



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월18일
(11) 등록번호 10-2798594
(24) 등록일자 2025년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5169 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7040035(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년06월29일
심사청구일자 2023년12월21일
(85) 번역문제출일자 2023년11월21일
(65) 공개번호 10-2023-0165356
(43) 공개일자 2023년12월05일
(62) 원출원 특허 10-2018-7002290
원출원일자(국제) 2016년06월29일
심사청구일자 2021년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/040170
(87) 국제공개번호 WO 2017/004249
국제공개일자 2017년01월05일
(30) 우선권주장
62/186,252 2015년06월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02008109163 A1*
Int. J. Cancer, 132(7), 1711-1717, 2013.*
Anticancer Research, 34, 3663-3668, 2014.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(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 25 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **상피양 세포 종양을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 상피양 세포 종양 (예컨대 PEComa)을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 개체에서 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 상기 개체가 TFE3 및/또는 TP53의 돌연변이 상태를 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, PEComa가 폐 투명 세포 '당' 종양, 달리 명시되지 않은 PEComa (PEComa-NOS), 혈관근지방종, 및 림프관평활근종증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, PEComa가 악성인 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, PEComa가 진행성, 국부 진행성, 전이성, 재발성, 또는 국부 절제불가능한 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, PEComa가 자궁, 신장, 방광, 또는 전립선 내에 위치하거나 또는 그와 밀접하게 연관되어 있는 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, PEComa가 자궁 내에 위치하거나 또는 그와 밀접하게 연관되어 있는 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 개체가 적어도 50세인 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 신보조 세팅(neoadjuvant setting)으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 정맥내로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 30분에 걸쳐 주입에 의해 정맥내 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 11

시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 개체에서 악성 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 정맥내 투여되며 악성 PEComa가 국부 절제불가능한 것인 제약 조성물.

청구항 12

시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 개체에서 악성 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 30분에 걸쳐 주입에 의해 정맥내 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 13

시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 개체에서 악성 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 정맥내 투여되며 신보조 세팅으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물 중 시롤리무스의 유효량이 10 mg/m^2 내지 150 mg/m^2 인 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 나노입자 조성물 중 시롤리무스의 유효량이 100 mg/m^2 인 제약 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 나노입자 조성물 중 시롤리무스의 유효량이 75 mg/m^2 인 제약 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 나노입자 조성물 중 시롤리무스의 유효량이 56 mg/m^2 인 제약 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 나노입자 조성물 중 시롤리무스의 유효량이 45 mg/m^2 인 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물이 매주, 3주 중에 2주 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 나노입자 조성물이 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자가 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자가 120 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 시롤리무스의 중량비가 1:1 내지 9:1인 제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알부민이 인간 알부민인 제약 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 제약 조성물.

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

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 6월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/186,252의 우선권 이익을 청구하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 mTOR 억제제, 예컨대 리무스 약물, 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써, 상피양 세포 종양의 패밀리에 속하는 증식성 질환, 예컨대 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)의 치료 방법 및 그를 위한 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)은 조직학적으로 및 면역조직화학적으로 독특한 상피양 세포로 구성된 희귀 중간엽 신생물의 패밀리아이다. 종양의 PEComa 패밀리는, 예를 들어 림프관평활근종 (LAM), 혈관근지방종 (AML), 폐 투명 세포 '당' 종양, 및 달리 명시되지 않은 PEComa (PEComa-NOS; 다양한 다른 해부학적 기원의 덜 잘 특징화된 PEComa를 지칭하는 용어)를 포함한다. PEComa는 독특한 세포 유형, 즉 혈관주위 상피양 세포를 공유하며, 종종 네스트 및 시트, 또는 때때로 혈관 벽과의 초점성 회합을 갖는 방추상 세포로서 구조화된다. 문헌 [Hornick, J. L. et al., Histopathology, 48:75-82 (2006); Wildgruber, M. et al., World J Surg Oncol, 12:1-4 (2014)]을 참조한다.

[0005] 대부분의 PEComa는 양성이지만, 공격성 PEComa의 하위세트는 악성 거동을 나타내고, 예를 들어 국부 침습성 또는 원격 전이를 발생시킨다. 문헌 [Gennatas, C. et al., World J Surg Oncol, 10:1-4 (2012); Wagner, A. J. et al., J Clin Oncol, 28:835-840 (2010); Koenig, A. M et al., J Med Case Reports, 3: 1-5 (2009)]을 참조한다.

[0006] PEComa의 1차 치료는 외과적 절제이다. 문헌 [Martignoni, G. et al., Virchows Arch, 452:119-132 (2008)]을 참조한다. 화학요법 및/또는 방사선요법으로의 치료 요법은 논쟁의 여지가 남아있다. 문서화된 PEComa의 희귀성은 PEComa의 치료를 위한 신규 요법을 연구하기 위한 설계된 치료 시험의 사용을 막아 왔다. 문헌 [Selvaggi, F. et al., BMC Surg, 11 (2011); Waters, P. S. et al., Int J Surg Case Reports, 3:89-91 (2012)]을 참조한다. 수술불가능한, 공격성, 진행성, 국부 진행성, 전이성, 또는 악성 PEComa에 대한 2차 치료는 현재 존재하지 않는다. 따라서, PEComa의 이들 하위세트는 치료하기에 매우 어려운 채로 남아있다. 이들 환자 하위세트 내의 환자에 대한 예후는 불량하며, 중앙 생존기간이 진행성 질환의 진단 후 12-17개월인 것으로 추정된다. 게다가, 예를 들어 전이성 자궁 PEComa의 5-년 생존율은 대략 16%이다. 문헌 [Khaja, F. et al., Case Reports in Medicine, 2013:1-4 (2013)]을 참조한다.

[0007] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

- [0008] 본 출원은 일부 실시양태에서 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상피양 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상피양 종양은 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 폐 투명 세포 '당' 종양, 달리 명시되지 않은 PEComa (PEComa-NOS), 혈관근지방종, 및 림프관평활근종증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상피양 종양은 악성이다. 일부 실시양태에서, 상피양 종양은 국부 진행성이다. 일부 실시양태에서, 상피양 종양은 전이성이다.
- [0009] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물, 예컨대 시롤리무스이다.
- [0010] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제의 유효량은 약 10 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 (예를 들어 약 $45\text{--}100 \text{ mg/m}^2$, 약 $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$, 또는 약 45, 50, 75, 또는 100 mg/m^2 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다.
- [0011] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로, 동맥내로, 복강내로, 소포내로, 피하로, 척수강내로, 폐내로, 근육내로, 기관내로, 안구내로, 경피로, 경구로, 문맥내로, 간질내로, 간동맥 주입, 또는 흡입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 피하로 투여된다.
- [0012] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 150 nm 이하, 예컨대 약 120 nm 이하의 평균 직경을 갖는다.
- [0013] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 중 mTOR 억제제는 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된다.
- [0014] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.
- [0015] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 멜라닌세포 마커 (예를 들어 HMB45, 멜란A, 및 소안구증 전사 인자 포함) 및 평활근 마커 (예를 들어 평활근 액틴, 범-근육 액틴, h-칼데스몬, 및 칼포닌 포함)의 수준 (예를 들어 높은 수준)을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 멜라닌세포 마커 및 평활근 마커의 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.
- [0016] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA, 및 PTEN으로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 돌연변이 상태를 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 유전자 서열분석에 의해 결정 시, 개체가 상기 유전자에서 돌연변이를 갖는 경우에, 상기 개체는 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 혈액 샘플에서의 순환 또는 무세포 DNA의 서열분석에 기초한다. 일부 실시양태에서, 유전자 서열분석은 종양 샘플에서의 DNA의 서열분석에 기초한다.
- [0017] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 AKT, S6, S6K, 및 4EBP1로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질의 인산화 상태를 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 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, 단백질의 인산화 상태는 면역조직화학에 의해 결정된다.
- [0018] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 증식 마커 또는 아포토시스 마커, 예컨대 증식 마커인 Ki-67, 또는 아포토시스 마커인 PARP 또는 그의 단편의 수준을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는, 예를 들어 면역조직화학에 의해 결정 시, 증식 마커 및 아포토시스 마커의 수준을 기준으로 하여 치료를 위해 선택된다.
- [0019] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 mTOR 억제제로 치료된 바 없다.
- [0020] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 화학요법, 방사선, 또는 수술로 치료된 바 있다.
- [0021] 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.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 발명은 상피양 세포 종양, 예컨대 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)의 치료를 필요로 하는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (이하에 "mTOR 나노입자 조성물"로도 지칭됨)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상피양 세포 종양, 예컨대 혈관주위 상피양 세포 종양 (PEComa)을 치료하는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 리무스 약물 및 알부민을 포함한다 (이하에 "리무스 나노입자 조성물"로도 지칭됨).
- [0023] 일부 실시양태에서, PEComa의 치료를 필요로 하는 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민과 회합 (그로 코팅)된 시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 시롤리무스의 알부민 안정화된 나노입자 제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 리무스 약물은 알부민으로 코팅되고, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 문맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 간질내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 간 동맥 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 소포내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 척수강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 폐내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 근육내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 기관내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 안구내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0026] 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있는 PEComa는 림프관평활근종증 (LAM), 혈관근지방종 (AML), 폐 투명 세포 '당' 종양, 달리 명시되지 않은 PEComa (PEComa-NOS), 및 그의 악성 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, PEComa는 초기 PEComa, 비-전이성 PEComa, 원발성 PEComa, 진행성 PEComa, 국부 진행성 PEComa, 전이성 PEComa, 완화 상태의 PEComa, 재발성 PEComa, 보조 세팅의 PEComa, 또는 신보조 세팅의 PEComa 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 화학요법제의 비-나노입자 제제 (예컨대 리무스 약물의 비-나노입자 제제)로의 치료에 대해 저항성이다.
- [0027] 본원에 기재된 방법은 하기 목적 중 어느 하나 이상을 위해 사용될 수 있다: PEComa의 1종 이상의 증상을 완화시키는 것, PEComa의 진행을 지연시키는 것, PEComa 환자에서 종양 크기를 수축시키는 것, PEComa의 종양 성장을 억제하는 것, 전체 생존을 연장시키는 것, 무질환 생존을 연장시키는 것, PEComa의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 것, PEComa 종양 전이를 방지 또는 지연시키는 것, 기존 PEComa 종양 전이를 감소시키는 것, 기존 PEComa 종양 전이의 발생률 또는 부담을 감소시키는 것, 및 PEComa의 재발을 방지하는 것.
- [0028] 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.
- [0029] 상기 기재된 방법 중 어느 것에 따른 PEComa를 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 1종 이상의 바이오마커의 발

