも約70歳である、方法を提供する。

10

【0025】

したがって、本発明はまた、個体の進行性 NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、第一選択療法として、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が糖尿病を有する、方法を提供する。一部の実施形態において、個体の進行性 NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、第一選択療法として、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が4つもしくはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の進行性 NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、第一選択療法として、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与され、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。

20

30

【0026】

したがって、また、個体の NSCLC を処置する方法であって、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記 NSCLC が扁平上皮細胞癌 (squamous cellular carcinoma) であり、前記個体が糖尿病である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の NSCLC を処置する方法であって、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記 NSCLC が扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の NSCLC を処置する方法であって、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記 NSCLC が扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも70歳である、方法が提供される。

40

【0027】

一部の実施形態において、個体の NSCLC を処置する方法であって、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ならびに b) 白金系薬剤の有

50

効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病であり、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病であり、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。

10

【0028】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、処置される前記個体が、VEGF標的療法に不適格であり、例えば、ベバシズマブによる処置に不適格であり、前記個体が糖尿病であり、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体は、VEGF標的療法による出血のリスクがある。

【0029】

また、本明細書中において、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、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、b) 白金系薬剤の有効量ならびにc) 放射線（例えば、胸部放射線）を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が $20\text{ mg/m}^2 \sim 60\text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 40 mg/m^2 ）であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が約 $\text{AUC} = 2 \sim 6$ の間（例えば、 $\text{AUC} = 2$ ）であって週1回投与され、前記胸部放射線が三次元原体照射法（3D conformal technique）または強度変調照射法（intensity-modulated technique）による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクションであり、併用され、前記個体が糖尿病であり、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、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、b) 白金系薬剤の有効量ならびにc) 放射線（例えば、胸部放射線）を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が $20\text{ mg/m}^2 \sim 60\text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 40 mg/m^2 ）であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が約 $\text{AUC} = 2 \sim 6$ の間（例えば、 $\text{AUC} = 2$ ）であって週1回投与され、前記胸部放射線が三次元原体照射法または強度変調照射法による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクションであり、併用される方法は、強化療法をさらに含み、前記強化療法は、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が約 $50\text{ mg/m}^2 \sim 125\text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 50 mg/m^2 、 75 mg/m^2 または 100 mg/m^2 ）であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が約 $\text{AUC} = 2 \sim 6$ の間（例えば、 $\text{AUC} = 3$ 、 $\text{AUC} = 4$ 、5または $\text{AUC} = 6$ ）であって3週間に1回投与され、前記個体が糖尿病であり、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも70歳である。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、PS0～1およびFEV1>800mlである。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施

20

30

40

50

形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

【0030】

また、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、処置が、前記個体が(i) 糖尿病を有すること、(ii) 4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii) 少なくとも約70歳であることからなる群から選択される特性のうち1つまたは複数を有することに基づく、方法が提供される。一部の実施形態において、処置は、NSCLCが(i) 扁平上皮細胞癌、(ii) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(iii) SPARCの差次的レベル、(iv) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi) gp60の差次的レベル、(vii) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x) 差次的Kras変異、(xi) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数の特性を有することにさらに基づく。

10

【0031】

本明細書中において、さらに、個体のNSCLCを処置する方法であって、前記個体が、(i) 糖尿病を有し、(ii) 4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ/または(iii) 少なくとも約70歳であることが判明していることを前提とし、前記処置が、i) 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ならびにii) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、方法も提供される。一部の実施形態において、NSCLCは、(a) 扁平上皮細胞癌、(b) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(c) SPARCの差次的レベル、(d) 低酸素マーカーの差次的レベル、(e) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(f) gp60の差次的レベル、(g) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(h) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(i) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(j) 差次的Kras変異、(k) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(l) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数の特性を有することがさらに判明している。

20

【0032】

本明細書中においてまた、NSCLCを処置する方法であって、(a) NSCLCを有する個体を選択する(例えば、特定する)ステップであって、前記個体が、(i) 糖尿病を有し、(ii) 4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ/または(iii) 少なくとも約70歳である、ステップと、(b) こうして選択された前記個体に、i) 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ならびにii) 白金系薬剤の有効量を投与するステップとを含む、方法も提供される。一部の実施形態において、NSCLCは、(i) 扁平上皮細胞癌、(ii) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(iii) SPARCの差次的レベル、(iv) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi) gp60の差次的レベル、(vii) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x) 差次的Kras変異、(xi) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数の特性をさらに有する。

30

40

【0033】

また、NSCLCを有する個体が処置に奏効するどうかを評価する方法であって、(i) 糖尿病を有すること、(ii) 4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii) 少なくとも70歳であることからなる群から選択される、個体の1つまたは複数の特性を評価するステップを含み、前記個体の1つまたは複数の前記特性が、前記個体が前記処置に奏効することを示し、前記処置が、i) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ

50

粒子を含む組成物の有効量ならびに (i i) 白金系薬剤の有効量を含む、方法も提供される。一部の実施形態において、方法は、(a) 扁平上皮細胞癌、(b) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(c) SPARC の差次的レベル、(d) 低酸素マーカーの差次的レベル、(e) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(f) gp60 の差次的レベル、(g) チミジル酸シンターゼ (TS) の差次的レベル、(h) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) の差次的レベル、(i) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の差次的喪失 (LOH)、(j) 差次的 Kras 変異、(k) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (l) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される、NSCLC の 1 つまたは複数の特性を評価するステップをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

10

【0034】

方法は、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ならびに b) 白金系薬剤を含む処置に奏効する可能性がある NSCLC を有する個体を特定するステップであって、(A) (i) 糖尿病を有すること、(i i) 4 つまたはそれ超の転移部を有することおよび (i i i) 少なくとも 70 歳であることからなる群から選択される、個体の 1 つまたは複数の特性を評価するサブステップと、(B) 個体がこのような特性の 1 つまたは複数の有することに基づく処置に奏効する可能性がある個体を特定するサブステップとを含む、ステップをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、(i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(i i i) SPARC の差次的レベル、(i v) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) gp60 の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ (TS) の差次的レベル、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) の差次的レベル、(i x) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の差次的喪失 (LOH)、(x) 差次的 Kras 変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される NSCLC の 1 つまたは複数の特性を評価するステップと、(B) (i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(i i i) SPARC の差次的レベル、(i v) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) gp60 の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ (TS) の差次的レベル、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) の差次的レベル、(i x) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の差次的喪失 (LOH)、(x) 差次的 Kras 変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される NSCLC の 1 つまたは複数の特性を有する個体を特定するステップとをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

20

30

【0035】

一部の実施形態において、NSCLC を処置するための処置選択肢を個体に対して選択する方法であって、前記処置選択肢が、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ならびに b) 白金系薬剤を含み、前記方法が、(A) (i) 糖尿病を有すること、(i i) 4 つまたはそれ超の転移部を有することおよび (i i i) 少なくとも 70 歳であることからなる群から選択される、個体の 1 つまたは複数の特性を評価するステップと、(B) 個体がこのような特性のうち 1 つまたは複数の有することに基づいて前記処置選択肢を選択するステップとを含む、方法が提供される。一部の実施形態において、方法は、(i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(i i i) SPARC の差次的レベル、(i v) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) gp60 の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ (TS) の差次的レベル、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) の差次的レベル、(i x) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の差次的喪失 (LO

40

50

H)、(x) 差次的 K r a s 変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される N S C L C の 1 つまたは複数の特性を評価するステップと、(B) (i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (C A V 1) の差次的レベル、(i i i) S P A R C の差次的レベル、(i v) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) g p 6 0 の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ (T S) の差次的レベル、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (S k p 2) の差次的レベル、(i x) 一塩基多型 (S N P) のヘテロ接合性の差次的喪失 (L O H)、(x) 差次的 K r a s 変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される N S C L C の 1 つまたは複数の特性を有する個体を特定するステップとをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、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ならびに b) 白金系薬剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

10

【0036】

本明細書中においてまた、N S C L C 個体亜集団に使用するための、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ならびに b) 白金系薬剤を含む併用療法を販売するための方法であって、このような亜集団の個体が (i) 糖尿病を有する、(i i) 4 つまたはそれ超の転移部を有する、および (i i i) 少なくとも 70 歳であるという特性のうち 1 つまたは複数の有することによって特徴付けられる、個体亜集団を処置するための併用療法の使用について標的オーディエンスに知らせるステップを含む方法も提供される。一部の実施形態において、個体亜集団は、個体が、(i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (C A V 1) の差次的レベル、(i i i) S P A R C の差次的レベル、(i v) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) g p 6 0 の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ (T S) の差次的レベル、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (S k p 2) の差次的レベル、(i x) 一塩基多型 (S N P) のヘテロ接合性の差次的喪失 (L O H)、(x) 差次的 K r a s 変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および (x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される N S C L C を有することによってさらに特徴付けられる。

20

【0037】

前記方法のいずれかの一部の実施形態において、腫瘍酸性度の差次的レベルは、炭酸脱水酵素-9 (C A - 9) の差次的レベルおよび/または L D H (例えば、L D H - 5) の差次的レベルによって明白である。前記方法のいずれかの一部の実施形態において、低酸素 (hypoxia) マーカーの差次的レベルは、H I F - 1 α の差次的レベル、H I F - 2 α の差次的レベル、および/または分化型胚軟骨細胞 (chondrocyte) 発現遺伝子 1 (D E C - 1) の差次的レベルによって明白である。

30

【0038】

上記方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、腫瘍サイズの測定可能な減少または疾患もしくは増悪 (disease progression) の証拠の測定可能な減少、完全奏効、部分奏効、安定、無増悪生存期間の増加または延長、全生存期間の増加または延長、あるいは毒性の減少をもたらす。

40

【0039】

上記方法のいずれかの一部の実施形態において、差次的レベルは、正常もしくは対照細胞、所与の患者集団の発現レベルと比較して、または内部対照 (internal control) と比較して、過剰発現 (高発現) または過小発現 (低発現) である。一部の実施形態において、レベルは、個体および正常患者集団間で、個体および異なる組織診断を有する N S C L C 患者集団間で、または個体および同一 N S C L C 組織診断を有する N S C L C 患者集団間で比較する。

【0040】

一部の実施形態において、差次的レベルは、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接した正常組織、

50

前記腫瘍に対して遠位の正常組織または末梢血リンパ球において決定する。

【0041】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCは、扁平上皮癌（すなわち、類表皮癌）、大細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、多形、肉腫様もしくは肉腫成分を含む癌腫、カルチノイド腫瘍、または唾液腺癌である。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCは、潜伏腫瘍、ステージ0の腫瘍、ステージIの腫瘍、ステージIIの腫瘍、ステージIIIAの腫瘍、ステージIIBの腫瘍またはステージIVの腫瘍である。本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCは、早期NSCLC、非転移性NSCLC、原発性NSCLC、進行性NSCLC、局所進行性NSCLC、転移性NSCLC、寛解期のNSCLCまたは再発性NSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、切除可能な限局性NSCLC、切除不能な限局性NSCLC、または切除不能なNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIBのNSCLC、PS0～1およびFEV1>800mlである。本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、第一選択療法または第二選択療法としてのNSCLCを処置するための方法である。

【0042】

一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は、約50～約125mg/m²の間（例えば、50mg/m²、75mg/m²または100mg/m²）であり、白金系薬剤の有効量は、約AUC=2～約AUC=6の間（例えば、AUC=3、AUC=4.5またはAUC=6）である。一部の実施形態において、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を週1回投与し、白金系薬剤の有効量を3週間毎に投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約50～約125mg/m²の間であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=2～約AUC=6の間であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約100mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=6であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約75mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=4.5であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約50mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=3であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤を、静脈内に投与する。

【0043】

一部の実施形態において、アルブミンはヒト血清アルブミンである。一部の実施形態において、ナノ粒子は、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含む。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒径は、約200nm以下（例えば、約200nm未満）である。一部の実施形態において、組成物は、ヒト血清アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は約150nm以下（例えば、約130nm）の平均粒径を有し、組成物中のヒトアルブミン対パクリタキセルの重量比は、約9：1またはそれ未満（例えば、約9：1）である。一部の実施形態において、組成物は、アルブミンで安定化された、パクリタキセルのナノ粒子製剤（Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））を含む。一部の実施形態において、組成物はNab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））である。

【0044】

一部の実施形態において、白金系薬剤はDNAと共有結合して鎖を架橋させ、DNA合

成を阻害し、かつ／または転写を阻害する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はシスプラチンである。

【0045】

一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤を、逐次投与、併用投与または同時投与する。

【0046】

本明細書中に記載した方法に有用な組成物（例えば、医薬組成物）、薬、キットおよび単位投与量もまた、提供される。

【0047】

本発明のこれらおよび他の態様ならびに利点は、次の詳細な説明および添付した特許請求の範囲から明らかになるであろう。本明細書中に記載した種々の実施形態の性質の1つ、一部または全てを組み合わせ、本発明の他の実施形態を形成できることを理解すべきである。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb）白金系薬剤の有効量を該個体に投与するステップを含み、処置が、該個体が（i）糖尿病を有し、（ii）4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ（iii）少なくとも約70歳であるという特性のうち1つまたは複数を有することに基づく、方法。

（項目2）

前記処置が、前記個体が糖尿病を有することに基づく、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記処置が、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有することに基づく、項目1または2に記載の方法。

（項目4）

前記処置が、前記個体が少なくとも約70歳であることに基づく、項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

（項目5）

（i）糖尿病を有し、（ii）4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ（iii）少なくとも約70歳であるという特性のうち1つまたは複数に基づいて、処置する前記個体を選択するステップを含む、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

（項目6）

前記個体が糖尿病を有することに基づいて、処置する該個体を選択するステップを含む、項目5に記載の方法。

（項目7）

前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有することに基づいて、処置する該個体を選択するステップを含む、項目5または6に記載の方法。

（項目8）

前記個体が少なくとも約70歳であることに基づいて、処置する該個体を選択するステップを含む、項目5から7のいずれか一項に記載の方法。

（項目9）

前記処置が、前記個体が扁平上皮癌を有することに基づく、項目1から8のいずれか一項に記載の方法。

（項目10）

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前記組成物中のパクリタキセルの用量が、約50mg/m²から約125mg/m²の間である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 1)

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前記組成物が週 1 回投与される、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記白金系薬剤の前記有効量が、約 $AUC = 2$ から約 $AUC = 6$ の間である、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記白金系薬剤が 3 週間に 1 回投与される、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週 1 回投与され、前記白金系薬剤の前記有効量が $AUC = 6$ であって 3 週間に 1 回投与される、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記ナノ粒子中のパクリタキセルが、アルブミンでコーティングされている、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記組成物中の前記ナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均直径を有する、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 NSCLC が、ステージ III B の NSCLC またはステージ IV の NSCLC である、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

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前記組成物ならびに前記白金系薬剤が、非経口的に投与される、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

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前記組成物ならびに前記白金系薬剤が、静脈内に投与される、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記白金系薬剤がカルボプラチンである、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記個体がヒトである、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明は、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ならびに b) 白金系薬剤 (例えば、カルボプラチン) を投与することによって NSCLC を処置するための併用療法の方法を提供する。

【0049】

一態様において、個体の NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含む、前記個体が糖尿病を有する方法が提供される。

【0050】

別の態様において、個体の NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が 4 つまたはそれ超の転移部を有する方法が提供される。

【0051】

別の態様において、個体の NSCLC を処置する方法であって、(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ならびに (b) 白金系薬剤の有効

10

20

30

40

50

量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が少なくとも70歳である方法が提供される。

【0052】

本明細書中に記載した方法に有用な組成物（例えば、医薬組成物）、薬、キットおよび単位投与量もまた、提供される。

定義

【0053】

本明細書中で使用する「処置」または「処置する」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本発明の目的にとって、有益なまたは所望の臨床結果は、以下の1つまたは複数を含むが、これらに限定するものではない：疾患から生じる1つもしくは複数の症状を軽減すること、疾患の程度を減弱させること、疾患を安定化させる（例えば、疾患の悪化を予防または遅延させる）こと、疾患の広がり（例えば、転移）を予防もしくは遅延させること、疾患の再発を予防もしくは遅延させること、疾患の増悪を遅延もしくは緩徐化すること、疾患状態を回復させること、疾患の寛解（部分寛解または完全寛解）を提供すること、疾患を処置するのに必要な1つもしくは複数の他の医薬の用量を減少させること、疾患の増悪を遅延させること、クオリティオブライフを向上させること、および／または生存期間を延長すること。また、「処置」には、NSCLCの病理学的帰結の減少も包含される。本発明の方法は、処置のこれらの態様の任意の1つまたは複数を含む。

10

【0054】

用語「個体」は、哺乳類を指し、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ科動物、イヌ科動物、齧歯類または霊長類を含むが、これらに限定するものではない。好ましくは、個体はヒトである。

20

【0055】

本明細書中で使用する「リスクがある」個体は、NSCLCを発現するリスクがある個体である。「リスクがある」個体は、検出可能な疾患を有していてもいなくてもよく、本明細書中に記載した処置方法の前に検出可能な疾患を示していてもいなくてもよい。「リスクがある」は、個体が、本明細書中に記載した、NSCLCの発現と関連する測定可能なパラメーターである、1つまたは複数のいわゆるリスク因子を有することを意味する。これらのリスク因子の1つまたは複数を含む個体は、これらのリスク因子を有さない個体よりも、がんを発現する確率が高い。

30

【0056】

「アジュバント設定」は、個体にNSCLCの既往歴があり、かつ個体が一般に（必ずしもそうではないが）、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がこれらに限定されない療法に奏効している臨床的設定を指す。しかし、NSCLC既往歴のため、これらの個体は、疾患の発現リスクがあると考えられる。「アジュバント設定」における処置または投与は、その後の処置モードを指す。リスク度（例えば、アジュバント設定における個体が「高リスク」または「低リスク」と考えられる場合の）は、いくつかの因子によって決まり、最も一般的には、最初に処置される場合の疾患度によって決まる。

40

【0057】

「ネオアジュバント設定」は、一次療法／原因療法（definitive therapy）の前に方法を実施する臨床的設定を指す。

【0058】

本明細書中で使用する、NSCLCの発現を「遅延させる」とは、疾患の発現を先に延ばす、妨げる、緩徐化する、遅らせる、安定化する、および／または延期することを意味する。この遅延は、疾患の既往歴および／または処置される個体によって、時間の長さが様々であり得る。当業者には明白であるように、十分なまたは著しい遅延は、個体が疾患を発現しないという理由で、予防を事実上包含し得る。NSCLCの発現を「遅延する」方法は、この方法を使用しない場合と比較して、所与の時間枠内での疾患発現の確率を低

50

減し、かつ／または所与の時間枠内での疾患度を低減する方法である。このような比較は典型的には、統計的に有意な数の対象を使用する臨床研究に基づく。NSCLC発現は、標準的な方法、例えば、これらに限定するものではないが、コンピューター断層撮影（CATスキャン）、磁気共鳴画像法（MRI）、腹部超音波検査、凝固検査、動脈造影法、またはバイオプシーを使用して検出可能であり得る。発現はまた、最初は検出可能でない可能性があるNSCLC増悪を指すこともあり、出現、再発および発症を含む。

【0059】

本明細書中で使用する「併用療法」とは、第1の薬剤を別の薬剤と併せて投与することを意味する。「～と併せて」は、同一個体に対して、1つの処置モダリティ（treatment modality）を別の処置モダリティに加えてを投与すること、例えば、本明細書中に記載したナノ粒子組成物を、他の薬剤に加えて投与することを指す。したがって、「～と併せて」は、個体に対して、1つの処置モダリティを、他の処置モダリティの送達の前、間または後に投与することを指す。このような組合せは、単一の処置レジメンまたはレジームの一部と考える。

【0060】

本明細書中で使用する用語「有効量」は、特定の障害、状態または疾患を処置するのに、例えば、その症状の1つまたは複数を回復させ、緩和し、少なくし、かつ／または遅延させるのに十分な化合物または組成物の量を指す。NSCLCに関して、有効量は、腫瘍を縮小するのにおよび／または腫瘍の成長速度を減少させる（例えば、腫瘍成長を抑制する）のにまたはNSCLCにおける他の望まれない細胞増殖を予防するもしくは遅延させるのに十分な量を含む。一部の実施形態において、有効量は、NSCLCの発現を遅延させるのに十分な量である。一部の実施形態において、有効量は、再発を予防するまたは遅延させるのに十分な量である。有効量は、1回または複数回の投与で投与し得る。NSCLCの場合、薬物または組成物の有効量は：（i）NSCLC細胞数を減少させる；（ii）腫瘍サイズを縮小する；（iii）末梢器官へのNSCLCがん細胞浸潤を、ある程度阻害する、遅らせる、緩徐化する、好ましくは停止する；（iv）腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度緩徐化する、好ましくは停止する）；（v）腫瘍成長を阻害する；（vi）腫瘍の出現および／もしくは再発を予防するもしくは遅延させる；ならびに／または（vii）NSCLCに伴う症状の1つもしくは複数がある程度を除去することができる。

【0061】

本明細書中で使用する用語「同時投与」は、併用療法における第1の治療薬と第2の治療薬を、約15分以下、例えば、約10分以下、約5分以下または約1分以下のいずれかの時間間隔で投与することを意味する。第1の治療薬と第2の治療薬を同時に投与する場合、第1の治療薬および第2の治療薬は、同一組成物中に含有されていてもよい（例えば、1つの組成物が第1の治療薬と第2の治療薬の両方を含む）、または別個の組成物中に含有されていてもよい（例えば、1つの組成物中に第1の治療薬が、別の組成物中に第2の治療薬が含有される）。

【0062】

本明細書中で使用する用語「逐次投与」は、併用療法において第1の治療薬と第2の治療薬を、約15分超、例えば、約20分超、約30分超、約40分超、約50分超、約60分超またはそれ超のいずれかの時間間隔で投与することを意味する。第1の治療薬または第2の治療薬のいずれかを最初に投与してもよい。第1の治療薬および第2の治療薬は、別個の組成物中に含有され、別個の組成物は、同一または異なるパッケージまたはキット中に含有され得る。

【0063】

本明細書中で使用する用語「併用投与」は、併用療法における第1の治療薬の投与と第2の治療薬の投与が互いにオーバーラップすることを意味する。

【0064】

本明細書中で使用する「薬学的に許容される」または「薬理学的に適合する」とは、生

10

20

30

40

50

物学的にまたはその他の点で望ましくはなくはない材料を意味し、例えば、これらの材料は、望ましくない生物学的作用をほとんど引き起こさずにまたは組成物中に含有される組成物の他の成分のいずれとも有害な方法で相互作用せずに、患者に投与する医薬組成物中に組み込むことができる。薬学的に許容される担体または賦形剤は好ましくは、毒性および製造試験の必要基準に適合し、かつ／または米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）によって作製された不活性成分ガイド（Inactive Ingredient Guide）に収録されているものである。

【0065】

本明細書中で使用する「有害事象」または「AE」は、市販の医薬製品の投与を受けている患者における、または臨床試験で参加している患者であって、治験または非治験医薬剤の投与を受けている患者における、あらゆる不都合な医療上の出来事を指す。AEは、患者の処置と必ずしも因果関係があるとは限らない。したがって、AEは、医薬品に関係付けられると考えられるか否かを問わず、医薬品の使用と時間的に関連する、好ましくないおよび意図されないあらゆる兆候、症状または疾患であり得る。多くのAEは、患者の基礎悪性腫瘍の増悪に関係付けられる可能性がある。AEとして挙げられるのは、これらに限定するものではないが、既存の病気の再燃；既存のエピソード事象または状態の頻度または強度の増加；それが研究開始前に存在していた可能性があるとしても、研究薬物投与後に検出または診断される状態；およびベースラインに存在していたおよび研究開始後に悪化した、引き続き残存する疾患または症状である。AEに一般に含まれないのは、内科的または外科的手技（例えば、手術、内視鏡検査、抜歯または輸血）（しかし、手技につながる状態は有害事象である）；研究開始前に存在するまたは検出される既存の疾患、状態または検査所見の異常であって、悪化しないもの；不都合な医療上の出来事に関係付けられない待機的目的で行われる入院または手技（例えば、美容整形もしくは待機的手術のための入院または社会的／便宜的入院）；患者の状態に対して予想されるより重症である場合を除く、研究中の疾患または疾患に付随する兆候／症状；および臨床的兆候または症状を伴わない研究薬物の過量投与である。

【0066】

本明細書中で使用する「重篤な有害事象」または（SAE）は、あらゆる用量でのあらゆる不都合な医療上の出来事、例えば、これらに限定するものではないが、a）致死である出来事；b）生命を脅かす（事象が起こった場合の、その事象による差し迫った死亡リスクと定義される）出来事；c）残存するもしくは著しい能力障害もしくは能力欠如をもたらす出来事；d）入院患者の入院を必要とするかもしくは現在の入院を延長する出来事（除外：研究中に悪化しなかった既存の状態の待機的処置のための入院は、有害事象と考えない。入院中に出現する合併症はAEであり、合併症が入院を延長する場合には、その事象は重篤である）；e）医薬の投与を受けた患者の子における先天性異常／先天性欠損；またはf）患者の基礎疾患に明らかに関係付けられる場合を除く、患者を危険にさらす可能性があるもしくは上記に列挙したアウトカムの一つを予防するために介入を必要とする可能性がある、上記定義に含まれない状態を指す。「有効性の欠如」（進行（progressive disease））は、AEと考えない。有効性の欠如に起因する兆候および症状または臨床的続発症は、それらがAEまたはSAEの定義を満たす場合には報告すべきである。

