

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-514412

(P2020-514412A)

(43) 公表日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	A 61 K 31/496	4C084
<b>A61P 37/00</b> (2006.01)	A 61 P 37/00	4C086
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	121
<b>A61K 38/19</b> (2006.01)	A 61 K 38/19	
<b>A61K 31/337</b> (2006.01)	A 61 K 31/337	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-562251 (P2019-562251)	(71) 出願人	517282078 ビヨンドスプリング ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク 100-05 ニューヨーク 39ス フロア リバティー ストリート 28
(86) (22) 出願日	平成30年2月1日 (2018.2.1)	(74) 代理人	110002860 特許業務法人秀和特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月30日 (2019.9.30)	(72) 発明者	モハンラル, ラモーン アメリカ合衆国 ニューヨーク 100-05 ニューヨーク 39ス フロア リバティー ストリート 28
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/016498		
(87) 國際公開番号	W02018/144764		
(87) 國際公開日	平成30年8月9日 (2018.8.9)		
(31) 優先権主張番号	62/453,375		
(32) 優先日	平成29年2月1日 (2017.2.1)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/621,533		
(32) 優先日	平成30年1月24日 (2018.1.24)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】好中球減少症の低減方法

## (57) 【要約】

プリナプリンおよび好中球減少症を低減するための使用を本明細書に開示する。いくつかの実施形態は、プリナプリンを使用してドセタキセル誘発性好中球減少症を低減することに関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

21日間のドセタキセル治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む、対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法。

**【請求項 2】**

ドセタキセルの投与後2時間未満にプリナブリンを投与することを含む、対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法。

**【請求項 3】**

前記単回投与量のプリナブリン量が、 $1\text{ mg} / \text{m}^2$ 超であり、かつ $40\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満である、請求項1または2に記載の方法。10

**【請求項 4】**

$20\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満の投与量でプリナブリンを投与することを含む、対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法。

**【請求項 5】**

21日間のドセタキセル治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む、対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法であって、前記投与されるプリナブリン量が治療サイクル当たり $30\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満である、方法。

**【請求項 6】**

前記プリナブリンをドセタキセル投与後1時間未満に投与する、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。20

**【請求項 7】**

前記プリナブリンをドセタキセル投与後約30分に投与する、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

21日間の治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む、対象のドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド(TAC)またはドセタキセルおよびシクロホスファミド(TC)の化学療法誘発性好中球減少症の治療方法。

**【請求項 9】**

ドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド(TAC)またはドセタキセルおよびシクロホスファミド(TC)の化学療法の投与後2時間未満にプリナブリンを投与することを含む、対象のTACまたはTCの化学療法誘発性好中球減少症の治療方法。30

**【請求項 10】**

前記単回投与量のプリナブリン量が、 $1\text{ mg} / \text{m}^2$ 超であり、かつ $40\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満である、請求項8または9に記載の方法。

**【請求項 11】**

$20\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満の投与量でプリナブリンを投与することを含む、対象のドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド(TAC)またはドセタキセルおよびシクロホスファミド(TC)の化学療法誘発性好中球減少症の治療方法。

**【請求項 12】**

21日間の治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む、対象のドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド(TAC)またはドセタキセルおよびシクロホスファミド(TC)の化学療法誘発性好中球減少症の治療方法であって、前記投与されるプリナブリン量が、治療サイクル当たり $30\text{ mg} / \text{m}^2$ 未満である、方法。40

**【請求項 13】**

前記プリナブリンを前記TACまたはTCの化学療法後1時間未満に投与する、請求項8～12のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記プリナブリンを前記TACまたはTCの化学療法後約30分に投与する、請求項850

~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記好中球減少症が、グレード 3 または 4 の好中球減少症である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記好中球減少症が、グレード 4 の好中球減少症である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

グレード 4 の好中球減少症の罹患率を少なくとも 5 % 低減させることを含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

グレード 4 の好中球減少症持続期間を少なくとも約 2 倍低減させることを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

ブリナプリンおよび 1 つ以上の G - C S F 製剤を同時投与することを含む、化学療法誘発性好中球減少症の治療方法。

【請求項 20】

ブリナプリンおよび 1 つ以上の G - C S F 製剤を同時投与することを含む、好中球の生存を刺激する方法。

【請求項 21】

前記 G - C S F 製剤が、ペグフィルグラスチムである、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 G - C S F 製剤の投与量が、約 1 m g ~ 約 10 m g の範囲である、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記ペグフィルグラスチムの投与量が、約 6 m g 未満である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記化学療法の投与後 2 時間以内にブリナプリンを投与することを含む、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記化学療法の投与後 1 時間以内にブリナプリンを投与することを含む、請求項 19 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記化学療法の投与後少なくとも 24 時間に G - C S F 製剤を投与することを含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

21 日間の治療サイクルにおいてブリナプリンの単回投与量を投与することを含む、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

約 1 m g / m<sup>2</sup> ~ 約 50 m g / m<sup>2</sup> の範囲の投与量でブリナプリンを投与することを含む、請求項 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

20 m g / m<sup>2</sup> 未満の投与量でブリナプリンを投与することを含む、請求項 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記化学療法が、ドセタキセルを投与することを含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記化学療法が、ドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド（TAC）またはドセタキセルおよびシクロホスファミド（TC）を投与することを含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記患者が、進行性もしくは転移性乳がん、早期乳がん、非小細胞肺がん、または不応性転移性前立腺がんを有する、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

約1mg～約40mgのプリナブリンを含む、医薬組成物。

【請求項34】

約35mg未満のプリナブリンを含む、請求項33に記載の医薬組成物。

10

【請求項35】

薬剤的に許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項33または34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

ドセタキセル、および約1mg～約40mgのプリナブリンを含む、滅菌容器であって、前記ドセタキセルおよび前記プリナブリンが、2つの個別の滅菌容器で提供される、滅菌容器。

【請求項37】

前記プリナブリン量が、35mg未満である、請求項36に記載の滅菌容器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願

本願は、2017年2月1日に出願され好中球減少症の低減方法と題された米国特許仮出願第62/453,375号および2018年1月24日に出願され好中球減少症の低減方法と題された米国特許仮出願第62/621,533号の優先権を主張し、これらの開示を参照することにより本明細書に組み入れられるものとする。

【0002】

技術分野

本発明は、化学及び医薬の分野に関する。より詳細には、本発明は、プリナブリンを使用する好中球減少症の低減または寛解させる方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

骨髄抑制は、適用範囲をしばしば限定する多くの化学療法レジメンの一次毒性である。グレード4の好中球減少症持続期間および好中球最下点（ナディア：nadir）の深さのどちらも、重度および重篤な感染と相關した。結果として、好中球減少症の予防は、安全および費用対効果の両方ならびに生活の質に関して腫瘍学医にとって主要な目的である。

【0004】

好中球減少症は、細胞毒性骨髄抑制化学療法の高頻度で生死にかかわる可能性がある合併症である。研究により、好中球減少症を発症する患者は抗菌薬でしばしば治療する必要があり、重度の場合では入院が必要である感染症によりかかり易いことが分かった。さらに、重度好中球減少症は、化学療法レジメンの変更を必要とし、これにより抗がん治療計画の究極の成功を危険にさらすことが多い。

【発明の概要】

【0005】

いくつかの実施形態は、21日間のドセタキセル治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

【0006】

いくつかの実施形態は、ドセタキセルの投与後2時間未満にプリナブリンを投与することを含む対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

40

50

## 【0007】

いくつかの実施形態は、 $20\text{ mg/m}^2$  未満の投与量でプリナブリンを投与することを含む対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0008】

いくつかの実施形態は、21日間のドセタキセル治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法であって、投与されるプリナブリン量は治療サイクル当たり $30\text{ mg/m}^2$  未満である、方法に関する。

## 【0009】

いくつかの実施形態は、21日間のTACまたはTC化学療法治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む対象のドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミド(TAC)またはドセタキセルおよびシクロホスファミド(TC)化学療法好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0010】

いくつかの実施形態は、TACまたはTC化学療法の投与後2時間未満にプリナブリンを投与することを含む対象のTACまたはTC化学療法誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0011】

いくつかの実施形態は、 $20\text{ mg/m}^2$  未満の投与量でプリナブリンを投与することを含む対象のTACまたはTC化学療法誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0012】

いくつかの実施形態は、21日間のTACまたはTC化学療法治療サイクルにおいてプリナブリンの単回投与量を投与することを含む対象のTACまたはTC化学療法誘発性好中球減少症の治療方法であって、投与されるプリナブリン量は治療サイクル当たり $30\text{ mg/m}^2$  未満である、方法に関する。

## 【0013】

いくつかの実施形態は、プリナブリンおよび1つ以上のG-CSF化合物を同時投与することを含む化学療法誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0014】

いくつかの実施形態は、プリナブリンおよび1つ以上のG-CSF化合物を同時投与することを含む好中球の生存を刺激する方法に関する。

## 【0015】

いくつかの実施形態は、好中球減少症の原因となるのに充分な量のドセタキセルと共に投与される患者の治療方法であって、前記方法は該患者の好中球減少を軽減または阻止する効果のある投与量でプリナブリンを投与することを含む、方法に関する。

## 【0016】

いくつかの実施形態は、約 $1\text{ mg/m}^2$  ~ 約 $50\text{ mg/m}^2$  の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0017】

いくつかの実施形態は、進行性または転移性乳がん患者を特定し；約 $1\text{ mg/m}^2$  ~ 約 $50\text{ mg/m}^2$  の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む、転移性乳がんに進行した対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療に関する。

## 【0018】

いくつかの実施形態は、非小細胞肺がん患者を特定し；約 $1\text{ mg/m}^2$  ~ 約 $50\text{ mg/m}^2$  の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む、非小細胞肺がんを罹患している対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

## 【0019】

いくつかの実施形態は、ホルモン不応性転移性前立腺がん患者を特定し；約 $1\text{ mg/m}^2$  ~ 約 $50\text{ mg/m}^2$  の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む、ホルモン不応性転移性前立腺がんを罹患している対象のドセタキセル誘発性好中球減少症の治療方法

10

20

30

40

50

に関する。

【0020】

いくつかの実施形態は、約 1 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 50 mg / m<sup>2</sup> の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む、好中球の生存を刺激する方法に関する。

【0021】

いくつかの実施形態は、約 1 mg ~ 約 150 mg、1 mg ~ 約 100 mg または約 1 mg ~ 約 40 mg のプリナブリンを含む医薬組成物に関する。

【0022】

いくつかの実施形態は、ドセタキセル、および約 1 mg ~ 約 150 mg、1 mg ~ 約 100 mg または約 1 mg ~ 約 40 mg のプリナブリンを含む滅菌容器であって、該ドセタキセルおよびプリナブリンは 2 つの個別の滅菌容器で提供される、滅菌容器に関する。

10

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図 1】プリナブリン対ペグフィルグラストムの治療における時間に対する好中球数変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

プリナブリン、(3Z, 6Z)-3-ベンジリデン-6-{[5-(2-メチル-2-プロパニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチレン}-2,5-ピペラジンジオン、は天然化合物フェニルアヒスチンの合成類似体である。プリナブリンは、米国特許第 7,064,201 号および同第 7,919,497 号、これらの全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、中に詳述された方法および手順に従って容易に製造することができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンは、抗原の取込みおよび樹状細胞のリンパ節への遊走を効果的に促進し、がん特異抗原が樹状細胞により提示されて免疫エフェクター細胞を抗原刺激することができる。樹状細胞をプリナブリンに暴露することにより、樹状細胞の成熟を誘発し、T 細胞を刺激するこれらの能力を著しく増大させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンは、腫瘍微小環境の免疫調節により腫瘍サイズの減少を媒介して、抗腫瘍免疫増強効果を促進することができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンを G-CSF と併用する場合に実質的治療相乗効果を得ることができる。

20

【0025】

プリナブリンは、腫瘍抑制効果および免疫増強効果を有する小分子である。プリナブリンは、樹状細胞の成熟およびサイトカインインターロイキン-1 (IL-1)、IL-6、および IL-12 の産生を誘発し、これら全ては好中球の生存に重要である。プリナブリンは、MHCII、CD40、CD80 および CD86 の産生ならびに関連抗原特異的 T 細胞活性化も誘発する。プリナブリンは樹状細胞の成熟を誘発し、単核球 / 樹状細胞からのサイトカインインターロイキン (IL)-1、IL-6、および IL-12 の放出をもたらし得、これらのサイトカインは好中球をアポトーシスから保護する。特に、IL-6 は好中球のアポトーシス阻止において媒介され得、IL-1 では好中球数が増加する。プリナブリンは、G-CSF 類似体と異なる作用機序によりドセタキセル誘発性またはシクロホスファミド誘発性好中球減少症を予防することができる。固形腫瘍の治療のために使用される場合、プリナブリンは、好中球減少症に対する保護効果を示した。フェーズ 2 (Phase 2) 治験では、測定可能な病変を有する NSCLC 患者 (pts) におけるドセタキセルへのプリナブリンの添加 (プリナブリン + ドセタキセル; n = 38) は、ドセタキセル単独に対して、mOS を 4.6 ヶ月改善した (n = 38)。DOR (免疫効果のマーカー) は、ドセタキセル単独に対してプリナブリン + ドセタキセルで約 1 年長かった (P < 0.05)。プリナブリンは、免疫関連有害事象 (IR-AE) を増やすことなく、免疫増強効果 (DOR) を発現した。

30

【0026】

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、ヒト対象を含む動物における顆粒球の増殖

40

50

、分化、拘束 (commitment) および終末細胞機能活性化を促進する化合物または因子を表す。用語 G - C S F または G - C S F 変異体は、G - C S F の全ての天然変異体 (リーダー配列を含んでも含まなくても)、G - C S F バイオシミラー、ならびに組換え D N A 技術により改変されたこれから誘導される G - C S F タンパク質、特に G - C S F 部分から分離されたさらなるポリペプチド配列を含む融合タンパク質を含む。例えば、(1) 例えば、血清もしくは他の半減期を増加させるまたは抗原性を低下させるなど、G - C S F 分子に作用するタンパク質分解酵素の能力を低下させること、または 1 つ以上のポリエチレングリコール分子もしくは上記 G - C S F 分子のいくつかの特徴を変化させる作用をする経口製剤のための腸溶コーティングなどの G - C S F 分子に化学修飾を付加することにより G - C S F 分子の半減期を増加させてもよく (または、例えば、経口剤形を製剤する) ; (2) 別のサイトカインもしくは G - C S F - G - C S F 受容体輸送機構により細胞を通過して侵入することによりシグナル伝達に影響を及ぼす別のタンパク質などの別のタンパク質の部分もしくは全部と G - C S F を結合するなど、ハイブリッド分子を製造してもよく ; または (3) 例えば、(未修飾 G - C S F 分子と比較して) 好中球を選択的に刺激する能力において見られるような生物活性を増大させてもよい。G - C S F は、米国特許第 5,399,345 号 ; 同第 5,416,195 号 ; 同第 5,981,551 号 ; 同第 6,166,183 号および同第 6,261,550 号、これらの内容は全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、それらの中に記載されている誘導体、模倣体、変異体および化学修飾化合物またはそのハイブリッドを含む。G - C S F 化合物としては、フィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムが挙げられるが、これに限定されない。市販されている G - C S F の例としては、Neupogen (登録商標) (Amgen 社)、Tevagrasstим (登録商標) (Teva 社)、Biograsstим (登録商標) (C T Arzneimittel 社)、Ratiograsstим (登録商標) (Ratiopharm GmbH 社)、Zarxio (登録商標) (Sandoz GmbH 社)、Filgrastim Hexal (登録商標) (Hexal AG 社)、Neulasta (登録商標) (Amgen 社)、Granocyte (登録商標) および Neutrogen (登録商標) (中外製薬社)、ならびに Neu-up (登録商標) (協和発酵社) が挙げられるが、これに限定されない。G - C S F は、しばしば、化学療法誘発性重度好中球減少症を治療するために投与される。ペグフィルグラスチムなどの G - C S F は、特定の細胞表面受容体と結合することにより造血細胞に作用し、これにより増殖、分化、拘束、および終末細胞機能活性を促進するコロニー刺激因子である。

#### 【0027】

発熱性好中球減少症 (FN) は、発熱 (38.3) およびドセタキセル誘発性好中球減少症 (好中球絶対数 [ANC] < 0.5 × 10<sup>9</sup> / L) を特徴とする生命にかかわる恐れのある病態である。FN を含む重度好中球減少症の危険性は、ドセタキセルの投与量を減らすことまたは薬剤の投与間隔を延ばすことにより緩和される。しかしながら、研究により、薬剤の相対的な投与強度減少が理由で、これらの処置は、より低い長期生存率と直接的に相關することが分かった。したがって、フィルグラスチム (Neupogen (登録商標)) またはペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標)) などの顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F) を投与して、化学療法誘発性重度好中球減少症を治療し、化学療法をより効果的に投与することを可能とすることができます。これらのガイドラインによれば、予防的 G - C S F の使用は、化学療法レジメンおよび患者特有のリスク因子に基づいて FN の危険性が高い患者に対して推奨される。しかしながら、G - C S F の予防的使用には、安全性、費用および使用の便宜に關していくつかの重大な制限がある。化学療法開始 14 日以内に治療を開始すべきである。さらに、各治療サイクルについて化学療法の最終投与後 24 時間まで、G - C S F 療法を開始することができず、概して、化学療法サイクル毎に 1 回投与する (治療中ベースライン全血球数 [CBC] および血小板数を要する)。化学療法の日に G - C S F を投与することに対する懸念は、骨髄系細胞の成長増大が細胞毒性化学療法薬剤に対する感受性を増大させ得ることである。細胞毒性化学療法は急速に増殖する細胞に対して最大の損傷を引き起こすので、化学療法を行ってい

10

20

30

40

50

る間に骨髄系細胞を迅速に成長させる薬剤を与えることはより毒性の原因となり得る。G - C S F 療法期間は化学療法誘発性好中球減少症を減弱することであり、採用される化学療法レジメンの骨髄抑制の潜在力に依存する。患者は、薬剤を自己投与するか、または患者にとってしばしば困難で費用のかかる治療および評価のために医療機関に戻るかのいずれかが必要である。

【0028】

ペグフィルグラスチムに関する警告および注意としては、脾臓破裂、急性呼吸促迫症候群、アナフィラキシーを含むアレルギー反応、致死的鐮状赤血球クリーゼ、糸球体腎炎、毛細管漏出症候群、および白血球增多症が挙げられる。最も頻度の高い有害反応は、それぞれ、患者の31%および9%で起こる骨痛および四肢の痛みである。さらなる注目される有害事象としては、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚血管炎 (cutaneous vasculitis) および注射部位反応が挙げられる。

10

【0029】

プリナブリンは、ドセタキセル関連重度好中球減少症 (FNを含む) の寛解に効果的であり得、より良好な安全性プロファイル (ずっと少ない骨痛) を有し、必要な患者来院の回数を減らし、医療制度への負担も減らす可能性があることにより患者にとってより便利である。最も重要なことに、サイクル完了後24時間 (ペグフィルグラスチム、G - C S F およびそのバイオシミラーにより処方されるように) とは対照的に、プリナブリンをドセタキセルサイクル後 (例えば、30分または1時間) に投与することができる。

20

【0030】

プリナブリン単独療法治療 (化学療法の非存在下) を受けた 固形腫瘍を有する患者は、血液学または化学実験室パラメータの臨床的に重要な悪化を経験しなかったが ; しかしながら、ドセタキセル単独療法群と比較して、プリナブリン + ドセタキセルを投与されている患者において好中球減少症の罹患率は有意に低かった。

