(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월24일
(11) 등록번호 10-2708679
(24) 등록일자 2024년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 47/42* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/51* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/436 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7002292
(22) 출원일자(국제) 2016년06월29일
심사청구일자 2021년06월29일
(85) 번역문제출일자 2018년01월24일
(65) 공개번호 10-2018-0019230
(43) 공개일자 2018년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/040196
(87) 국제공개번호 WO 2017/004264
국제공개일자 2017년01월05일
(30) 우선권주장
62/186,309 2015년06월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2014151853 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
데사이, 네일, 피.
미국 90272 캘리포니아주 패서픽 팰리세이즈 루나 비스타 드라이브 1343
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **나노입자 조성물에 대한 바이오마커**

(57) 요 약

본 발명은 mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하여 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다.

대 표 도

			종양 성장			동물 생존			
군	처료 (N = 8마리)	투여 스케줄	TGI (%)	P vs 염수	P vs ABI-009 7.5 mg/kg	중앙 생존기간 (일수)	생존 동물 수	P vs 염수	P vs ABI-009 7.5 mg/kg
1	염수	3주 동안 2x/1주, IV	0	-	<0.001	20	0/8	-	<0.0001
2	경구 라파마이신	3 mg/kg, 3주 동안 qdx5, PO	29.2	NS	<0.0001	22	0/8	NS	0.0520
3	경구 에버롤리무스	3 mg/kg, 3주 동안 qdx5, PO	48.4	NS	<0.001	27	0/8	0.0004	0.0017
4	ABI-009	7.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	86.7	<0.001	-	39.5	0/8	<0.0001	-
5	ABI-009	20 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	87.3	<0.001	NS	41	1/8	<0.0001	NS
6	ABI-009	40 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	90.4	<0.0001	NS	46.5	4/8	<0.0001	0.0041
7	미토마이신 C	0.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	40.8	NS	NS	28	1/8	0.0499	NS
8	시스플라틴	1.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	18.4	NS	<0.01	20	0/8	NS	<0.0001
9	겜시타빈	12.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	7.5	NS	<0.01	20	0/8	NS	<0.0001
10	발루비신	20 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	29.5	NS	<0.0001	20	0/8	NS	0.0006
11	도세탁셀	2 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	20.5	NS	0.0001	20	0/8	NS	0.0001

(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/5169 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌
WO2008109163 A1
Nature Cell Biology, 4(9):648-657(2002)
Int. J. Cancer 132:1711-1717(2012)
Annals of Oncology 21:1834-1838(2010)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 조성물이며, 여기서 개체는 TSC1 또는 TSC2에서의 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은 TSC1 또는 TSC2에서의 mTOR-활성화 이상을 개체에서 평가하는 것을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 암이 췌장 신경내분비 암, 자궁내막암, 유방암, 신세포 암종, 림프관평활근종증 (LAM), 전립선암, 림프종, 방광암, 자궁내막암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2에서의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2의 카피수 변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2의 이상 발현 수준을 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2의 이상 활성 수준을 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2의 이형접합성 상실을 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2에서의 기능 상실 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, TSC1 또는 TSC2에서의 mTOR-활성화 이상이 TSC1 또는 TSC2에서의 체세포 돌연변이인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 제2 치료제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 개체가 인간인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 조성물 중 나노입자가 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 나노입자 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비가 1:1 내지 9:1인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 조성물 중 시롤리무스의 용량이 10 mg/m^2 내지 100 mg/m^2인 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, TSC1 또는 TSC2에서의 mTOR-활성화 이상이 말단절단(truncation), 결실, 또는 프레임시프트 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 6월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/186,309의 우선권 이익을 청구하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 증식증 예컨대 암을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 mTOR 억제제 (예를 들어 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 성공적인 치료의 반응성 및/또는 가능성을 결정하는 방법 및 그를 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 소아 고형 종양을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR)은, 세포 내 신호전달의 중앙 허브로서 기능하여 세포내 및 세포외 신호를 통합하고 세포 성장과 항상성을 조절하는 보존된 세린/트레오닌 키나제이다. mTOR 경로의 활성화는 세포 증식 및 생존과 연관되어 있는 반면에, mTOR 신호전달의 억제는 염증 및 세포 사멸로 이어진다. mTOR 신호전달 경로의 조절이상은 암 및 자가면역 장애를 포함한 인간 질환의 증가하는 수에 연루된 바 있다. 결과적으로, mTOR 억제제는 다양한 병리학적 상태 예컨대 고형 종양, 기관 이식, 재협착, 및 류마티스 관절염을 치료함에 있어서 광범위한 용도가 발견되어 왔다. 그러나, mTOR 억제제 적용 시 초미의 과제는 동일한 질환 또는 상태를 갖는 상이한 개체 중에서의 치료 반응의 가변성이다. mTOR의 확장된 신호전달 네트워크에 수반되는 다수의 유전자를 고

려하면, 개별 환자에 대해 유효 치료 계획의 선택을 안내하기 위해 신뢰성 있는 예측 바이오마커의 세트가 매우 필요하다.

[0005] 라파마이신으로도 공지된 시롤리무스 (INN/USAN)는 기관 이식 시에 거부를 방지하기 위해 사용되는 면역억제제 약물이며; 이는 신장 이식에 특히 유용하다. 시롤리무스-용출 스텐트는 관상동맥 재협착 치료에 대해 미국에서 승인되었다. 추가로, 시롤리무스는 다양한 세포주 및 동물 모델에서 종양 성장의 효과적인 억제제인 것으로 증명된 바 있다. 다른 리무스 약물, 예컨대 라파마이신의 유사체는 시롤리무스의 약동학적 및 약역학적 특성을 개선시키기 위해 설계되어 왔다. 예를 들어, 템시롤리무스는 신세포 암종의 치료에 대해 미국 및 유럽에서 승인되었다. 에베롤리무스는 진행성 유방암, 췌장 신경내분비 종양, 진행성 신세포 암종, 및 결절성 경화증과 연관된 상의하 거대 세포 성상세포종 (SEGA)의 치료에 대해 미국에서 승인되었다. 라파마이신의 작용 방식은 시토졸 단백질인 FK-결합 단백질 12 (FKBP12)에 결합하는 것이며, 시롤리무스-FKBP12 복합체는 또한 mTOR 복합체 1 (mTORC1)에 직접 결합함으로써 mTOR 경로를 억제한다.

[0006] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 mTOR-활성화 이상의 상태가 치료를 위한 개체를 선택하는 기준으로서 사용되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착 및 폐고혈압)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0008] 본 출원의 한 측면에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하는 것을 추가로 포함한다.

[0009] 본 출원의 또 다른 측면에서, 증식증을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 선택된 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0010] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 증식증은 암, 재협착, 및 폐고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장 신경내분비 암, 자궁내막암, 유방암, 신세포 암종, 림프관평활근종증 (LAM), 전립선암, 림프종, 방광암, 자궁내막암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0011] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다.

[0012] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다.

[0013] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0014] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다.

[0015] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다.

[0016] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어

mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다.

[0017] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다.

[0018] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자는 MTOR을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 MTOR의 활성화 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자는 TSC1 또는 TSC2를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 TSC1 또는 TSC2의 이형접합성 상실을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 TSC1 또는 TSC2에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자는 RHEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 RHEB에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자는 NF1을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 NF1의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자는 NF2를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 NF2의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 PTEN을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 PTEN의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 PIK3CA를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 PIK3CA에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 PIK3CG를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 PIK3CG에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 AKT1을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1에서의 활성화 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 TP53을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 TP53에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다.

[0019] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다.

[0020] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 치료제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0021] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0022] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 피하로 투여된다.

[0023] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (즉, 그로 코팅)된 mTOR 억제제를 포함한다.

[0024] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 120 nm 또는 100 nm 중 어느 것 이하 포함)의 평균 직경을 갖는다.

[0025] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 중 mTOR 억제제 대 알부민의 비는 약 1:1 내지 약 9:1이다.

[0026] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다.

[0027] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다.

[0028] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제의 용량은 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 (예를 들어 약 20 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2, 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2, 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2, 약 20 mg/m^2, 약 45 mg/m^2, 약 65 mg/m^2, 약 75 mg/m^2, 또는 약 100 mg/m^2 중 어느 것 포함)이다.

[0029] 본 출원의 한 측면에서, mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물; 및 mTOR-활성화 이상을 평가하기 위한 작용제를 포함하는 키트가 제공된다.

[0030] 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0031] 본 발명의 이들 및 다른 측면 및 이점은 후속 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본원에 기재된 다양한 실시양태의 특성 중 하나, 일부, 또는 전부는 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제의 항종양 활성을 제시한다.

도 2a는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, 3종의 상이한 용량의 라파마이신, 에베롤리무스, 및 ABI-009를 포함한 단일 작용제 치료에 따른 종양 부피 변화를 제시한다.

도 2b는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 단일 작용제 치료에 따른 종양 부피 변화를 제시한다.

도 2c는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, 3종의 상이한 용량의 라파마이신, 에베롤리무스, 및 ABI-009를 포함한 단일 작용제 치료에 따른 체중 변화를 제시한다.

도 2d는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 단일 작용제 치료에 따른 체중 변화를 제시한다.

도 3a는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 3종의 상이한 용량의 라파마이신, 에베롤리무스, 및 ABI-009를 포함한 단일 작용제 치료에 따른 UMUC3 방광암 이종이식편을 갖는 마우스의 생존 곡선을 제시한다.

도 3b는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 A 동안 ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 단일 작용제 치료에 따른 UMUC3 방광암 이종이식편을 갖는 마우스의 생존 곡선을 제시한다.

도 4는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 조합 치료의 항종양 활성을 제시한다.

도 5a는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 조합 치료에 따른 종양 부피 변화를 제시한다.

도 5b는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009와 미토마이신 C (MMC)의 조합, ABI-009와 시스플라틴 (Cis)의 조합, ABI-009와 겜시타빈 (Gem)의 조합, ABI-009와 발루비신 (Val)의 조합, 및 ABI-009와 도세탁셀 (Doc)의 조합을 포함한 조합 치료에 따른 종양 부피 변화를 제시한다.

도 5c는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 조합 치료에 따른 체중 변화를 제시한다.

도 5d는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B 동안 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의, ABI-009와 미토마이신 C (MMC)의 조합, ABI-009와 시스플라틴 (Cis)의 조합, ABI-009와 겜시타빈 (Gem)의 조합, ABI-009와 발루비신 (Val)의 조합, 및 ABI-009와 도세탁셀 (Doc)의 조합을 포함한 조합 치료에 따른 체중 변화를 제시한다.

도 6a는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B에서의, ABI-009, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 또는 도세탁셀을 포함한 단일 작용제 치료에 따른 UMUC3 방광암 이종이식편을 갖는 마우스의 생존 곡선을 제시한다.

도 6b는 실시예 2의 비임상 연구의 파트 B에서의, ABI-009 단일 작용제 치료, 또는 ABI-009와 미토마이신 C (MMC)의 조합, ABI-009와 시스플라틴 (Cis)의 조합, ABI-009와 겜시타빈 (Gem)의 조합, ABI-009와 발루비신 (Val)의 조합, 및 ABI-009와 도세탁셀 (Doc)의 조합을 포함한 조합 치료에 따른 UMUC3 방광암 이종이식편을 갖는 마우스의 생존 곡선을 제시한다.

도 7a는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 미토마이신 C) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 미토마이신 C)에 따른 종양 부피 변화의 비교를 제시한다.

도 7b는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 미토마이신 C) 대비 조

합 치료 (ABI-009 및 미토마이신 C)에 따른 퍼센트 생존의 비교를 제시한다.

도 7c는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 조합 치료 (ABI-009와 시스플라틴)의 예에서 단일 작용제 치료에 따른 종양 부피 변화 (ABI-009 또는 시스플라틴)에 따른 종양 부피 변화의 비교를 제시한다.

도 7d는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 시스플라틴) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 시스플라틴)에 따른 퍼센트 생존의 비교를 제시한다.

도 7e는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 겜시타빈) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 겜시타빈)에 따른 종양 부피 변화의 비교를 제시한다.

도 7f는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 겜시타빈) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 겜시타빈)에 따른 퍼센트 생존의 비교를 제시한다.

도 7g는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 발루비신) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 발루비신)에 따른 종양 부피 변화의 비교를 제시한다.

도 7h는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 발루비신) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 발루비신)에 따른 퍼센트 생존의 비교를 제시한다.

도 7i는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 도세탁셀) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 도세탁셀)에 따른 종양 부피 변화의 비교를 제시한다.

도 7j는 UMUC3 방광암 마우스 이종이식편 모델에서의 단일 작용제 치료 (ABI-009, 또는 도세탁셀) 대비 조합 치료 (ABI-009 및 도세탁셀)에 따른 퍼센트 생존의 비교를 제시한다.

도 8은 실시예 6에 기재된 I상 임상 연구를 위한 실험 설계 계획을 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명은 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체를 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자 조성물로 치료하는 방법이며, 여기서 mTOR 경로와 연관된 1종 이상의 바이오마커의 수준 및/또는 돌연변이 상태가 치료를 위한 개체를 선택하는 기준으로서 사용되는 것인 방법을 제공한다. 본원에 기재된 바이오마커 중 어느 것 또는 그의 조합의 서열, 발현 수준, 인산화 및/또는 활성 수준에서의 이상은 mTOR 경로의 과다활성화와 연관되어 있으며 (이하에 "mTOR-활성화 이상"으로 지칭됨), 이는 또한 나노입자 조성물을 수반하는 치료에 대한 개체의 반응과 상관관계가 있다.

[0034] 한 측면에서, mTOR-활성화 이상을 갖는 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0035] 또 다른 측면에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0036] 또 다른 측면에서, mTOR-활성화 이상을 평가하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 개체를 선택 (확인 포함)하는 방법이 제공된다.

[0037] 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0038] 정의

[0039] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익한 또는 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 질환으로 인한 1종 이상의 증상을 완화시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환의 확산 (예를 들어 전이)을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 재발을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 저속화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 (부분 또는 전체) 완화를 제공하는 것, 질환 치료에 필요한 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것.

증식증, 예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압의 병리학적 결과의 감소가 "치료"에 또한 포괄된다. 본 발명의 방법은 치료의 이들 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0040] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하며, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0041] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)이 발생할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 질환을 갖거나 갖지 않을 수 있으며, 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 나타내었거나 나타내지 않았을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가, 본원에 기재된 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 발생과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 갖는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)이 발생할 확률이 더 높다.

[0042] "보조 세팅"은 개체가 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 병력을 가졌으며, 수술 (예를 들어 외과적 절제), 방사선요법 및 화학요법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 요법에 대해 일반적으로 (그러나 반드시 그러한 것은 아님) 반응성이었던 임상 세팅을 지칭한다. 그러나, 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 병력 때문에, 이들 개체는 질환이 발생할 위험이 있는 것으로 간주된다. "보조 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도는 (예를 들어 보조 세팅에서의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주되는 경우에) 여러 인자, 가장 통상적으로는 제1 치료 시 질환의 정도에 따라 달라진다.

[0043] "신보조 세팅"은 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행되는 것인 임상 세팅을 지칭한다.

[0044] 본원에 사용된 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 발생을 "지연시키는" 것은 질환의 발생을 유예, 저해, 저속화, 저지, 안정화 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료될 질환 및/또는 개체의 병력에 따라 달라지는 시간 길이를 가질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 상당한 지연은 사실상 개체에서 질환이 발생하지 않는다는 점에서의 방지를 포함할 수 있다. 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 발생을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않는 경우와 비교하여, 질환 발생의 확률을 주어진 시간 프레임 내에서 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임 내에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 전형적으로 이러한 비교는 통계적으로 유의한 대상체 수를 사용하는 임상 연구에 기초한다. 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압) 발생은 컴퓨터 축 단층촬영 (CAT 스캔), 자기 공명 영상화 (MRI), 복부 초음파, 응고 시험, 동맥조영 또는 생검을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 표준 방법을 사용하여 검출가능할 수 있다. 발생은 또한 초기에 검출불가능할 수 있으며 발생, 재발 및 발병을 포함한 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압) 진행을 지칭할 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 명시된 장애, 상태 또는 질환를 치료하기에, 예컨대 그의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 치료 용도를 위해, 유익한 또는 목적하는 결과는, 예를 들어 그의 합병증 및 질환의 발생 중에 제시되는 중간 병리학적 표현형을 포함한 질환으로 인한 1종 이상의 증상 (생화학적, 조직학적 및/또는 행동적)을 감소시키는 것, 질환을 앓고 있는 환자의 삶의 질을 증가시키는 것, 질환을 치료하기 위해 필요한 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 및/또는 환자의 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)과 관련하여, 유효량은 과형성 조직 (예컨대 종양)이 수축하도록 하고/거나 과형성 조직의 성장 속도를 감소 (예컨대 과형성 또는 종양 성장을 억제함)시키거나 또는 증식증에서 다른 원치 않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 증식증 (예를 들어 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 발생을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 암의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 종양 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 종양 세포 침윤을 어느 정도 억제, 저지, 저속화시키고, 바람직하게는 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 저속화시키고, 바람직하게는 정지시킴)할 수 있고/거나; (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "동시 투여"는, 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이하, 예컨대 약 10, 5, 또는 1분 중 어느 것 이하의 시간 분리로 투여되는 것을 의미한다. 제1 및 제2 요법이 동시에 투여되는 경우에, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물에 함유되거나 (예를 들어 제1 및 제2 요법 둘 다를 포함하는 조성물), 또는 개별 조성물에 (예를 들어 제1 요법은 1종의 조성물에, 제2 요법은 또 다른 조성물에) 함유될 수 있

다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "순차적 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 60분, 또는 그 초과 중 어느 것 초과의 시간 분리로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법이 먼저 투여될 수 있다. 제1 및 제2 요법은, 동일하거나 상이한 패키지 또는 키트에 함유될 수 있는 개별 조성물에 함유된다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "공동 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법의 투여와 제2 요법의 투여가 서로 중첩되는 것을 의미한다.

[0049] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성인"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 예를 들어 물질은 어떠한 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과도 초래하지 않거나 또는 물질이 함유된 조성물의 다른 성분 중 어떠한 것과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서, 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 요구되는 독성학적 및 제조 시험의 표준을 충족시킨 것이고/거나, 미국 식품 의약품국에 의해 작성된 불활성 성분 지침에 포함된다.

[0050] 본원에 사용된 "유해 사건" 또는 "AE"는 시판되는 제약 제품을 투여받고 있는 개체, 또는 임상시험용 또는 비-임상시험용 제약 작용제를 투여받고 있는 임상 시험에 참여 중인 개체에서의 임의의 원치 않는 의학적 사건을 지칭한다. AE는 개체의 치료와 반드시 인과 관계가 있는 것은 아니다. 따라서, AE는 의약품과 관련된 것으로 여겨지든지 아니든지 간에, 의약품의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도치 않은 징후, 증상 또는 질환일 수 있다. AE는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 기존 질병의 악화; 기존 간헐성 사건 또는 상태의 빈도 또는 강도의 증가; 연구 시작 전에 존재하였을 수 있기는 하지만, 연구 약물 투여 후에 검출 또는 진단되는 상태; 및 기준선에 존재하였지만 연구 시작 후에 악화되는 연속 지속성 질환 또는 증상. AE는 일반적으로 하기를 포함하지 않는다: 의학적 또는 외과적 절차 (예를 들어 수술, 내시경검사, 발치, 또는 수혈) (그러나, 이러한 절차로 이어지는 상태는 유해 사건임); 악화되지 않는, 연구 시작 시에 존재하거나 또는 검출되는 기존 질환, 상태 또는 실험실 이상; 원치 않는 의학적 사건과 관련되지 않은, 선택적 목적을 위해 행해지는 입원 또는 절차 (예를 들어 미용 또는 선택적 수술을 위한 입원 또는 사회적/편의적 입원); 개체의 상태에 대해 예상되는 것보다 더 중증이 아닌 한, 연구되는 질환 또는 질환과 연관된 징후/증상; 및 어떠한 임상 징후 또는 증상도 없는, 연구 약물의 과다복용.

[0051] 본원에 사용된 "심각한 유해 사건" 또는 "SAE"는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 용량에서의 임의의 원치 않는 의학적 사건을 지칭한다: a) 치명적이거나; b) 생명-위협적 (사건이 발생하는 경우에 그로 인한 사망의 즉각적인 위험으로서 정의됨)이거나; c) 지속성 또는 유의한 장애 또는 불능을 유발하거나; d) 환자 입원 중에 필요하거나 또는 기존 입원을 연장시키거나 (예외: 연구 동안 악화되지 않은 기존 상태의 선택적 치료를 위한 입원은 유해 사건으로 간주되지 않음. 입원 동안 발생하는 합병증은 AE이며, 합병증이 입원을 연장시키는 경우에 사건은 심각함); e) 의약을 투여받은 개체의 자손에서의 선천성 이상/출생 결함이거나; 또는 f) 개체를 위협할 수 있거나, 또는 개체의 기저 질환과 관련되지 않는 한, 상기 열거된 결과 중 1종을 방지하기 위해 개입이 필요할 수 있는 상기 정의에 포함되지 않는 상태. "효능 결핍" (진행성 질환)은 AE 또는 SAE로 간주되지 않는다. 효능 결핍으로 인한 징후 및 증상 또는 임상 후유증은 이들이 AE 또는 SAE 정의를 충족시키는 경우에 보고되어야 한다.

[0052] 하기 정의가 표적 병변을 기준으로 하여 반응을 평가하기 위해 사용될 수 있다: "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소멸을 지칭하고; "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 최장 직경 (SLD)을 참조로 하여, 표적 병변의 SLD의 합계의 적어도 30% 감소를 지칭하고; "안정 질환" 또는 "SD"는 치료를 시작한 이후 최저점 SLD를 참조로 하여, PR의 자격을 얻기에 충분한 표적 병변의 수축도 아니고, PD의 자격을 얻기에 충분한 증가도 아닌 것을 지칭하고; "진행성 질환" 또는 "PD"는 치료를 시작한 이후에 기록된 최저점 SLD, 또는 1개 이상의 새로운 장애의 존재를 참조로 하여, 표적 병변의 SLD의 적어도 20% 증가를 지칭한다.

[0053] 반응 평가의 하기 정의가 비-표적 병변을 평가하기 위해 사용될 수 있다: "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 비-표적 병변의 소멸을 지칭하고; "안정 질환" 또는 "SD"는 CR 또는 PD의 자격을 얻지 못한 1개 이상의 비-표적 병변의 지속을 지칭하고; "진행성 질환" 또는 "PD"는 기존 비-표적 병변(들)의 "명확한 진행"을 지칭하거나 또는 1개 이상의 새로운 병변(들)의 출현이 진행성 질환으로 간주된다 (대상체에 대한 PD가 한 시점 동안 단지 비-표적 병변(들)의 진행만을 기준으로 하여 평가될 경우에는, 추가의 기준이 충족될 필요가 있음).

[0054] "무진행 생존" (PFS)은 암이 성장하지 않는, 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 나타낸다. 무진행 생존은 개체가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 개체가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함한다.

[0055] "상관관계가 있다" 또는 "상관관계가 있는"은 제1 분석 또는 프로토콜의 성능 및/또는 결과를 제2 분석 또는 프로토콜의 성능 및/또는 결과와 임의의 방식으로 비교하는 것을 의미한다. 예를 들어, 제1 분석 또는 프로토콜의 결과는 제2 분석 또는 프로토콜을 수행해야 할 것인지를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 유전자 발현 분석 또는 프로토콜의 실시양태에 대해, 유전자 발현 분석 또는 프로토콜의 결과는 특정한 치료 요법을 수행해야 할 것인지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0056] "예측하는" 또는 "예측"은 개체가 치료 요법에 대해 유리하게 또는 불리하게 반응할 가능성이 있는지의 가능성을 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0057] 본원에 사용된 "치료 시작 시점에서" 또는 "기준선"은 치료에 대한 제1 노출 시 또는 그 전의 시간 기간을 지칭한다.

[0058] 본원에 사용된 "평가를 보조하는" 방법은 임상 결정을 내리는 것을 보조하며, 평가에 대해 결정적이거나 결정적이지 않을 수 있는 방법을 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 "반응할 가능성" 또는 "반응성"은 종양 크기 또는 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 완전 반응, 부분 반응, 안정 질환, 무진행 생존의 증가 또는 연장, 또는 전체 생존의 증가 또는 연장으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는, 임상 또는 비-임상인 임의의 종류의 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.

[0060] 본원에 사용된 "샘플"은, 예를 들어 물리적, 생화학적, 화학적, 생리학적 및/또는 유전적 특징을 기준으로 하여 특징화 및/또는 확인될 분자를 함유하는 조성물을 지칭한다.

[0061] 본원에 사용된 "세포"는 특정한 대상 세포, 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 지칭하는 것으로 이해된다. 특정 변형이 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 사실상 이러한 자손은 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 이는 여전히 본원에 사용된 상기 용어의 범주 내에 포함된다.

[0062] "치료 개시 전 또는 치료 개시 시에" 결정되는 mTOR-활성화 이상은 개체가 본원에 기재된 치료 양식의 제1 투여를 받기 전에 또는 그 때에 개체에서 결정되는 mTOR-활성화 이상이다.

[0063] 본원에 기재된 치료(들)에 "적합한" 개체를 포함한 "적합할 수 있는" 개체는, 상기 치료의 투여로부터 이익을 얻지 않는 것보다는 이익을 얻을 가능성이 더 큰 개체이다. 반대로, 본원에 기재된 치료(들)에 "부적합한" 개체를 포함한 "적합하지 않을 수 있는" 또는 "부적합할 수 있는" 개체는, 상기 치료의 투여로부터 이익을 얻는 것에 실패하지 않는 것보다는 실패할 가능성이 더 큰 개체이다.

[0064] 본원에 사용된 "mTOR 억제제 나노입자 조성물"은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 지칭한다. "리무스 나노입자 조성물"은 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0065] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태로 "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0066] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 해당 값 또는 파라미터 그 자체에 대해 지시된 변동을 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "약 X-Y"는 "약 X 내지 약 Y"와 동일한 의미를 갖는다.

[0068] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다.

[0069] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 평가되고/거나, 치료를 위해 선택되고/거나, 치료를 받는 개체는 이러한 활동을 필요로 하는 개체이다.

[0070] mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하는 치료 방법

[0071] 본 발명은 한 측면에서 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에서의 1종 이상의 mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하

여, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0073] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 알부민과 회합 (예를 들어 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화

포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0074] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 (예를 들어 확인 또는 추천)하고; (c) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 (예를 들어 확인 또는 추천)하고; (c) 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 (예를 들어 확인 또는 추천)하고; (c) 개체에게 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물(약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 (예를 들어 확인 또는 추천)하고; (c) 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0075] 본 발명은 한 측면에서 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예

컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 알부민과 회합(예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0076] 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, Nab-시롤리무스로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환

DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0077] 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)로의 치료를 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, Nab-시롤리무스로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0078] 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함함)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함하고, 조성물 중 알부민 대 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하임)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재

협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0079] 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하는 것을 포함하는, 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여, 상기 개체가 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 치료에 반응할 가능성이 더 큰지 또는 더 작은지를 평가하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료에 반응할 가능성이 있는 것으로 결정된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상의 존재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타내고, mTOR-활성화 이상의 부재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 작은 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물)의 양은 mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하여 결정된다.

[0080] 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하는 것을 포함하며, 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여, 상기 개체가 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 포함하는 치료에 반응할 가능성이 있는지 또는 치료에 적합한지의 평가를 보조하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상의 존재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 있는 것을 나타내고, mTOR-활성화 이상의 부재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 작은 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 방법은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0081] 추가로, (a) 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 개체를 확인하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 포함하는 치료에 반응할 가능성이 있는 상기 개체를 확인하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 i) mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물)의 양은 mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하여 결정된다.

[0082] mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여받은 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체로부터 단리된 샘플에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고, mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하여 요법 치료를 조정하는 것을 포함하는, 상기 개체의 요법 치료를 조정하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물)의 양은 조정된다.

[0083] 개체 하위집단에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)에 사용하기 위한 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 포함하는 요법을 마케팅하는 방법이며, 이러한 하위집단의 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 샘플을 갖는 것을 특징으로 하는, 상기 개체 하위집단을 치료

하기 위한 요법의 사용에 대해 표적 청중에게 통지하는 것을 포함하는 방법이 본원에 또한 제공된다.

[0084] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 방법은 이상 세포 증식 (종양 크기, 협착의 정도 및 폐혈압 포함), 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 객관적 반응 (예를 들어 암의 경우에, 완전 반응, 부분 반응, 및 안정 질환 포함), 무진행 생존의 증가 또는 연장, 및/또는 전체 생존의 증가 또는 연장을 예측 및/또는 유발한다. 상기 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 경우에, 상기 개체는 단독으로의 또는 또 다른 작용제와 조합된 mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 Nab-시롤리무스를 포함한 리무스 나노입자 조성물)에 반응할 가능성이 있으며, 여기서 치료에 대한 개체의 반응은 이상 세포 증식 (종양 크기, 협착의 정도 및 폐혈압 포함), 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 객관적 반응 (예를 들어 암의 경우에, 완전 반응, 부분 반응, 및 안정 질환 포함), 무진행 생존의 증가 또는 연장, 및/또는 전체 생존의 증가 또는 연장에 의해 증명된다.

[0085] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 이상 세포 증식 (예컨대 종양 성장, 혈관 또는 폐에서의 이상 세포 성장)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이상 세포 증식이 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다.

[0086] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다.

[0087] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 혈관내 절차 후 개체에서 혈관의 내강 직경 또는 단면적을 유지하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관의 내강 직경 또는 단면적은 혈관내 절차 후 혈관의 내강 직경 또는 단면적의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함)로 유지된다. 일부 실시양태에서, 혈관의 내강 직경 또는 단면적은 혈관내 절차 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년, 또는 그 초과 중 어느 것 동안 유지된다.

[0088] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체의 폐혈압을 감소시키는 방법을 제공된다. 일부 실시양태에서, 폐혈압은 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다.

[0089] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 방법은 림프절로의 전이를 억제한다.

[0090] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 무진행 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 중 어느 것만큼 연장시키며, 여기서 증식증은 암이다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 약 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 또는 그 초과 중 어느 것만큼 연장시키며, 여기서 증식증은 재협착 또는 폐고혈압이다.

[0091] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개

체의 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 또는 24개월 중 어느 것만큼 연장시키며, 여기서 증식증은 암이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 약 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 또는 그 초과 중 어느 것만큼 연장시키며, 여기서 증식증은 재협착 또는 폐고혈압이다.

[0092] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)과 연관된 증상 중 1종 이상 (약 1, 2, 3, 4, 5, 6종 또는 그 초과 중 어느 것 포함)을 완화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식증과 연관된 증상 중 1종 이상은 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함) 완화된다.

[0093] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체의 삶의 질을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0094] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 AE 및 SAE를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0095] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 방법은 객관적 반응 (예컨대 부분 반응 또는 완전 반응)을 예측 및/또는 유발한다.

[0096] 본원에 기재된 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 방법은 개선된 삶의 질을 예측 및/또는 유발한다.

[0097] "MTOR-활성화 이상"은 mTOR 신호전달 경로의 과다활성화로 이어질 수 있는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에서의 유전자 이상, 이상 발현 수준 및/또는 이상 활성 수준을 지칭한다. "과다활성화시키다"는 참조 활성 수준 또는 범위보다 높은, 예컨대 참조 활성 수준 또는 참조 활성 범위의 중앙값보다 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 높은 수준으로의 분자 (예컨대 단백질 또는 단백질 복합체) 또는 신호전달 경로 (예컨대 mTOR 신호전달 경로)의 활성 수준의 증가를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 참조 활성 수준은 표준화된 시험에서 임상적으로 허용되는 정상 활성 수준, 또는 mTOR-활성화 이상이 없는 건강한 개체 (또는 개체로부터 단리된 조직 또는 세포)에서의 활성 수준이다.

[0098] 본원에서 고려되는 mTOR-활성화 이상은 1종의 mTOR-연관 유전자에서 1종의 유형의 이상, 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 1종 초과의 유형 (예컨대 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6종, 또는 그 초과 중 어느 것)의 이상, 1종 초과 (예컨대 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 중 어느 것)의 mTOR-연관 유전자에서의 1종의 유형의 이상, 또는 1종 초과 (예컨대 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 중 어느 것)의 mTOR-연관 유전자에서의 1종 초과의 유형 (예컨대 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6종, 또는 그 초과 중 어느 것)의 이상을 포함할 수 있다. mTOR-활성화 이상의 상이한 유형은 유전자 이상, 이상 발현 수준 (예를 들어 과다발현 또는 과소발현), 이상 활성 수준 (예를 들어 높은 또는 낮은 활성 수준), 및 이상 단백질 인산화 수준을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 핵산 (예컨대 DNA 또는 RNA) 또는 단백질 서열 (즉, 돌연변이)에 대한 변화, 또는 mTOR-연관 유전자의 코딩, 비-코딩, 조절, 인핸서, 사일렌서, 프로모터, 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자와 연관된 이상 후성적 특색을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 결실, 프레임시프트, 삽입, indel, 미스센스 돌연변이, 넌센스 돌연변이, 점 돌연변이, 침묵 돌연변이, 스플라이스 부위 돌연변이, 스플라이스 변이체, 및 전위를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 mTOR 신호전달 경로의 음성 조절인자에 대한 기능 상실 돌연변이 또는 mTOR 신호전달 경로의 양성 조절인자에 대한 기능 획득 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 카피수 변이는 결실, 중복, 역위 및 전위를 포함한, 게놈의 구조적 재배열에 의해 초래된다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 DNA 메틸화, 히드록시메틸화, 증가 또는 감소된 히스톤 결합, 염색질 재형성 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자의 이상 후성적 특색을 포함한다.

[0099] mTOR-활성화 이상은 대조군 또는 참조, 예컨대 참조 서열 (예컨대 핵산 서열 또는 단백질 서열), 대조군 발현

(예컨대 RNA 또는 단백질 발현) 수준, 대조군 활성 (예컨대 하류 표적의 활성화 또는 억제) 수준, 또는 대조군 단백질 인산화 수준과 비교하여 결정된다. mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준 또는 이상 활성 수준은, mTOR-연관 유전자가 mTOR 신호전달 경로의 양성 조절인자 (즉, 활성화제)인 경우에는 대조군 수준보다 높을 수 있거나 (예컨대 대조군 수준보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 높음), 또는 mTOR-연관 유전자가 mTOR 신호전달 경로의 음성 조절인자 (즉, 억제제)인 경우에는 대조군 수준보다 낮을 수 있다 (예컨대 대조군 수준보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 낮음). 일부 실시양태에서, 대조군 수준 (예를 들어 발현 수준 또는 활성 수준)은 대조군 집단의 중앙 수준 (예를 들어 발현 수준 또는 활성 수준)이다. 일부 실시양태에서, 대조군 집단은 치료될 개체와 동일한 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 집단이다. 일부 실시양태에서, 대조군 집단은 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖지 않고, 임의로 치료될 개체와 비슷한 인구통계 특징 (예를 들어 성별, 연령, 민족성 등)을 갖는 건강한 집단이다. 일부 실시양태에서, 대조군 수준 (예를 들어 발현 수준 또는 활성 수준)은 동일한 개체로부터의 유익한 조직의 수준 (예를 들어 발현 수준 또는 활성 수준)이다. 유전자 이상은 대조군 샘플에서의 참조 서열의 후성적 패턴을 포함한, 참조 서열과의 비교에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 참조 서열은 mTOR-연관 유전자의 완전 기능성 대립유전자, 예컨대 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖지 않지만, 임의로 치료될 개체와 유사한 인구통계 특징 (예컨대 성별, 연령, 민족성 등)을 가질 수 있는 개체의 건강한 집단에 존재하는 mTOR-연관 유전자의 대립유전자 (예를 들어 보편적인 대립유전자)에 상응하는 서열 (DNA, RNA 또는 단백질 서열)이다. 예시적인 mTOR-연관 유전자 및 그의 참조 서열 (즉, 야생형 서열)은 하기 섹션 "바이오마커"에 기재되어 있다.