【0067】

標的病変に基づく奏効の評価には、以下の定義を使用することができる：「完全奏効（complete response）」または「CR」は、全ての標的病変の消失を指し；「部分奏効（partial response）」または「PR」は、標的病変の最長径（SLD）の和が、ベースラインSLDを基準として少なくとも30%減少したことを指し；「安定（stable disease）」または「SD」は、処置開始以降の最小のSLDを基準として、PRとするには標的病変の縮小が不十分であり、PDとするには標的病変の増大が不十分であることを指し；「進行（progressive disease）」または「PD」は、標的病変のSLDが処置開始以降に記録された最小SLDを基準として少なくとも20%増加している、または1つもしくは複数の新病変が存在することを指し；「評価不能（unable to evaluate）」また

は「U E」は、ベースラインに存在した標的病変であって、測定されなかった、または評価できずに当該時点に関するその特定の腫瘍の状態を判定できなかった標的病変を指し（S L Dがある時点で判定できずかつP Dに関するルールが該当しない場合には、C R、P RまたはS Dの奏効は、その時点に対して割り当てられず、その時点の奏効はU Eとなる）；「該当なし（not applicable）」または「N A」は、ベースラインで標的病変が特定されなかったことを指し（ベースラインにおいて標的病変が特定されなかった患者は奏効に関して評価できない。これらの患者は、増悪のみを評価するものとする。）；「行わず（not done）」または「N D」は、この時点で標的病変の評価のためにスキャンを行わなかったことを指す。

【0068】

非標的病変の評価には、以下の奏効評価の定義を使用することができる：「完全奏効」または「C R」は、全ての非標的病変の消失を指し；「安定」または「S D」は、C RまたはP Dとならない1つまたは複数の非標的病変が残存することを指し；「進行」または「P D」は、現存する非標的病変（複数可）の「明らかな増悪」を指し、または1つもしくは複数の新病変が現れることを進行とみなし（対象のP Dを、非標的病変（複数可）の増悪のみに基づいたある時点で評価される場合には、さらなる規準を満たす必要がある。この場合、P Dの評価がなされた病変（複数可）は、ベースライン（または最小値）から、当該時点と比較して遡及的に評価しなければならない。この場合の非標的病変（複数可）のP Dは、増悪時点において、病変（複数可）のS L Dが20%またはそれ超増加し、病変（複数可）の最長寸法（L D）が10mmより大きいまたは10mmに等しく測定された場合に、評価することができる。非標的病変（複数可）が、記載した定量的規準を満たさない場合は、それらは増悪していると評価されないものとする。胸水、腹水、心嚢貯留液および他の体液の収集に関しては、他の点では安定なまたは奏効している対象において、体液の増加が500ccより多いと推定され、かつX線撮影で特定される良性の原因に起因していない場合に、増悪を評価するものとする。）；「評価不能」または「U E」は、ベースラインに存在するあらゆる非標的病変であって、測定されなかった、または評価できずに当該時点に関するその特定の腫瘍の状態を判定できなかった非標的病変を指し；「該当なし」または「N A」は、ベースラインで非標的病変が特定されなかったことを指し；「行わず」または「N D」は、この時点で非標的病変の評価のためにスキャンを行わなかったことを指す。

【0069】

本明細書中で使用する「処置開始時点」または「ベースライン」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ならびにb) 白金系薬剤を含む処置への第1の曝露またはその前の期間を指す。一部の実施形態において、「処置開始時点」または「ベースライン」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ならびにb) 白金系薬剤を含む処置の約6カ月前、約3カ月前、約2カ月前、約1カ月前または約数日前のいずれかである。一部の実施形態において、「処置開始時点」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ならびにb) 白金系薬剤を含む処置への第1の曝露の直前またはそれと同時である。

【0070】

本明細書中で使用する「～に基づく」は、本明細書中に記載した患者特性を評価し、決定（判定）しまたは測定する（好ましくは処置を受けるのに好適な患者を選択すること）を含む。個体の「特性」を、本明細書中に記載した処置方法の適用または本明細書中に記載した処置方法の選択の「根拠として使用する」場合には、個体の特性を処置前および／または処置中に評価し、得られた結論を臨床医が以下のいずれかの評価に使用する：（a）個体が最初に処置（複数可）を受けるのに好適である可能性が高いもしくは可能性がある；（b）個体が最初に処置（複数可）を受けるのに好適でない可能性が高いもしくは可能性がある；（c）処置に対して奏効性である；（d）個体が処置（複数可）を受け続けるのに好適である可能性が高いもしくは可能性がある；（e）個体が処置（複数可）を受け続けるのに好適でない可能性が高いもしくは可能性がある；（f）投与量を調整する；

または (g) 臨床的な利益の尤度を予測する。

【0071】

本明細書中で使用する「奏効する可能性がある」または「奏効性」は、腫瘍サイズの測定可能な縮小または疾患もしくは増悪の証拠の測定可能な減少、完全奏効、部分奏効、安定、無増悪生存期間の増加または延長、あるいは全生存期間の増加または延長から選択されるが、これらに限定されない、臨床的または非臨床的な、あらゆる種類の改善または陽性応答を指す。

【0072】

「無増悪生存期間」(PFS)は、がんが成長しない、処置中および処置後の時間の長さを示す。無増悪生存期間は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間の量、および患者が安定を経験した時間の量を含む。

10

【0073】

治療法に対する「完全奏効」(CR)は、腫瘍および疾患の全ての証拠が消失した、評価可能であるが測定不能である疾患を有する患者を定義する。

【0074】

治療法に対する「部分奏効」(PR)は、完全奏効に及ばない患者は単に部分奏効を示すと分類されたことを定義する。

【0075】

「安定」(SD)は、患者が安定なことを示す。

【0076】

本明細書中に記載した本発明の態様および実施形態は、態様および実施形態「からなる」および／または「から本質的になる」ことを含むことが理解される。

20

【0077】

本明細書中における「約」を前置した値またはパラメーターへの言及は、その値またはパラメーター自体に対する変動を含む（および記載する）。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を含む。

【0078】

本明細書および添付した特許請求の範囲において使用する単数形「1つ（種）(a)」、「または（もしくは、あるいは）(or)」および「その(the)」は、文脈からそうでないことが明白に指示されない限り、複数の指示対象を含む。

30

【0079】

当業者には明らかなように、評価され、選択され、および／または処置を受ける個体は、このような取り組みを必要とする個体である。

NSCLCを処置する方法

【0080】

本発明は、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が(i)糖尿病を有する、(ii)4つもしくはそれ超の転移部を有する、および／または(iii)少なくとも約70歳である、方法を提供する。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、

40

(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有する、処置が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が4つもしくはそれ超の転移部を有する、処置が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が少なくとも約70歳である、処置が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、(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

50

組成物の有効量ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有し、かつ少なくとも約70歳である、処置が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有し、かつ4つもしくはそれ超の転移部を有する、処置が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCの処置であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、処置が提供される。上記方法のいずれかによる一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

10

【0081】

本明細書中の方法は、複数の組織型のNSCLCに適用できる。NSCLCは、扁平上皮癌（すなわち、類表皮癌）、大細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、多形、肉腫様もしくは肉腫成分を含む癌腫、カルチノイド腫瘍、または唾液腺癌である。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。一部の実施形態において、扁平上皮癌は、乳頭型、淡明細胞型、小細胞型または類基底細胞型である。一部の実施形態において、NSCLCは腺癌である。一部の実施形態において、腺癌は、腺房型、乳頭型、細気管支肺胞上皮癌（例えば、粘液非産生性、粘液産生性、粘液産生性と粘液非産生性の混合型または不確定細胞型）、粘液産生充実型腺癌、混合型腺癌、高分化胎児型腺癌、粘液性（コロイド）腺癌、粘液嚢胞腺癌、印環細胞腺癌、または淡明細胞腺癌である。一部の実施形態において、大細胞癌は、大細胞神経内分泌癌、混合型大細胞神経内分泌癌、類基底細胞癌、リンパ上皮腫様癌、淡明細胞癌またはラプドイド形質を伴う大細胞癌である。一部の実施形態において、多形、肉腫様または肉腫成分を含む癌腫は、紡錘細胞および／もしくは巨細胞を含む癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫または肺芽腫である。一部の実施形態において、唾液腺型癌は、粘表皮癌または腺様嚢胞癌である。

20

【0082】

本明細書中の方法のいずれかのNSCLCは、潜伏腫瘍、ステージ0の腫瘍、ステージIの腫瘍（ステージIA（T1、N0、M0）またはステージIB（T2、N0、M0））、ステージIIの腫瘍（ステージIIA（T1、N1、M0）およびステージIIB（T2、N1、M0））、ステージIIIAの腫瘍（T1、N2、M0、T2、N2、M0、T3、N1、M0、またはT3、N2、M0）、ステージIIIBの腫瘍（任意のT、N3、M0またはT4、任意のN、M0）またはステージIVの腫瘍（任意のT、任意のN、M1）である。本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCは、早期NSCLC、非転移性NSCLC、原発性NSCLC、進行性NSCLC、局所進行性NSCLC、転移性NSCLC、寛解期のNSCLCまたは再発性NSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、切除可能な限局性NSCLC、切除不能な限局性NSCLC、または切除不能なNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、切除不能なステージIVのNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、PS0~1およびFEV1>800mlである。

30

40

【0083】

本明細書中において提供する方法は、アジュバント設定で実践し得る。一部の実施形態において、方法は、ネオアジュバント設定で実践する、すなわち、方法は、一次療法／原因療法の前に実施し得る。一部の実施形態において、方法は、以前に処置されたことがある個体を処置するのに使用する。本明細書中で提供する処置の方法のいずれかを、以前に処置されたことがない個体を処置するのに使用できる。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、方法は、第二選択療法として使用する。

【0084】

50

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、組成物は、パクリタキセルおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子中のパクリタキセルはアルブミンでコーティングされている。一部の実施形態において、組成物中のナノ粒子の平均粒径は、約200nm以下（例えば、約200nm未満）である。一部の実施形態において、組成物は、Na b－パクリタキセル（A b r a x a n e（登録商標））を含む。一部の実施形態において、組成物は、Na b－パクリタキセル（A b r a x a n e（登録商標））である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物と白金系薬剤は、NSCLCの処置に対して相乗効果を有する。

【0085】

白金系薬剤はDNAと共有結合して鎖を架橋させ、DNA合成を阻害し、かつ／または転写を阻害する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はシスプラチンである。

【0086】

一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は、約50～約125mg/m²の間（例えば、50mg/m²、75mg/m²または100mg/m²）であり、白金系薬剤の有効量は、約AUC=2～約AUC=6の間（例えば、AUC=3、AUC=4.5またはAUC=6）である。一部の実施形態において、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を週1回投与し、白金系薬剤の有効量を3週間毎に投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約50～約125mg/m²の間であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=2～約AUC=6の間であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約100mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=6であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約75mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=4.5であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約50mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=3であって3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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前記組成物中のパクリタキセルの用量は約40mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の有効量は約AUC=2であって週1回投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤を、静脈内に投与する。

【0087】

一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤を、逐次投与、併用投与または同時投与する。

【0088】

一部の実施形態において、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は、ステロイド前投薬なしでおよび／またはG-CSF予防投与なしで投与する。

【0089】

例えば、個体のNSCLCを処置するための方法であって、（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ならびに（b）白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、（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ならびに（b）白金系

薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有する、および少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(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ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

【0090】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC} = 6$ であり、前記個体が少なくとも70歳である、方法が提供される。一部の実施形

態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が糖尿病を有する、および少なくとも70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つ超の転移部を有し、かつ少なくとも70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

【0091】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約 200 nm 以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約 200 nm 以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約 200 nm 以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が $\text{AUC}=6$ であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約 200 nm 以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の用量が

AUC = 6であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、(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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、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前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

10

20

【0092】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC = 6であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a) アルブミンでコ

30

40

50

ーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびに(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む前記組成物中のパクリタキセルの用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。

10

20

【0093】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され、白金系薬剤の用量がAUC=6であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、(a)nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の有効量および(b)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))の用量が100mg/m²であって週1回投与され

30

40

50

、白金系薬剤の用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、*na b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、*na b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) および白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、*N S C L C*は進行性*N S C L C*である。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、*N S C L C*は扁平上皮癌である。

【0094】

一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体の*N S C L C*を処置するための方法であって、(a) *N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の有効量および(b) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) の用量が $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与され、カルボプラチンの用量が $AUC = 6$ であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) は週1回投与し、カルボプラチンは3週間に1回投与する。一部の実施形態において、*N a b*－パクリタキセル (*A b r a x a n e* (登録商標)) およびカルボプラチンは、静脈内に投与する。一部の実施形態において、*N S C L C*は進行性*N S C L C*である。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、*N S C L C*は扁平上皮癌である。

【0095】

また、個体の*N S C L C*を処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記*N S C L C*が扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有

する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は100mg/m²であって週1回投与し、白金系薬剤の用量はAUC=6である。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

【0096】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物の有効量ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンがコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒

子を含む組成物の有効量ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物中のパクリタキセルの用量は 100 mg/m^2 であって週1回投与し、白金系薬剤の用量はAUC=6である。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

10

【0097】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置するための方法であって、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であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

20

30

40

【0098】

50

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物であり、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均サイズが約200nm以下である、組成物の有効量、ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物中のパクリタキセルの用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与し、白金系薬剤の用量はAUC=6である。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子を含む組成物ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

【0099】

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において

、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与し、白金系薬剤の用量はAUC=6である。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) および白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。

10

【0100】

20

一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有する、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、a) Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量およびb) カルボプラチンの有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記NSCLCが扁平上皮細胞癌であり、前記個体が糖尿病を有し、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) の有効量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であって週1回投与し、カルボプラチンの用量はAUC=6である。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) は週1回投与し、カルボプラチンは3週間に1回投与する。一部の実施形態において、Nab-パクリタキセル (Abraxane (登録商標)) およびカルボプラチンは、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは進行性NSCLCである。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。

30

40

50

【0101】

方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCを処置するための方法は、放射線をさらに含む。一部の実施形態において、方法は胸部放射線をさらに含む。例えば、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法は、a）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、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子、例えば、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））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）の有効量ならびにc）放射線（例えば、胸部放射線）を前記個体に投与するステップを含むことができ、前記個体は糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は $20\text{ mg/m}^2 \sim 60\text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 40 mg/m^2 ）であって週1回投与し、白金系薬剤の用量は約 $\text{AUC} = 2 \sim \text{AUC} = 6$ の間（例えば、 $\text{AUC} = 2$ ）であり、前記胸部放射線は三次元原体照射法または強度変調照射法による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクションである。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は週1回投与する。一部の実施形態において、処置時間は7週間であり、胸部放射線が併用される。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、a）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、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子、例えば、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））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）の有効量ならびにc）放射線（例えば、胸部放射線）を前記個体に投与するステップを含む方法は、強化療法をさらに含み、前記個体は糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である。一部の実施形態において、強化療法は、a）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、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子、例えば、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））を含む組成物の有効量およびb）白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体は糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である。強化療法の一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 $50 \sim 125\text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 50 mg/m^2 、 75 mg/m^2 または 100 mg/m^2 ）であって週1回投与し、白金系薬剤の用量は約 $\text{AUC} = 2 \sim \text{AUC} = 6$ の間（例えば、 $\text{AUC} = 3$ 、 $\text{AUC} = 4$ 、 5 または $\text{AUC} = 6$ ）である。一部の実施形態において、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は週1回投与し、白金系薬剤は3週間に1回投与する。一部の実施形態において、強化療法は2周期を含む。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、 $\text{PS} 0 \sim 1$ および $\text{FEV} 1 > 800\text{ ml}$ である。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

【0102】

本明細書中においてさらに、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、a）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、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子、例えば、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））を含む組成物の有効量、およびb）放射線（例えば、胸部放射線）の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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

成物中のパクリタキセルの用量は $20 \text{ mg/m}^2 \sim 60 \text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 40 mg/m^2 ）であって週1回投与し、胸部放射線は、三次元原体照射法または強度変調照射法による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクシオンである。一部の実施形態において、処置時間は7週間であり、胸部放射線が併用される。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、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は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、PS0～1およびFEV1>800mlである。

10

【0103】

本明細書中においてさらに、個体（例えば、ヒト）のNSCLCを処置する方法であって、a) 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、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子、例えば、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標）））を含む組成物の有効量、およびb) 放射線（例えば、胸部放射線）の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法が提供される。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は $20 \text{ mg/m}^2 \sim 60 \text{ mg/m}^2$ の間（例えば、 40 mg/m^2 ）であって週1回投与し、胸部放射線は、三次元原体照射法または強度変調照射法による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクシオンである。一部の実施形態において、処置時間は7週間であり、胸部放射線が併用される。一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、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は、静脈内に投与する。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLCである。一部の実施形態において、NSCLCは、手術不能なステージIIIAおよび／またはIIIBのNSCLC、PS0～1およびFEV1>800mlである。

20

【0104】

本明細書中に記載する方法は、NSCLC処置の種々の態様に有用である。方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、個体におけるNSCLC細胞増殖（例えば、NSCLC腫瘍成長）を阻害する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。一部の実施形態において、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）の細胞増殖が阻害される。

30

【0105】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、個体におけるNSCLC腫瘍転移を阻害する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。一部の実施形態において、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）の転移が阻害される。一部の実施形態において、リンパ節への転移を阻害する方法が提供される。

40

【0106】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、個体におけるNSCLC腫瘍サイズを縮小する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、

50

前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。一部の実施形態において、腫瘍サイズは、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）縮小される。

【0107】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、個体におけるNSCLCの無増悪生存期間を延長する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。一部の実施形態において、方法は、増悪までの時間を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12週間のいずれか延長する。

10

【0108】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、NSCLCを有する個体の生存期間を延長する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。一部の実施形態において、方法は、個体の生存期間を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18または24カ月のいずれか延長する。

20

【0109】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、NSCLCを有する個体における1つまたは複数の症状を軽減する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。

【0110】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、NSCLCを有する個体におけるAEおよびSAEを低減する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤を前記個体に投与するステップを含み、前記低減が、個体へのa) Taxol（登録商標）およびb) 白金系薬剤の投与に起因するAEおよびSAEとの比較に基づき、前記個体が、糖尿病を有し、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または少なくとも約70歳である、方法を含む。

30

【0111】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、処置方法は、客観的奏効（例え、部分奏効または完全奏効）をもたらす。

【0112】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、処置方法は、改善されたクオリティオブライフをもたらす。

【0113】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、NSCLCと診断されているまたはNSCLCを有する疑いがある個体（例えば、ヒト）を処置することができる。一部の実施形態において、個体はヒトである。一部の実施形態において、個体は、少なくとも約35、40、45、50、55、60、65、70、75、80または85歳のいずれかである。一部の実施形態において、個体は雄である。一部の実施形態において、個体は雌である。一部の実施形態において、個体は、本明細書中に記載したいずれかの型のNSCLCを有する。一部の実施形態において、個体は診察時に単一の病変を有する。一部の実施形態において、個体は診察時に複数の病変がある。一部の実施形態において、個体は他の薬剤（（例えば、タキサンの非ナノ粒子製剤、例えば、Taxol（登録商標）またはTaxotere（登録商標））によるNSCLCの処置に耐性である。一

40

50

部の実施形態において、個体は他の薬剤（例えば、タキサンの非ナノ粒子製剤、例えば、Taxol（登録商標）またはTaxotere（登録商標））によるNSCLCの処置に最初は奏効するが、処置後に増悪している。

【0114】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、有効量の抗血管新生薬（例えば、血管新生阻害薬）の投与をさらに含む。一部の実施形態において、抗血管新生薬は、ベバシズマブ、スニチニブまたはトシル酸ソラフェニブである。一部の実施形態において、抗血管新生薬はベバシズマブである。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約5mg/kgから約15mg/kgの間である。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約5mg/kg、約7.5mg/kg、約10mg/kgまたは約15mg/kgのいずれかである。

10

【0115】

一部の実施形態において、個別の療法に一般に使用される量と比較して低量の各医薬活性化合物を、併用療法の一部として使用する。一部の実施形態において、併用療法を使用すると、個別の化合物のいずれかの単独使用と比較して、同一またはそれより大きい治療上の利益が達成される。一部の実施形態において、個別の療法に一般に使用される量より少量（例えば、より低用量または頻度のより少ない投薬スケジュール）の医薬活性組成物を併用療法に使用すると、同一またはより大きい治療上の利益が達成される。例えば、少量の医薬活性化合物を使用すると、化合物に関連する1つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度または持続時間を低減することができる。

20

【0116】

本明細書中に記載した方法は、以下の任意の1つまたは複数の目的で利用できる：NSCLCの1つまたは複数の症状を軽減すること、NSCLCの増悪を遅延させること、NSCLC患者の腫瘍サイズを縮小すること、NSCLC腫瘍成長を阻害すること、全生存期間を延長すること、無増悪生存期間を延長すること、NSCLC腫瘍転移を予防するもしくは遅延させること、既存のNSCLC腫瘍転移を低減する（例えば、根絶する）こと、NSCLC腫瘍転移の発生率もしくは既存のNSCLC腫瘍転移の腫瘍量を低減すること、またはNSCLCの再発を予防すること。

【0117】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、個体は、NSCLCと関連する1つまたは複数の症状を示すヒトである。一部の実施形態において、個体は、遺伝的にまたはその他の点でNSCLCを発現する素因を有する（例えば、リスク因子を有する）。これらのリスク因子としては、これらに限定するものではないが、以下が挙げられる：年齢、性別、人種、食事、既往歴、前駆疾患の存在、遺伝学的（例えば、遺伝的）考慮事柄および環境曝露（例えば、タバコ、パイプまたは葉巻の喫煙、受動喫煙、ラドン、ヒ素、アスベスト、クロム酸塩、クロロメチルエーテル、ニッケル、多環芳香族炭化水素、ラドン系列、他の原因薬剤または大気汚染への曝露）。一部の実施形態において、NSCLCに対するリスクがある個体には、例えば、NSCLCを経験した親類を有する個体、および遺伝的マーカーまたは生化学的マーカーの分析によってリスクが判定されている個体が含まれる。

30

40

【0118】

一部の実施形態において、個体は、正常個体と比較して高いグルコースレベルを有する。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有する。真性糖尿病は、血中グルコースレベルを調節する能力の喪失によって特徴付けられる。糖尿病の診断は一般に、一晚絶食後の血中グルコースレベルを決定することによって（絶食時血漿グルコースレベル）、または絶食後の血中グルコースレベルを決定した後にグルコースを摂取させ、グルコース投与の2時間後に血中グルコース測定することによって（グルコース負荷試験）、行う。糖尿病を患っている個体は、長期的合併症、例えば、失明、腎不全および神経損傷を経験することが多い。一部の実施形態において、個体は、遺伝的にまたはその他の点で糖尿病を発現する素因を有する（例えば、リスク因子を有する）。これらのリスク因子としては、これ

50

らに限定するものではないが、以下が挙げられる：肥満、ウェストサイズ、膵臓の疾患、セデンタリーライフスタイル、家族歴、妊娠糖尿病の前歴を有すること、高血圧（例えば、測定値140/90またはそれ超）を有すること、HDL測定値が35超またはトリグリセリドレベル測定値が250超であるコレステロール異常を有すること、加齢、および民族性（例えば、アフリカ系アメリカ人、ラテン系アメリカ人、先住アメリカ人、アジア系アメリカ人または太平洋諸島の住民）。