현 또는 활성 수준 또는 돌연변이 상태를 기준으로 하는 것인 방법이 추가로 제공된다. 바이오마커는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB, 및 TFE3를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR 경로 유전자; p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1, 및 p-SPARC를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 인단백질; Ki-67을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 증식 마커; 및 PARP를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 아폽토시스 마커를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0030] 정의

[0031] 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. PEComa의 병리학적 결과의 감소가 "치료"에 또한 포괄된다. 본 발명의 방법은 치료의 이들 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0032] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하며, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0033] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 PEComa가 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 PEComa의 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)이 없는 개체보다 암이 발생할 확률이 더 높다.

[0034] "보조 세팅"은 개체가 PEComa의 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, PEComa의 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.

[0035] "신보조 세팅"은 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행되는 것인 임상 세팅을 지칭한다.

[0036] 본원에 사용된 PEComa의 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 포괄할 수 있다. PEComa의 발생을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않는 경우와 비교하여, 주어진 시간 프레임 내에서 질환 발생 확률을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임 내에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 전형적으로 이러한 비교는 통계적으로 유의한 대상체 수를 사용하는 임상 연구에 기초한다. PEComa 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 PEComa 진행을 지칭할 수 있다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 명시된 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에, 예컨대 그의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. PEComa와 관련하여, 유효량은 종양이 수축되도록 하고/거나 종양의 성장 속도를 감소 (예컨대 종양 성장을 억제함)시키거나 또는 PEComa에서의 다른 원치 않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 PEComa의 발생을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. PEComa의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 상피양 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 PEComa 암 세포 침윤을 어느 정도 억제, 저지, 저속화시키고, 바람직하게는 정지시킬 수 있고/거

나; (iv) 종양 전이를 억제 (예를 들어 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) PEComa와 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다.

[0038] 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.

[0039] 본원에 사용된 용어 "Nab"는 알부민-결합된 나노입자(nanoparticle albumin-bound)를 나타낸다. 예를 들어, Nab-시롤리무스는 시롤리무스의 알부민-결합된 나노입자 제제이다. Nab-시롤리무스는 이전에 기재된 바 있는 Nab-라파마이신으로도 공지되어 있으며, 예를 들어 W02008109163A1, W02014151853, W02008137148A2, 및 W02012149451A1을 참조한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "돌연변이 상태"는 야생형 또는 참조 유전자 서열에 대해 상대적인 유전자 서열의 상태 (예를 들어 돌연변이 함유)를 지칭한다.

[0041] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태"로 이루어진 것 및/또는 "그로 본질적으로 이루어진" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0042] 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.

[0043] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다.

[0044] PEComa를 치료하는 방법

[0045] 본 발명은 개체 (예컨대 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 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 갖는다. 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. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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.

[0046] 본원에 사용된 "mTOR 억제제"는 mTOR의 억제제를 지칭한다. mTOR은 포스포티딜이노시톨 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 조절 이상은 많은 인간 암종에서 발견된 바 있으며, mTOR 억제는 종양 진행에 대해 실질적 억제 효과를 유발하였다. 본원에 기재된 mTOR 억제제는 BEZ235 (NVP-BEZ235), 에베롤리무스 (RAD001, 조르트레스(Zortress), 세르티칸(Certican) 및 아피니토르(Afinitor)로도 공지됨), 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(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, 및 에포롤리무스 (리다포롤리무스 또는 데포롤리무스로도 공지됨)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 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.

[0048] 일부 실시양태에서, PEComa는 림프관평활근종증이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 혈관근지방종이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 폐 투명 세포 '당' 종양이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 폐외 투명 세포 '당' 종양이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 PEComa-NOS이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 악성이다.

[0049] 일부 실시양태에서, PEComa는 초기 PEComa, 비-전이성 PEComa, 비-침습성 PEComa, 침습성 PEComa, 원발성 PEComa, 진행성 PEComa, 국부 진행성 PEComa, 전이성 PEComa, 재발성 PEComa, 또는 완화 상태의 PEComa이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 선행 요법에 대해 불응성이다. 일부 실시양태에서, PEComa는 화학요법제의 비-나노입자 제제 (예컨대 mTOR 억제제, 예컨대 리무스 약물의 비-나노입자 제제)로의 치료에 대해 저항성이다.

[0050] 일부 실시양태에서, PEComa는 국부 절제가능하거나 (예를 들어 완전히 외과적으로 제거될 수 있는 종양), 국부 절제불가능하거나 (예를 들어 증대한 혈관 구조가 수반되어 있기 때문에 국부 종양이 절제불가능할 수 있음), 또는 절제불가능하다 (예를 들어 외과적 제거를 막는 종양 특징 또는 환자 상태).

[0051] 일부 실시양태에서, PEComa는 신장, 방광, 전립선, 자궁, 난소, 외음부, 질, 폐, 췌장, 간, 림프절, 및/또는 피부 내에 위치하거나 또는 그와 밀접하게 연관되어 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, PEComa는, TNM 분류에 따르면, I기 종양 (혈관 침습이 없는 단일 종양), II기 종양 (혈관 침습을 갖는 단일 종양, 또는 어떠한 것도 5 cm를 초과하지 않는 다중 종양), III기 종양 (어느 것이 5 cm를 초과하는 다중 종양), IV기 종양 (담낭 이외의 인접한 기관의 직접적 침습, 또는 내장측 복막의 천공을 갖는 종양), N1 종양 (부위 림프절 전이) 또는 M1 종양 (원격 전이)이다. 일부 실시양태에서, PEComa는, AJCC (미국 암 공동 위원회) 병기결정 기준에 따르면, T1, T2, T3 또는 T4기 PEComa이다. 일부 실시양태에서, 개체는 Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b 또는 T4의 임상적 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 Tis, CIS, Ta 또는 T1의 임상적 병기에 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, PEComa는 멜라닌세포 마커 및 평활근 마커의 면역조직화학적 양성 발현을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 멜라닌세포 마커는 HMB45, 멜란A, 및 소안구증 전사 인자로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 평활근 마커는 평활근 액틴, 범-근육 액틴, h-칼데스몬, 및 칼포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PEComa 특징화는 원발성 종양 생검 시에 이루어진다. 일부 실시양태에서, PEComa 특징화는 전이성 종양 생검 시에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 개체는 멜라닌세포 마커 및 평활근 마커의 면역조직화학적 양성 발현을 갖는 종양의 특징화에 의해 PEComa로 진단된다. 일부 실시양태에서, 멜라닌세포 마커는 HMB45, 멜란A, 및 소안구증 전사 인자로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 평활근 마커는 평활근 액틴, 범-근육 액틴, h-칼데스몬, 및 칼포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 진단은 원발성 종양 생검 시에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 진단은 전이성 종양 생검 시에 이루어진다.

[0054] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 절제가능한 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 절제가능한 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 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 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함

하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알루미늄과 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알루미늄을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알루미늄과 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 알루미늄 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. 일부 실시양태에서, PEComa는 다중 절제로 절제가능하다.

[0055] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 절제불가능한 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 절제불가능한 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 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 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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.

[0056] 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 절제불가능한 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 절제불가능한 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 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 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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.

[0057] 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 악성 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm

합하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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.

[0061] 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법을 제공한다. 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)된 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 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 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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, 방법은 개체에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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.

[0062] 본원에 제공된 방법은 PEComa로 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 종양 절제를 겪은 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 수술을 거부한 바 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 의학적으로 수술불가능하다.

[0063] 일부 실시양태에서, 개체는 PEComa와 연관된 1종 이상의 증상을 나타내는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 PEComa의 초기 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 PEComa의 진행 병기에 있다. 실시양태의 일부에서, 개체는 PEComa 발생에 대해 유전적으로 또는 달리 소인이 있다 (예를 들어 위험 인자를 가짐). PEComa 위험이 있는 개체는, 예를 들어 그 위험이 유전자 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 개체를 포함한다. 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 병력, 전구 질환의 존재, 유전적 고려사항 (예를 들어 결정성 경화증 복합증 (TSC)의 돌연변이 상태), 및 환경 노출을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, PEComa 위험이 있는 개체는 예를 들어 PEComa를 경험한 친척이 있는 개체, 및 그 위험이 유전자 또는 생화학적 마커 (예를 들어 발현 및 활성 수준 또는 돌연변이 상태)의 분석에 의해 결정된 개체를 포함한다. 바이오마커는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB, 및 TFE3을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 MTOR 경로 유전자, p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1, p-SPARC를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 인단백질, Ki67을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 증식 마커, 및 PARP 또는 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 아폴토시스 마커를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체로부터의 혈액 샘플 또는 종양 생검이 바이오마커를 평가하기 위해 사용된다.