20

【0031】

好中球減少症 (発熱性好中球減少症、感染症、敗血症、および死亡率) の臨床的合併症は、グレード2または3の好中球減少症と比較して、グレード4の好中球減少症で起こる。規制認可のため、F D A および保健機関は、グレード4の好中球減少症のデータに注目している。グレード4の好中球減少症 / 重度好中球減少症は、好中球絶対数 < 0.5 × 10<sup>9</sup> / L である。動物モデル試験では、プリナブリンは、異なる機序を有する化学療法の数 : ドセタキセル、シスプラチニン、アドリアマイシン、シクロホスファミド、トポテカン、およびゲムシタビンによって引き起こされる好中球減少症を予防することが分かった。表1は、好中球減少症の治療または減弱するためのG - C S F 製剤より優れたプリナブリンが有する多くの利点を示す。

30

【0032】

【表1】

表1. プリナブリンはG - C S F / n e u l a s t a に対して優れた製品プロファイルを有する

30

G - C S F	プリナブリン
治療タイプ	成長因子
骨痛 (患者%)	> 20% <sup>1</sup>
入院 (患者%)	20%
投与	化学療法後24時間
治療タイプ	生物療法

40

【0033】

50

ドセタキセル単独治療と比較して、ドセタキセルへのプリナブリンの添加は、サイクル1において、グレード4の好中球減少症患者の比率を33.3%から4.6%まで有意に( $p < 0.0003$ )低減した。データは、好中球数の最大の減少に対応するドセタキセル投与後の近似日である8日目のグレード4の好中球減少症患者の比率減少(好中球絶対数[ANC] <  $0.5 \times 10^9 / L$ )を示している。プリナブリンは、ドセタキセル誘発性好中球減少症と関連する臨床的続発症(敗血症、感染症、入院、ドセタキセル投与量低減のための必要性、およびG-CSF使用)も低減した。骨痛は、プリナブリンを投与されている患者の4%で報告された。プリナブリンは、好ましい安全なプロファイルを有し、最も顕著な発見は、それぞれ、30mg/m<sup>2</sup>および20mg/m<sup>2</sup>のプリナブリンを投与されている患者の20%および5%においてグレード3の一過性高血圧症であった。

10

#### 【0034】

プリナブリンは、ドセタキセル誘発性好中球減少症の軽減に効果的であり得る。ドセタキセル投与の同日(ドセタキセル投与後約30分または1時間)に静脈内注入により投与して、プリナブリンをサイクル毎に決定される単回投与量で投与することができる。プリナブリンは、ドセタキセル誘発性好中球減少症の予防のため、効果的で安全で(ずっと少ない骨痛)対費用効果の高い簡便なG-CSFの代替物である可能性を有する。

#### 【0035】

いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG-CSF(例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム)の併用は、相乗的に作用して、化学療法または放射線療法中に起こる好中球減少症を治療または予防することができる。プリナブリンおよびG-CSF(例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム)の併用は、化学療法誘発性重度好中球減少症を治療し、治療中の患者の好中球数を維持し、化学療法がより効果的に投与されることを可能とするのに役立ち得る。

20

#### 【0036】

##### 定義

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語はこの開示が属する分野の当業者により共通に理解されるのと同じ意味を有する。全特許、特許出願、出願公開、および他の出版物はその全文を参照することにより組み入れられるものとする。本明細書における用語に関して複数の定義がある場合、特に指定のない限り、本セクションにおける定義が優先する。

30

#### 【0037】

本明細書で使用されるとき、「対象」は、ヒトまたは非ヒト哺乳類、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト靈長類または鳥類、例えば、ニワトリ、ならびに他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。

#### 【0038】

用語「哺乳類」は、その通常の生物学上の意味で使用される。したがって、具体的には、サルを含む靈長類(チンパンジー、類人猿、サル)およびヒト、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯目、ラット、マウス、モルモットなどが挙げられるが、これに限定されない。

40

#### 【0039】

本明細書で使用されるとき、「効果量」または「治療効果量」は、病気または病態の徵候の1つ以上をある程度まで緩和、またはその発症の可能性を減らすのに効果的であり、病気または病態を治癒することを含む治療薬の量を表す。

#### 【0040】

本明細書で使用されるとき、「治療する」、「治療」、または「治療すること」は、予防目的および/または治療目的のために対象に化合物または医薬組成物を投与することを表す。用語「予防的治療」は、病気または病態の徵候をまだ示していないが、特定の病気または病態にかかりやすいか、さもなければその危険性がある対象を治療して、それにより該治療は患者が病気または病態を発症する可能性を低減することを表す。用語「治療処置」は、既に病気または病態に罹患している対象に治療を施すことを表す。

50

## 【0041】

用語「薬剤的に許容可能な塩」は、化合物の生物学的効果および特性を保持し、生物学的にまたはその他の点で医薬用途に望ましくないことはない塩を表す。ほとんどの場合、本明細書で開示される化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはこれと類似の基の存在のおかげで、酸および／または塩基塩を形成することができる。薬剤的に許容可能な酸付加塩を、無機酸および有機酸と生成することができる。塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬剤的に許容可能な塩を、無機塩基および有機塩基を用いて生成することもできる。塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含む塩基を挙げられ；特に好ましいのはアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。いくつかの実施形態では、無機塩基を含む本明細書で開示される化合物の治療は、該化合物から不安定な水素の損失をもたらし、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ および $\text{Ca}^{2+}$ ならびに同様なものなどの無機カチオンを含む塩形態を得る。塩を誘導することができる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン類、天然置換アミン類を含む置換アミン類、環式アミン類、塩基性イオン交換樹脂、詳細には、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどが挙げられる。多くのこのような塩は、国際公開第87/05297号、Johnstonら、1987年9月11日公開（その全文を参照することにより本明細書に組み入れられる）に記載されているように当技術分野において公知である。

## 【0042】

## 治療方法

プリナブリンは、化学療法関連（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC関連）重度好中球減少症（FNを含む）の寛解または治療に効果的であり得、より良好で安全なプロファイルを有する。プリナブリン治療を受けている患者は、他の治療方法（例えば、G-CSF）と比較した場合、より少ない骨痛、より少ない入院頻度、およびサイクル1におけるグレード4の好中球減少症のより低い発症率を示した。加えて、プリナブリン治療は、他の治療方法（例えば、G-CSF）と比較した場合、最小またはより少ない発熱性好中球減少症もたらした。患者は、プリナブリンの優れた特性によってより良好な生活の質を享受することができる。

## 【0043】

いくつかの実施形態では、化学療法はドセタキセルのみを含み、他の追加の化学療法薬を含まない。

## 【0044】

いくつかの実施形態では、プリナブリンをG-CSFと同時投与し、化学療法または放射線療法により誘発された好中球減少症を低減、寛解、または提示することができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンをG-CSFと同時投与し、好中球の産生または増殖を促進することができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンをG-CSFと同時投与し、ドセタキセルにより引き起こされた好中球減少症を低減、寛解、または予防することができる。好中球減少症予防の利益と一致して、プリナブリンを投与されている患者は、あまりG-CSF治療を必要としないことがある。プリナブリンおよびG-CSFの同時投与は相乗的に作用して、患者の好中球数を継続的に維持し、重大な有害事象のせいで化学療法を中止する危険性を減らすことができる。

## 【0045】

いくつかの実施形態は、組成物、および／または本明細書に記載されている医薬組成物

を、追加の薬物と同時投与することを含む。例えば、上記のように、いくつかの実施形態は、プリナプリンおよび1つ以上のG-C S F製剤の同時投与を含む。「同時投与」は、いつまたはいかに実際に投与するかに関わらず、1つ以上の他の薬剤と同時に1つ以上の薬剤の投与が広い効果を有するように、2つ以上の薬剤を投与することを意味する。1つの実施形態では、薬剤を同時に投与する。1つかかる実施形態では、組合せた投与を、単回剤形の薬剤の組合せによって行う。別の実施形態では、薬剤を順次投与する。1つの実施形態では、薬剤を、経口または静脈内など同じ経路により投与する。別の実施形態では、薬剤を異なる経路により投与し、例えば、1つは経口投与し、もう1つは静脈内投与する。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬剤の投与および同時投与された1つ以上の薬剤の投与間の期間は、約5分、10分、20分、30分、40分、45分、50分、55分、1時間、65分、70分、75分、90分、2時間、3時間、5時間、8時間、10時間、12時間、15時間、18時間、20時間、24時間、36時間、48時間、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、28日、または30日であり得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬剤の投与および同時投与された1つ以上の薬剤の投与間の期間は、約1分～5分、1分～10分、1分～20分、1分～30分、1分～40分、1分～50分、1分～1時間、1分～2時間、1分～4時間、1分～6時間、1分～8時間、1分～10時間、1分～12時間、1分～24時間、1分～36時間、1分～48時間、1分～60時間、1分～72時間、5分～10分、5分～20分、5分～30分、5分～40分、5分～50分、5分～1時間、5分～75分、5分～2時間、5分～4時間、5分～6時間、5分～8時間、5分～10時間、5分～12時間、5分～2時間、5分～24時間、5分～36時間、5分～48時間、5分～60時間、5分～72時間、10分～20分、10分～30分、10分～40分、10分～50分、10分～1時間、10分～75分、10分～2時間、10分～4時間、10分～6時間、10分～72時間、30分～40分、30分～50分、30分～1時間、30分～75分、30分～2時間、30分～4時間、30分～6時間、30分～8時間、30分～10時間、30分～12時間、30分～24時間、30分～36時間、30分～48時間、30分～60時間、30分～72時間、1時間～2時間、1時間～4時間、1時間～6時間、1時間～8時間、1時間～10時間、1時間～12時間、1時間～24時間、1時間～36時間、1時間～48時間、1時間～60時間、1時間～72時間、6時間～8時間、6時間～10時間、6時間～12時間、6時間～24時間、6時間～36時間、6時間～48時間、6時間～60時間、6時間～72時間、12時間～24時間、12時間～36時間、12時間～48時間、12時間～60時間、または12時間～72時間の範囲であり得る。

#### 【0046】

プリナプリン治療を受けている患者は、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）投与量の減量をあまり必要としないようである。プリナプリンの安全プロファイルは、ドセタキセル誘発性好中球減少症を治療または寛解するために使用される他の薬剤（例えば、G-C S F治療）より良好である。

#### 【0047】

プリナプリン治療を受けている患者は、以下の病態の少なくとも1つを示し得る：1)グレード4の好中球減少症のより低い罹患率（好中球絶対数[ANC] <  $0.5 \times 10^9 / L$ ）；2)発熱性好中球減少症(FN)のより低い罹患率（ANC <  $0.5 \times 10^9 / L$  および体温  $38.3^{\circ}C$ ）；3)治療サイクル中のより高い好中球数；4)サイクル1～4における感染が確認された感染症のより低い罹患率；5)入院のより低い発生率およびより短い期間、ならびに治療サイクル中のより低いFNによる死亡率；6)より良好な健康に関する生活の質。G-C S F治療（例えば、ペグフィルグラストムまたはフィルグラストム）と比較した場合、プリナプリン治療は、抗菌薬使用のより低い頻度、ドセタキセル投与遅延のより低い頻度、投与量の減量、および/または投与の中止、有害事象(AE) / 重篤有害事象(SAE) のより低い罹患率、発生率、および重症度、骨痛のより低

10

20

30

40

50

い罹患率、発生率、および重症度、より良好な全身寛容（身体検査および安全性臨床検査評価）を示した。

【0048】

いくつかの実施形態では、化学療法は、独立して、メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン、MVAC（メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシンおよびシスプラチン）、ドセタキセル、トラスツズマブ、シクロホスファミド、パクリタキセル、投与間隔を縮めた投与AC次いでT（すなわち、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル）、TAC（ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド）、フルオロウラシル、ブレオマイシン、エトポシド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン、BEACOPP（ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン）、ゲムシタビン、イホスファミド、カルボプラチニ、ICE（イホスファミド、カルボプラチニ、エトポシド）、リツキシマブ、RICE（リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチニ、エトポシド）、CHOP-14（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ブレドニゾン）、メスナ、ノバントロン、GINE（メスナ、イホスファミド、ノバントロン、エトポシド）、デキサメタゾン、シタラビン、DHAP（デキサメタゾン、シスプラチニ、シタラビン）、メチルブレドニゾロン、ESHAP（エトポシド、メチルブレドニゾロン、シスプラチニ、シタラビン）、HyperCVADおよびリツキシマブ（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、リツキシマブ）、ダカルバジン、ビンプラスチン、ダカルバジン系併用薬（ダカルバジン、シスプラチニ、ビンプラスチン）、IL-2およびインターフェロンを含むダカルバジン系併用薬（ダカルバジン、シスプラチニ、ビンプラスチン、IL-2、インターフェロン）、トポテカン、MAID（メスナ、ドキソルビシン、イホスファミン（ifosfamine）、ダカルバジン）、VeIP（ビンプラスチン、イホスファミド、シスプラチニ）、VIP（エトポシド、イホスファミド、シスプラチニ）、TIP（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチニ）、ゲムシタビン、CMFクラシック（シクロホスファミド、メトレキサート、フルオロウラシル）、AC（ドキソルビシン、シクロホスファミド）、FEC（フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド）、TC（ドセタキセル、シクロホスファミド）、シスプラチニ/トポテカン、パクリタキセル/シスプラチニ、イリノテカン、FOLFOX（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチニ）、イリノテカン（irinotecan）/シスプラチニ、エピルビシン/シスプラチニ/5-フルオロウラシル、エピルビシン/シスプラチニ/カペシタビン、DT-PACE（デキサメタゾン/サリドマイド/シスプラチニ/ドキソルビシン/シクロホスファミド/エトポシド）、ET-PACEおよびボルテゾミブ、EPOCH（エトポシド、ブレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン）、GDP（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチニ）、GDPおよびリツキシマブ、FMR（フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ、CHOPおよびリツキシマブ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ブレドニゾン、リツキシマブ）、シスプラチニ/パクリタキセル、シスプラチニ/ビノレルビン、シスプラチニ/ドセタキセル、シスプラチニ（ciaplatin）/エトポシド、カルボプラチニ/パクリタキセル、カルボプラチニ/ドセタキセル、FOLIRINOX（5-FU/ロイコボリン、イリノテカンおよびオキサリプラチニ）、カバジタキセル、エトポシド/カルボプラチニ、エトポシド/シスプラチニからなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、化学療法は、独立して、メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシン、シスプラチニ、ドセタキセル、トラスツズマブ、シクロホスファミド、パクリタキセル、フルオロウラシル、ブレオマイシン、エトポシド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン、ゲムシタビン、イホスファミド、カルボプラチニ、メスナ、ノバントロン、シタラビン、メチルブレドニゾロン、リツキシマブ、ダカルバジン、ビンプラスチン、トポテカン、ゲムシタビン、イリノテカン、エピルビシン、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ボルテゾミブ、およびカバジタキセルからなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができ

10

20

30

40

50

る。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、化学療法は、メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン、M V A C (メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシンおよびシスプラチン)、トラスツズマブ、シクロホスファミド、投与間隔を縮めた投与 A C 次いで T (すなわち、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル)、フルオロウラシル、ブレオマイシン、エトポシド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン、B E A C O P P (ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン)、ゲムシタビン、イホスファミド、カルボプラチニ、I C E (イホスファミド、カルボプラチニ、エトポシド)、リツキシマブ、R I C E (リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチニ、エトポシド)、C H O P - 1 4 (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ブレドニゾン)、メスナ、ノバントロン、M I N E (メスナ、イホスファミド、ノバントロン、エトポシド)、デキサメタゾン、シタラビン、D H A P (デキサメタゾン、シスプラチニ、シタラビン)、メチルブレドニゾロン、E S H A P (エトポシド、メチルブレドニゾロン、シスプラチニ、シタラビン)、H y p e r C V A D およびリツキシマブ (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、リツキシマブ)、ダカルバジン、ビンプラスチン、ダカルバジン系併用薬 (ダカルバジン、シスプラチニ、ビンプラスチン)、I L - 2 およびインターフェロン を含むダカルバジン系併用薬 (ダカルバジン、シスプラチニ、ビンプラスチン、I L - 2、インターフェロン)、トポテカン、M A I D (メスナ、ドキソルビシン、イホスファミン (ifosfamine)、ダカルバジン)、V e I P (ビンプラスチン、イホスファミド、シスプラチニ)、V I P (エトポシド、イホスファミド、シスプラチニ)、T I P (パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチニ)からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、ゲムシタビン、C M F クラシック (シクロホスファミド、メトレキサート、フルオロウラシル)、A C (ドキソルビシン、シクロホスファミド)、F E C (フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド)、シスプラチニ / トポテカン、パクリタキセル / シスプラチニ、イリノテカン、F O L F O X (フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチニ)、イリノテカン (irinotecan) / シスプラチニ、エピルビシン / シスプラチニ / 5 - フルオロウラシル、エピルビシン / シスプラチニ / カペシタビン、D T - P A C E (デキサメタゾン / サリドマイド / シスプラチニ / ドキソルビシン / シクロホスファミド / エトポシド)、E T - P A C E およびボルテゾミブ、E P O C H (エトポシド、ブレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン)、G D P (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチニ)、G D P およびリツキシマブ、F M R (フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ、C H O P およびリツキシマブ (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ブレドニゾン、リツキシマブ)、シスプラチニ / パクリタキセル、シスプラチニ / ビノレルビン、シスプラチニ (ciaplatin) / エトポシド、カルボプラチニ / パクリタキセル、F O L F I R I N O X (5 - F U / ロイコボリン、イリノテカンおよびオキサリプラチニ)、カバジタキセル、エトポシド / カルボプラチニ、エトポシド / シスプラチニ。いくつかの実施形態では、化学療法は、メトレキサート、ビンプラスチン、ドキソルビシン、シスプラチニ、トラスツズマブ、シクロホスファミド、フルオロウラシル、ブレオマイシン、エトポシド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾン、ゲムシタビン、イホスファミド、カルボプラチニ、メスナ、ノバントロン、シタラビン、メチルブレドニゾロン、リツキシマブ、ダカルバジン、ビンプラスチン、トポテカン、ゲムシタビン、イリノテカン、エピルビシン、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、およびボルテゾミブからなる群から選択される 1 つ以上の薬剤を含むことができる。

#### 【0050】

いくつかの実施形態は、化学療法により誘発された好中球減少症の低減または予防方法であって、該方法は化学療法治療を受けている患者にプリナブリンを投与することを含む

10

20

30

40

50

、方法に関する。いくつかの実施形態は、ドセタキセルにより誘発された好中球減少症の低減または予防方法であって、該方法はドセタキセル治療を受けている患者にプリナブリンを投与することを含む、方法に関する。

#### 【0051】

タキソテール、アドリアマイシンおよびシクロホスファミド（TAC）、ならびにタキソテールおよびシクロホスファミド（TC）などの化学療法は、重度好中球減少症を引き起こし得る。TACは、FNの原因となる高い危険性（>20%）を有する。いくつかの実施形態では、TAC化学療法の間、ドキソルビシン成分を除外して、TA化学療法を投与する。例えば、TAC治療中、サイクル2～4では、治験担当医師の裁量でドキソルビシン成分を除外してもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与してもよい。いくつかの実施形態は、TACまたはTCにより誘発された好中球減少症の低減または予防方法であって、該方法はドセタキセル治療を受けている患者にプリナブリンを投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、化学療法はTACのみを含み、他の追加の化学療法薬を含まない。いくつかの実施形態では、化学療法はTCのみを含み、他の追加の化学療法薬を含まない。いくつかの実施形態では、TACの投与スケジュールは、1日目：ドキソルビシン50mg/m<sup>2</sup>静脈内、次いでシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>静脈内、次いで1時間の間隔をあいてドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>静脈内を含む。いくつかの実施形態では、TCの投与スケジュールは、1日目：ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>静脈内、次いでシクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>静脈内を含む。

10

#### 【0052】

化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）治療から生じる好中球減少症の予防、治療、または寛解において、プリナブリンは有用である。