【0119】

一部の実施形態において、個体は、肥満である（例えば、BMIが30またはそれ超である）。一部の実施形態において、個体は、絶食時血漿グルコースレベルが少なくとも約7.0 mmol/l（126 mg/dl）（例えば、少なくとも約8 mmol/l、少なくとも約9 mmol/l、少なくとも約10 mmol/l、少なくとも約11 mmol/l、少なくとも約12 mmol/l、少なくとも約13 mmol/l、少なくとも約14 mmol/l、少なくとも約15 mmol/l、少なくとも約16 mmol/l、または約16 mmol/l超）である。一部の実施形態において、個体は、グルコース負荷試験の場合のような75 gのグルコース経口負荷の2時間後における血漿グルコースレベルが、少なくとも約11.1 mmol（200 mg/dL）（例えば、少なくとも約11.5 mmol/l、少なくとも約12.0 mmol/l、少なくとも約13.0 mmol/l、少なくとも約14 mmol/l、少なくとも約15 mmol/l、少なくとも約16 mmol/l、少なくとも約17 mmol/l、少なくとも約18 mmol/l、少なくとも約19 mmol/l、少なくとも約20 mmol/l、または20 mmol/l超）である。一部の実施形態において、個体は、高血糖の症状、例えば、これらに限定するものではないが、頭痛、集中力低下、視朦、頻尿、疲労、体重減少、治癒が遅い切傷および傷口、ならびに胃および腸の問題を有する。一部の実施形態において、個体は、高血糖症の症状を有し、かつ随時血漿グルコースレベルが少なくとも約11.0 mmol/l（200 mg/dl）（例えば、少なくとも約11.5 mmol/l、少なくとも約12.0 mmol/l、少なくとも約13.0 mmol/l、少なくとも約14 mmol/l、少なくとも約15 mmol/l、少なくとも約16 mmol/l、少なくとも約17 mmol/l、少なくとも約18 mmol/l、少なくとも約19 mmol/l、少なくとも約20 mmol/l、または20 mmol/l超）である。一部の実施形態において、個体は、本明細書中に記載した特性の1つ、2つ、3つ、4つまたはそれ超のいずれかを有する。

【0120】

一部の実施形態において、個体はI型糖尿病を有する。I型糖尿病（インスリン依存性糖尿病または小児期発症糖尿病）は、膵臓のβ細胞の自己免疫介在性破壊によるインスリン産生の欠如に起因する。I型糖尿病患者は、低いまたは検出不能なインスリンまたは血漿C-ペプチド（当技術分野において「可溶性C-ペプチド」としても知られる）レベルによって顕在化されるように、ほとんどまたは全くインスリン分泌を示さない。I型糖尿病患者は、生存のためにインスリンの毎日の投与を必要とし、ケトアシドーシスのリスクがある。

【0121】

一部の実施形態において、個体はII型糖尿病を有する。II型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病または成人発症型糖尿病）は、インスリンに対する非感受性に起因し、世界中の糖尿病の90%に相当する。II型糖尿病は、インスリン作用およびインスリン分泌の障害によって特徴付けられ、そのいずれも主な特徴であり得る。II型糖尿病患者は、インスリンの絶対的欠乏ではなく、インスリンの相対的欠乏によって特徴付けられ、インスリン抵抗性である。少なくとも最初は、多くの場合は生涯を通じて、これらの個体は、生き延びるためにインスリン補充処置を必要としない。II型糖尿病は糖尿病の全症例の90~95%に相当し、長年にわたって診断されないまま経過する可能性がある。

【0122】

一部の実施形態において、個体は、ヘモグロビンA1c、HbA1cまたはグリコヘモ

10

20

30

40

50

グロビン検査とも称されるA1C検査を使用して糖尿病と診断される。A1C検査は、ある期間にわたる（例えば、過去3カ月間の）ヒトの血中グルコースの平均レベルについての情報を提供する血液検査である。

【0123】

一部の実施形態において、個体は、4つまたはそれ超（例えば、5、6、7、8、9、10個またはそれ超）の転移部を有する。

【0124】

また、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb)白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、処置が、前記個体が(i)糖尿病を有すること、(ii)4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii)少なくとも約70歳であることからなる群から選択される特性のうち1つまたは複数（例えば、1、2または3つ）を有することに基づく、方法が提供される。一部の実施形態において、処置は、NSCLCが、(i)扁平上皮細胞癌、(ii)カベオリン-1(CAV1)の差次的レベル、(iii)SPARCの差次的レベル、(IV)低酸素マーカーの差次的レベル、(v)腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi)gp60の差次的レベル、(vii)チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii)S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix)一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x)差次的Kras変異、(xi)腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii)差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか）の特性を有することにさらに基づく。

【0125】

本明細書中においてさらに、個体のNSCLCを処置する方法であって、前記個体が、(i)糖尿病を有すること、(ii)4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii)少なくとも約70歳であることからなる群から選択される1つまたは複数（例えば、1、2または3つのいずれか）の特性を有することが判明していることを前提とし、前記処置が、i)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ならびにii)白金系薬剤の有効量を個体に投与するステップを含み、方法が提供される。一部の実施形態において、NSCLCはさらに、(a)扁平上皮細胞癌、(b)カベオリン-1(CAV1)の差次的レベル、(c)SPARCの差次的レベル、(d)低酸素マーカーの差次的レベル、(e)腫瘍酸性度の差次的レベル、(f)gp60の差次的レベル、(g)チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(h)S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(i)一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(j)差次的Kras変異、(k)腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(l)差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか）の特性を有することが判明している。

【0126】

また、i)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ならびにii)白金系薬剤の有効量で処置される個体において投与量を調整する（例えば、投与量を低減する）方法であって、前記個体が、(i)糖尿病を有すること、(ii)4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii)少なくとも約70歳であることからなる群から選択される1つまたは複数（例えば、1、2または3つのいずれか）の特性を有する、方法が提供される。例えば、一部の実施形態において、i)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ならびにii)白金系薬剤の有効量で処置される個体において投与量を調整する（例えば、投与量を低減する）方法であって、前記個体が少なくとも約70歳である、方法が提供される。

【0127】

本明細書中においてまた、NSCLCを処置する方法であって、(a)NSCLCを有

する個体を選択するステップであって、前記個体が、(i) 糖尿病を有すること、(i i) 4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(i i i) 少なくとも約70歳であることからなる群から選択される1つまたは複数(例えば、1、2または3つのいずれか)の特性を有する、ステップと、(b) こうして選択された前記個体に、i) 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ならびにi i) 白金系薬剤の有効量を投与するステップとを含む、方法も提供される。一部の実施形態において、NSCLCはさらに、(i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(i i i) SPARCの差次的レベル、(IV) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) gp60の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(v i i i) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(i x) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x) 差次的Kras変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか)の特性を有する。

10

【0128】

本明細書中においてまた、NSCLCを有する個体が処置に奏効するどうかを評価する方法であって、(i) 糖尿病を有すること、(i i) 4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(i i i) 少なくとも約70歳であることからなる群から選択される、個体の1つまたは複数(例えば、1、2または3つのいずれか)の特性を評価するステップを含み、前記NSCLCの1つまたは複数の前記特性が、前記個体が前記処置に奏効することを示し、前記処置が、i) 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ならびにi i) 白金系薬剤の有効量を含む、方法が提供される。一部の実施形態において、方法は、(a) 扁平上皮細胞癌、(b) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(c) SPARCの差次的レベル、(d) 低酸素マーカーの差次的レベル、(e) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(f) gp60の差次的レベル、(g) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(h) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(i) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(j) 差次的Kras変異、(k) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(l) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択されるNSCLCの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか)の特性を評価するステップをさらに含む。一部の実施形態において、方法はさらに、a) タキサン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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を、特定された前記個体に投与するステップを含む。

20

30

【0129】

加えて、方法は、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ならびにb) 白金系薬剤を含む処置に奏効する可能性があるNSCLCを有する個体を特定するステップであって、(A) (i) 糖尿病を有すること、(i i) 4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(i i i) 少なくとも約70歳であることからなる群から選択される、個体の1つまたは複数(例えば、1、2または3つのいずれか)の特性を評価するサブステップと、(B) 個体がこのような特性の1つまたは複数を持つならば前記個体が前記処置に奏効する可能性があるとして特定するサブステップとを含む、ステップをさらに含む。一部の実施形態において、本発明は、(i) 扁平上皮細胞癌、(i i) カベオリン-1 (CAV1) の差次的レベル、(i i i) SPARCの差次的レベル、(IV) 低酸素マーカーの差次的レベル、(v) 腫瘍酸性度の差次的レベル、(v i) gp60の差次的レベル、(v i i) チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(v i i i) S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(i x) 一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x) 差次的Kras変異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(x i i) 差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択されるNSCLCの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、

40

50

5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか)の特性を評価するステップと、(B)(i)扁平上皮細胞癌、(ii)カベオリン-1(CAV1)の差次的レベル、(iii)SPARCの差次的レベル、(IV)低酸素マーカーの差次的レベル、(v)腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi)gp60の差次的レベル、(vii)チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii)S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix)一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x)差次的Kras変異、(xi)腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii)差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択されるNSCLCの1つまたは複数の特性を有する個体を特定するステップとをさらに含む。一部の実施形態において、方法はさらに、a)タキサン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ならびにb)白金系薬剤の有効量を、特定された前記個体に投与するステップを含む。

10

【0130】

本明細書中においてまた、NSCLC個体亜集団に使用するための、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ならびにb)白金系薬剤を含む併用療法を販売するための方法であって、このような亜集団の個体が(i)糖尿病を有すること、(ii)4つまたはそれ超の転移部を有することおよび(iii)少なくとも約70歳であることからなる群から選択される1つまたは複数(例えば、1、2または3つのいずれか)の特性を有することによって特徴付けられる個体亜集団を処置するための併用療法の使用について標的オーディエンスに知らせるステップを含む、方法も提供される。一部の実施形態において、個体亜集団は、NSCLCが、(i)扁平上皮細胞癌、(ii)カベオリン-1(CAV1)の差次的レベル、(iii)SPARCの差次的レベル、(IV)低酸素マーカーの差次的レベル、(v)腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi)gp60の差次的レベル、(vii)チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii)S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix)一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x)差次的Kras変異、(xi)腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii)差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択されるNSCLCの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のいずれか)の特性を有することによってさらに特徴付けられる。

20

30

【0131】

方法のいずれかの一部の実施形態において、個体または個体のNSCLCの1つまたは複数の特性は、個体の1、2もしくは3つの特性および/またはNSCLCの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の特性を含む。一部の実施形態において、1つまたは複数の特性は、例えば、少なくとも2個もしくはそれ超の特性、少なくとも3個もしくはそれ超の特性、少なくとも4つもしくはそれ超の特性、または少なくとも5個もしくはそれ超の特性を含む。例えば、一部の実施形態において、個体は、糖尿病を有し、少なくとも約70歳であることによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、NSCLCは扁平上皮癌であることによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、少なくとも約70歳であり、かつNSCLCは扁平上皮癌であることによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ少なくとも約70歳であり、NSCLCは扁平上皮癌であることによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、NSCLCはCAV-1の差次的(differentially)レベルおよび扁平上皮細胞癌によって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、4つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ/または少なくとも約70歳であり、NSCLCはCAV-1の差次的レベル、扁平上皮細胞癌およびSPARCの差次的レベルによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は糖尿病を有することによって特徴付けられ、4つもしくはそれ超の転移

40

50

部を有し、かつ／または少なくとも約70歳であり、NSCLCはCAV-1の差次的レベル、扁平上皮細胞癌、SPARCの差次的レベルおよび低酸素マーカーの差次的レベルによって特徴付けられる。一部の実施形態において、個体は(i)糖尿病を有し、(ii)4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ(iii)少なくとも約70歳であることによって特徴付けられ、NSCLCは、(i)扁平上皮細胞癌、(ii)カベオリン-1(CAV1)の差次的レベル、(iii)SPARCの差次的レベル、(IV)低酸素マーカーの差次的レベル、(v)腫瘍酸性度の差次的レベル、(vi)gp60の差次的レベル、(vii)チミジル酸シンターゼ(TS)の差次的レベル、(viii)S期キナーゼ関連タンパク質(Skp2)の差次的レベル、(ix)一塩基多型(SNP)のヘテロ接合性の差次的喪失(LOH)、(x)差次的Kras変異、(xi)腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および(xii)差次的なアルブミン取り込みによって特徴付けられる。

10

【0132】

腫瘍酸性度の差次的レベルは、例えば、炭酸脱水酵素-9(CA-9)の差次的レベルおよび／またはLDH(例えば、LDH-5)の差次的レベルによって明白に示され得る。

【0133】

低酸素マーカーの差次的レベルは、例えば、HIF-1αの差次的レベル、HIF-2αの差次的レベル、および／または分化型胚軟骨細胞発現遺伝子1(DEC-1)の差次的レベルによって明白に示され得る。

20

【0134】

一部の実施形態において、NSCLCの1つまたは複数の特性は、SPARCの差次的レベルを含む。SPARC(Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine)は、いくつかの侵襲性の強いがんにおいて上方制御されるマトリックス細胞タンパク質である。Porterら、J. Histochem. Cytochem. 1995年; 43巻: 791頁を参照のこと。ヒトSPARC遺伝子が303アミノ酸SPARCタンパク質をコードするのに対し、成熟SPARCは285アミノ酸糖タンパク質である。シグナル配列の切断後、32-kD分泌型が生成され、それはグリコシル化のため、SDA-PAGE上で43kDに移動する。一部の実施形態において、差次的レベルは、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接した正常組織、前記腫瘍に対して遠位の正常組織または末梢血リンパ球において決定する。一部の実施形態において、薬物取り込み能力は、腫瘍間質に関するSPARCのレベルに基づく。

30

【0135】

方法のいずれかの一部の実施形態において、差次的レベルは、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接した正常組織、前記腫瘍に対して遠位の正常組織または末梢血リンパ球において決定する。

【0136】

遺伝子に適用される「差次的レベル」または「差次的」は、核酸配列、メチル化状態もしくはメチル化度、または遺伝子から転写された核酸もしくは遺伝子によってコードされたタンパク質産物の産生の分散を指し得る。一部の実施形態において、差次的に発現された遺伝子は、正常もしくは対照細胞、所与の患者集団の発現レベルと比較して、または内部対照と比較して、過剰発現(高発現)または過小発現(低発現)される可能性がある。一部の実施形態において、差次的は、対照試料において検出される発現レベルより約1.5倍、約2.0倍、約2.5倍、約3.0倍、約5.0倍、約10倍、約50倍または約100倍高い、のいずれかである。一部の実施形態において、差次的は、対照試料において検出される発現レベルより約1.5倍、約2.0倍、約2.5倍、約3.0倍、約5.0倍、約10倍、約50倍または約100倍低い、のいずれかである。一部の実施形態において、細胞もしくは組織中のヌクレオチド配列は対照細胞中でサイレントな場合に発現され、または対照細胞中で発現される場合に発現されない。

40

【0137】

50

一部の実施形態において、発現レベルの判定は、所与の患者集団について目的の遺伝子の発現レベルを測定し、前記集団のその遺伝子の発現レベル中央値を決定し、単一患者の同一遺伝子の発現レベルを、前記の所与の患者集団の発現レベル中央値と比較することによって行う。例えば、単一患者についての目的の遺伝子の発現レベルが患者集団の発現レベル中央値より高いと判定される場合には、その患者は目的の遺伝子を高発現すると判定される。あるいは、単一患者についての目的の遺伝子の発現レベルが患者集団の発現レベル中央値より低いと判定される場合には、その患者は目的の遺伝子を低発現すると判定される。一部の実施形態において、単一患者はNSCLCを有し、患者集団はがんを有さない（すなわち、正常である）。一部の実施形態において、単一患者は、1つの組織型のNSCLC（例えば、扁平上皮癌）を有し、患者集団は、第2の組織型のNSCLC（例えば、腺癌）を有する。一部の実施形態において、単一患者と患者集団は、同一組織型のNSCLC（例えば、扁平上皮癌）を有する。

10

【0138】

この方法を実践するために、試料は、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接した正常組織、前記腫瘍に対して遠位の正常組織または末梢血リンパ球を含む患者試料である。上記方法に使用する試料の核酸は、対象の任意の細胞型または組織から得ることができる。例えば、対象の体液（例えば、血液）は、公知の技術（例えば、静脈穿刺）によって得ることができる。あるいは、検査は、乾燥試料（例えば、毛髪または皮膚）について行うことができる。

【0139】

一部の実施形態において、方法は、被験遺伝子材料を含む試料を単離するステップを含む。一部の実施形態において、方法は、*in situ*で差次的レベルを決定することを含む。したがって、本出願の方法は、分析前に遺伝子材料の単離を必要とすることに限定するものではない。

20

【0140】

発現レベルを特定するためのこれらの方法は、目的の遺伝子の発現レベルの特定に使用される技術によって限定されない。目的の遺伝子の核酸（例えば、RNAまたはDNA）またはタンパク質レベルを測定することができる。遺伝子発現を測定し、かつ／または多型の検出のための配列を決定するための方法は当技術分野で周知であり、その例としては、これらに限定するものではないが、免疫アッセイ、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロット、*in situ*ハイブリダイゼーション、ELISA、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応、発現配列タグ（EST）配列決定、cDNAマイクロアレイハイブリダイゼーションまたは遺伝子チップ分析、サブトラクティブクローニング、遺伝子発現連続分析（SAGE）、大規模並列処理特徴配列決定（Massively Parallel Signature Sequencing）（MPSS）、および合成による配列決定（Sequencing-By-Synthesis）（SBS）が挙げられる。診断法は、バイオプシーまたは切除によって得られた患者組織の組織切片（固定および／または凍結）に対して*in situ*で直接的に行うこともできる。

30

【0141】

ポリヌクレオチドの増幅は、PCR、連結増幅（ligation amplification）（またはリガーゼ連鎖反応、LCR）および増幅方法などの方法を含む。これらの方法は公知であり、当技術分野で広範に実践されている。一般に、PCR法は、遺伝子増幅の方法であって、（i）DNA試料（またはライブラリー）内における特異的遺伝子に対するプライマーの配列特異的ハイブリダイゼーションと、（ii）DNAポリメラーゼを使用したアニーリング、伸長および変性の複数のラウンドを含む、それに続く増幅と、（iii）正しいサイズのバンドに関するPCR産物のスクリーニングとから構成される。使用するプライマーは、重合を開始させるのに十分な長さおよび適当な配列を有するオリゴヌクレオチドであり、すなわち、各プライマーは、増幅されるゲノム遺伝子座の各鎖と相補的であるように特に設計されている。

40

【0142】

PCRを実行するための試薬およびハードウェアは、市販されている。特定の遺伝子領

50

域から配列を増幅するのに有用なプライマーは好ましくは、標的領域中またはその隣り合った領域中の配列と相補的であり、標的領域中またはその隣り合った領域中の配列と特異的にハイブリダイズする。増幅によって作製される核酸配列は、直接的に配列決定し得る。あるいは、増幅された配列（複数可）は、配列分析の前にクローニングし得る。酵素で増幅されたゲノムセグメントを直接的にクローニングし、配列分析するための方法は、当技術分野において公知である。

【0143】

本明細書中の方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、腫瘍サイズまたは疾患もしくは増悪の証拠の測定可能な減少、完全奏効、部分奏効、安定、無増悪生存期間の増加または延長、あるいは全生存期間の増加または延長をもたらす。上記方法のいずれか10
の一部の実施形態において、腫瘍サイズまたは疾患もしくは増悪の証拠の測定可能な減少、完全奏効、部分奏効、安定、無増悪生存期間の増加または延長、あるいは全生存期間の増加または延長によって明白なように、患者は奏効する可能性がある。一部の実施形態において、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）の細胞増殖が阻害される。一部の実施形態において、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）の転移が阻害20
される。一部の実施形態において、リンパ節への転移を阻害する方法が提供される。一部の実施形態において、腫瘍サイズは、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%または100%のいずれかを含む）縮小される。一部の実施形態において、方法は、無増悪生存期間を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12週間のいずれか延長する。一部の実施形態において、方法は、個体の無増悪生存期間を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18または少なくとも24カ月のいずれか延長する。一部の実施形態において、方法は、個体の生存期間を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18または24カ月のいずれか延長する。

【0144】

本明細書中の方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、改善されたクオリティオブライフをもたらす。

【0145】

本明細書中の方法は、複数の組織型のNSCLCに適用できる。NSCLCは、扁平上皮癌（すなわち、類表皮癌）、大細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、多形、肉腫様もしくは肉腫成分を含む癌腫、カルチノイド腫瘍、または唾液腺癌である。一部の実施形態において、NSCLCは扁平上皮癌である。一部の実施形態において、扁平上皮癌は、乳頭型、淡明細胞型、小細胞型または類基底細胞型である。一部の実施形態において、NSCLCは腺癌である。一部の実施形態において、腺癌は、腺房型、乳頭型、細気管支肺胞上皮癌（例えば、粘液非産生性、粘液産生性、粘液産生性と粘液非産生性の混合型または不確定細胞型）、粘液産生充実型腺癌、混合型腺癌、高分化胎児型腺癌、粘液性（コロイド）腺癌、粘液嚢胞腺癌、印環細胞腺癌、または淡明細胞腺癌である。一部の実施形態において、大細胞癌は、大細胞神経内分泌癌、混合型大細胞神経内分泌癌、類基底細胞癌、リンパ上40
皮腫様癌、淡明細胞癌またはラブドイド形質を伴う大細胞癌である。一部の実施形態において、多形、肉腫様または肉腫成分を含む癌腫は、紡錘細胞および／もしくは巨細胞を含む癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫または肺芽腫である。一部の実施形態において、唾液腺型癌は、粘表皮癌または腺様嚢胞癌である。

【0146】

本明細書中の方法のいずれかのNSCLCは、潜伏腫瘍、ステージ0の腫瘍、ステージIの腫瘍（ステージIA（T1、N0、M0）またはステージIB（T2、N0、M0））、ステージIIの腫瘍（ステージIIA（T1、N1、M0）およびステージIIB（T2、N1、M0））、ステージIIIAの腫瘍（T1、N2、M0、T2、N2、M0、T3、N1、M0、またはT3、N2、M0）、ステージIIIBの腫瘍（任意のT、50

N 3、M 0 または T 4、任意の N、M 0) またはステージ I V の腫瘍 (任意の T、任意の N、M 1) である。本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、N S C L C は、早期 N S C L C、非転移性 N S C L C、原発性 N S C L C、進行性 N S C L C、局所進行性 N S C L C、転移性 N S C L C、寛解期の N S C L C または再発性 N S C L C である。一部の実施形態において、N S C L C は、切除可能な限局性 N S C L C、切除不能な限局性 N S C L C、または切除不能な N S C L C である。

【0147】

本明細書中において提供する方法は、アジュバント設定で実践し得る。一部の実施形態において、方法は、ネオアジュバント設定で実践する、すなわち、方法は、一次療法／原因療法の前に実施し得る。一部の実施形態において、方法は、以前に処置されたことがある個体を処置するのに使用する。本明細書中で提供する処置の方法のいずれかを、以前に処置されたことがない個体を処置するのに使用できる。一部の実施形態において、方法は、第一選択療法として使用する。一部の実施形態において、方法は、第二選択療法として使用する。

【0148】

本明細書中に記載した方法のいずれかの一部の実施形態において、組成物は、パクリタキセルおよびアルブミン (例えば、ヒト血清アルブミン) を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子中のパクリタキセルはアルブミンでコーティングされている。一部の実施形態において、組成物中のナノ粒子の平均粒径は、約 200 nm 以下 (例えば、約 200 nm 未満) である。一部の実施形態において、組成物は、N a b-パクリタキセル (A b r a x a n e (登録商標)) を含む。一部の実施形態において、組成物は、N a b-パクリタキセル (A b r a x a n e (登録商標)) である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物と白金系薬剤は、N S C L C の処置に対して相乗効果を有する。

【0149】

白金系薬剤は D N A と共有結合して鎖を架橋させ、D N A 合成を阻害し、かつ／または転写を阻害する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。一部の実施形態において、白金系薬剤はシスプラチンである。

【0150】

一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は、約 40 ~ 約 125 mg / m² の間または約 50 ~ 約 125 mg / m² の間 (例えば、40 mg / m²、50 mg / m²、60 mg / m²、75 mg / m² または 100 mg / m²) であり、白金系薬剤の有効量は、約 A U C = 2 ~ 約 A U C = 6 の間 (例えば、A U C = 2、A U C = 3、A U C = 4、5 または A U C = 6) である。一部の実施形態において、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を週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量を 3 週間毎に投与する。一部の実施形態において、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を週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量を週 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 50 ~ 約 125 mg / m² の間であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 A U C = 2 ~ 約 A U C = 6 の間であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 40 ~ 約 125 mg / m² の間であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 A U C = 2 ~ 約 A U C = 6 の間であって週 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 100 mg / m² であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 A U C = 6 であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 75 mg / m² であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 A U C = 4、5 であって 3 週間に 1 回する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は

約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 $\text{AUC} = 3$ であって 3 週間に 1 回投与する。一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ であって週 1 回投与し、白金系薬剤の有効量は約 $\text{AUC} = 2$ であって週 1 回投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤を、静脈内に投与する。

【0151】

方法のいずれかの一部の実施形態において、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は、ステロイド前投薬なしでおよび／または G-CSF 予防投与なしで投与する。

10

【0152】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、有効量の抗血管新生薬（例えば、血管新生阻害薬）の投与をさらに含む。一部の実施形態において、抗血管新生薬は、ベバシズマブ、スニチニブまたはトシル酸ソラフェニブである。一部の実施形態において、抗血管新生薬はベバシズマブである。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約 $5 \text{ mg} / \text{kg} \sim$ 約 $15 \text{ mg} / \text{kg}$ の間である。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $7.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ または約 $15 \text{ mg} / \text{kg}$ のいずれかである。