[0100] mTOR-활성화 이상의 "상태"는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에서의 mTOR-활성화 이상의 존재 또는 부재, 또는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 이상 수준 (단백질의 인산화 수준을 포함한, 발현 또는 활성 수준)을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대조군과 비교하여 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에서의 유전자 이상 (예컨대 돌연변이 또는 카피수 변이)의 존재는 (a) 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것, 또는 (b) 개체가 치료를 위해 선택되는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대조군과 비교하여 mTOR-연관 유전자 또는 야생형 mTOR-연관 유전자에서의 유전자 이상의 부재는 (a) 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 작은 것, 또는 (b) 개체가 치료를 위해 선택되지 않는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 이상 수준 (예컨대 단백질의 인산화 수준을 포함한, 발현 수준 또는 활성 수준)은 개체가 치료에 반응할 가능성과 상관관계가 있다. 예를 들어, mTOR 신호전달 경로를 과다활성화시키는 방향으로의 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 수준 (예를 들어 단백질의 인산화 수준을 포함한, 발현 또는 활성 수준)의 더 큰 편차는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 수준(들) (예를 들어 단백질의 인산화 수준을 포함한, 발현 수준 또는 활성 수준)을 기준으로 하는 예측 모델은 (a) 개체가 치료에 반응할 가능성, 및 (b) 개체가 치료를 위해 선택될지를 예상하기 위해 사용된다. 예를 들어 각각의 수준에 대한 계수를 포함한 예측 모델은, 임상 시험 데이터를 사용하여, 통계적 분석, 예컨대 회귀 분석에 의해 수득될 수 있다.

[0101] 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 발현 수준 및/또는 활성 수준, 및/또는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 1종 이상의 단백질의 인산화 수준, 및/또는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 1종 이상의 유전자 이상의 존재 또는 부재는, 하기 중 어느 것을 결정하기에 유용할 수 있다: (a) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (b) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (c) 치료에 대한 반응성; (d) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (e) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (f) 투여량 조정; (g) 임상 이익의 가능성 예측.

[0102] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 내성 바이오마커 (예컨대 TFE3)의 돌연변이 상태, 발현 수준, 또는 활성 수준은 추가로 본원에 기재된 치료 방법 중 어느 것을 위한 개체를 선택하기 위해, 및/또는 하기 중 어느 것을 결정하기 위해 사용된다: (a) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (b) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (c) 치료에 대한 반응성; (d) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (e) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (f) 투여량 조정; (g) 임상 이익의 가능성 예측. 일부 실시양태에서, 내성 바이오마커는 온코패널(ONCOPANEL)™ 시험으로부터 선택된 유전자이다. 예를 들어, 문헌 [Wagle N. et al. Cancer discovery 2.1 (2012): 82-93]을 참조한다.

[0103] 본원에 기재된 치료 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체에서의 TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 치료를 위한 개체를 선택하기

위한 기준으로서, 개체에서의 1종 이상의 mTOR 활성화 이상과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 전위는 개체를 치료로부터 배제하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체의 샘플에서의 TFE3의 전위는 형광 계내 혼성화 (FISH)에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 수득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 수득된다.

[0104] 본원에 사용된 "를 기준으로 하여"는 본원에 기재된 바와 같은 개체의 특징을 평가, 결정 또는 측정하는 것 (및 바람직하게는 치료를 받기에 적합한 개체를 선택하는 것)을 포함한다. mTOR-활성화 이상의 상태가 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법을 평가, 측정 또는 결정하는 선택을 위한 "기준으로서 사용되는" 경우에, 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에서의 mTOR-활성화 이상은 치료 전에 및/또는 동안에 결정되고, 수득된 상태 (mTOR-활성화 이상의 존재, 부재, 발현 수준 및/또는 활성 수준)는 하기 중 어느 것의 평가 시에 임상의에 의해 사용된다: (a) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (b) 처음에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (c) 치료에 대한 반응성; (d) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 적합성; (e) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 개연성 또는 가능성 있는 부적합성; (f) 투여량 조정; 또는 (g) 임상 이익의 가능성 예측.

[0105] 본원에 기재된 방법은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (이하에 "mTOR 억제제 나노입자 조성물"로도 지칭됨)의 투여와 관련되어 있다. 본원에 사용된 "mTOR 억제제"는 mTOR의 억제제를 지칭한다. mTOR은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)/Akt (단백질 키나제 B) 경로의 하류에 있는 세린/트레오닌-특이적 단백질 키나제이며, 세포 생존, 증식, 스트레스 및 대사의 주요 조절인자이다. mTOR 경로 조절이상이 많은 인간 암종에서 발견된 바 있으며, mTOR 억제는 종양 진행에 대해 실질적 억제 효과를 유발하였다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다. 본원에 기재된 mTOR 억제제는 BEZ235 (NVP-BEZ235), 에베롤리무스 (RAD001, 조르트레스(Zortress), 세르티칸(Certican), 및 아피니토르(Afinitor)로도 공지됨), 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파뮨(Rapamune)으로도 공지됨), AZD8055, 템시롤리무스 (CCI-779 및 토리셀(Torisel)로도 공지됨), PI-103, Ku-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422), 토린(Torin) 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI-587), PP-121, OSI-027, 팔로미드(Palomid) 529, PP242, XL765, GSK1059615, WYE-354, 에포롤리무스 (리다포롤리무스 또는 데포롤리무스로도 공지됨), CC115, 및 CC-223을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0106] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이며, 이는 시롤리무스 및 그의 유사체를 포함한다. 리무스 약물의 예는 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 리다포롤리무스 (AP-23573), 데포롤리무스 (MK-8669), 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 및 타크롤리무스 (FK-506)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 리다포롤리무스 (AP-23573), 데포롤리무스 (MK-8669), 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 및 타크롤리무스 (FK-506)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다.

[0108] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물)는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다.

[0109] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0110] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. "Nab"는 알부민-결합된 나노입자(nanoparticle albumin-bound)를 나타내고, "Nab-시롤리무스"는 시롤리무스의 알부민 안정화된 나노입자 제제이다. Nab-시롤리무스는 이전에 기재된 바 있는 Nab-라파마이신으로도 공지되어 있으며, 예를 들어 WO2008109163A1, WO2014151853, WO2008137148A2, 및 WO2012149451A1을 참조한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 50분 미만, 예컨대 약 40분 미만, 약 30분 미만, 약 30 내지 약 40분, 또는 약 30분에 걸쳐 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 시롤리무스를 포함한 리무스 약물)의 용량은 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 (예를 들어 약 10 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 약 50 mg/m^2 내지 약 75 mg/m^2, 또는 약 75 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 포함)이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나

노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 시롤리무스를 포함한 리무스 약물)의 용량은 약 45 mg/m^2, 약 56 mg/m^2, 약 75 mg/m^2, 또는 약 100 mg/m^{2}이다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 비경구로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 매주 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 매주, 4주 중에 3주, 또는 매주, 3주 중에 2주 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 28일 사이클의 제1일, 제8일, 제15일에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 21일 사이클의 제1일 및 제8일에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 적어도 약 2회 사이클 (적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과 중 어느 것 포함)로 투여하는 것을 포함한다. 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 치료는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물을 어떠한 예비투약 (예를 들어 스테로이드 예비투약)도 없이 및/또는 G-CSF 예방 없이 투여하는 것을 포함한다.

[0112] 개체에서의 mTOR-활성화 이상은 개체로부터의 샘플을 분석함으로써 평가 또는 결정될 수 있다. 평가는 새로운 조직 샘플 또는 보관된 조직 샘플에 기초할 수 있다. 적합한 샘플은 증식증 (예컨대 암, 종양 기질 포함) 조직, 증식증 (예컨대 암) 조직에 인접한 정상 조직, 증식증 (예컨대 암) 조직 원위의 정상 조직, 또는 말초 혈액 림프구를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 샘플은 증식증 (예컨대 암) 조직이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 증식증 (예컨대 암) 세포를 함유하는 생검물, 예컨대 증식증 (예컨대 암) 세포의 미세 바늘 흡인물, 또는 복강경검사로 수득된 증식증 세포 (예컨대 암 세포, 종양 기질 포함)이다. 일부 실시양태에서, 생검 세포는 분석 전에 펠릿으로 원심분리되고, 고정되고, 파라핀에 포매된다. 일부 실시양태에서, 생검 세포는 분석 전에 급속 동결된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 샘플은 순환 전이성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액으로부터 순환 종양 세포 (CTC)를 분류함으로써 수득된다. 일부 추가 실시양태에서, CTC는 원발성 종양으로부터 탈착된 바 있고, 체액을 순환한다. 일부 추가 실시양태에서, CTC는 원발성 종양으로부터 탈착된 바 있고, 혈류를 순환한다. 일부 실시양태에서, CTC는 전이의 지표이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 샘플은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 단백질) 또는 그의 단편을 인식하는 항체와 혼합된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 mTOR-연관 유전자와 연관된 핵산 (예컨대 DNA 또는 RNA) 또는 그의 단편을 인식하는 핵산과 혼합된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 서열 분석, 예컨대 차세대 DNA, RNA 및/또는 엑솜 서열 분석을 위해 사용된다.

[0115] mTOR-활성화 이상은 치료 개시 전에, 치료 동안 어느 시점에나, 및/또는 치료 종료 시에 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 각 투여 사이클에서 mTOR 억제제 나노입자 조성물을 투여하기 약 3일 전으로부터 mTOR 억제제 나노입자 조성물을 투여하고 나서 약 3일 후까지 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 각 투여 사이클의 제1일에 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 각 투여 사이클에서 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 처음 3회 사이클의 투여 후에 2회 사이클마다 추가로 평가된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 증식증은 암이다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 부신피질 암종, 원인불명 골수 화생, 항문암, 충수암, 성상세포종 (예를 들어 소뇌 및 뇌), 기저 세포 암종, 담관암 (예를 들어 간외), 방광암, 골암, (골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌 종양 (예를 들어 신경교종, 뇌간 신경교종, 소뇌 또는 뇌 성상세포종 (예를 들어 모양세포성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 (악성) 성상세포종), 악성 신경교종, 상의세포종, 핍지교종, 수막종, 두개인두종, 혈관모세포종, 수모세포종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 및 교모세포종), 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 카르시노이드 종양 (예를 들어 위장 카르시노이드 종양), 원인불명 원발성 암종, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 만성 골수증식성 장애, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암), 상의세포종, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암 (예를 들어 안내 흑색종 및 망막모세포종), 담낭암, 위 (위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양 (GIST), 배세포 종양, (예를 들어 두개외, 고환외, 난소), 임신성 영양막 종양, 두경부암, 간세포 (간) 암 (예를 들어 간 암종 및 간세포암), 하인두암, 도세포 암종 (내분비 췌장), 후두암, 후두암, 백혈병 (T-세포 백혈병

제외), 구순암 및 구강암, 구강암, 간암, 폐암 (예를 들어 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평세포 암종), 림프종 (T-세포 림프종 제외), 수모세포종, 흑색종, 중피종, 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 질환, 비강 및 부비동 암, 비인두암종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 구인두암, 난소암 (예를 들어 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저 악성 잠재 종양), 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 복막암, 인두암, 크롬친화세포종, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종 (소교세포종), 폐 림프관근종증, 직장암, 신암종, 신우 및 요관 암 (이행 세포암), 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들어 비-흑색종 (예를 들어 편평 세포 암종), 흑색종, 및 메르켈 세포 암종), 소장암, 편평 세포암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 결절성 경화증, 요도암, 질암, 외음부암, 윌름스 종양, 모반증과 연관된 이상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 연관된 것), 및 메이그스 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0117] 따라서, 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 암은 췌장 신경내분비 암, 자궁내막암, 난소암, 유방암, 신세포 암종, 림프관평활근종증(LAM), 전립선암, 림프종, 및 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 방법은 미국 암 연합 위원회 (AJCC) 병기결정 그룹에 따른 I, II, III 및 IV기를 포함한 모든 병기의 암에 적용가능하다. 일부 실시양태에서, 암은 초기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국부 진행성 암, 전이성 암, 완화 상태의 암, 보조 세팅의 암, 또는 신보조 세팅의 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 국부 절제가능하거나, 국부 절제불가능하거나, 또는 절제불가능하다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 국부 절제가능하거나, 또는 경계선 절제가능하다. 일부 실시양태에서, 암은 선행 요법에 대해 불응성이다. 일부 실시양태에서, 암은 화학요법제의 비-나노입자 제제 (예컨대 리무스 약물의 비-나노입자 제제)로의 치료에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 암은 액상 암이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 췌장 신경내분비 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 췌장 신경내분비 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 췌장 신경내분비 암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 췌장 신경내분비 암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 췌장 신경내분비 암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 췌장 신경내분비 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 췌장 신경내분비 암은 기능성 또는 비기능성 췌장 신경내분비 종양이다. 일부 실시양태에서, 췌장

신경내분비 암은 인슐린종, 글루카곤종, 소마토스타틴종, 가스트린종, VIPoma, GRFoma, 또는 ACTHoma이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 자궁내막암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 자궁내막암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 자궁내막암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 자궁내막암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 자궁내막암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 자궁내막암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유방암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된

다. 일부 실시양태에서, (a) 유방암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 유방암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 유방암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 유방암은 초기 유방암, 비-전이성 유방암, 국부 진행성 유방암, 전이성 유방암, 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암, 완화 상태의 유방암, 보조 세팅의 유방암, 관 상피내 암종 (DCIS), 침습성 관 암종 (IDC), 또는 신보조 세팅의 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 관 상피내 암종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 유방암과 연관된 유전자, 유전자 돌연변이 또는 다형성 (예를 들어 BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN, 및/또는 PI3K)을 갖거나 또는 유방암과 연관된 유전자의 1개 이상의 가외의 카피 (예를 들어 HER2 유전자의 1개 이상의 가외의 카피)를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유방암은 에스트로겐 수용체 ("ER"), 프로게스테론 수용체 ("PR") 또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 ("HER2") 중 적어도 1종에 대해 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER-음성, PR-음성 및 HER2-음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER, PR 및/또는 HER2에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER-양성이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 신세포 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 신세포 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 신세포 암종을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선

택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 신세포 암종을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 신세포 암종 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 신세포 암종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 신세포 암종은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 신세포 암종은 투명 세포 신세포 암종, 유두상 신세포 암종 (호색소성 신세포 암종으로도 칭함), 혐색소성 신세포 암종, 집합관 신세포 암종, 과립상 신세포 암종, 혼합 과립상 신세포 암종, 및 방추상 신세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 신세포 암종은 (1) 폰 히펠-린다우 (VHL) 증후군, (2) 유전성 유두상 신세포 암종 (HPRC), (3) 버트-호그-듀베 증후군 (BHDS)과 연관된 가족성 신장 종양세포종 (FRO), 또는 (4) 유전성 신암종 (HRC)과 연관되어 있다.

[0125] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 림프관평활근종증 (LAM)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 림프관평활근종증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 림프관평활근종증을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 림프관평활근종증을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대

리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 LAM (예컨대 mTOR-억제제-감수성 LAM)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0126] 일부 실시양태에서, 림프관평활근종증은 유전성이다. 일부 실시양태에서, 림프관평활근종증은 결절성 경화증 복합증의 특색이다. 일부 실시양태에서, 림프관평활근종증은 고립성 또는 산발성이다. 일부 실시양태에서, 림프관평활근종증은 폐, 림프관 및/또는 신장에서 낭을 발생시킨다.

[0127] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 전립선암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 전립선암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 전립선암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 전립선암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는

약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 전립선암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 육종, 신경내분비 종양, 소세포암, 관암, 또는 림프종이다. 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 비의존성 전립선암(AIPC)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 의존성 전립선암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 대해 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 대해 실질적으로 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 전립선암과 연관된 유전자, 유전자 돌연변이 또는 다형성 (예를 들어 RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4, 및/또는 PTEN)을 갖거나 또는 전립선암과 연관된 유전자의 1개 이상의 가외의 카피를 갖는 인간일 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 림프종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 림프종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 림프종을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 림프종을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 림프종 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 림프종)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함

한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. B-세포 림프종의 예는 전구체 B-세포 신생물 (예를 들어 전구체 B-림프모구성 백혈병/림프종) 및 말초 B-세포 신생물 (예를 들어 B-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (소림프구성 (SL) NHL), 림프형질세포양 림프종/면역세포종, 외투 세포 림프종, 여포 중심세포 림프종, 여포성 림프종 (예를 들어 세포학적 등급: I (소세포), II (혼합 소세포 및 대세포), III (대세포) 및/또는 하위유형: 미만성 및 우세하게는 소세포 유형), 저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL), 중등급/여포성 NHL, 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어 결절외 (예를 들어 맥아-유형 +/- 단핵구성 B 세포) 및/또는 노달 (예를 들어 +/- 단핵구성 B 세포)), 비장 변연부 림프종 (예를 들어 +/- 융모성 림프구), 모발상 세포 백혈병, 형질세포종/형질 세포 골수종 (예를 들어 골수종 및 다발성 골수종), 미만성 대 B-세포 림프종 (예를 들어 원발성 종격 (흉선) B-세포 림프종), 중등급 미만성 NHL, 버킷 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 버킷-유사, 고등급 면역모세포성 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 비분할 소세포 NHL, 거대 종양 NHL, AIDS-관련 림프종, 및 발덴스트롬 마크로불린혈증)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 림프종은 외투 세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 림프종은 T-세포 및/또는 추정 NK-세포 림프종이다. T-세포 및/또는 추정 NK-세포 림프종의 예는 전구체 T-세포 신생물 (전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병) 및 말초 T-세포 및 NK-세포 신생물 (예를 들어 T-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병, 및 거대 과립 림프구 백혈병 (LGL) (예를 들어 T-세포 유형 및/또는 NK-세포 유형), 피부 T-세포 림프종 (예를 들어 균상 식육종/세자리 증후군), 상세불명의 원발성 T-세포 림프종 (예를 들어 세포학적 카테고리 (예를 들어 중간 크기의 세포, 혼합 중세포 및 대세포), 대세포, 림프상피양 세포, 하위유형 간비장 γδ T-세포 림프종, 및 피하 지방층 T-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AILD), 혈관중심성 림프종, 장 T-세포 림프종 (예를 들어 +/- 장병증 연관), 성인 T-세포 림프종/백혈병 (ATL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL) (예를 들어 CD30+, T- 및 널(null)-세포 유형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨병 등)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 림프종은 호지킨병이다. 예를 들어, 호지킨병은 림프구 우위형, 결절성 경화증, 혼합 세포충실성, 림프구 고갈성, 및/또는 림프구-충만성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 림프종은 비-호지킨병이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 방광암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 방광암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 방광암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 방광암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대

리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 방광암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 방광암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0132] 일부 실시양태에서, 방광암은 저등급 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 고등급 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 침습성이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-침습성이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG 불응성 또는 재발성 비-근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은, 유두상 종양 및 편평 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 이행세포 암종 또는 요로상피 암종 (예컨대 전이성 요로상피 암종)이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 방광의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 요관의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 요도의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 신우의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 소세포 암종이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 난소암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 난소암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 난소암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 난소암을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대

리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 난소암 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 난소암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0134] 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 상피암이다. 예시적인 난소 상피암의 조직학적 분류는 장액성 낭종 (예를 들어 장액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장을 갖지 않는 장액성 낭선종, 또는 장액성 낭선암종), 점액성 낭종 (예를 들어 점액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장을 갖지 않는 점액성 낭선종, 또는 점액성 낭선암종), 자궁내막양 종양 (예를 들어 자궁내막양 양성 낭종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장을 갖지 않는 자궁내막양 종양, 또는 자궁내막양 선암종), 투명 세포 (중신양) 종양 (예를 들어 양성 투명 세포 종양, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장을 갖지 않는 투명 세포 종양, 또는 투명 세포 낭선암종), 상기 군 중 1종에 할당될 수 없는 미분류 종양, 또는 다른 악성 종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 난소암과 연관된 유전자, 유전자 돌연변이 또는 다형성 (예를 들어 BRCA1 또는 BRCA2)을 갖거나 또는 난소암과 연관된 유전자의 1개 이상의 가외의 카피 (예를 들어 HER2 유전자의 1개 이상의 가외의 카피)를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 배세포 종양이다. 예시적인 조직학적 하위유형은 미분화배세포종 또는 다른 배세포 종양 (예를 들어 내배엽동 종양 예컨대 간세포양 또는 장 종양, 배아성 암종, 다배아종, 융모막암종, 기형종, 또는 혼합형 종양)을 포함한다. 예시적인 기형종은 미성숙 기형종, 성숙 기형종, 고형 기형종, 및 낭성 기형종 (예를 들어 유피낭 예컨대 성숙 낭성 기형종, 및 악성 형질전환을 갖는 유피낭)이다. 일부 기형종, 예컨대 난소 갑상선종, 카르시노이드, 난소 갑상선종 및 카르시노이드, 또는 다른 것 (예를 들어 악성 신경외배엽 및 상의세포종)은 단배엽성이고 고도로 특화된다.

[0135] 일부 실시양태에서, 증식증은 재협착이다. 따라서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 재협착을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 재협착을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기

개체에서 재협착을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 재협착을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 재협착을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 재협착 암종 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 재협착)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 재협착은 관상 동맥에 존재한다. 일부 실시양태에서, 재협착은 말초 혈관, 예컨대 하지의 슬와 동맥, 골반의 음부 동맥, 및/또는 경부의 경동맥에 존재한다. 일부 실시양태에서, 재협착은 혈관 수술, 심장 수술, 아테롬절제술, 관상 동맥 우회로 이식 절차, 스텐트 수술, 및 혈관성형술을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 혈관내 절차 또는 혈관 외상에 후속된다. 일부 실시양태에서, 재협착은 스텐트내 재협착이다. 일부 실시양태에서, 재협착은 혈관성형술후 재협착이다. 일부 실시양태에서, 재협착은 아테롬성동맥경화증, 혈관 협착 또는 위축, 뇌 혈관 협착성 질환 등을 포함한 혈관 질환으로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 재협착은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 어느 것의 퍼센트 직경 협착의 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 재협착은 이원성 재협착이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 방법은 혈관내 절차 후 혈관의 팽창된 내강 직경 또는 단면적의 유지로 이어진다. 일부 실시양태에서, 혈관의 내강 직경 또는 단면적은 혈관내 절차 후 혈관의 내강 직경 또는 단면적의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함)로 유지된다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관에서 이상 세포 증식을 억제 및/또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 이상 세포 증식을 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 방법은 재협착과 연관된 증상 중 1종 이상을 완화시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 재협착을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 재협착을 방지한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 증식증은 폐고혈압이다. 따라서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을

포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 폐고혈압을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 (예를 들어 정맥내로) 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 폐고혈압을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 폐고혈압을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 폐고혈압을 갖는 개체에서 mTOR-활성화 이상을 평가하고; (b) 개체가 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로의 치료를 위해 상기 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 mTOR-활성화 이상을 갖는 것인, 상기 개체에서 폐고혈압 (예컨대 mTOR-억제제-감수성 폐고혈압)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1의 활성화 (예를 들어 mTORC2가 아니라 mTORC1의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC2의 활성화 (예를 들어 mTORC1이 아니라 mTORC2의 활성화 포함)로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 활성화로 이어진다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 이상이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 유전자 서열분석에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플로부터 단리된 순환 DNA 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 개체를 선택하기 위한 기준으로서 추가로 사용된다. 일부 실시양태에서, TFE3의 돌연변이 상태는 TFE3의 전위를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 폐동맥 고혈압 (PAH)이다. 일부 실시양태에서, PAH는 특발성 PAH이다. 일부 실시양태에서, PAH는 가족성 PAH이다. 일부 변이에서, PAH는 신생아의 지속성 폐고혈압과 관련된다. 일부 실시양태에서, PAH는 폐 정맥-폐쇄성 질환과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, PAH는 폐 모세혈관종증과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 폐 정맥 고혈압이다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 호흡기계의 장애 및/또는 저산소증과 연관된 폐고혈압이다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 만성 혈전성 및/또는 색전성 질환으로 인한 폐고혈압이다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 기타 폐고혈압이다. 일부 실시양태에서, 기타 폐고혈압은 사르코이드증, 호산구성 육아종, 조직구증 X, 림프관평활근종증 또는 폐 혈관의 압박 (예를 들어 선병증, 종양, 또는 섬유화성 종격염)과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 폐 섬유증과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 초기 폐고혈압 또는 진행성 폐고혈압이다. 일부 실시양태에서, 폐고혈압은 중증 진행성 폐동맥 고혈압이다.

[0140] 일부 실시양태에서, 방법은 폐혈압을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폐혈압은 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 방법은 폐동맥에서 이상 세포 증식을 억제 및/또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 이상 세포 증식을 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 방법은 폐고혈압과 연관된 증상 중 1종 이상을 완화시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 폐고혈압을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 폐고혈압을 방지한다.

[0141] 상기 기재된 바와 같은 재협착 또는 폐고혈압을 치료하는 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 혈관에서 음성 재형성을 억제한다. 일부 실시양태에서, 혈관은 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 관상 동맥 또는 말초 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 폐동맥이다. 음성 재형성은 혈관 직경 및 내강 직경의 감소를 유발하는 자극에 대한 혈관의 생리학적 또는 병리학적 반응을 포함한다. 이러한 자극은, 예를 들어 혈류의 변화 또는 혈관성형술 절차에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나노입자 조성물의 투여는 주입하지 않은 혈관의 직경과 비교하여 혈관 직경의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 95%, 또는 그 초과 중 어느 것만큼의 증가로 이어진다. 음성 재형성은, 예를 들어 혈관조영술에 의해 병변 부위 (또는 질환 부위)에서 퍼센트 직경 협착으로서 정량화될 수 있다. 재형성의 정도를 결정하는 또 다른 방법은 혈관내 초음파 (IVUS)를 사용하여 병변내 외부 탄성판 면적을 측정하는 것을 수반한다. IVUS는 외부 탄성판 뿐만 아니라 혈관 내강을 영상화할 수 있는 기술이다. 일부 실시양태에서, 음성 재형성은 혈관 중재적 시술, 스텐트시술 예컨대 혈관성형술, 또는 아테롬절제술과 연관되어 있다. 따라서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 동안에 또는 그 후에 주입될 수 있다.

[0142] 상기 기재된 바와 같은 재협착 또는 폐고혈압을 치료하는 방법 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 혈관에서의 혈관 섬유증 (예컨대 혈관중막 섬유증 또는 혈관외막 섬유증)을 억제한다. 일부 실시양태에서, 혈관은 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 관상 동맥 또는 말초 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 폐동맥이다.

[0143] 본원에 사용된 혈관 섬유증은 혈관에서의 광범위한 섬유성 (결합) 조직 형성을 지칭하며, 예를 들어 혈관중막 섬유증 또는 혈관외막 섬유증을 포함한다. 혈관 섬유증은 세포외 매트릭스의 풍부한 침착, 및 근섬유모세포 및 섬유모세포의 증식과 빈번하게 연관되어 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 혈관에서의 섬유성 조직 형성을 억제하고, 예를 들어 주입하지 않은 혈관과 비교하여 섬유성 조직 형성을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관에서의 세포외 매트릭스의 침착을 억제하고, 예를 들어 주입하지 않은 혈관과 비교하여 세포외 매트릭스의 침착을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관에서의 근섬유모세포의 증식을 억제하고, 예를 들어 주입하지 않은 혈관과 비교하여 근섬유모세포의 증식을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관에서의 섬유모세포의 증식을 억제하고, 예를 들어 주입하지 않은 혈관과 비교하여 섬유모세포의 증식을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것만큼 억제한다. 일부 실시양태에서, 혈관 섬유증은 혈관 중재적 시술, 스텐트시술 예컨대 혈관성형술, 또는 아테롬절제술과 연관되어 있다.

[0144] 본원에 제공된 방법은 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)으로 진단되었거나 또는 그를 갖는 것으로 의심되는 개체 (예를 들어 인간)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 과형성 조직 (예컨대 종양)의 절제를 겪은 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 수술을 거부한 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 의학적으로 수술불가능하다. 실시양태의 일부에서, 개체는 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압) 발생에 대해 유전적으로 또는 달리 소인이 있다 (예를 들어 위험 인자를 가짐). 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 병력, 전구 질환의 존재, 유전적 고려사항, 및 환경 노출을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압) 위험이 있는 개체는, 예를 들어 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 경험한 친척이 있는 개체, 및 그 위험이 유전자 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 개체를 포함한다.

[0145] 본원에 제공된 방법은 보조 세팅으로 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 신보조 세팅으로 실시되며, 즉 방법은 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 이전에 치료받은 바 있는 개체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성이거나, 비-반응성이거나, 부분 반응성이거나, 처음에는 반응성이거나, 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 치료 시점에서 선행 요법

시에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는, 예를 들어 반응 실패 및/또는 독성으로 인해, 선행 요법을 계속하기에 부적합하다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법으로서 사용된다.

[0146] 증식증을 치료하기 위한 본원에 기재된 방법은 단독요법 뿐만 아니라 또 다른 작용제와의 조합 요법으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 적어도 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 다른 치료제는 화학요법제 또는 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 알킬화제, 안트라시클린 항생제, DNA 가교제, 항대사물, 인돌 퀴논, 탁산, 또는 백금계 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 본원에 기재된 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체를 치료하는 방법 중 어느 것에 사용하기 위한, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함한다.

[0148] 바이오마커

[0149] 본 발명은 mTOR 억제제 나노입자 조성물로의 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 바이오마커를 사용한다. 본원에 기재된 바이오마커의 정상 서열, 발현 수준 및/또는 활성 수준으로부터의 편차가 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 기준으로서 사용될 수 있다.

[0150] 본원에 사용된 "바이오마커"는 과형성 세포 (예컨대 암 세포, 또는 폐고혈압 또는 재협착에서의 이상 증식성 세포)에 의해 코딩되거나 또는 그에서 발현되며, 진단, 예후 및/또는 과형성 세포에 대한 mTOR 억제제 나노입자 조성물의 우선적 표적화에 유용한 분자 (전형적으로 단백질, 핵산, 탄수화물 또는 지질)를 지칭할 수 있다. 본원에 기재된 바이오마커는 mTOR-연관 유전자, mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자, 또는 mTOR-연관 유전자 또는 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자의 유도체, 예컨대 mTOR-연관 유전자에 상응하는 핵산 (DNA 또는 RNA), 단백질, 또는 그의 천연 변형된 핵산 또는 단백질을 포함한다. 바이오마커의 서열, 발현 수준 및/또는 활성 수준에서의 이상은 과형성 세포에서의 정상 mTOR 신호전달 수준보다 높은 mTOR 신호전달 수준과 상관관계가 있다.

[0151] mTOR 신호전달 경로

[0152] mTOR 신호전달 경로는 신호의 다양한 공급원을 감지하고, 신호를 mTOR 복합체로 전달하는 다중 상류 단백질에 의해 매개된다. mTOR 복합체는 상류 신호를 통합하고, 하류 이펙터 단백질을 활성화 또는 억제함으로써 세포 성장 및 증식을 조절한다. mTOR 신호전달 경로는 기재된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Laplante et al. Journal of cell science 122.20 (2009): 3589-3594]을 참조한다.

[0153] mTOR 복합체는 촉매 서브유닛으로서 mTOR 단백질인 289-kDa 세린-트레오닌 키나제를 포함하는 다중-서브유닛 단백질 복합체이다. 적어도 2종의 구조적으로 및 기능적으로 별개인 mTOR 복합체인 mTOR 복합체 1 (mTORC1) 및 mTOR 복합체 2 (mTORC2)가 존재하며, 이들 각각은 단백질 성분의 별개의 세트를 포함한다. mTORC1 및 mTORC2는 mTOR 억제제에 대한 친화도를 포함한 별개의 생화학적 특성, 및 신호전달 특성 (예컨대 상류 및 하류 상호작용 파트너)을 갖는 것으로 공지되어 있다. 예를 들어, 라파마이신 (또는 라파로그)은 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 도메인 (FRB)과 상호작용하는 12 kDa (FKBP12)의 FK506-결합 단백질에 결합하고, 따라서 mTORC1 기능을 억제한다. mTORC2는 라파마이신-비감수성으로서 특징화된 바 있으며, 즉 라파마이신 (또는 라파로그)이 mTORC1을 억제하기에 충분한 낮은 농도에서, 라파마이신 (또는 라파로그)은 mTORC2의 활성을 무의미한 양 (예컨대 약 1% 미만)으로 억제한다. 라파마이신 (또는 라파로그)이 mTORC2의 활성을 유의한 양 (예컨대 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 어느 것)으로 억제하는 농도에서, 라파마이신 (또는 라파로그)은 치료될 개체에 대해 독성일 수 있다.

[0154] mTORC1은, mTOR 단백질, mTOR의 조절-연관 단백질 (RAPTOR); Sec13 단백질 8을 갖는 포유동물 치사인자 (mLST8, GβL로도 공지됨); 프롤린-풍부 AKT 기질 40 kDa (PRAS40); 및 DEP-도메인-함유 mTOR-상호작용 단백질 (DEPTOR)을 포함한 적어도 5종의 단백질을 포함한다. mTORC1에 의해 통합된 신호는 성장 인자, 에너지 상태, 산소 수준 및 아미노산을 포함한다. 상류 신호를 감지하고 mTORC1 활성을 조절하는 중요한 축은, TSC1/2 및 RHEB (뇌에 풍부한 Ras 상동체)를 수반한다. TSC1/2는, 소형 GTPase RHEB에 대한 GTPase-활성화 단백질 (GAP)로서 기능하는, TSC1 및 TSC2로 구성된 이종이량체 단백질 복합체이다. RHEB는 직접 상호작용을 통해 mTORC1

활성을 자극할 수 있는 반면에, TSC1/2는 RHEB를 그의 불활성 GDP-결합된 상태로 전환시킬 수 있고, 그에 의해 mTORC1 활성을 음성적으로 조절한다. 추가로, TSC1/2-비의존성 신호전달 경로는, 상류 신호를 매개하고 mTORC1 활성을 조절하기 위해 존재한다.

[0155] 상류 신호의 상이한 공급원은 다양한 신호전달 경로를 통해 mTORC1로 전달된다. 예를 들어, 성장 인자는 인슐린 및 Ras 신호전달 경로의 활성화를 통해 mTORC1을 자극한다. 인슐린 신호전달 경로는 그의 세포-표면 수용체에 결합하는 인슐린 (예컨대 IGF-1)에 의해 개시되며, 이는 인슐린 수용체의 티로신 키나제 활성을 자극하고, 인슐린 수용체 기질 1 (IRS1)을 인산화시킨다. 인산화된 IRS-1은 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트 (PtdIns(3,4,5)P_3, 또는 PIP_3)를 생산하도록 PI3K를 활성화시킨다. PTEN (포스파타제 및 텐신 상동체)은, PIP_3을 PIP_2 (PtdIns(4,5)P_2)로 탈인산화시키고, 그에 의해 인슐린 신호전달 경로를 억제함으로써 PIP_3의 세포내 수준을 음성적으로 조절한다. PIP_3은 AKT (단백질 키나제 B, 또는 PKB로도 공지됨)를 형질 막에 동원하고, PDK1 (단백질 키나제 3-포스포이노시티드 의존성 단백질 키나제-1)을 통한 인산화에 의해 AKT를 활성화시킨다. 활성화된 AKT는 또한 TSC2를 인산화시켜, TSC1/2의 불활성화, 및 따라서 mTORC1의 활성화로 이어진다. 대안적으로, AKT 활성화는 TSC1/2-비의존성 방식으로 인산화 및 mTORC1로부터의 PRAS40의 해리를 촉진함으로써 mTORC1을 활성화시킬 수 있다.

[0156] 세포-표면 수용체에 결합하는 성장 인자는 또한 Ras 신호전달 경로를 통해 mTORC1로 신호전달될 수 있다. 예를 들어, 세포외 리간드 (예컨대 EGF)의 결합은 티로신 키나제 수용체 (예컨대 EGFR)를 활성화시켜, 도킹 단백질, 예컨대 GRB2를 동원하는 수용체의 세포질 도메인의 인산화, 및 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 SOS의 활성화로 이어질 수 있다. 활성화된 SOS는 Ras로부터의 GDP의 제거를 촉진하고, Ras가 GTP에 결합하고 활성화되도록 한다. 뉴로피브로민 (NF)-1은 Ras의 GTPase 활성을 자극하는 것에 의한 Ras 경로의 음성 조절인자이다. NF-2는 Grb2-SOS 복합체의 하류에 작용하는, Ras 신호전달의 또 다른 음성 조절인자이다. 활성화된 Ras는 하류 단백질 키나제 RAF를 활성화시키며, 이는 MEK를 인산화 및 활성화시킨다. MEK는 MAPK (미토겐-활성화 단백질 키나제, ERK 또는 세포외 신호-조절 키나제로도 공지됨)를 인산화 및 활성화시킨다. ERK1/2는 TSC2를 직접 인산화시키거나, 또는 TSC2를 또한 인산화시키는 p90 리보솜 S6 키나제 1 (RSK1)을 활성화시키고, 그에 의해 TSC1/2의 불활성화 및 mTORC1의 활성화로 이어질 수 있다.