20

#### 【0053】

いくつかの実施形態は、好中球減少症の原因となるのに充分な量のドセタキセルと共に投与される患者の治療方法であって、前記方法は該患者の好中球減少を軽減または阻止する効果のある投与量でプリナブリンを投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態は、好中球減少症の原因となるのに充分な量の化学療法と共に投与される患者の治療方法であって、前記方法は該患者の好中球減少を軽減または阻止する効果のある投与量でプリナブリンを投与することを含む、方法に関する。

30

#### 【0054】

いくつかの実施形態は、好中球減少症の原因となるのに充分な量の化学療法と共に投与される患者の治療方法であって、前記方法は該患者の好中球減少を軽減または阻止する効果のある投与量でプリナブリンおよびG-CSFを同時投与することを含む、方法に関する。

#### 【0055】

いくつかの実施形態は、好中球減少症の程度まで緩和し、好中球減少症の重度の期間を短縮するためにプリナブリンを使用することに関する。いくつかの実施形態は、好中球減少症の程度まで緩和し、好中球減少症の重度の期間を短縮するためにプリナブリンおよびG-CSFを同時投与することに関する。

40

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、患者は進行性もしくは転移性乳がん、早期乳がん、非小細胞肺がん、または不応性転移性前立腺がんを有する。

#### 【0057】

いくつかの実施形態は、進行性または転移性乳がん患者を特定し；プリナブリンの薬剤的に効果的な量を投与することを含む、進行性または転移性乳がんを罹患している対象の化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）誘発性好中球減少症の治療に関する。

#### 【0058】

いくつかの実施形態は、非小細胞肺がん患者を特定し；プリナブリンの薬剤的に効果的な量を投与することを含む、非小細胞肺がんを罹患している対象の化学療法（例えば、ド

50

セタキセル、TAC、またはTC)誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

【0059】

いくつかの実施形態は、ホルモン不応性転移性前立腺がん患者を特定し；プリナブリンの薬剤的に効果的な量を投与することを含む、ホルモン不応性転移性前立腺がんを罹患している対象の化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC)誘発性好中球減少症の治療方法に関する。

【0060】

いくつかの実施形態では、好中球減少症は発熱性好中球減少症である。いくつかの実施形態では、好中球減少症は薬物誘発性好中球減少症である。いくつかの実施形態では、好中球減少症はタキサン誘発性好中球減少症である。

10

【0061】

いくつかの実施形態は、約1mg/m<sup>2</sup>～約50mg/m<sup>2</sup>の範囲の投与量でプリナブリンを投与することを含む、好中球の生存を刺激する方法に関する。いくつかの実施形態は、プリナブリンおよび1つ以上のG-CSF化合物を同時投与することを含む好中球の生存を刺激する方法に関する。

【0062】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを好中球減少症の治療に使用する場合、患者は500好中球/mc1未満の好中球絶対数（ANC）または1000好中球/mc1未満のANC、および次の48時間にわたって500好中球/mc1以下の予測される低下を有する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、100好中球/mc1未満のANCを有する患者の好中球減少症の治療に使用する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、500好中球/mc1未満のANCを有する患者の好中球減少症の治療に使用する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、100または50の好中球/mc1未満のANCを有する患者の好中球減少症の治療に使用する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、約1000～100、900～100、800～100、700～100、600～100、500～100、400～100、300～100、200～100、100～100、900～200、800～200、700～200、600～200、500～200、400～200、300～200、1000～300、900～300、800～300、700～300、600～300、500～300、400～300、100～400、900～400、800～400、700～400、600～400、500～400、1000～500、900～500、800～500、700～500、または600～500好中球/mc1の範囲のANCを有する患者の好中球減少症の治療に使用する。

20

【0063】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを、体表面積当たり約1～50mg/m<sup>2</sup>の範囲の投与量で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、体表面積当たり約20mg/m<sup>2</sup>未満の投与量で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、体表面積当たり約10～30または約15～25mg/m<sup>2</sup>の範囲の投与量で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、体表面積当たり約1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～13.75、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、1～20、1～22.5、1～25、1～27.5、1～30、1.5～2、1.5～3、1.5～4、1.5～5、1.5～6、1.5～7、1.5～8、1.5～9、1.5～10、1.5～11、1.5～12、1.5～13、1.5～13.75、1.5～14、1.5～15、1.5～16、1.5～17、1.5～18、1.5～19、1.5～20、1.5～22.5、1.5～25、1.5～27.5、1.5～30、2.5～2、2.5～3、2.5～4、2.5～5、2.5～6、2.5～7、2.5～8、2.5～9、2.5～10、2.5～11、2.5～12、2.5～13、2.5～13.75、2.5～14、2.5～15、2.5～16、2.5～17、2.5～18、2.5～19、

30

40

50

2 . 5 ~ 2 0 、 2 . 5 ~ 2 2 . 5 、 2 . 5 ~ 2 5 、 2 . 5 ~ 2 7 . 5 、 2 . 5 ~ 3 0 、 2 . 5 ~ 7 . 5 、 3 ~ 4 、 3 ~ 5 、 3 ~ 6 、 3 ~ 7 、 3 ~ 8 、 3 ~ 9 、 3 ~ 1 0 、 3 ~ 1 1 、 3 ~ 1 2 、 3 ~ 1 3 、 3 ~ 1 3 . 7 5 、 3 ~ 1 4 、 3 ~ 1 5 、 3 ~ 1 6 、 3 ~ 1 7 、 3 ~ 1 8 、 3 ~ 1 9 、 3 ~ 2 0 、 3 ~ 2 2 . 5 、 3 ~ 2 5 、 3 ~ 2 7 . 5 、 3 ~ 3 0 、 3 . 5 ~ 6 . 5 、 3 . 5 ~ 1 3 . 7 5 、 3 . 5 ~ 1 5 、 2 . 5 ~ 1 7 . 5 、 4 ~ 5 、 4 ~ 6 、 4 ~ 7 、 4 ~ 8 、 4 ~ 9 、 4 ~ 1 0 、 4 ~ 1 1 、 4 ~ 1 2 、 4 ~ 1 3 、 4 ~ 1 3 . 7 5 、 4 ~ 1 4 、 4 ~ 1 5 、 4 ~ 1 6 、 4 ~ 1 7 、 4 ~ 1 8 、 4 ~ 1 9 、 4 ~ 2 0 、 4 ~ 2 2 . 5 、 4 ~ 2 5 、 4 ~ 2 7 . 5 、 4 ~ 3 0 、 5 ~ 6 、 5 ~ 7 、 5 ~ 8 、 5 ~ 9 、 5 ~ 1 0 、 5 ~ 1 1 、 5 ~ 1 2 、 5 ~ 1 3 、 5 ~ 1 3 . 7 5 、 5 ~ 1 4 、 5 ~ 1 5 、 5 ~ 1 6 、 5 ~ 1 7 、 5 ~ 1 8 、 5 ~ 1 9 、 5 ~ 2 0 、 5 ~ 2 2 . 5 、 5 ~ 2 5 、 5 ~ 2 7 . 5 、 5 ~ 3 0 、 6 ~ 7 、 6 ~ 8 、 6 ~ 9 、 6 ~ 1 0 、 6 ~ 1 1 、 6 ~ 1 2 、 6 ~ 1 3 、 6 ~ 1 3 . 7 5 、 6 ~ 1 4 、 6 ~ 1 5 、 6 ~ 1 6 、 6 ~ 1 7 、 6 ~ 1 8 、 6 ~ 1 9 、 6 ~ 2 0 、 6 ~ 2 2 . 5 、 6 ~ 2 5 、 6 ~ 2 7 . 5 、 6 ~ 3 0 、 7 ~ 8 、 7 ~ 9 、 7 ~ 1 0 、 7 ~ 1 1 、 7 ~ 1 2 、 7 ~ 1 3 、 7 ~ 1 3 . 7 5 、 7 ~ 1 4 、 7 ~ 1 5 、 7 ~ 1 6 、 7 ~ 1 7 、 7 ~ 1 8 、 7 ~ 1 9 、 7 ~ 2 0 、 7 ~ 2 2 . 5 、 7 ~ 2 5 、 7 ~ 2 7 . 5 、 7 ~ 3 0 、 7 . 5 ~ 1 2 . 5 、 7 . 5 ~ 1 3 . 5 、 7 . 5 ~ 1 5 、 8 ~ 9 、 8 ~ 1 0 、 8 ~ 1 1 、 8 ~ 1 2 、 8 ~ 1 3 、 8 ~ 1 3 . 7 5 、 8 ~ 1 4 、 8 ~ 1 5 、 8 ~ 1 6 、 8 ~ 1 7 、 8 ~ 1 8 、 8 ~ 1 9 、 8 ~ 2 0 、 8 ~ 2 2 . 5 、 8 ~ 2 5 、 8 ~ 2 7 . 5 、 8 ~ 3 0 、 9 ~ 1 0 、 9 ~ 1 1 、 9 ~ 1 2 、 9 ~ 1 3 、 9 ~ 1 3 . 7 5 、 9 ~ 1 4 、 9 ~ 1 5 、 9 ~ 1 6 、 9 ~ 1 7 、 9 ~ 1 8 、 9 ~ 1 9 、 9 ~ 2 0 、 9 ~ 2 2 . 5 、 9 ~ 2 5 、 9 ~ 2 7 . 5 、 9 ~ 3 0 、 1 0 ~ 1 1 、 1 0 ~ 1 2 、 1 0 ~ 1 3 、 1 0 ~ 1 3 . 7 5 、 1 0 ~ 1 4 、 1 0 ~ 1 5 、 1 0 ~ 1 6 、 1 0 ~ 1 7 、 1 0 ~ 1 8 、 1 0 ~ 1 9 、 1 0 ~ 2 0 、 1 0 ~ 2 2 . 5 、 1 0 ~ 2 5 、 1 0 ~ 2 7 . 5 、 1 0 ~ 3 0 、 1 1 . 5 ~ 1 5 . 5 、 1 2 . 5 ~ 1 4 . 5 、 7 . 5 ~ 2 2 . 5 、 8 . 5 ~ 3 2 . 5 、 9 . 5 ~ 1 5 . 5 、 1 5 . 5 ~ 2 4 . 5 、 5 ~ 3 5 、 1 7 . 5 ~ 2 2 . 5 、 2 2 . 5 ~ 3 2 . 5 、 2 5 ~ 3 5 、 2 5 . 5 ~ 2 4 . 5 、 2 7 . 5 ~ 3 2 . 5 、 2 . 5 ~ 2 0 、 2 . 5 ~ 2 2 . 5 、 または 9 . 5 ~ 2 1 . 5 mg / m<sup>2</sup> の範囲の投与量で投与する。いくつかの実施形態では、プリナプリンを、体表面積当たり約 0 . 5 、 1 、 1 . 5 、 2 、 2 . 5 、 3 、 3 . 5 、 4 、 4 . 5 、 5 、 5 . 5 、 6 、 6 . 5 、 7 、 7 . 5 、 8 、 8 . 5 、 9 、 9 . 5 、 1 0 、 1 0 . 5 、 1 1 、 1 1 . 5 、 1 2 、 1 2 . 5 、 1 3 、 1 3 . 5 、 1 4 、 1 4 . 5 、 1 5 、 1 5 . 5 、 1 6 、 1 6 . 5 、 1 7 、 1 7 . 5 、 1 8 、 1 8 . 5 、 1 9 、 1 9 . 5 、 2 0 、 2 0 . 5 、 2 1 、 2 1 . 5 、 2 2 、 2 2 . 5 、 2 3 、 2 3 . 5 、 2 4 、 2 4 . 5 、 2 5 、 2 5 . 5 、 2 6 、 2 6 . 5 、 2 7 、 2 7 . 5 、 2 8 、 2 8 . 5 、 2 9 、 2 9 . 5 、 3 0 、 3 0 . 5 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7 、 3 8 、 3 9 、 4 0 mg / m<sup>2</sup> の投与量で投与する。いくつかの実施形態では、プリナプリンを、体表面積当たり約 0 . 5 、 1 、 1 . 5 、 2 、 2 . 5 、 3 、 3 . 5 、 4 、 4 . 5 、 5 、 5 . 5 、 6 、 6 . 5 、 7 、 7 . 5 、 8 、 8 . 5 、 9 、 9 . 5 、 1 0 、 1 0 . 5 、 1 1 、 1 1 . 5 、 1 2 、 1 2 . 5 、 1 3 、 1 3 . 5 、 1 4 、 1 4 . 5 、 1 5 、 1 5 . 5 、 1 6 、 1 6 . 5 、 1 7 、 1 7 . 5 、 1 8 、 1 8 . 5 、 1 9 、 1 9 . 5 、 2 0 、 2 0 . 5 、 2 1 、 2 1 . 5 、 2 2 、 2 2 . 5 、 2 3 、 2 3 . 5 、 2 4 、 2 4 . 5 、 2 5 、 2 5 . 5 、 2 6 、 2 6 . 5 、 2 7 、 2 7 . 5 、 2 8 、 2 8 . 5 、 2 9 、 2 9 . 5 、 3 0 、 3 0 . 5 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7 、 3 8 、 3 9 、 4 0 、 4 1 、 4 2 、 4 3 、 4 4 、 4 5 、 4 6 、 4 7 、 4 8 、 4 9 、 5 0 mg / m<sup>2</sup> 超の投与量で投与する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

1 . 5 、 2 、 2 . 5 、 3 、 3 . 5 、 4 、 4 . 5 、 5 、 5 . 5 、 6 、 6 . 5 、 7 、 7 . 5 、  
8 、 8 . 5 、 9 、 9 . 5 、 1 0 、 1 0 . 5 、 1 1 、 1 1 . 5 、 1 2 、 1 2 . 5 、 1 3 、 1  
3 . 5 、 1 4 、 1 4 . 5 、 1 5 、 1 5 . 5 、 1 6 、 1 6 . 5 、 1 7 、 1 7 . 5 、 1 8 、 1  
8 . 5 、 1 9 、 1 9 . 5 、 2 0 、 2 0 . 5 、 2 1 、 2 1 . 5 、 2 2 、 2 2 . 5 、 2 3 、 2  
3 . 5 、 2 4 、 2 4 . 5 、 2 5 、 2 5 . 5 、 2 6 、 2 6 . 5 、 2 7 、 2 7 . 5 、 2 8 、 2  
8 . 5 、 2 9 、 2 9 . 5 、 3 0 、 3 0 . 5 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7  
、 3 8 、 3 9 、 4 0 m g / m <sup>2</sup> 未満である。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイ  
クル（例えば、2 1 日間）当たりに投与されるプリナブリン総量は、体表面積当たり約 0  
. 5 、 1 、 1 . 5 、 2 、 2 . 5 、 3 、 3 . 5 、 4 、 4 . 5 、 5 、 5 . 5 、 6 、 6 . 5 、 7  
. 7 . 5 、 8 、 8 . 5 、 9 、 9 . 5 、 1 0 、 1 0 . 5 、 1 1 、 1 1 . 5 、 1 2 、 1 2 . 5  
. 1 3 、 1 3 . 5 、 1 4 、 1 4 . 5 、 1 5 、 1 5 . 5 、 1 6 、 1 6 . 5 、 1 7 、 1 7 . 5  
. 1 8 、 1 8 . 5 、 1 9 、 1 9 . 5 、 2 0 、 2 0 . 5 、 2 1 、 2 1 . 5 、 2 2 、 2 2 . 5  
. 2 3 、 2 3 . 5 、 2 4 、 2 4 . 5 、 2 5 、 2 5 . 5 、 2 6 、 2 6 . 5 、 2 7 、 2 7 . 5  
. 2 8 、 2 8 . 5 、 2 9 、 2 9 . 5 、 3 0 、 3 0 . 5 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、  
3 6 、 3 7 、 3 8 、 3 9 、 4 0 、 4 1 、 4 2 、 4 3 、 4 4 、 4 5 、 4 6 、 4 7 、 4 8 、 4  
9 、 5 0 m g / m <sup>2</sup> 超である。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクル（例えば  
、2 1 日間）当たりに投与されるプリナブリン総量は、体表面積当たり約 2 0 m g / m <sup>2</sup>  
である。