[0064] 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 치료된 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. 일부 실시양태에서, 개체는 이전

에 mTOR 억제제로 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 리무스 약물로 치료된 바 없다.

- [0065] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.
- [0066] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24개월 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.
- [0067] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 1종 이상의 증상을 완화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.
- [0068] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 삶의 질을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 PEComa에 대해 치료된 바 있다 ("선행 요법"으로도 지칭됨). 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 mTOR 억제제의 비-나노입자 제제)로의 PEComa의 치료에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 처음에는 다른 작용제로의 PEComa의 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 질환 진행된 바 있다. 선행 치료는 화학요법, 방사선 및 수술을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 본원에 기재된 방법의 개시 전에 28일 또는 그 초과 동안 중단된 바 있다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 본원에 기재된 방법의 개시 전에 선행 요법의 작용제의 5회 반감기 초과 동안 중단된 바 있다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 후에 PEComa가 재발된 바 있다. 예를 들어, 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 PEComa가 발생된다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 불응성이다.
- [0072] 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.
- [0073] 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성이다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 개체는, 예를 들어 반응 실패 및/또는 독성으로 인해, 선행 요법을 계속하기에 부적합하다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 비-반응성이다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 부분 반응성이거나, 또는 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로코팅)된 것인, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함

하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하)의 평균 입자 크기를 갖는 것인, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 림프관평활근중증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물)는, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제 1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥 내 주입에 의해 투여된다.

[0078]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈관근지방종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에)

투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0079]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 투명 세포 '당' 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 및 약 75 mg/m² 내지 약 100 mg/m²를 포함한 약 10 mg/m² 내지 약 150 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0080]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서

PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa-NOS를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0081]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0082]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체

(예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 진행성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제 1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥 내 주입에 의해 투여된다.

[0083]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 악성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물

은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥 내 주입에 의해 투여된다.

[0084]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 재발성 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 및 약 75 mg/m² 내지 약 100 mg/m²를 포함한 약 10 mg/m² 내지 약 150 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥 내 주입에 의해 투여된다.

[0085]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 리무스 약물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 것인, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 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 갖는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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 갖는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를

포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 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)인, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 Nab-시롤리무스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa를 안정화시키는 (예를 들어 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은, 예를 들어 약 45 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 및 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 를 포함한 약 10 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 75 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 약 56 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0086] 본원에 기재된 방법은 PEComa 치료의 다양한 측면에 유용하다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈관주위 상피양 세포 증식 (예컨대 PEComa 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자 중 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물은 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시롤리무스이다.

[0087] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국부 재발 (예를 들어 절제 후 종양의 재발)을 방지하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0088] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전

이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0089]

일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 기존 PEComa 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소 (예컨대 근절)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 것 포함)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0090]

일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 기존 PEComa 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자 중 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0091]

일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa의 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) 감소된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0092] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PEComa의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0093] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24개월 중 어느 것만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0094] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 1종 이상의 증상을 완화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자 중 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 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.

[0095] 일부 실시양태에서, PEComa를 갖는 개체에게 mTOR 억제제 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 CIS (상피내 암종) 병변의 진행을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 리무스 약물이다. 일부 실시양태에서, 리무스 약물은 시롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자 중 리무스 약물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 리무스 약물을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 알부민과 회합 (예를 들어 그로 코팅)된 시롤리무스를 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하 (예컨대 약 120 nm 이하, 예를 들어 약 100 nm)의 평균 직경을 갖고, 여기서 조성물 중 인간 알부민 및 시롤리무스의 중량비는 약 9:1 이하

(예컨대 약 9:1 또는 약 8:1)이다. 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. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시콜리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-시콜리무스이다.

[0096]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여되고, 여기서 용량은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되고, 여기서 용량은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다.

[0097]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 75 mg/m^2 의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 75 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 75 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여되고, 여기서 용량은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 75 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시콜리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시콜리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 75 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되고, 여기서 용량은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다.

[0098]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시콜리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민

으로 코팅된 시롤리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시롤리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 56 mg/m^2 의 용량으로 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시롤리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시롤리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 56 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 3주 중에 2주 (예를 들어 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시롤리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시롤리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 56 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어 인간)에게 시롤리무스 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어 알부민으로 코팅된 시롤리무스를 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-시롤리무스)를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 56 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 여기서 조성물은 매주, 4주 중에 3주 (예를 들어 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여되고, 여기서 용량은 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 PEComa를 치료하는 방법이 제공된다.

[0099] 본원에 기재된 PEComa를 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.

[0100] 바이오마커의 용도

[0101] 본 발명은 한 측면에서 1종 이상의 바이오마커의 발현 또는 활성 수준 또는 돌연변이 상태를 기준으로 하여, 상피양 세포 종양, 예컨대 PEComa를 치료하는 방법을 제공한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코패널(ONCOPANEL)TM 시험 (CLIA 인증됨)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 본원에 사용된 "mTOR-연관 경로 유전자"는 mTOR 신호전달 경로에서 또는 그와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자, 예컨대 단백질을 코딩하는 유전자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR 신호전달 경로와 연관된 단백질의 인산화 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시

양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 아포토시스 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 개체는 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 개체는 개체가 mTOR 신호전달 경로와 연관된 단백질의 인산화 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖고, 여기서 개체는 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 아포토시스 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0108] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 유전자의 돌연변이 상태를 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체

는 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0109] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 단백질의 인산화 상태를 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 mTOR 신호전달 경로와 연관된 단백질의 인산화 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0110] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 증식 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, (a) 증식 마커의 발현 수준을 갖는 개체에서 아포토시스 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체에게 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 개체가 아포토시스 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0111] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 유전자의 돌연변이 상태를 평가하고; (b) 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 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 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0112] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 단백질의 인산화 상태를 평가하고; (b) 개체가 단백질의 인산화 상태를 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 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공

된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0113] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 증식 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 증식 마커의 발현 수준을 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 포함하며, 여기서 개체는 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위해 선택되는 것인, 상기 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, (a) 증식 마커의 발현 수준을 갖는 개체에서 아포토시스 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 증식 마커의 발현 수준을 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, 개체에서 PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0114] 일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 유전자의 돌연변이 상태를 평가하고; (b) 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0115] 일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 단백질의 인산화 상태를 평가하고; (b) 개체가 mTOR 신호전달 경로와 연관된 단백질의 인산화 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0116] 일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 증식 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 아포토시스 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 (예를 들어 확인 또는 추천)하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양

태에서, 아폽토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아폽토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0117]

일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 유전자의 돌연변이 상태를 평가하고; (b) 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화를 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0118]

일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 단백질의 인산화 상태를 평가하고; (b) 개체가 단백질의 인산화 상태를 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 AKT, S6, S6K, 4EBP1, 및 SPARC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 특정한 아미노산 부위에서 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 인산화 상태는 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0119]

일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 증식 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 증식 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, (a) PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 아폽토시스 마커의 발현 수준을 평가하고; (b) 개체가 아폽토시스 마커의 발현 수준을 갖는 것을 기준으로 하여 치료를 위한 개체를 선택 또는 추천하고; (c) 선택된 개체에게 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물로 치료하기 위해 상기 개체를 선택 (확인 또는 추천 포함)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아폽토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 아폽토시스 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0120]

PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 유전자의 돌연변이 상태를 평가하는 것을 포함하는, 상기 개체가 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 것을 기준으로 하여, 상기 개체가 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 치료에 반응할 가능성이 더 크지 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, 유전자에서의 돌연변이의 존재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타내고, 유전자에서의 돌연변이의 부재는 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 작은 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 유전자는 온코페널™ 시험으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR 경로 유전자로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 mTOR-연관 경로 유전자이다. 일부 실시양태에서, 유전자는 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB로 이루어

진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 종양 생검 돌연변이 분석을 통해 개체로부터의 샘플에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 획득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 획득된다.

[0121] PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 단백질의 인산화 상태를 평가하는 것을 포함하는, 상기 개체가 단백질의 인산화 상태를 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, 인산화된 단백질은 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 인산화되지 않은 단백질은 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타낸다.

[0122] PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 증식 마커의 발현 수준을 평가하는 것을 포함하는, 상기 개체가 증식 마커의 발현 수준을 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, 증식 마커의 발현 수준은 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 큰 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증식 마커는 Ki-67이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. PEComa (예컨대 악성 PEComa, 예를 들어 전이성 또는 국부 진행성 PEComa)를 갖는 개체에서 아포토시스 마커의 발현 수준을 평가하는 것을 포함하는, 상기 개체가 아포토시스 마커의 발현 수준을 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 추가로 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, 아포토시스 마커의 발현 수준은 개체가 치료에 반응할 가능성이 더 작은 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 아포토시스 마커는 PARP 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 증식 마커의 발현 수준은 면역조직화학을 통해 개체로부터의 샘플에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다.

[0123] 유전자의 돌연변이 상태는 다양한 샘플 공급원으로부터 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 무세포 DNA는 혈액 샘플로부터 분리된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 유전자의 돌연변이 상태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 방법을 통해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자의 돌연변이 상태는 무세포 DNA 서열분석 방법을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자의 돌연변이 상태는 차세대 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 혈액 샘플로부터 분리된 유전자의 돌연변이 상태는 차세대 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자의 돌연변이 상태는 엑솜 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 유전자의 돌연변이 상태는 형광 계내 혼성화 분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 평가된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 평가된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 상태는 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전 및 후에 평가된다.