[0157] AMP-활성화 단백질 키나제 (AMPK)는 세포내 에너지 상태에 대한 주요 센서이며, mTORC1의 조절인자이다. AMPK 경로에서의 상이한 활성화 메카니즘 중에서도, STK11 (세린/트레오닌 키나제 11, LBK1로도 공지됨)은 AMPK의 1차 상류 키나제로서 기능할 수 있으며, 이는 에너지 고갈 시에 AMPK를 활성화시킨다. 활성화된 AMPK는 TSC2를 인산화시키며, 이는 TSC1/2 GAP 활성을 활성화시키고, Rheb를 불활성화시키고, 그에 의해 mTORC1 활성화를 감소시킨다. AMPK는 또한 RAPTOR을 직접 인산화시킬 수 있으며, 이는 mTORC1 활성을 억제한다.

[0158] 유사하게, 저산소증 (낮은 산소 농도)은 AMPK의 활성화를 통해 mTORC1로 신호전달될 수 있다. 대안적으로, 저산소증은 DNA 손상 반응 1 (REDD1)의 전사 조절을 통해 TSC1/2를 활성화시킬 수 있다. 저산소증은 또한 PML (전골수구성 백혈병 종양 억제인자) 또는 BNIP3 (BCL2/아데노바이러스 E1B 19kDa 단백질-상호작용 단백질 3)을 통해 RHEB-mTOR 상호작용을 방해함으로써 mTORC1 신호전달을 감소시킬 수 있다.

[0159] 아미노산은 mTORC1 활성을 양성적으로 조절하며, mTORC1로의 아미노산 박탈의 신호전달은 TSC1/2 비의존성일 수 있다. 소형 GTPase의 패밀리인 RAGA, RAGB, RAGC, 및 RAGD를 포함한 RAG 단백질은 아미노산 감수성 방식으로 RAPTOR에 결합하고, mTORC1의 활성화를 촉진할 수 있다.

[0160] mTORC1 활성을 조절하는 추가의 상류 신호는, 유전자독성 스트레스, 염증, Wnt 리간드 및 포스파티드산 (PA)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 염증유발 시토카인, 예컨대 TNFα는, IκB 키나제-β (IKKβ)를 활성화시키며, 이는 TSC1을 불활성화시켜, mTORC1 활성화로 이어진다. Wnt 경로의 활성화는, TSC2를 인산화시키고 TSC1/2를 활성화시켜 mTORC1 활성을 감소시키는 글리코겐 신타제 키나제 3 (GSK3)을 억제할 수 있다.

[0161] mTORC2는 mTOR 단백질, mTOR의 라파마이신-비감수성 동반인자 (RICTOR); 상호작용하는 포유동물 스트레스-활성화 단백질 키나제 단백질 (mSIN1); Rictor-1로 관찰된 단백질 (PROTOR-1); mLST8, 및 DEPTOR을 포함한 적어도 6종 단백질을 포함한다. mTORC2는 잔기 Ser473에서의 AKT의 활성화, 및 일부 AKT 기질의 하류 인산화에 수반된다. mTORC2는 또한, 예를 들어 단백질 키나제 Cα (PKCα) 인산화, 팍실린의 인산화, 및 RhoA 및 RAC1의 GTP 로딩을 촉진함으로써 세포골격 편성을 조절한다.

[0162] mTOR 신호전달 경로의 출력은 다양한 분자, 세포 및 생리학적 효과를 포함한다. 예를 들어, mTORC1의 활성화는 단백질, 지질 및 소기관 (예컨대 미토콘드리아)의 생합성을 촉진하는 것을 포함한 많은 하류 활성, 및 자가포식

의 억제로 이어진다. 예를 들어, mTORC1은 진핵 개시 인자 4E (eIF3E)-결합 단백질 1 (4EBP1) 및 p70 리보솜 S6 키나제 I (S6K1)을 인산화시킴으로써 단백질 합성을 촉진한다. 인산화된 4EBP1 (p-4EBP1)은 그의 eIF4E에의 결합을 방지하고, eIF4E가 cap-의존성 번역을 촉진하는 것을 가능하게 한다. S6K1의 인산화는 S6K1의 키나제 활성을 활성화시키며, 이는 많은 단백질 표적, 예컨대 S6K1 aly/REF-유사 표적 (SKAR), 프로그램화된 세포 사멸 4 (PDCD4), 진핵 신장 인자 2 키나제 (eEF2K) 및 리보솜 단백질 S6의 활성을 조절함으로써 mRNA 생합성, cap-의존성 번역 및 신장, 및 리보솜 단백질의 번역을 촉진한다. 활성화된 mTORC1은 또한 ULK1 및 ATG13을 인산화 및 억제할 수 있으며, 이는 자가포식을 억제한다. mTORC2의 활성화는 포크헤드 박스 단백질 O1 (FoxO1) 및 FoxO3a 전사 인자의 활성화로 이어질 수 있으며, 이는 스트레스 내성, 대사, 세포 주기 정지 및 아폽토시스에 수반되는 유전자의 발현을 제어한다.

[0163] mTOR-연관 유전자

[0164] 본원에 기재된 바이오마커 및 mTOR-활성화 이상은 mTOR-연관 유전자와 관련되어 있다. 본원에 사용된 "mTOR-연관 유전자"는 mTOR 신호전달 경로에 참여하는 분자, 예컨대 단백질을 코딩한다. 본 발명에 의해 고려된 mTOR-연관 유전자는 섹션 "mTOR 신호전달 경로"에 기재된 유전자를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. mTOR-연관된 유전자는 mTORC1 및/또는 mTORC2 복합체의 일부로서 기능하거나, 또는 상류 신호를 매개하여 mTORC1 및/또는 mTORC2 복합체를 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 MTOR, TSC1, TSC2, RHEB, AKT (예컨대 AKT1), PI3K (예컨대 PIK3CA 및 PIK3CG), PTEN, NF1, NF2, STK11, TP53, FGFR4, BAP1, RAS, SOS, GRB2, IRS1, PDK1, RAF, MEK, ERK1, ERK2, RSK1, GSK3, REDD1, BNIP3, PML, AMPK, RAPTOR, DEPTOR, mLST8, PRAS40, VPS34, RAGA, RAGB, RAGC, RAGD, 팍실린, RHOA, RAC1, mSIN1, RICTOR (예컨대 RICTOR-1), PROTOR-1, PKCα, PLD, IKKβ 및 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, BAP1, 및 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 mTOR-연관 유전자의 예시적인 참조 (즉, 야생형) 서열 및 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 RNA 및 단백질)는 하기 기재되어 있다.

[0165] mTOR

[0166] mTOR은 세린/트레오닌-단백질 키나제 mTOR, FK506-결합 단백질 12-라파마이신 복합체-연관 단백질 1, FKBP12-라파마이신 복합체-연관 단백질, 포유동물 라파마이신 표적, 메카니즘적 라파마이신 표적, 라파마이신 및 FKBP12 표적 1, 라파마이신 표적 단백질 1, FRAP, FRAP1, FRAP2, RAFT1, 및 RAPT1로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 MTOR 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 1의 역방향 가닥의 뉴클레오티드 11106531로부터 뉴클레오티드 11262557까지의 진뱅크(Genbank) 수탁 번호 NC_000001.11에 의해 확인된다. 야생형 MTOR 유전자는 59개의 엑손을 포함하고, MTOR 유전자의 돌연변이는 59개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 MTOR 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 야생형 mTOR 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_004949.1에 의해 확인된다. 야생형 mTOR 단백질은 HEAT 반복부, FAT 도메인, FKBP12-라파마이신 결합 (FRB) 도메인, 세린/트레오닌 키나제 촉매 도메인, 및 카르복시-말단 FATC 도메인을 포함한 다양한 도메인을 포함한다. mTOR 단백질의 돌연변이는 단백질 도메인 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합에서 발생할 수 있다.

[0168] 일부 실시양태에서, 야생형 mTOR 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_004958.3에 의해 확인된다.

[0169] AKT

[0170] AKT는 단백질 키나제 B (PKB)로도 공지되어 있으며, 인간 게놈은 3개의 AKT 패밀리 구성원인 Akt1, Akt2, 및 Akt3을 코딩한다. 본 출원은 AKT 패밀리의 임의의 구성원에서의 mTOR-활성화 이상을 고려한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 AKT1이다.

[0171] AKT1은 RAC-알파 세린/트레오닌 단백질 키나제, 단백질 키나제 B, 단백질 키나제 B 알파, PKB 알파, 원종양유전자 c-Akt, AKT, RAC, CWS6, PRKBA, 및 RAC-알파로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 AKT1 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 14의 역방향 가닥의 뉴클레오티드 104769349로부터 뉴클레오티드 104795743까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000014.9에 의해 확인된다. 야생형 AKT1 유전자는 17개의 엑손을 포함한다. AKT1 유전자의 돌연변이는 17개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 AKT1 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 야생형 AKT1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001014431.1에 의해 확인된다.

야생형 AKT1 단백질은 PH 도메인, 단백질 키나제 도메인, 및 AGC-키나제 C-말단 도메인을 포함한 다양한 도메인을 포함한다. AKT1 단백질의 돌연변이는 단백질 도메인 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합에서 발생할 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 야생형 AKT1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001014431.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 AKT1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001014432.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 AKT1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_005163.2에 의해 확인된다.

[0174] PI3K

[0175] PI3K는 포스파티딜이노시톨의 이노시톨 고리의 3 위치 히드록실 기를 인산화시킬 수 있는 관련 지질 키나제의 패밀리이다. 클래스 I, 클래스 II, 클래스 III 및 클래스 IV를 포함한 PI3K의 4종의 클래스가 존재한다. 클래스 IA PI3K는 p110 촉매 서브유닛과 p85 조절 서브유닛 사이의 이종이량체로 구성된다. p85 규제 서브유닛은 p85α, p55α, p50α, p85β 및 p55γ로 지정된 5종의 변이체를 갖는다. 인간 게놈에서, p85α, p55α 및 p50α는 동일한 유전자 (PIK3R1)에 의해 코딩되는 스플라이스 변이체인 반면에, p85β는 유전자 PIK3R2에 의해 코딩되고, p55α는 유전자 PIK3R3에 의해 코딩된다. p110 촉매 서브유닛은 p110α, p110β, 및 p110δ로 지정된 3종의 변이체를 가지며, 이는 3종의 개별 유전자에 의해 코딩된다. 유전자 PIK3CA는 p110α를 코딩하고, 유전자 PIK3CB는 p110β를 코딩하고, 유전자 PIK3CD는 인간 게놈에서 p110δ를 코딩한다. 클래스 IA PI3K와 유사하게, 클래스 IB PI3K는 촉매 서브유닛 및 조절 서브유닛으로 구성된다. 클래스 IA PI3K는 수용체 티로신 키나제 (RTK)에 의해 활성화되는 반면에, 클래스 IB PI3K는 G-단백질-커플링된 수용체 (GPCR)에 의해 활성화된다. 유일하게 공지된 클래스 IB PI3K 촉매 서브유닛은 유전자 PIK3CG에 의해 코딩되는 p110γ이다. p110γ에 대해, p101 및 p84/p87PIKAP를 포함한 2종의 공지된 조절 서브유닛이 존재한다. 본 출원은 PI3K의 임의의 클래스, 구성원, 복합체, 서브유닛, 변이체, 또는 변이체의 조합에서의 mTOR-활성화 이상을 고려한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 PIK3CA이다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 PIK3CG이다.

[0176] PIK3CA는 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 알파 이소형, PI3-키나제 서브유닛 알파, PI3K-알파, PtdIns-3-키나제 서브유닛 알파, 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나제 110 kDa 촉매 서브유닛 알파, PtdIns-3-키나제 서브유닛 p110-알파, p110알파, MCM, CWS5, MCAP, PI2K, CLOVE, 및 MCMTC로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CA 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 3의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 179148114로부터 뉴클레오티드 179240084까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000003.12에 의해 확인된다. 야생형 PIK3CA 유전자는 23개의 엑손을 포함한다. PIK3CA 유전자의 돌연변이는 23개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 PIK3CA 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CA 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_006209.2에 의해 확인된다. 야생형 PIK3CA 단백질은 PI3K-ABD 도메인, PI3K-RBD 도메인, C2-PI3K-유형 도메인, PIK 나선형 도메인 및 PI3K/PI4K 도메인을 포함한 다양한 도메인을 포함한다. PIK3CA 단백질의 돌연변이는 단백질 도메인 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합에서 발생할 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CA 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_006218.2에 의해 확인된다.

[0179] PIK3CG는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 촉매 서브유닛 감마; PI3K, PIK3, PI3CG; PI3Kγ; p110γ, 및 p120-PI3K로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CG 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 7의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 106865278로부터 뉴클레오티드 106908978까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000007.14에 의해 확인된다. 야생형 PIK3CG 유전자는 14개의 엑손을 포함한다. PIK3CG 유전자의 돌연변이는 14개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 PIK3CG 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CG 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_002640.2에 의해 확인된다. 야생형 PIK3CG 단백질은 PI3K-ABD 도메인, PI3K-RBD 도메인, C2-PI3K-유형 도메인, PIK 나선형 도메인 및 PI3K/PI4K 도메인을 포함한 다양한 도메인을 포함한다. PIK3CG 단백질의 돌연변이는 단백질 도메인 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합에서 발생할 수 있다.

[0181] 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CG 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001282426.1에

의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CG 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_002649.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PIK3CG 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001282427.1에 의해 확인된다.

[0182] TSC1

[0183] TSC1은 하마르틴, 결절성 경화증 1 단백질, TSC, KIAA0243, 및 LAM으로도 공지되어 있다. TSC1 단백질은 mTORC1 신호전달을 음성적으로 조절함으로써 TSC2와의 복합체의 일부로서 기능한다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 9의 역방향 가닥의 뉴클레오티드 132891348로부터 뉴클레오티드 132945370까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000009.12에 의해 확인된다. 야생형 TSC1 유전자는 25개의 엑손을 포함한다. TSC1 유전자의 돌연변이는 25개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 TSC1 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0184] 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000359.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001155898.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001155899.1에 의해 확인된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000368.4에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001162426.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001162427.1에 의해 확인된다.

[0186] TSC2

[0187] TSC2는 투베린, 결절성 경화증 2 단백질, 단백질 포스파타제 1 조절 서브유닛 160, TSC4, PPP1R160, 및 LAM으로도 공지되어 있다. TSC2 단백질은 mTORC1 신호전달을 음성적으로 조절함으로써 TSC1과의 복합체의 일부로서 기능한다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 16의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 2047936으로부터 뉴클레오티드 2088712까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000016.10에 의해 확인된다. 야생형 TSC2 유전자는 42개의 엑손을 포함한다. TSC2 유전자의 돌연변이는 42개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 TSC2 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0188] 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000539.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001070651.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001107854.1에 의해 확인된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000548.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001077183.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TSC2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001114382.1에 의해 확인된다.

[0190] RHEB

[0191] RHEB는 GDP-결합된 불활성 형태와 GTP-결합된 활성 형태 사이를 왕복하여 mTORC1 신호전달을 조절하는 소형 GTPase 슈퍼패밀리의 구성원이다. 인간 게놈은 또한 염색체 10 상의 RHEBP1을 포함한 RHEB의 3종의 위유전자를 갖는다. 추가로, RHEBL1 (뇌에 풍부한 Ras 상동체 유사-1) 유전자는, 또한 TSC1/2 복합체의 하류 표적인 RHEB의 상동체를 코딩하고, mTOR을 통해 신호 전달을 촉진한다. 본 출원은 RHEB, RHEB 위유전자, 및 RHEBL1을 포함한 모든 RHEB-관련 유전자에서의 mTOR-활성화 이상을 고려한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자는 RHEB이다.

[0192] RHEB는 뇌에 풍부한 Ras 상동체, GTP-결합 단백질 Rheb 및 RHEB2로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 RHEB 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 7의 역방향 가닥의 뉴클레오티드 151466012로부터 뉴클레오티드 151519924까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000007.14에 의해 확인된다. 야생형 RHEB 유전자는 9개의 엑손을 포함한다. RHEB 유전자의 돌연변이는 9개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 RHEB 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 야생형 RHEB 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_005605.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 RHEB 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_005614.3에 의해

확인된다.

[0194] STK11

[0195] STK11은 세린/트레오닌-단백질 키나제 STK11, 간 키나제 B1, 신암종 항원 NY-REN-19, PJS, LKB1, 및 hLKB1로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 STK11 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 19의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 1205799로부터 뉴클레오티드 1228435까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000019.10에 의해 확인된다. 야생형 STK11 유전자는 13개의 엑손을 포함한다. STK11 유전자의 돌연변이는 13개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 STK11 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0196] 일부 실시양태에서, 야생형 STK11 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000446.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 STK11 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000455.4에 의해 확인된다.

[0197] NF1

[0198] NF1은 신경섬유종증-관련 단백질, 뉴로피브로민 1, WSS, NFNS, 및 VRNF로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 17의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 31007873으로부터 뉴클레오티드 31377677까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000017.11에 의해 확인된다. 야생형 NF1 유전자는 73개의 엑손을 포함한다. NF1 유전자의 돌연변이는 73개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 NF1 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0199] 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001035957.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000258.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001121619.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1은 전장 NF1 단백질로부터 C-말단 1534 아미노산이 결여된 천연 말단절단된 NF1 단백질이다. NF1 단백질은 Ras-GAP 도메인 및 CRAL-TRIO 도메인을 포함한다. NF1 단백질의 돌연변이는 상기 단백질 도메인 중 어느 하나 또는 둘 다에서 발생할 수 있다.

[0200] 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001042492.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000267.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001128147.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, NF1 단백질을 코딩하는 야생형 mRNA는 RNA 편집 (CGA>UGA→Arg1306Term)에 적용되어, 조기 번역 종결을 유발하고, 천연 말단절단된 NF1 단백질을 생산한다.

[0201] NF2

[0202] NF2는 메를린, 모에신-에즈린-라딕신-유사 단백질, 뉴로피브로민-2, 슈바노메를린, 슈바노민, SCH, CAN, 및 BANF로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 22의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 29603556으로부터 뉴클레오티드 29698600까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000022.11에 의해 확인된다. 야생형 NF2 유전자는 18개의 엑손을 포함한다. NF2 유전자의 돌연변이는 18개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 NF2 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0203] 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000259.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_057502.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861546.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861966.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861967.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861968.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861969.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861970.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_861971.1에 의해 확인된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000268.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호

NM_016418.5에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181825.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181828.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181829.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181830.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181831.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181832.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NF2 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_181833.2에 의해 확인된다.

[0205] PTEN

[0206] PTEN은 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리포스페이트 3-포스파타제 및 이중-특이성 포스파타제 PTEN, 다발성 진행성 암의 돌연변이 1, 포스파타제 및 텐신 동족체, MMAC1, TEP1, BZS, DEC, CWS1, GLM2, MHAM, 및 PTEN1로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 10의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 87863438로부터 뉴클레오티드 87971930까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000010.11에 의해 확인된다. 야생형 PTEN 유전자는 16개의 엑손을 포함한다. PTEN 유전자의 돌연변이는 16개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 PTEN 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다.

[0207] 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000305.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001291646.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_001291647.1에 의해 확인된다. 야생형 PTEN 단백질은 포스파타제 텐신-유형 도메인, 및 C2 텐신-유형 도메인을 포함한다. PTEN 단백질의 돌연변이는 상기 단백질 도메인 중 어느 하나 또는 둘 다에서 발생할 수 있다.

[0208] 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000314.6에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001304717.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 PTEN 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_001304718.1에 의해 확인된다.

[0209] mTOR 경로와 교차대화하는 유전자

[0210] 본 출원에 고려된 mTOR-연관 유전자는, mTOR 경로와 교차대화하고, 그에 의해 mTOR 신호전달 경로의 활성 (예를 들어 mTORC1 및/또는 mTORC2를 통해 매개됨)을 조정하는 경로의 유전자를 또한 포함한다. 예를 들어, TP53, FGFR4, BAP1, FLT3, KRAS 및 NRAS는 mTOR 경로와 교차대화할 수 있는 유전자의 비제한적 예로서 하기 기재되어 있다.

[0211] 종양 단백질 p53, P53, BCC7, LFS1 또는 TRP53으로도 공지된 TP53은, 표적 유전자의 발현을 조절하기 위해 다양한 세포 스트레스에 반응하고, 그에 의해 세포 주기 정지, 아폽토시스, 노쇠, DNA 복구, 또는 대사의 변화를 유도하는 종양 억제 단백질이다. TP53은 mTOR 활성을 억제함으로써 mTOR 신호전달 경로와 교차대화한다. 일부 실시양태에서, 야생형 TP53 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 17의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 7668402로부터 뉴클레오티드 7687550까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000017.11에 의해 확인된다. 야생형 TP53 유전자는 12개의 엑손을 포함한다. TP53 유전자의 돌연변이는 12개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 TP53 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. TP53에 의해 코딩되는 야생형 단백질은 다중 이소형, 예컨대 이소형 a-1을 포함한다. 돌연변이는 TP53 이소형 중 어느 것에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 TP53 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_000537.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 TP53 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000546.5에 의해 확인된다.

[0212] FGFR4는 섬유모세포 성장 인자 수용체 4, TKF, JTK2, 및 CD334로도 공지되어 있다. FGFR4는 섬유모세포 성장 인자 수용체 패밀리의 구성원이다. FGFR4에 의해 코딩되는 단백질의 세포외 도메인은 섬유모세포 성장 인자와 상호작용하고, 유사분열촉진 및 분화에 수반되는 하류 신호의 캐스케이드를 개시한다. FGFR4는 mTOR 신호전달 경로와 교차대화한다. 예를 들어, RAS는 FGFR4 및 mTOR의 공통 조절인자로 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 FGFR4 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 5의 정방향 가닥의 뉴클레오티드 177086872으로부터 뉴클레오티드 177098142까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000005.10에 의해

확인된다. 야생형 FGFR4 유전자는 19개의 엑손을 포함한다. FGFR4 유전자의 돌연변이는 19개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 FGFR4 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 TP53 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_002002.3에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 FGFR4 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_002011.4에 의해 확인된다.

[0213] BAP1은 BRCA1 연관 단백질-1, UCHL2, hucep-6 또는 HUCEP-13으로도 공지되어 있다. BAP1은 단백질로부터 유비퀴틴의 제거에 수반되는 탈유비퀴틴화 효소의 유비퀴틴 C-말단 히드롤라제 서브패밀리에 속한다. 코딩되는 효소는 유방암 유형 1 감수성 단백질 (BRCA1)에 후자의 RING 핑거 도메인을 통해 결합하고, 종양 억제인자로서 작용한다. 추가로, 효소는 전사의 조절, 세포 주기 및 성장의 조절, DNA 손상 및 염색질 역학에 대한 반응에 수반될 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 BAP1 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 3의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 52401004로부터 뉴클레오티드 52410105까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000003.12에 의해 확인된다. 야생형 BAP1 유전자는 17개의 엑손을 포함한다. BAP1 유전자의 돌연변이는 17개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 BAP1 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 BAP1 단백질의 아미노산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_004647.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 BAP1 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_004656.3에 의해 확인된다.

[0214] FLT3은 fms-관련 티로신 키나제 3, FLK2, STK1, CD135 또는 FLK-2로도 공지되어 있다. FLT3은 클래스 III 수용체 티로신 키나제를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 야생형 FLT3 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 13의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 28003274로부터 뉴클레오티드 28100592,까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000013.11에 의해 확인된다. 야생형 FLT3 유전자는 27개의 엑손을 포함한다. FLT3 유전자의 돌연변이는 27개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 FLT3 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, FLT3 단백질을 코딩하는 아미노산은 진뱅크 수탁 번호 NP_004110.2에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NRAS 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_004119.2에 의해 확인된다.

[0215] KRAS는 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동성, NS, NS3, CFC2, KRAS1, KRAS2, RASK2, KI-RAS, C-K-RAS, K-RAS2A, K-RAS2B, K-RAS4A, 또는 K-RAS4B로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 KRAS 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 12의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 25204789로부터 뉴클레오티드 25250931까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000012.12에 의해 확인된다. 야생형 KRAS 유전자는 6개의 엑손을 포함한다. KRAS 유전자의 돌연변이는 6개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 KRAS 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, KRAS 단백질을 코딩하는 아미노산은 진뱅크 수탁 번호 NP_004976.2에 의해 확인된다. 다른 실시양태에서, KRAS 단백질을 코딩하는 아미노산은 진뱅크 수탁 번호 NP_203524.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 KRAS 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_004985.3에 의해 확인된다. 다른 실시양태에서, 야생형 KRAS 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_033360.2에 의해 확인된다.

[0216] NRAS는 신경모세포종 RAS 바이러스 (v-ras) 종양유전자 상동체, NS6, CMNS, NCMS, ALPS4, N-ras 또는 NRAS1로도 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 NRAS 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 1의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 114704464로부터 뉴클레오티드114716894까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000001.11에 의해 확인된다. 야생형 NRAS 유전자는 7개의 엑손을 포함한다. NRAS 유전자의 돌연변이는 7개의 엑손 중 어느 것 또는 그의 임의의 조합, 또는 NRAS 유전자의 임의의 인트론 또는 비코딩 영역에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, NRAS 단백질을 코딩하는 아미노산은 진뱅크 수탁 번호 NP_002515.1에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 야생형 NRAS 단백질을 코딩하는 cDNA의 핵산 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_002524.4에 의해 확인된다.

[0217] mTOR-활성화 이상

[0218] 본 출원은 참조 서열로부터의 편차 (즉, 유전자 이상), 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준 및/또는 이상 활성 수준을 포함한, 상기 기재된 어느 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 mTOR-활성화 이상을 고려한다. 본 출원은 본원에 개시된 mTOR-활성화 이상 중 어느 1종 이상의 상태를 기준으로 하는 치료 및 방법을 포괄한다.

[0219] 본원에 기재된 mTOR-활성화 이상은 증가 (즉, 과다활성화)된 mTOR 신호전달 수준 또는 활성 수준과 연관되어 있다. 본 출원에 기재된 mTOR 신호전달 수준 또는 mTOR 활성 수준은 상기 기재된 상류 신호 중 어느 것 또는 그

의 임의의 조합에 대한 반응 시 mTOR 신호전달을 포함할 수 있고, mTORC1 및/또는 mTORC2를 통한 mTOR 신호전달을 포함할 수 있으며, 이는 하류 분자, 세포 또는 생리학적 과정 (예컨대 단백질 합성, 자가포식, 대사, 세포 주기 정지, 아폽토시스 등) 중 어느 것 또는 그의 조합에서의 측정가능한 변화로 이어질 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 mTOR-활성화 이상이 없는 mTOR 활성의 수준보다 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 높도록 mTOR 활성을 과다활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 과다활성화된 mTOR 활성은 mTORC1 단독에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 과다활성화된 mTOR 활성은 mTORC2 단독에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 과다활성화된 mTOR 활성은 mTORC1 및 mTORC2 둘 다에 의해 조정된다.

[0220] mTOR 활성을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Brian CG et al., Cancer Discovery, 2014, 4:554-563]을 참조한다. mTOR 활성은 상기 기재된 바와 같은 mTOR 신호전달 경로의 하류 출력 (예를 들어 분자, 세포 및/또는 생리학적 수준) 중 어느 것을 정량화함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, mTORC1을 통해 mTOR 활성은 인산화된 4EBP1 (예를 들어 P-S65-4EBP1)의 수준, 및/또는 인산화된 S6K1 (예를 들어 P-T389-S6K1)의 수준, 및/또는 인산화된 AKT1 (예를 들어 P-S473-AKT1)의 수준을 결정함으로써 측정될 수 있다. mTORC2를 통해 mTOR 활성은 인산화된 FoxO1 및/또는 FoxO3a의 수준을 결정함으로써 측정될 수 있다. 인산화된 단백질의 수준은 인산화된 관심 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예컨대 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0221] 후보 mTOR-활성화 이상은 다양한 방법을 통해, 예를 들어 문헌 검색에 의해, 또는 유전자 발현 프로파일링 실험 (예를 들어 RNA 서열분석 또는 마이크로어레이 실험), 정량적 단백질체학 실험 및 유전자 서열분석 실험을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 실험 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, 대조군 샘플과 비교하여 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 수집된 샘플 상에서 수행되는 유전자 발현 프로파일링 실험 및 정량적 단백질체학 실험은 이상 수준으로 존재하는 유전자 및 유전자 산물 (예컨대 RNA, 단백질, 및 인산화된 단백질)의 목록을 제공할 수 있다. 일부 경우에, 대조군 샘플과 비교하여 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 수집된 샘플 상에서 수행되는 유전자 서열분석 (예컨대 엑솜 서열분석) 실험은 유전자 이상의 목록을 제공할 수 있다. 통계적 연관성 연구 (예컨대 게놈전반 연관성 연구)는 증식증으로의 실험에서 확인된 이상 (예컨대 이상 수준 또는 유전자 이상)과 연관시키도록 증식증을 갖는 개체의 집단으로부터 수집된 실험 데이터 상에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화된 서열분석 실험 (예컨대 온코패널™ 시험)은 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서 유전자 이상의 목록을 제공하기 위해 수행된다.

[0222] 온코패널™ 시험은 샘플 (예컨대 종양 생검 또는 혈액 샘플)의 다양한 공급원으로부터의 DNA의 체세포 돌연변이, 카피수 변이 및 구조적 재배열을 포함한, 유전자 이상의 검출을 위해 암 관련 유전자의 엑손 DNA 서열 및 인트론 영역을 조사하여, mTOR-활성화 이상일 수 있는 유전자 이상의 후보 목록을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자 이상은 온코패널™ 시험으로부터 선택된 유전자에서의 유전자 이상 또는 이상 수준 (예컨대 발현 수준 또는 활성 수준)이다. 예를 들어, 문헌 [Wagle N. et al. Cancer discovery 2.1 (2012): 82-93]을 참조한다.

[0223] 온코패널™ 시험의 예시적인 버전은 300종의 암 유전자 및 35종의 유전자에 걸쳐 113종의 인트론을 포함한다. 예시적인 온코패널™ 시험에 포함된 300종의 유전자는 하기와 같다: ABL1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX12B, APC, AR, ARAF, ARID1A, ARID1B, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AURKA, AURKB, AXL, B2M, BAP1, BCL2, BCL2L1, BCL2L12, BCL6, BCOR, BCORL1, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BUB1B, CADM2, CARD11, CBL, CBLB, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274, CD58, CD79B, CDC73, CDH1, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CHEK2, CIITA, CREBBP, CRKL, CRLF2, CRTC1, CRTC2, CSF1R, CSF3R, CTNNB1, CUX1, CYLD, DDB2, DDR2, DEPDC5, DICER1, DIS3, DMD, DNMT3A, EED, EGFR, EP300, EPHA3, EPHA5, EPHA7, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ESR1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EXT1, EXT2, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FAS, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FKBP9, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FUS, GATA3, GATA4, GATA6, GLI1, GLI2, GLI3, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB2L1, GPC3, GSTM5, H3F3A, HNF1A, HRAS, ID3, IDH1, IDH2, IGF1R, IKZF1, IKZF3, INSIG1, JAK2, JAK3, KCNIP1, KDM5C, KDM6A, KDM6B, KDR, KEAP1, KIT, KRAS, LINC00894, LMO1, LMO2, LMO3, MAP2K1, MAP2K4, MAP3K1, MAPK1, MCL1, MDM2, MDM4, MECOM, MEF2B, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLL (KMT2A), MLL2 (KTM2D), MPL, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, MYB, MYBL1, MYC, MYCL1 (MYCL), MYCN, MYD88, NBN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NFKBIZ, NKX2-1, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NPRL2, NPRL3, NRAS, NTRK1, NTRK2,

NTRK3, PALB2, PARK2, PAX5, PBRM1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3R1, PIM1, PMS1, PMS2, PNRC1, PRAME, PRDM1, PRF1, PRKAR1A, PRKCI, PRKCZ, PRKDC, PRPF40B, PRPF8, PSMD13, PTCH1, PTEN, PTK2, PTPN11, PTPRD, QKI, RAD21, RAF1, RARA, RB1, RBL2, RECQL4, REL, RET, RFWD2, RHEB, RHPN2, ROS1, RPL26, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SETBP1, SETD2, SF1, SF3B1, SH2B3, SLITRK6, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMC1A, SMC3, SMO, SOCS1, SOX2, SOX9, SQSTM1, SRC, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT3, STAT6, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, TCF3, TCF7L1, TCF7L2, TERC, TERT, TET2, TLR4, TNFAIP3, TP53, TSC1, TSC2, U2AF1, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, ZNF217, ZNF708, ZRSR2. 예시적인 온코패널™ 시험에서 조사된 인트론 영역은 ABL1, AKT3, ALK, BCL2, BCL6, BRAF, CIITA, EGFR, ERG, ETV1, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FUS, IGH, IGL, JAK2, MLL, MYC, NPM1, NTRK1, PAX5, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RAF1, RARA, RET, ROS1, SS18, TRA, TRB, TRG, TMPRSS2의 특이적 인트론 상에 타일링된다. 상기 열거된 유전자 및 인트론 영역을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 온코패널™ 시험의 임의의 실시양태 또는 버전에 포함된 유전자 중 어느 것의 mTOR-활성화 이상 (예컨대 유전자 이상 및 이상 수준)은, mTOR 억제제 나노입자 조성물로의 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 기준으로서 기능하는 것으로 본 출원에 의해 고려된다.

[0224] 후보 유전자 이상이든지 또는 이상 수준이든지 간에 mTOR-활성화 이상은 관련 기술분야에 공지된 방법으로 결정될 수 있다. 세포 (예컨대 세포주) 또는 동물 모델에서의 유전자 실험은 실험에서 관찰되는 모든 이상으로부터 확인된 증식증-연관 이상이 mTOR-활성화 이상인 것을 확정하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, 유전자 이상을 세포주 또는 동물 모델에서 클로닝 및 조작할 수 있고, 조작된 세포주 또는 동물 모델의 mTOR 활성을 측정하고, 유전자 이상을 갖지 않는 상응하는 세포주 또는 동물 모델과 비교할 수 있다. 이러한 실험에서의 mTOR 활성의 증가는 유전자 이상이, 임상 연구에서 실험될 수 있는 후보 mTOR-활성화 이상임을 나타낼 수 있다.

[0225] 유전자 이상

[0226] 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 핵산 (예컨대 DNA 및 RNA) 또는 단백질 서열에 대한 변화 (즉, 돌연변이) 또는 mTOR-연관 유전자의 코딩, 비-코딩, 조절, 인핸서, 사일렌서, 프로모터, 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자와 연관된 후성적 특색을 포함할 수 있다.

[0227] 유전자 이상은 배선 돌연변이 (염색체 재배열 포함) 또는 체세포 돌연변이 (염색체 재배열 포함)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은, 개체의 정상 조직 및 증식증 조직을 포함한 모든 조직에 존재한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 단지 개체의 증식증 조직 (예컨대 종양 조직, 또는 폐고혈압 또는 재협착에서의 이상 증식성 세포)에만 존재한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 단지 증식증 조직의 분획에만 존재한다.

[0228] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 결실, 프레임시프트, 삽입, indel, 미스센스 돌연변이, 넌센스 돌연변이, 점 돌연변이, 단일 뉴클레오티드 변이 (SNV), 침묵 돌연변이, 스플라이스 부위 돌연변이, 스플라이스 변이체, 및 전위를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 mTOR 신호전달 경로의 음성 조절인자에 대한 기능 상실 돌연변이 또는 mTOR 신호전달 경로의 양성 조절인자에 대한 기능 획득 돌연변이일 수 있다.