【 0 0 6 5 】

0 m g ~ 3 0 m g, 1 0 m g ~ 3 2 m g, 1 0 m g ~ 3 4 m g, 1 0 m g ~ 3 6 m g, 1  
 0 m g ~ 3 8 m g, 1 0 m g ~ 4 0 m g, 1 0 m g ~ 4 2 m g, 1 0 m g ~ 4 4 m g, 1  
 0 m g ~ 4 6 m g, 1 0 m g ~ 4 8 m g, 1 0 m g ~ 5 0 m g, 1 0 m g ~ 5 2 m g, 1  
 0 m g ~ 5 4 m g, 1 0 m g ~ 5 6 m g, 1 0 m g ~ 5 8 m g, 1 0 m g ~ 6 0 m g, 1  
 2 m g ~ 1 4 m g, 1 2 m g ~ 1 5 m g, 1 2 m g ~ 1 6 m g, 1 2 m g ~ 1 8 m g, 1  
 2 m g ~ 2 0 m g, 1 2 m g ~ 2 2 m g, 1 2 m g ~ 2 4 m g, 1 2 m g ~ 2 6 m g, 1  
 2 m g ~ 2 8 m g, 1 2 m g ~ 3 0 m g, 1 2 m g ~ 3 2 m g, 1 2 m g ~ 3 4 m g, 1  
 2 m g ~ 3 6 m g, 1 2 m g ~ 3 8 m g, 1 2 m g ~ 4 0 m g, 1 2 m g ~ 4 2 m g, 1  
 2 m g ~ 4 4 m g, 1 2 m g ~ 4 6 m g, 1 2 m g ~ 4 8 m g, 1 2 m g ~ 5 0 m g, 1  
 2 m g ~ 5 2 m g, 1 2 m g ~ 5 4 m g, 1 2 m g ~ 5 6 m g, 1 2 m g ~ 5 8 m g, 1 10  
 2 m g ~ 6 0 m g, 1 5 m g ~ 1 6 m g, 1 5 m g ~ 1 8 m g, 1 5 m g ~ 2 0 m g, 1  
 5 m g ~ 2 2 m g, 1 5 m g ~ 2 4 m g, 1 5 m g ~ 2 6 m g, 1 5 m g ~ 2 8 m g, 1  
 5 m g ~ 3 0 m g, 1 5 m g ~ 3 2 m g, 1 5 m g ~ 3 4 m g, 1 5 m g ~ 3 6 m g, 1  
 5 m g ~ 3 8 m g, 1 5 m g ~ 4 0 m g, 1 5 m g ~ 4 2 m g, 1 5 m g ~ 4 4 m g, 1  
 5 m g ~ 4 6 m g, 1 5 m g ~ 4 8 m g, 1 5 m g ~ 5 0 m g, 1 5 m g ~ 5 2 m g, 1  
 5 m g ~ 5 4 m g, 1 5 m g ~ 5 6 m g, 1 5 m g ~ 5 8 m g, 1 5 m g ~ 6 0 m g, 1  
 7 m g ~ 1 8 m g, 1 7 m g ~ 2 0 m g, 1 7 m g ~ 2 2 m g, 1 7 m g ~ 2 4 m g, 1  
 7 m g ~ 2 6 m g, 1 7 m g ~ 2 8 m g, 1 7 m g ~ 3 0 m g, 1 7 m g ~ 3 2 m g, 1  
 7 m g ~ 3 4 m g, 1 7 m g ~ 3 6 m g, 1 7 m g ~ 3 8 m g, 1 7 m g ~ 4 0 m g, 1  
 7 m g ~ 4 2 m g, 1 7 m g ~ 4 4 m g, 1 7 m g ~ 4 6 m g, 1 7 m g ~ 4 8 m g, 1 20  
 7 m g ~ 5 0 m g, 1 7 m g ~ 5 2 m g, 1 7 m g ~ 5 4 m g, 1 7 m g ~ 5 6 m g, 1  
 7 m g ~ 5 8 m g, 1 7 m g ~ 6 0 m g, 2 0 m g ~ 2 2 m g, 2 0 m g ~ 2 4 m g, 2  
 0 m g ~ 2 6 m g, 2 0 m g ~ 2 8 m g, 2 0 m g ~ 3 0 m g, 2 0 m g ~ 3 2 m g, 2  
 0 m g ~ 3 4 m g, 2 0 m g ~ 3 6 m g, 2 0 m g ~ 3 8 m g, 2 0 m g ~ 4 0 m g, 2  
 0 m g ~ 4 2 m g, 2 0 m g ~ 4 4 m g, 2 0 m g ~ 4 6 m g, 2 0 m g ~ 4 8 m g, 2  
 0 m g ~ 5 0 m g, 2 0 m g ~ 5 2 m g, 2 0 m g ~ 5 4 m g, 2 0 m g ~ 5 6 m g, 2  
 0 m g ~ 5 8 m g, 2 0 m g ~ 6 0 m g, 2 2 m g ~ 2 4 m g, 2 2 m g ~ 2 6 m g, 2  
 2 m g ~ 2 8 m g, 2 2 m g ~ 3 0 m g, 2 2 m g ~ 3 2 m g, 2 2 m g ~ 3 4 m g, 2  
 2 m g ~ 3 6 m g, 2 2 m g ~ 3 8 m g, 2 2 m g ~ 4 0 m g, 2 2 m g ~ 4 2 m g, 2  
 2 m g ~ 4 4 m g, 2 2 m g ~ 4 6 m g, 2 2 m g ~ 4 8 m g, 2 2 m g ~ 5 0 m g, 2 30  
 2 m g ~ 5 2 m g, 2 2 m g ~ 5 4 m g, 2 2 m g ~ 5 6 m g, 2 2 m g ~ 5 8 m g, 2  
 2 m g ~ 6 0 m g, 2 5 m g ~ 2 6 m g, 2 5 m g ~ 2 8 m g, 2 5 m g ~ 3 0 m g, 2  
 5 m g ~ 3 2 m g, 2 5 m g ~ 3 4 m g, 2 5 m g ~ 3 6 m g, 2 5 m g ~ 3 8 m g, 2  
 5 m g ~ 4 0 m g, 2 5 m g ~ 4 2 m g, 2 5 m g ~ 4 4 m g, 2 5 m g ~ 4 6 m g, 2  
 5 m g ~ 4 8 m g, 2 5 m g ~ 5 0 m g, 2 5 m g ~ 5 2 m g, 2 5 m g ~ 5 4 m g, 2  
 5 m g ~ 5 6 m g, 2 5 m g ~ 5 8 m g, 2 5 m g ~ 6 0 m g, 2 7 m g ~ 2 8 m g, 2  
 7 m g ~ 3 0 m g, 2 7 m g ~ 3 2 m g, 2 7 m g ~ 3 4 m g, 2 7 m g ~ 3 6 m g, 2  
 7 m g ~ 3 8 m g, 2 7 m g ~ 4 0 m g, 2 7 m g ~ 4 2 m g, 2 7 m g ~ 4 4 m g, 2  
 7 m g ~ 4 6 m g, 2 7 m g ~ 4 8 m g, 2 7 m g ~ 5 0 m g, 2 7 m g ~ 5 2 m g, 2  
 7 m g ~ 5 4 m g, 2 7 m g ~ 5 6 m g, 2 7 m g ~ 5 8 m g, 2 7 m g ~ 6 0 m g, 3 40  
 0 m g ~ 3 2 m g, 3 0 m g ~ 3 4 m g, 3 0 m g ~ 3 6 m g, 3 0 m g ~ 3 8 m g, 3  
 0 m g ~ 4 0 m g, 3 0 m g ~ 4 2 m g, 3 0 m g ~ 4 4 m g, 3 0 m g ~ 4 6 m g, 3  
 0 m g ~ 4 8 m g, 3 0 m g ~ 5 0 m g, 3 0 m g ~ 5 2 m g, 3 0 m g ~ 5 4 m g, 3  
 0 m g ~ 5 6 m g, 3 0 m g ~ 5 8 m g, 3 0 m g ~ 6 0 m g, 3 3 m g ~ 3 4 m g, 3  
 3 m g ~ 3 6 m g, 3 3 m g ~ 3 8 m g, 3 3 m g ~ 4 0 m g, 3 3 m g ~ 4 2 m g, 3  
 3 m g ~ 4 4 m g, 3 3 m g ~ 4 6 m g, 3 3 m g ~ 4 8 m g, 3 3 m g ~ 5 0 m g, 3  
 3 m g ~ 5 2 m g, 3 3 m g ~ 5 4 m g, 3 3 m g ~ 5 6 m g, 3 3 m g ~ 5 8 m g, 3  
 3 m g ~ 6 0 m g, 3 6 m g ~ 3 8 m g, 3 6 m g ~ 4 0 m g, 3 6 m g ~ 4 2 m g, 3  
 6 m g ~ 4 4 m g, 3 6 m g ~ 4 6 m g, 3 6 m g ~ 4 8 m g, 3 6 m g ~ 5 0 m g, 3  
 6 m g ~ 5 2 m g, 3 6 m g ~ 5 4 m g, 3 6 m g ~ 5 6 m g, 3 6 m g ~ 5 8 m g, 3 50

6 mg ~ 60 mg、40 mg ~ 42 mg、40 mg ~ 44 mg、40 mg ~ 46 mg、40 mg ~ 48 mg、40 mg ~ 50 mg、40 mg ~ 52 mg、40 mg ~ 54 mg、40 mg ~ 56 mg、40 mg ~ 58 mg、40 mg ~ 60 mg、43 mg ~ 46 mg、43 mg ~ 48 mg、43 mg ~ 50 mg、43 mg ~ 52 mg、43 mg ~ 54 mg、43 mg ~ 56 mg、43 mg ~ 58 mg、45 mg ~ 48 mg、45 mg ~ 50 mg、45 mg ~ 52 mg、45 mg ~ 54 mg、45 mg ~ 56 mg、45 mg ~ 58 mg、45 mg ~ 60 mg、48 mg ~ 50 mg、48 mg ~ 52 mg、48 mg ~ 54 mg、48 mg ~ 56 mg、48 mg ~ 58 mg、48 mg ~ 60 mg、50 mg ~ 52 mg、50 mg ~ 54 mg、50 mg ~ 56 mg、50 mg ~ 58 mg、50 mg ~ 60 mg、52 mg ~ 54 mg、52 mg ~ 56 mg、52 mg ~ 58 mg、または52 mg ~ 60 mgである。いくつかの実施形態では、プリナブリン投与量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、または約200 mg超である。いくつかの実施形態では、プリナブリン投与量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、または約200 mg未満である。  
10

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、好中球減少症は化学療法により誘発される。投与期間は、腫瘍が治療中のままであり、レジメンが臨床的に許容される限り、複数週治療サイクルであり得る。いくつかの実施形態では、化学療法およびプリナブリンを、3週間毎に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、化学療法およびプリナブリンを、毎週1回、隔週1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、または6週間毎に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、化学療法およびプリナブリンを、毎週1回、好ましくは3週間(21日間)治療サイクルの1日目および8日目のそれぞれに1回投与することができる。いくつかの実施形態では、化学療法およびプリナブリンを、毎週1回、毎週2回、毎週3回、毎週4回、毎週5回、毎週6回、または1週間、2週間、3週間、4週間もしくは5週間の治療サイクルの間毎日投与することができる。治療サイクルにおいて、投与は毎週同じ日でもよく、異なる日でもよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、化学療法の投与前に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、化学療法の投与後に投与する。  
20

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、該治療サイクルの間、プリナブリンを1回、2回、3回、4回、5回、または6回投与する。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、プリナブリンを毎週1回、隔週1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、または6週間毎に1回投与する。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、プリナブリンを毎週1回、毎週2回、毎週3回、毎週4回、毎週5回、毎週6回、または1週間、2週間、3週間、4週間もしくは5週間の治療サイクルの間毎日投与する。  
30

#### 【0068】

いくつかの実施形態では、好中球減少症はドセタキセルにより誘発される。投与期間は、腫瘍が治療中のままであり、レジメンが臨床的に許容される限り、複数週治療サイクルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびプリナブリンを、3週間毎の1回投与することができる。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびプリナブリン  
40

を、毎週 1 回、隔週 1 回、3 週間毎に 1 回、4 週間毎に 1 回、5 週間毎に 1 回、または 6 週間毎に 1 回投与することができる。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびプリナブリンを、毎週 1 回、好ましくは 3 週間（21 日間）治療サイクルの 1 日目および 8 日目のそれぞれに 1 回投与することができる。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびプリナブリンを、毎週 1 回、毎週 2 回、毎週 3 回、毎週 4 回、毎週 5 回、毎週 6 回、または 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間もしくは 5 週間の治療サイクルの間毎日投与することができる。治療サイクルにおいて、投与は毎週同じ日でもよく、異なる日でもよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセルの投与前に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセルの投与と同時に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後に投与する。

10

#### 【0069】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを、化学療法の投与後に投与する。プリナブリンを化学療法の投与後に投与する場合、これは、化学療法の最後の化学療法薬を患者に完全に投与した後にプリナブリンを投与することを言う。例えば、TAC 化学療法の投与後約 30 分にプリナブリンを投与することは、最後の化学療法薬（例えば、ドセタキセル）の投与を完了した後約 30 分にプリナブリンの投与を始めることを言う。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、1 時間、75 分、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、または 12 時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、1 時間、75 分、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、または 24 時間未満で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、1 時間、75 分、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、または 24 時間超で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後約 1 分～5 分、1 分～10 分、1 分～15 分、1 分～20 分、1 分～25 分、1 分～30 分、1 分～45 分、1 分～1 時間、1 分～75 分、1 分～90 分、1 分～120 分、0.25 時間～0.5 時間、0.25～0.75 時間、1.5 分～4.5 分、1.5 分～7.5 分、1.5 分～9.0 分、1.5 分～12.0 分、0.25～1 時間、3.0 分～4.5 分、3.0 分～7.5 分、3.0 分～9.0 分、0.5 時間～1 時間、0.5 時間～2 時間、0.5 時間～2.5 時間、1 時間～2 時間、1 時間～3 時間、1 時間～5 時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後 30 分に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法の投与後 1 時間未満に投与する。

20

30

30

#### 【0070】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、1 時間、75 分、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、または 12 時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、1 時間、75 分、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、または 24 時間未満で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、45 分、50 分、

40

50

1時間、75分、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間超で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後約1分～5分、1分～10分、1分～15分、1分～20分、1分～25分、1分～30分、1分～45分、1分～1時間、1分～75分、1分～90分、1分～120分、0.25時間～0.5時間、0.25～0.75時間、1.5分～4.5分、1.5分～7.5分、1.5分～9.0分、1.5分～12.0分、0.25～1時間、3.0分～4.5分、3.0分～7.5分、3.0分～9.0分、0.5時間～1時間、0.5時間～2時間、0.5時間～2.5時間、1時間～2時間、1時間～3時間、1時間～5時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後30分に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与後1時間未満に投与する。

10

#### 【0071】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法投与前に投与する場合、プリナブリンを化学療法投与前約1分～5分、1分～10分、1分～15分、1分～20分、1分～25分、1分～30分、0.25時間～0.5時間、0.25～0.75時間、0.25～1時間、0.5時間～1時間、0.5時間～2時間、0.5時間～2.5時間、1時間～2時間、1時間～3時間、1時間～5時間で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、または12時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間未満で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを化学療法投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間超で投与する。

20

30

#### 【0072】

いくつかの実施形態では、プリナブリンをドセタキセル投与前に投与する場合、プリナブリンを、ドセタキセル投与前約1分～5分、1分～10分、1分～15分、1分～20分、1分～25分、1分～30分、0.25時間～0.5時間、0.25～0.75時間、0.25～1時間、0.5時間～1時間、0.5時間～2時間、0.5時間～2.5時間、1時間～2時間、1時間～3時間、1時間～5時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、または12時間に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間未満で投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、ドセタキセル投与前約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間超で投与する。

40

50

## 【0073】

いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、45分、50分、1時間、75分、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、または12時間である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、45分、50分、1時間、75分、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間未満である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、45分、50分、1時間、75分、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間超である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、約1分～5分、1分～10分、1分～15分、1分～20分、1分～25分、1分～30分、1分～45分、1分～1時間、1分～75分、1分～90分、1分～120分、0.25時間～0.5時間、0.25～0.75時間、1.5分～4.5分、1.5分～7.5分、1.5分～9.0分、1.5分～1.20分、0.25～1時間、3.0分～4.5分、3.0分～7.5分、3.0分～9.0分、0.5時間～1時間、0.5時間～2時間、0.5時間～2.5時間、1時間～2時間、1時間～3時間、1時間～5時間である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、単回投与（例えば、5、10、20、または30mg/m<sup>2</sup>未満）に対して30分である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの注入時間は、約1時間である（例えば、20、30、または30mg/m<sup>2</sup>超）。

## 【0074】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、3週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、化学療法の投与後約30分にプリナブリンを投与し、プリナブリンを治療サイクル中3週間毎に1回投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に2回のプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの間に毎週1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの間に毎週2回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法の投与、次いで、21日間の治療サイクルの1日目、8日目および15日目にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法投与の毎回の投与後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法投与のサイクル毎の最初の投与後にプリナブリンを投与し、それから、化学療法投与の2回の投与毎、3回の投与毎、4回の投与毎、5回の投与毎、または6回の投与毎、その後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法投与の1回おきの投与後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、化学療法投与の2回の投与毎に、3回の投与毎に、4回の投与毎に、5回の投与毎に、または6回の投与毎にその投与後にプリナブリンを投与する。

## 【0075】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、好中球減少症の発症が疑われたかまたは確認されて直ぐに、プリナブリンの初回投与を行う。

#### 【0076】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、3週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、化学療法の投与後約30分にプリナブリンを投与し、治療サイクル中3週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に2回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの間に毎週1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの間に毎週2回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、21日間の治療サイクルの1日目、8日目および15日目にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）投与の毎回の投与後にプリナブリンを投与し、それから、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）投与の2回の投与毎、3回の投与毎、4回の投与毎、5回の投与毎、または6回の投与毎、その後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）投与の1回おきの投与後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）投与の2回の投与毎、3回の投与毎、4回の投与毎、5回の投与毎、または6回の投与毎に、または6回の投与毎にその投与後にプリナブリンを投与する。

#### 【0077】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、3週間毎に1回プリナブリンおよびG-CSFを同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、プリナブリンおよびG-CSFを同時投与し、治療サイクル中3週間毎に1回プリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に1回プリナブリンおよびG-CSFを同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、または8週間毎に2回プリナブリンおよびG-CSFを同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの間に毎週1回プリナブリンおよびG-CSFを同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、TAC、またはTC）の投与、次いで、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間の治療サイクルの

間に毎週 2 回プリナブリンおよび G - C S F を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）の投与、次いで、21日間の治療サイクルの1日目、8日目および15日目にプリナブリンおよび G - C S F を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の毎回の投与後にプリナブリンおよび G - C S F を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法投与の最初の投与後にプリナブリンおよび G - C S F を同時投与し、それから、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の2回の投与毎、3回の投与毎、4回の投与毎、5回の投与毎、または6回の投与毎、その後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の1回おきの投与後にプリナブリンおよび G - C S F を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の2回の投与毎に、3回の投与毎に、4回の投与毎に、5回の投与毎に、または6回の投与毎にその投与後にプリナブリンおよび G - C S F を投与する。

10

#### 【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の毎回のサイクル後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法投与の最初のサイクル後にプリナブリンを投与し、それから、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の2サイクル毎、3サイクル毎、4サイクル毎、5サイクル毎、または6サイクル毎、その後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の1回おきの投与後にプリナブリンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、化学療法（例えば、ドセタキセル、T A C、または T C）投与の2サイクル毎に、3サイクル毎に、4サイクル毎に、5サイクル毎に、または6サイクル毎にその投与後にプリナブリンを投与する。

20

#### 【 0 0 7 9 】

レジメンが臨床的に許容される限り、治療サイクルを繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびプリナブリンのための治療サイクルを、n回繰り返し、nは2～30の範囲の整数である。いくつかの実施形態では、nは、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了直後に行うことができる。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了後ある時間に行うことができる。

30

#### 【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、10%、12.5%、15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%、30%、32.5%、35%、37.5%、40%、42.5%、45%、47.5%、50%、52.5%、55%、57.5%、60%、62.5%、65%、67.5%、70%、72.5%、75%、77.5%、80%、82.5%、85%、87.5%、90%、95%、または100%低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を少なくとも約5%、10%、12.5%、15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%、30%、32.5%、35%、37.5%、40%、42.5%、45%、47.5%、50%、52.5%、55%、57.5%、60%、62.5%、65%、67.5%、70%、72.5%、75%、77.5%、80%、82.5%、85%、87.5%、90%、95%、または100%低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を約5%、10%、12.5%、15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%、30%、32.5%、35%、37.5%、40%、42.5%、45%、47.5%、50%、52.5%、55%、57.5%、60%、62.5%、65%、67.5%、70%、72.5%、75%、77.5%、80%、82.5%、85%、87.5%、90%、95%、または100%低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を約5%、10%、12.5%、15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%、30%、32.5%、35%、37.5%、40%、42.5%、45%、47.5%、50%、52.5%、55%、57.5%、60%、62.5%、65%、67.5%、70%、72.5%、75%、77.5%、80%、82.5%、85%、87.5%、90%、95%、または100%低減させることができる。

40

5 %、67.5 %、70 %、72.5 %、75 %、77.5 %、80 %、82.5 %、85 %、87.5 %、90 %、95 %、または100 %未満低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を約1%～5%、1%～10%、1%～15%、1%～20%、1%～30%、1%～40%、1%～50%、2.5%～10%、2.5%～15%、2.5%～20%、2.5%～30%、5%～40%、10%～40%、12.5%～40%、5%～50%、10%～50%、12.5%～50%、15%～50%、17.5%～50%、20%～50%、25%～50%、27.5%～50%、30%～50%、5%～60%、10%～60%、12.5%～60%、15%～60%、17.5%～60%、20%～60%、25%～60%、27.5%～60%、30%～60%、35%～60%、37.5%～60%、40%～60%、45%～70%、または50%～80%の範囲で低減させることができる。  
10

#### 【0081】

いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%超効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%未満効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%超効果的であり得る。  
20

#### 【0082】

いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG-CSFの同時投与は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG-CSFの同時投与は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチム）の使用より、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、225%、250%、275%、300%、350%、400%、450%、または500%超効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG-CSFの同時投与は、グレード4の好中球減少症の罹患率を低減させ  
30

10

20

30

40

50

ることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) の使用より、約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、または 5 0 0 % 未満効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよび G - C S F の同時投与は、グレード 4 の好中球減少症の罹患率を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) の使用より、約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、または 5 0 0 % 超効果的であり得る。  
10

#### 【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、重度好中球減少症持続期間を約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または 1 6 倍低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、重度好中球減少症持続期間を約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または 1 6 倍超低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、重度好中球減少症持続期間を約 5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または 1 6 倍超低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンの使用は、重度好中球減少症持続期間を約 5 % ~ 1 0 %、5 % ~ 2 0 %、5 % ~ 3 0 %、5 % ~ 4 0 %、5 % ~ 5 0 %、5 % ~ 6 0 %、5 % ~ 7 0 %、5 % ~ 8 0 %、5 % ~ 1 0 0 %、5 % ~ 2 倍、5 % ~ 5 倍、5 % ~ 1 5 倍、2 0 % ~ 1 0 倍、または 5 0 % ~ 5 0 0 % の範囲で低減させることができる。  
20  
30  
40

#### 【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、プリナブリンおよび G - C S F の同時投与は、重度好中球減少症持続期間を約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または 1 6 倍未満低減させることができる。  
50