[0124] 단백질의 인산화 상태는 다양한 샘플 공급원으로부터 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 생검물이다. 단백질의 인산화 상태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 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. 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 평

가된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인산화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 부위 특이적 아미노산은 인산화된다. 일부 실시양태에서, 부위 특이적 아미노산은 인산화되지 않는다.

[0125] 단백질 (예컨대 증식 또는 아포토시스 마커)의 발현 수준은 대조군 샘플과 비교 시에 높은 수준 또는 낮은 수준 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 단백질의 수준은 대조군 샘플에서의 단백질의 수준과 비교된다. 일부 실시양태에서 대상체에서의 단백질의 수준은 다중 대조군 샘플에서의 단백질의 수준과 비교된다. 일부 실시양태에서, 다중 대조군 샘플을 사용하여, PEComa를 갖는 개체에서의 단백질의 수준을 분류하기 위해 사용되는 통계를 작성한다. 단백질의 인산화 상태는 대조군 샘플과 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전에 평가된다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 후에 평가된다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 본원에 기재된 치료 방법의 개시 전 및 후에 평가된다.

[0126] 단백질 수준 (예를 들어 높음 또는 낮음)의 분류 또는 등급화는 대조군 수준의 통계적 분포에 대해 상대적으로 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분류 또는 등급화는 개체로부터 수득된 대조군 샘플에 대해 상대적이다. 일부 실시양태에서, 단백질의 수준은 대조군 수준의 통계적 분포에 대해 상대적으로 분류 또는 등급화된다. 일부 실시양태에서, 단백질의 수준은 대상체로부터 수득된 대조군 샘플로부터의 수준에 대해 상대적으로 분류 또는 등급화된다.

[0127] 대조군 샘플은 비-대조군 샘플과 동일한 공급원 및 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대조군 샘플은 상이한 개체 (예를 들어 PEComa를 갖지 않는 개체 및/또는 유사한 인종, 연령 및 성별 동일성을 공유하는 개체)로부터 수득된다. 일부 실시양태에서 샘플이 중앙 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 바이오마커 수준의 범위를 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 대조군 샘플은 적절한 대조군인 것으로 결정된 바 있는, 배양된 조직 또는 세포이다. 일부 실시양태에서, 대조군은 바이오마커를 발현하지 않는 세포이다. 일부 실시양태에서, 표준화된 시험에서 임상적으로 허용되는 정상 수준이 바이오마커 수준을 결정하기 위한 대조군 수준으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서의 바이오마커의 참조 수준은 점수화 시스템, 예컨대 면역조직화학-기반 점수화 시스템에 따라 높거나, 중간이거나, 또는 낮은 것으로 분류된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서의 바이오마커의 참조 수준은 점수가 전체 중앙 점수 이하인 경우에 낮은 샘플로 분류된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준은 개체에서 바이오마커의 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 바이오마커의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 초과인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 바이오마커의 높은 수준을 갖는 것으로 결정된다. 대안적으로, 단일 개체에 대한 바이오마커의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 미만인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 바이오마커의 낮은 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. 본원의 실시양태 중 어느 것에서, 수준은 바이오마커를 코딩하는 핵산의 수준을 측정함으로써 결정된다. 예를 들어, 단일 개체에 대한 바이오마커를 코딩하는 mRNA의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 초과인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 바이오마커를 코딩하는 mRNA의 높은 수준을 갖는 것으로 결정된다. 대안적으로 단일 개체에 대한 바이오마커를 코딩하는 mRNA의 수준이 환자 집단의 중앙 수준 미만인 것으로 결정되는 경우에, 그 개체는 바이오마커를 코딩하는 mRNA의 낮은 수준을 갖는 것으로 결정된다.

[0129] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 참조 수준은 바이오마커 수준의 통계적 분포를 수득함으로써 결정된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 생물정보학 방법은 바이오마커의 수준의 결정 및 분류에 사용된다. 다수의 대안적 생물정보학 접근법은 유전자 발현 프로파일링 데이터를 사용하는 유전자 세트 발현 프로파일을 평가하기 위해 개발되어 왔다. 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.

[0131] 일부 실시양태에서, 단백질 발현 수준은, 예를 들어 면역조직화학에 의해 결정된다. 예를 들어, 낮은 또는 높은 수준에 대한 기준은, 예를 들어 바이오마커 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.

[0132] 일부 실시양태에서, 수준은 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과인 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.

[0133] 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 초과인 염색이고, 중간 염색은 강도 범위의 제25 내지 제75 백분위수의 염색이고, 약한 염색은 강도 범위의 제25 백분위수 미만의 염색이다. 일부 측면에서, 특정한 염색 기술에 익숙한 관련 기술분야의 통상의 기술자는 빈 크기를 조정하고, 염색 카테고리를 규정한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 혈액 샘플로부터 평가된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 무세포 DNA 샘플로부터 평가된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 차세대 서열분석을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 종양 생검으로부터 평가된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 면역조직화학을 사용하여 평가된다.

[0135] 샘플을 바이오마커 수준의 결정을 위한 진단 실험실로 전달하고; 바이오마커의 공지된 수준을 갖는 대조군 샘플을 제공하고; 바이오마커에 대한 항체를 제공하고; 샘플 및 대조군 샘플을 항체에 의한 결합에 적용하고/거나, 항체 결합의 상대량을 검출함으로써, PECOMA의 치료를 지정하는 방법이며, 여기서 샘플의 수준은 환자가 본원에 기재된 방법 중 어느 것으로 치료를 받아야 하는지의 결론을 제공하기 위해 사용되는 것인, PECOMA의 치료를 지정하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0136] 샘플에서의 바이오마커의 존재 (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, 질환의 치료를 지정하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 본 발명의 한 측면에서, 결론은 네트워크를 경유하는 데이터의 전송이다.

[0137] 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.

[0138] 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, BMP1A, 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, CRTCL1, CRTCL2, CSF1R, CSF3R, CTNNA1, 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 (KMT2D), MPL, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, MYB, MYBL1, MYC, MYCL1 (MYCL), MYCN, MYD88, NBN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKB1A, NFKB1Z, 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 온코페널™ 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, 온코페널™ 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 위해 개체를 선택하기 위한 기준으로서 기능하는 것으로 본 출원에 의해 고려된다.

[0139] 나노입자 조성물의 투여량 및 투여 방법

[0140] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 mTOR 나노입자 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 용량은 특정한 조성물, 투여 방식, 및 치료될 PEComa의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 객관적 반응 (예컨대 부분 반응 또는 완전 반응)을 유발하기에 효과적이다. 일부 실시양태에서, mTOR 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 완전 반응을 유발하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, mTOR 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 부분 반응을 유발하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, (예를 들어 단독 투여 시에) 투여되는 mTOR 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 mTOR 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 64% 중 어느 것 초과와 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.

[0141] 일부 실시양태에서, mTOR 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)의 양은 개체에서 음성 생검을 생성시키기에 충분하다.

[0142] 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 나노입자 조성물 (예컨대 리무스 나노입자 조성물)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 50%, 60%, 70%, 또는 77% 중 어느 것 초과와 임상 이익을 생성시키기에 충분하다.

[0143] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 치료 전 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성화 비교하여, 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 것만큼, 종양의 크기를 감소시키거나, 암 세포의 수를 감소시키거나, 또는 종양의 성장 속도를 감소시키기에 충분한 양이다. 표준 방법, 예컨대 정제된 효소를 사용하는 시험관내 검정, 세포-기반 검정, 동물 모델, 또는 인간 시험이 이러한 효과의 크기를 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0144] 일부 실시양태에서, 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준 초과와 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 개체에게 조성물을 투여했을 때에 잠재적 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 것인 수준이다.

[0145] 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.

[0146] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 리무스 약물)의 유효량은 적어도 약 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 또는 1080 mg/m² 중 어느 것의 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², 또는 30 mg/m² 중 어느

하나 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.

[0147] 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.

[0148] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여를 위한 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 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.

[0149] 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^2 이다.

[0150] 조성물의 투여는 연장된 시간 기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월로부터 최대 약 7년까지 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.

[0151] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 3주 스케줄로 제공 시에 $5\text{--}400 \text{ mg/m}^2$, 또는 매주 스케줄로 제공 시에 $5\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ (예컨대 $80\text{--}150 \text{ mg/m}^2$, 예를 들어 $100\text{--}120 \text{ mg/m}^2$) 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.

[0152] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 시롤리무스/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 예시적인 투여 스케줄은 100 mg/m^2 , 매주, 중단 없이; 100 mg/m^2 , 매주, 3주 중에 2주; 100 mg/m^2 , 매주, 4주 중에 3주; 75 mg/m^2 , 매주, 중단 없이; 75 mg/m^2 , 매주, 3주 중에 2주; 75 mg/m^2 , 매주, 4주 중에 3주; 56 mg/m^2 , 매주, 중

단 없이; 56 mg/m^2 , 매주, 3주 중에 2주; 56 mg/m^2 , 매주, 4주 중에 3주를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여, 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0153] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 치료 사이클 중 어느 것 동안 치료된다.

[0154] 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.

[0155] 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 $100\text{-}400 \text{ mg/m}^2$, 또는 매주 스케줄로 제공 시에 약 $50\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ 범위일 수 있다.