[0229] 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 mTOR-연관 유전자의 카피수 변이를 포함한다. 통상적으로, 게놈당 각각의 mTOR-연관 유전자의 2개 카피가 존재한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 카피수는 유전자 이상에 의해 증폭되어, 게놈에서 mTOR-연관 유전자의 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 그 초과 중 어느 것의 카피를 생성시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 게놈에서 mTOR-연관 유전자 중 1개 또는 둘 다의 카피의 상실을 유발한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 카피수 변이는 mTOR-연관 유전자의 이형접합성 상실이다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 카피수 변이는 mTOR-연관 유전자의 결실이다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 카피수 변이는 염색체 또는 그의 단편의 결실, 중복, 반전 및 전위를 포함한 게놈의 구조적 재배열에 기인한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 DNA 메틸화, 히드록시메틸화, 이상 히스톤 결합, 염색질 재형성 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR-연관 유전자와 연관된 이상 후성적 특색을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 프로모터는 개체에서, 대조군 수준 (예컨대 표준화된 시험에서의 임상적으로 허용되는 정상 수준)과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과 중 어느 것만큼 과다메틸화된다.

[0231] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 상기 기재된 mTOR-연관 유전자 중 어느 것에서의 유전자 이상 (예컨대 돌연변이 또는 카피수 변이)이다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA,

PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로부터 선택된 1종 이상의 유전자에서의 돌연변이 또는 카피수 변이이다.

[0232] mTOR-연관 유전자에서의 유전자 이상은 유전성 암 및 산발성 암을 포함한 다양한 인간 암에서 확인된 바 있다. 예를 들어, TSC1/2에서의 배선 불활성화 돌연변이는 결절성 경화증을 초래하며, 이러한 상태를 갖는 환자는 피부 및 뇌 과오종을 포함하는 병변, 신장 혈관근지방종, 및 신세포 암종 (RCC)과 함께 존재한다 (Krymskaya VP et al. 2011 FASEB Journal 25(6): 1922-1933). PTEN 과오종 종양 증후군 (PHTS)은 불활성화 배선 PTEN 돌연변이와 연결되어 있으며, 유방암, 자궁내막암, 여포성 갑상선암, 과오종, 및 RCC를 포함한 광범위한 임상 징후와 연관되어 있다 (Legendre C. et al. 2003 Transplantation proceedings 35(3 Suppl): 151S-153S). 게다가 산발성 신장암은 또한 PI3K-Akt-mTOR 경로 (예를 들어 AKT1, MTOR, PIK3CA, PTEN, RHEB, TSC1, TSC2)의 여러 유전자의 체세포 돌연변이를 보유하는 것으로 제시된 바 있다 (Power LA, 1990 Am. J. Hosp. Pharm. 475.5: 1033-1049; Badesch DB et al. 2010 Chest 137(2): 376-387l; Kim JC & Steinberg GD, 2001, The Journal of urology, 165(3): 745-756; McKiernan J. et al. 2010, J. Urol. 183(Suppl 4)). 투명 세포 신세포 암종에서 더 캔서 게놈 아틀라스(the Cancer Genome Atlas)에 의해 확인된 상위 50종의 상당히 돌연변이된 유전자 중, 돌연변이 비율은 mTORC1 활성화 시에 수렴된 유전자 돌연변이에 대해 약 17%이다 (Cancer Genome Atlas Research Network. "Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma." 2013 Nature 499: 43-49). mTOR-연관 유전자에서의 유전자 이상은 리무스 약물로의 치료에 대한 암을 갖는 개체에서의 감수성을 부여하는 것으로 발견된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Wagle et al., N. Eng. J. Med. 2014, 371:1426-33; Iyer et al., Science 2012, 338: 221; Wagle et al. Cancer Discovery 2014, 4:546-553; Grabiner et al., Cancer Discovery 2014, 4:554-563; Dickson et al. Int J. Cancer 2013, 132(7): 1711-1717, 및 Lim et al., J Clin. Oncol. 33, 2015 suppl; abstr 11010]을 참조한다. 상기 참고문헌에 의해 기재된 mTOR-연관 유전자의 유전자 이상이 본원에 포함된다. 일부 mTOR-연관 유전자에서의 예시적인 유전자 이상은 하기 기재되어 있으며, 본 출원은 본원에 기재된 예시적인 유전자 이상에 제한되지는 않는 것으로 이해된다.

[0233] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 MTOR에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 MTOR의 활성화 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, MTOR의 활성화 돌연변이는 N269, L1357, N1421, L1433, A1459, L1460, C1483, E1519, K1771, E1799, F1888, I1973, T1977, V2006, E2014, I2017, N2206, L2209, A2210, S2215, L2216, R2217, L2220, Q2223, A2226, E2419, L2431, I2500, R2505, 및 D2512로 이루어진 군으로부터 선택된 MTOR의 단백질 서열에서 1개 이상의 위치 (예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 초과 중 어느 것의 위치)에 존재한다. 일부 실시양태에서, MTOR의 활성화 돌연변이는 N269S, L1357F, N1421D, L1433S, A1459P, L1460P, C1483F, C1483R, C1483W, C1483Y, E1519T, K1771R, E1799K, F1888I, F1888I L, I1973F, T1977R, T1977K, V2006I, E2014K, I2017T, N2206S, L2209V, A2210P, S2215Y, S2215F, S2215P, L2216P, R2217W, L2220F, Q2223K, A2226S, E2419K, L2431P, I2500M, R2505P, 및 D2512H로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 미스센스 돌연변이 (예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 초과 중 어느 것의 돌연변이)이다. 일부 실시양태에서, MTOR의 활성화 돌연변이는 MTOR과 RHEB의 결합을 방해한다. 일부 실시양태에서, MTOR의 활성화 돌연변이는 MTOR과 DEPTOR의 결합을 방해한다.

[0234] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 TSC1 또는 TSC2에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 TSC1 또는 TSC2의 이형접합성 상실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 TSC1 또는 TSC2에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TSC1 또는 TSC2에서의 프레임시프트 돌연변이 또는 넌센스 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TSC1에서의 프레임시프트 돌연변이 c.1907_1908del이다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TSC1에서의 스플라이스 변이체: c.1019+1G>A이다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TSC2에서의 넌센스 돌연변이 c.1073G>A, 및/또는 TSC1에서의 p.Trp103*이다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TSC1 또는 TSC2에서의 미스센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 미스센스 돌연변이는 TSC1의 위치 A256, 및/또는 TSC2의 위치 Y719에 존재한다. 일부 실시양태에서, 미스센스 돌연변이는 TSC1에서의 A256V 또는 TSC2에서의 Y719H를 포함한다.

[0235] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 RHEB에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 RHEB에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 Y35 및 E139로부터 선택된 RHEB의 단백질 서열에서 1개 이상의 위치에 존재한다. 일부 실시양태에서, RHEB에서의 기능 상실 돌연변이는 Y35N, Y35C, Y35H 및 E139K로부터 선택된다.

[0236] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 NF1에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 NF1에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, NF1에서의 기능 상실 돌연변이는 NF1의 위

치 D1644에서의 미스센스 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 미스센스 돌연변이는 NF1에서의 D1644A이다.

[0237] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 NF2에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 NF2에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, NF2에서의 기능 상실 돌연변이는 넌센스 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, NF2에서의 넌센스 돌연변이는 c.863C>G이다.

[0238] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 PTEN에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 게놈에서의 PTEN의 결실을 포함한다.

[0239] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 PI3K에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 PIK3CA 또는 PIK3CG에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 E542, I844, 및 H1047로 이루어진 군으로부터 선택된 PIK3CA의 위치에서의 미스센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 E542K, I844V, 및 H1047R로 이루어진 군으로부터 선택된 PIK3CA에서의 미스센스를 포함한다.

[0240] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 AKT1에서의 활성화 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화 돌연변이는 AKT1의 위치 H238에서의 미스센스 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 미스센스 돌연변이는 AKT1에서의 H238Y이다.

[0241] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 TP53에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 이상은 TP53에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능 상실 돌연변이는 TP53에서의 프레임시프트 돌연변이, 예컨대 A39fs*5이다.

[0242] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 KRAS에서의 유전자 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 KRAS 유전자의 엑손 2 또는 엑손 3에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 KRAS 아미노산 서열의 G12, G13, S17, P34, Q61, K117 또는 A146으로 이루어진 군으로부터 선택된 위치 중 1개 이상에서의 KRAS 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 G12C, G12S, G12R, G12F, G12L, G12N, G12A, G12D, G12V, G13R, G13C, G13S, G13A, G13D, G13V, G13P, S17G, P34S, Q61K, Q61L, Q61R, Q61H, K117N, A146P, A146T 및 A146V로 이루어진 군으로부터 선택된 KRAS 돌연변이를 포함한다.

[0243] mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 샘플, 예컨대 개체로부터의 샘플 및/또는 참조 샘플에 기초하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 조직 샘플, 또는 조직 샘플로부터 추출된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 세포 샘플 (예를 들어 CTC 샘플), 또는 세포 샘플로부터 추출된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 샘플 또는 종양 샘플로부터 추출된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 생검 샘플, 또는 생검 샘플로부터 추출된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 포름알데히드 고정-파라핀 포매 (FFPE) 샘플, 또는 FFPE 샘플로부터 추출된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 무세포 DNA는 혈액 샘플로부터 단리된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈장 샘플, 또는 혈장 샘플로부터 추출된 핵산이다.

[0244] mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Dickson et al. Int. J. Cancer, 2013, 132(7): 1711-1717; Wagle N. Cancer Discovery, 2014, 4:546-553; 및 Cancer Genome Atlas Research Network. Nature 2013, 499: 43-49]을 참조한다. 예시적인 방법은 생어(Sanger) 서열분석 또는 차세대 서열분석 플랫폼을 사용하는 게놈 DNA 서열분석, 비술파이트 서열분석 또는 다른 DNA 서열 분석-기반 방법; 폴리머라제 연쇄 반응 검정; 계내 혼성화 검정; 및 DNA 마이크로어레이를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 개체로부터 단리된 샘플로부터의 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 후성적 특색 (예컨대 DNA 메틸화, 히스톤 결합, 또는 염색질 변형)은 대조군 샘플로부터의 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 후성적 특색과 비교될 수 있다. 샘플로부터 추출된 핵산 분자는 참조 서열, 예컨대 섹션 "mTOR-연관 유전자"에 기재된 AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및/또는 BAP1 의 야생형 서열에 대해 상대적인 mTOR-활성화 유전자 이상의 존재에 대해 서열분석 또는 분석될 수 있다.

[0245] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 무세포 DNA 서열분석 방법을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 차세대 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 혈액 샘플로부터 단리된 mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 차세대 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 엑솜 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 형광 계내 혼성화 분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유

전자의 유전자 이상은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 평가된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 유전자 이상은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전 및 후에 평가된다.

[0246] 이상 수준

[0247] mTOR-연관 유전자의 이상 수준은 이상 발현 수준 또는 이상 활성 수준을 지칭할 수 있다.

[0248] mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준은 대조군 수준과 비교하여 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자의 수준에서의 증가 또는 감소를 포함한다. mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자는 RNA 전사체(들) (예컨대 mRNA), 단백질 이소형(들), 인산화 및/또는 탈인산화된 상태의 단백질 이소형(들), 유비퀴틴화 및/또는 탈유비퀴틴화된 상태의 단백질 이소형(들), 막 국재화된 (예를 들어 미리스토일화된, 팔미토일화된 등) 상태의 단백질 이소형(들), 다른 번역후 변형된 상태의 단백질 이소형(들), 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0249] mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준은 하류 표적 유전자의 후성적 조절, 전사 조절, 번역 조절, 번역후 조절 또는 그의 임의의 조합을 포함한, mTOR-연관 유전자의 임의의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 분자의 증진 또는 억제를 포함한다. 추가로, mTOR-연관 유전자의 활성은 단백질 합성, 세포 성장, 증식, 신호 전달, 미토콘드리아 대사, 미토콘드리아 생물발생, 스트레스 반응, 세포 주기 정지, 자가포식, 미세관 편성, 및 지질 대사를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, mTOR-활성화 이상에 반응하는 하류 세포 및/또는 생리학적 효과를 포함한다.

[0250] mTOR-연관 유전자 (mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 유전자 산물 포함)의 이상 수준은 암, 재협착 및 폐고혈압을 포함한 증식증과 연관된 바 있다. 예를 들어, mTOR 발현은, T2 근육-침습성 방광 종양의 70건 중 54건의 사례 (77%)에서 활성화되었던 pS6-키나제의 활성화에 의해 증명된 바와 같이, 표재성 질환으로부터 침습성 방광암으로 진행되는 질환 병기에 따라 증가하는 것으로 제시되었다 (Seager CM et al., (2009) Cancer Prev. Res. (Phila) 2, 1008-1014). mTOR 신호전달 경로는 또한 폐동맥 고혈압에서 과다활성화되는 것으로 공지되어 있다.

[0251] 개체에서의 mTOR-연관 유전자의 수준 (예컨대 발현 수준 및/또는 활성 수준)은 샘플 (예를 들어 개체로부터의 샘플 또는 참조 샘플)에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 조직, 기관, 세포 또는 종양으로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 생물학적 샘플이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 생물학적 유체 샘플 또는 생물학적 조직 샘플이다. 추가 실시양태에서, 생물학적 유체 샘플은 체액이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 증식증 (예컨대 종양) 조직, 상기 증식증 (예컨대 종양) 조직에 인접한 정상 조직, 상기 증식증 (예컨대 종양) 조직 원위의 정상 조직, 혈액 샘플, 또는 다른 생물학적 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 고정된 샘플이다. 고정된 샘플은 포르말린 고정 샘플, 파라핀-포매 샘플, 또는 동결된 샘플을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 샘플은 증식증 (예컨대 암) 세포를 함유하는 생검물이다. 추가 실시양태에서, 생검물은 증식증 (예컨대 암) 세포의 미세 바늘 흡인물이다. 추가 실시양태에서, 생검물은 복강경검사로 수득된 증식증 (예컨대 암) 세포이다. 일부 실시양태에서, 생검 세포는 펠릿으로 원심분리되고, 고정되고, 파라핀에 포매된다. 일부 실시양태에서, 생검 세포는 급속 동결된다. 일부 실시양태에서, 생검 세포는 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자를 인식하는 항체와 혼합된다. 일부 실시양태에서, 생검은 개체가 증식증 (예컨대 암, 폐고혈압 또는 재협착)을 갖는지를 결정하기 위해 채취된 다음, 샘플로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 외과적으로 수득된 증식증 (예컨대 암) 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 mTOR-연관 유전자의 발현 수준의 결정이 일어나는 때와 상이한 시간에 수득될 수 있다.

[0252] 일부 실시양태에서, 샘플은 순환 전이성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액으로부터 순환 종양 세포 (CTC)를 분류함으로써 수득된다. 추가 실시양태에서, CTC는 원발성 종양으로부터 탈착된 바 있고, 체액을 순환한다. 또한 추가 실시양태에서, CTC는 원발성 종양으로부터 탈착된 바 있고, 혈류를 순환한다. 추가 실시양태에서, CTC는 전이의 지표이다.

[0253] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 수준은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 평가하기 위해 결정된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 수준은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 평가하기 위해 결정된다. 일부 실시양태에서, 단백질 수준은 개별 단백질 또는 그의 단백질분해 단편의 1개 이상의 에피토프에 대해 특이적인 1종 이상의 항체를 사용하여 결정된다. 본 발명의 실시에 사용하기에 적합한 검출 방법론은 면역조직화학, 효소 연결 면역흡착 검정 (ELISA), 웨스턴 블롯팅, 질량 분광분석법, 및 면역-PCR을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 샘플에서의 mTOR-연관 유전자 및/또는 그의 하류 표적 유전자(들)에 의해 코딩되는 단백질(들)의 수준은 동일한 샘플에서의 하우스키핑 단백질 (예컨대 글리세르알데히드 3-포스페이트 데히드로게나제 또는 GAPDH)의 수준에 의

해 정규화된다 (예컨대 그로 나눔).

[0254] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 mRNA의 수준은 mTOR-연관 유전자의 이상 발현 수준을 평가하기 위해 결정된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 mRNA의 수준은 mTOR-연관 유전자의 이상 활성 수준을 평가하기 위해 결정된다. 일부 실시양태에서, 역전사 (RT) 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 검정 (정량적 RT-PCR 검정)은 mRNA 수준을 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 유전자 칩 또는 차세대 서열분석 방법 (예컨대 RNA (cDNA) 서열분석 또는 엑솜 서열분석)은 mTOR-연관 유전자 및/또는 그의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 RNA (예컨대 mRNA)의 수준을 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 샘플에서의 mTOR-연관 유전자 및/또는 그의 하류 표적 유전자의 mRNA 수준은 동일한 샘플에서의 하우스키핑 유전자 (예컨대 GAPDH)의 mRNA 수준에 의해 정규화된다 (예컨대 그로 나눔).

[0255] mTOR-연관 유전자의 수준은 대조군 또는 참조와 비교 시에 높은 수준 또는 낮은 수준일 수 있다. mTOR-연관 유전자가 mTOR 활성 (예컨대 mTORC1 및/또는 mTORC2 활성)의 양성 조절인자인 일부 실시양태에서, mTOR 연관 유전자의 이상 수준은 대조군과 비교하여 높은 수준이다. mTOR-연관 유전자가 mTOR 활성 (예컨대 mTORC1 및/또는 mTORC2 활성)의 음성 조절인자인 일부 실시양태에서, mTOR 연관 유전자의 이상 수준은 대조군과 비교하여 낮은 수준이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 개체에서의 mTOR-연관 유전자의 수준은 대조군 샘플에서의 mTOR-연관 유전자의 수준과 비교된다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 mTOR-연관 유전자의 수준은 다중 대조군 샘플에서의 mTOR-연관 유전자의 수준과 비교된다. 일부 실시양태에서, 다중 대조군 샘플을 사용하여, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)을 갖는 개체에서의 mTOR-연관 유전자의 수준을 분류하기 위해 사용되는 통계를 작성한다.

[0257] mTOR-연관 유전자의 수준 (즉, 높음 또는 낮음)의 분류 또는 등급화는 대조군 수준의 통계적 분포에 대해 상대적으로 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분류 또는 등급화는 대조군 샘플, 예컨대 정상 조직 (예를 들어 말초 혈액 단핵 세포), 또는 개체로부터 수득된 정상 상피 세포 샘플 (예를 들어 협측 스왑 또는 피부 펀치)에 대해 상대적이다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 수준은 대조군 수준의 통계적 분포에 대해 상대적으로 분류 또는 등급화된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 수준은 개체로부터 수득된 대조군 샘플로부터의 수준에 대해 상대적으로 분류 또는 등급화된다.

[0258] 대조군 샘플은 비-대조군 샘플과 동일한 공급원 및 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대조군 샘플은 상이한 개체 (예를 들어 증식증, 예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압을 갖지 않는 개체; 증식증에 상응하는 양성 또는 덜 진행성인 형태의 질환을 갖는 개체; 및/또는 유사한 인종, 연령 및 성별을 공유하는 개체)로부터 수득된다. 일부 실시양태에서 샘플이 종양 조직 샘플인 경우에, 대조군 샘플은 동일한 개체로부터의 비-암성 샘플일 수 있다. 일부 실시양태에서, (예를 들어 상이한 개체로부터의) 다중 대조군 샘플이 특정한 조직, 기관 또는 세포 집단에서 mTOR-연관 유전자의 수준의 범위를 결정하기 위해 사용된다.

[0259] 일부 실시양태에서, 대조군 샘플은 적절한 대조군인 것으로 결정된 바 있는, 배양된 조직 또는 세포이다. 일부 실시양태에서, 대조군은 mTOR-활성화 이상을 갖지 않는 세포이다. 일부 실시양태에서, 표준화된 시험에서 임상적으로 허용되는 정상 수준이 mTOR-연관 유전자의 이상 수준을 결정하기 위한 대조군 수준으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 mTOR-연관 유전자 또는 그의 하류 표적 유전자의 수준은 점수화 시스템, 예컨대 면역조직화학-기반 점수화 시스템에 따라 높거나, 중간이거나, 또는 낮은 것으로 분류된다.

[0260] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 수준은 개체에서 mTOR-연관 유전자의 수준을 측정하고, 대조군 또는 참조 (예를 들어 주어진 환자 집단에 대한 중앙 수준 또는 제2 개체의 수준)와 비교함으로써 결정된다. 예를 들어, 단일 개체에 대한 mTOR-연관 유전자의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 초과인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 mTOR-연관 유전자의 높은 발현 수준을 갖는 것으로 결정된다. 대안적으로, 단일 개체에 대한 mTOR-연관 유전자의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 미만인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 mTOR-연관 유전자의 낮은 발열 수준을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체는 제2 개체 및/또는 치료에 대해 반응성인 환자 집단과 비교된다. 일부 실시양태에서, 개체는 제2 개체 및/또는 치료에 대해 반응성이 아닌 환자 집단과 비교된다. 일부 실시양태에서, 수준은 mTOR-연관 유전자 및/또는 그의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 핵산의 수준을 측정함으로써 결정된다. 예를 들어, 단일 개체에 대한 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 mRNA 또는 단백질)의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 초과인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 mRNA 또는 단백질)의 높은 수준을 갖는 것으로 결정된다. 대안적으로, 단일 개체에 대한 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 mRNA 또는 단백질)의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 미만인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자 (예컨대 mRNA 또는 단백

질)의 낮은 수준을 갖는 것으로 결정된다.

[0261] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 대조군 수준은 mTOR-연관 유전자의 수준의 통계적 분포를 수득함으로써 결정된다. 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 수준은 대조군 수준, 또는 대조군 수준의 통계적 분포에 대해 상대적으로 분류 또는 등급화된다.

[0262] 일부 실시양태에서, mTOR-연관 유전자의 활성 수준의 척도로서의 mTOR-연관 유전자의 하류 표적 유전자의 수준을 포함한 생물정보학 방법은 mTOR-연관 유전자의 수준의 결정 및 분류를 위해 사용된다. 다수의 생물정보학 접근법은 유전자 발현 프로파일링 데이터를 사용하는 유전자 세트 발현 프로파일을 평가하기 위해 개발된 바 있다. 방법은 문헌 [Segal, E. et al. Nat. Genet. 34:66-176 (2003); Segal, E. et al. Nat. Genet. 36:1090-1098 (2004); Barry, W. T. et al. Bioinformatics 21:1943-1949 (2005); Tian, L. et al. Proc Nat'l Acad Sci USA 102:13544-13549 (2005); Novak B A 및 Jain A N. Bioinformatics 22:233-41 (2006); Maglietta R et al. Bioinformatics 23:2063-72 (2007); Bussemaker H J, BMC Bioinformatics 8 Suppl 6:S6 (2007)]에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0263] 일부 실시양태에서, 대조군 수준은 미리 결정된 역치 수준이다. 일부 실시양태에서, mRNA 수준은 결정되며, 낮은 수준은 임상적으로 정상으로서 간주되는 것의 수준 또는 대조군으로부터 수득된 수준의 약 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01, 0.005, 0.002, 0.001배 또는 그 미만의 배 중 어느 것보다 더 작은 mRNA 수준이다. 일부 실시양태에서, 높은 수준은 임상적으로 정상으로서 간주되는 것의 수준 또는 대조군으로부터 수득된 수준의 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, 2, 2.2, 2.5, 2.7, 3, 5, 7, 10, 20, 50, 70, 100, 200, 500, 1000배, 또는 1000배 초과보다 더 큰 mRNA 수준이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 단백질 발현 수준은, 예를 들어 웨스턴 블롯 또는 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정된다. 예를 들어, 낮은 또는 높은 수준에 대한 기준은, mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 특이적으로 인식하는 항체에 의해 블로팅된, mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질에 상응하는 단백질 겔 상에서의 밴드의 총 강도를 기준으로 하여 만들어지고, 하우스키핑 단백질 (예컨대 GAPDH)을 특이적으로 인식하는 항체에 의해 블로팅된, 하우스키핑 단백질 (예컨대 GAPDH)에 상응하는 동일한 샘플의 동일한 단백질 겔 상에서의 밴드에 의해 정규화될 수 있다 (예컨대 그로 나눔). 일부 실시양태에서, 단백질 수준은, 단백질 수준이 임상적으로 정상으로 간주되는 수준 또는 대조군으로부터 수득된 수준의 약 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01, 0.005, 0.002, 0.001배 또는 그 미만의 배 중 어느 것보다 더 작은 경우에 낮다. 일부 실시양태에서, 단백질 수준은, 단백질 수준이 임상적으로 정상으로 간주되는 수준 또는 대조군으로부터 수득된 수준의 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, 2, 2.2, 2.5, 2.7, 3, 5, 7, 10, 20, 50, 또는 100배 중 어느 것 또는 100배 초과보다 더 큰 경우에 높다.

[0265] 일부 실시양태에서, 단백질 발현 수준은, 예를 들어 면역조직화학에 의해 결정된다. 예를 들어, 낮은 또는 높은 수준에 대한 기준은, 예를 들어 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 사용함으로써, 양성 염색 세포의 수 및/또는 염색의 강도를 기준으로 하여 만들어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 수준은 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 미만의 세포가 양성 염색을 갖는 경우에 낮다. 일부 실시양태에서, 수준은 염색이 양성 대조군 염색보다 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 덜 강한 경우에 낮다. 일부 실시양태에서, 수준은 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과의 세포가 양성 염색을 갖는 경우에 높다. 일부 실시양태에서, 수준은 염색이 양성 대조군 염색만큼 강한 경우에 높다. 일부 실시양태에서, 수준은 염색이 양성 대조군 염색만큼 80%, 85%, 또는 90% 강한 경우에 높다.

[0266] 일부 실시양태에서, 점수화는 미국 특허 공개 번호 2013/0005678에 기재된 바와 같은 "H-스코어"에 기초한다. H-스코어는 하기 수학식: 3 x 강하게 염색된 세포의 백분율 + 2 x 중간으로 염색된 세포의 백분율 + 약하게 염색된 세포의 백분율에 의해 수득되어, 0 내지 300 범위를 제공한다.

[0267] 일부 실시양태에서, 강한 염색, 중간 염색 및 약한 염색은 염색의 보정된 수준이며, 여기서 범위는 확립되어 있고, 염색의 강도는 범위 내에 비닝되어 있다. 일부 실시양태에서, 강한 염색은 강도 범위의 제75 백분위수 초과의 염색이고, 중간 염색은 강도 범위의 제25 내지 제75 백분위수의 염색이고, 낮은 염색은 강도 범위의 제25 백분위수 미만의 염색이다. 일부 측면에서, 특정한 염색 기술에 익숙한 관련 기술분야의 통상의 기술자는 빈 크기를 조정하고, 염색 카테고리를 규정한다.

[0268] 일부 실시양태에서, 높은 염색의 표지는 염색된 세포의 50% 초과가 강한 반응성을 나타낸 경우에 할당되고, 염

색 없음의 표지는 염색된 세포의 50% 미만에서 염색이 관찰되지 않는 경우에 할당되고, 낮은 염색의 표지는 모든 다른 경우에 할당된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 샘플, 환자 등에서의 유전자 이상의 평가 및/또는 점수화 또는 mTOR-연관 유전자의 수준은, 1명 이상의 숙련된 임상의, 즉 mTOR-연관 유전자 발현 및 mTOR-연관 유전자 산물 염색 패턴에 대해 숙련된 임상의에 의해 실행된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 임상의(들)는 평가 및 점수화될 샘플, 환자 등의 임상 특징 및 결과에 대해 맹검 상태이다.

[0270] 이상 인산화 수준

[0271] 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상 (예를 들어 이상 발현 수준 또는 이상 활성 수준)은 이상 단백질 인산화 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이상 인산화 수준은 AKT, TSC2, mTOR, PRAS40, S6K, S6, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질에 존재한다. 관련 바이오마커로서 기능할 수 있는 mTOR-연관 유전자의 예시적인 인산화 종은 AKT S473 인산화, PRAS40 T246 인산화, mTOR S2448 인산화, 4EBP1 T36 인산화, S6K T389 인산화, 4EBP1 T70 인산화, 및 S6 S235 인산화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체에서 단백질이 인산화된 경우에, 상기 개체는 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 단백질이 인산화되지 않은 경우에, 상기 개체는 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 1종 이상의 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 1종 이상의 단백질의 인산화 수준을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질의 인산화 상태는 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0272] mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 이상 인산화 수준은 암, 재협착 및 폐고혈압을 포함한 증식증과 연관된 바 있다. 예를 들어, 인산화 mTOR 발현의 높은 수준 (74%)은 인간 방광암 조직 어레이에서 발견되었으며, 인산화 mTOR 강도는 감소된 생존과 연관되어 있었다 (Hansel DE et al., (2010) Am. J. Pathol. 176: 3062-3072).

[0273] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 mTOR-연관 유전자의 단백질 인산화의 수준이 결정된다. 단백질의 인산화 상태는 다양한 샘플 공급원으로부터 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 단백질의 인산화 상태는 다양한 방법을 통해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 사용하여 평가된다. 단백질의 인산화 상태는 부위 특이적일 수 있다. 단백질의 인산화 상태는 대조군 샘플과 비교될 수 있다. 대조군 샘플은 mTOR-연관 유전자의 발현 수준 또는 활성 수준의 결정을 포함하는 방법에 대해 상기 섹션에 기재된 대조군 샘플 중 어느 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 평가된다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 평가된다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전 및 후에 평가된다.

[0274] 샘플을 mTOR-연관 유전자의 수준의 결정을 위한 진단 실험실로 전달하고; mTOR-연관 유전자의 공지된 수준을 갖는 대조군 샘플을 제공하고; mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 분자에 대한 항체 또는 mTOR-연관 유전자의 하류 표적 유전자에 의해 코딩되는 분자에 대한 항체를 제공하고; 샘플 및 대조군 샘플을 항체와 개별적으로 접촉시키고/거나, 항체 결합의 상대량을 검출함으로써, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 치료를 지정하는 방법이며, 여기서 샘플의 수준은 환자가 본원에 기재된 방법 중 어느 것으로의 치료를 받아야 한다는 결론을 제공하기 위해 사용되는 것인, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 치료를 지정하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0275] 샘플에서 mTOR-활성화 이상의 상태 (예컨대 존재/부재 또는 수준)와 관련된 데이터를 검토 또는 분석하고; 개체가 치료에 반응할 확률 또는 적합성에 대한 결론을, 건강 관리 제공자 또는 건강 관리 관리자와 같은 개체에게 제공하는 것을 추가로 포함하며, 상기 결론은 데이터의 검토 또는 분석에 기초하는 것인, 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 치료를 지정하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 본 발명의 한 측면에서, 결론은 네트워크를 경유하는 데이터의 전송이다.

[0276] 내성 바이오마커

[0277] 특정 유전자의 유전자 이상 및 이상 수준은 본원에 기재된 치료 방법에 대한 내성과 연관되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 내성 바이오마커에서의 이상 (예컨대 유전자 이상 또는 이상 수준)을 갖는 개체는 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제 나노입자를 사용하는 치료 방법으로부터 배제된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상 중 1종 이상의 상태와 조합된 내성 바이오마커의 상태는 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제 나노입자를 사용하는 치료 방법 중 어느 것을 위해 개체를 선택하기 위한 기준으로서 사용된다.

[0278] 예를 들어, IGHM 인핸서 3에 결합하는 전사 인자, TFEA, RCCP2, RCCX1, 또는 bHLHe33으로도 공지된 TFE3은, 유전자의 프로모터에서 MUE3-유형 E-박스 서열을 특이적으로 인지하고 결합하는 전사 인자이다. TFE3은 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-베타) 신호전달 하류의 유전자의 발현을 촉진한다. TFE3의 전위는 신세포 암종 및 다른 암과 연관된 바 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 TFE3 유전자의 핵산 서열은 인간 게놈의 GRCh38.p2 어셈블리에 따라 염색체 X의 상보체 가닥의 뉴클레오티드 49028726으로부터 뉴클레오티드 49043517까지의 진뱅크 수탁 번호 NC_000023.11에 의해 확인된다. 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제 나노입자를 사용하는 치료에 대한 내성과 연관되어 있을 수 있는 TFE3의 예시적인 전위는, Xp11 전위, 예컨대 t(X; 1)(p11.2; q21), t(X; 1)(p11.2; p34), (X; 17)(p11.2; q25.3), 및 inv(X)(p11.2; q12)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TFE3 유전자좌의 전위는 면역조직화학적 방법 또는 형광 계내 혼성화 (FISH)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0279] 다른 치료 방법

[0280] 본 출원의 한 측면은 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 NMIBC), 말초 동맥 질환 (PAD, 예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변), 및 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)의 치료를 필요로 하는 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 NMIBC), 말초 동맥 질환 (PAD, 예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변), 및 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다. 치료를 받는 개체는 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상 중 어느 것의 상태는 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 기준으로서 사용되지 않는다.

[0281] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0282] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 소포내로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0283] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부

실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체(예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비

신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0286] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0287] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 소포내로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0288] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함

하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 300 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 200 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 1주에 2회 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 겜시타빈이다.

[0290] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은

(예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 작용제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0291] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 소포내로 투여하고, 개체에게 겜시타빈의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 겜시타빈의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg 이하의 용량으로 소포내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 겜시타빈의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg 이하의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 겜시타빈의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg 이하의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 겜시타빈의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 400 mg 이하의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 (예를 들어 약 6주 동안) 매주 투여되고, 여기서 용량은 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC, 예컨대 BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 배뇨 전에 약 2시간 동안 방광에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 약 6주 후에 조성물의 유지 용량이 투여되며, 여기서 유지 용량은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 약 1250 mg/m^2 이하 또는 약 1000 mg/m^2 이하의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈의 각각의 용량은 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 각 3-주 사이클 중에 2주 동안 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 각 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 각 4-주 사이클 중에 3주 동안 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 각 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈은 처음 7주 동안 1주 1회 투여되고, 이어서 1주 휴지되고, 이어서 각 4-주 사이클 중에 3주 동안 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 겜시타빈 및 Nab-시롤리무스 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 Nab-시롤리무스 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 Nab-시롤리무스 조성물은 공동으로 투여된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 40 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 40 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되고, 여기서 조성물은 미세주입 카테터 (예컨대 불프로그(Bullfrog)® 미세주입 카테터)를 사용하여 혈관외막에 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관의 내강 직경을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 슬와 및 인접 말초 동맥의 풍선 혈관성형술 및 잠정적 스텐트시술 후 대퇴슬와부 재혈관화의 결과를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 슬와 동맥 내에 약 70% 초과의 신생 아테롬성동맥경화성 병변 (인접 동맥으로의 병변 확장을 갖고 총 최대 15 cm 길이이며 참조 혈관 직경이 약 3 mm 내지 약 8 mm임)을 갖는다. 일부 실시양태에서,

조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되고, 여기서 조성물은 미세주입 카테터 (예컨대 불프로그® 미세주입 카테터)를 사용하여 혈관외막에 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관의 내강 직경을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 슬와 및 인접 말초 동맥의 풍선 혈관성형술 및 잠정적 스텐트시술 후 대퇴슬와부 재혈관화의 결과를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 슬와 동맥 내에 약 70% 초과의 신생 아테롬성동맥경화성 병변 (인접 동맥으로의 병변 확장을 갖고 총 최대 15 cm 길이이며 참조 혈관 직경이 약 3 mm 내지 약 8 mm임)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0294] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 40 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 40 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되고, 여기서 조성물은 미세주입 카테터 (예컨대 불프로그® 미세주입 카테터)를 사용하여 혈관 외막에 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관의 내강 직경을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 슬와 및 인접 말초 동맥의 풍선 혈관성형술 및 잠정적 스텐트시술 후 대퇴슬와부 재혈관화의 결과를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 슬와 동맥 내에 약 70% 초과의 신생 아테롬성동맥경화성 병변 (인접 동맥으로의 병변 확장을 갖고 총 최대 15 cm 길이이며 참조 혈관 직경이 약 3 mm 내지 약 8 mm임)을 갖는다.

[0295] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 100 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막내로 투여되고, 여기서 조성물은 미세주입 카테터 (예컨대 불프로그® 미세주입 카테터)를 사용하여 혈관 외막에 투여되는 것인, 상기 개체에서 말초 동맥 질환 (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈관의 내강 직경을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 슬와 및 인접 말초 동맥의 풍선 혈관성형술 및 잠정적 스텐트시술 후 대퇴슬와부 재혈관화의 결과를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 슬와 동맥 내에 약 70% 초과의 신생 아테롬성동맥경화성 병변 (인접 동맥으로의 병변 확장을 갖고 총 최대 15 cm 길이이며 참조 혈관 직경이 약 3 mm 내지 약

8 mm임)을 갖는다.

[0296] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0298] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증

진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0299] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 20 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다.