5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または1 6 倍低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG - C S Fの同時投与は、重度好中球減少症持続期間を約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または1 6 倍超低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG - C S Fの同時投与は、重度好中球減少症持続期間を約5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または1 6 倍未満低減させることができる。いくつかの実施形態では、プリナブリンおよびG - C S Fの同時投与は、重度好中球減少症持続期間を約5 %～1 0 %、5 %～2 0 %、5 %～3 0 %、5 %～4 0 %、5 %～5 0 %、5 %～6 0 %、5 %～7 0 %、5 %～8 0 %、5 %～1 0 0 %、5 %～2 倍、5 %～5 倍、5 %～1 5 倍、2 0 %～1 0 倍、または5 0 %～5 0 0 %の範囲で低減させることができる。  
 【0 0 8 5】

いくつかの実施形態では、プリナブリンを、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F（例えば、ペグフィルグラスチム）より、約5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または1 6 倍効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F（例えば、ペグフィルグラスチム）より、約5 %、1 0 %、1 2 . 5 %、1 5 %、1 7 . 5 %、2 0 %、2 2 . 5 %、2 5 %、2 7 . 5 %、3 0 %、3 2 . 5 %、3 5 %、3 7 . 5 %、4 0 %、4 2 . 5 %、4 5 %、4 7 . 5 %、5 0 %、5 2 . 5 %、5 5 %、5 7 . 5 %、6 0 %、6 2 . 5 %、6 5 %、6 7 . 5 %、7 0 %、7 2 . 5 %、7 5 %、7 7 . 5 %、8 0 %、8 2 . 5 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 %、2 0 0 %、2 2 5 %、2 5 0 %、2 7 5 %、3 0 0 %、3 5 0 %、4 0 0 %、4 5 0 %、5 0 0 %、6 0 0 %、7 0 0 %、8 0 0 %、9 0 0 %、1 0 倍、1 1 倍、1 2 倍、1 3 倍、1 4 倍、1 5 倍、または1 6 倍超効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C

S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 %、 1 0 %、 1 2 . 5 %、 1 5 %、 1 7 . 5 %、 2 0 %、 2 2 . 5 %、 2 5 %、 2 7 . 5 %、 3 0 %、 3 2 . 5 %、 3 5 %、 3 7 . 5 %、 4 0 %、 4 2 . 5 %、 4 5 %、 4 7 . 5 %、 5 0 %、 5 2 . 5 %、 5 5 %、 5 7 . 5 %、 6 0 %、 6 2 . 5 %、 6 5 %、 6 7 . 5 %、 7 0 %、 7 2 . 5 %、 7 5 %、 7 7 . 5 %、 8 0 %、 8 2 . 5 %、 8 5 %、 8 7 . 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 1 0 0 %、 1 1 0 %、 1 2 0 %、 1 3 0 %、 1 4 0 %、 1 5 0 %、 1 6 0 %、 1 7 0 %、 1 8 0 %、 1 9 0 %、 2 0 0 %、 2 2 5 %、 2 5 0 %、 2 7 5 %、 3 0 0 %、 3 5 0 %、 4 0 0 %、 4 5 0 %、 5 0 0 %、 6 0 0 %、 7 0 0 %、 8 0 0 %、 9 0 0 %、 1 0 倍、 1 1 倍、 1 2 倍、 1 3 倍、 1 4 倍、 1 5 倍、 または 1 6 倍未満効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナプリンを、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 % ~ 1 5 倍、 2 0 % ~ 1 0 倍、 または 5 0 % ~ 5 0 0 % の範囲で効果的であり得る。 10

#### 【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、プリナプリンおよび G - C S F の同時投与は、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 %、 1 0 %、 1 2 . 5 %、 1 5 %、 1 7 . 5 %、 2 0 %、 2 2 . 5 %、 2 5 %、 2 7 . 5 %、 3 0 %、 3 2 . 5 %、 3 5 %、 3 7 . 5 %、 4 0 %、 4 2 . 5 %、 4 5 %、 4 7 . 5 %、 5 0 %、 5 2 . 5 %、 5 5 %、 5 7 . 5 %、 6 0 %、 6 2 . 5 %、 6 5 %、 6 7 . 5 %、 7 0 %、 7 2 . 5 %、 7 5 %、 7 7 . 5 %、 8 0 %、 8 2 . 5 %、 8 5 %、 8 7 . 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 1 0 0 %、 1 1 0 %、 1 2 0 %、 1 3 0 %、 1 4 0 %、 1 5 0 %、 1 6 0 %、 1 7 0 %、 1 8 0 %、 1 9 0 %、 2 0 0 %、 2 2 5 %、 2 5 0 %、 2 7 5 %、 3 0 0 %、 3 5 0 %、 4 0 0 %、 4 5 0 %、 5 0 0 %、 6 0 0 %、 7 0 0 %、 8 0 0 %、 9 0 0 %、 1 0 倍、 1 1 倍、 1 2 倍、 1 3 倍、 1 4 倍、 1 5 倍、 または 1 6 倍効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナプリンおよび G - C S F の同時投与は、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 %、 1 0 %、 1 2 . 5 %、 1 5 %、 1 7 . 5 %、 2 0 %、 2 2 . 5 %、 2 5 %、 2 7 . 5 %、 3 0 %、 3 2 . 5 %、 3 5 %、 3 7 . 5 %、 4 0 %、 4 2 . 5 %、 4 5 %、 4 7 . 5 %、 5 0 %、 5 2 . 5 %、 5 5 %、 5 7 . 5 %、 6 0 %、 6 2 . 5 %、 6 5 %、 6 7 . 5 %、 7 0 %、 7 2 . 5 %、 7 5 %、 7 7 . 5 %、 8 0 %、 8 2 . 5 %、 8 5 %、 8 7 . 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 1 0 0 %、 1 1 0 %、 1 2 0 %、 1 3 0 %、 1 4 0 %、 1 5 0 %、 1 6 0 %、 1 7 0 %、 1 8 0 %、 1 9 0 %、 2 0 0 %、 2 2 5 %、 2 5 0 %、 2 7 5 %、 3 0 0 %、 3 5 0 %、 4 0 0 %、 4 5 0 %、 5 0 0 %、 6 0 0 %、 7 0 0 %、 8 0 0 %、 9 0 0 %、 1 0 倍、 1 1 倍、 1 2 倍、 1 3 倍、 1 4 倍、 1 5 倍、 または 1 6 倍超効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナプリンおよび G - C S F の同時投与は、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 %、 1 0 %、 1 2 . 5 %、 1 5 %、 1 7 . 5 %、 2 0 %、 2 2 . 5 %、 2 5 %、 2 7 . 5 %、 3 0 %、 3 2 . 5 %、 3 5 %、 3 7 . 5 %、 4 0 %、 4 2 . 5 %、 4 5 %、 4 7 . 5 %、 5 0 %、 5 2 . 5 %、 5 5 %、 5 7 . 5 %、 6 0 %、 6 2 . 5 %、 6 5 %、 6 7 . 5 %、 7 0 %、 7 2 . 5 %、 7 5 %、 7 7 . 5 %、 8 0 %、 8 2 . 5 %、 8 5 %、 8 7 . 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 1 0 0 %、 1 1 0 %、 1 2 0 %、 1 3 0 %、 1 4 0 %、 1 5 0 %、 1 6 0 %、 1 7 0 %、 1 8 0 %、 1 9 0 %、 2 0 0 %、 2 2 5 %、 2 5 0 %、 2 7 5 %、 3 0 0 %、 3 5 0 %、 4 0 0 %、 4 5 0 %、 5 0 0 %、 6 0 0 %、 7 0 0 %、 8 0 0 %、 9 0 0 %、 1 0 倍、 1 1 倍、 1 2 倍、 1 3 倍、 1 4 倍、 1 5 倍、 または 1 6 倍超効果的であり得る。いくつかの実施形態では、プリナプリンおよび G - C S F の同時投与は、重度好中球減少症持続期間を低減させることにおいて、G - C S F ( 例えは、ペグフィルグラスチム ) より、約 5 % ~ 1 5 倍、 2 0 % ~ 1 0 倍、 または 5 0 % ~ 5 0 0 % の範囲で効果的であり得る。 30

#### 【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、G - C S F を、上記のように化学療法誘発性好中球減少症の治療においてプリナプリンと共に投与することができる。 50

## 【0088】

プリナブリンおよびG-CSFを、化学療法後に同時投与して好中球減少症を治療または寛解することができる。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の単回投与量は、0.5mg～約10mg、約0.5mg～約8mg、約0.5mg～約7mg、約0.5mg～約6mg、約0.5mg～約5mg、約0.5mg～約4mg、約0.5mg～約3mg、1mg～約100mg、約1mg～約50mg、約1mg～約25mg、約1mg～約15mg、約1mg～約10mg、約1mg～約8mg、約1mg～約7mg、約1mg～約6mg、約1mg～約5mg、約1mg～約4mg、約1mg～約3mg、約2mg～約50mg、約2mg～約25mg、約2mg～約15mg、約2mg～約10mg、約2mg～約10mg、約2mg～約8mg、約2mg～約7mg、約2mg～約6mg、約2mg～約5mg、約2mg～約4mg、約2mg～約3mg、約3mg～約50mg、約3mg～約25mg、約3mg～約15mg、約3mg～約10mg、約3mg～約10mg、約3mg～約8mg、約3mg～約7mg、約3mg～約6mg、約3mg～約5mg、約3mg～約4mg、約4mg～約50mg、約4mg～約25mg、約4mg～約15mg、約4mg～約6mg、約4mg～約5mg、約5mg～約25mg、約5mg～約15mg、約5mg～約10mg、または約5mg～約8mgの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の単回投与量は、約3mg～約10mg、または約4mg～約8mgであってよい。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の単回投与量は、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、または約10mg超であってよい。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の単回投与量は、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、または約10mgであってよい。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の単回投与量は、約6mgであってよい。

## 【0089】

プリナブリンおよびG-CSFの同時投与は、化学療法治療により誘発される重度好中球減少症を予防または治療する助けとなることができる。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）を化学療法サイクル毎に1回投与する。いくつかの実施形態では、細胞毒性化学療法の投与の前14日間からその投与後24時間まで、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）を投与しない。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の2回の投与を1週間の間隔をあいて行う。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）を、毎週1回、2回、3回、または4回投与する。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）を、毎週、隔週、3週間毎、4週間毎、5週間毎、または6週間毎に1回投与する。いくつかの実施形態では、骨髄抑制化学療法または骨髄抑制放射線曝露が疑われたかまたは確認されて直ぐに、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）の初回投与を行う。いくつかの実施形態では、G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）を皮下投与する。

## 【0090】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、該治療サイクルの間、プリナブリンおよびG-CSFを1回、2回、3回、4回、5回、または6回投与する。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、プリナブリンおよびG-CSFを毎週1回、隔週1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、または6週間毎に1回投与する。いくつかの実施形態では、化学療法治療サイクルの間、化学療法薬を該治療サイクルの開始に1回のみ投与し、次いで、プリナブリンおよびG-CSFを毎週1回、毎週2回、毎週3回、毎週4回、毎週5回、毎週6回、または1週間、2週間、3週間、4週間もしくは5週間の治療サイクルの間毎日同時投与する。

10

#### 【0091】

いくつかの実施形態では、G-CSFおよびプリナブリンを、3週間毎の1回投与することができる。いくつかの実施形態では、G-CSFおよびプリナブリンを、毎週1回、隔週1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、または6週間毎に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、G-CSFおよびプリナブリンを、毎週1回投与することができる。いくつかの実施形態では、G-CSFおよびプリナブリンを、毎週1回、毎週2回、毎週3回、毎週4回、毎週5回、毎週6回、または1週間、2週間、3週間、4週間もしくは5週間の治療サイクルの間毎日投与することができる。治療サイクルにおいて、投与は毎週同じ日でもよく、異なる日でもよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、G-CSFの投与前に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、G-CSFの投与と同時に投与する。いくつかの実施形態では、プリナブリンを、G-CSFの投与後に投与する。

20

#### 【0092】

いくつかの実施形態では、G-CSFを、プリナブリンの投与前に投与する。いくつかの実施形態では、G-CSFを、プリナブリンの投与と同時に投与する。いくつかの実施形態では、G-CSFを、プリナブリンの投与後に投与する。

#### 【0093】

いくつかの実施形態では、G-CSFを、化学療法の投与後約6時間、12時間、18時間、24時間、36時間、48時間、または72時間後に投与する。いくつかの実施形態では、G-CSFを、化学療法の投与後約12時間、18時間、24時間、36時間、48時間、60時間、72時間、84時間、96時間、5日間、6日間、または7日間未満に投与する。いくつかの実施形態では、G-CSFを、化学療法の投与後約1時間～24時間、12時間～36時間、10時間～40時間、1日間～2日間、1日間～5日間、1日間～1週間に投与する。いくつかの実施形態では、G-CSFを、化学療法投与後約24時間に投与する。

30

#### 【0094】

本明細書に記載されている医薬組成物の投与は、これに限定されないが、経口、舌下、口腔内、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、皮内、腹腔内、筋肉内、肺内、腔内、直腸内、または眼内を含む同様な有用性を果たす薬剤のための許容される投与様式のいずれかによるものであり得る。経口および非経口投与は、好ましい実施形態の対象である徴候の治療において通例である。

40

#### 【0095】

##### 医薬組成物

いくつかの実施形態は、プリナブリンを含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態は、約1mg～約100mgのプリナブリンを含む医薬組成物に関する。

#### 【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物を、ドセタキセル治療と併用して投与または使用することができる。

#### 【0097】

他の実施形態は、個別の組成物または同じ組成物でプリナブリンおよびドセタキセルを

50

同時投与することを含む。したがって、いくつかの実施形態は、(a)ドセタキセルまたはその薬剤的に許容可能な塩の安全な治療効果量および(b)薬剤的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤またはその組合せを含む第一医薬組成物；ならびに(a)プリナブリンの安全な治療効果量および(b)薬剤的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤またはその組合せを含む第二医薬組成物を含む。いくつかの実施形態は、(a)ドセタキセルまたはその薬剤的に許容可能な塩の安全な治療効果量；(b)プリナブリンの安全な治療効果量；および(c)薬剤的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤またはその組合せを含む医薬組成物を含む。

#### 【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は、1つ以上の薬剤的に許容可能な希釈剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な希釈剤としては、Kolliphor（登録商標）（ポリエチレングリコール（15）-ヒドロキシステアレート）を挙げることができる。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な希釈剤は、プロピレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な希釈剤は、Kolliphor（Kolliphor HS 15）およびプロピレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な希釈剤は、Kolliphorおよびプロピレングリコールを含むことができ、該Kolliphorは希釈剤の総量に対して約40重量%であり、プロピレングリコールは約60重量%である。いくつかの実施形態では、組成物は、1つ以上の他の薬剤的に許容可能な賦形剤をさらに含むことができる。

10

20

#### 【0099】

Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)、その全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、に開示されているものなど標準的な医薬製剤技術を使用して、本明細書に記載されている医薬組成物を製造することができる。したがって、いくつかの実施形態は、(a)プリナブリンまたはその薬剤的に許容可能な塩の安全な治療効果量；および(b)薬剤的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤またはその組合せを含む医薬組成物を含む。

#### 【0100】

用語「薬剤的に許容可能な担体」または「薬剤的に許容可能な賦形剤」は、いずれかおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遮延剤などを含む。医薬活性物質のためのかかる媒体および薬剤の使用は当技術分野において周知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が有効成分と適合性がないということではない限り、治療用組成物におけるその使用は検討される。加えて、当技術分野で共通に仕様されているなど様々なアジュバントを含んでもよい。医薬組成物中の様々な成分の含有に関する検討は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (1990)；Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press、その全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、に記載されている。

30

40

#### 【0101】

薬剤的に許容可能な担体またはその成分の役割を果たすことができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびショ糖などの糖類；コーンスタークおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固体潤滑剤；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール類；アルギン酸；TWEENSなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿润剤；着色剤；香料；打錠剤、安定剤；酸化防止

50

剤；防腐剤；パイロジエンフリー水；等張食塩水；およびリン酸緩衝液である。

【0102】

本明細書に記載されている組成物を、好ましくは、単位剤形で提供する。本明細書で使用されるとき、「単位剤形」は、適正な診療規範に従って、単回投与量で動物、好ましくは哺乳類対象へ投与するのに適している化合物または組成物の量を含む組成物である。しかしながら、単回または単位剤形の製剤は、毎日1回または治療の過程毎に1回剤形を投与することを意味していない。かかる剤形を、毎日1回、2回または3回以上投与することを想定しており、ある期間（例えば、約30分から約2～6時間）にわたって注入投与してもよく、持続注入投与してもよく、単回投与が特に除外されないが治療過程中2回以上投与してもよい。当業者は、製剤は特に治療全過程を想定しておらず、かかる決定は製剤よりむしろ治療の当事者に委ねられることを認識しているだろう。

10

【0103】

上記の通り有用な組成物は、例えば、経口、舌下、口腔内、経鼻、直腸、局所（経皮および皮内を含む）、眼球、脳内、頭蓋内、くも膜下腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、または他の非経口投与経路などの様々な投与経路に適した様々な形態のいずれかであってよい。当業者は、経口および経鼻組成物は吸入により投与され、利用可能な方法を用いて製造される組成物を含むことを認識するだろう。所望の特定の投与経路に応じて、当技術分野において周知である様々な薬剤的に許容可能な担体を使用してよい。薬剤的に許容可能な担体としては、例えば、固形フィラーまたは液状フィラー、希釈剤、ヒドロトロピー、界面活性剤、およびカプセル化物質が挙げられる。必要に応じて、化合物または組成物の活性を実質的に干渉しない医薬活性材料を含んでもよい。化合物または組成物と共に使用される担体の量は、化合物の単位投与量当たり投与するための材料の実用量を提供するのに充分である。本明細書に記載されている方法に有用な剤形を製造するための技術及び組成物は、以下の参考文献、これら全ては参考することにより本明細書に組み入れられる、に記載されている：Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002)；Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)；およびAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)。

20

【0104】

錠剤、カプセル剤（例えば、液体ゲルカプセルおよび固体ゲルカプセル）、顆粒剤および混合散剤のような固体を含む様々な経口用剤形を使用することができる。錠剤は、適切なバインダー、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色料、香料、流動化剤、および溶融剤を含む、圧縮錠剤、粉薬錠剤、腸溶錠剤、糖衣錠剤、フィルムコート錠剤、または多層錠剤であり得る。液体経口用剤形としては、水性液剤、乳剤、懸濁剤、非発泡性顆粒剤から投与のために調製された液剤および/または懸濁剤、ならびに適切な溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色料および香料を含む発泡性顆粒剤から投与のために調製された発泡性製剤が挙げられる。

30

【0105】

経口投与用単位剤形の製剤に適した薬剤的に許容可能な担体は、当技術分野において周知である。錠剤は、通常、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロースなどの不活性希釈剤；デンプン、ゼラチンおよびショ糖などのバインダー；デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの潤滑剤として従来の薬剤的に適合するアジュバントを含む。二酸化ケイ素などの流動促進剤を使用して、粉末混合物の流動特性を改質することができる。FD&C染料などの着色料を外観のために添加することができる。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、ショ糖、および果実フレーバーなどの甘味料および香料は、咀嚼錠剤のために有用なアジュバントである。カプセル剤は、通常、上記開示された1つ以上の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、重要ではない、

40

50

味、費用、および貯蔵安定性のような二次的考察に依存し、当業者により容易に製造することができる。

【0106】

経口用組成物としては、液体液剤、乳剤、懸濁剤なども挙げられる。かかる組成物の製剤に適した薬剤的に許容可能な担体は、当技術分野において周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤のための担体の通常成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体ショ糖 (liquid sucrose) 、ソルビトールおよび水が挙げられる。懸濁剤のため、通常の懸濁化剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムを挙げられ；通常の潤滑剤としては、レクチンおよびポリソルベート80が挙げられ；通常の防腐剤としてはメチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口用液体組成物は、上記開示されている甘味料、香料および着色料などの1つ以上の成分を含んでもよい。