ナノ粒子組成物の投薬および投与方法

20

【0153】

個体（例えば、ヒト）に投与するパクリタキセルナノ粒子組成物の用量は、個々の組成物、投与様式および処置される NSCLC の型によって異なり得る。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、客観的奏効（例えば、部分奏効または完全奏効）をもたらすのに有効である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、個体において完全奏効をもたらすのに十分である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、個体において部分奏効をもたらすのに十分である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、パクリタキセルナノ粒子組成物単独、Taxol（登録商標）単独、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）単独、および／またはTaxol（登録商標）と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の組合せと比較して、より高い客観的奏効（例えば、部分奏効または完全奏効）を個体においてもたらすのに十分である。本明細書中に記載した方法の処置に対する個体の奏効は、例えば、RECIST レベルに基づいて判定することができる。

30

【0154】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、個体の無増悪生存期間を増加させるのに十分である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、個体の全生存期間を延長するのに十分である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、パクリタキセルナノ粒子組成物単独、Taxol（登録商標）単独、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）単独、および／またはTaxol（登録商標）と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の組合せと比較して、個体の無増悪生存期間を増加させるのに十分である。

40

【0155】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、処置開始時点の同一対象における対応する腫瘍サイズ、NSCLC 細胞数または腫瘍成長速度と比較して、または処置を受けていない他の

50

対象における対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%のいずれか、腫瘍サイズを減少し、がん細胞数を減少させまたは腫瘍成長速度を減少させるのに十分な量である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、パクリタキセルナノ粒子組成物単独、Taxol（登録商標）単独、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）単独および／またはTaxol（登録商標）と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の組合せと比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%超のいずれか、処置開始時点の腫瘍サイズを減少し、がん細胞数を減少させまたは腫瘍成長速度を減少させるのに十分である。この効果の大きさは、標準的な方法を使用して測定できる。

10

【0156】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの量は、ナノ粒子組成物が個体に投与された場合に、毒性作用（すなわち、臨床的に許容される毒性レベルより高い効果）を誘発するレベル未満、また潜在的副作用が制御できるまたは耐えることができるレベルである。

【0157】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の量および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、同一投薬レジームに従う組成物の最大耐量（MTD）に近い。一部の実施形態において、組成物の量は、MTDの約80%、90%、95%または98%超のいずれかである。

20

【0158】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの量は、以下の範囲のいずれかに含まれる：約0.1mg～約500mg、約0.1mg～約2.5mg、約0.5～約5mg、約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約20～約50mg、約25～約50mg、約50～約75mg、約50～約100mg、約75～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、約350～約400mg、約400～約450mgまたは約450～500mg。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物（例えば、単位剤形）の有効量中のパクリタキセルの量は、約5mg～約500mg、例えば、約30mg～約300mgまたは約50mg～約200mgの範囲である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの濃度は、薄い濃度（約0.1mg/ml）または濃い濃度（約100mg/ml）であり、例えば、約0.1～約50mg/ml、約0.1～約20mg/ml、約1～約10mg/ml、約2mg/ml～約8mg/ml、約4～約6mg/ml、または約5mg/mlのいずれかを含む。一部の実施形態において、パクリタキセルの濃度は、少なくとも約0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/mlまたは50mg/mlのいずれかである。

30

40

【0159】

ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの例示的な有効量としては、これらに限定するものではないが、以下のいずれかを挙げることができる：パクリタキセル少なくとも、約25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²または1080mg/m²。種々

50

の実施形態において、組成物は、約 350 mg/m^2 、 300 mg/m^2 、 250 mg/m^2 、 200 mg/m^2 、 150 mg/m^2 、 120 mg/m^2 、 100 mg/m^2 、 90 mg/m^2 、 50 mg/m^2 または 30 mg/m^2 未満のいずれかのパクリタキセルを含む。一部の実施形態において、1回の投与当たりのパクリタキセルの量は、約 25 mg/m^2 、 22 mg/m^2 、 20 mg/m^2 、 18 mg/m^2 、 15 mg/m^2 、 14 mg/m^2 、 13 mg/m^2 、 12 mg/m^2 、 11 mg/m^2 、 10 mg/m^2 、 9 mg/m^2 、 8 mg/m^2 、 7 mg/m^2 、 6 mg/m^2 、 5 mg/m^2 、 4 mg/m^2 、 3 mg/m^2 、 2 mg/m^2 または 1 mg/m^2 未満のいずれかである。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの有効量は、以下の範囲のいずれかに含まれる：約 $1 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ 、約 $5 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ 、約 $10 \sim 25 \text{ mg/m}^2$ 、約 $25 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ 、約 $50 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ 、約 $75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、約 $100 \sim 125 \text{ mg/m}^2$ 、約 $125 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、約 $150 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ 、約 $175 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ 、約 $200 \sim 225 \text{ mg/m}^2$ 、約 $225 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、約 $250 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ 、約 $300 \sim 350 \text{ mg/m}^2$ または約 $350 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ 。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの有効量は、約 $5 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $20 \sim 60 \text{ mg/m}^2$ 、約 $100 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、約 120 mg/m^2 、約 130 mg/m^2 または約 140 mg/m^2 である。

【0160】

上記態様のいずれかの一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの有効量は、少なくとも約 1 mg/kg 、 2.5 mg/kg 、 3.5 mg/kg 、 5 mg/kg 、 6.5 mg/kg 、 7.5 mg/kg 、 10 mg/kg 、 15 mg/kg 、 20 mg/kg 、 25 mg/kg 、 30 mg/kg 、 35 mg/kg 、 40 mg/kg 、 45 mg/kg 、 50 mg/kg 、 55 mg/kg または 60 mg/kg のいずれかを含む。種々の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの有効量は、パクリタキセル約 350 mg/kg 、 300 mg/kg 、 250 mg/kg 、 200 mg/kg 、 150 mg/kg 、 100 mg/kg 、 50 mg/kg 、 25 mg/kg 、 20 mg/kg 、 10 mg/kg 、 7.5 mg/kg 、 6.5 mg/kg 、 5 mg/kg 、 3.5 mg/kg 、 2.5 mg/kg または 1 mg/kg 未満のいずれかを含む。

【0161】

パクリタキセルナノ粒子組成物の投与のための例示的な投薬頻度としては、以下が挙げられるが、これらに限定するものではない：毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、中断なしで週1回、4週のうち3週、3週間に1回、2週間に1回、または3週のうち2週。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、約2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回または8週間に1回投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、1週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回または7回（すなわち、毎日）のいずれかで投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、週1回投与する。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約6カ月、3カ月、1カ月、20日、15日、14日、13日、12日、11日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日または1日未満のいずれかである。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、8カ月または12カ月超のいずれかである。一部の実施形態において、投薬スケジュールに中断はない。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約1週間以下である。

【0162】

一部の実施形態において、投薬頻度は、2日毎に1回を、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回および11回である。一部の実施形態において、投薬頻度は、2日毎に1回を5回である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルは、少なくとも10日間にわたって投与し、各投与間の間隔は約2日以下であり、各投与におけるパクリタキセルの用量は約 $0.25 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$

²、約0.25 mg/m²～約150 mg/m²、約0.25 mg/m²～約75 mg/m²、例えば、約0.25 mg/m²～約25 mg/m²、約20 mg/m²～約60 mg/m²、または約25 mg/m²～約50 mg/m²である。

【0163】

パクリタキセルナノ粒子組成物の投与は、長期間に延長することができ、例えば、約1カ月から約7年まで延長することができる。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72または84カ月のいずれかにわたって投与する。

【0164】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、3週間のスケジュールで与える場合に5～400 mg/m²の範囲、または週1回のスケジュールで与える場合に5～250 mg/m²（例えば、40～100 mg/m²、50～125 mg/m²、例えば、50～100 mg/m²）の範囲であることができる。例えば、パクリタキセルの量は、週1回のスケジュールで、例えば、中断なしで週1回、約50～約125 mg/m²（例えば、約100 mg/m²）である。

【0165】

ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与のための他の例示的な投薬スケジュールとしては、これらに限定するものではないが、以下が挙げられる：中断なしで週1回100 mg/m²；中断なしで週1回75 mg/m²；中断なしで週1回50 mg/m²；4週のうち3週に週1回100 mg/m²；4週のうち3週に週1回75 mg/m²；または4週のうち3週に週1回50 mg/m²。組成物の投薬頻度は、処置の過程を通じて、投与する医師の判断に基づいて調整することができる。

【0166】

上記態様のいずれかの一部の実施形態において、投与するナノ粒子組成物中のパクリタキセルの累積用量としては、少なくとも約1000 mg/m²、1100 mg/m²、1200 mg/m²、1300 mg/m²、1400 mg/m²、1450 mg/m²、1500 mg/m²、1600 mg/m²または1700 mg/m²のいずれかが挙げられる。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの累積用量は、約1000 mg/m²～1700 mg/m²、1100 mg/m²～1600 mg/m²、1200 mg/m²～1600 mg/m²、1300 mg/m²～1600 mg/m²、または1400 mg/m²～1500 mg/m²の間のいずれかである。

【0167】

一部の実施形態において、個体は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10処置周期のいずれかにわたって処置する。

【0168】

本明細書中に記載したパクリタキセルナノ粒子組成物は、約24時間未満の注入時間にわたるパクリタキセルナノ粒子組成物の個体への注入を可能にする。例えば、一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、約24時間、12時間、8時間、5時間、3時間、2時間、1時間、30分、20分または10分未満のいずれかの注入時間にわたって投与する。一部の実施形態において、組成物は、約30分の注入期間にわたって投与する。

【0169】

一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、約AUC＝1～AUC＝10、AUC＝2～AUC＝8、またはAUC＝3～AUC＝6の間のいずれかである。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の量は、約AUC＝2、約AUC＝2.5、約AUC＝3、約AUC＝3.5、約AUC＝4、約AUC＝4.5、約AUC＝5、約AUC＝5.5、約AUC＝6、約AUC＝6.5または約AUC＝7のいずれかである。白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与のための例示的な投薬頻度としては、以下が挙げられるが、これらに限定するものではない：

毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、中断なしで週1回、4週のうち3週、3週間に1回、2週間に1回、または3週のうち2週。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、約2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回または8週間に1回投与する。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約6カ月、3カ月、1カ月、20日、15日、14日、13日、12日、11日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日または1日未満のいずれかである。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、8カ月または12カ月超のいずれかである。一部の実施形態において、投薬スケジュールに中断はない。一部の実施形態において、各投与間の間隔は、約1週間以下である。

10

【0170】

一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与量は、3週間のスケジュールで与える場合に約AUC = 2 ~ 約AUC = 6の間（例えば、約AUC = 2、約AUC = 3、約AUC = 4、5または約AUC = 6のいずれか）、または4週のうち3週のスケジュールで与える場合にAUC = 2 ~ 約AUC = 6（例えば、約AUC = 2、約AUC = 3、約AUC = 4、5または約AUC = 6のいずれか）であることができる。例えば、パクリタキセルの量は、週1回のスケジュールで、例えば、中断なしで週1回、約50 ~ 約125 mg / m²（例えば、約100 mg / m²）である。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与量は、週1回のスケジュールで約AUC = 2 ~ 約AUC = 6の間（例えば、約AUC = 2、約AUC = 3、約AUC = 4、5または約AUC = 6のいずれか）であることができる。

20

【0171】

ナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、同一の投与経路または異なる投与経路を使用して投与することができる。パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、膀胱内（intravesicular）、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、経粘膜および経皮を含む種々の経路で個体（例えば、ヒト）に投与できる。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤の持続連続放出製剤を使用できる。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、門脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、動脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、腹腔内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、吸入によって投与する。

30

【0172】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、同時に投与する。これらの薬物を同時に投与する場合、ナノ粒子中のパクリタキセルおよび白金系薬剤は、同一組成物（例えば、1つの組成物がナノ粒子と白金系薬剤の両方を含む）または別個の組成物（例えば、ナノ粒子が1つの組成物に含有され、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）が別の組成物に含有される）中に含有される。

40

【0173】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、逐次的に投与する。パクリタキセルナノ粒子組成物または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）のいずれかを最初に投与してもよい。パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、別個の組成物中に含有され、別個の組成物は、同一または異なるパッケージ中に含有され得る。

50

【0174】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は併用投与である、すなわち、ナノ粒子組成物の投与期間と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与期間は互いにオーバーラップする。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物は、白金系薬剤の投与前に少なくとも1周期（例えば、少なくとも2、3または4周期のいずれか）にわたって投与する。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は少なくとも1、2、3または4週間のいずれかにわたって投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、ほぼ同時に（例えば、1、2、3、4、5、6または7日以内のいずれか1つで）開始する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、ほぼ同時に（例えば、1、2、3、4、5、6または7日以内のいずれか1つで）終了させる。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与終了後に継続する（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12カ月のいずれか1つにわたって）。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与開始後に（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12カ月のいずれか1つの後に）開始する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、ほぼ同時に開始しおおよび終了させる。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与をほぼ同時に開始し、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与を、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与終了後に継続する（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12カ月のいずれか1つにわたって）。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与をほぼ同時に停止し、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与を、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与開始後に（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12カ月のいずれか1つの後に）開始する。

【0175】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、併用投与でない。例えば、一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与は、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を投与する前に終了させる。一部の実施形態において、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与は、パクリタキセルナノ粒子組成物を投与する前に終了させる。これらの2つの非併用投与間の期間は、約2～8週間の範囲、例えば、約4週間であることができる。

【0176】

白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投薬頻度は、パクリタキセルナノ粒子組成物の投薬頻度と同じでも異なってもよい。パクリタキセル含有ナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投薬頻度は、処置の過程を通じて、投与する医師の判断に基づいて調整することができる。別個に投与する場合、パクリタキセルナノ粒子組成物と白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）は、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、パクリタキセルナノ粒子組成物を週1回投与し、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）をそれより多いまたは少ない頻度で投与することができる。一部の実施形態において、薬物含有ナノ粒子および／または白金系薬剤の持続連続放出製剤を使用できる。持続放出を達成するための種々の製剤およびデバイスが、当技術分野において公知である。本明細書中に記載した投与形態の組合せも使用できる。

【0177】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、約50～約125 mg/m²の間であり、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与量は、約AUC=2～約AUC=6の間である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、週1回約50～約125 mg/m²の間であり、白金系薬剤（例

えば、カルボプラチン)の投与量は、3週間に1回約AUC=2~約AUC=6の間である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、週1回約100mg/m²であり、白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)の投与量は、3週間に1回約AUC=6である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、週1回約75mg/m²であり、白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)の投与量は、3週間に1回約AUC=4.5である。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルの投与量は、週1回約50mg/m²であり、白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)の投与量は、3週間に1回約AUC=3である。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および/または白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)を、静脈内に投与する。一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

10

【0178】

パクリタキセルおよび/または白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)の必要用量は、各薬剤を単独投与する場合に通常必要とされる用量よりも(必ずしもそうではないが)低用量であることができる。したがって、一部の実施形態において、治療量以下の量の、ナノ粒子組成物中の薬物および/または白金系薬剤を投与する。「治療量以下の量」または「治療量以下のレベル」は、治療量より少ない量、すなわち、ナノ粒子組成物中の薬物および/または白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)を単独で投与する場合に通常使用される量より少ない量を指す。低減は、所与の投与において投与される量および/または所与の期間にわたって投与される量(低減された頻度)に換算して反映され得る。

20

【0179】

一部の実施形態において、白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)を十分に投与して、同程度の処置を行うのに必要なナノ粒子組成物中の薬物の通常用量を少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ超のいずれか、低減することができる。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルを十分に投与して、同程度の処置を行うのに必要な白金系薬剤(例えば、カルボプラチン)の通常用量を少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ超のいずれか、低減することができる。

【0180】

30

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルおよび白金系薬剤の両方の用量を、単独で投与する場合のそれぞれの対応する通常用量と比較して、低減する。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のパクリタキセルおよび白金系薬剤の両方を、治療量以下のレベル、すなわち、低減されたレベルで投与する。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物および/または白金系薬剤の用量は、確立された最大毒性用量(MTD)より実質的に少ない。例えば、ナノ粒子組成物および/または白金系薬剤の用量は、MTDの約50%、40%、30%、20%または10%未満である。

【0181】

方法のいずれかの一部の実施形態において、方法は、有効量の抗血管新生薬の投与をさらに含む。一部の実施形態において、抗血管新生薬は、ベバシズマブ、スニチニブまたはトシル酸ソラフェニブである。一部の実施形態において、抗血管新生薬はベバシズマブである。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約5mg/kgから約15mg/kgの間である。一部の実施形態において、ベバシズマブの有効量は、約5mg/kg、約7.5mg/kg、約10mg/kgまたは約15mg/kgのいずれかである。

40

【0182】

本明細書中に記載した投与形態の組合せを使用できる。本明細書中に記載した併用療法の方法は、単独でまたは別の療法、例えば、化学療法、放射線療法、手術、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、化学免疫療法、肝動脈に基づく療法、寒冷療法、超音波療法、局所切除療法、高周波アブレーション療法、光線力学的療法などと併せて行うことができる。加えて、NSCLCを発現するリスクがより大きいヒトは、疾患の発現を阻害および

50

／または遅延させる処置を受けることができる。

【0183】

一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与を、放射線療法（例えば、胸部放射線）と併用する。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与を、放射線療法（例えば胸部放射線）と併用して行う。本明細書中で企図される放射線は、例えば、 γ 線、X線（外部ビーム）、および腫瘍細胞への放射性同位元素の指向性送達（directed delivery）を含む。他の型のDNA損傷因子、例えば、マイクロ波も企図され、UV照射も企図される。放射線は、単一線量で、または線量分割スケジュールで一連の小線量で与えることができる。本明細書中で企図される放射線の量は、約1～約100 Gyの範囲であり、例えば、約5～約80 Gy、約10～約50 Gyまたは約10 Gyが含まれる。総線量は、分割したレジームで適用できる。例えば、レジームは、分割された2 Gyの個別線量を含み得る。放射性同位元素の投与量範囲は、広範囲に変動し、同位元素の半減期ならびに放射される放射線の強度および型によって異なる。一部の実施形態において、放射線は、三次元原体照射法または強度変調照射法による25～40（例えば、約33）フラクションで行うことができる。一部の実施形態において、パクリタキセルナノ粒子組成物の投与量が週1回約20 mg/m²～約60 mg/m²の間（例えば、40 mg/m²）であり、白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の投与量が、週1回約AUC=2～AUC=6の間（例えば、AUC=2）であり、胸部放射線の投与量が、三次元原体照射法または強度変調照射法による約25～約40の間の（例えば、約33）フラクションであって、併用される。

10

20

【0184】

放射線が放射性同位元素の使用を含む場合、放射性ヌクレオチド（radionucleotide）を標的組織へ運ぶ標的化剤、例えば、治療抗体に同位元素をコンジュゲートさせることができる。好適な放射性同位元素としては、これらに限定するものではないが、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鉄（ion）、³²リン、レニウム¹⁸⁶、⁷⁵セレン、³⁵硫黄、テクネチウム（technetium）^{99m}および／またはイットリウム⁹⁰が挙げられる。

ナノ粒子組成物

【0185】

本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、パクリタキセル（またはドセタキセル）およびアルブミン（例えばヒト、血清アルブミン）を含む（種々の形態において、から本質的になる）ナノ粒子を含む。水難溶性薬物（例えば、パクリタキセル）のナノ粒子は、例えば、米国特許第5,916,596号；第6,506,405号；第6,749,868号、第6,537,579号および第7,820,788号、ならびにまた、米国特許出願公開第2006/0263434号および第2007/0082838号；PCT特許出願WO08/137148に開示されており、これらのそれぞれを参照によってこれらの全体を組み込む。以下の説明は、パクリタキセルを含むナノ粒子組成物に焦点を合わせているが、これは、ドセタキセルを含むナノ粒子組成物にも当てはまる。

30

【0186】

一部の実施形態において、組成物は、約1000ナノメートル（nm）以下、例えば、約900、800、700、600、500、400、300、200および100 nm以下のいずれかの平均直径または算術平均直径を有する粒子を含む。一部の実施形態において、ナノ粒子の平均直径または算術平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態において、ナノ粒子の平均直径または算術平均直径は、約150 nm以下である。一部の実施形態において、ナノ粒子の平均直径または算術平均直径は、約100 nm以下である。一部の実施形態において、ナノ粒子の平均直径または算術平均直径は、約20～約400 nmである。一部の実施形態において、ナノ粒子の平均直径または算術平均直径は、約40～約200 nmである。一部の実施形態において、ナノ粒子は滅菌濾過可能である。

40

50

【0187】

一部の実施形態において、本明細書中に記載した組成物中のナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、平均直径としては、例えば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70または60nm以下のいずれか1つが挙げられる。一部の実施形態において、組成物中のナノ粒子の少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%または99%のいずれか1つ）は、例えば約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70または60nm以下のいずれか1つを含む、約200nm以下の直径を有する。一部の実施形態において、組成物中のナノ粒子の少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%または99%のいずれか1つ）は、例えば約20～約200nm、約40～約200nm、約30～約180nmならびに約40～約150、約50～約120および約60～約100nmのいずれか1つを含む、約20～約400nmの範囲内である。

10

【0188】

一部の実施形態において、アルブミンは、ジスルフィド結合を形成し得るスルフヒドリル基を有する。一部の実施形態において、組成物のナノ粒子部分中のアルブミンの少なくとも約5%（例えば、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%のいずれか1つを含む）は、架橋されている（例えば、1つまたは複数のスルフィド結合を介して架橋されている）。

【0189】

一部の実施形態において、ナノ粒子は、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）でコーティングされたパクリタキセルを含む。一部の実施形態において、組成物は、ナノ粒子および非ナノ粒子の両形態のパクリタキセルを含み、組成物中のパクリタキセルの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%のいずれか1つはナノ粒子の形態である。一部の実施形態において、ナノ粒子中のパクリタキセルは、ナノ粒子の約50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%または99重量%超のいずれか1つを構成する。一部の実施形態において、ナノ粒子は、非ポリマーマトリックスを有する。一部の実施形態において、ナノ粒子は、ポリマー材料（例えば、ポリマーマトリックス）を実質的に含まないパクリタキセルのコアを含む。

20

【0190】

一部の実施形態において、組成物は、組成物のナノ粒子および非ナノ粒子の両部分にアルブミンを含み、組成物中のアルブミンの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%のいずれか1つは、組成物の非ナノ粒子中に存在する。

30

【0191】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）対パクリタキセルの重量比は、約18:1またはそれ未満、例えば、約15:1またはそれ未満、例えば、約10:1またはそれ未満である。一部の実施形態において、組成物中のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）対パクリタキセルの重量比は、約1:1～約18:1、約2:1～約15:1、約3:1～約13:1、約4:1～約12:1または約5:1～約10:1のいずれか1つの範囲内である。一部の実施形態において、組成物のナノ粒子部分のアルブミン対パクリタキセルの重量比は、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:11、約1:12、約1:13、約1:14、約1:15またはそれ未満のいずれか1つである。一部の実施形態において、組成物中のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）対パクリタキセルの重量比は、以下のいずれか1つである：約1:1～約18:1、約1:1～約15:1、約1:1～約12:1、約1:1～約10:1、約1:1～約9:1、約1:1～約8:1、約1:1～約7:1、約1:1～約6:1、約1:1～約5:1、約1:1～約4:1、約1:1～約3:1、約1:1～約2:1、または約1:1～約1:1。

40

【0192】

50

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物は、上記の特性の1つまたは複数を含む。

【0193】

本明細書中に記載したナノ粒子は、乾燥製剤（例えば、凍結乾燥組成物）中に存在するか、または生体適合性媒体中に懸濁されることができる。好適な生体適合性媒体としては、これらに限定するものではないが、以下が挙げられる：水、緩衝水性媒体、生理食塩水、緩衝生理食塩水、アミノ酸の任意選択で緩衝化された溶液、タンパク質の任意選択で緩衝化された溶液、糖の任意選択で緩衝化された溶液、ビタミンの任意選択で緩衝化された溶液、合成ポリマーの任意選択で緩衝化された溶液、脂質含有エマルションなど。

【0194】

一部の実施形態において、薬学的に許容される担体は、ヒト血清アルブミンを含む。ヒト血清アルブミン（HSA）は、Mr 65 Kの高溶解性球状タンパク質であり、585アミノ酸からなる。HSAは、血漿中に最も多く存在するタンパク質であり、ヒト血漿のコロイド浸透圧の70～80%を担う。HSAのアミノ酸配列は、合計17個のジスルフィド架橋、1つの遊離オール（Cys 34）および単一のトリプトファン（Trp 214）を含有する。HSA溶液の静脈内使用は、循環血液量減少性（hypovolumic）ショックの予防および処置に（例えば、Tullis、JAMA、237巻、355～360頁、460～463頁、（1977年）およびHouserら、Surgery, Gynecology and Obstetrics、150巻、811～816頁（1980年）を参照のこと）、ならびに新生児高ビリルビン血症の処置においては交換輸血と併せて（例えば、Finlayson、Seminars in Thrombosis and Hemostasis、6巻、85～120頁、（1980年）を参照のこと）、適応である。他のアルブミン、例えば、ウシ血清アルブミンも企図される。このような非ヒトアルブミンの使用は、例えば、非ヒト哺乳動物における、例えば、獣医学（飼育ペットおよび農業関連を含む）におけるこれらの組成物の使用との関連で、適当であり得るであろう。