[0300] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 45 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다.

[0301] 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예컨대 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 약 75 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주 투여되고, 여기서 용량은 정맥내 주입에 의

해 투여되는 것인, 상기 개체에서 폐동맥 고혈압 (PAH, 예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 16개월 내지 약 24개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 현재 이용가능한 배경 요법은 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 또는 프로스타시클린 유사체를 포함하는 경구 작용제를 포함한 적어도 2종의 약물을 포함한다.

[0302] 본원에 제공된 방법은 보조 세팅으로 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 신보조 세팅으로 실시되며, 즉 방법은 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 이전에 치료받은 바 있는 개체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법으로서 사용된다.

[0303] 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 mTOR 억제제로 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 리무스 약물로 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 NMIBC, PAD 또는 PAH에 대해 치료된 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 mTOR 억제제의 비-나노입자 제제)로의 NMIBC, PAD 또는 PAH의 치료에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 처음에는 다른 작용제로의 NMIBC, PAD 또는 PAH의 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 화학요법, 방사선, 또는 수술로 치료된 바 있다.

[0304] 본원에 기재된 NMIBC (예컨대 BCG 불응성 또는 재발성 BCG), PAD (예컨대 무릎 위 또는 아래 대퇴슬와부 동맥의 재혈관화 후 재협착성 징후적 병변) 또는 PAH (예컨대 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시의 중증 진행성 PAH)를 치료하는 방법 중 어느 것에 사용하기 위한, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함한다.

[0305] 소아 고형 종양을 치료하는 방법

[0306] 본 출원의 한 측면은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 사용하여 소아 고형 종양을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다. 치료를 받는 개체는 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 mTOR-활성화 이상 중 어느 것의 상태는 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 기준으로서 사용되지 않는다.

[0307] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양 (예컨대 재발성 또는 불응성 고형 종양)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0308] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 육종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 암종 (예컨대 선암종)이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 복부 종양, 연부 조직 종양, 골 종양 또는 눈 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형

종양은 뇌 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예컨대 횡문근육종), 골 종양 (예컨대 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예컨대 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예컨대 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0309] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 연부 조직 육종, 예컨대 횡문근육종이다. 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 연부 조직 육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 횡문근육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0310] 횡문근육종 (RMS)은 중간엽 세포 (즉, 골격근 전구 세포)로부터 발생할 수 있는 결합 조직의 암이다. RMS는 또한 근육 조직에 부착된 것으로, 장 주위를 둘러싼 것으로, 또는 임의의 해부적 위치에서 발견될 수 있다. 대부분의 RMS는 골격근, 예컨대 두부, 경부 또는 비뇨생식관 내의 천연 결핍 영역에서 발생한다. 그의 2종의 가장 흔한 형태는 배아성 RMS 및 폐포성 RMS이다. 배아성 RMA는 유아 및 더 어린 소아에서 더 흔하며, 암 세포는 전형적인 6-내지-8-주 배아의 것과 유사하다. 폐포성 RMS는 더 나이든 소아 및 청소년에서 흔하며, 암 세포는 10-내지-12-주 배아의 것과 유사하다. 폐포성 RMS는 동맥 및 하지의 대형 근육에서 발생할 수 있다.

[0311] 1기 RMS에서, 종양은 유리한 부위, 예를 들어 눈의 안와, 두경부 영역, 생식기 또는 비뇨기 부위 (방광 및 전립선 제외)에서 또는 담관에서 시작되었다. 1기 RMS 종양은 임의의 크기일 수 있으며, 인접 영역으로 성장하였을 수 있고/거나 인근 림프절로 확산되었을 수 있다. 1기 RMS 종양은 원위 부위로 확산되지 않았다. 2기 RMS에서, 종양은 불리한 부위, 예를 들어 방광 또는 전립선, 상지 또는 하지, 수막주위 부위, 또는 1기에 열거된 임의의 다른 부위에서 시작되었다. 종양은 지름이 약 2 인치 이하이고, 인근 림프절 또는 원위 부위로 확산되지 않았다. 3기 RMS에서, 종양은 불리한 부위에서 시작되었으며, 지름이 ≤ 2 인치이지만 인접 림프절로 확산되었거나, 또는 지름이 ≥ 2 인치이며 림프절로 확산될 수 있거나 확산되지 않을 수 있다. 어느 경우에나, 암은 원위 부위로 확산되지 않았다. 4기에서, 암은 임의의 부위에서 시작되었을 수 있으며, 임의의 크기를 가질 수 있지만, 이는 원위 부위, 예컨대 골수, 폐, 간, 골 또는 골수로 확산되었다.

[0312] 횡문근육종을 갖는 소아 또는 청소년에 대한 예후는 환자의 연령, 기원 부위, 종양 크기 (가장 넓은 직경), 절제가능성, 전이의 존재, 수반된 전이 부위 또는 조직의 수, 부위 림프절 침범의 존재 또는 부재, 조직병리학적 하위유형 (폐포성 대 배아성) 뿐만 아니라 횡문근육종 종양 세포의 고유한 생물학적 특성과 관련되어 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 횡문근육종은 통상적으로 국부 질환을 갖는 대부분의 소아에서 치유가능하며, 진단 5년 후에 70% 초과가 생존한다. 무질환 생존 5년 후 재발은 희소하며, 10년에서 9%의 후기-사건 비율을 갖는다.

그러나, 최초 수술 후 불리한 부위에 육안 잔류 질환을 갖는 환자 및 진단 시에 전이성 질환을 갖는 환자의 경우에 재발은 더 흔하다.

[0313] 따라서, 일부 실시양태에서, 고형 종양은 배아성 횡문근육종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 폐포성 RMS (예를 들어 동맥 및/또는 하지의 대형 근육에서의 폐포성)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 1기 횡문근육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 2기 횡문근육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 3기 횡문근육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 4기 횡문근육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 횡문근육종을 갖는 개체는 약 6개월 내지 약 7세, 예를 들어 약 6개월 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 횡문근육종을 갖는 개체는 약 9 내지 약 15세, 예를 들어 약 11 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 치료를 받은 바 있으며, 3, 4 또는 5년 이상 동안의 무치료 기간을 가진 바 있다.

[0314] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 신경모세포종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0315] 신경모세포종은 소아기에 가장 흔한 두개외 고형 종양 암이며, 영아기에 가장 흔한 암이다. 신경모세포종은 미국에서 연간 약 650건의 사례의 발생률을 갖는다. 신경모세포종은 교감 신경계의 임의의 신경 능선 성분으로부터 발생하는 신경내분비 종양이다. 이는 빈번하게는 부신 중 1개에서 기원되지만, 이는 또한 두부, 경부, 흉부 및 복부의 신경 조직에서 발생할 수 있다. 1기 신경모세포종에서, 종양은 단지 1개의 영역에 있으며, 확인할 수 있는 모든 종양은 수술 동안 제거될 수 있다. 2A기에서, 종양은 단지 1개의 영역에 있지만, 확인할 수 있는 모든 종양이 수술 동안 완전히 제거될 수는 없다. 2B기에서, 종양은 단지 1개의 영역에 있으며, 확인할 수 있는 모든 종양은 수술 동안 완전히 제거될 수 있고, 암 세포가 종양 인근 림프절에서 발견된다. 3기에서, 종양은 수술 동안 완전히 제거될 수는 없고, 신체의 한 쪽에서 다른 쪽으로 확산되었고, 또한 인근 림프절로 확산되었을 수 있다. 4기에서, 종양은 원위 림프절, 피부, 골수, 골, 간 또는 다른 신체로 확산되었다. 4S기는, 1기 또는 2기로 규정된 바와 같은 국부 원발성 종양을 가지며 간, 피부 또는 골수에 제한된 파종을 갖는 12개월 미만의 유아에서 진단된다. 고위험 신경모세포종 사례 중 20% 내지 50%는 유도 고용량 화학요법에 적절하게 반응하지 않으며, 진행성 또는 불응성이다. 또한, 1차 요법 완료 후 재발은 흔하다. 성장 감소, 갑상선 기능 장애, 학습 곤란, 및 속발성 암의 더 큰 위험은 고위험 질환의 생존자에게 영향을 미친다.

[0316] 따라서, 일부 실시양태에서, 고형 종양은 I기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 2A기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 I기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 3기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 I기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 4S기 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 신경모세포종을 갖고, 선행 요법 (예컨대 선행 고용량 화학요법)을 받은 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 신경모세포종을 갖고, 요법 (예컨대 선행 고용량 화학요법)을 받은 바 있으며, 선행 요법에 대해 진행성 또는 불응성이다.

[0317] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 골 종양, 예컨대 골육종 또는 유잉 육종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포

함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 골육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 유잉 육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0318] 골육종 (OS)은, 골모세포 분화를 나타내며 악성 유골 (즉, 골 조직의 성숙 전에 형성되는 골 매트릭스의 비석회화 유기 부분)을 생산하는 중간엽 기원의 원시 형질전환된 세포로부터 발생하는 악성 신생물이다. OS는 소아기 암 중 8번째로 가장 흔한 형태이며, 소아과 환자에서의 모든 악성종양 중 2.4%를 차지한다. OS는 관상 장골의 성장하는 부분에서 더 빈번하게 기원하며, 대퇴골에서 42%, 경골에서 19% 및 상완골에서 10% 발생한다. 사례 중 8%는 하악에서 발생하고, 또 다른 8%는 골반에서 발생한다. OS는 여성보다는 남성에서 더 보편적이며, 백인 소아보다는 아프리카계 미국인 및 히스패닉계 소아에서 더 보편적이다.

[0319] 골육종은 국부, 전이성, 또는 재발성일 수 있다. 국부 OS에서, 암 세포는 암이 시작된 골 또는 인근 조직을 넘도록 확산되지 않았다. 전이성 OS에서, 암 세포는 기원 조직으로부터 신체의 다른 부위 (예를 들어 폐, 다른 골)로 확산되었다. 재발성 OS는 암이 치료 후에 재발하는 사례를 지칭한다. OS는 그것이 최초로 확인되었던 조직에서 다시 발생할 수 있거나, 이는 신체의 또 다른 부분 (예를 들어 폐)에서 재발할 수 있다. OS의 정도를 기재하는 또 다른 방식은 "TNM" 시스템을 통한 것이며, 여기서 "T"는 종양의 크기 및 위치를 지칭하고, "N"은 암이 림프절로 확산되었는지의 여부를 지칭하고, "M"은 암이 신체의 다른 부분으로 전이되었는지의 여부를 지칭한다 (Ritter et al. (2010) "Osteosarcoma." Ann Oncol. 21: vii320-vii325).

[0320] 치료 시에, 국부 골육종을 갖는 환자에 대한 5-년 생존율은 60%-80% 범위일 수 있다. OS는 종양이 절제가능한 경우에 치유될 가능성이 더 크다. 골육종이 최초 진단되었을 때 전이가 존재하는 경우에, 5-년 생존율은 약 15%-30% 또는 그 범위 내일 수 있다. 생존율은 암이 폐로만 확산된 경우 또는 모든 종양이 절제될 수 있는 경우에 더 높을 수 있다. 개선된 예후와 연관된 바 있는 다른 인자는 연령 (더 어린 것), 성별 (여성), 상지 또는 하지 상의 종양, 완전 절제가능한 종양(들), 정상 혈액 알칼리성 포스파타제 및 LDH 수준, 및 화학요법에 대한 우수한 반응을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0321] 일부 실시양태에서, 골육종은 국부에 있다. 일부 실시양태에서, 골육종은 절제가능하다. 일부 실시양태에서, 골육종은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 골육종은 재발성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 TX, T0, T1, T2 또는 T3 골육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 NX, N0 또는 N1 골육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 MX, M0, M1, M1a 또는 M1b 골육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 GX, G1, G2, G3 또는 G4 골육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IA기 골육종 (T1, N0, M0, G1-G2)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IB기 골육종 (T2, N0, M0, G1-G2)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IIA기 골육종 (T1, N0, M0, G3-G4)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IIB기 골육종 (T2, No, M0, G3-G4)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 III기 골육종 (T3, N0, M0, 임의의 G)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IVA기 골육종 (임의의 T, N0, M1a, 임의의 G)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 IVB기 (임의의 T, N1, 임의의 M; 또는 임의의 T, 임의의 N, M1b, 임의의 G)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 골육종을 갖는 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서,

골육종을 갖는 개체는 아프리카계 미국인 또는 히스패닉계 개체이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 개체는 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 국부 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 전이성 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 1기 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 2기 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 3기 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 4기 유잉 육종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 유잉 육종을 갖는다.

[0323] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 중추 신경계 (CNS) 종양, 예컨대 수모세포종 또는 신경교종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 수모세포종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 신경교종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0324] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신종양이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 신종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0325] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 간 종양, 예컨대 간모세포종 또는 간세포성 암종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이

하)인, 상기 개체에서 간모세포종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 간세포성 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양 (예컨대 재발성 또는 불응성 고형 종양)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸, 테모졸로미드 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸, 테모졸로미드 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸, 테모졸로미드 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 약 90 mg/m^2의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 약 125 mg/m^2의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 이리노테칸을 투여하고 나서 약 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 테모졸로미드를 투여하고 나서 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설사 예방제, 예컨대 세픽심이, 예를 들어 각 사이클의 이리노테칸의 제1 용량 약 2일 전, 이리노테칸 투여 동안, 및 이리노테칸의 최종 용량 약 3일 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은, 예컨대 약 35회 사이클 동안 반복된다.

[0327] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 혈관 종양, 예컨대 고위험 혈관 종양, 예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세

포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 카포시 육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 혈관육종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 모세포 혈관종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 카포시형 혈관내피종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예컨대 빈크리스틴의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0328] Nab-라파마이신은 혈관 종양, 예컨대 카포시 육종 및 혈관육종의 치료에 사용될 수 있다. 추가로, 모세포 혈관종 및 카포시형 혈관내피종 (KHE)은 영아기 또는 유아기 동안 발생하는 희귀 혈관 종양이다. KHE의 발생률은 연간 0.07/100,000명의 소아로 추정된다. KHE 중 70 퍼센트 초과에서 카사바크-메리트 현상 (KMP) - 현저한 혈소판감소증 및 소모 응고병증을 특징으로 함 -이 발생한다. 빈크리스틴은 종종 KHE에 대한 1차 치료로서 사용된다. 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 (예컨대 ABI-009)의 조합은 이들 고위험 혈관 종양의 치료에 사용될 수 있다.

[0329] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 개체에게 빈크리스틴의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 공동으로 투여된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 초기 고형 종양, 예컨대 0기, I기 또는 II기이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 후기 암, 예컨대 III기 또는 IV기이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 IIIb기 또는 IV기이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 개체의 연령 (예컨대 상기 제시된 연령)을 기준으로 하여 치료를 위한 인간 개체를 선택하는 것을 포함한다.

[0332] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 초기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국부 진행성 암, 전이성 암,

완화 상태의 암, 또는 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 국부 절제가능하거나, 국부 절제불가능하거나, 또는 절제불가능하다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 호르몬 요법에 대해 실질적으로 불응성이다. 본원에 제공된 방법은 보조 세팅으로 실시될 수 있다. 대안적으로, 방법은 신보조 세팅으로 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법이다.

[0333] 일부 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 바이오마커, 예컨대 섹션 "mTOR-활성화 이상을 기준으로 하는 치료 방법"에 기재된 바이오마커 중 어느 것의 상태를 기준으로 하여 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 선택은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준은 면역조직화학에 의해 평가된다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하고; b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여한다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 상기 개체는 개체에서의 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0334] 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 고형 종양에 대해 치료된 바 있다 ("선행 요법"으로도 지칭됨). 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 고형 종양에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 육종에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 육종 (예컨대 연부 조직 육종, 예를 들어 횡문근육종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 신경모세포종에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 신경모세포종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 골 종양 (예컨대 골육종 또는 유잉 육종)에 대

해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 골 종양 (예컨대 골육종 또는 유잉 육종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 CNS 종양 (예컨대 수모세포종 또는 신경교종)에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 CNS 종양 (예컨대 수모세포종 또는 신경교종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 신종양에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 신종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 간 종양 (예컨대 간모세포종 또는 간세포성 암종)에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 간 종양 (예컨대 간모세포종 또는 간세포성 암종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종 또는 카포시형 혈관내피종)에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종 또는 카포시형 혈관내피종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 빈크리스틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 이전에 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종 또는 카포시형 혈관내피종)에 대해 치료된 바 있는 것인, 상기 개체에서 혈관 종양 (예컨대 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종 또는 카포시형 혈관내피종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제 예를 들어, 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다.

[0335] 일부 실시양태에서, 개체는 치료 시점에서 선행 요법 시에 질환 진행된 바 있다. 예를 들어, 개체는 선행 요법으로의 치료 시에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 것 내에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 (예를 들어 반응 실패 및/또는 독성으로 인해) 선행 요법을 계속하기에 부적합하다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 반응하는데 실패한 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 비-반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 부분 반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개체는 증진된 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 고형 종양을 가지며, 즉 개체는 처음에는 선행 요법으로의 치료에 대해 반응성이지만, 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생된다.

[0336] 일부 실시양태에서, 선행 요법은 본 발명의 방법을 개시했을 때에 (예를 들어 적온 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 동안) 정지된 바 있다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 본 발명의 방법에 개시했을 때에 정지된 바 없다.

[0337] 일부 실시양태에서, 방법은 선행 요법의 상태를 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인 선행 요법으로 치료된 바 있는 인간 개체가 선행 요법 (예컨대 mTOR 억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있는지를 결정하고, b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 선행 요법 (예컨대 mTOR 억제제-기반 요법)에 대해 반응성이 아닌, 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인 선행 요법으로 치료된 바 있는 인간 개체를 선택하고, b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법 (예컨대 mTOR 억제제-기반 요법)으로 치료된 바 있는 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 상기 개체는 개체가 선행 요법 시에 질환 진행된 바 있다는 결정을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법 (예컨대 mTOR 억제제-기반 요법)으로 치료된 바 있는 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 상기 개체는 선행 요법에 대한 비-반응성을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0338] 일부 실시양태에서, a) 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인 선행 요법 (예컨대 mTOR 억제제-기반 요법)으로 치료된 바 있는 인간 개체가 (예를 들어 반응성의 부족 및/또는 독성으로 인해) 선행 요법으로의 지속적 치료에 적합한지를 결정하고; b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)으로 치료된 바 있는 인간 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 상기 개체는 개체가 (예를 들어 반응성의 부족 및/또는 독성으로 인해) 선행 요법으로의 지속적 치료에 대해 부적합하다는 결정을 기준으로 하여 선택되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 인간 개체는 또한 개체가 바람직한 반응성 미만의 반응성을 나타내거나 또는 선행 요법과 연관된 바람직하지 않은 증상을 나타내는 경우에, 선행 요법으로의 지속적 치료에 부적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를

들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물은 Nab-시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0339] 일부 실시양태에서, 선행 요법은 mTOR-억제제 ("mTOR-억제제-기반 요법"), 예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 코스메겐 (닥티노마이신, 악티노마이신-D로도 공지됨), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 시클로포스파미드, 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신 PFS 또는 아드리아마이신 RDF), 카르보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드, 테니포시드, 시클로스포린, 다카르바진, 에피루비신, 겜시타빈, 이포스파미드, 메토트렉세이트, 토포테칸, 및/또는 닥티노마이신의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 수술을 포함한다.

[0340] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 나노입자 조성물을 선행 요법에 사용된 동일한 작용제(들) 중 1종 이상과 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 나노입자 조성물을 선행

요법에 사용되지 않은 작용제(들)와 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법) 시에 질환 진행된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0342] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는

것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0343] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 반응하는데 실패한 바 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 반응하는데 실패한 바 있다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0344] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 덜 바람직한 정도의 반응

성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0345] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는다 (예를 들어 개체는 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는다 (예를 들어 개체는 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨). 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체는 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체는 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부

실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체는 선행 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0346] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)은 개체에 대한 조성물의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)되고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)은 개체에 대한 조성물의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)은 개체에 대한 조성물의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 시롤리무스 및 인간 혈청 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 혈청 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 입자 크기를 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이고, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)은 개체에 대한 조성물의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)은 개체에 대한 조성물의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 제2 작용제, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 및 나노입자 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양

은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 일부 실시양태에서, 개체는 mTOR 억제제-기반 요법 (예를 들어 mTOR 억제제 단독요법 또는 조합 요법)으로 고형 종양의 치료에 대해 저항성이고, 치료 후에 질환 진행된 바 있다 (예를 들어 고형 종양이 불응성임). 일부 실시양태에서, 개체는 처음에는 mTOR 억제제-기반 요법 (예를 들어 mTOR 억제제 단독요법 또는 조합 요법)으로 고형 종양의 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 질환 진행된 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 고형 종양의 가족력 (예를 들어 다른 암 또는 가족성 질환의 축적 없이 고형 종양에 이환된 적어도 2명의 1촌 친척)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 1종 이상의 유전성 소아 고형 종양 증상을 갖는다. 신경모세포종의 경우, 증상은 원발성 종양의 위치에 따라 달라질 수 있다. 신경모세포종의 증상은, 예를 들어 돌출 눈, 눈 주위 다크 서클, 골통, 위 종창, 피로, 무통, 변비, 빈혈, 유아의 피부 아래 푸른 종괴, 허약 또는 마비, 부종, 및 복부, 경부 또는 흉부의 종괴를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 망막모세포종의 경우, 증상은, 예를 들어 내사시, 복시, 시각 장애, 사시, 눈 통증 및 발적, 및 각각의 눈의 상이한 홍채 색상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 골육종의 경우, 증상은, 예를 들어 활동 중에 또는 밤에 악화될 수 있는 골통, 관절 압통 또는 염증, 골 허약으로 인한 골절, 제한된 운동 범위, 피로 및 빈혈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 횡문근육종의 경우, 증상은 종양의 위치에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 이러한 증상은, 예를 들어 코피, 부비동 감염과 유사한 증상, 귀앓이, 이도로부터의 분비물, 돌출 눈 또는 내사시, 배뇨 곤란, 질로부터의 출혈, 질 또는 고환 주위로부터 성장하는 덩어리, 복통 및 구토, 및 상지 또는 하지의 덩어리 또는 종괴를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 발견 시에 단일 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 발견 시에 다발성 병변을 갖는다.

[0348] 일부 실시양태에서, 개체는 고형 종양과 연관된 1종 이상의 증상을 나타내는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 고형 종양의 초기 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 고형 종양의 진행 단계 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 고형 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 고형 종양을 갖는다. 실시양태의 일부에서, 개체는 고형 종양의 발생에 대해 유전적으로 또는 달리 소인이 있다 (예를 들어 위험 인자를 가짐). 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식이, 유전적 고려사항, 가족력, 유전 상태 (예를 들어 리-프라우메니 증후군, 제1형 신경섬유종증, 베크위드-위드만 증후군, 로트문드-톰슨 증후군, 블룸 증후군, 베르너 증후군, 코스텔로 증후군, 누난 증후군), 특정 질환 (예를 들어 파제트병, 골 질환), 출생전 노출 (예를 들어 담배 또는 특정 의약에 대함) 및 환경 노출 (예를 들어 이온화 방사선에 대함)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0349] 본원에 기재된 방법은 하기 논의된 바와 같은 고형 종양 치료의 다양한 측면에 유용하다. 이들 방법은 일부 실시양태에서 개체에게 빈크리스틴, 또는 이리노테칸 및 테모졸로미드의 조합의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0350] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양 세포 증식을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 세포 증식이 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0351] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어

골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0352] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0353] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0354] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0355] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체가 mTOR-억제제-기반 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0356] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약

18세 이하)이고, 여기서 mTOR-억제제-기반 요법은 개체에 대한 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 중지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 억제된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0357] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0358] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0359] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0360] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투

여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0361] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체가 mTOR-억제제-기반 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0362] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 mTOR-억제제-기반 요법은 개체에 대한 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이가 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0363] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0364] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0365] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 기존

종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0366] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0367] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체가 mTOR-억제제-기반 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 기존 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0368] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 mTOR-억제제-기반 요법은 개체에 대한 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 정지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 기존 고형 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0369] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0370] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제

는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0371] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 반응하는데 실패한 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0372] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 mTOR-억제제-기반 요법에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다.

[0373] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 개체는 재발성 고형 종양을 갖는 것 (예를 들어 개체가 mTOR-억제제-기반 요법의 중단 시에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 60개월 중 어느 것 후에 고형 종양이 발생됨)인, 상기 개체에서 고형 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0374] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 mTOR-억제제-기반 요법은 개체에 대한 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량의 투여를 개시했을 때에 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안) 중지된 바 있는 것인, 상기 개체에서 고형 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0375] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 고형 종양의 질환 진행까지의 시간 (예를 들어 무진행 생존)을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4,

5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 또는 72개월 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0376] 일부 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체의 전체 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 또는 72개월 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0377] 일부 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체의 1개 이상의 임상 이익을 개선시키는 방법이 제공된다. 임상 이익은 개선된/더 우수한 삶의 질, 고형 종양의 개선된/더 우수한 증상 제어, 및 증가된 체중 증가를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 개선된 삶의 질, 개선된 증상 제어, 및 증가된 체중 증가를 갖는다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0378] 일부 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 인간 개체에게 mTOR-억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 1종 이상의 증상을 완화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-억제제는 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 mTOR-억제제는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종), 및 혈관 종양 (예를 들어 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0379] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는

약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0380] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0381] 일부 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체의 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0382] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량, 이리노테칸의 유효량, 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 약 90 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 3-주

치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 약 125 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 이리노테칸을 투여하고 나서 약 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 테모졸로미드를 투여하고 나서 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설사 예방제, 예컨대 세픽심이, 예를 들어 각 사이클의 이리노테칸의 제1 용량 약 2일 전, 이리노테칸 투여 동안, 및 이리노테칸의 최종 용량 약 3일 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은, 예컨대 약 35회 사이클 동안 반복된다.

[0383] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량, 이리노테칸의 유효량, 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되고, 여기서 개체는 선행 요법 (예컨대 mTOR-억제제-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 상기 개체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 약 90 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 약 125 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 이리노테칸을 투여하고 나서 약 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 테모졸로미드를 투여하고 나서 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설사 예방제, 예컨대 세픽심이, 예를 들어 각 사이클의 이리노테칸의 제1 용량 약 2일 전, 이리노테칸 투여 동안, 및 이리노테칸의 최종 용량 약 3일 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은, 예컨대 약 35회 사이클 동안 반복된다.

[0384] 일부 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량, 이리노테칸의 유효량, 및 테모졸로미드의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)이고, 여기서 Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체의 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신경모세포종, 연부 조직 종양 (예를 들어 횡문근육종), 골 종양 (예를 들어 골육종, 유잉 육종), 및 CNS 종양 (예를 들어 수모세포종, 신경교종), 신종양, 간 종양 (예를 들어 간모세포종 및 간세포성 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 약 90 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 약 125 mg/m^{2}의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 테모졸로미

드는 3-주 치료 사이클의 처음 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 이리노테칸을 투여하고 나서 약 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이리노테칸은 테모졸로미드를 투여하고 나서 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설사 예방제, 예컨대 세픽심이, 예를 들어 각 사이클의 이리노테칸의 제1 용량 약 2일 전, 이리노테칸 투여 동안, 및 이리노테칸의 최종 용량 약 3일 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은, 예컨대 약 35회 사이클 동안 반복된다.

[0385] 일부 실시양태에서, 인간 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량, 및 빈크리스틴의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 약 21세 이하 (예컨대 약 18세 이하)인, 상기 개체에서 혈관 종양 (예컨대 고위험 혈관 종양)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 약 20 mg/m^2 내지 약 55 mg/m^2 (예를 들어 약 30 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 예를 들어 약 20 mg/m^2, 35 mg/m^2, 45 mg/m^2, 또는 55 mg/m^2 중 어느 것) 범위의 용량으로 3주 중에 2주 동안 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-시롤리무스는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 9 내지 약 15세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 5 내지 약 9세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1 내지 약 5세이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 1세 이하, 예컨대 약 6개월 내지 약 1세, 약 6개월 미만, 또는 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 방법은 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 S6K1 및/또는 4EBP1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈크리스틴 및 Nab-시롤리무스 조성물은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 혈관 종양은 카포시 육종, 혈관육종, 모세포 혈관종, 및 카포시형 혈관내피종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0386] 상기 기재된 소아 고형 종양을 치료하는 방법 중 어느 것에 유용한 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0387] 나노입자 조성물의 투여량 및 투여 방법

[0388] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 mTOR 나노입자 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 용량은 특정한 조성물, 투여 방식, 및 치료될 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 객관적 반응 (예컨대 부분 반응 또는 완전 반응)을 유발하기에 효과적이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 완전 반응을 유발하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 부분 반응을 유발하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, (예를 들어 단독 투여 시에) 투여되는 mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 64% 중 어느 것 초과의 전체 반응률을 생성시키기에 충분하다. 본원에 기재된 방법의 치료에 대한 개체의 반응은, 예를 들어 RECIST 수준, 방광경검사 (생검 포함 또는 불포함), 생검, 세포검사, 및 CT 영상화를 기준으로 하여 결정될 수 있다.

[0389] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 음성 생검을 생성시키기에 충분하다.

[0390] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 무진행 생존을 연장시키기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 전체 생존을 연장시키기에 충분하다. 일부 실시양태에서, (예를 들어 단독 투여 시에) 조성물의 양은 mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과 중 어느 것 초과의 임상 이익을 생성시키기에 충분하다.

[0391] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 치료 전 동일한 대상체에서의 과형성 조직 (예컨대 종양)의 상응하는 크기 또는 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여, 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 것만큼, 과형성 조직 (예컨대 종양)의 크기를 감소시키거나, 이상 증식성 세포 (예컨대 암 세포, 또는 폐고혈압 또는 재협착에서의 이상 증식성 세포)의 수를 감소시키거나, 또는 과형성 조직 (예컨대 종양)의 성장 속도를 감소시키기에 충분한 양이다. 표준 방법, 예컨대 정제된 효소를 사용하는 시험관내 검정, 세포-기반 검정, 동물 모델, 또는 인간 시험이 이러한 효

과의 크기를 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0392] 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준 초과의 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 개체에게 조성물을 투여했을 때에 잠재적 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 것인 수준이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 동일한 투여 요법에 따른 조성물의 최대 허용 용량 (MTD)에 근접한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 어느 것 초과이다.

[0394] 일부 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 리무스 약물)의 유효량은, 적어도 약 25 mg/m^2, 30 mg/m^2, 50 mg/m^2, 60 mg/m^2, 75 mg/m^2, 80 mg/m^2, 90 mg/m^2, 100 mg/m^2, 120 mg/m^2, 125 mg/m^2, 150 mg/m^2, 160 mg/m^2, 175 mg/m^2, 180 mg/m^2, 200 mg/m^2, 210 mg/m^2, 220 mg/m^2, 250 mg/m^2, 260 mg/m^2, 300 mg/m^2, 350 mg/m^2, 400 mg/m^2, 500 mg/m^2, 540 mg/m^2, 750 mg/m^2, 1000 mg/m^2, 또는 1080 mg/m^2 중 어느 것의 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m^2, 300 mg/m^2, 250 mg/m^2, 200 mg/m^2, 150 mg/m^2, 120 mg/m^2, 100 mg/m^2, 90 mg/m^2, 50 mg/m^2, 또는 30 mg/m^2 중 어느 것 미만의 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여당 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 양은 약 25 mg/m^2, 22 mg/m^2, 20 mg/m^2, 18 mg/m^2, 15 mg/m^2, 14 mg/m^2, 13 mg/m^2, 12 mg/m^2, 11 mg/m^2, 10 mg/m^2, 9 mg/m^2, 8 mg/m^2, 7 mg/m^2, 6 mg/m^2, 5 mg/m^2, 4 mg/m^2, 3 mg/m^2, 2 mg/m^2, 또는 1 mg/m^2 중 어느 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 유효량은 하기 범위 중 어느 것에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m^2, 약 5 내지 약 10 mg/m^2, 약 10 내지 약 25 mg/m^2, 약 25 내지 약 50 mg/m^2, 약 50 내지 약 75 mg/m^2, 약 75 내지 약 100 mg/m^2, 약 100 내지 약 125 mg/m^2, 약 125 내지 약 150 mg/m^2, 약 150 내지 약 175 mg/m^2, 약 175 내지 약 200 mg/m^2, 약 200 내지 약 225 mg/m^2, 약 225 내지 약 250 mg/m^2, 약 250 내지 약 300 mg/m^2, 약 300 내지 약 350 mg/m^2, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m^2. 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 유효량은 약 5 내지 약 300 mg/m^2, 예컨대 약 100 내지 약 150 mg/m^2, 약 120 mg/m^2, 약 130 mg/m^2, 또는 약 140 mg/m^{2}이다.

[0395] 상기 측면 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg 중 어느 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 유효량은 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 중 어느 것 미만의 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)를 포함한다.

[0396] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여를 위한 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일 마다, 매주 중단 없이, 4주 중에 3주, 3주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주 중에 2주를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1주에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 것으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 어느 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 어느 것 초과이다. 일부 실시양태에서, 투여 스케줄에는 중단이 없다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이다.

[0397] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 및 11회에 대해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회에 대해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)는 적어도 10일의 기간에 걸쳐 투여되며, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이하이고, 여기서 각각의 투여 시의 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 용량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 250 mg/m^2, 약 0.25 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2, 약 0.25 mg/m^2 내지 약 75 mg/m^2, 예컨대 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2,

또는 약 25 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2이다.

[0398] 조성물의 투여는 연장된 기간, 예컨대 약 1개월 내지 약 7년에 걸쳐 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 어느 것의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0399] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 3주 스케줄로 제공 시에 5-400 mg/m^2, 또는 매주 스케줄로 제공 시에 5-250 mg/m^2 (예컨대 80-150 mg/m^2, 예를 들어 100-120 mg/m^2) 범위일 수 있다. 예를 들어, mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 양은 3주 스케줄 시에 약 60 내지 약 300 mg/m^2 (예를 들어 약 260 mg/m^2)이다.

[0400] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 시롤리무스/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 예시적인 투여 스케줄은 100 mg/m^2, 매주, 중단 없이; 75 mg/m^2 매주, 4주 중에 3주; 100 mg/m^2, 매주, 3주 중에 2주; 100 mg/m^2, 매주, 4주 중에 3주; 125 mg/m^2, 매주, 4주 중에 3주; 125 mg/m^2, 매주, 3주 중에 2주; 130 mg/m^2, 매주, 중단 없이; 175 mg/m^2, 2주마다 1회; 260 mg/m^2, 2주마다 1회; 260 mg/m^2, 3주마다 1회; 180-300 mg/m^2, 3주마다; 60-175 mg/m^2, 매주, 중단 없이; 20-150 mg/m^2 1주에 2회; 150-250 mg/m^2 1주에 2회, 및 10-150 mg/m^2 매주, 3주 중에 2주; 및 10-150 mg/m^2 매주, 4주 중에 3주를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여, 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0401] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 치료 사이클 중 어느 것 동안 치료된다.

[0402] 본원에 기재된 조성물은 약 24시간보다 더 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 조성물이 주입되도록 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 것 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐 투여된다.

[0403] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (일부 실시양태에서 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 예시적인 용량은 약 50 mg/m^2, 60 mg/m^2, 75 mg/m^2, 80 mg/m^2, 90 mg/m^2, 100 mg/m^2, 120 mg/m^2, 160 mg/m^2, 175 mg/m^2, 200 mg/m^2, 210 mg/m^2, 220 mg/m^2, 260 mg/m^2, 및 300 mg/m^2 중 어느 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제의 투여량은 3주 스케줄로 제공 시에 약 100-400 mg/m^2, 또는 매주 스케줄로 제공 시에 약 50-250 mg/m^2 범위일 수 있다.

[0404] mTOR 억제제 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)은, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막, 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 소포내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 피하로 투여된다.

[0405] 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물이 소포내로 투여되는 경우에, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여량은, 예를 들어 약 30분 내지 약 4시간 동안 방광 내에 보유되는, 약 20 내지 약 150 ml의 부피 중 약 30 mg 내지 약 400 mg 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은, 예를 들어 약 30분 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 3시간, 또는 약 3시간 내지 약 4시간을 포함한 약 30분 내지 약 4시간 동안 방광 내에 보유된다.

[0406] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 약 100 mg 내지 약 400 mg, 예를 들어 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 또는 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg 매주, 약 200 mg 매주, 약 300 mg 매주, 약 100 mg 매주 2회, 또는 약 200 mg 매주 2회로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여에는 추가로 매월 유지 용량 (이는 매주 용량과 동일하거나 상이할 수 있음)이 이어진다.