10

【0107】

所望の局所適用の近くの胃腸管内、または所望の作用を延長する様々な時間において対象の組成物が放出されるように、通常、pHまたは時間依存コーティングを含む従来の方法により、かかる組成物をコーティングしてもよい。かかる剤形は、通常、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、オイドラギット (Eudragitt) コーティング、ワックスおよびシェラックのうち1つ以上を含むが、これに限定されない。

20

【0108】

本明細書に記載されている組成物は、必要に応じて、他の薬剤活性物を含んでもよい。

【0109】

対象の化合物の全身送達を行うために有用な他の組成物としては、舌下、口腔内および経鼻剤形が挙げられる。かかる組成物は、通常、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性フィラー物質；およびアカシア、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのバインダーのうち1つ以上を含む。上記開示されている流動促進剤、潤滑剤、甘味料、着色料、酸化防止剤および香料を含んでもよい。

30

【0110】

局所眼科用途のために処方された液体組成物を、目に局所投与することができるよう製剤する。製剤の留意事項（例えば、薬剤安定性）は最適な快適さほど必要としない場合があるが、快適さは可能な限り最大にされ得る。快適さを最大にすることができない場合、局所眼科用途のために液剤が患者に容認されるように液剤を製剤することができる。加えて、眼科的に許容可能な液体を、単回使用用に包装するか、または複数回使用にわたって汚染を防止するように防腐剤を含有するかいずれかでよい。

【0111】

眼科応用のため、液剤または薬物を、主要な媒体として生理食塩水を用いて製剤することが多い。眼科用液剤を、好ましくは、適切な緩衝系を用いて快適なpHを維持してよい。製剤は、従来の薬剤的に許容可能な防腐剤、安定剤および界面活性剤を含んでもよい。

40

【0112】

本明細書に開示されている医薬組成物に使用してよい防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀が挙げられるが、これに限定されない。有用な界面活性剤は、例えば、ツイーン80である。同様に、様々な有用な媒体を、本明細書に開示されている眼科用製剤に使用してよい。これらの媒体としては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび純水が挙げられるが、これに限定されない。

【0113】

等張調整剤を必要に応じてまたは便宜上添加してよい。等張調整剤としては、塩、特に

50

塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、または他の適切な眼科的に許容可能な等張調整剤が挙げられるが、これに限定されない。

【0114】

pHを調整するための様々な緩衝液および手段を、得られた製剤が眼科的に許容可能である限り使用してよい。多くの組成物において、pHは4～9であろう。したがって、緩衝液としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液およびホウ酸緩衝液が挙げられる。酸または塩基を使用して、必要に応じて、これらの製剤を調整してよい。

【0115】

眼科的に許容可能な酸化防止剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられるが、これに限定されない。

10

【0116】

眼科用製剤に含まれてもよい他の賦形剤成分はキレート剤である。有用なキレート剤はエデト酸二ナトリウム(EDTA)であるが、他のキレート剤もこれの代わりに、またはこれと共に使用してもよい。

【0117】

局所用途のため、本明細書に開示されている組成物を含むクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤または懸濁剤、その他を使用する。局所用製剤は、概して、医薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系、および皮膚軟化薬からなり得る。

20

【0118】

静脈内投与のため、本明細書に記載されている組成物を、生理食塩水またはデキストロース溶液などの薬剤的に許容可能な希釈剤に溶解または分散してもよい。適切な賦形剤は、これに限定されないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、およびクエン酸を含む所望のpHを得るために含有されていてよい。様々な実施形態では、最終組成物のpHは、2～8、または好ましくは4～7の範囲である。酸化防止賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウム、スルホキシル酸塩、チオ尿素、およびEDTAが挙げられる。最終静脈内用組成物で見られる適切な賦形剤の他の非限定的例としては、リン酸ナトリウムまたはカリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、ならびにデキストロース、マンニトール、およびデキストランなどの炭水化物が挙げられる。さらなる許容可能な賦形剤は、Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311およびNema, et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332、これら両方共その全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、に記載されている。抗菌剤は、これに限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサール、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、およびクロロブタノールを含む静菌または静真菌溶液を得るために含有されていてよい。

30

【0119】

静脈内投与用組成物を、投与直前に水中、滅菌水、生理食塩水またはデキストロースなどの適切な希釈剤で投与のための調製をする1つ以上の固形物の形態で介護者に提供してもよい。他の実施形態では、組成物を、すぐに非経口投与できる溶液で提供する。さらに他の実施形態では、組成物を、投与前にさらに希釈する溶液で提供する。本明細書に記載されている化合物および別の薬剤の組合せを投与することを含む実施形態では、組合せを、混合物として介護者に提供してもよく、介護者が投与前に2つの薬剤を混合してもよく、または2つの薬剤を個別に投与してもよい。

40

【0120】

本明細書に記載されているプリナブリンの実際の投与量は、使用される化学療法の薬剤

50

；治療しようとする病態に依存し；適切な投与量の選択は充分に当業者の知識の範囲内である。いくつかの実施形態では、プリナブリンの単回投与量は、体表面積当たり約 5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 150 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 100 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 10 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 100 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 10 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 80 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 10 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 50 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 10 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 40 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 10 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 30 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 100 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 80 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 50 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 40 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 30 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 15 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 80 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 15 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 50 mg / m<sup>2</sup>、体表面積当たり約 15 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 30 mg / m<sup>2</sup> であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンの単回投与量は、体表面積当たり約 13.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 30 mg / m<sup>2</sup> であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンの単回投与量は、体表面積当たり約 5 mg / m<sup>2</sup>、約 10 mg / m<sup>2</sup>、約 12.5 mg / m<sup>2</sup>、約 13.5 mg / m<sup>2</sup>、約 15 mg / m<sup>2</sup>、約 17.5 mg / m<sup>2</sup>、約 20 mg / m<sup>2</sup>、約 22.5 mg / m<sup>2</sup>、約 25 mg / m<sup>2</sup>、約 27.5 mg / m<sup>2</sup>、約 30 mg / m<sup>2</sup>、約 40 mg / m<sup>2</sup>、約 50 mg / m<sup>2</sup>、約 60 mg / m<sup>2</sup>、約 70 mg / m<sup>2</sup>、約 80 mg / m<sup>2</sup>、約 90 mg / m<sup>2</sup>、または約 100 mg / m<sup>2</sup> 超であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンの単回投与量は、体表面積当たり約 5 mg / m<sup>2</sup>、約 10 mg / m<sup>2</sup>、約 12.5 mg / m<sup>2</sup>、約 13.5 mg / m<sup>2</sup>、約 15 mg / m<sup>2</sup>、約 17.5 mg / m<sup>2</sup>、約 20 mg / m<sup>2</sup>、約 22.5 mg / m<sup>2</sup>、約 25 mg / m<sup>2</sup>、約 27.5 mg / m<sup>2</sup>、約 30 mg / m<sup>2</sup>、約 40 mg / m<sup>2</sup>、約 50 mg / m<sup>2</sup>、約 60 mg / m<sup>2</sup>、約 70 mg / m<sup>2</sup>、約 80 mg / m<sup>2</sup>、約 90 mg / m<sup>2</sup>、または約 100 mg / m<sup>2</sup> 未満であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンの単回投与量は、体表面積当たり約 5 mg / m<sup>2</sup>、約 10 mg / m<sup>2</sup>、約 12.5 mg / m<sup>2</sup>、約 13.5 mg / m<sup>2</sup>、約 15 mg / m<sup>2</sup>、約 17.5 mg / m<sup>2</sup>、約 20 mg / m<sup>2</sup>、約 22.5 mg / m<sup>2</sup>、約 25 mg / m<sup>2</sup>、約 27.5 mg / m<sup>2</sup>、約 30 mg / m<sup>2</sup>、約 40 mg / m<sup>2</sup>、約 50 mg / m<sup>2</sup>、約 60 mg / m<sup>2</sup>、約 70 mg / m<sup>2</sup>、約 80 mg / m<sup>2</sup>、約 90 mg / m<sup>2</sup>、または約 100 mg / m<sup>2</sup> であってよい。  
10

#### 【0121】

いくつかの実施形態は、約 1 mg ~ 100 mg のプリナブリンを含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 mg ~ 約 300 mg、約 5 mg ~ 約 200 mg、約 7.5 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 15 mg ~ 約 100 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg、約 30 mg ~ 約 100 mg、約 40 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 80 mg、約 15 mg ~ 約 80 mg、約 20 mg ~ 約 80 mg、約 30 mg ~ 約 80 mg、約 40 mg ~ 約 80 mg、約 10 mg ~ 約 60 mg、約 15 mg ~ 約 60 mg、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 30 mg ~ 約 60 mg、または約 40 mg ~ 約 60 mg のプリナブリンを含む。いくつかの実施形態では、プリナブリンまたは他の治療薬の単回投与量は、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 27 mg ~ 約 60 mg、約 20 mg ~ 約 45 mg、または約 27 mg ~ 約 45 mg であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンまたは他の治療薬の単回投与量は、約 5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 13.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、約 20 mg、約 22.5 mg、約 25 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、または約 200 mg 超であってよい。いくつかの実施形態では、プリナブリンまたは他の治療薬の単回投与量は、約 5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 13.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、約 20 mg、約 22.5 mg、約 25 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、または約 200 mg 未満であってよい。  
20  
30  
40  
50

## 【0122】

いくつかの実施形態は、プリナブリンおよび1つ以上のG-CSF製剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0123】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載されているプリナブリンの医薬組成物を含む滅菌容器に関する。

## 【0124】

いくつかの実施形態は、プリナブリンおよびドセタキセルを含むキットを含む。1つの実施形態では、プリナブリンおよびドセタキセルの両方を2つの個別の滅菌容器で提供する。使用前に調製するための固体剤の場合、薬剤を同時に容器に添加してもよく、2つ別々のステップで容器中に充填される乾燥散剤であってもよい。いくつかの実施形態では、固体剤は滅菌結晶製品である。他の実施形態では、固体剤は凍結乾燥品である。

10

## 【実施例】

## 【0125】

## 実施例1

好中球減少症に対するプリナブリンの効果を試験するために多施設二重盲検無作為化フェーズ2治験を行う。

## 【0126】

全患者に、75mg/m<sup>2</sup>の投与量でドセタキセルを投与する。白金療法不成功後の進行性または転移性NSCLC患者のみを登録する。全患者の適格性を28日のスクリーニング期間中に決定する。

20

## 【0127】

約40名の進行性または転移性NSCLC患者を登録する。患者を無作為に割り当て、各群に10名の患者を登録し、群の割り当ておよび計画された介入は以下の通りである：

## 【0128】

群1：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + ペグフィルグラスチム(6mg) + プリナブリンにマッチングさせたプラセボ

## 【0129】

群2：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + プリナブリン(20mg/m<sup>2</sup>) + ペグフィルグラスチムにマッチングさせたプラセボ

30

## 【0130】

群3：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + プリナブリン(10mg/m<sup>2</sup>) + ペグフィルグラスチムにマッチングさせたプラセボ

## 【0131】

群4：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + プリナブリン(5mg/m<sup>2</sup>) + ペグフィルグラスチムにマッチングさせたプラセボ

## 【0132】

PKおよびPD解析を行い、好中球減少症を低減するのに最も効果的な投与量を決定する(「推奨フェーズ3投与量」または「RP3D」)。PK/PD解析を、40名の患者が少なくともサイクル1を完了した時点で行うことができる。

40

## 【0133】

サイクル1～4は、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>を21日毎の1日目に60分にわたって注入静注により投与することとなる。各サイクルの1日目、患者は、ドセタキセルの注入投与後60分に、二重盲検法で30分(±5分)にわたってプリナブリンまたはプラセボの単回投与量を静脈内投与される。各サイクルの2日目、化学療法完了後24時間に、全患者は、二重盲検法でペグフィルグラスチム(6mg)またはプラセボ(皮下注射)の単回投与量を投与される。

## 【0134】

化学療法サイクルが3週間より長く遅延する場合、患者は試験から退かされる。サイクル中に重大な有害事象が起こる場合、ドセタキセルの投与量を次のサイクルで20%減ら

50

してもよい。1回のみドセタキセルの投与量を減らすことが可能である。プリナブリンまたはペグフィルグラスチムでは投与量を減らすことはできない。

【0135】

プリナブリンまたはプラセボの投与後に収縮期血圧が、 $> 160 \text{ mmHg}$ へ増加することが観察される場合、経口用アムロジピン $10 \text{ mg}$ または均等なカルシウムチャネル遮断薬をその後の各投与前に投与すべきである。収縮期血圧が $200 \text{ mmHg}$ 超に増加する場合、施設の実施毎にニトロブルシドまたは類似のレジメンで処置すべきである。高血圧症を上手く処置することができる場合、患者は、治験担当医師の裁量により試験を継続することができる。

【0136】

ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + プリナブリン $(5, 10$  または $20 \text{ mg} / \text{m}^2)$ またはドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + ペグフィルグラスチム $(6 \text{ mg})$  + マッチングプラセボで治療された患者の治療サイクル1における重度好中球減少症(DSN)の期間を評価するため、好中球数をベースラインで評価する；サイクル1中の投与前、1日目、2日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、15日目。

10

【0137】

安全薬力学を評価するため、血圧を、投与前15分に開始して、プリナブリンまたはプラセボの注入開始後6時間まで継続して15分の間隔で半連続的に測定する。

【0138】

ベースラインでCD34+、サイクル1において2日目、5日目、および8日目ならびにサイクル2において1日目も測定する。

20

【0139】

フェーズ2治験の完了後、PK/PD解析を、プリナブリンおよびドセタキセルのPKパラメータ、ならびプリナブリンおよびドセタキセルを投与されている全患者の血圧およびDSNのPDパラメータを用いて行うことができる。この解析は、プリナブリンの推奨フェーズ3投与量(RP3D)を決定することができる。

【0140】

加えて、ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + プリナブリン $(5, 10$  または $20 \text{ mg} / \text{m}^2)$ またはドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + ペグフィルグラスチム $(6 \text{ mg})$  + マッチングプラセボで治療された患者の治療サイクル1における重度好中球減少症(DSN)の期間を評価するため、傾向のある対立仮説(Ordered Alternatives)のためのヨンクヒール-タプストラ検定(Hollander, Wolfe, and Chicken 2013)を使用することができる。この統計的手順で、治療群平均値間の等式の帰無仮説を試験することができる( $\mu_j$ 's,  $j = 1, 2, 3, 4$ )。

30

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

順序が特定される対立仮説に対して

$$H_1: \mu_1 < \mu_2 < \mu_3 < \mu_4$$

【0141】

式中、不等式の少なくとも1つが狭義である。平均値の添え字は以下の解釈を有する：1 = ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + ペグフィルグラスチム $(6 \text{ mg})$ 、2 = ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + プリナブリン $(5 \text{ mg} / \text{m}^2)$ 、3 = ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + プリナブリン $(10 \text{ mg} / \text{m}^2)$ 、および4 = ドセタキセル $(75 \text{ mg} / \text{m}^2)$  + プリナブリン $(20 \text{ mg} / \text{m}^2)$ 。

40

【0142】

患者は、本試験の4サイクルまで治験薬での治療を受け、治療サイクルは21日間であり；その後、患者はドセタキセルおよびペグフィルグラスチムを投与されることを継続することができる。4サイクル完了後、患者は、治療来診の終了後30日間(±7日間)安全追跡調査来院を完遂するだろう。

【0143】

本試験の治験薬の4サイクルまでの治療は以下のことのいずれか1つが起こるまで継続

50

する：ドセタキセル添付文書に規制されている用量規制毒性；治験実施計画書で禁止されている投与量の減量または21日より長い治験薬の遅延の要求；治験実施計画書で禁止されている併用薬または患者の病気治療のための治験実施計画書のない化学／生物療法の開始；A E / S A E、病気、または患者の参加を妨げ得るもしくは治療中止を要する病態の発症；治験担当医師の見解。

【0144】

患者は、過敏症反応の重症度だけでなく体液貯留の罹患率および重症度を低減するために、ドセタキセル投与前1日に開始して3日間毎日16mg（例えば、8mgを1日2回）のデキサメタゾンなどの経口用副腎皮質ステロイド薬を前投与される場合がある。

10

【0145】

副腎皮質ステロイド薬（前投与について記載されている場合を除き）および非ステロイド抗炎症薬（N S A I D）を、A Eおよび前投与の治療に関する場合を除いて禁止してよい。

【0146】

強力なC Y P 3 A 4阻害剤を使用すると約2倍ドセタキセル暴露が増大するので、併用薬として強力なC Y P 3 A 4阻害剤の使用を禁止してもよい。

【0147】

治療レジメンについても制吐薬の前投与はルーチンで投与することはできない。フェーズ2におけるサイクル1の1日目の三重反復E C Gの完遂まで、ベースライン、投与前および投与後における制吐薬の投与を控えるために全ての試みを行なうべきである。Q T c試験を妨げることが原因で、オンドンセトロンおよび他の5 H T 3阻害剤を、計画された三重反復E C Gを完遂する時点まで禁止する。サイクル1の1日目の三重反復E C Gの完遂後、制吐薬を必要であれば処方してよい。サイクル1の1日目に制吐薬を必要とする場合には、パロノセトロンを投与するべきであり、入手可能でない場合は、グラニセトロンを投与することができる。制吐薬の使用は記録するべきである。

20

【0148】

F Nを有する患者は、標準治療のために抗菌薬を投与されるべきである。G - C S FはF N治療に関して認可されておらず、効果がありそうにないので、F N入院中の治療選択肢として顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）の使用は積極的に勧められない。しかしながら、F NのためのG - C S F治療を考える場合、治験担当医師はその使用前にメディカルモニターとコンタクトすべきである。G - C S Fの使用は、患者が非盲検となり治験を中止する理由となる場合がある。F Nは、経口で単一温度38.3または1時間にわたって38.0；好中球減少症<500好中球/m c Lまたは<1000好中球/m c Lおよび次の48時間にわたって500/好中球/m c Lへ減少予測されるとして定義される（N C C Nガイドライン）。

30

【0149】

全患者は、プリナブリン注入の1日目に採取されたサンプルを有する。

【0150】

【表2】

表2. プリナブリンサンプリングスケジュール

40

サイクル1	投与前(注入直前、1時間以下の時間枠)	注入終了時(+5分の時間枠)	投与後30分(+5分の時間枠)	投与後6.0時間(+15分の時間枠)
1日目	あり	あり	あり	あり

【0151】

全患者は、ドセタキセルの1日目に採取されたサンプルを有する。

【0152】

50

## 【表3】

表3：ドセタキセルサンプリングスケジュール

サイクル1	投与前(注入直前、1時間以下の時間枠)	注入終了時(+5分の時間枠)	投与後30分(+5分の時間枠)	投与後6.0時間(+15分の時間枠)
1日目	あり	あり	あり	あり

## 【0153】

10 本治験で使用される全安全評価は標準であり、すなわち、広く使用され、概して臨床診療または詳細には癌患者のいずれかにおいて、信頼、正確、および関連あるものと認識されている。EORTC QLQ-C30およびEQ-5D-5Lで評価される骨痛に関するアンケートおよび健康関連QoLアンケートをこの集団における使用にとって有効である。

## 【0154】

## 実施例2

フェーズ2治験において決定されたRP3Dを用いて、フェーズ3治験を行う。以下の診断のうち1つを受けた約170名の患者を登録することができる：化学療法の1回だが<5回の治療歴を有する進行性もしくは転移性乳がん；白金療法の不成功後の進行性もしくは転移性非小細胞肺がん(NSCLC)；またはホルモン不応性(アンドロゲン非依存性)転移性前立腺がん。実施例1から得られたRP3Dを本治験で使用する。約130名の患者をフェーズ3治験に登録する。各適格患者を、各患者の診断(進行性もしくは転移性乳がん、NSCLC、またはHRPC)に応じて階層化する。同じ確立(1:1比)または65:65で患者を無作為に割り当て、群の割り当ておよび計画された介入は以下の通りである：