【0195】

ヒト血清アルブミン（HSA）は、複数の疎水性結合部位（脂肪酸に対して合計8個、HSAの内在性リガンド）を有し、様々なタキサン、とりわけ中性のおよび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、第9版、McGraw-Hill New York（1996年））。2つの高親和性結合部位が、HSAのサブドメインIIAおよびIIIAにおいて提示されており、それらは、極性のリガンド特徴に対して結合点として機能する、表面近くに荷電リシンおよびアルギニン残基を有する非常に細長い疎水性ポケットである（例えば、Fehskeら、Biochem. Pharmacol.、30巻、687～92頁（1980a）、Vorum、Dan. Med. Bull.、46巻、379～99頁（1999年）、Kragh-Hansen、Dan. Med. Bull.、1441巻、131～40頁（1990年）、Curryら、Nat. Struct. Biol.、5巻、827～35頁（1998年）、Sugioら、Protein. Eng.、12巻、439～46頁（1999年）、Heら、Nature、358巻、209～15頁（1999b）、およびCarterら、Adv. Protein. Chem.、45巻、153～203頁（1994年）を参照のこと）。パクリタキセルは、HSAに結合することが示されている（例えば、Paalら、Eur. J. Biochem.、268巻（7号）、2187～91頁（2000a）を参照のこと）。

【0196】

組成物中のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）は一般に、パクリタキセルの担体として機能し、すなわち、組成物中のアルブミンは、アルブミンを含まない組成物と比較して、パクリタキセルが水性媒体中でより容易に分散できるようにし、または分散の維持を助ける。このため、パクリタキセルの可溶化への毒性溶媒（または界面活性剤）の使用を回避することができ、それによって、個体（例えば、ヒト）へのパクリタキセルの投与の1つまたは複数の副作用を低減することができる。したがって、一部の実施形態において、本明細書中に記載した組成物は、界面活性剤、例えば、Cremophor（Cremophor EL（登録商標）（BASF）を含む）を実質的に含まない（例えば、含まない）。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物は、界面活性剤を実質的に含まない（例えば、含まない）。組成物中のCremophorまたは界面活性剤の量が、ナノ

10

20

30

40

50

粒子組成物を個体に投与した場合に個体に1つまたは複数の副作用を引き起こすのに十分でないならば、組成物は「Cremophorを実質的に含まない」または「界面活性剤を実質的に含まない」。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物は、約20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%または約1%未満のいずれか1つの有機溶媒または界面活性剤を含む。

【0197】

本明細書中に記載した組成物中のアルブミンの量は、組成物中の他の成分によって異なるであろう。一部の実施形態において、組成物は、水性懸濁液中の、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）の形態のパクリタキセルを安定化させるのに十分な量で、アルブミンを含む。一部の実施形態において、アルブミンは、水性媒体におけるパクリタキセルの沈降速度を低下させる量で存在する。粒子含有組成物の場合は、アルブミンの量は、パクリタキセルの粒子のサイズおよび密度によっても異なる。

【0198】

パクリタキセルが長期間にわたって、例えば、少なくとも約0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60または少なくとも72時間のいずれかにわたって、水性媒体中に懸濁されたままであるならば（例えば、目に見える沈殿または沈降がなければ）、パクリタキセルは水性懸濁液で「安定化されている」。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）への投与に好適である。懸濁液の安定性は一般に（必ずしもそうではないが）、保存温度（例えば、室温（例えば、20～25℃）または冷蔵条件（例えば、4℃））において評価する。例えば、懸濁液の調製の約15分後に、懸濁液が肉眼に見える綿状沈殿または粒子凝集を示さなければ、または光学顕微鏡下において1000倍で見えない場合、懸濁液は貯蔵温度で安定である。安定性は、促進試験条件下で、例えば、約40℃より高い温度で評価することもできる。

【0199】

一部の実施形態において、アルブミンは、特定の濃度で水性懸濁液中のパクリタキセルを安定化させるのに十分な量で存在する。例えば、組成物中のパクリタキセルの濃度は、約0.1～約100mg/mlであり、例えば、約0.1～約50mg/ml、約0.1～約20mg/ml、約1～約10mg/ml、約2mg/ml～約8mg/ml、約4～約6mg/ml、約5mg/mlのいずれかが含まれる。一部の実施形態において、パクリタキセルの濃度は、少なくとも約1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/mlおよび50mg/mlのいずれかである。一部の実施形態において、アルブミンは、組成物が界面活性剤（例えば、Cremophor）を含まないかまたは実質的に含まないように界面活性剤（例えば、Cremophor）の使用を回避する量で存在する。

【0200】

一部の実施形態において、液体形態の組成物は、約0.1%～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））のアルブミンを含む。一部の実施形態において、液体形態の組成物は、約0.5%～約5%（w/v）のアルブミンを含む。

【0201】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物中のアルブミンの重量比、例えば、アルブミン対パクリタキセルの重量比は、十分な量のパクリタキセルが細胞と結合するかまたは細胞によって輸送されるような重量比である。種々のアルブミンとパクリタキセルの組合せについて、アルブミン対パクリタキセルの重量比を最適化する必要があるが、一般に、アルブミンの重量比、例えば、アルブミン対パクリタキセルの重量比（w/w）は、約0.01：1～約100：1、約0.02：1～約50：1、約0.05：1～約20：1、

約 0.1 : 1 ~ 約 20 : 1、約 1 : 1 ~ 約 18 : 1、約 2 : 1 ~ 約 15 : 1、約 3 : 1 ~ 約 12 : 1、約 4 : 1 ~ 約 10 : 1、約 5 : 1 ~ 約 9 : 1、または約 9 : 1 である。一部の実施形態において、アルブミン対パクリタキセルの重量比は、約 18 : 1 またはそれ未満、約 15 : 1 またはそれ未満、約 14 : 1 またはそれ未満、約 13 : 1 またはそれ未満、約 12 : 1 またはそれ未満、約 11 : 1 またはそれ未満、約 10 : 1 またはそれ未満、約 9 : 1 またはそれ未満、約 8 : 1 またはそれ未満、約 7 : 1 またはそれ未満、約 6 : 1 またはそれ未満、約 5 : 1 またはそれ未満、約 4 : 1 またはそれ未満および約 3 : 1 またはそれ未満のいずれかである。一部の実施形態において、組成物中のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）対パクリタキセルの重量比は、以下のいずれか 1 つである：約 1 : 1 ~ 約 18 : 1、約 1 : 1 ~ 約 15 : 1、約 1 : 1 ~ 約 12 : 1、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1、約 1 : 1 ~ 約 8 : 1、約 1 : 1 ~ 約 7 : 1、約 1 : 1 ~ 約 6 : 1、約 1 : 1 ~ 約 5 : 1、約 1 : 1 ~ 約 4 : 1、約 1 : 1 ~ 約 3 : 1、約 1 : 1 ~ 約 2 : 1、または約 1 : 1 ~ 約 1 : 1。

【0202】

一部の実施形態において、アルブミンは、組成物を、ほとんど副作用なしで、個体（例えば、ヒト）に投与できるようにする。一部の実施形態において、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）は、ヒトへのパクリタキセルの投与の 1 つまたは複数の副作用を低減するのに有効な量である。用語「パクリタキセルの投与の 1 つまたは複数の副作用を低減する」は、パクリタキセルによって引き起こされる 1 つまたは複数の望ましくない作用の低減、軽減、排除または回避、およびパクリタキセルの送達に使用される送達ビヒクル（例えば、パクリタキセルを注射に好適にする溶媒）によって引き起こされる副作用を指す。一部の実施形態において、1 つまたは複数の副作用は、有害副作用（AE）である。一部の実施形態において、1 つまたは複数の副作用は、重篤な有害副作用（SAE）である。このような副作用としては、例えば、骨髄抑制、神経毒性、過敏症、炎症、静脈刺激、静脈炎、疼痛、皮膚刺激、末梢性ニューロパシー、好中球減少性熱、アナフィラキシー反応、静脈血栓症、血管外溢出血およびそれらの組合せが挙げられる。しかし、これらの副作用は単に例示的なものであり、パクリタキセルと関連する他の副作用または副作用の組合せも低減し得る。

【0203】

一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 200 nm 以下の平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 150 nm 以下の平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 130 nm の平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、パクリタキセルおよびヒトアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 130 nm の平均直径を有するナノ粒子を含む。

【0204】

一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 200 nm 以下の平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約 9 : 1 以下（例えば、約 9 : 1）である。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子であって、約 150 nm 以下の平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約 9 : 1 以下（例えば、約 9 : 1）である。一部の

【 0 2 0 5 】

【 0 2 0 6 】

【 0 2 0 7 】

一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、

約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、約150nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、約130nmの平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）によって安定化されたパクリタキセルを含むナノ粒子であって、約130nmの平均直径を有するナノ粒子を含む。

10

【0208】

一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約9：1以下（例えば、約9：1）である。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約9：1以下（例えば、約9：1）である。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）で安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、約150nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約9：1以下（例えば、約9：1）である。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、アルブミン（例えば、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミン）によって安定化されたタキサン（例えば、パクリタキセル）を含むナノ粒子であって、約150nmの平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約9：1以下（例えば、約9：1）である。一部の実施形態において、本明細書中に記載したナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）によって安定化されたパクリタキセルを含むナノ粒子であって、約130nmの平均直径を有するナノ粒子を含み、組成物中のアルブミン対タキサンの重量比は約9：1である。

20

30

【0209】

一部の実施形態において、ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）（Nab-パクリタキセル）を含む。一部の実施形態において、ナノ粒子組成物は、Abraxane（登録商標）（Nab-パクリタキセル）である。Abraxane（登録商標）は、直接注射可能な生理的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。好適な水性媒体、例えば、0.9%塩化ナトリウム注射液または5%液デキストロス注射液中に分散させた場合、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。組成物中のヒトアルブミン対パクリタキセルの重量比は、約9：1である。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は水に溶けやすいので、Abraxane（登録商標）は、薄い濃度（パクリタキセル0.1mg/ml）から濃い濃度（パクリタキセル20mg/ml）の範囲の、例えば、約2mg/ml～約8mg/ml、約5mg/mlを含む広範囲の濃度で再構成し得る。

40

【0210】

ナノ粒子組成物を製造する方法は、当技術分野において公知である。例えば、パクリタキセルおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含有するナノ粒子は、高剪断力の条件（例えば、音波処理、高圧均質化など）の下で調製できる。例えば、これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号；第6,506,405号；第6,749,868号；第6,537,579号および第7,820,788号、ならびにまた、

50

米国特許出願公開第2007/0082838号、第2006/0263434号およびPCT出願WO08/137148に開示されている。

【0211】

簡潔に言えば、パクリタキセルを有機溶媒に溶解させ、その溶液をアルブミン溶液に加えることができる。混合物に、高圧均質化を施す。次いで、有機溶媒を蒸発によって除去することができる。得られた分散液は、さらに凍結乾燥することができる。好適な有機溶媒としては、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当技術分野において公知の他の溶媒が挙げられる。例えば、有機溶媒は、塩化メチレンまたはクロロホルム／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9：1の比の）であることができる。

ナノ粒子組成物中の他の成分

【0212】

本明細書中に記載したナノ粒子は、他の薬剤、賦形剤または安定剤を含む組成物中に存在し得る。例えば、ナノ粒子の負のゼータ電位を増大させることによって安定性を増加させるために、特定の負電荷成分を加えることができる。このような負電荷成分としては、これらに限定するものではないが、以下が挙げられる：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（lithocholic acid）、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸などからなる胆汁酸の胆汁塩；以下のホスファチジルコリン：パルミトイルオレオ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を含むレシチン（卵黄）ベースのリン脂質を含むリン脂質。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（distearyl）ホスファチジルコリン（DSPC）、水素化大豆ホスファチジルコリン（HSPC）および他の関連化合物を含む、他のリン脂質。負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好適である。

【0213】

一部の実施形態において、組成物は、ヒトへの投与に好適である。一部の実施形態において、組成物は、哺乳動物への、例えば、獣医学との関連で、飼育ペットおよび農業動物への投与に好適である。ナノ粒子組成物の多種多様な好適な製剤がある（例えば、米国特許第5,916,596号および第6,096,331号を参照のこと）。以下の製剤および方法は、単に例示的なものであり、決して限定的なものではない。経口投与に好適な製剤は、（a）液剤、例えば、水、生理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）所定量の活性成分を固体または顆粒としてそれぞれ含有するカプセル剤、分包剤（sachet）または錠剤、（c）適切な液体中の懸濁剤、および（d）好適な乳剤からなることができる。錠剤の形態は、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、バレイショデンプン、微結晶性セルロース、アカシア、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、ステアリン酸および他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、矯味矯臭剤（flavoring agent）、ならびに薬理学的に適合する賦形剤のうちの1種または複数を含むことができる。口内錠の形態は、矯味矯臭剤（flavor）、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むことができ、パステル剤は、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カシア中に活性成分を含み、乳剤、ゲル剤などは、活性成分に加えて、当業界で公知であるような賦形剤を含有する。

【0214】

好適な担体、賦形剤および希釈剤の例としては、これらに限定するものではないが、以

10

20

30

40

50

下が挙げられる：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、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、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、生理食塩溶液、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安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油。加えて、製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、保存剤、甘味剤または矯味矯臭剤を含むことができる。

【0215】

非経口投与に好適な製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬および製剤を所期の受け手の血液と適合するようにする溶質を含有し得る、水性および非水性の等張滅菌注射液剤、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤および保存剤を含み得る、水性および非水性の滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または多回用量のシール容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供することができ、使用直前に注射用の滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみが必要な、フリーズドライされた（凍結乾燥された）状態で保存できる。即時注射用液剤および懸濁剤は、滅菌粉末、顆粒および前述の種類の錠剤から調製できる。注射可能な製剤が好ましい。

10

【0216】

一部の実施形態において、組成物は、例えば約5.0～約8.0、約6.5～約7.5および約6.5～約7.0のいずれかのpH範囲を含む約4.5～約9.0のpH範囲を有するように製剤化する。一部の実施形態において、組成物は、例えば約6.5、7または8以上（例えば、約8）のいずれかのpHを含む約6以上のpHを有するように製剤化する。組成物はまた、好適な等張化剤（tonicity modifier）、例えば、グリセロールの添加によって、血液と等張性に行うことができる。

20

キット、薬および組成物

【0217】

本発明はまた、本明細書中に記載した方法のいずれかに使用するためのキット、薬、組成物および単位剤形を提供する。

【0218】

本発明のキットは、パクリタキセル含有ナノ粒子組成物（または単位剤形および／もしくは製造品）および／または白金系薬剤を含む1つまたは複数の容器を含み、一部の実施形態においては、本明細書中に記載した方法のいずれかにしたがって使用するための説明書をさらに含む。キットはさらに、処置に好適な個体を選択するための説明を含み得る。本発明のキットで提供される説明書は典型的には、ラベルまたは添付文書（例えば、キットに含まれる紙シート）に書かれた説明書であるが、機械可読説明書（例えば、磁気または光学記憶ディスクに記録された説明書）も許容される。

30

【0219】

例えば、一部の実施形態において、キットは、a) パクリタキセルおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物と、b) 白金系薬剤の有効量と、c) NSCLCの処置のためにナノ粒子組成物および白金系薬剤を投与するための説明書とを含む。ナノ粒子と白金系薬剤は、別個の容器中に存在していても、単一の容器中に存在していてもよい。例えば、キットは、1つの独特の組成物、または1つの組成物がナノ粒子を含みかつ1つの組成物が白金系薬剤を含む2つもしくはそれ超の組成物を含むことができる。

40

【0220】

本発明のキットは、好適な包装中にある。好適な包装としては、これらに限定するものではないが、バイアル、ボトル、ジャー、フレキシブル包装（例えば、マイラまたはプラスチック袋）などが挙げられる。キットは、任意選択で、追加成分、例えば、緩衝剤および解釈情報を提供し得る。したがって、本出願はまた、バイアル（例えば、シールバイアル）、ボトル、ジャー、フレキシブル包装などを含む製造品を提供する。

【0221】

パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の使用に

50

関する説明書は一般に、所期の処置のための投与量、投薬スケジュールおよび投与経路に関する情報を含む。一部の実施形態において、説明書は、約 50 ～ 約 125 mg / m² の間の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物および約 AUC = 2 ～ 約 AUC = 6 の間の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を投与するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、約 50 ～ 約 125 mg / m² の間の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物の週 1 回投与および約 AUC = 2 ～ 約 AUC = 6 の間の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の 3 週間に 1 回投与を所期の処置に使用するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、約 100 mg / m² の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物の週 1 回投与および約 AUC = 6 の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の 3 週間に 1 回投与を所期の処置に使用するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、約 75 mg / m² の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物の週 1 回投与および AUC = 4.5 の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の 3 週間に 1 回投与を所期の処置に使用するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、約 50 mg / m² の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物の週 1 回投与および約 AUC = 3 の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の 3 週間に 1 回投与を所期の処置に使用するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、約 20 ～ 約 60 mg / m² の間の投与量のパクリタキセルナノ粒子組成物の週 1 回投与、約 AUC = 2 ～ AUC = 6 の間（例えば、AUC = 2）の投与量の白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）の週 1 回投与、および三次元原体照射法または強度変調照射法による約 25 ～ 約 40 の間の（例えば、約 33）フラクシオンの投与量の胸部放射線を併用するよう指示する。一部の実施形態において、説明書は、パクリタキセルナノ粒子組成物および／または白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を静脈内に投与することを指示する。一部の実施形態において、説明書は、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤（例えば、カルボプラチン）を静脈内に投与することを指示する。一部の実施形態において、説明書は、白金系薬剤がカルボプラチンであることを指示する。

【0222】

一部の実施形態において、キットは、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤を、（i）糖尿病を有し、（ii）4 つもしくはそれ超の転移部を有し、かつ／または（iii）少なくとも約 70 歳であるという特性のうち 1 つまたは複数を含む個体の処置に適応であることを表示する（すなわち、指示する）ラベルを提供する。一部の実施形態において、ラベルはさらに、パクリタキセルナノ粒子組成物および白金系薬剤が、（i）扁平上皮細胞癌、（ii）カベオリン-1（CAV1）の差次的レベル、（iii）SPARC の差次的レベル、（IV）低酸素マーカーの差次的レベル、（v）腫瘍酸性度の差次的レベル、（vi）gp60 の差次的レベル、（vii）チミジル酸シンターゼ（TS）の差次的レベル、（viii）S 期キナーゼ関連タンパク質（Skp2）の差次的レベル、（ix）一塩基多型（SNP）のヘテロ接合性の差次的喪失（LOH）、（x）差次的 Kras 変異、（xi）腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の差次的メチル化、および（xii）差次的なアルブミン取り込みからなる群から選択される NSCLC の処置に適応であることを表示する。

【0223】

容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、多回用量パッケージ）またはサブ単位用量であり得る。例えば、長期間にわたって、例えば、1 週間、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、2 週間、3 週間、4 週間、6 週間、8 週間、3 カ月、4 カ月、5 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月またはそれ超のいずれかにわたって個体の有効な処置を提供するのに十分な、本明細書中に開示したパクリタキセルの投与量を含むキットを提供し得る。

【0224】

キットはまた、薬局、例えば、病院薬局および調剤薬局における保存および使用に十分な量で包装されている、多回単位用量のパクリタキセルおよび医薬組成物ならびに使用説明書を含み得る。

【0225】

また、本明細書中に記載した方法に有用な薬、組成物および単位剤形が提供される。一部の実施形態において、パクリタキセルおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む、白金系薬剤と併せてNSCLCの処置に使用するための薬（または組成物もしくは単位剤形）が提供される。一部の実施形態において、パクリタキセルおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子ならびに白金系薬剤を含む、NSCLCの処置に使用するための薬（または組成物もしくは単位剤形）が提供される。

【0226】

当業者ならば、いくつかの実施形態が本発明の範囲および精神の範囲内で実現可能であることを認識するであろう。ここで、本発明を、以下の非限定的な実施例に言及することによってより詳細に説明する。以下の実施例は、本発明をさらに例示するが、本発明の範囲を決して限定するものと解釈すべきでないことは言うまでもない。

追加の例示的な実施形態

【0227】

本出願は、一部の実施形態において、個体のNSCLCを処置する方法であって、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ならびにb) 白金系薬剤の有効量を前記個体に投与するステップを含み、処置が、前記個体が(i) 糖尿病を有し、(ii) 4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ(iii) 少なくとも約70歳であるという特性のうち1つまたは複数を有することに基づく、方法を提供する。

【0228】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、処置は、個体が糖尿病を有することに基づく。

【0229】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、処置は、個体が4つまたはそれ超の転移部を有することに基づく。

【0230】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、処置は、個体が少なくとも約70歳であることに基づく。

【0231】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、方法は、(i) 糖尿病を有し、(ii) 4つまたはそれ超の転移部を有し、かつ(iii) 少なくとも約70歳であるという特性のうち1つまたは複数に基づいて、処置する個体を選択するステップを含む。

【0232】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、方法は、個体が糖尿病を有することに基づいて、処置する個体を選択するステップを含む。

【0233】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、方法は、個体が4つまたはそれ超の転移部を有することに基づいて、処置する個体を選択するステップを含む。

【0234】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、方法は、個体が少なくとも約70歳であることに基づいて、処置する前記個体を選択するステップを含む。

【0235】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、処置は、個体が扁平上皮癌を有することに基づく。

【0236】

10

20

30

40

50

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は、約 50 mg/m^2 から約 125 mg/m^2 の間である。

【0237】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、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が週1回投与される。

【0238】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、白金系薬剤の有効量は、約 $\text{AUC} = 2$ から約 $\text{AUC} = 6$ の間である。

10

【0239】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、白金系薬剤は3週間に1回投与される。

【0240】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、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中のパクリタキセルの用量は 100 mg/m^2 であって週1回投与され、白金系薬剤の有効量は $\text{AUC} = 6$ であって3週間に1回投与される。

【0241】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、ナノ粒子中のパクリタキセルは、アルブミンでコーティングされている。

20

【0242】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、組成物中のナノ粒子は、約 200 nm 以下の平均直径を有する。

【0243】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、NSCLCは、ステージIIIBのNSCLCまたはステージIVのNSCLCである。

【0244】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、非経口的に投与される。

30

【0245】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、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ならびに白金系薬剤は、静脈内に投与される。

【0246】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、白金系薬剤はカルボプラチンである。

【0247】

上記の実施形態のいずれかによる（またはいずれかに適用される）一部の実施形態において、個体はヒトである。

40

【実施例】

【0248】

（実施例1）

進行非小細胞肺癌（NSCLC）の患者における第一選択療法としてのTaxol（登録商標）およびCarboplatin（登録商標）と比較した、Nab-パクリタキセルおよびカルボプラチン（登録商標）の無作為化第III相試験

臨床試験は、進行NSCLCの患者における第一選択療法として、Nab-パクリタキセル+カルボプラチン（ $\text{AUC} = 6$ ）と、Taxol（登録商標）およびカルボプラチン

50

(AUC = 6) とを、疾患反応 (RECIST ガイドラインを使用) について比較した。臨床研究により、CTCAE、無増悪生存 (PFS)、患者の生存、奏効している患者における奏効の持続期間、薬物動態パラメーターの評価、ならびに腫瘍組織および末梢血中の酸性でありシス테인に富んだ分泌タンパク質 (SPARC) およびその他の分子バイオマーカーの評価を使用して、毒性グレードの度数を比較し、それらの有効性アウトカムとの相関の可能性を決定した。

処置デザイン

【0249】

これは、対照無作為化多施設第 III 相試験であり、静脈投与 Nab-パクリタキセル／カルボプラチン併用療法の安全性／忍容性および抗腫瘍効果をタキソール／カルボプラチン併用療法のそれと比較して、NSCLC の患者における第一選択療法として評価するように設計された。患者は、2 つの処置群のうちの 1 つに無作為化された。