[0156] mTOR 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.

[0157] 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.

[0158] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 약 100 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 매일 유지 용량 (이는 매주 용량과 동일하거나 상이할 수 있음)이 이어진다.

[0159] 일부 실시양태에서, 리무스 나노입자 조성물이 정맥내로 투여되는 경우에, 나노입자 조성물 중 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 투여량은 약 30 mg 내지 약 400 mg의 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.

[0160] 나노입자 조성물

[0161] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 (다양한 실시양태에서 그로 본질적으로 이루어진) 나노입자를 포함한다. 나노입자는 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 W008/137148에 개시된 바 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 150, 120, 및 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 120 nm 이하이다. 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. 일부 실시양태에서, 나노입자는 멸균-여과가능하다.

- [0163] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 나노입자는, 예를 들어 약 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 것 이하를 포함한 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 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 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 것 이하를 포함한 약 150 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 40 nm 내지 약 120 nm를 포함한 약 20 nm 내지 약 150 nm 범위 내에 해당한다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드릴 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민의 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 디설피드 결합을 통해 가교됨).
- [0165] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하는 나노입자는 알부민 (예를 들어 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 알부민/나노입자 복합체 형태)의 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 포함하며, 여기서 조성물 중 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것의 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)는 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)을 실질적으로 함유하지 않는 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 코어를 포함한다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민을 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 부분 둘 다 중에 포함하며, 여기서 조성물 중 알부민의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 것은 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.
- [0167] 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 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 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 중 어느 것의 범위 내에 해당한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민 및 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15, 또는 그 미만 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 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 1:1 내지 약 1:1.
- [0168] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 1종 이상을 포함한다.
- [0169] 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 에멀전 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0170] 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 디설피드 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 애완동물 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. Pharmacol., 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. Anestesiol. 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).

[0171] 조성물 중 알부민 (예를 들어 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, 알부민을 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, 알부민은 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다.

[0172] 본원에 기재된 조성물 중 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 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 중에서 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우, 알부민의 양은 또한 mTOR 억제제의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0173] mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)는 연장된 시간 기간 동안, 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.

[0174] 일부 실시양태에서, 알부민은 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

스)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, 알부민은 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 회피하는 양으로 존재한다.

[0175] 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 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 대 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)의 중량비는 충분한 양의 mTOR 억제제가 세포에 결합하거나 또는 세포로 수송되도록 하는 정도이다. 알부민 대 mTOR 억제제의 중량비는 상이한 알부민 및 mTOR 억제제 조합에 대해 최적화되어야 할 것이며, 일반적으로 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, 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, 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, 약 1:1 내지 약 1:1.

[0177] 일부 실시양태에서, 알부민은 조성물을 유의한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는 것을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)은 인간에 대한 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 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.

[0178] 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.

[0179] 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 실시

양태에서, 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.

[0180] 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 이하의 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.

[0181] 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 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.

[0182] 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 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.

[0183] 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 안정

화된 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.

[0184] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-시롤리무스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-시롤리무스이다. Nab-시롤리무스는 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 시롤리무스의 제제이며, 이는 직접 주사가 가능한 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% 텍스트로스 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.

[0185] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 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 W008/137148에 기재되어 있다.

[0186] 간략하게, mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물, 예를 들어 시롤리무스)를 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 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 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 관련 기술분야에 공지된 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.

[0187] mTOR 억제제

[0188] 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 mTOR 억제제의 나노입자 조성물의 투여를 포함한다. 본원에 사용된 "mTOR 억제제"는 mTOR의 억제제를 지칭한다. mTOR은 포스포티딜이노시톨 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 조절 이상이 많은 인간 암종에서 발견된 바 있으며, mTOR 억제는 종양 진행에 대해 실질적 억제 효과를 유발하였다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다.

[0189] 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR) (라파마이신 또는 FK506 결합 단백질 12-라파마이신 연관 단백질 1 (FRAP1)의 메카니즘적 표적으로도 공지됨)은, 2종의 별개의 복합체인 mTOR 복합체 1 (mTORC1) 및 mTOR 복합체 2 (mTORC2)로 존재하는 비정형 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. mTORC1은 mTOR, mTOR의 조절-연관 단백질 (Raptor), SEC13 단백질 8을 갖는 포유동물 치사인자 (MLST8), PRAS40 및 DEPTOR로 구성된다 (Kim et al. (2002). Cell 110: 163-75; Fang et al. (2001). Science 294 (5548): 1942-5). mTORC1은 4종의 주요 신호 입력: 영양소 (예컨대 아미노산 및 포스포티드산), 성장 인자 (인슐린), 에너지 및 스트레스 (예컨대 저산소증 및 DNA 손상)를 통합한다. 아미노산 이용가능성은 Akt를 통한 mTORC1로의 Rag 및 Ragulator (LAMTOR1-3) 성장 인자 및 호르몬 (예를 들어 인슐린) 신호를 수반하는 경로를 통해, mTORC1로 신호전달되며, 이는 TSC2를 불활성화시켜 mTORC1의 억제를 방지한다. 대안적으로, 낮은 ATP 수준은 AMPK-의존성 TSC2 활성화 및 raptor 인산화로 이어져서 mTORC1 신호전달 단백질을 감소시킨다.

[0190] 활성 mTORC1은 하류 표적 (4E-BP1 및 p70 S6 키나제)의 인산화, 자가포식 (Atg13, ULK1)의 억제, 리보솜 생물

발생, 및 미토콘드리아 대사 또는 지방생성으로 이어지는 전사의 활성화를 통한 mRNA의 번역을 포함한 다수의 하류 생물학적 효과를 갖는다. 따라서, mTORC1 활성은 상태가 유리한 경우에는 세포 성장을 촉진하거나, 또는 스트레스 동안 또는 상태가 불리한 경우에는 이화 과정을 촉진한다.

- [0191] mTORC2는 mTOR, mTOR의 라파마이신-비감수성 동반인자 (RICTOR), GβL, 및 포유동물 스트레스-활성화 단백질 키나제 상호작용 단백질 1 (mSIN1)로 구성된다. 많은 상류 신호 및 세포 기능이 규정된 바 있는 mTORC1 (상기 참조)과 달리, mTORC2 생물학에 대해서는 비교적 거의 공지된 것이 없다. mTORC2는 그의 F-액틴 스트레스 섬유, 팍실린, RhoA, Rac1, Cdc42, 및 단백질 키나제 Cα (PKCα) 자극을 통해 세포골격 편성을 조절한다. mTORC2 성분을 녹다운시키는 것은 액틴 중합에 영향을 미치고, 세포 형태를 교란시키는 것으로 관찰된 바 있다 (Jacinto et al. (2004). Nat. Cell Biol. 6, 1122-1128; Sarbassov et al. (2004). Curr. Biol. 14, 1296-1302). 이는 mTORC2가 단백질 키나제 Cα (PKCα) 인산화, 팍실린의 인산화 및 그의 초점 부착으로의 재국제화 및 RhoA 및 Rac1의 GTP 부하를 촉진함으로써 액틴 세포골격을 제어함을 시사한다. mTORC2가 이들 과정을 조절하는 분자 메커니즘은 결정된 바 없다.
- [0192] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTORC1의 억제제이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTORC2의 억제제이다.
- [0193] 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.
- [0194] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 시롤리무스이다. 시롤리무스는, FKBP-12와 복합체화되며 mTORC1에 결합함으로써 mTOR 경로를 억제하는 마크롤리드 항생제이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 시롤리무스 (라파마이신), BEZ235 (NVP-BEZ235), 에베롤리무스 (RAD001, 조르트레스, 세르티칸 및 아피니트로로도 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, 및 에포롤리무스 (리다포롤리무스 또는 데포롤리무스으로도 공지됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0196] 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 4E-BP1)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, mTORα 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 대한 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-1 μM)에서 mTORC1을 억제한다. WYE-354는 mTOR의 강력하고, 특이적이고, ATP-경쟁적인 억제제이다. 데포롤리무스 (리다포롤리무스, AP23573, MK-8669)는 선택적 mTOR 억제제이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 CC-115 및 CC-223으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0198] 나노입자 조성물 중 다른 성분
- [0199] 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 것들로 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.
- [0200] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포유동물 예컨대 수의학적 맥락에서 가정용 애완동물 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 방식으로든 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, 사체 또는 정제, (c) 적절한 액체 중 현탁액, 및 (d) 적합한 에멀전으로 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, 에멀전, 겔 등은 활성 성분 이외에도, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0201] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 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.
- [0202] 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 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가 가능한 제제가 바람직하다.
- [0203] 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 이상으로 제제화된다. 조성물은 또한 적합한 장성 개질제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이 되도록 제조될 수 있다.
- [0204] 키트, 의약, 조성물 및 단위 투여형
- [0205] 본 발명은 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물 및 단위 투여 형태를 또한 제공한다.
- [0206] 본 발명의 키트는 리무스 약물-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조 물품)을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함하고, 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따른 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체의 선택에 대한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 공급되는 지침서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물 (예를 들어 키트에 포함된 종이 시트) 상의 서면 지침서이지만, 기계-판독가

능한 지침서 (예를 들어 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 담긴 지침서)가 또한 허용된다.