群1：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + ペグフィルグラスチム(6mg) + プリナブリンにマッチングさせたプラセボ

群2：ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>) + プリナブリン(実験2からのRP3D) + ペグフィルグラスチムにマッチングさせたプラセボ

## 【0155】

実施例1で得られたRP3Dを受けている全患者からのデータを一次および二次治験エンドポイントを評価するためにプールする。

## 【0156】

サイクル1～4は、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>を21日毎の1日目に60分にわたって静注により投与することからなる。各サイクルの1日目、患者は、ドセタキセルの注入投与後60分に、二重盲検法で30分(±5分)にわたってプリナブリンまたはプラセボの単回投与量を静脈内投与される。各サイクルの2日目、化学療法完了後24時間に、全患者は、二重盲検法でペグフィルグラスチム(6mg)またはプラセボ(皮下注射)の単回投与量を投与される。

## 【0157】

40 化学療法サイクルが3週間より長く遅延する場合、患者は試験から退かされる。サイクル中に重大な有害事象が起こる場合、ドセタキセルの投与量を次のサイクルで20%減らしてもよい。1回のみドセタキセルの投与量を減らすことが可能である。プリナブリンまたはペグフィルグラスチムでは投与量を減らすことはできない。

## 【0158】

プリナブリンまたはプラセボの投与後に収縮期血圧が、>160mmHgへ増加することが観察される場合、経口用アムロジピン10mgまたは均等なカルシウムチャネル遮断薬をその後の各投与前に投与すべきである。収縮期血圧が200mmHg超に増加する場合、施設の実施毎にニトロプロルシドまたは類似のレジメンで処置すべきである。高血圧症

10

20

30

40

50

を上手く処置することができる場合、患者は、治験担当医師の裁量により試験を継続することができる。

【0159】

初期に治験を中止する患者を含む全患者は、治験薬の最終の投与後30日間(±7日間)安全追跡調査来院を完遂する。追跡調査来院は、進行中の治療関連AEをモニターするために必要である。臨床検査結果(血液学および血清化学)を中央検査機関により収集する。ベースラインにおいてのみ、尿検査を行う。CD34+数を蛍光標識細胞分取(FACS)法により確立する。

【0160】

ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>)+プリナブリン(RP3D)対ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>)+ペグフィルグラスチム(6mg)で治療された、化学療法の1回だが<5回の治療歴を有する進行性もしくは転移性乳がん患者；白金療法の不成功後の進行性もしくは転移性非小細胞肺がん(NSCLC)患者；またはホルモン不応性(アンドロゲン非依存性)転移性前立腺がん患者の治療サイクル1における重度好中球減少症持続期間(DSN)を比較するため、好中球数をベースライン；サイクル1中、1日目、2日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、15日目の投与前において評価する。

【0161】

化学療法の1回だが<5回の治療歴を有する進行性もしくは転移性乳がん患者；白金療法の不成功後の進行性もしくは転移性非小細胞肺がん(NSCLC)患者；またはホルモン不応性(アンドロゲン非依存性)転移性前立腺がん患者におけるドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>)+プリナブリン(RP3D)対ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>)+ペグフィルグラスチム(6mg)間の評価をするため、以下のパラメータを決定する：

1) サイクル1～4における8日目および15日目のグレード4の好中球減少症(好中球絶対数[ANC]<0.5×10<sup>9</sup>/L)の罹患率

2) サイクル1～4における発熱性好中球減少症(FN)(ANC<0.5×10<sup>9</sup>/Lおよび体温38.3)の罹患率

3) サイクル1中の好中球最下点

4) サイクル1～4における感染が確認された感染症の罹患率

5) サイクル1～4におけるFNが理由の入院の頻度および期間

6) 健康関連生活の質(QoL)

7) 好中球減少症の治療としてペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチムの使用

8) 抗菌剤使用の頻度

9) ドセタキセル投与遅延、投与量の減量、および/または投与中止の頻度

【0162】

治療の安全なプロファイルを決定するため、以下のパラメータを測定する：

1) 有害事象(AE)/重大な有害事象(SAE)の頻度、発生率、および重症度

2) 骨痛の頻度、発生率、および重症度

3) 全身寛容(身体検査および安全臨床検査)

【0163】

化学療法サイクルが3週間より長く遅延する場合、患者は試験から退かされる。サイクル中に重大な有害事象が起こる場合、ドセタキセルの投与量を次のサイクルで20%減らしてもよい。1回のみドセタキセルの投与量を減らすことが可能である。プリナブリンまたはペグフィルグラスチムでは投与量を減らすことはできない。

【0164】

プリナブリンまたはプラセボの投与後に収縮期血圧が、>160mmHgへ増加することが観察される場合、経口用アムロジピン10mgまたは均等なカルシウムチャネル遮断薬をその後の各投与前に投与すべきである。収縮期血圧が200mmHg超に増加する場合、施設の実施毎にニトロブルシドまたは類似のレジメンで処置すべきである。高血圧症を上手く処置することができる場合、患者は、治験担当医師の裁量により試験を継続することができる。

10

20

30

40

50

## 【0165】

患者は、過敏症反応の重症度だけでなく体液貯留の罹患率および重症度を低減するため、ドセタキセル投与前1日に開始して3日間毎日16mg（例えば、8mgを1日2回）のデキサメタゾンなどの経口副腎皮質ステロイド薬を前投与されるべきである（タキソテール（登録商標）添付文書参照）。プレドニゾンの同時使用を投与されたホルモン不応性転移性前立腺がんに関して、推奨される前投与レジメンは、ドセタキセル注入前12時間、3時間および1時間において経口デキサメタゾン8mgである。

## 【0166】

## 実施例3

フェーズ2治験における8日目／サイクル1のANCデータおよび観察された好中球値の生成のために以下の方法（下記）を用いてDSNを得る。実施例1のフェーズ2治験で測定された8日目好中球値は、ドセタキセル治療後の好中球数の最下点とおおよそ一致することが分かる。治験は、ブリナブリン治療患者における時間／好中球回復曲線の形状がフィルグラスチムおよびそのバイオシミラーに対する時間／好中球回復曲線と区別できない。

10

## 【0167】

フィルグラスチムおよびそのバイオシミラーを用いた治験では、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol dataset）についてサイクル1におけるANCの時間経過を、Blackwell et al, Annals of Oncology 26: 1948-1953, 2015、この目的のためその全文を参照することにより本明細書に組み入れられる、に記載されている治験中に見出すことができる。21日間の追跡調査来院期間の間のANCの平均値および標準偏差を参考文献から得ることができる。コンピュータシミュレーションプログラムを使用して、出版物と同じ21日間の追跡調査来院期間の平均値および標準偏差を漸近的に有する無作為ANCデータを生成することができる。それから、シミュレーションは、重度好中球減少症（すなわち、DSN）を罹患している予想される日数も生成するだろう。

20

## 【0168】

デミング回帰を使用して、シミュレートされた最下点およびDSN間の比例関係を算出することができる。シミュレートされた最下点およびDSN間の順位相関をブリナブリン（+ドセタキセル）およびドセタキセル単独の場合のDSNを算出することができる。治験では、好中球数を8日目で得るが、これはドセタキセル投与後に好中球最下点が起こる時点とおおよそ一致している。観察された8日目好中球（最下点）値を上記比例関係（デミング回帰）でコンピュータ処理して各患者についてDSNを算出する。これらの方を用いて、算出された平均DSNはブリナブリン+ドセタキセル群については0.065日であり、ドセタキセル単独については1.076日である。ドセタキセルを投与されている患者のフィルグラスチムでのデータ（Alexopoulos K et al, Cancer Chemother Pharmacol 1999, 43: 257-262）に基づいて、推定では、サイクル1におけるグレード4の好中球減少症は、ブリナブリン+ドセタキセルに対してG-CSF+ドセタキセルで2倍の高い頻度で起こり、G-CSF+ドセタキセル併用については0.13日の推定平均DSNをもたらす。

30

## 【0169】

治験は、ブリナブリンおよびペグフィルグラスチム間の最大の許容される差としてサイクル1のDSNにおける0.65日（非劣性マージン）の差（群2-群1）を利用してよい。非劣性検定は、帰無仮説 $H_0$ を評価することができる：対立仮説 $H_1$ に対する真の差（群2-群1）0.65：真の差（群2-群1）<0.65サイクル1の場合、ブリナブリンは、ペグフィルグラスチムに対して非劣性とみなすことができる、グレード4の好中球減少症の平均期間の真の差に関する両側95%信頼区間の上限は、<0.65日である。患者のサンプルサイズは、概説したようにサンプルサイズ考察に基づく。

40

## 【0170】

データは、FNはDSNと相関していることを示唆している。ドセタキセル単独療法（

50

100 mg / m<sup>2</sup> ) + G - C S F の場合の F N の発症頻度はサイクル 1 において 1 % であると報告されている。ドキソルビシンおよび G - C S F と併用されたドセタキセルの場合のサイクル 1 における F N 発症頻度は約 3 % であり、これは、Holmes, et al ; J. Clin. Oncol. 2002; 20: 727-731 によれば、1 日の D S N に変えることになる。これらのデータに基づけば、ドセタキセル単独療法 + G - C S F のメジアン D S N は約 1 日になると推定される。

#### 【 0171 】

ドセタキセル単独療法 ( G - C S F なし ) の場合の F N の発症頻度は、100 mg / m<sup>2</sup> のドセタキセル投与量におけるサイクル 1 において 11 % ( 全サイクルで 17 % ) であり、60 mg / m<sup>2</sup> のより低いドセタキセル投与量における全サイクルでは 19.8 % である。F N パーセンテージは、75 mg / m<sup>2</sup> のドセタキセルの場合、約 12.7 % である。F N のこの範囲ならびに F N および D S N 間の関係に基づけば、推定では、G - C S F を用いない 75 mg / m<sup>2</sup> の投与量においてドセタキセル単独療法の場合、メジアン D S N は 4 ~ 5 日と推定される。

#### 【 0172 】

タキソテール / アドリアマイシン / シクロホスファミド ( T A C ) 化学療法は、G - C S F 治療を受けていない乳がん患者における 7 日のメジアン D S N を誘導することができるが、一方、G - C S F 治療は、ペグフィルグラスチム治験において示されたように 1.4 日 ( 95 % C I : 1.07 ~ 1.69 ) までこの化学療法に対するメジアン D S N を減少させる。これに基づけば、1 日の非劣性限界を誘導する。

#### 【 0173 】

データおよび計算に基づいて、0.65 の非劣性マージンは妥当であり、ザルシオ ( 登録商標 ) 概要説明書における D S N の 7 日に対する 1 日の比として、D S N のおおよそのメジアン 4.5 日と一致する。0.65 日の差は臨床的に意味があると見なされないので、0.65 日の非劣性マージンを正当化することもできる。

#### 【 0174 】

一次エンドポイントを、正確 t - 検定を用いて解析することができる。グレード 4 の好中球減少症以外のエンドポイントのため、95 % 信頼区間 ( C I ) および仮説検定を算出するために従来の方法 ( すなわち、漸近正規性を推定 ) に基づくことができる。A N C 最下点、二次エンドポイントを、ウィルコクソン順位和検定を用いて解析することができる。連続変数および割合を、正確確率 t - 検定を用いて解析することができる。カテゴリカルデータを、ノンパラメトリック統計法を用いて解析することができる。

#### 【 0175 】

探索的解析のため、連続変数および割合を、正確 t - 検定を用いて解析する。カテゴリカルデータを、ノンパラメトリック統計法を用いて解析する。

#### 【 0176 】

安全解析のため、連続変数および割合を、正確 t - 検定を用いて解析する。カテゴリカルデータを、ノンパラメトリック統計法を用いて解析する。

#### 【 0177 】

実施例 4  
ドセタキセル骨髄抑制化学療法を受けている 固形腫瘍 の患者におけるペグフィルグラスチムに対するプリナブリンの場合の 重度好中球減少症持続期間 を評価する無作為二重盲検試験を行った。患者は無作為に以下の群 ( それぞれのサンプルサイズを有する ) に割り当てられた : 群 1 : ドセタキセル ( 75 mg / m<sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 mg ) ( n = 14 ) ; 群 2 : ドセタキセル ( 75 mg / m<sup>2</sup> ) + プリナブリン ( 20 mg / m<sup>2</sup> ) ( n = 14 ) ; 群 3 : ドセタキセル ( 75 mg / m<sup>2</sup> ) + プリナブリン ( 10 mg / m<sup>2</sup> ) ( n = 14 ) ; および群 4 : ドセタキセル ( 75 mg / m<sup>2</sup> ) + プリナブリン ( 5 mg / m<sup>2</sup> ) ( n = 13 ) 。得られた結果を図 1 および表 4 に示している。

#### 【 0178 】

10

20

30

40

## 【表4】

表4. フェーズ2部におけるトップライン好中球減少症データ

好中球減少症	Neulasta 6 mg N = 14	プリナブリン 5 mg / m <sup>2</sup> N = 14	プリナブリン 10 mg / m <sup>2</sup> N = 14	プリナブリン 20 mg / m <sup>2</sup> N = 13
グレード4罹患率(%)	14%	23%	21%	15%
DSN(日数)	0.14	0.46	0.43	0.38

10

20

30

40

50

## 【0179】

図1に示されるように、ペグフィルグラスチム群における好中球数は、初期に増加してから10日後に下落し始め、一方、プリナブリン群における好中球数は10日目に再び上昇し始めた。結果は、化学療法薬により誘発された好中球減少症の治療にプリナブリンは効果的であることを示した。プリナブリンおよびペグフィルグラスチムは、好中球減少症を低減する異なるプロファイルを有し、最下点時点はペグフィルグラスチムに対してプリナブリンについては異なり、2つの薬剤を併用して使用し、好中球数レベルを継続的に維持することができる事を示唆した。結果は、好中球減少症治療に必要とされるG-CSF製剤またはプリナブリンの量を、併用の補助機能のために減らすことができることも示唆した。

## 【0180】

## 実施例5

フェーズ2およびフェーズ3部の多施設無作為試験を行う。フェーズ2部は無作為化され非盲検である。プリナブリンRP3D投与量の選択は、PKおよびPD評価からの公平な測定に基づき、これらの評価は非盲検デザインにより影響を受けない。非盲検として治験のフェーズ2部の完結は、治験実施の複雑さを減らし、G-CSFを投与する翌日に対するプリナブリン投与の同日(すなわち、化学療法投与の日)のQoLによる評価を可能とするために決定された。フェーズ3部は二重盲検である。推定総数180名の乳がん患者を、本治験のフェーズ2およびフェーズ3部に登録することができた。患者は地域により層別する(中国および日本対世界のその他の地域)。

## 【0181】

患者は、3週間毎(21日間)にドセタキセル/ドキソルビシン/シクロホスファミドベースの化学療法レジメンの4サイクルまでを受ける。サイクル1の1日目に、全患者は、ドセタキセル(75 mg / m<sup>2</sup>)、ドキソルビシン(50 mg / m<sup>2</sup>)、およびシクロホスファミド(500 mg / m<sup>2</sup>) - タキソテール、アドリアマイシンおよびシクロホスファミド(TAC)を受ける。

## 【0182】

サイクル2~4の間に、ドキソルビシン成分を治験担当医師の裁量で省いてもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与することができる。

## 【0183】

全患者の適格性を28日のスクリーニング期間中に決定する。

## 【0184】

プリナブリンはヒトのドセタキセル誘発性好中球減少症に対する有効性を示し、かつ、プリナブリンの有益な効果はTACレジメンの2つの他成分を用いる非臨床試験において示されるので、プリナブリンはTACにより誘発される好中球減少症を寛解することが期待される。このような理由で、フェーズ2部はパラレルデザインを有する(すなわち、治療が患者の群を分離する)。

## 【0185】

フェーズ2(非盲検)：フェーズ2では、約60名の乳がん患者を登録する。患者を無

50

作為に治療群の1つに割り当て、約20名の患者を群1に登録し、15名の患者を群2～群4のそれぞれに登録し、群の割り当ておよび計画された介入は以下の通りである：群1：TAC + ペグフィルグラスチム（6.0 mg）；群2：TAC + プリナブリン（10 mg / m<sup>2</sup>）；群3：TAC + プリナブリン（20 mg / m<sup>2</sup>）；群4：TAC + プリナブリン（30 mg / m<sup>2</sup>）。表5は、異なる群に関する治療計画を示す。

【0186】

【表5】

表5：フェーズ2に行われる治療

	サイクル1～4、1日目 21日サイクル（TAC）	サイクル1～4、1日目 21日サイクル ドセタキセル注入終了 から30（±2）分	サイクル1～4、 2日目 21日サイクル 1日目後≥24 時間
群1	前投薬（30分以下） ドキソルビシン（50 mg / m <sup>2</sup> ）=約15分静脈内治療 シクロホスファミド（500 mg / m <sup>2</sup> ）=約30分静脈内治療 ドセタキセル（75 mg / m <sup>2</sup> ）=約60分静脈内治療	薬剤投与なし	ペグフィルグラスチム（6.0 mg）皮下単回投与
群2	前投薬（30分以下） ドキソルビシン（50 mg / m <sup>2</sup> ）=約15分静脈内治療 シクロホスファミド（500 mg / m <sup>2</sup> ）=約30分静脈内治療 ドセタキセル（75 mg / m <sup>2</sup> ）=約60分静脈内治療	プリナブリン（10 mg / m <sup>2</sup> ）30分静注	薬剤投与なし
群3	前投薬（30分以下） ドキソルビシン（50 mg / m <sup>2</sup> ）=約15分静脈内治療 シクロホスファミド（500 mg / m <sup>2</sup> ）=約30分静脈内治療 ドセタキセル（75 mg / m <sup>2</sup> ）=約60分静脈内治療	プリナブリン（20 mg / m <sup>2</sup> ）30分静注	薬剤投与なし
群4	前投薬（30分以下） ドキソルビシン（50 mg / m <sup>2</sup> ）=約15分静脈内治療 シクロホスファミド（500 mg / m <sup>2</sup> ）=約30分静脈内治療 ドセタキセル（75 mg / m <sup>2</sup> ）=約60分静脈内治療	プリナブリン（30 mg / m <sup>2</sup> ）60分静注	薬剤投与なし

略記：IV=静脈内；SC=皮下

注記：サイクル2～4の間に、ドキソルビシン成分を治験担当医師の裁量で省いてもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与する。

【0187】

加えて、約30名の乳がん患者を登録する：約18名の患者が群2、3、および4のそれぞれにTAC（またはサイクル2～4についてTC）+ 単独療法のプリナブリンを無作為に投与される時点で、群当たり約10名のさらなる患者を登録して同じTAC（または

10

20

30

40

50

サイクル 2 ~ 4 について T C ) およびプリナブリン治療 + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 mg ) を投与される。患者は、以下の治療群の 1 つに無作為に割り当てられる :

【 0 1 8 8 】

T A C + プリナブリン ( 1 0 m g / m <sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g )

【 0 1 8 9 】

T A C + プリナブリン ( 2 0 m g / m <sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g )

【 0 1 9 0 】

T A C + プリナブリン ( 3 0 m g / m <sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g )

【 0 1 9 1 】

探索安全評価における患者は、群 2 、 3 、および 4 において T A C および単独療法のプリナブリンを投与されている患者と同じ計画に従う。 10

【 0 1 9 2 】

総数 60 名の患者が登録され、フェーズ 2 の各群における少なくとも 1 つの治療サイクルを完了する場合、治験を登録まで一時的に閉鎖することもできる。治験がフェーズ 2 における登録まで一時的に閉鎖される時点で、 P K / P D 解析を行って R P 3 D を決定する。 P K / P D 解析を、フェーズ 2 の 60 名の患者が少なくとも 1 つのサイクル 1 を完遂した時点で独立した集団により行う。