【0250】

ベースライン評価は、全ての患者で実施され、研究に対する適格性が決定された。これらの評価は、無作為化の 28 日以内に完了した。

【0251】

下記の臨床評価をベースラインで実施した。例えば、a) 病歴 (以前になされた全ての治療および心臓異常に関する具体的な情報を含む)、b) 血清 β -hCG 妊娠試験 (妊娠の可能性のある女性のみに対して) を実施して、治験薬の第 1 回目投与の 72 時間以内に患者適格性を決定、c) 12 誘導 ECG、d) 分子バイオマーカーを評価するための血液試料の採取、e) 胸部、肝臓、および腹部の CT スキャンと腫瘍のイメージングに必要な任意の他の研究、f) 骨転移の可能性のある臨床症状を有する任意の患者に対して、核医学的骨スキャンをベースラインにおいて実施、g) 頭部の CT スキャンまたは脳の MRI (脳への転移の症状が存在する場合)、h) 身長、体重、および BSA の計算、i) 理学的検査および ECOG (Zubrod) パフォーマンスステータススケール、j) 併用薬評価 (ベースラインの訪問前 30 日以内に服用された医薬のみを記録)、k) 末梢神経障害評価 (医師と患者評価)、l) バイタルサイン、m) CBC、白血球分類、および血小板数、ならびに、n) 臨床化学パネル (血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、グルコース、BUN、およびクレアチニンを最小限に含む) である。同じモードのイメージングは、ベースラインにおいて、本研究の全体を通じて使用された。CT 画像形成は、RECIST ガイドラインにおいて提供された仕様書に従った。

【0252】

処置相の評価—無作為化の 7 日以内に患者を再訪させ、治験薬投与のサイクル 1 を始めた。反応評価が行われなかった訪問は、計画された訪問日の ± 2 日以内であった。反応評価は、6 週ごとに、第 6 週の間の任意の時間に実施した。サイクル中に、ある用量が毒性により外されてしまった場合、その用量の埋め合わせはせず、その用量を、見逃した用量として記録した。

【0253】

下記の評価を、投与前または各サイクルの 1 日目に実施した。例えば、a) 理学的検査 (各サイクルの 1 日目または各サイクルの 1 日目の前 1 週間以内) および ECOG パフォーマンスステータススケール、b) 分子バイオマーカー評価のための血液試料の採取 (サイクル 3、5、7 などの 1 日目) c) 体重、d) 併用薬評価、e) 末梢神経障害評価 (各サイクルの 1 日目または各サイクルの 1 日目の前 1 週間以内)、f) バイタルサイン、g) 有害事象の評価 (各用量)、h) CBC、白血球分類、および血小板数、ならびに、i) 臨床化学パネル (血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、グルコース、BUN、およびクレアチニンを最小限に含む)、である。

【0254】

下記の評価を、各サイクルの間、週に 1 回 (8 および 15 日目) 実施した。例えば、a) 併用薬評価、b) 有害事象評価、ならびに c) CBC、白血球分類、および血小板数、である。胸部、肝臓、および腹部の CT スキャンと腫瘍のイメージングに必要な任意の他

の研究とを、処置の間6週間ごとに実施した。

【0255】

研究終了の評価—いかなる理由のためであっても、処置が完了したときに研究終了の評価を実施した。検査室評価および臨床評価を実施し、処置が終了した際の有害事象を評価した。処置を止める前に進行性の疾患を生じなかった患者は、腫瘍の進行が確認されるまで、6週間ごとに実施される腫瘍のイメージング研究を受けた。

【0256】

処置終了の評価には以下のものが含まれた。すなわち、a) 理学的検査およびECOGパフォーマンスステータススケール、b) 胸部、肝臓、および腹部のCTスキャンと腫瘍のイメージングに必要な任意の他の研究（規定された研究イメージングスケジュールにより必要とされる場合のみ）、c) 体重、d) 併用薬評価、e) 末梢神経障害評価、f) バイタルサイン、g) 有害事象の評価、h) CBC、白血球分類、および血小板数、ならびに、i) 臨床化学パネル（血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、グルコース、BUN、およびクレアチニンを最小限に含む）、である。

【0257】

有害事象（AE）追跡調査評価—発症が、治験薬の初回用量から最終の治験薬後30日まで、またはEOS（どちらか遅い方）の間に起こった任意のAEまたは重篤な有害事象（SAE）を収集した。AEの追跡調査は下記のように実施した。すなわち、a) ニューロパチー以外の非重篤AEを、患者の治験薬の最終用量の後30日間追跡し、b) ニューロパチーは、グレード1への改善が起こるまで、改善もしくは悪化することなく少なくとも3カ月が経過するまで、または患者が、追跡調査の間に任意の他の抗がん療法を開始するまで追跡し、ならびに、c) 全てのSAEは、（治験薬との関係にかかわらず）消散まで追跡した。

【0258】

追跡調査の評価は、AEの消散または任意の消散されないAEの残存の確認に必要な研究を含み、例えば、a) 理学的検査およびECOGパフォーマンスステータススケール、b) 胸部、肝臓、および腹部のCTスキャンと腫瘍のイメージングに必要な任意の他の研究、c) 体重、d) 併用薬評価、e) 末梢神経障害評価、f) バイタルサイン、g) AE事象評価、ならびにh) CBC、白血球分類、血小板数、および臨床化学パネル、である。

【0259】

研究後患者生存追跡調査—患者の状態を、6カ月間は月に1回、その後、そこから12カ月間は3カ月ごとに（合計18カ月の追跡調査）、電話により研究後に評価を続け、研究後の生存データを得た。

【0260】

離脱—以下のいずれかが起こる場合、本研究から患者を離脱させた。すなわち、a) 進行、b) 治験責任医師の見解において許容できない毒性の発生、c) 治療継続を患者が辞退したこと、d) 2回目の用量減量後に、グレード4の好中球減少症、グレード3もしくは4の任意の他の血液毒性、または任意のグレード3もしくは4の非骨髄抑制AEの再発があった場合、治験責任医師の裁量を除いては、患者が得る利益が継続的に再発性毒性の危険性を上回るという証拠が存在したこと、d) 他の抗がん療法の開始、あるいは、e) 治験責任医師の判断において、研究を中止することが患者にとって最も良い利益であったこと、である。

【0261】

本研究のプロトコールの概要を表1に提供する。

10

20

30

40

【表 1】

表1.時間および事象のスケジュール	評価	ベースライン	サイクル1、3、5など				サイクル2、4、6など				EOS ^A	AE 追跡調査 ^B	研究後の 進行/生存
			1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	6週ごと				
インフォームドコンセント	病歴	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	血清 β-hCG ^C	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	心電図 (ECG) ^D	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SPARC分析に診断的腫瘍生検を使用 する承諾	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	他の分子バイオマーカー評価のための 血液試料の採取 ^E	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PKサンプリング(A群)	胸部/肝臓/腹部のCTスキャン ^F と腫瘍 のイメージングに必要な任意の他の研 究	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X ^G	-	X
	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭部のCTスキャンまたは脳のMRI ^I 骨スキャン ^J BSAの計算および身長 ^K 体重 理学的検査 ^L 、ECOG状態 併用薬評価 末梢神経障害評価 ^M バイタルサイン 有害事象評価 CBC、白血球分類、血小板数 臨床化学パネル 進行/生存の追跡調査 ^N	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-	X	-
	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-
	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	-

10

20

30

A EOS = 研究の終了。患者が研究を終えたとき、表示の試験を実施した。規定された研究イメージングスケジュールにより必要とされる場合のみ、腫瘍奏効の研究を反復する。

B AE / SAE の報告は、患者が治験薬を中止したか、または EOS のいずれか遅い方の後 30 日間続けた。この間に始まった任意の AE / SAE もまた追跡した。EOS の訪問において AE または SAE の継続がなかった場合、追跡調査は、患者への電話により週に 1 回、処置の最後の用量から 30 日間まで実施した。

C 妊娠検査は、妊娠の可能性のある女性にのみ必要とした。血清 β-hCG 妊娠検査を実施し、治験薬の初回投与の 72 時間以内に患者の適格性を評価した。

D ECG を、ベースラインおよび治験責任医師によって臨床的に有意であると決定されたサイクルの任意の他の段階において実施した。

E 分子バイオマーカーに関する試料を、治験薬の初回投与前 2 週間以内に得た（サイクル 1 の 1 日目、研究の化学療法の投与前を含む）。その後の全ての試料は、奇数番号のサイクル（サイクル 3、5、7 など）の 1 日目に、治験薬の投与前に採取した。

40

50

F 全ての患者は、RECIST基準によりX線写真上で確認された測定可能な腫瘍（複数可）を有した。胸部、腹部および肝臓のCTスキャンを、ベースライン、処置中の6週間ごと（6週目の間の任意の時間において）およびEOS（規定された研究イメージングスケジュールにより必要とされる場合のみ）に実施した。ベースラインにおいて、腫瘍追跡のために選択された評価の方法は研究期間を通して一貫して続けるべきである。

G 処置中6週間ごとに、奏効評価のためのスキャンを得た。

H 再現研究をまた、他に進行の明らかな臨床的証拠がある場合を除いて、規定された研究イメージングスケジュールにより必要とされる場合のみ、EOSの訪問において実施した。

I 脳への転移の症状が存在する場合、頭部のCTスキャンまたは脳のMRIを実施した。

J 骨転移の可能性のある臨床症状を有する任意の患者に対して、核医学的骨スキャンをベースラインにおいて実施した。骨スキャンにおいて転移の可能性を同定した全ての領域について（これは決定的ではないため）、その後、単純フィルムX線を実施し、実際に転移しているかを検証した。これらの確定X線研究はベースラインにおいてのみ実施し、その後の骨スキャンにおいて反復する必要はなかった。骨スキャンは、12週ごと、および客観的奏効が最初に確認されたかまたは最初に確定されたときに反復した。

K BSAをベースラインにおいて計算し、ベースラインから10%を超えて体重が変化した場合に再計算した。

L 各サイクルの1日目または各サイクルの1日目の前1週間以内。

M 各サイクルの1日目または各サイクルの1日目の前1週間以内。末梢神経障害の発症は、AEまたはSAEとしてプロトコルドおりに治験責任医師より報告された。

N 研究後の追跡調査により患者の生存を提供した。電話による追跡調査を、6カ月間は月に1回、およびそこから12カ月間は3カ月ごとに（合計18カ月の追跡調査）実施した。研究開始から依然として進行がなかった患者に関して、無増悪生存追跡調査を、腫瘍イメージングに必要とされる研究を反復することによって6週ごとに実施した。骨スキャンを、非標的病変の確認に使用する場合は、12週ごとに実施した。

選択基準／除外基準

【0262】

下記の基準を全て満たす場合のみ、患者は本研究における組み入れに適格であった。すなわち、1）組織学的に、または細胞学的に病期IIIBまたはIVのNSCLCが確定されたこと、2）男性、または妊娠していない、授乳していない女性、年齢が ≥ 18 歳であること（規則正しい月経期間によって証拠立てられる、妊娠の可能性のある女性患者の場合、その女性患者は、治験薬の初回投与の72時間以内に陰性の血清妊娠検査（ β hCG）が確認されなければならない、性的に活発である場合、患者は、治験責任医師によって十分かつ適切と思われる避妊の利用に同意しなければならない）、3）他の現在活動性の悪性腫瘍がないこと、4）X線写真上で確認された測定可能な疾患であること（少なくとも1つのX線写真上で確認された測定可能病変の存在によって規定される）、5）患者は、転移性疾患の処置のための事前化学療法を受けていないこと（細胞毒性化学療法の提供を可能にしたアジュバント化学療法は、本研究の開始12カ月前に完了した）、6） > 12 週の生存が期待されること、7）ECOG機能状態が0または1であること、8）患者はベースラインにおいて、a） $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ 細胞/L、b）血小板 $\geq 100 \times 10^9$ 細胞/L、およびc） $Hgb \geq 9$ g/dLの血球数を有していること、ならびに9）患者は、ベースラインにおいて、a） AST （SGOT）、 ALT （SGPT） $\leq 2.5 \times$ 正常範囲の上限（ULN）または $\leq 5.0 \times$ ULN（肝臓転移の場合）b）総ビリルビン $\leq$ ULN、およびc）クレアチニン ≤ 1.5 mg/dLという血液化学的レベルを有していたこと、である。

【0263】

下記の基準のいずれかが適用される場合、患者は本研究において組み入れに不適格であ

った。すなわち、1) 軟髄膜の病変を含む脳への活発な転移の証拠（処置され、安定し、少なくとも1カ月間、治療を行っていない場合のみ、以前の脳転移の証拠を容認した）、2) 疾患の唯一の証拠が測定不能であったこと、3) 患者が、グレード2、3または4（CTCAEにより）の既存の末梢神経障害を有したこと、4) 非標的病変のみに受けていた場合を除き、患者が最近4週間に放射線療法を受けていたこと（照射が完了してから、病変の明らかな進行があった場合のみ、標的病変への以前の照射を容認した）、5) 患者が、臨床的に有意な合併症を有したこと、6) 患者が直前の4週以内に任意の治験薬で処置を受けていたこと、7) 患者が、治験薬のいずれかにアレルギーまたは過敏症の病歴を有したこと、8) 患者が、実験的研究薬を投与することが患者にとって安全ではないと治験責任医師が思うような、主要臓器系のいずれかに関連する重篤な医学的危険因子を有したこと、または9) 患者が、実験的療法および／または治療デバイスの適用を伴う任意の他の臨床プロトコルまたは治験に登録されたこと、である。

10

投薬量および投与

【0264】

NSCLCの患者は、2つの処置群のうちの1つに無作為化された。処置群AにはNab-パクリタキセル／カルボプラチンの投与を割り当て、処置群Bには、タキソール／カルボプラチンの投与を割り当てた。約525例の処置意図（intent-to-treat）（ITT）患者／群が存在した。

【0265】

Nab-パクリタキセルまたはTaxol（登録商標）を、本研究においてカルボプラチンとの組合せでのみ投与した。すなわち、他の追加の化学療法薬を、治験薬と一緒に投与しなかった。患者は、本研究に登録しながら、実験的療法の投与および／または治療意図を有する治験用医療デバイスの使用に関連する、任意の他の臨床的プロトコルまたは治験に参加できなかった。

20

【0266】

制吐薬および鎮痛剤などの支持療法およびエリスロポエチンは投与されてもよい。ビスホスホネートを用いた同時処置は認められた。G-CSFは、本明細書中に記載のガイドラインに従って投与された。

【0267】

患者は、彼らの処置医師が、実施が患者にとって最も良い利益であると感じる限り、進行および許容できない毒性の非存在下で処置を続けることができた。概して、レジメンの十分な忍容性を仮定すれば、患者は、処置レジメンの十分な評価を可能にするために、少なくとも6サイクルの処置を受けることが奨励される。進行の発症より前に処置を中断させた患者は、進行が確認されるまで、または、処置医師が追加の処置の必要を感じるまで、さらなる処置なしで追跡した。

30

処置群A（Nab-パクリタキセル／カルボプラチン）

【0268】

処置相の間、患者はこの群に無作為化され、いかなるステロイド前投薬およびG-CSF予防もせずに（本明細書に記載の修正がない限り）、Nab-パクリタキセル $100\text{ mg}/\text{m}^2$ の投与を週に1回（各サイクルの1、8および15日目）およそ30分にわたって静脈内に受け、次いでAUC=6のカルボプラチンを各サイクルの1日目に投与され、3週ごとに繰り返した。カルボプラチンは、Nab-パクリタキセルの注入の後で、30～60分にわたって静脈内に注入した。

40

【0269】

元の用量から最大2回の用量減量を行った。すなわち、a) 初回の用量減量：Nab-パクリタキセルを $75\text{ mg}/\text{m}^2$ に、およびカルボプラチンをAUC4.5（25%減量）に減量し、b) 2回目の用量減量：Nab-パクリタキセルを $50\text{ mg}/\text{m}^2$ に、およびカルボプラチンをAUC3.0（50%減量）に減量した。

【0270】

Nab-パクリタキセルの用量は、絶対好中球数が $\geq 1.5 \times 10^9$ 細胞/Lに戻り、

50

血小板数が $\geq 100 \times 10^9$ 細胞/Lに戻るまで、研究開始において、またはサイクルの1日目において投与しなかった。Nab-パクリタキセルのその後の週に1回の各用量のために、患者は、ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 細胞/Lおよび血小板 $> 50 \times 10^9$ 細胞/Lを有した。その週の処置のためにANCおよび血小板が十分ではなかった場合、用量を保留し、ANCが $\geq 0.5 \times 10^9$ 細胞/Lおよび血小板が $> 50 \times 10^9$ 細胞/Lであるという条件で、次の週に再開した。下記の基準が満たされた場合にのみ、その後の用量を減量させた。肝機能パラメーターが、本研究への登録のために確立された範囲の外であった場合には、Nab-パクリタキセルを投与しなかった。

処置群B（タキソール／カルボプラチン）

【0271】

10

処置相の間、患者は、この群に無作為化され、標準的前投薬を用いてTaxol（登録商標） 200 mg/m^2 の投与を3時間にわたって静脈内投与され、次いでAUC=6のカルボプラチンを投与され、3週ごとに繰り返した（両方の薬物は各サイクルの1日目に投与）。カルボプラチンを、IVにより30～60分にわたって注入した。

【0272】

元の用量から最大2回の用量減量を行った。すなわち、a)初回の用量減量：Taxol（登録商標）を 150 mg/m^2 に、およびカルボプラチンをAUC4.5（25%減量）に減量し、b)2回目の用量減量：Taxol（登録商標）を 100 mg/m^2 に、およびカルボプラチンをAUC3.0（50%減量）に減量した。

【0273】

20

Taxol（登録商標）およびカルボプラチンは、絶対好中球数が $\geq 1.5 \times 10^9$ 細胞/Lに戻り、血小板数が $> 100 \times 10^9$ 細胞/Lに戻るまで、各サイクル開始時点で投与しなかった。どちらの薬物も、肝機能パラメーターが、本研究への登録のために確立された範囲の外であった場合には、サイクルの開始において投与しなかった。

Nab-パクリタキセル

【0274】

各単回使用の50mLのバイアルは、 100 mg のパクリタキセルおよび安定剤としてヒトアルブミン（HA）を含有した。各Nab-パクリタキセルのバイアルを、50または60ccの滅菌注射器を使用し、20mLの0.9%塩化ナトリウム注射液または等価物を各バイアルに1分以上の時間にわたって注入することによって再構成した（ 5 mg/mL の懸濁液）。インラインフィルターの使用は、一般的に必要ななかった。使用する場合、細孔のサイズが < 15 ミクロン（ $15 \mu\text{m}$ ）のインラインフィルターは、使用しなかった。

タキソール

【0275】

Taxol（登録商標）の添付文書（処方情報の現在のバージョンは、研究マニュアルに提供されている）を説明および処方に関して参照されたい。Taxol（登録商標）（パクリタキセル）を、0.9%塩化ナトリウム注射液、USP；5%デキストロース注射液、USP；5%デキストロースおよび0.9%塩化ナトリウム注射液、USP；またはRingerの注射液中5%デキストロースで、最終濃度0.3から 1.2 mg/mL に希釈した。Taxol（登録商標）を、0.22ミクロン以下の微小多孔膜を有するインラインフィルターを介して投与した。

カルボプラチン

【0276】

カルボプラチンの化学名は、cis-ジアミン（シクロブタン-1,1-ジカルボキシレート-O,O'）白金（II）である。カルボプラチンの凍結乾燥された粉末を、添付文書に指示された適切な希釈剤および容積を使用してIV注射のために再構成した。カルボプラチンの投薬は、Calvertの式：カルボプラチンの用量（mg）=（標的AUC） $\times$ （GFR+25）に基づいた。このプロトコルの目的のために、GFRは、クレアチニンクリアランスと同等であるとみなす（CockcroftおよびGault、1

50

976年の方法によって計算した)。カルボプラチンの用量を計算するために(合計mg、 mg/m^2 ではない)、 mg カルボプラチン $= (6) \times (\text{CrCl} + 25)$ とする。ボディマス指数(BMI) $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ を有すると規定された肥満の患者については、クレアチニークリアランスを計算するための上記の式において、実際の体重の代わりに除脂肪体重のキログラムを使用する。

用量修正(全ての群)

【0277】

用量脱落に関する規則—1日目の用量を飛ばした。用量を保留した、または飛ばした場合、該用量は次のサイクルの1日目に与えられ、該次のサイクルは、初回用量が実際に患者に投与された日まで始まらなかったとみなした(すなわち、D1—D8—D15、X—D1—D8—D15など)。8日目の用量を飛ばした：サイクルを、1用量を与えずにプロトコルどおりに続けた(すなわち、D1—D8—D15、D1—X—D15、D1—D8—D15など)。数および化学的性質が容認される場合、15日目をサイクルカレンダーどおりに投与した。15日目の用量を飛ばした：サイクルを、1用量を与えずにプロトコルどおりに続けた(すなわち、D1—D8—D15、D1—D8—X、D1—D8—D15など)。数および化学的性質が容認される場合、1日目をサイクルカレンダーどおりに投与した。

【0278】

血液毒性—治験薬は、肝機能が適格性基準において確立されたパラメーター内にある場合にのみ投与した。タキサンによる肝臓毒性が起こり得るが、それはまれであった。したがって、患者が研究中に発症した肝機能障害は、進行性転移性疾患および併用薬による肝毒性の可能性を含めて、原因を決定するための評価を促す。以下の表は、両方の研究群に関する血液毒性に関する用量減量および成長因子処置を実践するためのガイドラインを提供した。

【表2】

表2.血液毒性に関するG-CSFの使用および用量減量

有害事象	発症	取るべき行動
ANC < 500 細胞/ mm^3 (最低数)および好中球減少性発熱 $> 38^\circ \text{C}$ 、 あるいは、 持続性好中球減少症による次のサイクルの遅れ** (ANC < 1500 細胞/ mm^3) または > 1 週間の好中球減少症 < 500 細胞/ mm^3	第1の発症	一度ANC ≥ 1500 細胞/ mm^3 になったら、次の低いレベルへの用量減量が、次のサイクルで必要とされる。
	第2の発症	一度ANC ≥ 1500 細胞/ mm^3 になったら、次の低いレベルへの用量減量が、次のサイクルで必要とされる。
グレード3またはグレード4の血小板減少症*	第1の発症	次の低いレベルへの用量減量。次のサイクルの開始を、血小板数が100,000細胞/ mm^3 になるまで遅らせる。
	第2の発症	処置の中止

* グレード3およびグレード4の事象の定義に関してNCI CTCAE Scaleを参照。

** 次のサイクルの予定された1日目の用量の後、最大7日間。

【0279】

コロニー刺激因子の投与—コロニー刺激因子は、好中球減少性発熱または好中球減少症に伴う感染症の処置のための施設のガイドラインに従って投与することができる。

【0280】

過敏性反応—紅潮、皮膚反応、呼吸困難、低血圧、または頻脈などの生命にかかわらない症状は、注入の一時的な中止を必要とし得る。しかし、処置が必要な低血圧、気管支拡張剤が必要な呼吸困難、血管性浮腫または全身性じんましんなどの重度の反応は、治験薬

投与の即時中止および積極的対症療法を必要とする。任意の治験薬に対して重度の過敏性反応を発症する患者には、薬物の再チャレンジを行わなかった。残りの薬物単独での処置を続けた。

【0281】

非血液毒性に関する用量減量一表3は、非血液毒性に関する用量減量のためのガイドラインを提供した。

【表3】

表3.非血液毒性に関する用量減量

有害事象	発症	取るべき行動
グレード2または3の皮膚毒性	第1の発症	毒性がグレード0または1に改善するまで処置を中断した。処置再開に際して、1用量レベル減少した。
	第2の発症	
	第3の発症	処置の中止
グレード4の皮膚毒性	第1の発症	処置の中止
グレード3の粘膜炎または下痢	第1の発症	毒性がグレード0または1に改善するまで処置を中断した。処置再開に際して、1用量レベル減少した。
	第2の発症	
	第3の発症	処置の中止
グレード4の粘膜炎または下痢	第1の発症	処置の中止
脱毛症を除く、任意の他のグレード3または4の非血液毒性	第1の発症	毒性がグレード0、1、または2に改善するまで処置を中断した。*処置再開に際して、1用量レベル減少した。
	第2の発症	
	第3の発症	処置の中止

* この決断は、見られた非血液毒性のタイプに依存し、この過程は、治験責任医師の判断において医学的に最も理にかなったものであった。

【0282】

末梢神経障害一処置は、 $\geq$ グレード3の末梢神経障害を経験した患者において差し控えた。末梢神経障害が $\leq$ グレード1に改善した後で、処置は、その次のサイクルにおいて次の低い用量レベルで再開可能であった（上記の用量減量を参照されたい）。グレード $\leq$ 1までの消散の時間は、有害事象の報告に関して使用された有害事象期間であった。

【0283】

皮膚毒性一グレード2または3の皮膚毒性を発症した患者は、それらの用量を1用量レベル減少させた。用量減量にもかかわらず患者がこれらの反応を経験し続けた場合、処置を中止した。グレード4の皮膚毒性を発症した患者は処置を中止した。

【0284】

胃腸毒性一グレード3の粘膜炎または下痢が発症した場合、 $\leq$ グレード1に消散するまで治験薬を差し控え、その後、次の低い用量レベルで再開した（用量減量を参照されたい）。グレード4の粘膜炎または下痢を発症した患者は処置を中止した。