- [0207] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 a) mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) PEComa의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) PEComa의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 다른 작용제를 투여 (예컨대 피하로 또는 정맥내로 투여)하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 나노입자 및 다른 작용제는 개별 용기 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1종의 별개의 조성물을 포함하거나, 또는 1종의 조성물이 나노입자를 포함하고 1종의 조성물이 또 다른 작용제를 포함하는 것인 2종 이상의 조성물을 포함할 수 있다.
- [0208] 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.
- [0209] 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.
- [0210] 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, PEComa의 치료에 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다.
- [0211] 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 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0212] 실시예
- [0213] 실시예 1:
- [0214] ABI-009 치료를 받고 있는 환자로의 II상 연구 다기관 연구
- [0215] 이전에 mTOR 억제제로 치료된 바 없는 진행성 악성 PEComa를 갖는 환자를, 정맥내 ABI-009 (본원에서 Nab-시롤리무스 또는 Nab-라파마이신으로도 지칭됨)의 효능 및 안전성 프로파일을 평가하기 위해 II상 연구, 단일 부문, 개방 표지, 다기관 연구에 등록시켰다. 무익성 기준이 충족되지 않는 경우에는, 스테이지 2가 등록에 오픈될 것이다.
- [0216] 적어도 30명의 환자가 연구에 등록될 것이다. 악성 PEComa 조직학은 각각의 등록 기관에서 지역적으로 평가될 수 있지만, 등록 후 모든 환자가 포함 기준에 요약된 바와 같은 악성 PEComa에 대한 미리 명시된 기준을 충족시키는지가 중앙집중적 검토에 의해 후향적으로 확인되어야 할 것이다. 환자가 후향적으로 이들 기준을 충족시키지 않는 경우에는, 대체가 고려될 것이다.
- [0217] 환자는 모든 하기 기준을 충족시키는 경우에만, 본 연구에 포함되기에 적격일 것이다: (i) 환자는 진행성 악성 PEComa의 조직학적으로 확인된 진단을 가져야 함; (ii) 환자는 악성 PEComa의 후향적 중앙집중적 확인 및 mTOR 경로 분석 및 바이오마커 분석을 가능하게 하기 위해, 새로운 생검 및/또는 상응하는 병리상태 보고서 (또는 대략 30개의 비염색 슬라이드, 최소 16개의 슬라이드가 의무적임)와 함께 이용가능한 중앙 블록을 가져야 함; (iii) 환자는 CT 스캔 또는 MRI에 의해 측정가능한 1개 이상의 표적 병변 또는 RECIST v1.1에 의해 측정가능한 질환을 가져야 함; (iv) 환자는 이전에 mTOR 억제제로 치료된 바 없어야 함; (v) 선행 치료 (임상시험용 등), 화학요법, 방사선요법, 수술, 또는 다른 치료제 (mTOR 억제제 제외)는, 등록 전 5회 반감기 또는 ≥ 28 일 중 어느 것이든지 더 짧은 것 후에 완료된 경우에 허용됨; (vi) 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 또는 1을

갖는, 18세 이상인 적격 환자; (vii) 환자는 스크리닝 시에 하기 혈액 화학 수준 (등록 (지역 실험실) ≤ 14 일 전에 수득됨)을 가져야 함: (a) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치 (ULN) mg/dl; (b) AST $\leq 2.5 \times$ ULN (간 전이에 기인하는 경우에는 $\leq 5 \times$ ULN); (c) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN; (viii) 스크리닝 시에 하기 혈구 계수 (등록 (지역 실험실) ≤ 14 일 전에 수득됨)에 의해 증명되는 바와 같은 적절한 생물학적 파라미터: (a) 절대 호중구 계수 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ 개/L, (b) 혈소판 계수 $\geq 100,000$ 개/mm³ (100×10^9 개/L), (c) 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL; (ix) 소변 단백질 < 2 g 단백뇨/24시간; (x) 혈청 트리글리세리드 < 300 mg/dL; 혈청 콜레스테롤 < 350 mg/dL; (xi) 남성 또는 비-임신 및 비-수유 여성 (가임 여성이 IP를 시작하기 28일 전부터 및 연구 의약 치료 중인 동안 효과적인 피임을 중단 없이 사용하는 것에 동의하고, 스크리닝 시에 음성 혈청 임신 검사 (β -hCG) 결과를 갖고, 연구 과정 동안 및 연구 치료의 종료 후 임신 검사를 진행하는 것에 동의해야 하며, 남성 환자는 성공적인 정관절제술을 받았었다라도, 연구에 참여하는 동안 금욕을 실시하거나, 또는 임신한 여성 또는 가임 여성과의 성적 접촉 동안 콘돔을 사용하는 것에 동의해야 함); (xii) 조사자에 의해 결정 시에 > 3 개월의 기대 수명; (xiii) 사전 동의를 이해하고 그에 서명할 능력; (xiv) 예정된 방문, 실험실 시험 및 다른 연구 절차에 따를 의향 및 능력.

[0218] 환자는 하기 기준 중 어느 것이 적용되는 경우에, 본 연구에 포함되기에 적격이 아닐 것이다: (i) 림프관평활근 중증 (LAM)을 갖는 환자는 배제됨; (ii) 기지의 활성 비제어된 또는 증후적 중추 신경계 (CNS) 전이 (제어된 및 무증상 CNS 전이를 갖는 환자는 본 연구에 참여할 수 있음. 이러한 경우, 환자는 본 연구에서 치료 시작 ≥ 28 일 전에 CNS 전이에 대한 임의의 선행 치료 (방사선요법 및/또는 수술 포함)가 완료되었어야 하고, CNS 전이에 대한 만성 코르티코스테로이드 요법을 받지 않고 있어야 함); (iii) 수혈 의존성인 경우에, 활성 위장 출혈; (iv) 기존 갑상선 이상은, 갑상선 기능이 의약에 의해 제어될 수 있는 경우에 허용됨; (v) 비제어된 중증 의학 적 또는 정신적 질병. 비-흑색종 피부암 이외의 "현재 활성" 제2 악성종양, 자궁경부의 상피내 암종, 절제된 부전립선암 (병기 pT2와 글리슨 점수 ≤ 6 및 수술후 PSA < 0.5 ng/mL), 또는 다른 적절하게 치료된 상피내 암종을 갖는 환자는 부적격임 (환자는, 요법이 완료되었으며 ≥ 1 년 동안 질환이 없는 경우에 "현재 활성" 악성종양을 갖는 것으로 간주되지 않음); (vi) 등록 2개월 내의 간-지정 요법 (방사선요법으로의 선행 치료 (방사선-표지된 구체 및/또는 사이버나이프, 간 동맥 색전술 (화학요법 동반 또는 비동반) 또는 저온요법/절제 포함)는, 이들 요법이 본 프로토콜에 사용될 측정가능한 질환의 영역에 영향을 미치지 않는 경우에 허용됨); (vii) 등록 ≤ 14 일 전에 완료된 전신 항감염 치료를 필요로 하는 최근의 감염 (비합병성 요로 감염 또는 상기도 감염 제외); (viii) 적절한 요법에도 불구하고 HbA1c $> 8\%$ 에 의해 규정되는 바와 같은 비제어된 당뇨병, 선행 6개월 동안의 불안정형 관상 동맥 질환 또는 심근경색; (ix) 임의의 병용 항종양 요법을 받고 있음; (x) 간질성 폐 질환 및/또는 폐장염의 병력 또는 폐고혈압을 갖는 환자; (xi) 연구 약물의 제1 용량 전 및 연구 지속기간 동안, 5회 반감기 또는 28일 어느 것이든지 더 짧은 것 내의 특정 의약 및 불법 약물의 사용은 허용되지 않을 것임; (xii) ABI-009의 제1 용량을 받기 전 14일 내의 CYP3A4의 강한 억제제 및 유도인자의 사용. 추가로, ABI-009의 제1 용량을 받기 전 14일 내의 좁은 치료 윈도우를 갖는 임의의 공지된 CYP3A4 기질 (예컨대 펜타닐, 알펜타닐, 아스테미졸, 시사프리드, 디히드로에르고타민, 피모지드, 퀴니딘, 테르파니드)의 사용.

[0219] 연구는 최초 환자 등록으로부터 최종 환자 추적까지 대략 32개월이 소요될 것으로 예상되며, 대략 24개월의 등록 기간, 추정된 6개월의 치료 (또는 치료가 더 이상 용인되지 않을 때까지), 및 최종 치료 후 4주 (+/- 7일)에 서의 치료 종료 방문을 포함한다.

[0220] 하기 평가는 달리 명시되지 않는 한, 각 사이클의 제1일에 수행될 것이다: (i) 신체 검사; (ii) 체중 평가; (iii) BSA 계산; (iv) 병용 의약 및 절차 평가; (v) 활력 징후 (예컨대 체온, 수축기 및 확장기 혈압, 및 맥박); (vi) ECOG 수행 상태; (vii) ECG; (viii) 임상 화학 패널 (나트륨, 칼륨, 클로라이드, 글루코스, 알칼리성 포스파타제 (ALP), AST/SGOT, ALT/SGPT, 혈청 알부민을 포함하나, 이에 제한되지는 않음); (ix) CBC, 감별 및 혈소판 계수; (x) 갑상선 기능; (xi) 간염 및 HIV 감염에 대한 스크리닝 (C3으로 시작하는 모든 홀수 번호의 사이클); (xii) 공복 지질 (C2로 시작하는 모든 짝수 번호의 사이클); (xiii) 유해 사건 평가; (xiv) 약동학 평가 (단지 사이클 1 제1일에만).

[0221] 하기 평가는 달리 명시되지 않는 한, 각 사이클의 제8일에 수행될 것이다: (i) 병용 의약 및 절차 평가; (ii) 활력 징후; (iii) CBC, 감별 및 혈소판 계수; (iv) 갑상선 기능; (v) 유해 사건 평가; (vi) 약동학 평가 (단지 사이클 1 제8일에만).