[0407] 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물이 정맥내로 투여되는 경우에, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예

컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 약 30 mg 내지 약 400 mg 범위일 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 약 24시간보다 더 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 조성물을 주입하는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 것 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분 내지 약 40분의 주입 기간에 걸쳐 투여된다.

[0408] 나노입자 조성물

[0409] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 (다양한 실시양태에서 그로 본질적으로 이루어진) 나노입자를 포함한다. 나노입자는 담체 단백질 (예를 들어 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 추가로 포함할 수 있다. 난수용성 약물의 나노입자는, 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 7,820,788, 및 또한 미국 특허 공개 번호 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 WO08/137148에 개시된 바 있다.

[0410] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100 nm 중 어느 것 이하 (또는 약 그 미만)의 평균 또는 중간 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 20 nm 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 40 nm 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 멸균-여과가능하다.

[0411] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 나노입자는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 것 이하를 포함한 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것)는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 것 이하를 포함한 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것)는, 예를 들어 약 20 nm 내지 약 200 nm, 약 40 nm 내지 약 200 nm, 약 30 nm 내지 약 180 nm, 약 40 nm 내지 약 150 nm, 약 50 nm 내지 약 120 nm, 또는 약 60 nm 내지 약 100 nm를 포함한 약 20 nm 내지 약 400 nm 범위 내에 해당한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 10 nm 내지 약 150 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 40 nm 내지 약 120 nm이다.

[0412] 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예를 들어 알부민)은 디술피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드릴 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 담체 단백질 (예를 들어 알부민)의 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것 포함)는 가교된다 (예를 들어 1개 이상의 디술피드 결합을 통해 가교됨).

[0413] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자는 담체 단백질 (예를 들어 알부민 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 둘 다의 형태 (예를 들어 용액 형태, 또는 가용성 담체 단백질/나노입자 복합체 형태)의 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하며, 여기서 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것은 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)는 중량 기준으로 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대 중합체 매트릭스)이 실질적으로 없는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 코어를 포함한다.

[0414] 일부 실시양태에서, 조성물은 담체 단백질 (예를 들어 알부민)을 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 부분 둘 다 중에 포함하고, 여기서 조성물 중 담체 단백질 (예를 들어 알부민)의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것은 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.

[0415] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 mTOR 억제제의

중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하, 약 9:1 이하 또는 약 8:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민 대 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 또는 그 미만 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 대 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 하기 중 어느 것이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 6:1 내지 약 10:1, 또는 약 8:1 내지 약 9:1.

[0416] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 1종 이상을 포함한다.

[0417] 본원에 기재된 나노입자는 건조 제제 (예컨대 동결건조된 조성물) 중에 존재하거나, 또는 생체적합성 매질 중에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질은 물, 완충된 수성 매질, 염수, 완충된 염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀젼 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0418] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 알부민, 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다.

[0419] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K의 고도로 가용성인 구상 단백질이고, 585개 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장 중에서 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디술피드 가교, 1개의 유리 티올 (Cys 34) 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용이 저혈량성 쇼크의 예방 및 치료에 대해 지시된 바 있고 (예를 들어 문헌 [Tullis, JAMA, 237: 355-360, 460-463, (1977) 및 Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150: 811-816 (1980)] 참조)), 신생아 고빌리루빈혈증의 치료 시에 교환 수혈과 함께 지시된 바 있다 (예를 들어 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조). 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 수의학에서의 이들 조성물의 사용의 맥락 (가정용 애완 동물 및 농업용 맥락 포함)에서 적절할 수 있었다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다중의 소수성 결합 부위 (HSA의 내인성 리간드인 지방산에 대해 총 8개)를 갖고, 다양한 세트의 약물, 특히 중성 및 음으로 하전된 소수성 화합물에 결합한다 (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 2개의 고친화도 결합 부위가 제안된 바 있으며, 이들은 극성 리간드 특색부에 대한 부착 지점으로서 기능하는 표면 부근의 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 갖는 매우 긴 소수성 포켓이다 (예를 들어 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmcol., 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15 (199b), 및 Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 시롤리무스 및 프로포폴은 HSA에 결합하는 것으로 제시된 바 있다 (예를 들어 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), 및 Garrido et al., Rev. Esp. Anestestiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)] 참조). 추가로, 도세탁셀은 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 제시된 바 있다 (예를 들어 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0420] 조성물 중 담체 단백질 (예를 들어 알부민 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 mTOR 억제제에 대한 담체로서 기능하며, 즉 조성물 중 알부민은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)가, 담체 단백질을 포함하지 않는 조성물에 비해 더 용이하게 수성 매질 중에 현탁가능하게 하거나, 또는 현탁액을 유지하는 것을 돕는다. 이는 mTOR 억제제를 가용화시키기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 회피할 수 있고, 그에 의해 개체 (예컨대 인간)에 대한 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 투여의 1종 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르(Cremophor) (또는 크레모포르 EL® (바스프(BASF))을 포함한 폴리옥시에틸화 피마자 오일)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은

계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않음). 조성물 중 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 개체에게 나노입자 조성물의 투여 시에 개체에서 1종 이상의 부작용(들)을 초래하기에 충분하지 않은 경우에, 조성물은 "크레모포르를 실질적으로 함유하지 않는다" 또는 "계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다". 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중 어느 것 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다.

[0421] 본원에 기재된 조성물 중 담체 단백질 예컨대 알부민의 양은 조성물 중 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예컨대 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태로, 수성 현탁액 중에서 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 안정화시키기에 충분한 양의 담체 단백질 예컨대 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질 예컨대 알부민은 수성 매질 중에서 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우, 담체 단백질 예컨대 알부민의 양은 또한 mTOR 억제제의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0422] mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)는 연장된 기간, 예컨대 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간 중 어느 것 동안 수성 매질 중에서 현탁되도록 (예컨대 가시적 침전 또는 침강 없이) 유지되는 경우에, 수성 현탁액 중에서 "안정화된" 것이다. 현탁액은 일반적으로 개체 (예컨대 인간)에게 투여하기에 적합하지만, 반드시 그러한 것은 아니다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (그러나 반드시 그러한 것은 아님) 저장 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25℃) 또는 냉장 조건 (예컨대 4℃))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액은, 현탁액을 제조하고 나서 약 15분 후에 육안으로 또는 광학 현미경 하에 1000배로 보았을 때 가시적인 어떠한 엉김 또는 입자 응집도 나타내지 않는 경우에 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속화된 시험 조건 하에, 예컨대 약 40℃보다 더 높은 온도에서 평가될 수 있다.

[0423] 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예를 들어 알부민)은 특정 농도의 수성 현탁액 중에서 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 안정화시키기에 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 농도는, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml 중 어느 것을 포함한 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 농도는 적어도 약 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 및 50 mg/ml 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물이 계면활성제 (예컨대 크레모포르)를 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않도록, 담체 단백질 (예를 들어 알부민은) 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 회피하는 양으로 존재한다.

[0424] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 담체 단백질 (예를 들어 알부민)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 담체 단백질 (예를 들어 알부민)을 포함한다.

[0425] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 담체 단백질 (예를 들어 알부민) 대 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 충분한 양의 mTOR 억제제가 세포에 결합하거나 또는 세포로 수송되도록 하는 정도이다. 상이한 담체 단백질 (예를 들어 알부민)과 mTOR 억제제 조합에 대해 담체 단백질 (예를 들어 알부민) 대 mTOR 억제제의 중량비가 최적화되어야 할 것이며, 일반적으로 담체 단백질 (예를 들어 알부민) 대 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예를 들어 알부민) 대 mTOR 억제제의 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 대 mTOR 억제제의 중량비는 하기 중 어느 것이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약

1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 1:1.5.

[0426] 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예를 들어 알부민)은 조성물을 유의한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는 것을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예를 들어 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)은 인간에 대한 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여의 1종 이상의 부작용을 감소시키기에 효과적인 양으로 존재한다. 용어 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 투여의 "1종 이상의 부작용을 감소시키는"은 mTOR 억제제로 인한 1종 이상의 바람직하지 않은 효과, 뿐만 아니라 mTOR 억제제를 전달하기 위해 사용되는 전달 비히클 (예컨대 리무스 약물을 주사에 적합하게 하는 용매)로 인한 부작용의 감소, 완화, 제거, 또는 회피를 지칭한다. 이러한 부작용은, 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 열, 아나필락시스성 반응, 정맥 혈전증, 혈관외유출, 및 그의 조합을 포함한다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적이며, 리무스 약물 (예컨대 시롤리무스)과 연관된 다른 부작용, 또는 부작용의 조합이 감소될 수 있다.

[0427] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 시롤리무스 및 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다.

[0428] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 시롤리무스 및 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 시롤리무스 억제제의 중량비는 약 9:1 또는 약 8:1이다.

[0429] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다.

[0430] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자

를 포함하며, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 또는 약 8:1이다.

[0431] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖는다.

[0432] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 mTOR 억제제의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 또는 약 8:1이다.

[0433] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-시롤리무스이다. Nab-시롤리무스는 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 시롤리무스의 제제이며, 이는 직접 주사가능한 생리학적 용액 중에 분산될 수 있다. 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 8:1 내지 약 9:1이다. 적합한 수성 매질 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 덱스트로스 주사액 중에 분산되는 경우에, Nab-시롤리무스는 시롤리무스의 안정한 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 100 나노미터이다. HSA가 물에 자유 가용성이기 때문에, Nab-시롤리무스는, 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml를 포함한 묽은 것 (0.1 mg/ml 시롤리무스)으로부터 진한 것 (20

mg/ml 시롤리무스)에 이르는 광범위한 농도로 재구성될 수 있다.

[0434] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 담체 단백질 (예를 들어 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)를 함유하는 나노입자는 고전단력의 조건 (예를 들어 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579 및 7,820,788 및 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 WO08/137148에 개시되어 있다.

[0435] 간략하게, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 담체 단백질 용액 예컨대 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화 처리한다. 이어서, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적합한 유기 용매는, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매 및 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 또는 9:1의 비를 가짐)일 수 있다.

[0436] mTOR 억제제

[0437] 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 mTOR 억제제의 나노입자 조성물의 투여를 포함한다. 본원에 사용된 "mTOR 억제제"는 mTOR의 억제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTORC1의 억제제 (예를 들어 최대 허용 투여량의 mTORC2의 억제제가 아니라 mTORC1의 억제제 포함)이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTORC2의 억제제 (예를 들어, 최대 허용 투여량의 mTORC1의 억제제가 아니라 mTORC2의 억제제 포함)이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 (예를 들어 최대 허용 투여량의) mTORC1 및 mTORC2 둘 다의 억제제이다.

[0438] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이며, 이는 시롤리무스 및 그의 유사체를 포함한다. 리무스 약물의 예는 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 리다포롤리무스 (AP-23573), 데포롤리무스 (MK-8669), 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 및 타크롤리무스 (FK-506)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 리다포롤리무스 (AP-23573), 데포롤리무스 (MK-8669), 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 및 타크롤리무스 (FK-506)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0439] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 시롤리무스이다. 시롤리무스는, FKBP-12와 복합체화되고 mTORC1에 결합함으로써 mTOR 경로를 억제하는 마크롤리드 항생제이다.

[0440] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다. mTOR 키나제 억제제의 예는 CC-115 및 CC-223을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0441] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 시롤리무스 (라파마이신), BEZ235 (NVP-BEZ235), 에베롤리무스 (RAD001, 조르트레스, 세르티칸 및 아피니토르로도 공지됨), AZD8055, 템시롤리무스 (CCI-779 및 토리셀로도 공지됨), PI-103, Ku-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422), 토린 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI-587), PP-121, OSI-027, 팔로미드 529, PP242, XL765, GSK1059615, WYE-354, 에포롤리무스 (리다포롤리무스 또는 데포롤리무스로도 공지됨), CC-115 및 CC-223으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0442] BEZ235 (NVP-BEZ235)는 mTORC1 촉매 억제제인 이미다조퀴놀린 유도체이다 (Roper J, et al. PLoS One, 2011, 6(9), e25132). 에베롤리무스는 라파마이신의 40-O-(2-히드록시에틸) 유도체이며, 시클로필린 FKBP-12에 결합하고, 이러한 복합체는 또한 mTORC1에 결합한다. AZD8055는 mTORC1 (p70S6K 및 4EBP1)의 인산화를 억제하는 소분자이다. 템시롤리무스는, FK506-결합 단백질과 복합체를 형성하며 mTORC1 복합체에 존재하는 경우에 mTOR의 활성화를 억제하는 소분자이다. PI-103은 라파마이신-감수성 (mTORC1) 복합체의 활성화를 억제하는 소분자이다 (Knight et al. (2006) Cell. 125: 733-47). KU-0063794는 Ser2448에서 mTORC1의 인산화를 용량-의존성 및 시간-의존성 방식으로 억제하는 소분자이다. INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, CH5132799, WYE-687 등은 각각 mTORC1의 소분자 억제제이다. PF-04691502는 mTORC1 활성을 억제한다. GDC-0980은 클래스 I PI3 키나제 및 TORC1을 억제하는 경구로 생체이용가능한 소분자이다. 토린 1은 mTOR의 강력한 소분자 억제제이다. WAY-600은 mTOR의 강력하고, ATP-경쟁적이고, 선택적인 억제제이다. WYE-125132는 mTORC1의 ATP-경쟁적 소분자 억제제이다. GSK2126458은 mTORC1의 억제제이다. PKI-587은 PI3Kα, PI3Kγ 및 mTOR의 고도로 강력한 이중 억제제이다. PP-121은 PDGFR, Hck, mTOR, VEGFR2, Src 및 Abl의 다중-표적 억제제이다. OSI-027은 IC50이 각각 22 nM 및 65 nM인 mTORC1 및 mTORC2의 선택적이고 강력한 이중 억제제이다. 팔로미드 529는 ABCB1/ABCG2에 대

한 친화도가 결여되고 우수한 뇌 투과를 나타내는 mTORC1의 소분자 억제제이다 (Lin et al. (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc.28126 (발행에 앞서 e-공개됨)). PP242는 선택적 mTOR 억제제이다. XL765는 mTOR, p110α, p110β, p110γ 및 p110δ에 대한 mTOR/PI3k의 이중 억제제이다. GSK1059615는 PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, PI3Kγ 및 mTOR의 신규한 이중 억제제이다. WYE-354는 HEK293 세포 (0.2 μM-5 μM)에서 및 HUVEC 세포 (10 nM-1μM)에서 mTORC1을 억제한다. WYE-354는 mTOR의 강력하고, 특이적이고, ATP-경쟁적인 억제제이다. 데포롤리무스 (리다포롤리무스, AP23573, MK-8669)는 선택적 mTOR 억제제이다.

[0443] 나노입자 조성물 중 다른 성분

[0444] 본원에 기재된 나노입자는 다른 작용제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음의 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정의 음으로 하전된 성분이 첨가될 수 있다. 이러한 음으로 하전된 성분은 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 및 다른 것들으로 이루어진 담즙산의 담즙 염; 하기 포스파티딜콜린: 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함한, 레시틴 (난황)계 인지질을 포함한 인지질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 인지질은 L-α-디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 다른 관련 화합물을 포함한다. 음으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 술페이트 등이 첨가제로서 또한 적합하다.

[0445] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포유동물 예컨대 수의학적 맥락에서 가정용 애완 동물 및 농업용 동물에게 투여하기에 적합하다. 나노입자 조성물의 매우 다양한 적합한 제제가 존재한다 (예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596 및 6,096,331 참조). 하기 제제 및 방법은 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 제한적인 것은 아니다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스 중에 용해된 유효량의 화합물, (b) 각각이 미리 결정된 양의 활성 성분을 고체 또는 과립으로서 함유하는 것인, 캡슐, 사쉐 또는 정제, (c) 적절한 액체 중 현탁액, 및 (d) 적합한 에멀젼으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 상용성인 부형제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 활성 성분을 향미제, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함할 수 있을 뿐만 아니라, 파스틸은 활성 성분을 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함할 수 있고, 에멀젼, 겔 등은 활성 성분 이외에도, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0446] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제제는 윤활제, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0447] 비경구 투여에 적합한 제제는, 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 상용성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있으며, 사용 직전에 단지 주사를 위한 멸균 액체 부형제, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가능한 제제가 바람직하다.

[0448] 일부 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 것의 pH 범위를 포함한 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는, 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 중 어느 것 이상 (예컨대 약 8)을 포함한 약 6 이상이 되도록 제제화된다. 조성물은 또한 적합한 장성 개질제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이되도록 제조될 수 있다.

[0449] 키트, 의약, 및 조성물

[0450] 본 발명은 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물 및 단위 투여 형태를 또한 제공한다.

[0451] 일부 실시양태에서, (a) mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물; 및 (b) mTOR-활성화 이상을 평가하기 위한 작용제를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 존재한다. 일부 실시양태에서, mTOR-활성화 이상은 온코패널™ 시험으로부터 선택된 mTOR-연관 유전자에 존재한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 mTOR-연관 유전자에 대해 특이적인 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 mTOR-연관 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 mTOR-활성화 이상의 상태를 기준으로 하여 mTOR 억제제 나노입자 조성물을 사용하여 치료하는 것, 그의 반응성을 평가하는 것, 모니터링하는 것, 개체를 확인하는 것, 및 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 치료를 위한 환자를 선택하는 것을 포함한, 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따른 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[0452] 일부 실시양태에서, 키트는 내성 바이오마커, 예컨대 TFE3의 돌연변이 상태를 평가하기 위한 작용제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 단독으로 또는 적어도 1종의 mTOR-활성화 이상과 조합된 내성 바이오마커의 돌연변이 상태를 기준으로 하여 증식증 (예컨대 암, 재협착, 또는 폐고혈압)의 치료를 위한 개체를 선택하기 위해 내성 바이오마커의 돌연변이 상태를 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[0453] 본 발명의 키트는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조 물품)을 포함하는 1개 이상의 용기, 및 mTOR-활성화 이상을 평가하기 위한 작용제를 포함하는 1개 이상의 용기를 포함할 수 있다.

[0454] 일부 실시양태에서, 키트는 제2 치료제를 포함한다. 나노입자 조성물 및 제2 치료제는 개별 용기 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1종의 별개의 조성물을 포함하거나, 또는 1종의 조성물이 나노입자를 포함하고 1종의 조성물이 제2 치료제를 포함하는 것인 2종 이상의 조성물을 포함할 수 있다.

[0455] 본 발명의 키트는 적합한 포장 내에 존재한다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지, 가요성 포장 (예를 들어 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함한다. 키트는 추가의 성분 예컨대 완충제 및 해석적 정보를 임의로 제공할 수 있다. 따라서, 본 출원은 바이알 (예컨대 밀봉된 바이알), 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함한 제조 물품을 또한 제공한다.

[0456] 나노입자 조성물의 사용과 관련된 지침서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 스케줄 및 투여 경로에 대한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들어 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 개체의 유효 치료를 연장된 기간, 예컨대 1주, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 중 어느 것 동안 제공하기에 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 다중 단위 용량의 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 제약 조성물, 및 사용에 대한 지침서를 또한 포함할 수 있으며, 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 저장 및 사용하기에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0457] 본원에 기재된 방법에 유용한 의약, 조성물 및 단위 투여 형태가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 증식증 (예컨대 암, 폐고혈압 또는 재협착)의 치료에 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다.

[0458] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 여러 실시양태가 본 발명의 범주 및 취지 내에서 가능하다는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 이제 하기 비제한적 예를 참조하여 더 상세하게 기재될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로도 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0459] 실시예

[0460] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 이해될 수 있으며, 이는 예시로서 제공된 것이고, 제한하도록 의도된 것은 아니다.

[0461] 실시예 1: mTOR 경로 이상 악성종양에서의 Nab-시롤리무스의 임상 파일럿 실험

[0462] 단일-부문 II상 임상 시험은, 관련 mTOR 경로 이상을 갖는 환자, 특히 mTOR 억제제에 대한 감수성을 부여하는 유전자 변경을 갖는 환자에서 Nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)의 효능을 평가하기 위해 설계된다. 유전자

변경은 임상 차세대 서열분석 실험을 통해 확인된다. 연구의 1차 목적은 mTOR-활성화 이상을 갖는 진행성 암에서 Nab-시롤리무스의 반응률을 평가하기 위한 것이다. 2차 목적은 (1) 선택된 환자의 진행까지의 시간 및 전체 생존을 추정하고; (2) 선택된 환자에서 Nab-시롤리무스의 유해 사건 프로파일을 추정하기 위한 것이다. 추가로, 상관관계 연구는, 개별 mTOR-활성화 이상의 비율을 평가하고, 개별 mTOR-활성화 이상과질환 적응증 간의 그리고 질환 적응증 내의 임상 결과 사이의 연관성을 평가하기 위해 수행된다.

[0463] 개체의 단일 군을 임상 연구에 등록한다. 등록 전에, 개체를 CLIA 인증된 실험실에서, 예를 들어 원발성 종양에서, AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 mTOR-활성화 이상에 대해 평가한다. 적어도 1종의 mTOR-활성화 이상을 가지며 모든 포함 기준을 충족시키는 개체를, 치료를 위해 선택한다. 원발성 종양으로부터의 보관 파라핀 포매 (PPFE) 조직 샘플을 각각의 개체로부터 수득한다. 선택된 개체에게 Nab-시롤리무스를 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 75 mg/m^2, 또는 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 약 100 mg/m^2의 투여량으로 정맥내로 투여한다. Nab-시롤리무스를 각각의 투여 동안 약 30분에 걸쳐 주입한다. 개체를 계속 Nab-시롤리무스로 치료하고, 질환 진행 및/또는 허용되지 않는 유해 사건의 발생 시까지, 또는 개체가 치료를 받는 것을 거부할 때까지 활발히 모니터링한다. 다중 유해 사건이 관찰되는 경우에는, Nab-시롤리무스의 용량을 중단 또는 감소시켜 약물-관련 독성의 관리를 가능하게 한다. 예를 들어, Nab-시롤리무스의 용량을 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 56 mg/m^2 IV로 1차 감소시키고, 이어서 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 45 mg/m^2 IV로 2차 시기 동안 감소시킬 수 있다. 개체당 단지 2회의 용량 감소가 허용된다. 보조 치료, 예컨대 항구토제, 성장 인자 (G-CSF), 기존 통증성 골 전이에 대한 비스포스포네이트 또는 데노수맙, 혈액 및 혈액 제품, 와파린 또는 LMWH, 및/또는 설사에 대한 로페라미드는 의사의 판단 시에 허용될 수 있다. 개체는 치료 및 평가를 위해 치료 동안 적어도 28일마다 (또는 약 25 내지 약 31일마다) 동의한 기관으로 복귀해야 한다.

[0464] 다양한 생물학적 샘플이 연구 과정 동안 (예를 들어 치료 전, 치료 중, 및 치료후) 각각의 개체로부터 수집되며, 생물학적 샘플은 관련 바이오마커의 돌연변이 상태 및 수준을 평가하기 위해 사용된다. 치료 중 생물학적 샘플은, 예를 들어 사이클 1의 제1일, 사이클 2의 제1일 (± 3일), 및 사이클 3의 제1일 (± 3일)에, 및 이어서 그 후에는 2회 사이클마다 개체로부터 수집될 수 있다. 혈액 샘플은 치료 전 및 후에 각각의 개체로부터 수집된다. 무세포 혈장 DNA 샘플은 순환 DNA를 평가하기 위해 각각의 혈액 샘플로부터 제조된다. 무세포 혈장 DNA 샘플은 치료에 대한 반응의 척도로서 시간 경과에 따라 원발성 종양 샘플에서 확인되는 mTOR-활성화 이상 (예컨대 돌연변이)의 유병률을 평가하기 위해 차세대 서열분석 방법을 사용하여 분석된다. 추가로, 새로운 또는 보관 (예컨대 PPFE) 종양 생검 샘플이 치료 전, 및 임의로 치료 과정 동안 (즉, 치료 중) 각각의 개체로부터 수집된다. 치료 중 종양 생검 샘플은 개체에서 Nab-시롤리무스의 약역학 효과를 평가하기 위해 사용된다. 치료후 종양 생검 샘플은 2차 돌연변이, 게놈 증폭 또는 유전자 결실 이벤트를 포함하여, 내성의 메카니즘을 평가하기 위해 치료에 대한 반응 후에 질환 진행 시점에 각각의 개체로부터 수집된다. 대략 300종의 유전자의 온코패널™ 시험 (CLIA 인증됨)을 사용하는 엑솜 서열분석 실험이 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR 및 RHEB를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR 경로 유전자에서의 돌연변이를 평가하기 위해 수행된다. 추가로, mTOR-활성화 이상 (예컨대 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, KRAS, NRAS, 및 BAP1을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 바이오마커의 서열 및 수준), 및 인산화된 AKT (즉 p-AKT), 4EBP1 (즉 p-4EBP1), S6K (즉 p-S6K), S6 (즉 p-S6), 및 SPARC (즉 p-SPARC)의 수준이 종양 생검 샘플을 사용하여 평가된다. 증식 마커 (예컨대 Ki-67) 및 아폽토시스 마커 (예컨대 PARP)는 면역조직화학 방법을 사용하여 평가될 수 있다. TFE3에서의 전위의 FISH (형광 계내 혼성화) 분석이 수행된다. 평가 결과는 mTOR-활성화 이상 대 치료에 대한 임상 반응의 상관관계를 평가하기 위해, 및 종양 생검 샘플 및 순환 DNA에서 확인되는 mTOR-활성화 이상들 사이의 상관관계를 시험하기 위해 사용된다.

[0465] 본 연구의 1차 종점은 확인된 반응의 비율이다. 고형 종양에서, 확인된 반응은 적어도 8주 간격의 2회 연속 평가 시에 객관적 상태로 표시되는, CR 또는 PR인 것으로 규정된다. 림프종에서, 반응은 국제 워크숍 반응 기준 (Cheson et al 1999)을 사용하여 평가된다. 확인된 반응은 모든 치료 사이클을 사용하여 평가될 것이다. 진정한 확인된 반응 비율에 대한 정확한 이항식 신뢰 구간이 계산된다. 본 연구의 2차 종점은 생존 시간, 질환 진행까지의 시간, 및 유해 사건을 포함한다. 생존 시간의 분포 및 질환 진행까지의 시간의 분포는 카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 추정된다. 모든 1차 및 2차 종점에 대해, 통계적 분석이 전체 환자 집단에 대해 및 각각의 질환 군 내에서 수행된다.

[0466] 상관관계 연구는 전체 환자 군에 대해 그리고 각각의 질환 군 내에서, 치료와, 삶의 질 및 개별 mTOR-활성화 이상의 연관성을 결정하기 위해 수행된다. 삶의 질은 최종 치료 평가 이후의 치료 반응의 검토 및 환자의 전반적 건강의 논의 전에 평가된다. 삶의 질은 환자의 기능적 능력, 암 및 그의 치료와 관련된 증상, 전반적 건강 및 삶의 질 및 인지되는 암 및 그의 치료의 재정적 영향에 대한 30-항목 환자-보고 설문지인 EORTC QLQ-C30을 사용하여 측정된다. 시간 경과에 따른 삶의 질의 척도 점수 궤적은 스트림 플롯 및 평균 플롯을 표준 편차 오차 막대와 함께 사용하여 검사된다. 각 사이클에서 기준선으로부터의 변화는 대응표본 t-검정을 사용하여 통계적으로 시험되고, 표준화된 반응 평균은 코헨(Cohen) (1988) 컷오프를 사용하는 미델(Middel) (2002) 조정을 적용한 후에 해석된다: <0.20=약소함; 0.20-<0.50=작음; 0.5-<0.8=중간임; 및 ≥0.8=큼. 개별 mTOR-활성화 이상의 비율이 기재되며, 확인된 반응과의 연관성은 피셔 정확 검정을 사용하여 조사된다. 진행까지의 시간 및 전체 생존과의 연관성은 로그 순위 검정을 사용하여 조사된다. 단측 p-값 ≤ 0.10은 전반에 걸쳐 통계적으로 유의한 것으로 간주된다.

[0467] 적격 개체는 모든 하기 포함 기준을 충족시켜야 한다: (a) 췌장 신경내분비 암, 자궁내막암, 난소암, 유방암, 신세포 암종, LAM, 전립선암, 림프종, 또는 방광암의 조직학적 확인을 가짐; (b) 진행 병기 암을 가짐; (c) CLIA 인증된 실험실에서 확인된 적어도 1종의 mTOR 경로 이상을 가지며, mTOR 경로 이상은 AKT1, FLT3, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN (예를 들어 PTEN 결실), TP53, FGFR4, KRAS, NRAS 및 BAP1에서의 유전자 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않음; (d) 하기 치료 중 어떠한 것도 갖지 않음: (1) Nab-시롤리무스로의 치료 전 4주 내의 화학요법; (2) Nab-시롤리무스로의 치료 전 4주 내의 호르몬 요법; (3) Nab-시롤리무스로의 치료 전 4주 내의 방사선요법; (4) Nab-시롤리무스로의 치료 전 6주 내의 니트로소우레아, 미토마이신, 또는 광범위한 방사선요법으로의 치료; (5) Nab-시롤리무스로의 치료 전 3주 내의 면역억제제 (항구토제로서 사용되는 코르티코스테로이드 제외); (6) 선행 mTOR 경로 억제제 요법의 사용; (d) 등록 전 14일 이내에 하기 실험실 값이 수득됨: (1) 절대 호중구 계수 (ANC) ≥1500개/mm^3, 혈소판 계수 ≥ 100,000개/mm^3 (림프종으로 진단된 환자의 경우 ≥ 75,000개/mm^3); (2) 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL; (3) 총 빌리루빈 ≤ 1.5 x 임상시험 정상 상한치 (ULN); (4) 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST); 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) ≤ 3 x ULN, 또는 대상체가 간의 종양 침범을 갖는 경우에는 ≤ 5 X ULN; (5) 혈청 콜레스테롤 ≤ 350 mg/dL; (6) 혈청 트리글리세리드 ≤ 300 mg/dL; (7) 혈청 크레아티닌 ≤ 1.5 x ULN; (e) 이전에 실패하거나, 견딜 수 없거나, 또는 거부된 다른 이용가능한 활성 요법을 가짐; (f) 하기 기준의 어느 것에 의해 규정되는 바와 같은 적절한 응고 기능을 가짐: (1) INR ≤ 1.5 X ULN; (2) 와파린 또는 LMWH를 투여받은 대상체의 경우, 대상체는 조사자의 견해에서 항응고 요법 동안에 활성 출혈의 어떠한 증거도 없이 임상적으로 안정해야 함.

[0468] 배제 기준은 하기와 같다: (a) 임신 또는 수유 여성, 또는 생물학적으로 잉태할 수 있는 가임 여성, 또는 2종의 형태의 고도로 효과적인 피임을 사용하지 않는, 아이를 가질 수 있는 남성; (b) 간질성 폐 질환 및/또는 폐렴의 병력을 갖는 환자; (c) 임의의 병용 항종양 요법을 받거나 또는 CYP3A4의 억제제를 투여받음; (d) 마크롤리드 (예를 들어 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 및 에리트로마이신) 및 케톨리드 항생제를 포함한 유사한 화학적 또는 생물학적 조성물의 화합물에 기인하는 알레르기 반응의 병력; (e) 등록 ≤ 4주 전의 대수술 (예를 들어 흉곽내, 복부내 또는 골반내) 또는 이러한 수술의 부작용으로부터의 회복 실패, 포트 배치, 신장절제술, 종양 생검, 및 소수술은 제외함; (f) 원발성 신생물에 대한 치료로 간주되는 임의의 다른 승인된 또는 임상시험용 항암제의 공동 사용; (g) 적절한 요법에도 불구하고 HbA1c > 8%에 의해 규정되는 바와 같은 비제어된 당뇨병; (h) 선행 6개월 동안의 불안정형 관상 동맥 질환 또는 심근경색; 및 (i) 의약에 의해 비제어된 고혈압.

[0469] 실시예 2: UMUC3 (인간 방광암) 세포주 마우스 이종이식편 모델에서의 항종양 활성에 대한, Nab-시롤리무스와 조합된 약물의 평가

[0470] Nab-시롤리무스 (예컨대 ABI-009)와 조합된 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 약물 패널의 항종양 효능을 무흉선 누드 마우스의 UMUC3 세포 이종이식편 모델에서 평가 및 비교하였다.

[0471] 인간 방광암 (선암종) 세포주 UMUC3을 하기와 같이 제조하였다. UMUC3 세포주 (ATCC로부터 입수함)의 동결된 (액체 질소) 분취물을 해동시키고, 10% 태아 소 혈청 (FBS)이 보충된 DMEM 배지를 함유하는 75 cm^2 플라스크 내로 분배하고, 5% CO_2의 가습 분위기 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포가 80% 전면생장되었을 때에, 배양물을 150 cm^2 플라스크로 확장시켰다. 배양물은 마우스에 주사하기에 충분한 세포 (마우스당 10 x 10^6개의 세포)가 이용가능할 때까지 추가로 확장되었다.

[0472] 종양을 하기와 같이 UMUC3 세포로부터 확립하였다. 암컷 무흉선 누드 마우스를 입수하고, 오토클레이브처리된 베딩이 공급되고 상부에 필터가 있는 케이지에 수용하였다. 동물 취급 절차는 층류 후드 하에 행하였다. 각 마우스를 개체 식별을 위해 귀에 태그부착하고, 각 마우스의 체중을 기록하였다. UMUC3 세포 (20% 매트리겔 포함 0.1 mL PBS 중 측복부당 10 x 10^6개의 세포)를 각 마우스의 우측 측복부로 피하 주사하여 종양을 이식하였다. 종양 측정치를 종양이 총 대략 60 내지 160 mm^3이 될 때까지 1주 3회 (예컨대 월요일, 수요일 및 금요일에) 기록하였다. 마우스를 평균 종양 부피가 대략 100 mm^3에 도달하면 치료에 대해 무작위화하였다. 치료 전에, 모든 마우스의 체중 및 종양 측정치를 기록하였다.

[0473] 파트 A 단일 작용제 용량 설정 연구에서, UMUC3 인간 방광암 이종이식편을 보유하는 무흉선 마우스를 3주 동안 단일 작용제 라파마이신 (3 mg/kg, qdx5, 경구), 에베롤리무스 (3 mg/kg, qdx5, 경구), ABI-009 (7.5, 20, 및 40 mg/kg, 1주 2회, 꼬리 정맥을 통해 IV), 미토마이신 C (0.5 mg/kg, 1주 2회, IP), 시스플라틴 (1.5 mg/kg, 1주 2회, IP), 겜시타빈 (12.5 mg/kg, 1주 2회, IP), 발루비신 (20 mg/kg, 1주 2회, IP), 및 도세탁셀 (2 mg/kg, 1주 2회, IP)로 치료하였다. 동물을 종양 부피 및 체중에 대해 모니터링하였다.

[0474] 파트 B 조합 연구에서, UMUC3 인간 방광암 이종이식편을 보유하는 무흉선 마우스를 연구 종료까지 ABI-009 (3 mg/kg, 1주 2회, 꼬리 정맥을 통해 IV), 미토마이신 C (0.5 mg/kg, 1주 2회, IP), 시스플라틴 (3 mg/kg, 1주 2회, IP), 겜시타빈 (30 mg/kg, 1주 2회, IP), 발루비신 (20 mg/kg, 1주 2회, IP), 및 도세탁셀 (3 mg/kg, 1주 2회, IP)로, 단일 작용제로서 또는 조합하여 (ABI-009 플러스 화학요법제) 치료하였다. 동물을 종양 부피 및 체중에 대해 모니터링하였다.

[0475] Nab-시롤리무스 및 제2 약물 (예컨대 MMC, Cis, GEM, Val, 및 Doc)을 포함하는 투여되는 각각의 약물 조합에서, 제2 약물은 Nab-시롤리무스 직전에 투여되었다. 마우스를 치료 과정 동안, 체중을 1주 3회 (예컨대 월요일, 수요일 및 금요일에) 기록하고, 불쾌의 징후를 매일 기록하고, 종양 측정치를 1주 3회 (예컨대 월요일, 수요일 및 금요일에) 기록함으로써 모니터링하였다. 종양 크기 및 체중의 측정을, 투여 요법 완료 후 2주 동안, 또는 마우스의 종양 크기가 2000 mm^3 초과가 되었을 때에 마우스를 희생시킬 때까지 계속하였다.