【0285】

他の毒性一毒性が $\leq$ グレード2であった場合、毒性を症候的に扱い（可能であれば）、患者を用量減量なしで再処置した。毒性が $\geq$ グレード3であった場合、グレード0、1、2、または、ベースライン（ベースラインがグレード1より高い場合）に消散するまで処置を差し控え、その後医学的に適切であれば、次の低い用量レベルで再開した（用量減量を参照されたい）。2用量減量の後のグレード3または4の毒性の再発は、処置の中止を必要とした。

【0286】

用量遅延一残留毒性のために次の処置が $\geq$ 3週間遅延した患者には、次の用量を1用量レベル減少させた。

【0287】

研究の中止一用量を2回減少した後で、用量減量を必要とする有害事象が再発した場合

、治験責任医師の裁量において、全般的に、患者への処置を中止した（再発性毒性の危険性を上回る、続けることによる患者に対する利益の証拠がある場合を除く）。

有効性エンドポイント

【0288】

一次有効性エンドポイントは、RECIST 奏効ガイドラインを使用した、盲検化放射線学的審査に基づいて、客観的に確定された完全奏効または部分奏効を達成した患者の百分率であった。重要な二次性有効性エンドポイントは、a) 無増悪生存 (PFS)、b) 患者生存、c) ≥ 16 週間の安定を有するか、または完全奏効もしくは部分奏効（すなわち、病勢コントロール率）が確定された患者の百分率、d) 奏効している患者における奏効の持続期間、ならびに e) SPARC および他の分子バイオマーカーと有効性アウトカムとの相関、を含んだ。

10

【0289】

腫瘍を、療法の間 6 週ごとに（6 週目の間の任意の時間において）、イメージング研究により本研究において評価した。処置の終了までに進行がなかった患者に関して、腫瘍進行が確認されるまで、イメージングの反復を 6 週ごとに実施した。二次分析は、無増悪生存、奏効している患者における奏効の持続期間、病勢コントロール率および患者の生存を含んだ。安全性および忍容性を、有害事象および重篤な有害事象、検査値の異常ならびに治験薬の用量修正、用量の中断および／または早すぎる中止を経験する患者の発生率の報告を介してモニターした。RECIST ガイドラインに従った客観的完全奏効または部分奏効を達成した場合、患者はレスポnder である とみなされた。研究を早期に中止しているか、または無作為化されたが処置を受けていない患者の置き換えは、行わなかった。

20

測定可能病変および測定不能病変

【0290】

ベースラインにおける測定可能病変の定義は、患者を評価するために使用したイメージング研究の技術的要素に依存した。イメージングパラメーターの推奨は、American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines and Technical Standards に基づいた。ベースラインにおける測定可能病変のサイズのベースライン／スクリーニング研究の二 (2) 倍の再構成間隔までの修正の提案は、測定可能病変に関する RECIST の定義と一致した。従来のスキャンを、十 (10) mm またはそれ未満の再構成間隔で実施した場合に、従来の技術により、少なくとも一 (1) 次元で ≥ 20 (20) mm の最長径 (LD) が正確に測定できた病変を、測定可能病変とした。少なくとも一 (1) 次元で最長径 (LD) が正確に測定できた病変は、スパイラル CT スキャンの二 (2) 倍の再構成間隔 (RI) である。測定可能病変の最小サイズは十 (10) mm であった。標的疾患の定義は、変更せず、ベースラインスキャンに基づいて決定した。

30

【0291】

上記のような測定可能な疾患に関する基準を満たさなかった全ての他の病変および真に測定不能な他の病変は、測定不能とみなした。

標的および非標的病変の奏効

【0292】

各時点における奏効を、標的奏効および非標的奏効の組合せ、ならびに新病変の存在として評価した。

40

【0293】

十 (10) までの標的病変、最大五 (5) カ所／臓器を、研究の過程にわたって測定のために選択した。これらの標的病変の分布は、対象の総合的な疾患を代表した。標的病変は、以前に照射された領域においては、病変が確認された進行を有する場合を除いて、その領域からは選択しなかった。標的病変は、ベースラインにおいて測定可能であった。任意の時点における任意の標的病変に関して、測定値を取り込み、一次的に記録した。各標的病変の最長径を測定し、記録した。標的病変の最長径を合計し、最長径の和 (SLD) を得た。ベースラインの SLD を参照として使用して、標的病変の客観的な腫瘍奏効を

50

さらに特徴付けた。進行の判断のために、標的病変に関する S L D の最低値を参照として使用した。

【0294】

標的病変が同定されなかった事例に関して、進行に関する腫瘍評価を、非標的病変の評価または新病変の発症に基づいて実施した。奏効（P R または C R）および S D は、標的病変がベースラインにおいて同定されなかった対象において評価しなかった。

【0295】

以下の慣例を、以前に照射療法を受けたことがある患者における標的病変の選択に適用した。すなわち、a) 以前の腋窩照射（すなわち、用語「腋窩」、「腋窩の」または他の関連用語（複数可）に関連する以前の照射歴）によって、標的病変としての胸壁または胸部における測定可能病変の選択において排除しなかったこと）、b) 以前の乳房（すなわち、用語「乳房」に関連する以前の照射歴）または胸壁照射（すなわち、用語「胸壁」または他の関連用語（複数可）に関連する以前の照射歴）によって、胸壁照射部位と同側の胸壁病変に関して、標的疾患としての胸壁病変の選択において排除したこと、c) 以前の骨照射（例えば、脊椎、肋骨、骨盤、大腿骨など）によって、放射線障害の兆候が明らかである場合を除いて（例えば癒痕化）、隣接する構造における測定可能病変の選択において排除しなかったこと、ならびに d) 以前の軟組織照射（例えば、鎖骨上の照射、内胸リンパ節の照射など）によって、照射が完了してから病変が新しくなった場合を除いて、照射部位の測定可能な疾患の選択において排除したこと、である。

【0296】

標的病変として分類されなかった、ベースラインにおいて存在する疾患の全ての部位は、非標的病変として分類した。非標的病変は、それぞれ、その後の時点で定性的に評価された。非標的病変の例は、a) それらの評価に使用したモダリティにかかわらず、全ての骨病変、b) 軟膜疾患、c) 皮膚または肺のリンパ管炎、d) 嚢胞性病変、e) 進行が示されなかった照射された病変、f) 最大数 10 より上の測定可能病変、g) 小型で数の多い病変群、ならびに h) 胸膜滲出液／心膜滲出液／腹水を含んだこと、である。

【0297】

明確な新病変は、ベースラインにおいて存在しなかった病変であった。各時点において、新病変の存在を決定した。任意のサイズの新しい多病巣または粟粒性の疾患は、新病変とみなした。ベースラインにおいてスキャンされなかった解剖学的な部位において、（ベースラインの後で）直面した病変は、新病変とみなし、進行として表した。存在し、続いて消散し、その後再発した病変は、新病変とみなされ、進行として表した。

奏効

【0298】

奏効は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)ガイドラインに従って決定した。Therasse P.ら、J Natl Cancer Inst. 2000年、92巻：205～216頁。本研究は、RECISTガイドラインを医学界の現在の慣行に基づいて調節して用いた。Icon Medical Imagingにより実施された、盲検化放射線学的審査の認可書は、元のRECISTガイドラインに対する修正の要点を述べている。

【0299】

抗腫瘍奏効は、客観的に確定された奏効（完全奏効または部分奏効）を達成した患者のパーセントとして定義した。病勢コントロール率（少なくとも16週間のSDまたは確定されたCRもしくはPR）がさらに報告された。一次有効性エンドポイントは、奏効の盲検化放射線学的評価に基づいて客観的に確定された完全奏効または部分奏効を達成した患者の百分率とした。タキソール／カルボプラチンに対するNaab-パクリタキセル／カルボプラチンの優位性は、pA/pTの95.1%CIの下限が>1.0の場合に、確立された。奏効率（pA/pT）の割合およびその95.1%CIに加えて、各処置レジメンについて下記に示す。すなわち、試料サイズ、完全奏効率、および奏効率の95%CIである。奏効率の処置レジメン比較は、カイ2乗検定を使用して試験した。

【0300】

S L Dにおける百分率変化は、以下の式により評価した。すなわち、1) 完全奏効または部分奏効を決定する場合： $(\text{処置後の値} - \text{ベースライン値}) / \text{ベースライン値} \times 100$ 、および2) 進行を決定する場合： $(\text{処置後の値} - \text{処置開始からの最低値}) / (\text{処置開始からの最低値}) \times 100$ 、である。

【0301】

ベースライン後の各時点における標的病変に基づく奏効の評価には、以下の定義を使用した。完全奏効 (C R) : 全ての標的病変の消失。部分奏効 (P R) : ベースライン S L Dを基準とした、標的病変の S L Dの少なくとも30%の減少。安定 (S D) : 処置開始以降の最小の S L Dを基準として、P Rとするには標的病変の縮小が不十分であり、P Dとするには増大が不十分。進行 (P D) : 処置開始以降に記録された最小 S L Dを基準とした、標的病変の S L Dの少なくとも20%の増大、または1つもしくは複数の新病変の存在。評価不能 (U E) : 標的病変が、ベースラインに存在したが、測定されなかった、または評価できずに当該時点に関するその特定の腫瘍の状態を判定できない。S L Dがある時点で判定できずかつ P Dに関するルールが該当しない場合には、C R、P Rまたは S Dの奏効は、その時点に対して割り当てられず、その時点の奏効はU Eとなる。該当なし (N A) : ベースラインにおいて標的病変が特定されなかった。ベースラインにおいて標的病変が特定されなかった患者は奏効に関して評価できなかった。これらの患者は、増悪のみを評価した。行わず (N D) : この時点で、標的病変を評価するためにスキャンを行わなかった。

10

20

【0302】

各非標的病変は、各時点において定性的に評価した。各時点における各病変の奏効は、ベースラインの状態に対して評価した。進行は、非標的病変の最低サイズに対して評価した。各時点に関する総合的な非標的病変の奏効を、その特定の時点に関する非標的病変の最悪の症例として評価した。非標的病変をU E / N Dとして分類した場合、非標的奏効は、利用可能な非標的病変において進行が同定された場合を除き、U E / N Dであるとした。奏効評価は下記のように定義した。完全奏効 (C R) : 全ての非標的病変の消失。安定 (S D) : C RまたはP Dとされない1つまたは複数の非標的病変の残存。進行 (P D) : 現存する非標的病変 (複数可) の「明らかな増悪」、または1つまたは複数の新病変の出現を進行とみなした。対象のP Dを、非標的病変 (複数可) の増悪のみに基づいたある時点で評価される場合、その後、さらなる規準を満たす必要がある。この場合、P Dの評価がなされた病変 (複数可) は、ベースライン (または最低値) から、当該時点と比較して遡及的に評価しなければならない。この場合の非標的病変 (複数可) のP Dは、増悪時点において、病変 (複数可) の S L Dが20%またはそれ超増大し、病変 (複数可) が最長寸法 (L D) が10 mmより大きいかまたは10 mmに等しく測定された場合に、評価された。非標的病変 (複数可) が、記載した定量的規準を満たさなかった場合は、非標的病変 (複数可) は、増悪しているとは評価されなかった。胸水、腹水、心嚢貯留液、および他の体液の収集に関しては、他の点では安定なまたは奏効している対象において、体液の増加が500 ccより多いと推定され、かつX線撮影で特定される良性の原因に起因していない場合に、増悪を評価した。評価不能 (U E) : ベースラインにおいて存在するあらゆる非標的病変であって、測定されなかった、または評価できずに当該時点に関するその特定の腫瘍の状態を判定できない。該当なし (N A) : ベースラインで非標的病変が特定されなかった。行わず (N D) : この時点で非標的病変の評価のためにスキャンを行わなかった。

30

40

【0303】

病勢コントロール率 ($S D \geq 16$ 週間、または確定されたC RもしくはP R) を、客観的奏効と同じ様式で分析した。

無増悪生存

【0304】

P F Sに関する最終分析を、疾患の進行または死 (いかなる原因であっても) の事象を

50

有した患者の70%に、一度実施した。これは、735事象と同等であり、85%の検出力を提供し、両側第1種過誤が0.049であり、0.80のNa b-パクリタキセル／カルボプラチン対タキソール／カルボプラチンのハザード比(HRA/T)を検出した。

【0305】

PFSを、Kaplan-Meier法を使用して分析した。PFSは、無作為化の日から疾患の進行の開始または死(いかなる原因であっても)までの時間として定義し(どちらか先に起こった方)、盲検化奏効の放射線学的審査の評価に基づいた。客観的に確定された完全奏効または部分奏効を達成した患者に関するPFSは、奏効持続期間の測定値を表した。

【0306】

疾患の進行がなかったか、または死亡しなかった患者は、患者に進行がなかった最後の既知の時間に打ち切った。病変部位における緩和放射線療法または外科手術が起きた事象において、患者は、放射線療法または外科手術の日付の前の、確認された進行を伴わない最後の評価において、打ち切られた。追跡調査において、進行が確認される前に、(放射線療法以外の)新しい抗がん療法を始めた患者は、患者に進行がないことを確認する最後の評価において打ち切った。

【0307】

計画された定期的な評価時間に行われなかったPFSの奏効評価についての影響を評価するために、これらの予定外／計画外(off-scheduled)の評価の頻度を、各処置レジメンについて表した。加えて、計画された定期的な評価以外の時間に起きた事象および打ち切りを有する患者が、実際の計画外の日付ではなく次の計画された定期的な評価の日付に基づいたPFS時間を有した場合、確定感受性分析を実施した。疾患の進行が確認された訪問の前に、1回飛ばした奏効評価の影響を評価するために、飛ばした奏効評価の頻度を処置レジメンで表した。加えて、2つの確定感受性分析を実施した。第1の感受性分析において、これらの患者を、患者に進行がないことが確認された最後の訪問において打ち切った。第2の感受性分析において、これらの患者を、奏効評価を飛ばした時間に進行したとみなした。

【0308】

Na b-パクリタキセル／カルボプラチン対タキソール／カルボプラチンのハザード比(HRA/T)およびPFSに関するその95.1%CIを評価した。各処置レジメンに関して、下記をさらに評価した。すなわち、試料サイズ、疾患の進行または死を有した患者の数および百分率、PFSの中央値およびPFSの中央値に関する95%CI。各処置レジメンに関してPFSのKaplan-Meier曲線の評価し、曲線における差を、ログランク検定を使用して試験した。

患者の生存

【0309】

患者の生存に関する最終分析を、亡くなった患者の70%に一度実施した。これは、735の死亡例と同等であり、85%の検出力を提供し、両側第1種過誤が0.049であり、0.80のNa b-パクリタキセル／カルボプラチン対タキソール／カルボプラチンのハザード比(HRA/T)を検出した。患者の生存は、無作為化の日から患者の死(いかなる原因であっても)までの時間として定義した。患者の生存を、PFSと同様の様式で分析した。

安全性／忍容性エンドポイント

【0310】

安全性／忍容性エンドポイントは、処置中に発生したAEおよびSAEの発生率、検査値の異常ならびに治験薬の用量修正、用量の中断および／または早すぎる中止を経験する患者の発生率であった。

【0311】

研究の間に起きたAEは、適切であるならば、The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.

10

20

30

40

50

0 (CTCAE) (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>を参照されたい)に従って格付けした。毒性尺度に含まれなかったAEはグレード1＝軽度、グレード2＝中程度、グレード3＝重度、グレード4＝生命を脅かす、およびグレード5＝死亡として指定された。治験薬とおそらく関連なし (possibly)、関連があるとはいえない (probably) または明らかに関連なし (definitely) と決定されたAEは、さらなる評価を必要としないが記録した。研究中の薬剤は、治験責任医師の裁量において、AEのために中断できた。毒性管理が必要とされる患者を評価し、事象の重症度により、表示のように少なくとも週に1度評価した。

【0312】

有害事象の格付けのNCI CTCAE系に従って、グレード3または4の検査値を、「重症の」または「生命を脅かす」として記載した。例えば、好中球数 $<500/\text{mm}^3$ は、グレード4 (「生命を脅かす」) との検査室基準を満たす。この記載は、「生命を脅かす」というAEの「重篤な」基準の評価と常に同義的というわけではなかった。AEおよびSAEの定義を本明細書に提供する。

【0313】

「生命を脅かす」基準によってAEを重篤とみなすために、生命を脅かす結果についての理論的可能性からではなく、「起きた事象による死の即時危険性」の保有として、医学的に判断された。好中球数 $<500/\text{mm}^3$ の症例において、AEはグレード4の好中球減少症のAEとしてとらえられるが、治験医師によりこのことは患者にとって即時に生命を脅かす事象を表すと決定された場合を除いて、自動的にSAEとはみなさなかった。具体的には、合併症のないグレード4好中球減少症は、SAEとして報告されなかった。発熱、感染、または入院に関連する好中球減少症は、SAEとして報告された。

【0314】

Nab-パクリタキセル／カルボプラチンと、タキソール／カルボプラチンとの差は、Cochran-Mantel-Haenszel検定を使用して比較した。

【0315】

処置集団中の患者は、治験薬開始から研究の終了または処置の終了後30日までのいずれか長い方を通して、AEの発症に関して追跡された。治験薬が投与されなかったことが明らかに確認された患者のみを、処置集団から排除し得る。

【0316】

末梢神経障害 (PN) (感覚または運動の) を、NCI CTCAEに従って、グレードにより報告した。PNのグレードが変化 (すなわち増加または減少) した場合、既存のAEの停止日を記入しなければならず、新しいグレードを反映した新しいAEの開始日を記入すべきである。

薬物動態のエンドポイント

【0317】

Nab-パクリタキセルのPK測定値を、注入終了後およそ0.25、3.5および24時間の時点で、無作為化され、Nab-パクリタキセル／カルボプラチンを投与された、ロシア、ウクライナ、米国およびカナダの患者 (およそ100例の患者) に関して得た。薬物動態パラメーターは、最高血漿中薬物濃度 (C_{max})、血漿中濃度対時間の曲線下面積 (AUCおよびAUC_{inf})、濃度対時間曲線の見かけの終末部分の半減期 ($T_{1/2}$)、全身クリアランス (CL) および分布容積 (V_z) であった。

【0318】

薬物動態の (PK) スパースサンプリング方法と3コンパートメントモデル分析とを合わせて使用して、PKパラメーターを決定した。AUCは、薬物利用能または存在する代謝産物の合計量の重要な指標である。

【0319】

薬物曝露と安全性との関係の評価するために、最低ANCとPKパラメーター推定 (例えば、絶対AUC_{inf}) との相関を、モデルにおいてPKパラメーターについての効果

10

20

30

40

50

を用いた線形回帰分析を使用して評価した。これらのデータが異常に分布した場合、最低 A N C データの変換が考えられた。薬物曝露と有効性との関係性を評価するために、（盲検化放射線学的審査に基づいて）客観的に確定された奏効と P K パラメーター推定との相関を、モデルにおいて P K パラメーターについての効果を用いたロジスティック回帰分析を使用して評価した。薬物曝露とバイオマーカーとの関係性を評価するために、各バイオマーカーと P K パラメーター推定との相関を、2 値アウトカムを用いたバイオマーカーに関するモデルにおいて、P K パラメーターについての効果を用いたロジスティック回帰分析を使用して評価し、連続アウトカムを用いたバイオマーカーに関するモデルにおいて、P K パラメーターについての効果を用いた線形回帰分析を使用して評価した。

検査室評価

【0320】

血液学パラメーター—骨髓抑制の最大の度合いを調査するために、W B C、A N C、血小板数およびヘモグロビン濃度に関する C T C A E グレードを、各処置レジメンに関して、療法の初回サイクルに関して最も重症なグレードで、および療法の間の任意の時間において最も重症なグレードで要約し、処置レジメンの差の検査は、C M H 検定を使用して実施した。治験薬の初回の用量後に起こったグレード 3 または 4 の C T C A E 血液学的値を有する患者の発生率は、各群に関して表した。グレード 3 または 4 の血液学的値を有する患者のデータを挙げた。

【0321】

臨床化学—肝臓および腎臓の機能を、A L T、A S T、総ビリルビンおよびクレアチニンに関する C T C A E を使用して要約した。各 C T C A E グレードを有する患者の数および百分率を、各処置レジメンに関して、療法の初回サイクルに関して最も重症なグレードで、および療法の間の任意の時間において最も重症なグレードで要約し、処置レジメンの差の検査は、C M H 検定を使用して実施した。治験薬の初回の用量後に起こったグレード 3 または 4 の C T C A E 化学値を有する患者の発生率は、各群に関して表した。グレード 3 または 4 の化学値を有する患者のデータを挙げた。

分子バイオマーカーの評価

【0322】

腫瘍バイオマーカー（m R N A および D N A）を、両方の処置群におけるレスポonder および非レスポnder の同定において、予後診断有用性を評価するために研究した。分子バイオマーカーを、臨床試験に登録された患者のアーカイブのパラフィン包埋（P E）腫瘍組織について評価した。分子バイオマーカーの評価のための血液試料は、処置開始前 2 週間以内に採取し、その後 1 つおきのサイクル（サイクル 3、5、7 の 1 日目など）に採取した。患者が、薬物動態のサンプリングおよび任意選択のバイオマーカー血液採取の両方に参加した場合、バイオマーカーのためのベースライン血液の抜き取りは、各静脈穿刺による血液の抜き取り量を減少させるために、1 日目の少なくとも 2 日前に実施した。およそ 25 m L の血液を、分子バイオマーカー評価のための各サンプリング点において採取した。

【0323】

これらのバイオマーカーは、P C R に基づく定量的アッセイを使用して実施される R N A および D N A 両方の分析を含むものである。D N A バイオマーカーに関して、一塩基多型（S N P）のヘテロ接合性の喪失（L O H）、K r a s 変異および腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化を、腫瘍組織および血液の両方に関して検査した。P E 腫瘍組織における S P A R C などの分子バイオマーカーの発現を、m R N A 発現および特異的エピジェネティック（プロモーター遺伝子のメチル化）状態に関して評価し、N a b ーパクリタキセルを用いた処置に関連するその潜在的臨床病理学的有用性を決定した。目的は、上方制御および下方制御に関する特異的腫瘍関連遺伝子を実験すること、ならびに処置奏効および疾患アウトカムに関連する特異的遺伝子発現パターンまたは特異的バイオマーカーを同定することであった。加えて、P E 組織切片を、S P A R C を評価するための免疫組織化学（I H C）および分子腫瘍バイオマーカーの検証のための腫瘍生検から得た。組

10

20

30

40

50

組織は、臨床試験の両方の無作為化群から採取した。生検から入手可能であった腫瘍組織を使用した。追加の手順は、分子バイオマーカー分析のための腫瘍組織を得る目的では実施しないものとする。

【0324】

加えて、処置の間の患者のモニタリングにおいて、予後診断有用性を示している血液バイオマーカー〔循環腫瘍細胞（CTC）および循環DNA（cDNA）〕をアッセイした。これらのアッセイは、転移性疾患再発、疾患奏効をより良好に予測する代替の取り組みを提供でき、肺がん患者の疾患管理における助けとなる。これらのバイオマーカーの試験に関して、患者は、ベースラインおよび1つおきのサイクルの1日目、その後、血球数および化学的性質のための通常のサンプリングの時間において（事象のスケジュールを参照されたい）、追加の容積の血液（およそ25 mL）を提供することが要求された。

10

【0325】

腫瘍試料を、本研究において処置された患者から採取し、SPARCの発現とNab-パクリタキセル／カルボプラチンまたはタキソール／カルボプラチンを用いた組合せ療法に対する奏効との間の相関の可能性についての予備データを得た。本研究において処置された患者由来の腫瘍試料が利用可能な場合において、腫瘍試料を、SPARC分析に関する中央検査室に提出した。試料は、処置の割り当ておよび患者が受けた処置の奏効に対して盲検化された。

【0326】

SPARCおよび他の分子バイオマーカーと有効性アウトカムとの相関を分析した。以下の分析を、各処置レジメンに関して実施した。記述統計学を使用して、レスポンド対非レスポンドに関するバイオマーカーを要約した。連続測定を、試料サイズ、平均、中央値、S. D.、最小値および最大値により要約した。分類測定を、各カテゴリー中の患者の数および百分率により要約した。客観的腫瘍奏効とバイオマーカーとの関係の評価するために、ロジスティック回帰分析を、モデルにおいてバイオマーカーについての効果を用いて実施した。疾患管理との関係を、同様の様式で分析した。PFSとバイオマーカーとの関係の評価するために、Cox回帰分析を、モデルにおいてバイオマーカーについての効果を用いて使用した。加えて、2値測定によるSPARCおよび他のバイオマーカーに関して、PFSを、各バイオマーカーカテゴリーに関するPFS時間の中央値（95% CIを含む）ならびにハザード比（95% CIを含む）により要約した。PFSに関するKaplan-Meier曲線を、図表を用いて各バイオマーカーカテゴリーに関して表し、曲線における差を、ログランク検定を使用して検査した。