[0222] 종양 반응은 흉부, 복부 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔에 의해 평가될 것이며; 영상 제조 및 평가는 RECIST 버전 1.1에 제공된 설명서에 따를 것이다. 스크리닝 시에 및 연구 전반에 걸쳐 동일한 양식 (CT 또는 MRI)이 사용되

어야 한다.

- [0223] 연구 종료 (EOS)는 프로토콜에 미리 명시된 바와 같이, 1차, 2차 및/또는 탐색적 분석에 요구되는 연구를 종료하기 위한 최종 환자의 최종 방문일, 또는 최종 환자로부터의 최종 데이터 포인트의 수신일로서 규정된다.
- [0224] 환자에 대한 치료 종료 (EOT)는 ABI-009의 최종 용량일로서 규정된다. 환자에 대한 치료 종료 방문은 최종 치료 후에 안전성 평가 및 절차가 수행될 때이며, 이는 ABI-009의 최종 용량 후 적어도 4주 ($\pm$ 7일)에 일어나야 한다.
- [0225] 추적 기간은 EOT 방문 후의 연구 중 시간 기간이다. 연구 약물을 중단하고 연구 참여에 대한 완전 동의를 철회하지 않았던 모든 환자는, 생존 및 개시 항암 요법에 대한 추적 단계에 계속 존재할 것이다. 추적은 사망, 동의 철회 또는 연구 종료 중 어느 것이든지 가장 이른 것까지, 대략 12주 ($\pm$ 3주)마다 계속될 것이다. 본 평가는 기록 검토 및/또는 전화 접촉에 의해 이루어질 수 있다.
- [0226] 라파마이신의 PK 연구는 본 2상 연구에서 모든 환자에 대한 제한된 PK 샘플링으로 수행될 것이다. 혈액 샘플은 단지 사이클 1, 제1일 (C1D1) 동안 수집될 것이며, 투여 직전 (주입 전), 0.5시간 (주입 종료 직전), 1시간, 2시간, 4시간 및 168시간 (C1D8에서의 투여 직전)에 채취될 것이다. $T = 0$ 은 주입 시작으로서 규정되며, 즉 모든 샘플 수집 시간은 주입 시작에 대해 상대적인 것임에 유의한다. 주입 종료 (0.5시간)에서의 샘플은 주입을 정지하기 직전에 수집된다. 주입의 지속기간이 변하는 경우에, 샘플은 주입 종료 직전에 수집되어야 한다. 전혈 샘플은 중앙 실험실에서 라파마이신의 결정을 위해 EDTA 튜브에 수집될 것이다.
- [0227] 환자는 30분에 걸친 IV 주입에 의해 ABI-009 100 mg/m^2 를 3주 중에 2주 투여받을 것이다. 2종의 용량 감소 수준이 허용될 것이다: 75 mg/m^2 및 56 mg/m^2 . 환자는 질환 진행, 허용되지 않는 독성까지, 조사자의 견해에서 환자가 더 이상 요법으로부터 이익을 얻지 않을 때까지, 또는 환자의 판단 시에 계속 치료될 것이다.
- [0228] 환자를 CT 영상화에 의해 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정 질환 (SD) 또는 진행성 질환 (PD)에 대해 평가할 것이다. 연구 전반에 걸쳐 동일한 양식이 사용되는 한, 조영 증강 MRI가 또한 사용될 수 있다. 기준선 스캔 결과는 외부 기관으로부터 수용될 수 있지만, 요법을 시작하고 4주 내에 행해져야 하며, (임상적으로 지시되는 바와 같이) 흉부, 복부 및 골반 CT 또는 MRI를 포함해야 한다. 표적 병변을 문서화하는 CT 또는 MRI 스캔에 의한 제1 반응 평가는, 제1 치료 6주 후에 행해질 것이고, 처음 1년에는 6주마다, 이어서 그 후에는 12주마다 질환 진행 시까지 반복되어야 한다. 객관적 반응 (CR 또는 PR)의 초회 관찰이 이루어진 경우에, 확인 스캔은 초회 관찰 6주 후에 행해져야 한다.
- [0229] 1차 종점, ORR은 독립적 방사선과 의사(들)에 의해 결정될 것이다. 독립적 방사선학적 검토는 개별 영상화 차트에 따를 것이다.
- [0230] 질환 진행 후, 환자는 12주마다 또는 필요에 따라 더 빈번하게, 사망, 동의 철회 또는 연구 종료 중 어느 것이든지 가장 이른 때까지 생존에 대해 추적될 것이다.
- [0231] 안전성 및 내약성은 치료 및 치료-관련 유해 사건 (AE), 특별한 관심 AE, 실험실 이상, 및 AE로 인한 IP의 용량 조절, 용량 지연/용량 누락, 용량 중단 및/또는 조기 중단을 경험하는 환자의 발생률의 지속적인 보고를 통해 모니터링될 것이다. 모든 AE는 조사자에 의해 환자가 사전 동의서에 서명한 시점으로부터 IP의 최종 용량 후 28일까지 기록될 것이다. 유해 사건은 국립 암 연구소 (NCI) 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE) v4.03에 의해 등급화될 것이다.
- [0232] 신체 검사, 활력 징후, 실험실 평가 (예를 들어 혈청 화학, 혈액학), 및 ECOG 수행 상태가 모니터링될 것이다. 모든 SAE (IP에 대한 관계와 무관함)는 해결까지 추적될 것이다. 실험실 분석은 연구 스케줄에 따라 수행될 것이다.
- [0233] 1차 분석은 모든 연구 목적을 다룰 것이며, 모든 환자가 적어도 6개월 동안 치료될 기회를 가졌을 때에 수행될 것이다. 모든 1차, 2차 및 탐색적 효능 및 안전성 분석은 이후의 날짜에 분석될 수 있는 바이오마커를 제외하고는, 1차 분석 시점에 수행될 것이다.
- [0234] 1차 종점은 독립적 방사선학적 검토에 의한 ORR이며, RECIST 1.1에 따라 확인된 PR 또는 CR이 달성된 환자의 비율로서 규정된다.
- [0235] 본 연구는 ABI-009로 치료된 환자에서 확인된 ORR이 0.025의 유형 1 오차 하에 정확한 이항식 단측 검정을 사용하여 결정 시에 5% 초과인지를 시험하기 위해 설계된다. 대략 30명의 환자를 사용하면, 연구는 30%의 진성 반

응물을 고려하여 ORR이 $\leq 5\%$ 라는 귀무 가설을 기각하는 95% 초과 검정력을 제공한다. 가설 검정 이외에도, ORR이 달성되는 환자의 수 및 백분율을 요약할 것이며, 정확한 95% 신뢰도가 제공될 것이다. 30%의 관찰된 ORR을 가정하면, 추정되는 ORR에 대한 95% 신뢰 구간 (CI)의 하한 경계는 14.7% 미만의 값을 배제할 것이다.