【 0 1 9 3 】

フェーズ 2 ( 非盲検 ) では、サイクル 1 ~ 4 は、 21 日毎 1 日目に静脈内投与される T A C ( またはサイクル 2 ~ 4 については T C ) からなる。群 2 および 3 の患者は、 1 日目の T A C ( またはサイクル 2 ~ 4 については T C ) 注入の終了後 30 分に、 30 分 ( ± 5 分 ) にわたってプリナブリンの単回投与量を投与される。各サイクルの 2 日目 ( 化学療法完了後 24 時間 ) に、群 1 の患者は、非盲検治療においてペグフィルグラスチムの単回投与量 ( 6 . 0 m g ) ( 皮下注射 ) を投与される。 20

【 0 1 9 4 】

探索 P K / P D 目的のため、以下の群を群当たり約 10 名の患者を加える : T A C + プリナブリン ( 1 0 m g / m <sup>2</sup> ) ; T A C + プリナブリン ( 2 0 m g / m <sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g ) ; T A C + プリナブリン ( 3 0 m g / m <sup>2</sup> ) + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g ) 。

【 0 1 9 5 】

フェーズ 3 ( 二重盲検 ) : R P 3 D が上記のようにフェーズ 2 P K / P D 解析に基づいて決定されるまで、フェーズ 3 は開始しない ; R P 3 D はフェーズ 3 において投与されるプリナブリン投与量のみである。 30

【 0 1 9 6 】

フェーズ 3 では、約 120 名の乳がん患者を登録することができる。患者を無作為に治療群の 1 つに割り当て、約 60 名の患者を各群に登録し、群の割り当ておよび計画された介入は以下の通りである : 群 1 : T A C + ペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g ) + プリナブリンにマッチングされたプラセボ ; 群 2 : T A C + プリナブリン ( R P 3 D ) + ペグフィルグラスチムにマッチングされたプラセボ。

【 0 1 9 7 】

フェーズ 3 ( 二重盲検治療 ) では、サイクル 1 ~ 4 は、 21 日毎の 1 日目に静脈内投与される T A C ( またはサイクル 2 ~ 4 については T C ) からなる。患者は、 T A C ( またはサイクル 2 ~ 4 については T C ) 注入の終了後 30 分に、二重盲検法で 30 分 ( ± 5 分 ) にわたってプリナブリンまたはプラセボの単回投与量を静脈内投与される。各サイクルの 2 日目、化学療法完了後 24 時間に、全患者は、二重盲検法でペグフィルグラスチム ( 6 . 0 m g ) またはプラセボ ( 皮下注射 ) の単回投与量を投与される。 40

【 0 1 9 8 】

プリナブリンまたはマッチングプラセボ : プリナブリンを、 10 、 20 、または 30 m g / m <sup>2</sup> の投与量で投与する。フェーズ 3 のため、マッチングプラセボを同量で投与する。 50

## 【0199】

ペグフィルグラスチムまたはマッチングプラセボ：ペグフィルグラスチムを、単回投与用シリソジ製剤として6 mgの投与量で投与する。フェーズ3のため、マッチングプラセボを同量で投与する。

## 【0200】

ペグフィルグラスチムの推奨投与量は、成人において化学療法サイクル毎に1回投与される単回皮下注射6.0 mgである。細胞毒性化学療法の投与の前14日間からその投与後24時間まで、ペグフィルグラスチムを投与しない。

## 【0201】

ドセタキセル：ドセタキセルを、75 mg / m<sup>2</sup>の投与量で投与する。この臨床治験実施計画書により処方される投与量(75 mg / m<sup>2</sup>)で施設の実験計画書によって1時間の静注で投与を行うべきである。デキサメタゾン(8 mg 1日2回または施設基準により投与される1日16 mg)を、ドセタキセル注入前の日、注入の日(1日目)、および注入後の日(2日目)に投与する。

10

## 【0202】

ドキソルビシン：ドキソルビシンを、50 mg / m<sup>2</sup>の投与量で投与する。ドキソルビシンは、心毒性の可能性がある。ドキソルビシンの心毒性の危険性は、ドキソルビシンの生涯累積投与量と共に増大する。ドキソルビシン投与量および本治験の計画において、患者は、症候性心機能不全の閾値未満である体表面積当たり240 mg / m<sup>2</sup>の累積ドキソルビシン投与量を投与される。ドキソルビシン心毒性に関する施設基準により患者をモニターすべきである。

20

## 【0203】

サイクル2~4の間に、ドキソルビシン成分を治験担当医師の裁量で省いてもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与することができる。

## 【0204】

シクロホスファミド：シクロホスファミドを、500 mg / m<sup>2</sup>の投与量で投与する。

## 【0205】

TACレジメン：全患者は、TAC化学療法の3週サイクルを受けた。各サイクルでは、15分の静注として投与されたドキソルビシン(50 mg / m<sup>2</sup>)を第一に投与し、直後に30分の静注として投与されたシクロホスファミド(500 mg / m<sup>2</sup>)を投与し、それから、1時間の静注として投与されたドセタキセル(75 mg / m<sup>2</sup>)を投与した(述べた注入時間はおおよそ)。早期乳がんのためのアジュvant治療としてTAC化学療法を受けている患者は、TAC化学療法の4サイクル、および治験担当医師の裁量によりTAC化学療法の6サイクルまでを受けるべきである(すなわち、治験実施計画書の4サイクル完了後、これらの患者はTAC化学療法を継続して受けるが好中球減少症を予防するために非盲検のペグフィルグラスチムと共に受ける)。

30

## 【0206】

TACは、FNの原因となる高い危険性(>20%)を有する。NCCNガイドラインは、TACなどのハイリスクレジメンを有する治療患者の骨髄増殖因子サポートを含むルーチン、一次予防法を推奨する。サイクル2~4の間に、ドキソルビシン成分を治験担当医師の裁量で省いてもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与してもよい。

40

## 【0207】

投与中断および変更：CTCAE、v4.03に従って全てのAEを評価すべきである。複数の毒性の場合では、観察された最も高いAEに従って投与の遅延および変更を行うべきである。

## 【0208】

ブリナブリンまたはペグフィルグラスチムでは投与量を減らすことはできない。

## 【0209】

初期に治験を中止する患者を含む全患者は、治験薬の最終の投与後28日間(±7日間)安全追跡調査来院を完遂する。治験担当医師の意見で、TAC(またはTC)の4サイ

50

クル以上で患者が利益を得ている場合、安全追跡調査来院の完遂まで 5 サイクル目を開始しない（この場合、安全追跡調査来院はサイクル 4 の 21 日目である）。追跡調査来院は、進行中の治療関連 A E をモニターするために必要である。治験薬最終投与（EOT）来院時グレード 2 の薬剤関連毒性を経験している全患者は A E がグレード 1 へ回復するまで少なくとも毎月追跡調査されるべきであり、事象は長期になると考えられるか、または患者は他の抗がん治療を受ける。追跡調査評価の方法は、治験担当医師の裁量による（例えば、患者の施設来院または電話）。

#### 【0210】

臨床検査サンプル（血液学および血清化学）を収集し、中央検査機関に送付する。安全な臨床検査は各サイクルの 1 日目の治療前に必要であり、地域の検査機関により収集することができるが；計画評価および手順表に従って全ての他の計画された血液サンプルは中央検査機関の評価のため入手されなければならない。尿検査を、スクリーニング時に行う（および臨床的に指定された場合他の時点で）。CD34+数を蛍光標識細胞分取（FACS）法により測定する。

10

#### 【0211】

初期に治験を中止する患者を含む全患者は、治験薬の最終の投与後 28 日間（± 7 日間）安全追跡調査来院を完遂する。追跡調査来院は、進行中の治療関連 A E をモニターするために必要である。EOT 来院時グレード 2 の薬剤関連毒性を経験している全患者は A E がグレード 1 へ回復するまで少なくとも毎月追跡調査され、事象は長期になると考えられるか、または患者は他の抗がん治療を受ける。追跡調査評価の方法は、治験担当医師の裁量による（例えば、患者の施設来院または電話）。

20

#### 【0212】

患者は、本治験の治験薬の 4 サイクルまで治療を継続し、その後、患者は、治験担当医師の裁量により非盲検 TAC（または TC）および非盲検ペグフィルグラスマチムを継続してもよい。患者は、治験薬の最終の投与後、28 日（± 7 日）の安全追跡調査来院を完遂する。治験担当医師の意見で、TAC（または TC）の 4 サイクル以上で患者が利益を得ている場合、安全追跡調査来院の完遂まで 5 サイクル目を開始しない（この場合、安全追跡調査来院はサイクル 4 の 21 日目である）。

#### 【0213】

本試験の治験薬の 4 サイクルまでの治療は以下のことのいずれか 1 つが起こるまで継続することができる：TAC 添付文書に記載されているような薬剤関連 A E、これはさらに投与することを防止するか、あるいは 21 日より長い TAC 化学療法の投与遅延の原因となるかのいずれか（ドセタキセル、ドキソルビシンおよびシクロホスファミド添付文書参照）；治験実施計画書で禁止されている投与量の減量または 21 日より長い治験薬の遅延の要求；治験実施計画書で禁止されている併用薬または患者の病気治療のための治験実施計画書のない化学 / 生物療法の開始；SAE / A E、病気、または患者の参加を妨げ得るもしくは治療中止を要する病態の発症；治験担当医師の意見；スポンサーの決定；または同意の自主撤回。

30

#### 【0214】

化学療法中の特定のグレード 3 または 4 の A E の発生は、投与量の減量、遅延、または中止を必要とする。化学療法中に重大な A E が起こる場合、TAC の投与量を添付文書に従って減量または変更してよい（ドセタキセル添付文書、ドキソルビシン添付文書、およびシクロホスファミド添付文書）。投与日に患者が活動性感染症に罹患している場合、これは抗菌薬で充分に治療されなければならず；治験薬の投与は感染が回復するまで控えなければならない。

40

#### 【0215】

TAC 化学療法の投与量変更：患者が FN の発症または感染が確認された感染症を経験する場合では、ドセタキセルを、その後のサイクルにおいては  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  まで減量するべきである。グレード 3 または 4 の吐き気がある場合、予防的治療にもかかわらず嘔吐症状または下痢症を経験し、その後のサイクルにおいてはドキソルビシンを  $40 \text{ mg} / \text{m}^2$

50

<sup>2</sup>まで減量するべきである。グレード3または4の口内炎については、その後のサイクルにおいてドセタキセルを60mg/m<sup>2</sup>まで減量するべきである。ドセタキセルの減量投与の後でも口内炎が起こる場合、その後のサイクルにおいてドキソルビシンを40mg/m<sup>2</sup>まで減量するべきである。グレード3または4の神経障害がある場合、患者を治験から退かせるべきである。

#### 【0216】

他の毒性については、グレード1へ回復するまで最大2週間治療を持続し、その後のサイクルについては毒性に応じ適切に変更された投与量で再治療する。連続した2週間より長く治療を継続する場合、患者を、前のサイクルの投与量でドセタキセルおよびシクロホスファミドのみで治療する（すなわち、ドキソルビシンを省略するTC）か、あるいは治験担当医師の裁量により治験治療から退かせられるかのどちらかであり得る。

10

#### 【0217】

薬物動態：母集団薬物動態解析アプローチを使用して、治験のフェーズ2部のサイクル1におけるTAC10、20、および30mg/m<sup>2</sup>の投与後のプリナプリンおよびTACの薬物動態を特徴付けすることができる。フェーズ2における薬物動態患者はPD評価に参加する。PD評価は、治験のフェーズ2部のサイクル1における血圧およびDSNを含む。

#### 【0218】

毒性のために減量された治療投与量は再漸増されるべきでない。サイクル2～4の間に、ドキソルビシン成分を治験担当医師の裁量で省いてもよい、すなわち、TACの代わりにTCを投与する。万が一治療サイクル中に患者が治験を中止したら、患者は標準的治療に従ってその医師によりモニターされ続け、プリナプリンまたはペグフィルグラスチムでは投与量の減量は許されない。患者または治験担当医師の便宜のため、または管理上の理由（例えば、休日のため診療所の閉鎖）のため、サイクル2～4の治験薬投与を±2日まで調節することができる。

20

#### 【0219】

##### 実施例6

G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）およびプリナプリンの併用を、化学療法または放射線療法により誘発された好中球減少症の低減におけるその効果に関して試験する。骨髄抑制化学療法または放射線療法を受けているがん患者は以下の群に割り当たられる：群（1）約1mg～25mgの範囲（例えば、0.1mg～6mg、1mg～5.5mg、2mg～5.5mg、2mg～4mg、3mg～6mg、3mg～5.5mg、4mg～5.5mg、または6mg未満）のG-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）および約1mg/m<sup>2</sup>～50mg/m<sup>2</sup>の範囲（例えば、1～20、1～30、5～10、5～30、5、10、20、30mg/m<sup>2</sup>）のプリナプリンの併用の投与；群（2）G-CSF（例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム）単独の投与；群（3）プリナプリン単独の投与；ならびに群（4）プラセボの投与。

30

#### 【0220】

プリナプリンまたはマッチングプラセボ：選択された投与量（例えば、1～20、1～30、5～10、5～30、5、10、20、30mg/m<sup>2</sup>）でプリナプリンを投与する。1つのコントロール群では、マッチングプラセボを同量で投与する。ペグフィルグラスチムまたはマッチングプラセボ：単回投与用シリンジ製剤として選択された投与量（例えば、0.1mg～6mg、1mg～5.5mg、2mg～5.5mg、2mg～4mg、3mg～6mg、3mg～5.5mg、4mg～5.5mg、または6mg未満）でペグフィルグラスチムを皮下投与する。別のコントロール群では、マッチングプラセボを同量で投与する。

40

#### 【0221】

母集団薬物動態解析アプローチを使用して、化学療法または放射線療法の投与後のプリナプリンおよびペグフィルグラスチムの薬物動態を特徴付けることができる。薬物動態解

50

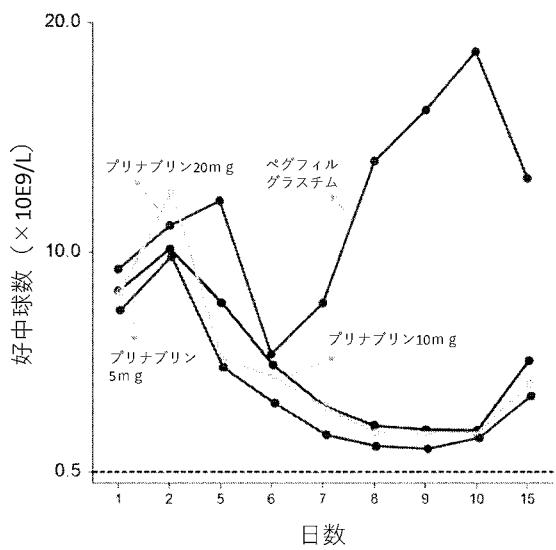
析評価は、治験の様々なサイクルにおける血圧およびD S Nを含む。

【0222】

G - C S F ( 例えば、ペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム ) およびプリナブリンの併用は、好中球減少症、特に重度グレード3 / 4の好中球減少症の低減に効果的であり、該併用は患者の好中球数を維持して化学療法治療の継続を可能とすると期待される。

【図1】

平均好中球数対日数



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/016498						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</b>								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPOQUE (WPIAP, NPL, MEDLINE, EPODOC, PATENW (All English language databases)); STN (CAPLUS, EMBASE, BIOSIS); plinabulin, neutropenia, docetaxel, cyclophosphamide, doxorubicin, G-CSF and like terms								
Applicant/Inventor search: IP Australia internal databases; ESPACENET; PATENTSCOPE; GOOGLE PATENTS; BEYONDSPRING PHARMACEUTICALS, MOHANLAL, HUANG, LLOYD								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Category*</td> <td style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</td> <td style="width: 15%;">Relevant to claim No.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Documents are listed in the continuation of Box C</td> <td></td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		Documents are listed in the continuation of Box C	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
	Documents are listed in the continuation of Box C							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex								
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "U" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 8 May 2018	Date of mailing of the international search report 08 May 2018							
<b>Name and mailing address of the ISA/AU</b>  AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	<b>Authorised officer</b>  Suzanne Malik AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832058							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2018/016498
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)</p>	
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;"><b>See Supplemental Box for Details</b></p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>	
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. <b>PCT/US2018/016498</b>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2015/051543 A1 (BEYONDSPRING PHARMACEUTICALS, INC.) 16 April 2015 abstract; pages 5, 7-8, 28; Table 9 page 6	2-4, 6-7, 15-30 and 32-37 27
X Y	BLAYNEY, D.W et al. 'Plinabulin, a Novel Small Molecule That Ameliorates Chemotherapy-Induced Neutropenia, Is Administered on the Same Day of Chemotherapy and Has Anticancer Efficacy'. Meeting Info.: 58th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology (ASH). Blood. 2016. 128(22): 2508 abstract abstract	1-3, 5, 8-18, 30-32 27
P,X	WO 2017/214052 A1 (BEYONDSPRING PHARMACEUTICALS, INC.) 14 December 2017 [0023], [0028], [0045-0047], [0049], [0052], [0057], [0068]	1-21, 24-25, 27-32
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. <b>PCT/US2018/016498</b>
<b>Supplemental Box</b>	
<p><b>Continuation of: Box III</b></p> <p>This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p>This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <p>GROUP 1: Claims 1-18, 30-32 (part) are directed to methods of treating a docetaxel induced neutropenia, comprising administering plinabulin via several dosage regimes.</p> <p>GROUP 2: Claims 19-20 and 21-32 (part) are directed to a method of treating chemotherapy induced neutropenia or stimulating neutrophil survival comprising administering plinabulin and one or more G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) drugs.</p> <p>GROUP 3: Claims 33-37 – a pharmaceutical composition comprising plinabulin 1mg-40mg alone or with a separate container comprising docetaxel.</p> <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is the treatment of neutropenia via the administration of plinabulin. However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in at least:</p> <p>D1: WO 2015/051543 A1 (BEYONDSPRING PHARMACEUTICALS INC.) 16 April 2015</p> <p>Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.</p> <p>Despite the unity issue, all claims have been searched.</p>	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b> Information on patent family members		International application No. <b>PCT/US2018/016498</b>	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
<b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>			<b>Patent Family Member/s</b>
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2015/051543 A1	16 April 2015	WO 2015051543 A1	16 Apr 2015
		AU 2013402794 A1	12 May 2016
		BR 112016007946 A2	12 Sep 2017
		CA 2926771 A1	16 Apr 2015
		CN 105705148 A	22 Jun 2016
		EP 3076972 A1	12 Oct 2016
		JP 2016536352 A	24 Nov 2016
		KR 20160078987 A	05 Jul 2016
		MX 2016004441 A	28 Oct 2016
		RU 2016112608 A	16 Nov 2017
		SG 11201602637Q A	30 May 2016
		US 2016250209 A1	01 Sep 2016
WO 2017/214052 A1	14 December 2017	WO 2017214052 A1	14 Dec 2017
		TW 201801726 A	16 Jan 2018
<b>End of Annex</b>			
<small>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.            Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</small>			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/704	
<b>A 6 1 K 31/675 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/675	
<b>A 6 1 K 38/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 38/16	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ファン, ラン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10005 ニューヨーク 39ス フロア リバティー  
ストリート 28

(72)発明者 ロイド, ジョージ, ケネス

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10005 ニューヨーク 39ス フロア リバティー  
ストリート 28

F ターム(参考) 4C084 AA02 DA19 MA02 MA66 NA05 NA06 NA07 NA14 ZB021 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BA02 BC48 DA35 EA10 GA07 MA02 MA04 MA63  
NA05 NA06 NA07 NA14 ZB02 ZC75