20

30

結果

【0327】

ベースラインおよび組織学的特徴は2つの群において十分にバランスが取れていた。パクリタキセルの用量強度は、Nab-パクリタキセル／カルボプラチンの群が、タキソール／カルボプラチンの群に対してより高かった（82対65 mg/m²/週）。Nab-パクリタキセル／カルボプラチンの総合奏効率（ORR）は、独立した放射線学的審査（IRR）（33%対25%、P=0.005）（31%の改善）、および治験責任医師の審査（37%対30%、P=0.008）（26%の改善）の両方により、タキソール／カルボプラチンより優れていた。組織診断による分析は、扁平上皮細胞癌患者において、Nab-パクリタキセル／カルボプラチンが、タキソール／カルボプラチンと対比してORRを有意に改善したことを明らかにし（41%対24%、P<0.001、IRR）（67%の改善）、非扁平上皮細胞癌患者においてNab-パクリタキセル／カルボプラチンはタキソール／カルボプラチンと同様に有効であった（ORR 26%対25%）。Nab-パクリタキセル／カルボプラチンは、前投薬なしで送達された累積的パクリタキセル用量が高かったのにもかかわらず（1442 mg/m²対1131 mg/m²）、タキソール／カルボプラチンと対比して忍容性良好であり、安全性プロファイルが有意に改善された。

40

【数 1】

統計的に有意な事象	Nab-パクリタキセル/カルボプラチン n = 514	タキソール/カルボプラチン n = 524	P値
G $\geq$ 3 非血液学的、n (%)			
ニューロパチー	15 (3)	56 (11)	<0.001
筋肉痛	1 (<1)	10 (2)	0.011
関節痛	0	8 (2)	0.008
G4血液学的、n (%)			
好中球減少症	49 (11)	98 (22)	<0.001
血小板減少症	23 (5)	5 (1)	0.001
貧血	21 (5)	4 (1)	0.001

10

【0328】

Nab-パクリタキセル/カルボプラチンは、タキソール/カルボプラチンと対比して、進行NSCLCに関する第一選択療法として、ORRおよび安全性プロファイルを有意に改善した。Nab-パクリタキセル/カルボプラチンは、扁平上皮細胞癌サブセットを処置するための困難において特に活性であり、これには、異常にCAV1を過剰発現する扁平上皮癌細胞中のgp60-CAV1経路を介して送達される、腫瘍内Nab-パクリタキセル/カルボプラチンの増加が一部寄与すると思われる（Yooら、Lung Cancer. 2003年 42巻：195～202頁）。

20

（実施例2）

肺がんの処置

【0329】

この実施例は、全ての組織学的タイプの進行非小細胞肺がん（NSCLC）における、カルボプラチンと組み合わせたAbraxane（登録商標）（Nab-パクリタキセルまたはnab-P）対Taxol（登録商標）（P）（nab-PC対PC）の有効性を研究する、第3相臨床試験による結果を提供する。

【0330】

方法：第1の病期IIIBまたはIVのNSCLCの患者（ECOG 0/1）を、CAUC6 q3w、および前投薬なしの週1回のnab-P 100mg/m²（n=521）または前投薬ありの3週に1回のP 200mg/m²（n=531）に無作為化した。一次エンドポイント：独立した放射線学的審査（IRR）によるORR。

30

【0331】

結果：ベースラインおよび組織学的特徴は十分にバランスが取れていた。パクリタキセルの用量強度は、nab-PCがPCに対して、高かった（82対65mg/m²/週）。nab-PCは、IRR（33%対25%、P=0.005）（31%の改善）（1.313奏効率（RR）、95%CI：1.082、1.593）、および治験責任医師の審査（37%対30%、P=0.008）（26%の改善）（1.259RR、CI：1.060、1.496）の両方により、PCより優れていた。組織学による分析は、扁平上皮細胞癌（SQC）患者において、nab-PCはPCと対比してORRを有意に改善したことを示した（41%対24%、P<0.001、IRR）（67%の改善）（1.669RR、CI：1.262、2.208）。非SQC患者においてnab-PCはPCと同様に有効であった（ORR 26%対25%）。nab-PCは、送達されたパクリタキセル用量が高かったのにもかかわらず（1338対1100mg/m²）、PCと対比して忍容性良好であり、安全性プロファイルが有意に改善された。

40

【数 2】

統計的に有意な事象	<i>nab</i> -PC n = 514	PC n = 524	<i>P</i> 値
G $\geq$ 3非血液学的、n (%)			
ニューロパチー	15 (3)	56 (11)	<0.001
筋肉痛	1 (<1)	10 (2)	0.011
関節痛	0	8 (2)	0.008
G4血液学的、n (%)			
好中球減少症	49 (11)	98 (22)	<0.001
血小板減少症	23 (5)	5 (1)	0.001
貧血	21 (5)	4 (1)	0.001

10

【0332】

結論：*nab*-PCでは、PCと対比して、進行NSCLCに関する第一選択療法として、ORRおよび安全性プロファイルが有意に改善された。*nab*-PCは、SQCサブセットにおいて特に活性であり、これには、扁平上皮癌細胞中の異常なCAV1過剰発現（Yoo 2003年）およびgp60-CAV1経路を介する*nab*-Pの腫瘍内蓄積の高さが一部寄与すると思われる。

（実施例3）

進行非小細胞肺癌（NSCLC）の糖尿病患者における第一選択療法としてのカルボプラチンと併用する*Nab*-パクリタキセル

20

【0333】

糖尿病と他の年齢関連共存症は、しばしばNSCLC患者において併発し、処置忍容性に影響を及ぼす場合がある。第III相臨床試験では、*nab*-パクリタキセル（*nab*-P、130nmアルブミン結合パクリタキセル粒子）+カルボプラチン（C）は、進行NSCLCの患者において、溶媒ベースのパクリタキセル（*sb*-P）+カルボプラチンと対比して、全生存期間（OS）と無増悪生存（PFS）が改善される傾向にあるとともに、総合奏効率（ORR）の一次エンドポイントを25%から33%（*P*=0.005）に有意に改善した。この探索的分析によって、糖尿病患者で有効性アウトカムおよび安全性アウトカムを調べた。

30

【0334】

未処置病期IIIB/IV NSCLCの患者を、1日目にカルボプラチンAUC6、ならびに、1、8、15日目に*nab*-パクリタキセル100mg/m²または1日目と21日ごとに溶媒ベースのパクリタキセル200mg/m²とのいずれかに、1:1で無作為化した。総合奏効率と無増悪生存を、盲検化集中検査によって決定した。カイ2乗に基づく総合奏効率の*P*値と全生存期間および無増悪生存の*P*値とは、ログランクに基づいた。複数の感度分析を、処置差を確認するために実行した。

【0335】

nab-パクリタキセル/カルボプラチンの31例の患者と溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチン群の30例の患者とがこの分析に含まれた。処置意図（ITT）集団と同様で、ほとんどの糖尿病患者は、男性（75%）、白人（62%）、ECOGパフォーマンスステータスが1（79%）、および病期IV疾患（85%）であった。これらの患者において、*nab*-パクリタキセル/カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチンの総合奏効率は52%対27%（奏効率の比1.935、*P*=0.046）、無増悪生存は、10.9対4.9カ月（HR0.416、*P*=0.016）、および全生存期間の中央値は17.5対11.1カ月（HR0.553、*P*=0.057）であった。 ≥ 1 の有害作用を経験する患者の百分率は、糖尿病集団と処置意図集団の間で類似していた。メトホルミンは、*nab*-パクリタキセル/カルボプラチン群対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチン群において、それぞれ、26%および30%の糖尿病患者で、同時に用いられた。糖尿病患者の間で、*nab*-パクリタキセル/カルボプラチン

40

50

ン群対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチン群において最も一般的なグレード3／4の有害作用が、好中球減少症（53％対55％）、貧血（23％対10％）、末梢神経障害（7％対23％）、血小板減少症（20％対7％）、および疲労（7％対10％）であり、差は有意ではなかった。

【0336】

この分析法では、n a b－パクリタキセル（n a b－P I C）は、有望な活性を示して、進行N S C L Cの糖尿病患者で忍容性が高かった。これらの所見は、より大きな糖尿病患者集団でのさらなる研究を正当化する。

（実施例4）

進行非小細胞肺癌（N S C L C）の患者における第一選択療法としてのカルボプラチンと組み合わせたN a b－パクリタキセル：予後因子の分析

10

【0337】

予後徴候の同定は、患者および化学療法レジメンを適切に選択する上で重要である。第3相臨床試験では、n a b－パクリタキセル（n a b－P、130nmアルブミン結合パクリタキセル粒子）＋カルボプラチン（C）対溶媒ベースのパクリタキセル（s b－P）＋カルボプラチンは、進行N S C L C患者において、総合奏効率（一次エンドポイント33％対25％、 $P=0.005$ ）を有意に改善し、進行N S C L C患者では改善された全生存期間と無増悪生存とに向かう傾向があった。この探索的分析では、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンによる予後因子と臨床アウトカムとを調べた。

【0338】

20

末処置病期I I I B／I V N S C L Cで、かつE C O Gパフォーマンスステータスが0／1の患者を、1日目にカルボプラチンA U C 6と、1、8、15日目にn a b－パクリタキセル100mg／m²（n=51）または1日目と21日ごとに溶媒ベースのパクリタキセル200mg／m²（n=531）のいずれかとし、1：1で無作為化した。総合奏効率と無増悪生存を、盲検化集中検査によって評価した。カイ2乗に基づく総合奏効率のP値と、ログランク検定に基づく全生存期間および無増悪生存のP値。

【0339】

ハザード比／リスク比は、分析されるほとんどの要因の総合奏効率、無増悪生存、および全生存期間に対して、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンが有利であった。有意な定量的処置と予後因子との相互作用は、アウトカムに関していくつかの重要な因子に特徴がある。比較処置効果は、これらの因子を持たない患者で維持された。≥4つの転移部を有する患者において、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持している有意な処置差は、総合奏効率（奏効率の比[RRR]3.40； $P=0.003$ ）および全生存期間（ハザード比（HR）0.562； $P=0.009$ ）に特徴があり、無増悪生存に関してn a b－パクリタキセル／カルボプラチン（HR0.735； $P=NS$ ）を支持する傾向にあった。糖尿病患者において、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持している有意な処置差は、無増悪生存（HR0.416； $P=0.016$ ）および総合奏効率（RRR1.94； $P=.046$ ）に特徴があり、全生存期間に関してn a b－パクリタキセル／カルボプラチン（HR0.553； $P=.057$ ）を支持する傾向にあった。扁平N S C L Cの患者において、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持している有意な処置差は、総合奏効率（RRR1.68； $P<.001$ ）によって特徴付けられ、全生存期間に関してn a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持する傾向にあった（HR0.890； $P=NS$ ）。≥70歳の患者では、n a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持している有意な処置差は、全生存期間（HR0.583； $P=0.009$ ）によって特徴付けられ、総合奏効率（RRR1.39； $P=0.013$ ）、そして、無増悪生存に関してn a b－パクリタキセル／カルボプラチンを支持する傾向にあった（HR0.687； $P=NS$ ）。溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンを著しく支持している有意な処置差は、観察されなかった。

30

40

【0340】

改善されたアウトカムに向かう傾向は、分析されるほとんどの予後因子において、n a

50

b-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンにより特徴付けられる。扁平NSCLC、糖尿病、年齢 ≥ 70 歳、および ≥ 4 つの転移部は、na b-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンによる改善されたアウトカムの予後徴候であった。

(実施例5)

進行非小細胞肺癌（NSCLC）のある高齢患者における第一選択療法としてのカルボプラチンと併用する週1回のna b（登録商標）-パクリタキセルの安全性および有効性

【0341】

na b-パクリタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回（na b-PIC）または溶媒ベースのパクリタキセル $200\text{mg}/\text{m}^2$ を3週ごと（sb-P/C）のいずれかと一緒にカルボプラチンの安全性および有効性は、第III相CA031試験に登録されている進行非小細胞肺癌（NSCLC）の高齢者（ ≥ 70 歳）対若年患者で評価した。

【0342】

処置意図（ITT）患者の15%（156/1,052）は高齢だった（na b-パクリタキセル／カルボプラチン、 $n=73$ ；溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチン、 $n=81$ ；2人は処置を受けなかった）。高齢患者の大多数は、男性（72%）、白人（71%）、ベースライン東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが1（73%）、および病期IV疾患（83%）であった。投与サイクルの中央値は、na b-パクリタキセル／カルボプラチンによる5.0対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンによる6.0であった。ベースライン特性は、通常、高齢集団の処置群間で十分にバランスが取れていた。しかしながら、na b-パクリタキセル／カルボプラチン群では、扁平組織的特徴を有する患者がより多く（47%対37%）、かつ喫煙経験者がより多かった（47%対39%）。

【0343】

高齢患者において、独立した放射線学的評価で、na b-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチン（34%対24%；奏効率の比[RRR]=1.385； $P=0.196$ ）でより高い総合奏効率（確認された完全奏効または部分奏効）がみられた。70歳未満の患者では、ORRでの有意な改善がna b-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンで観察された（32%対25%；RRR=1.300； $P=0.013$ ）。年齢と総合奏効率に対する処置効果との間には有意な相互作用は、示されなかった（ $P=0.0814$ ）。

【0344】

高齢患者では、無増悪生存の改善（na b-パクリタキセル／カルボプラチンによる8.0カ月対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンによる6.8カ月；ハザード比[HR]0.687； $P=0.134$ ）に向かう著しい傾向は観察されず、全生存期間の中央値の有意な向上（na b-パクリタキセル／カルボプラチンによる19.9カ月対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンによる10.4カ月；HR0.583； $P=0.009$ ）が、na b-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンで観察されなかった。70歳未満の患者で、無増悪生存または全生存期間で観察されなかった。年齢と全生存期間に対する処置効果との間で有意（ $P=0.018$ ）相互作用が観察された。

【表 4】

表4. CA031試験からの選択集団のアウトカム

処置	ITT		非高齢者 <70歳		高齢者 ≥70歳	
	nab- P/C	sb- P/C	nab- P/C	sb- P/C	nab- P/C	sb- P/C
n	514	524	447	449	74	82
ORR, %	33	25	32	25	34	24
奏効率の比 95% CI	1.313 1.082 - 1.593		1.300 1.055 - 1.603		1.385 0.843 - 2.227	
P値	0.005		0.013		0.196	
PFSの中央値 (月単位)	6.3	5.8	6.0	5.8	8.0	6.8
HR	0.902		0.903		0.687	
95% CI	0.767 - 1.060		0.759 - 1.074		0.420 - 1.123	
P値	0.214		0.256		0.134	
OSの中央値 (月単位)	12.1	11.2	11.4	11.3	19.9	10.4
HR	0.922		0.999		0.583	
95% CI	0.797 - 1.066		0.855 - 1.167		0.388 - 0.875	
P値	0.271		0.988		0.009	

【0345】

表4の略語：CI、信頼区間；HR、ハザード比；ITT、処置意図；nab-P/C、nab-パクリタキセル+カルボプラチン；ORR、総合奏効率；OS、全生存期間；PFS、無増悪生存；sb-P/C、溶媒ベースのパクリタキセル+カルボプラチン；カイ2乗検定に基づくITTのP値；ORRのカイ2乗検定に基づく他のすべてのP値、OSおよびPFSの層別ログランク。

【0346】

nab-パクリタキセル/カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチンによるより高い週1回投与量にもかかわらず、nab-パクリタキセル/カルボプラチンの投与を受けた高齢患者は、すべてのグレードの感覚ニューロパチー（P=0.001）、好中球減少症（P=0.015）、および関節痛（P=0.029）が有意に低く、それに対して、溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチンの投与を受けた高齢患者は、貧血（P=0.007）がより多かった。類似の傾向は、70歳未満の患者で観察された。nab-パクリタキセル/カルボプラチン群対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチン群では、より少ない高齢患者がグレード3/4の好中球減少症を経験した（それぞれ55%対73%；P=0.018）。グレード3/4好中球減少症の率は、溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチンを投与された高齢患者で、サイクル2からサイクル6まで高いままだったが、サイクル3で率がピークに達し、その後、nab-パクリタキセル/カルボプラチンを投与された患者で次第に減少した。高齢患者において、グレード3/4ニューロパチーの率が有意に低く（P=0.007）、nab-パクリタキセル/カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチンによる処置（48対24.5日、P=0.002）の間、ニューロパチーが後で生じた。nab-パクリタキセル/カルボプラチン群対溶媒ベースのパクリタキセル/カルボプラチン群では、主に好中球減少症、血小板減少症、貧血または感覚ニューロパチーのため、それぞれ、55%対37%がタキサン用量減量を呈した。最終的な分析のためのデータ締め切り時に、nab-パクリタキセル/カルボプラチン群の、1人を除くすべての高齢患者が、治療を中止した。中止の最も一般的な理由は、進行であった。がん治療の機能評価（FACT）-タキサン質問項目によるコンプライアンスは高く（99%）、引き続きほとんどの患者は追跡調査評価（90%）を提供した。nab-パクリタキセル/カルボプラチン群を支持している有意の処置効果は、患者の報告によるニューロパチー（P<0.001）、手/足の疼痛（P<0.001）、難聴（P=0.022）、および浮腫（P=0.004）にみられた。

【表 5】

表5:ITTおよびCA031試験からの選択集団における有害事象グレード≧3

処置	ITT		非高齢者 <70歳		高齢者 ≥70歳	
	nab- P/C	sb- P/C	nab- P/C	sb- P/C	nab- P/C	sb-P/C
n	514	524	441	443	73	81
貧血, %	27	7 ^a	28	6 ^a	23	10 ^a
好中球減少症状, %	47 ^b	58	45	55	54 ^b	74
血小板減少症, %	18	9 ^a	18	8 ^a	23	14
感覚ニューロパシー, %	3 ^b	12	2 ^b	9	7 ^b	23
食欲不振, %	2	<1	2	<1	1	0

10

【0347】

表5の略語：C I、信頼区間；H R、ハザード比；I T T、処置意図；n a b - P / C、n a b - パクリタキセル＋カルボプラチン；O R R、総合奏効率；O S、全生存期間；P F S、無増悪生存；s b - P / C、溶媒ベースのパクリタキセル＋カルボプラチン。

【0348】

全てのグレードの s b - P / C に有利な ^a P < 0. 0 5。

【0349】

全てのグレードの n a b - P / C に有利な ^b P < 0. 0 5。

【0350】

全てのグレードに対する C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l 検査に基づく P 値

20

【0351】

全ての組織学的特徴のある進行 N S C L C の高齢患者において、第一選択 n a b パクリタキセル／カルボプラチン治療により、総合奏効率と無増悪生存とが増加する傾向となり、溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンと比較して、忍容性プロファイルが改善されるとともに、全生存期間が有意に改善された。

【0352】

肺がんは、主に高齢者の疾患であり、診断時の年齢の中央値は71歳である（Howlader N、Noone A、Krapcho Mら（編著）. SEER Cancer Statistics Review、1975～2008。National Cancer Institute；Bethesda、MD。ワールドワイドウェブの s e e r . c a n c e r . g o v / c s r / 1 9 7 5 _ 2 0 0 8 / r e s u l t s _ s i n g l e / s e c t _ 0 1 _ t a b l e . 1 1 _ 2 p g s . p d f で開示。2012年8月8日にアクセス）。高齢患者は、しばしば、臨床試験で実際以下に表示されて処置が困難であり、その理由は、先に存在する共存症の数、多剤療法の頻度増加、および化学療法による毒性リスクの増加にある（Quiox E.（2011年）「Optimal pharmacotherapeutic strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer.」Drugs Aging. 28巻：885～894頁；Gridelli C.（2002年）「Does chemotherapy have a role as palliative therapy for unfit or elderly patients with non-small cell lung cancer?」Lung Cancer. 28巻：S45～S50）。この分析の結果は、進行N S C L C 患者での n a b - パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンの比較を含む、完全無作為の国際的な第 I I I 相 C A 0 3 1 臨床試験で得られた有効性および安全性の所見（Socinski MA、Bondarenko I、Karaseva NAら（2012年）「Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial.」J Clin Oncol. 30巻：2055～2062頁）を支持するとともに、n a b - パクリタキセル／カルボプラチンが進行N S C L C の高齢患者の第一選択処置オプションの中でも考慮されなければならないことを示唆する。

30

40

【0353】

50

この分析の高齢患者の中で、nab-パクリタキセル／カルボプラチン対溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンによる第一選択療法は、忍容性の改善とともに疾患および病状の良好な管理に関連付けられた。これらの要因によって、患者がより長く処置を続け、引き続いて、第二選択処置を受けることが可能になったと思われ、このことは、溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチン治療と比較して全生存期間の改善に寄与したと考えられる。高齢患者における有害事象プロファイルは、研究の処置意図集団に関して説明されたもの (Socinski MA、Bondarenko I、Karaseva NAら (2012年) 「Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial.」 J Clin Oncol. 30 巻: 2055～2062 頁) と、70歳未満の患者に関するものとを、反映している。このことは、ニューロパチーが歴史的にタキサンに基づいたレジメンで投与量の制限があったことから、高齢者集団でのニューロパチーの割合の点で特に有望である (Mielke S、Sparreboom A、Mross K. (2006年) 「Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes.」 Eur J Cancer. 42 巻: 24～30 頁)。nab-パクリタキセル／カルボプラチンの投与を受けた高齢患者では、グレード ≥ 3 の好中球減少症がサイクル3の後に減少し、このことは、高用量送達および強度を可能にし、明らかな生存利益に貢献したと思われる。

【0354】

高齢患者のサブセットのサンプルサイズが比較的小さい (全体の試験集団の15%) にもかかわらず、nab-パクリタキセル／カルボプラチンの併用は、NSCLCの高齢患者での白金系ダブルットに関する歴史的なデータと内容で比較した場合、特に有望であるように見え、より大きい研究でさらに評価することが正当化される (Quoix E、Zalcman G、Oster JPら (2011年) 「Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial.」 Lancet. 378 巻: 1079～1088 頁; Kudoh S、Takeda K、Nakagawa Kら (2006年) 「Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904).」 J Clin Oncol. 24 巻: 3657～3663 頁; Belani CP、Fossella F. (2005年) 「Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326).」 Cancer. 104 巻: 2766～2774 頁; Lilenbaum RC、Herndon JE 2nd、List MAら (2005年) 「Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730).」 J Clin Oncol. 23 巻: 190～196 頁)。高齢患者 (ECOGパフォーマンスステータス0～2の70～89歳) における溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチン対ビノレルビンまたはゲムシタビン単独療法の第III相臨床試験 (IFCT-0501) は、白金系のダブルット化学療法で改善された生存を示した (全生存期間の中央値: 10.3対6.2カ月; HR 0.64; $P < 0.0001$)。しかしながら、中毒作用はダブルット化学療法でもよりしばしば観察された (グレード3/4好中球減少症、48.4%対12.4%) (Quoix E、Zalcman G、Oster JPら (2011年) 「Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial.」 Lancet. 378 巻: 1079～1088 頁)。

【0355】

試験間の比較は注意して行わなければならないが、CA031の溶媒ベースのパクリタキセル／カルボプラチンの投与を受けた高齢患者の間の全生存期間の中央値は、IFCT

ー 0 5 0 1 の場合 (1 0 . 4 カ月) と類似し、n a b - パクリタキセル / カルボプラチンの投与を受けた高齢患者の中でも有意に高かった (1 9 . 9 カ月、 $P = 0 . 0 0 9$) 。このことは、N S C L C の高齢患者でのダブルット化学療法の使用を支持する。単剤療法または白金系のダブルットは、進行 N S C L C の高齢患者における第一選択療法として推奨される (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, V 3, 2 0 1 2 年) 。さらに、タキサンベースのダブルットは、この集団で奨励される有効性および忍容できる安全性プロファイルを示した。

【 0 3 5 6 】

本研究を制限する可能性のあるものとして、n a b - パクリタキセル / カルボプラチン処置患者の予後をより良好なものにし得る溶媒ベースのパクリタキセル / カルボプラチン群と比較して、小さいサンプルサイズによる事後の分析、扁平組織的特徴を有する患者がより多いこと、および n a b - パクリタキセル / カルボプラチン群において喫煙経験者がより多いことが挙げられる。試験は適合患者 (E C O G パフォーマンスステータスが 0 または 1) 用を選択されるが、クリニックの患者はしばしば適合性に劣る (E C O G パフォーマンスステータスが 2) 。そのため、実際の設定では、不十分な有効性および / または忍容性の減少を経験し得る。

【 0 3 5 7 】

前述の発明を、明確な理解のために例示および実施例を用いて少し詳しく記載したが、特定のわずかな変形および修正が実施されるであろうことは当業者には明らかである。したがって、説明および実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈するべきではない。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	31/282	(2006.01)	A 6 1 K	31/282

F ターム(参考) 4C076 AA29 BB11 BB13 CC27 EE41 FF16 FF67
4C084 AA02 AA19 NA05 ZB261 ZB262
4C086 AA01 AA02 BA02 MA03 MA05 MA55 MA66 NA05 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA03 MA05 MA75 MA86 NA05 ZB26 ZC75

【外国語明細書】
2019206593000001.pdf