[0476] 결과

[0477] 비임상 연구의 단일 작용제 용량 설정 단계 (파트 A)에서, 어떠한 군에서도 유의한 체중 감소 없이, 모든 치료를 잘 견뎌내었다. 어떠한 치료군에서도 염수 대조군에 비해 체중의 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 모든 군은 연구 지속기간에 체중이 증가하였다 (도 2c, 2d).

[0478] ABI-009 치료군만이 염수 대조군에 비해 유의한 종양 성장 억제를 나타내었으며, 용량이 더 높을수록 ABI-009의 항종양 활성이 증가하였다 (도 1 및 2a-2b). 추가로, 7.5 mg/kg 1주 2회 IV로의 ABI-009는 경구 라파마이신 및 경구 에베롤리무스의 동등한 매주 투여에 비해 유의하게 더 큰 항종양 활성으로 증명되었다 (각각 $P < 0.001$ 및 $P < 0.0001$) (도 1 및 도 2a). 상응하게, ABI-009 치료군은 경구 라파마이신, 경구 에베롤리무스, 및 다른 화학요법 군에 비해 더 긴 중앙 생존기간에 의해 증명된 바와 같이 장기간 생존을 나타내었다 (도 1 및 도 3a). 파트 B 조합 연구에 사용하기 위한 다른 화학요법제에 대한 적절한 용량을 확인하였다 (도 1, 2a-2b, 및 3a-3b).

[0479] 조합 치료 단계 (파트 B) 동안, 어떠한 군에서도 유의한 체중 감소 없이, 단일 작용제로서의 또는 다른 화학요법제와 조합된 ABI-009를 전반적으로 잘 견뎌내었다. 모든 군은 연구 지속기간에 체중이 증가하였다 (도 5c 및 5d).

[0480] 단일 작용제로서의 또는 NMIBC를 치료하기 위해 현재 임상적으로 사용 중인 화학요법제와 조합된 ABI-009는, 염수 대조군에 비해 유의한 항종양 활성, 뿐만 아니라 유의한 장기간 동물 생존으로 증명되었다 (도 4, 5a-5b, 6a-b, 7a-7j). 단일 작용제 겜시타빈은 종양 성장 억제 및 동물 생존에서 보통의 효과만을 나타내었으며, 이들 중 어떠한 것도 대조군에 비해 유의하게 개선되지 않았다.

[0481] 파트 B에서의 ABI-009 용량은 파트 A에서의 용량으로부터 실질적으로 감소 (-60%)되기는 했지만 (3 mg/kg 대비 7.5 mg/kg), 단일 작용제로서의 ABI-009는 여전히 강력한 항종양 활성을 나타내었다 (TGI : 77.5%). 그 결과, ABI-009 조합군 중 어떠한 것도 ABI-009 단독에 비해 항종양 활성의 유의한 개선을 나타내지 않았지만, ABI-009/겜시타빈 조합은 ABI-009 단독에 대비하여 증진된 항종양 활성의 수치 추세를 나타내었다 (TGI: 90.1% 대비 77.5%) (도 4, 5b, 7a, 7c, 7e, 7g, 및 7i). 중요하게는, 모든 조합 중에서, ABI-009/겜시타빈만이 ABI-009

단독에 비해 실질적으로 더 긴 생존기간으로 증명되었으며 (중앙 생존기간: 48일 대비 33일, P = 0.0526, 로그 순위 검정), 연구 종료까지 더 많은 동물이 생존하였다 (치료 제50일: 3/8마리 대비 1/8마리) (도 4, 6b, 7b, 7d, 7f, 7h, 및 7j).

[0482] 다른 한편으로는, ABI-009 조합군을 상응하는 화학요법제 단독과 비교했을 때, ABI-009/겜시타빈 조합만이 항종양 활성의 유의한 개선을 나타내었다 (TGI: 90.1% 대비 단일 작용제 겜시타빈의 경우 41.7%, P < 0.05) (도 4, 5b, 및 7e). 상응하게, ABI-009/겜시타빈 조합은 또한 겜시타빈 단독에 비해 유의하게 더 긴 동물 생존기간으로 증명되었다 (중앙 생존기간: 48일 대비 20일, P < 0.0001, 로그 순위 검정) (도 4, 6b, 및 7f).

[0483] 결론

[0484] 결론적으로, 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법과 조합되어 IV 투여된 ABI-009를, 어떠한 유의한 체중 감소도 없이 잘 견뎌내었다. IV 투여된 ABI-009는 경구 라파마이신 및 경구 에베롤리무스의 동등한 매주 투여에 비해 유의하게 더 큰 항종양 활성 및 장기간 생존으로 증명되었다. 조합 연구는, ABI-009/겜시타빈 조합이 UMUC3 방광암 이종이식편 모델에서 시험된 모든 조합 옵션 중에서 가장 우수하며, 단일 작용제로서의 ABI-009 또는 겜시타빈보다 더 우수한 항종양 활성을 갖는 것을 증명하였다. 중요하게는, ABI-009/겜시타빈 군의 동물 생존이 단일 작용제로서의 ABI-009 또는 겜시타빈에 비해 장기간이었다.

[0485] 실시예 3: NMIBC에서의 Nab-시롤리무스의 I/II상 임상 연구

[0486] BCG-불응성 또는 재발성 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)을 갖는 환자를, 단일 작용제로서의 또는 다른 화학요법제와 조합된 방광내 Nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)의 안전성, 약동학 (PK), 약역학 및 효능을 평가하기 위해 I/II상 임상 연구에 등록한다.

[0487] 환자는 방광경검사 동안 가시적 종양의 절제 후 멸균 요도 카테터삽입에 의해 방광내 Nab-시롤리무스를 투여받는다. 1상 연구에서, 최대 30명의 환자를 6주의 치료 동안 5개 코호트에 등록하였다 (코호트당 최대 6명의 환자: 100 mg/주, 100 mg 2x/주 (총 1주 용량 200 mg), 300 mg/주, 200 mg 2x/주 (총 1주 용량 400 mg), 및 400 mg/주. 각각의 치료를 위해, Nab-시롤리무스를 100 ml 0.9% 염화나트륨으로 재구성한다. 환자에게 약물을 배뇨 전 2시간 동안 방광 내에 유지하도록 지시한다. 국립 암 연구소 통상 독성 기준 (NCI CTC) v4.0의 2급 국부 독성이 발생하는 경우에는, 치료를 1회 용량 동안 지연시키고, 독성이 1급 이하로 해소된 경우에 재개한다. 용량-제한 독성 (DLT)은 임의의 3 또는 4급 사건인 것으로 간주되며, DLT를 경험한 환자는 시험으로부터 즉시 제거한다. 용량 증량은 최대 전달 용량 (MDD)을 확립하기 위해 3+3 규칙을 따른다. 최종 매주 또는 2x 매주 용량의 6주 후, 환자에서 방광경검사 및 생검을 진행한다. NMIBC의 표준 기준에 따라, 완전 반응 (CR)은 6-주 치료후 방광경검사에서 암-음성 생검으로서 규정된다.

[0488] 환자가 CR을 갖는 경우에, 환자는 특정한 환자가 투여받은 최대 용량에서 추가의 매월 유지 점적주입을 받는다. 방광경 검사를 3개월마다 수행하고, 환자는 요법 시작으로부터 최대 1년 동안 질환 진행까지 요법을 받는다. 전신 및 국부 방광 독성을 치료 및 유지 요법 전반에 걸쳐 모니터링한다.

[0489] BCG-불응성 또는 재발성 NMIBC를 갖는 환자에서 효능을 결정하고 추가의 안전성 데이터를 수득하기 위해, 연구의 초기 1상 부분에서 방광내 Nab-시롤리무스에 대해 허용되지 않는 독성이 검출되는 경우에, II상 연구를 개시한다. 1차 종점은 BCG-불응성 NMIBC의 치료에서 Nab-시롤리무스의 반응률을 평가하는 것이다. 2차 종점은 NCI 기준에 따라 Nab-시롤리무스의 안전성을 추가로 평가하는 것, 뿐만 아니라 요법에 대한 반응에 대해 분자 상관관계를 평가하는 것이다. p-S6K, p-S6, p-AKT, p-4EBP1, Ki67, mTOR-활성화 이상, 및 온코패널™ 시험에서의 300종 초과의 유전자 및 인트론 영역의 패널을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 바이오마커 분석으로부터의 결과는, NMIBC 환자에 대한 치료 선택에서의 이들 바이오마커의 유용성, 뿐만 아니라 Nab-시롤리무스 치료에 대한 임상 효능의 대용 지시자를 확립할 수 있다. 3상 임상 연구에의 접근은, 표적 질환 (즉, NMIBC)에 대해 승인된 표준 관리에 대비하여 Nab-시롤리무스의 무작위화된 비교 안전성 및 효능 연구를 수행하기 위한 것이다.

[0490] 실시예 2에서 검사된 조합 요법 중 어느 것이 UMUC3 인간 방광암 이종이식편 마우스 모델에서 안전하며 단일 작용제로서의 Nab-시롤리무스에 비해 항종양 활성을 유의하게 개선시키는 것으로 밝혀진 경우에는, Nab-시롤리무스와, 미토마이신 C, 시스플라틴, 겜시타빈, 발루비신, 및 도세탁셀을 포함한 NMIBC의 방광내 치료에 현재 사용되는 화학요법제의 조합 요법이, 상기 기재된 바와 같은 II상 방광내 Nab-시롤리무스 임상 연구에서 추가로 평가될 수 있다.

[0491] 실시예 4: 말초 동맥 질환에서의 Nab-시롤리무스의 II상 임상 연구

[0492] 전향적, 다기관, 2-단계 II상 임상 연구는, 슬와 및 인접 말초 동맥의 풍선 혈관성형술 및 잠정적 스텐트시술 후 대퇴슬와부 재혈관화의 결과를 개선시키기 위한 Nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)의 혈관외막 전달의 안전성 및 유효성을 연구하기 위해 수행된다.

[0493] 적어도 18세인 남성 또는 여성 환자가, 슬와 동맥 내에 > 70%의 신생 아테롬성동맥경화성 병변 (인접 동맥으로의 병변 확장을 갖고 총 최대 15 cm 길이이며 참조 혈관 직경이 3 내지 8 mm임)을 갖는 것으로 제시된 경우에, 그 환자를 연구에 등록한다. Nab-시롤리무스는 불프로그® 미세주입 카테터를 사용하여 40 내지 100 μg/cm 목적하는 혈관 치료 길이의 용량으로 혈관외막에 투여된다.

[0494] 연구는 2 단계로 수행된다: 단계 A: 10명의 환자로의 개방 표지 용량 증량 단계, 2종의 용량 40 μg/cm 및 100 μg/cm; 및 단계 B: 100명의 환자를, 단계 A로부터 확립된 최고 안전 Nab-시롤리무스 용량을 투여받거나 또는 치료하지 않는 것에 대해 맹검화 및 1:1 무작위화하였다.

[0495] 1차 종점은 절차로부터 30일 내의 주요 유해 사지 사건 또는 수술기주위 사망의 급성 안전성 결과 (MALE + POD), 및 이중 초음파 지수 병변 이원성 재협착을 6 및 12개월에 평가하는 것에 의한 유효성 결과 (PSVR > 2.4)를 포함한다. 2차 종점은 장기간 안전성, 6 및 12개월에서의 이중 초음파 지수 병변 이원성 재협착 (PSVR > 4.0) 또는 폐쇄, 염증성 바이오마커, 표적 병변 재혈관화 (TLR) 비율, 표적 사지 재혈관화 (TLR) 비율, 표적 사지 재혈관화 (TER) 비율, 주입 기술 성공, 절차 성공, 및 건강관리 경제성을 포함한다.

[0496] 생물학적 샘플, 예컨대 혈액 샘플 및 조직 생검 샘플이 연구 과정 동안 환자로부터 수득될 수 있으며, 이를 분석하여 PAH 환자에 대한 치료 선택에서의 바이오마커 (예컨대 mTOR-활성화 이상) 뿐만 아니라 Nab-시롤리무스 치료에 대한 임상 효능의 대용 지시자를 확립한다.

[0497] 실시예 5: PAH에서의 Nab-시롤리무스의 II상 임상 연구

[0498] 조합 1/2상 연구는, 최대의 현재 이용가능한 배경 요법 시 중증 진행성 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 환자에서 Nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 수행된다.

[0499] 연구의 I상 부분에서는, 중증 PAH를 갖는 환자에서 Nab-시롤리무스의 안전 용량 및 DLT를 평가하기 위해, Nab-시롤리무스의 3종의 용량 수준 (20 mg/m^2, 45 mg/m^2, 및 75 mg/m^2)을 각각 3명의 환자의 코호트에서 시험한다. I상 연구에서 가장 최적인 용량을 설정한 후, 임상 II상 연구에서는 중증 진행성 PAH를 갖는 환자에서 Nab-시롤리무스의 안전성 및 효능을 추가로 조사한다.

[0500] 적격 환자는, 경구 작용제인 엔도텔린 수용체 길항제 및/또는 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 및/또는 프로스타시클린 유사체를 포함한 적어도 2종의 약물로의 가장 우수한 이용가능한 요법에도 불구하고, PVR >5 우즈 (Woods) 단위인 중증 PAH를 갖는다 (뉴욕 심장 학회 [NYHA] 클래스 III 또는 IV).

[0501] 탐색적 1차 효능 종점은 16주의 치료 후 PVR의 변화이다. PVR는 특정한 요법의 부재 하에 개선되지 않기 때문에, 이러한 종점이 PAH 환자에서 모든 선행 개방-표지 개념 증명 시험에서 성공적으로 사용되어 왔다. 16주에서의 2차 효능 종점은 추가의 혈류역학적 파라미터 (심장 박출량, 폐동맥 압력, 폐 동맥 폐쇄 압력, 및 중심 정맥압), 6-분 보행 거리 시험, NYHA 기능 클래스의 변화, 우심실 기능을 평가하기 위한 도플러(Doppler)-심장초음파 영상화, 우심실의 당분해 활성 및 폐 혈관계를 결정하기 위한 CT-PET, 뿐만 아니라 우심실 변형의 지표인 뇌 나트륨이뇨 펩티드 및 트로포닌 수준의 측정치를 포함한다. 환자는 16주 후 측정된 임상 이익이 관찰되는 경우에, 최대 24주의 치료를 유지하도록 허용된다.

[0502] 개방 표지 추적에서의 평가는 임상적으로 제시된 바에 따라 결정된다. 모든 환자에 대해 안전성 평가를 수행한다. 단일 포인트 약동학은 기저 또는 최저 수준을 결정하기 위해 치료의 처음 3주 동안 매주 후속 용량 전에 결정된다. 생물학적 샘플, 예컨대 혈액 샘플 및 조직 생검 샘플이 연구 과정 동안 환자로부터 수득될 수 있으며, 이를 분석하여 PAH 환자에 대한 치료 선택에서의 바이오마커 (예컨대 mTOR-활성화 이상) 뿐만 아니라 Nab-시롤리무스 치료에 대한 임상 효능의 대용 지시자를 확립한다.

[0503] 실시예 6: CNS 종양을 포함한 재발성 또는 불응성 고형 종양을 갖는 소아과 환자에서의, 단일 작용제로서의 및 테모졸로미드 및 이리노테칸과 조합된 ABI-009 (Nab-시롤리무스)의 I상 임상 연구

[0504] 단일-부문 비-무작위화 1상 용량 증량 연구는, 소아과 환자에서 중추 신경계 (CNS) 종양을 포함한 재발성 또는 불응성 고형 종양을 치료하기 위한 단일 작용제로서의 또는 테모졸로미드 및 이리노테칸과 조합된 ABI-009의 독성 프로파일, 최대 허용 용량, 2상 권장 용량, 뿐만 아니라 약동학적 및 약역학적 파라미터를 결정하기 위해 설

계된다. 소아과 환자의 고형 종양을 치료함에 있어서 이리노테칸 및 테모졸로미드와 조합된 ABI-009의 효능을 1상 연구의 범위 내에서 평가한다. 게다가, 바이오마커, 예컨대 S6K1 및 4EBP1의 발현을 치료 전 환자에서 결정한다. 연구되는 예시적인 고형 종양은 신경모세포종 (NB), 골육종 (OS), 유잉 육종 (EWS), 횡문근육종 (RMS), 수모세포종 (MB), 신경교종, 신종양, 및 간 종양 (예컨대 간모세포종 및 간세포성 암종)을 포함한다.

[0505] 임상 연구의 1차 목적은 1) CNS 종양을 포함한 재발성/불응성 고형 종양을 갖는 소아과 환자에게 테모졸로미드 및 이리노테칸 (제1-5일에 투여됨)와 조합되어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 정맥내 용량으로서 투여되는 ABI-009의 최대 허용 용량 (MTD) 및/또는 2상 권장 용량 (RP2D)을 추정하고; 2) 재발성 또는 불응성 암을 갖는 소아과 환자에서 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 정맥내 용량으로서 투여되는 단일 작용제 ABI-009의 독성을 규정 및 기재하고; 3) 재발성 또는 불응성 암을 갖는 소아과 환자에서 테모졸로미드 및 이리노테칸 (제1-5일에 투여됨)와 조합되어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 정맥내 용량으로서 투여되는 ABI-009의 독성을 규정 및 기재하고; 4) 재발성 또는 불응성 암을 갖는 소아과 환자에서 ABI-009의 약동학을 특징화하기 위한 것이다. 연구의 2차 목적은 1상 연구의 범위 내에서 테모졸로미드 및 이리노테칸과 조합된 ABI-009의 항종양 활성을 예비 규정하기 위한 것이다. 연구의 탐색적 목적은 면역조직화학을 사용하여 고형 종양 소아과 환자로부터의 보관 종양 조직에서 S6K1 및 4EBP1 발현 상태를 검사하기 위한 것이다.

[0506] 도 8은 실험 설계 계획을 제시한다. ABI-009는 각 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 정맥내로 제공된다. 사이클 2+ 동안, ABI-009는 사이클 2 동안 이리노테칸을 투여하고 나서 1시간 후에 제공된다. 후속 사이클 동안, ABI-009는 테모졸로미드 및 이리노테칸 이후 8시간 내에 제공된다. 테모졸로미드는 사이클 2+로부터 각 21-일 사이클의 제1-5일에 1일 1회 경구로 투여된다. 이리노테칸은 사이클 2+로부터 각 21-일 사이클의 테모졸로미드 이후 1시간에 제1-5일에 1일 1회 경구로 투여된다. 세픽심 또는 등가의 항생제가 설사 예방제로서 사용되며, 각 사이클의 이리노테칸의 제1 용량 2일 전, 이리노테칸 투여 동안, 및 이리노테칸의 최종 용량 3일 후에 투여된다. 고려되는 요법의 사이클은 21일이다. 사이클은 대략 24개월의 총 요법 지속기간까지, 총 35회 사이클 동안 반복될 수 있다.

[0507] 용량 증량 계획은 하기 표 1에 제시되어 있다. 용량 수준 1은 이전 임상 연구에서의 ABI-009, 이리노테칸 및 테모졸로미드의 2상 권장 용량을 기준으로 하여 결정된 출발 용량 수준이다. MTD가 용량 수준 1을 초과했을 경우에, 환자의 후속 코호트는 용량 수준 -1로 치료될 것이다. 용량 수준 -1을 잘 견뎌내지 못하는 경우에, 연구는 누적등록 종료될 것이다.

[0508] 표 1. 투여 계획.

용량 수준	사이클 1	사이클 2+		
	ABI-009 (mg/m^2)	ABI-009 (mg/m^2)	이리노테칸 (mg/m^2)	테모졸로미드 (mg/m^2)
-1	20	20	90	125
1	35	35	90	125
2	45	45	90	125
3	55	55	90	125

[0509]

[0510] 단계식 6개 설계를 용량 증량 및 환자 누적등록에 이용한다. 예를 들어, 문헌 [Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, et al.: "Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design." J Clin Oncol 26:190-5, 2008]을 참조한다. 간략하게, 2 내지 6명의 환자를 (1) 현재 용량 수준에서 등록된 환자의 수, (2) 현재 용량 수준에서 용량-제한 독성 (DLT)을 경험한 환자의 수, 및 (3) 현재 용량 수준에서 진입되었으나 내약성 데이터가 계류 중인 환자의 수에 따라, 용량 수준에 공동 등록할 수 있다. 예를 들어, 3명의 참가자가 용량 코호트에 등록된 경우, 제4 참가자 진입 시에 모든 3명에 대해 독성 데이터가 이용가능하고 DLT가 존재하지 않는 경우에는, 용량을 증량시키고, 제4 참가자를 후속 용량 수준에 등록한다. 데이터가 처음 3명의 참가자 중 1명 이상에서 아직 이용가능하지 않고 어떠한 DLT도 관찰되지 않은 경우, 또는 1개의 DLT가 관찰된 경우에는, 새로운 참가자를 동일한 용량 수준에 진입시킨다. 마지막으로, 2개 이상의 DLT가 관찰된 경우에는, 용량 수준을 감량시킨다. 이러한 과정을 제5 및 제6 참가자에 대해 반복한다. 매 3명의 참가자 이후 누적등록을 중지하는 대신에, 6명의 코호트가 채워졌을 때에만 누적등록을 중지한다. 참가자가 독성에 대해 평가불가능할 때에, 이들은, 다음 이용가능한 참가자의 연구 등록 시점에 증량 또는 감량 규칙이 충족되지 않았다면 다음 이용가능한 참가자로 대체된다.

[0511] 최대 6명의 환자 코호트 중 2명 이상이 주어진 용량 수준에서 DLT를 경험한 경우에는, MTD가 초과되었으므로,

용량 증량을 정지시킬 것이다. 6명의 평가가능한 환자 중에서 관찰된 2개의 DLT가 상이한 클래스의 유해 효과(예를 들어 간독성 및 골수억제)를 갖는다는 일어날 가능성이 없어 보이는 사례에서는, 12명의 환자로 코호트의 확대가 고려될 것이다 (DLT 중 1개가 용량-관련된 것으로 보이지 않는 경우에, 유해 효과는 용이하게 가역적임, AND 연구 의장/DVL 리더쉽/IND 스폰서 모두가 코호트 확대를 허용하는 것에 동의함). MTD 또는 RP2D가 규정되었다면, 재발성/불응성 고형 종양을 갖는 최대 6명의 추가의 환자를 등록하여, 어린 환자의 대표수 (즉, 6명의 환자는 < 12세이고, 6명의 환자는 ≥ 12세임)에서 PK 데이터를 획득할 수 있다.

[0512] 사이클 1로부터의 환자는 용량-제한 독성 (DLT)을 경험하지 않고 하기 반복 사이클 변형 출발 기준을 제외한 적격성 섹션에 규정된 바와 같은 실험실 파라미터를 다시 충족시킨 경우에, 사이클 2로 계속된다: 콜레스테롤 ≤ 400 mg/dL 또는 ≤ 500 mg/dL (지질 강하 의약 치료 시), 및 트리글리세리드 ≤ 300 mg/dL 또는 ≤ 500 mg/dL (지질 강하 의약 치료 시). ABI-009 단독으로의 사이클 1 요법 후 진행성 질환을 갖는 환자는, 이들이 다른 배제 기준을 충족시키지 않는 한, 연구에 남아있을 수 있다.

[0513] 연구의 사이클 2+ 파트 동안, 환자가 적어도 안정 질환을 갖고 하기 반복 사이클 변형 출발 기준을 제외한 적격성 섹션에 규정된 바와 같은 실험실 파라미터를 다시 충족시킨 경우에, 사이클은 21일마다 반복될 수 있다: 콜레스테롤 ≤ 400 mg/dL 또는 ≤ 500 mg/dL (지질 강하 의약 치료 시), 및 트리글리세리드 ≤ 300 mg/dL 또는 ≤ 500 mg/dL (지질 강하 의약 치료 시).

[0514] 조합 요법에 대한 최대 허용 용량 (MTD)은 요법의 사이클 2 동안 환자 중 ≤ 33%가 DLT를 경험하는 최대 용량으로서 결정된다. 조합 요법에 대한 2상 권장 용량은 사이클 2에서 또는 DLT의 부재 하에 규정된 MTD, 또는 용량 수준 3 (55 mg/m^2 ABI-009, 90 mg/m^2 이리노테칸, 및 125 mg/m^2 테모졸로미드)으로서 결정된다.

[0515] DLT 관찰 기간은 요법의 처음 2회 사이클이다. 사이클 1 동안 관찰된 DLT를 사이클 2 조합 요법 MTD 결정에 앞서 계수한다. CTCAE v 4 또는 현재 버전을 독성을 등급화하기 위해 사용할 것이다. 연구 약물(들)의 적어도 1회 용량을 투여받은 임의의 환자는 유해 사건에 대해 평가가능한 것으로 간주된다. 추가로, 용량-증량 부분을 위해, 환자는 프로토콜 가이드라인에 따라 사이클 1 동안 처방된 용량의 100% 및 사이클 2 동안 처방된 용량의 100%를 적어도 투여받아야 하고, DLT에 대해 평가가능한 것으로 간주되는 사이클 1 및 사이클 2 동안 적절한 독성 모니터링 연구가 수행되어야 한다. 사이클 1 또는 사이클 2 동안 주어진 용량 수준에서 독성에 대해 평가가능하지 않은 환자는 대체될 것이다.

[0516] DLT는 혈액학적 및 비-혈액학적 독성에 대해 상이하게 규정된다. 비-혈액학적 DLT는 하기의 구체적 배제기준을 갖는 임상시험용 약물에 기인하는 임의의 3급 이상의 비-혈액학적 독성으로서 규정된다: 3급 오심 및 구토 < 3일 지속기간; 후속 치료 사이클의 시기 전에 ≤ 1급 또는 기준선으로 복귀되는, ALT/AST/GGT를 포함한 3급 간 효소 상승. 주: 본 연구의 목적을 위해, ALT에 대한 ULN은 45 U/L로서 규정됨; 3급 열; 3급 감염; 경구 보충에 대해 반응성인 3급 저인산혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증; 후속 치료 사이클 시작 전에 ≤ 2급으로 복귀되는 3 또는 4급 고트리글리세리드혈증. 고트리글리세리드혈증의 중증도 (등급)는 공복 수준을 기준으로 함. 상용 (비-공복) 실험실 연구 수행 시에 3 또는 4급 트리글리세리드가 검출되는 경우에, 검사는 정확한 등급화를 허용하기 위해 공복 상태에서 3일 내에 반복되어야 함; 후속 치료 사이클 시작 전에 (인슐린 또는 경구 당뇨병제를 사용하거나 사용하지 않으면서) ≤ 2급 또는 기준선으로 복귀되는 3급 고혈당증. 고혈당증의 중증도 (등급)는 공복 수준을 기준으로 함. 3급 고혈당증이 상용 (비-공복) 실험실 연구 수행 시에 검출되는 경우에, 검사는 정확한 등급화를 허용하기 위해 공복 상태에서 3일 내에 반복되어야 함; 후속 치료 사이클 전 지질 강하 의약 개시 후에 ≤ 2급으로 복귀되는 3 또는 4급 고콜레스테롤혈증. 고콜레스테롤혈증의 중증도 (등급)는 공복 수준을 기준으로 함. 3 또는 4급 고콜레스테롤혈증이 상용 (비-공복) 실험실 연구 수행 시에 검출되는 경우에, 검사는 정확한 등급화를 허용하기 위해 공복 상태에서 3일 내에 반복되어야 함. 비-혈액학적 독성은 치료 사이클들 사이의 ≥ 14일의 지연을 또한 포함한다. 연구 약물의 중단을 필요로 하는 알레르기 반응은 용량-제한 독성으로 간주되지 않는다.

[0517] 혈액학적 DLT는 하기와 같이 규정된다: > 7일 동안의 4급 호중구감소증; 별개의 2일에 혈소판 계수 < 20,000개/mm^3, 또는 7일 기간 내에서 별개의 2일에 혈소판 수혈이 필요함; 치료 사이클들 사이의 > 14일의 지연을 초래하는 골수억제; 및 3 또는 4급 혈우병 사건. 3 또는 4급 열성 호중구감소증은 용량-제한 독성으로 간주되지 않는다.

[0518] 상승된 공복 트리글리세리드에 대한 용량 조절은 하기 표 2에 제시된 바와 같다.

[0519] 표 2.

등급	작용
2 급	• 템시롤리무스를 계속함; 트리글리세리드가 301 내지 400 mg/dL 인 경우에는, 임상시험 고지혈증 컨설턴트의 권장사항에 따라 HMG-CoA 리덕타제 억제제로의 치료를 고려함. HMG-CoA 리덕타제 억제제는 트리글리세리드가 401 내지 500 mg/dL 인 경우에 권장됨
3-4 급	• 템시롤리무스를, ≤2 급으로 회복될 때까지 유지함 • HMG-CoA 리덕타제 억제제를 개시해야 하며, 투여량은 임상시험 고지혈증 컨설턴트의 권장사항을 기준으로 하여 조정되어야 함 • 동일한 용량 수준으로의 재치료 시에, 3 또는 4 급 독성이 재발하는 경우에는, 지질 강하 의약이 임상시험 고지혈증 컨설턴트와 상의 하에 조정되어야 함. 템시롤리무스는 ≤2 급으로 회복될 때까지 유지되어야 함. • HMG-CoA 리덕타제 억제제와 공동으로 템시롤리무스로의 재치료 시에, 3 또는 4 급 상승이 재발하는 경우에는, 템시롤리무스가 ≤ 2 급으로 회복될 때까지 유지되어야 함. 추가의 지질 강하 의약 옵션이 임상시험 고지혈증 컨설턴트와 논의되어야 함. ≤2 급으로 회복될 때까지, 템시롤리무스는 다음으로 더 낮은 용량 수준에서 재개시되어야 함. 환자가 최저 용량 수준으로 치료되는 경우에는, 프로토콜 요법이 중단되어야 함.

[0520]

[0521] 질환 평가는 사이클 1의 종료 시에, 사이클 2의 종료 시에, 이어서 2회 사이클 동안 격회 사이클로, 이어서 3회 사이클마다 수행된다. 질환 반응은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 가이드라인 (버전 1.1)을 사용하여 평가된다.

[0522] 독성 및 반응의 모니터링에 더하여, 약동학적 및 약역학적 연구가 수행된다. ABI-009 약동학 (PK)은 검증된 LC-MS/MS 검정을 사용하여 결정된다. 이리노테칸 및 테모졸로미드 약동학은 검증된 HPLC 검정과 형광 검출을 사용하여 결정된다. ABI-009 PK 연구를 위해, 혈장 샘플 (시점당 2 mL)을 연구의 사이클 1 (단일 작용제) 및 사이클 2 (조합 요법) 동안 하기 시점에 환자로부터 수득한다: 제1일: 용량전, 주입의 종료, 및 이어서 주입 시작 후 1, 2, 4, 및 8시간; 제2일: D1 ABI-009 용량후 24시간; 제4일 (± 1일): D1 ABI-009 용량후 72시간 (± 24시간); 및 제8일: ABI-009 용량전. 임의로, 주입후 임의의 시점에 CSF 수집물을 수득하고, 분석하여, ABI-009의 PK를 결정할 수 있다. 이리노테칸 및 테모졸로미드 PK 연구를 위해, 혈장 샘플 (시점당 2 mL)을 연구의 사이클 2 (조합 요법) 동안 하기 시점에 환자로부터 수득한다: 제1일: 용량전, 및 이어서 이리노테칸 용량후 10분, 1시간, 3시간, 및 6시간; 및 제2일: 제2일 이리노테칸 용량전 (제1일 이리노테칸 용량 후 24시간). 약동학 파라미터 (T_{max}, C_{max}, $t_{1/2}$, AUC, Cl/F)는 필요에 따라 표준 비-구획화 또는 구획화 방법을 사용하여 계산된다.

[0523] 추가로, 종양 조직 샘플을 면역조직화학에 의해 분석하여, ABI-009로의 치료 전 소아 고형 종양에서의 S6K1 및 4EBP1 발현을 평가한다. 파라핀 포매 조직 블록 또는 비염색 슬라이드가 등록 전에 필요하다. 분석은 연구의 사이클 1 동안 수행된다.

[0524] 적격성

[0525] 적격 개체는 모든 하기 포함 기준을 충족시켜야 한다:

[0526] (1) 환자는 ≥ 12개월 및 ≤ 21세여야 함;

[0527] (2) 환자는 CNS 종양을 포함한 재발성 또는 불응성 고형 종양으로 진단되어야 함;

[0528] (3) 환자는 하기 수행 상태를 가져야 함: >16세의 환자의 경우 카르노프스키(Karnofsky) ≥ 50% 및 ≤ 16세의 환자의 경우 랜스키(Lansky) ≥ 50%. CNS 종양을 갖는 환자에서의 신경계 결손이 연구 등록 전 적어도 7일 동안 비교적 안정한 것이어야 함. 마비 때문에 걸을 수 없지만 휠체어를 탄 환자는, 수행 점수를 평가하는 목적을 위해 보행으로 간주될 것임.

[0529] (4) 환자는 모든 선행 항암 화학요법의 급성 독성 효과로부터 완전히 회복되어야 하고, 등록 전에 선행 항암 지정 요법으로부터의 적어도 하기 지속기간을 충족시켜야 함. 요구된 타임프레임 후, 수치 적격성 기준, 예를 들어 혈구 계수 기준이 충족되는 경우에, 환자는 적절하게 회복된 것으로 간주됨: (i) 세포독성 화학요법 또는 골수억제성으로 공지된 다른 화학요법: 세포독성 또는 골수억제성 화학요법의 최종 용량 후 ≥ 21일 (선행 니트로소우레아의 경우에는 42일); (ii) 골수억제성으로 공지되지 않은 항암제 (예를 들어 감소된 혈소판 또는 ANC 계수와 연관되지 않음): 작용제의 최종 용량 후 ≥ 7일; (iii) 항체: 항체에 대해 ≥ 3회 반감기 또는 ≥ 30일 중 어느 것이든지 더 짧은 것이 최종 용량 후에 경과되었어야 하고, 모든 급성 독성으로부터 회복되었어야 함; (iv) 조혈 성장 인자: 장기-작용 성장 인자 (예를 들어 뉴라스타(Neulasta))의 최종 용량 후 ≥ 14일 또는 단기-작용 성장 인자에 대해서는 7일. 투여 후 7일이 넘어서 발생하는 공지된 유해 사건을 갖는 작용제의 경우, 이러한 기간은 유해 사건이 발생하는 것으로 공지된 시간을 넘도록 연장되어야 함; (v) 면역요법 또는 면역 조정 약물: 스테로이드, 또는 종양 지정 백신을 제외한 임의의 유형의 면역요법, 면역 조정 약물 (예를 들어 시토카인, 아주반트 등)의 완료 후 ≥ 42일; (vi) 줄기 세포 주입 (TBI 포함 또는 불포함): 동종 (비-자가) 골수 또는 줄기 세포 이식, 또는 DLI 또는 부스트 주입을 포함한 임의의 줄기 세포 주입: 주입 후 ≥ 84일 및 GVHD의 증거 없음; 부스트 주입을 포함한 자가 줄기 세포 주입: ≥ 42일; g) 세포 요법: 임의의 유형의 세포 요법 (예를 들어 변형 T 세포, NK 세포, 수지상 세포 등)의 완료 후 ≥ 42일; (vii) XRT/양성자를 포함한 외부 빔 조사: 국부 XRT 후 ≥ 14일; TBI, 두개척수 XRT 후 또는 골반의 ≥ 50%에 대한 조사의 경우 ≥ 150일; 다른 실질적인 BM 조사의 경우 ≥ 42일; i) 방사성제약 요법 (예를 들어 방사성표지된 항체, 131I-MIBG): 전신 투여된 방사성제약 요법 후 ≥ 42일; (viii) 이리노테칸, 테모졸로미드 및 mTOR 억제제 노출: 이리노테칸, 테모졸로미드, 또는 ABI-009를 제외한 mTOR 억제제로의 선행 단일 작용제 요법을 받은 환자는 적격임; ABI-009를 제외한 상기 3종의 작용제 중 2종으로의 선행 조합 요법을 받은 환자는 적격임; 조합된 모든 3종의 작용제 (즉, 이리노테칸, 테모졸로미드, 및 mTOR 억제제)로의 선행 요법을 받은 환자는 적격이 아님; 이전에 이리노테칸 및 테모졸로미드를 투여받았으며 이들 2종의 약물로 질환 진행되거나 유의한 독성을 가졌던 환자는 적격이 아님; 및

[0530] (5) 환자는 하기 기재된 기관 기능 기준을 충족시켜야 함:

[0531] (i) 하기와 같이 규정되는 적절한 골수 기능: 기지의 골수 침범이 없는 고형 종양을 갖는 환자의 경우: 말초 절대 호중구 계수 (ANC) ≥ 1000개/mm^3; 혈소판 계수 ≥ 100,000개/mm^3 (수혈 비의존성, 등록 전 적어도 7일 동안 혈소판 수혈을 받지 않은 것으로 규정됨); 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL, 기준선에서 (RBC 수혈을 받을 수 있음). 기지의 골수 전이성 질환을 갖는 환자의 경우: 말초 절대 호중구 계수 (ANC) ≥ 1000개/mm^3; 혈소판 계수 ≥ 100,000개/mm^3 (수혈 비의존성, 등록 전 적어도 7일 동안 혈소판 수혈을 받지 않은 것으로 규정됨); 적혈구 또는 혈소판 수혈에 대해 불응성인 것으로 공지되지 않은 경우, 수혈을 받을 수 있음. 이들 환자는 혈액학적 독성에 대해 평가가능하지 않을 것임. 본 연구의 용량-증량 파트를 위해, 고형 종양을 갖는 6명의 환자의 모든 코호트 중 적어도 5명은 혈액학적 독성에 대해 평가가능해야 함. 용량-제한 혈액학적 독성이 관찰되는 경우에는, 등록되는 모든 후속 환자가 혈액학적 독성에 대해 평가가능해야 함.