- [0236] 2차 효능 종점 PFS, 6개월에서의 PFS 비율, DOR 및 OS의 분석은 환자의 2종의 하위군: 1) 전이성 질환을 갖는 환자; 및 2) 절제불가능한 국부 진행성 질환을 갖거나 또는 다중 절제로 절제가능한 환자에 대해 개별적으로 행해질 것이다. 국부 진행성 하위군의 환자 중 일부는 충분한 종양 수축이 존재하는 경우에 수술을 받도록 임상적으로 지시될 수 있으며, 이는 편향을 분석에 도입할 것이다.
- [0237] 전이성 질환을 갖는 환자에 대해, 6개월에서의 PFS, 중앙 PFS, DOR, 및 OS는 카플란-마이어(Kaplan-Meier) (KM) 분석을 사용하여 요약될 것이다. 95% CI를 갖는 사분위수가 요약될 것이다. 절제불가능한 국부 진행성 질환을 갖거나 또는 다중 절제로 절제가능한 환자의 수는 작을 것으로 예상되며; 따라서 이들 환자에 대한 PFS (중앙 및 6개월에서), DOR, 및 OS는 기술 통계학에 의해 요약될 것이다.
- [0238] 종양 분자 프로파일링의 주요 목적은 ABI-009에 대한 반응을 예측하는 특이적 마커를 확인하는 것이다.
- [0239] 혈액 샘플은 무세포 혈장 DNA 수집 (치료전 및 치료후 샘플, 의무적): 요법에 대한 반응의 척도로서 시간 경과에 따라 원발성 종양 샘플에서 확인되는 돌연변이의 유병률을 평가하기 위해 차세대 서열분석을 사용하는 무세포 혈장 DNA 검정의 분자 분석을 위해 수득될 것이다.
- [0240] 종양 생검 돌연변이 분석 또는 후성적 변화가 또한 완료될 것이다. 치료전 종양으로부터의 보관 또는 새로운 조직 생검은 본 연구 시에 환자로부터 요구된다 (의무적). 추가로, 치료 중의 생검은 이용가능한 경우에 약역학적 효과를 평가하기 위해 수행될 것이다. 생검을 수행하는 경우에는, 최종 치료 후 및 진행 시점에, 종양 샘플을 수집할 것이다. 종양 생검을 수집할 것이고, 약역학적 변화를 분석하여 종양에서 표적(들)에 대한 약물의 효과를 결정하고, 후천성 내성과 연관된 분자 메커니즘을 잠재적으로 분석할 것이다. 대략 300종의 유전자의 온코패널™ 시험 (BWH 병리학과, CLIA 인증됨)을 사용하는 엑솜 서열분석은 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, 및 RHEB를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 모든 공지된 mTOR 경로 유전자에서의 돌연변이를 평가하기 위해 수행될 것이다. 요법에 대한 임상 반응의 상관관계 평가 뿐만 아니라 생검과 순환 DNA 분석 사이의 상관관계에 대한 검사가 수행될 것이다. TFE3에서의 전위에 대한 FISH (형광 계내 혼성화) 분석이 완료될 것이다. 이들 연구는, 또한 CLIA 인증된 매사추세츠주 보스턴 소재의 브리검 여성 병원의 첨단 분자 진단학 실험 센터에 수행될 것이다.
- [0241] 인단백질 p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1, 및 p-SPARC; 증식 마커, 예컨대 Ki-67; 및 아폽토시스 마커, 예컨대 PARP 또는 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 관련 경로 마커에 대한 면역조직화학이 완료될 것이다. 치료후 (진행) 샘플은 2차 돌연변이 및 게놈 증폭 또는 결실 사건을 포함한 내성의 원인을 연구하기 위해, 상기와 유사한 엑솜 서열분석에 의해 분석될 것이다.
- [0242] 실시예 2:
- [0243] mTOR 경로 이상 악성종양에서의 Nab-시롤리무스에 대한 임상 파일럿 실험
- [0244] 단일-부문, II상 임상 시험은 PEComa 및 mTOR 경로 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 개체, 특히 mTOR 억제제 (예컨대 리무스 약물 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물)에 대해 감수성을 부여하는 유전자의 돌연변이 상태를 갖는 개체에서, Nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)의 효능을 평가하기 위해 설계된다. 유전자 돌연변이 상태는 임상 연구 시에 개체로부터 차세대 서열분석 실험을 통해 확인된다. 연구의 1차 목적은 PEComa 및 mTOR-활성화 유전자 돌연변이 상태를 갖는 개체에서 Nab-시롤리무스의 반응률을 평가하는 것이다. 2차 목적은 (1) 선택된 개체의 진행까지의 시간 및 전체 생존을 추정하고; (2) 선택된 개체에서 Nab-시롤리무스의 유해 사건 프로파일을 추정하는 것이다. 추가로, 상관관계 연구는, 개별 mTOR-활성화 유전자 돌연변이 상태의 비율을 평가하고, 개별 mTOR-활성화 유전자 돌연변이 상태와 PEComa를 갖는 개체에 대한 임상 결과 사이의 연관성을 평가하기 위해 수행된다.
- [0245] 개체의 단일 군을 임상 연구에 등록한다. 등록 전에, 개체를 CLIA 인증된 실험실에서, 예를 들어 AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, 및 BAP1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 mTOR-연관 유전자에서의 mTOR-활성화 유전자 돌연변이에 대해 평가한다. 적어도 1종의 mTOR-활성화 유전자 돌연변이를 갖고 모든 포함 기준을 충족시키는 개체를, 치료를 위해 선택한다. 보관 파라핀 포매 (PPFE) 조직 샘플을 임의로 각각의 개체로부터 수득할 수 있다. 선택된 개체에게 Nab-시롤리무스를 정

맥내로 28-일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 약 75 mg/m^2 , 또는 21-일 사이클의 제1일 및 제8일에 약 100 mg/m^2 의 투여량으로 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 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. 바이오마커 (예컨대 AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, 및 PTEN의 서열 및 수준, 및 인산화된 4EBP1 및 S6의 수준)을 사이클 1의 제1일, 사이클 2의 제1일 (± 3 일), 및 사이클 3의 제1일 (± 3 일)에, 및 이어서 그 후 2회 사이클마다 각각의 개체에 대해 평가한다. 혈액 샘플은 전체 치료 과정 전 및 후에 순환 (예를 들어 무세포) DNA를 분석하기 위해 각각의 개체로부터 수집된다.

[0246] 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 (± 3 일), 및 사이클 3의 제1일 (± 3 일)에, 및 이어서 그 후 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 유전자 돌연변이의 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 메커니즘을 평가하기 위해 치료에 대한 반응 후에 질환 진행 시점에 각각의 개체로부터 수집된다. 대략 300종의 유전자의 온코패널™ 시험을 사용하는 엑솜 서열분석 실험이 PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR 및 RHEB를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR 경로 유전자에서 돌연변이를 평가하기 위해 수행된다. 추가로, mTOR-활성화 이상 (예컨대 AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, 및 BAP1을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 바이오마커의 서열 및 수준), 및 인산화된 AKT (즉 p-AKT), 4EBP1 (즉 p-4EBP1) 및 S6K (즉 p-S6K)의 수준이 종양 생검 샘플을 사용하여 평가된다. 증식 마커 (예컨대 Ki-67) 및 아포토시스 마커 (예컨대 PARP)는 면역조직화학 방법을 사용하여 평가될 수 있다. TFE3에서의 전위에 대한 FISH (형광 계내 혼성화) 분석이 수행된다. 평가 결과는 mTOR-활성화 유전자 돌연변이 대 치료에 대한 임상 반응의 상관관계를 평가하기 위해, 및 종양 생검 샘플 및 순환 DNA에서 확인되는 mTOR-활성화 유전자 돌연변이들 사이의 상관관계를 시험하기 위해 사용된다.

[0247] 본 연구의 1차 종점은 확인된 반응의 비율이다. PECComa에서, 확인된 반응은 적어도 8주 간격의 2회 연속 평가 시에 객관적 상태로 표시되는, CR 또는 PR인 것으로 규정된다. 확인된 반응은 모든 치료 사이클 동안 평가될 것이다. 진정한 확인된 반응률에 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 방법을 사용하여 추정된다. 모든 1차 및 2차 종점에 대해, 통계적 분석이 전체 환자 집단에 대해 및 각각의 질환군 내에서 수행된다.

[0248] 상관관계 연구는 전체 환자 군에 대해 치료와, 삶의 질 및 개별 mTOR-활성화 유전자 돌연변이 상태의 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 제적은 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 미텔(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 비율

이 기재되며, 확인된 반응과의 연관성은 피서 정확 검정을 사용하여 조사된다. 진행까지의 시간 및 전체 생존과의 연관성은 로그 순위 검정을 사용하여 조사된다. 단측 p -값 ≤ 0.10 은 전반에 걸쳐 통계적으로 유의한 것으로 간주된다

[0249] 적격 개체는 모든 하기 포함 기준을 충족시켜야 한다: (a) PEComa (예컨대 림프관평활근종증)의 조직학적 확인을 가짐; (b) 진행 병기 암을 가짐; (c) CLIA 인증된 실험실에서 확인된 적어도 1종의 mTOR 경로 유전자 돌연변이를 가지며, mTOR 경로 돌연변이는 AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN (예를 들어 PTEN 결실), TP53, FGFR4, 및 BAP1에서의 유전자 돌연변이로부터 선택됨; (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) ≥ 1500 개/mm³, 혈소판 계수 $\geq 100,000$ 개/mm³; (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 중양 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.

[0250] 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) 마크몰리드 (예를 들어 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 및 에리트로마이신) 및 케톨리드 항생제를 포함한 유사한 화학적 또는 생물학적 조성물의 화합물에 기인하는 알레르기 반응의 병력; (e) 등록 ≤ 4 주 전의 대수술 (예를 들어 흉곽내, 복부내 또는 골반내) 또는 이러한 수술의 부작용으로부터의 회복 실패, 포트 배치, 신장절제술, 중양 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.

[0251] 실시예 3:

[0252] nab-시롤리무스로의 전이성 PEComa의 치료

[0253] 폐 PEComa를 갖는 환자 (이전에, 외과적 절제 및 이어서 약 5개월 전 폐 PEComa의 보조 방사선 요법으로 치료됨)에게 CT 스캔의 새로운 의심스러운 전이성 병변이 제시되었다. 새로운 용골전 (종격) 림프절은 대략 1.5 cm 직경이었다. 새로운 병변의 크기가 PEC001에 대한 엔트리 기준 (RECIST, 측정가능한 질환 요구)에 대한 경계선이었기 때문에, 환자에게 대략 1개월 후에 또 다른 CT 스캔을 행하였다. 그때, 병변은 측정가능하였으며, 환자는 > 2 cm의 새로운 흉막 병변을 또한 가졌다. 최종 CT 스캔 이후의 새로운 병변의 존재를 고려하면, 전이성 PEComa는 급속하게 진행되는 공격성 종양으로 간주되었다. 환자는 PEC001 연구에 동의하였으며, nab-시롤리무스 (ABI-009로도 지칭됨)로의 치료를 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 주어지는 100 mg/m²의 용량으로 개시하고, 3주 중 2회 스케줄로 반복하였다. 다음의 추적 CT 스캔은 PEC001 임상 프로토콜에 따라 6주 후에 예정되었다. 그 기간 동안, 환자는 프로토콜에 따라 nab-시롤리무스를 투여받고, 약물을 잘 견뎌내었으며, 어떠한 유의한 유해 사건도 보고되지 않았다. 6주 CT 스캔 추적 시에, 병변은 이전 스캔으로부터 어떠한 변화도 나타내지 않았으며, 질환은 nab-시롤리무스로의 치료에 의해 안정하게 유지된 것으로 간주되었다. 추가의 치료 및 추적을 프로토콜에 따라 계속하였으며, 환자는 계속 어떠한 유의한 유해 사건도 없이 치료를 견뎌내었다.