[0532] (ii) 하기와 같이 규정되는 적절한 신기능: 크레아티닌 클리어런스 또는 방사성동위원소 GFR ≥70ml/분/1.73 m^2 또는 하기 표 3에 제시된 바와 같은 연령/성별을 기준으로 하는 혈청 크레아티닌.

[0533] 표 3.

연령	최대 혈청 크레아티닌 (mg/dL)	
	남성	여성
1 내지 <2 세	0.6	0.6
2 내지 <6 세	0.8	0.8
6 내지 <10 세	1	1
10 내지 <13 세	1.2	1.2
13 내지 <16 세	1.5	1.4
≥16 세	1.7	1.4

[0534]

[0535] * 본 표의 역치 크레아티닌 값은 CDC에 의해 공개된 어린이 길이 및 신장 데이터를 이용하여 GFR를 추정하기 위한 슈바르츠(Schwartz) 식으로부터 유도되었음.

[0536] (iii) 하기와 같이 규정되는 적절한 간 기능: 빌리루빈 (접합 + 비접합의 합계) ≤ 1.5 x 연령에 대한 정상 상한치 (ULN); SGPT (ALT) ≤ 110 U/L. 본 연구의 목적을 위해, SGPT에 대한 ULN은 45 U/L임; 혈청 알부민 ≥ 2 g/dL.

[0537] (iv) 하기와 같이 규정되는 적절한 폐 기능: 결정 동안 임상 적응증 (예를 들어 휴식 시 호흡곤란)이 존재하는 경우, 펄스 산소측정법 > 94%, 실내 공기에서.

[0538] (v) 하기와 같이 규정되는 적절한 신경계 기능: 발작 장애를 갖는 환자는 비-효소 유도 항경련제 치료 중이고 잘 제어되는 경우에 등록될 수 있음; 선행 요법으로 인한 신경계 장애 (CTCAE v4)는 ≤ 2급이어야 함.

[0539] (vi) 하기와 같이 규정되는 적절한 대사 기능: 혈청 트리글리세리드 수준 ≤ 300 mg/dL; 혈청 콜레스테롤 수준 ≤ 300 mg/dL; 연령에 대한 정상 상한치 내의 무작위 또는 공복 혈액 글루코스. 최초 혈액 글루코스가 정상 한계치를 벗어난 무작위 샘플인 경우에는, 후속 공복 혈액 글루코스를 수득할 수 있으며, 연령에 대한 정상 상한치 내여야 함.

[0540] (vii) 하기와 같이 규정되는 적절한 혈압 제어: 혈압 (BP) ≤ 연령, 키, 및 성별에 대한 제95 백분위수 및 고혈압 치료를 위한 의약을 투여받지 않음.

[0541] (viii) 하기와 같이 규정되는 적절한 응고: 어떠한 항응고제도 활발히 받지 않음 및 INR ≤ 1.5.

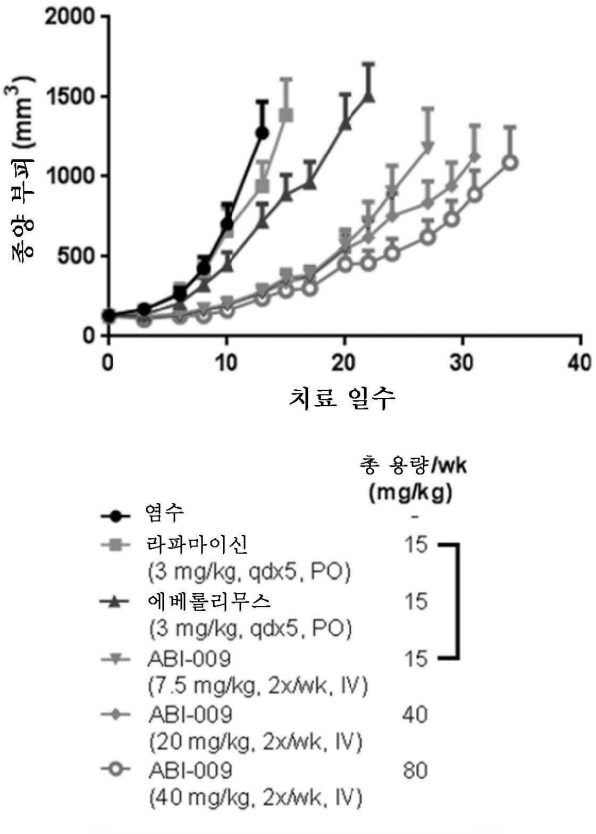
[0542] 하기 배제 기준 중 어느 1개 이상을 충족시키는 환자는 연구에 등록하기에 적격이 아니다: (1) 간질성 폐 질환 및/또는 폐장염을 갖는 환자는 적격이 아님; (2) 환자는 등록 전 7일 내에 어떠한 강한 CYP3A4 유도제 또는 억제제를 투여받지 않아야 함; (3) 템시롤리무스/다른 mTOR 억제제, 테모졸로미드 또는 이리노테칸과 유사한 조성의 화합물에 기인하는 알레르기 반응의 병력을 갖는 환자는 적격이 아님; (4) 알부민에 대해 과민성을 갖는 환자는 적격이 아님; (5) 연구 등록 시점에 < 0.2 m^2의 BSA를 갖는 환자는 적격이 아님; (6) 현재 또는 최근 심부 정맥 혈전증을 갖는 환자는 적격이 아님; 및 (5) 하기 침습성 절차를 받았었거나 받을 계획이 있는 환자는 적격이 아님: 등록 전 28일 내의 주요 외과적 절차, 복강경 절차, 개방 생검 또는 상당한 외상성 손상; 피하 포트 배치 또는 중심 라인 배치는 대수술로 간주되지 않음. 외부 중심 라인은 적어도 등록 3일 전에 배치되어야 하고, 피하 포트는 적어도 등록 7일 전에 배치되어야 함; 등록 전 7일 내의 코어 생검; 또는 등록 전 7일 내의 미세 바늘 흡인. 본 연구의 목적을 위해, 골수 흡인 및 생검은 외과적 절차로 간주되지 않으며, 따라서 프로토콜 요법 시작 전 14일 내에 허용된다.

도면

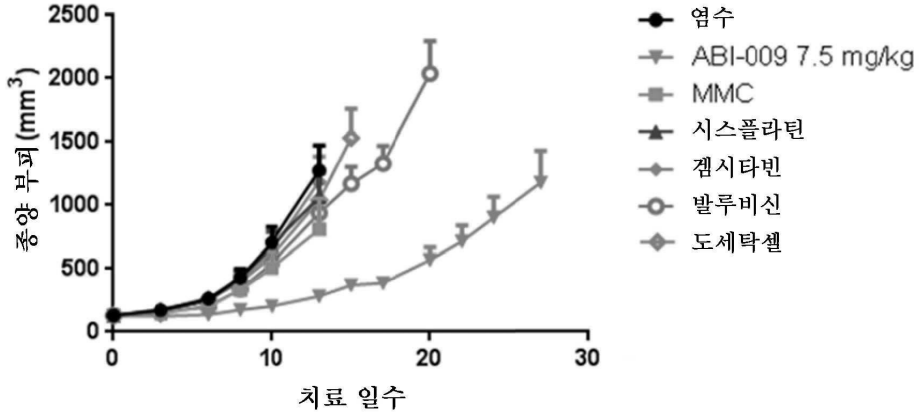
도면1

			종양 성장			동물 생존		
군	치료 (N = 8마리)	투여 스케줄	TGI (%)	P vs 염수	P vs ABI-009 7.5 mg/kg	중앙 생존기간 (일수)	생존 동물 수	P vs 염수	P vs ABI-009 7.5 mg/kg
1	염수	3주 동안 2x/1주, IV	0	-	<0.001	20	0/8	-	<0.0001
2	경구 라파마이신	3 mg/kg, 3주 동안 qdx5, PO	29.2	NS	<0.0001	22	0/8	NS	0.0520
3	경구 에베롤리무스	3 mg/kg, 3주 동안 qdx5, PO	48.4	NS	<0.001	27	0/8	0.0004	0.0017
4	ABI-009	7.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	86.7	<0.001	-	39.5	0/8	<0.0001	-
5	ABI-009	20 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	87.3	<0.001	NS	41	1/8	<0.0001	NS
6	ABI-009	40 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IV	90.4	<0.0001	NS	46.5	4/8	<0.0001	0.0041
7	미토마이신 C	0.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	40.8	NS	NS	28	1/8	0.0499	NS
8	시스플라틴	1.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	18.4	NS	<0.01	20	0/8	NS	<0.0001
9	겜시타빈	12.5 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	7.5	NS	<0.01	20	0/8	NS	<0.0001
10	빌루비신	20 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	29.5	NS	<0.0001	20	0/8	NS	0.0006
11	도세탁셀	2 mg/kg, 3주 동안 2x/1주, IP	20.5	NS	0.0001	20	0/8	NS	0.0001

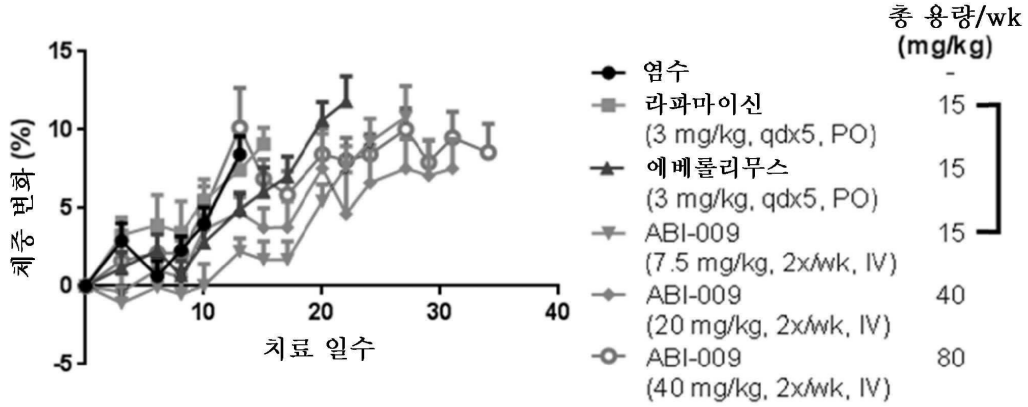
도면2a


종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
치료 일수
총 용량/wk
(mg/kg)
염수 -
라파마이신 15
(3 mg/kg, qdx5, PO)
에베롤리무스 15
(3 mg/kg, qdx5, PO)
ABI-009 15
(7.5 mg/kg, 2x/wk, IV)
ABI-009 40
(20 mg/kg, 2x/wk, IV)
ABI-009 80
(40 mg/kg, 2x/wk, IV)

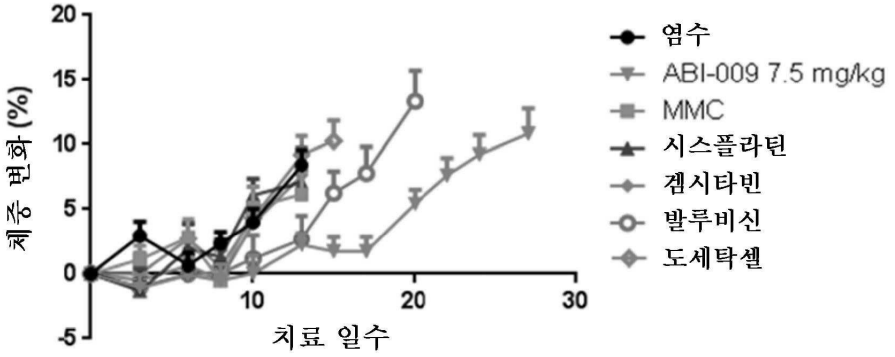
도면2b


종양 부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
치료 일수
염수
ABI-009 7.5 mg/kg
MMC
시스플라틴
겜시타빈
발루비신
도세탁셀

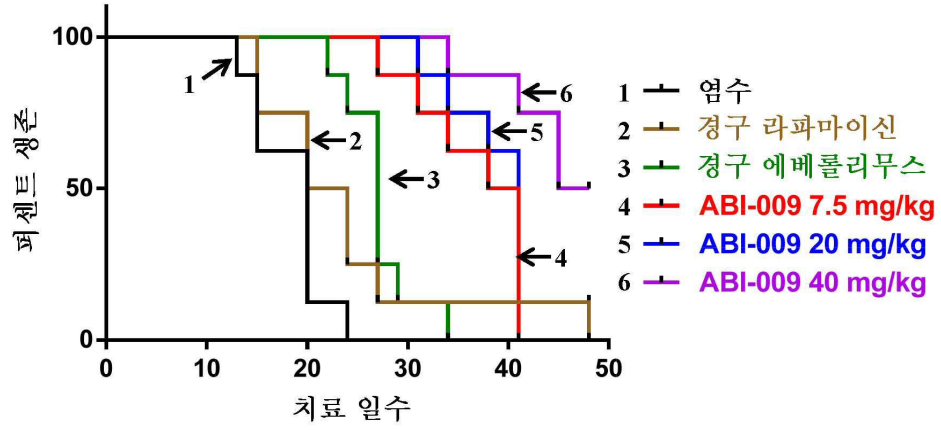
도면2c



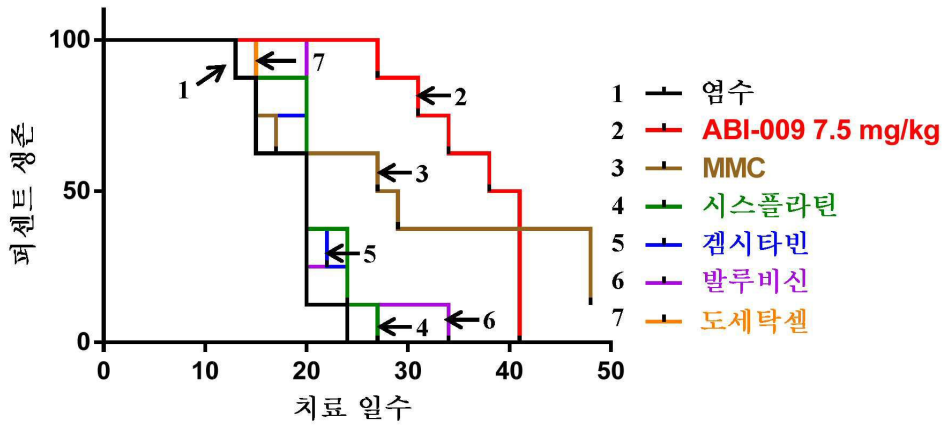
도면2d



도면3a



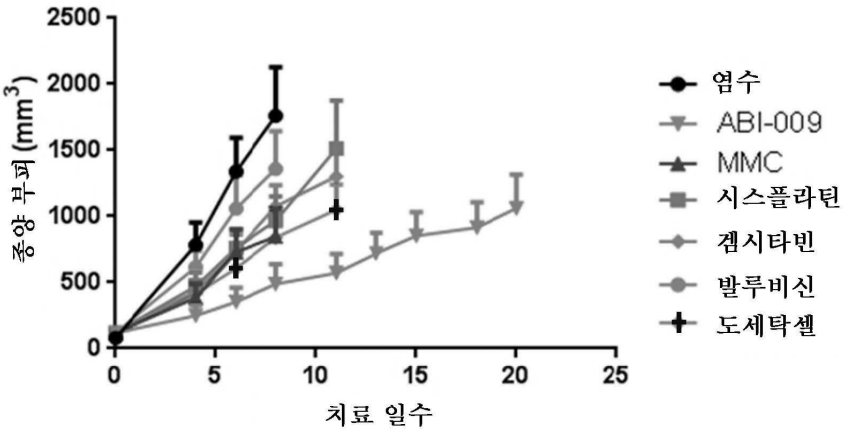
도면3b



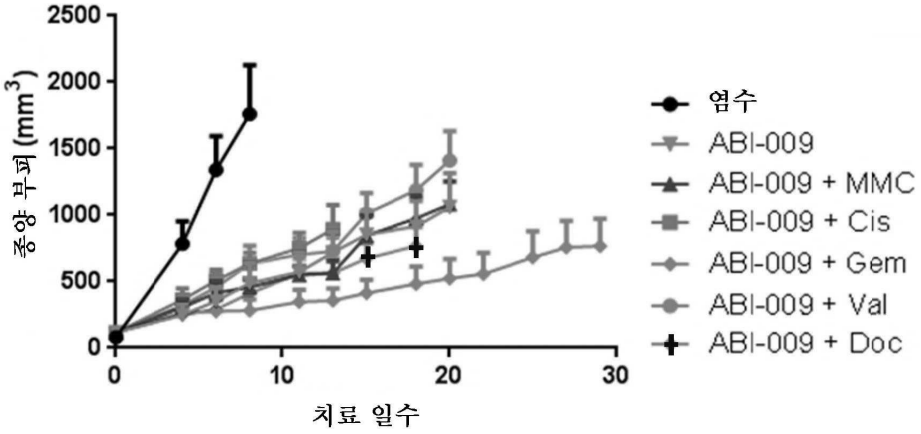
도면4

	군	치료 (N = 8마리)	투여 스케줄	종양 성장				동물 생존				
				TGI (%)	P vs 염수	Combo P vs ABI-009	Combo P vs Chemo	중앙 생존기간 (일수)	생존 동물 수	P vs 염수	Combo P vs ABI-009	Combo P vs Chemo
	1	염수	2x/1주, IV	0	-			10.5	0/8	-		
	2	ABI-009	3 mg/kg, 2x/1주, IV	77.5	<0.001			33	1/8	0.0002		
	3	ABI-009 + MMC	3/0.5 mg/kg, 2x/1주, IV/IP	79.4	<0.001	NS	NS	32	0/8	0.0002	NS	NS
	4	ABI-009 + Cis	3/3 mg/kg, 2x/1주, IV/IP	68.4	< 0.01	NS	NS	28	0/8	0.0009	NS	NS
	5	ABI-009 + Gem	3/30 mg/kg, 2x/1주, IV/IP	90.1	<0.0001	NS (0.1464)	<0.05	48	3/8	<0.0001	0.0526	<0.0001
	6	ABI-009 + Val	3/20 mg/kg, 2x/1주, IV/IP	68.5	<0.01	NS	NS	36	0/8	0.0005	NS	0.0026
	7	ABI-009 + Doc	3/3 mg/kg, 2x/1주, IV/IP	82.1	<0.0001	NS	NS	32.5	0/8	0.0010	NS	0.0412
	8	미토마이신 C	0.5 mg/kg, 2x/1주, IP	55.6	<0.05			16.5	1/8	NS		
	9	시스플라틴	3 mg/kg, 2x/1주, IP	48.3	NS			17.5	0/8	NS		
	10	겜시타빈	30 mg/kg, 2x/1주, IP	41.7	NS			20	0/8	NS		
	11	발루비신	20 mg/kg, 2x/1주, IP	24.4	NS			13	0/8	NS		
	12	도세탁셀	3 mg/kg, 2x/1주, IP	56.1	<0.05			24.5	0/8	0.0169		

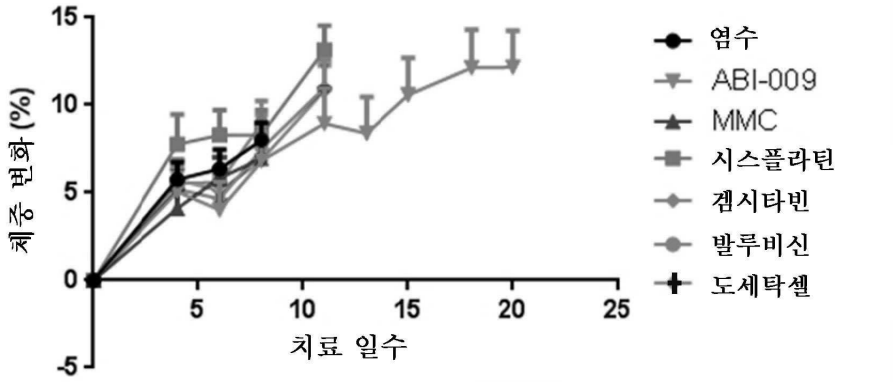
도면5a



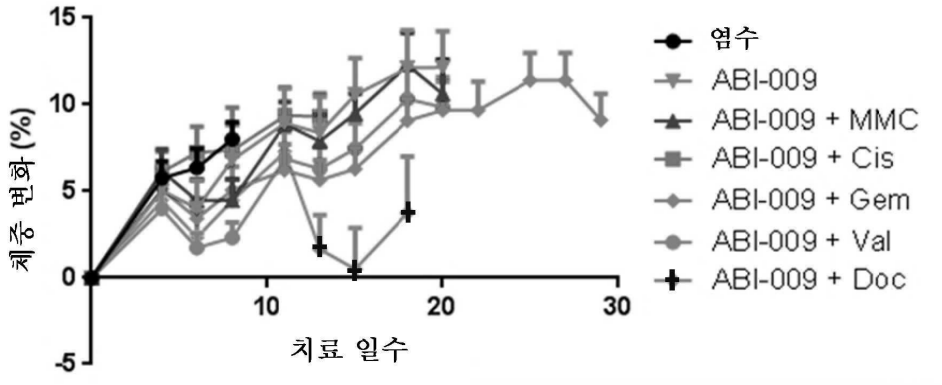
도면5b



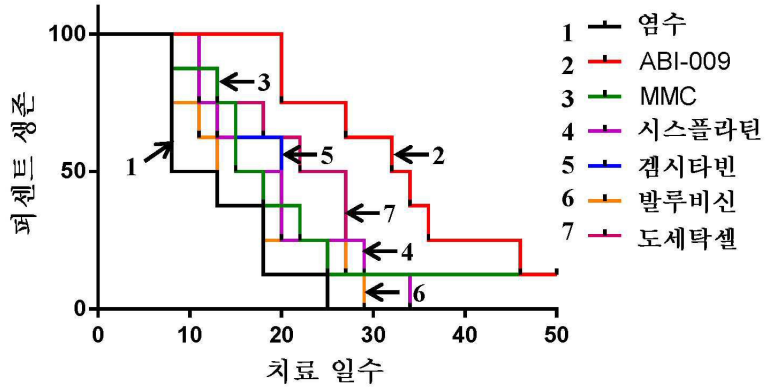
도면5c



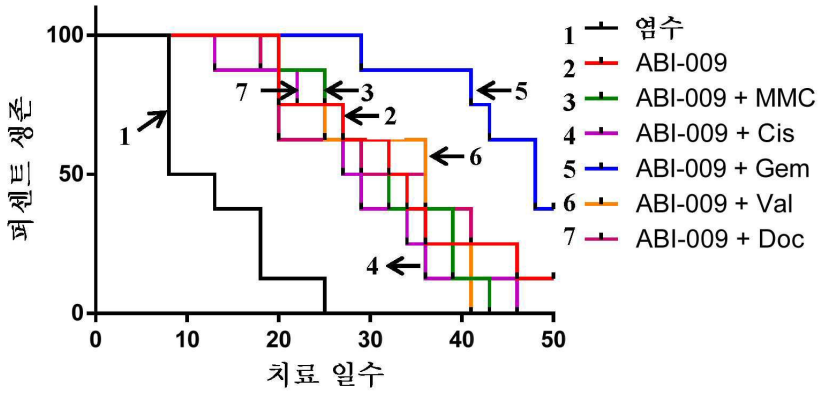
도면5d



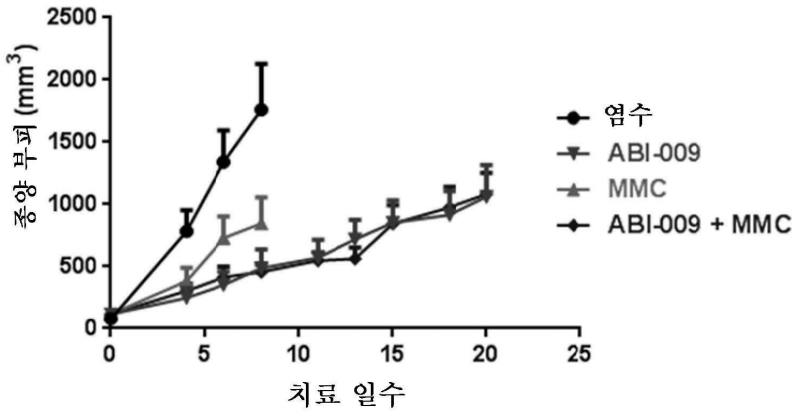
도면6a



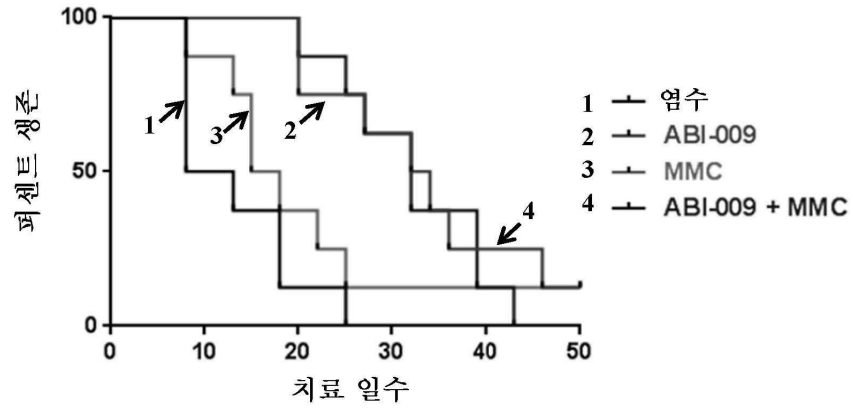
도면6b



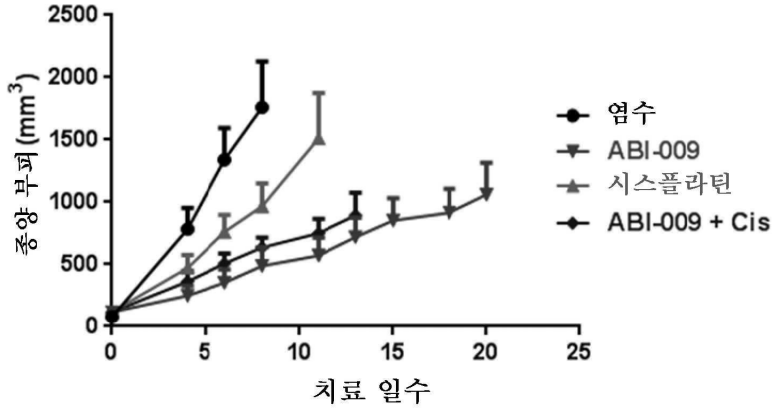
도면7a



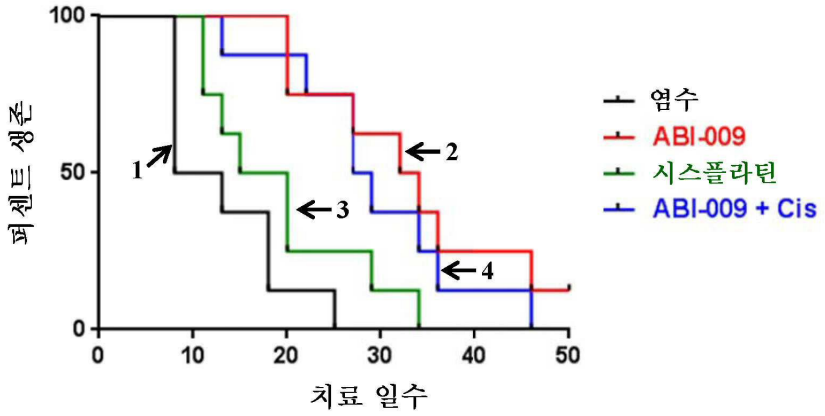
도면7b



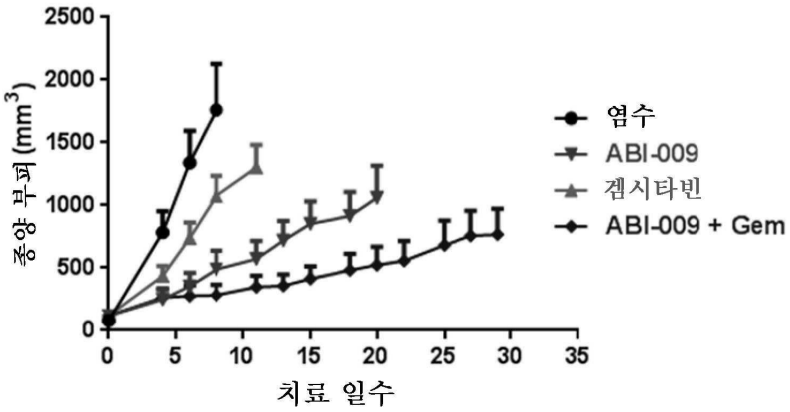
도면7c



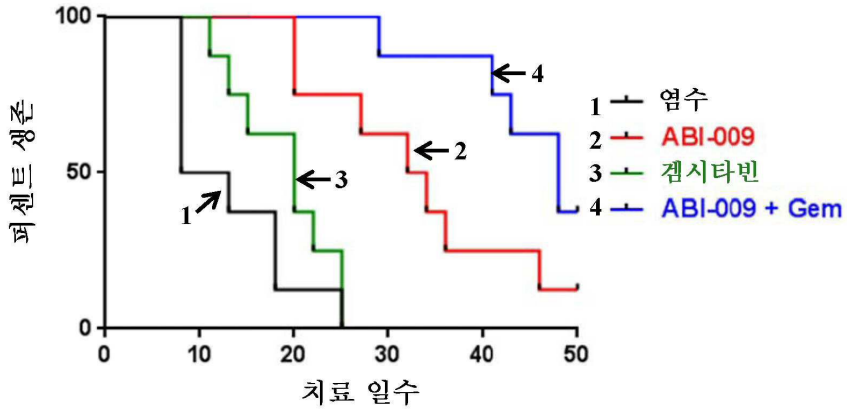
도면7d



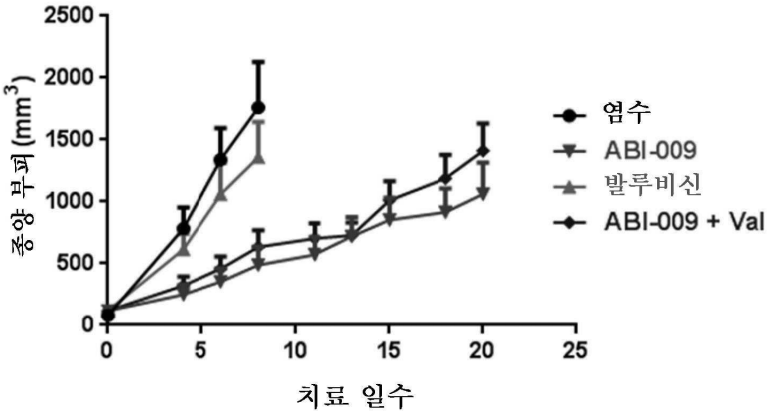
도면7e



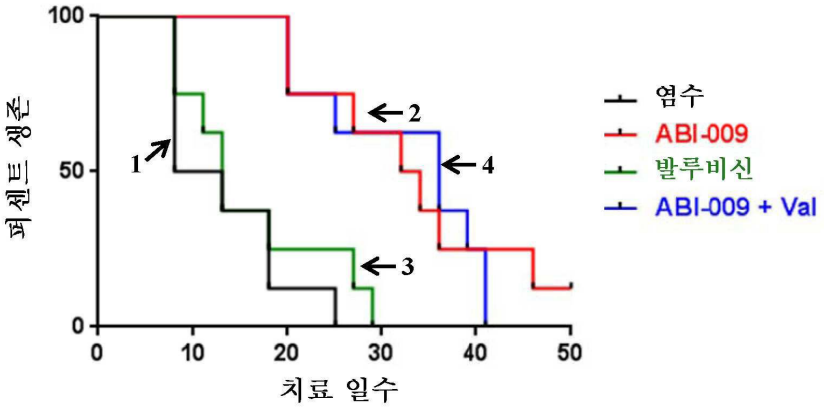
도면7f



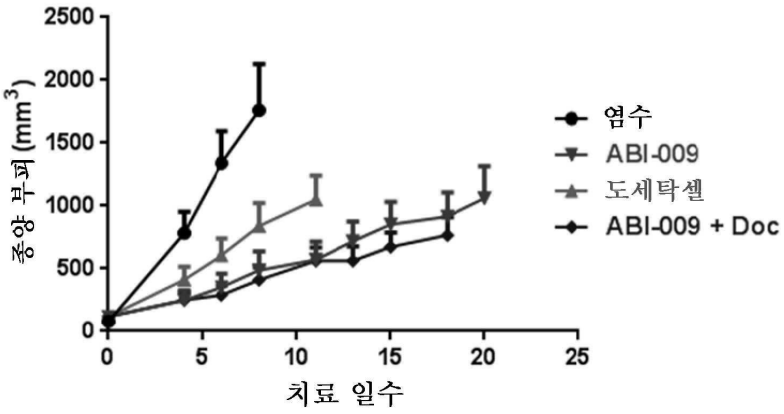
도면7g



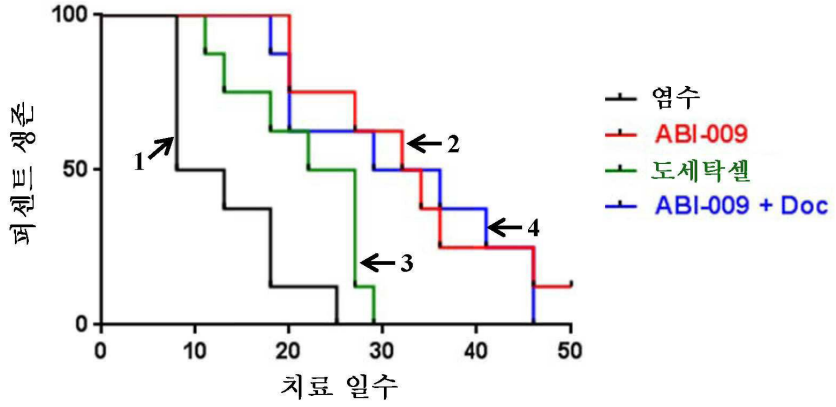
도면7h



도면7i



도면7j



도면8

사이클 1 단일 작용제	제1일	ABI-009
	제8일	ABI-009
	제21일	평가

사이클 2+ 조합 요법	제-2일	세픽심		
	제-1일			
	제1일		PCP 예방 (권장됨)	TEMO IRIN ABI-009
	제2일			TEMO IRIN
	제3일			TEMO IRIN
	제4일			TEMO IRIN
	제5일			TEMO IRIN
	제6일			
	제7일			
	제8일			ABI-009
	제20일	세픽심		
	제21일			평가

TEMO: 테모졸로미드
IRIN: 이리노테칸
PCP: 뉴모시스티스 뉴모니아