

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529520

(P2019-529520A)

(43) 公表日 令和1年10月17日(2019.10.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/64 (2006.01)	A 6 1 K 9/64	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-518506 (P2019-518506)	(71) 出願人	508061974
(86) (22) 出願日	平成29年10月6日 (2017.10.6)		アブラクシス バイオサイエンス, エル
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月30日 (2019.5.30)		エルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/055559		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02018/067943		901, サミット, モリス アベニュー 86
(87) 国際公開日	平成30年4月12日 (2018.4.12)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/405,706		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成28年10月7日 (2016.10.7)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	レンシュラー, マルクス
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
			61, レッドウッド シティ, アラメ
			ダ デ ラス プルガス 731
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胆道がんを処置する方法

(57) 【要約】

本発明は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することによる、胆道がんを処置するための方法および組成物を提供する。本発明は、胆道がんを処置する組合せ処置方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物ならびに有効量の別の治療剤を投与するステップを含む方法も提供する。その薬およびキットも、本明細書で提供される。一部の実施形態では、胆道がんは、肝内胆管がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、肝外胆管がんである。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、肝門部領域胆管がんまたは遠位胆管がんである。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、クラッキング腫瘍である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

胆道がんの処置を必要とする個体における胆道がんを処置する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

前記胆道がんが、肝内胆管がんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記胆道がんが、肝外胆管がんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記肝外胆管がんが、肝門部領域胆管がんまたは遠位胆管がんである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記肝外胆管がんが、クラッキン腫瘍である、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記胆道がんが、胆管癌である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記胆道がんが、腺癌である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記胆道がんが、肉腫、リンパ腫、小細胞癌、または扁平上皮癌である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記胆道がんが、初期ステージの胆道がん、非転移性胆道がん、原発性胆道がん、進行性胆道がん、局所進行性胆道がん、転移性胆道がん、寛解中の胆道がん、再発性胆道がん、補助療法の状況にある胆道がん、または新補助療法の状況にある胆道がんである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

別の治療剤を投与するステップをさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ナノ粒子組成物および他の治療剤が、同時にまたは逐次に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ナノ粒子組成物および他の治療剤が、一斉に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物が、静脈内、動脈内、腹腔内、膀胱内、皮下、髄腔内、肺内、筋肉内、気管内、眼内、経皮、皮内、経口、門脈内、肝内、肝動脈への注入により、または吸入により投与される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物が、静脈内、動脈内、肝内、または門脈内に投与される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記他の治療剤が、静脈内に投与される、請求項 10 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記組成物中の前記ナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均直径を有する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記ナノ粒子中の前記タキサンが、アルブミンでコーティングされている、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比が、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比が、約 9 : 1 である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記アルブミンがヒトアルブミンである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記個体がヒトである、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびに b) 個体における胆道がんを処置するために前記ナノ粒子組成物を使用するための指示書を含むキット。

【請求項 25】

別の治療剤をさらに含む、請求項 24 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2016年10月7日出願された米国仮特許出願第62/405,706号からの優先権を主張し、その内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することによる、胆道がんを処置するための方法および組成物を提供する。本発明は、胆道がんを処置する組合せ処置方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物ならびに有効量の別の治療剤を投与するステップを含む方法も提供する。その薬およびキットも、本明細書で提供される。

【背景技術】

【0003】

胆道がんは、胆汁を肝臓および胆嚢から小腸に輸送するネットワークである胆管系のがんである。胆管系は、肝臓において、毛細胆管と呼ばれる細い管のネットワークで始まり、肝細胞によって分泌される胆汁を回収する。次に、胆汁は、ヘリング管、肝内胆管、小葉間胆管、左および右肝管を含む、一連の合流する管を通して肝臓を介して輸送される。左および右肝管は、合流して、門部と呼ばれる領域で総肝管を形成する。胆嚢に接続する胆嚢管は、総肝管と合流して総胆管を形成する。次に、総胆管は、膵臓を通過して、小腸と接続する前に、ファーター膨大部を形成する膵管と接合する。

【0004】

胆道がんは、発生源の位置によって分類することができる。例えば、肝臓の胆管系内に形成される胆道がんは、肝内胆管がんと呼ばれ得る。肝臓の外側に形成される胆道がんは、肝外胆管がんと呼ばれ得る。肝外胆管がんは、左および右肝管が総肝管を形成する門部において形成される肝門部領域(perihilar)胆道がん(門部の胆道がんとも呼ぶ)、または遠位胆道がんとしてさらに分類され得る。肝門部領域胆道がんは、通常クラ

10

20

30

40

50

ツキン腫瘍とも呼ぶ。

【 0 0 0 5 】

胆道がんはまた、細胞型によっても分類され得る。すべての胆道がんの大部分が胆管癌であり、そのほとんどが腺癌である。胆道がんはまた、肉腫、リンパ腫、小細胞癌、または扁平上皮癌であり得る。

【 0 0 0 6 】

選択肢として利用可能であれば、ファーストライン処置は、胆道がんの外科的切除である。がんを完全に除去できると、外科的切除によって胆道がんの治癒に対する可能性がもたらされる。外科的に除去できない胆道がんに対する代替処置は、放射線療法ならびにゲムシタビン、シスプラチン、フルオロウラシル、カペシタビン、およびオキサリプラチンなどの化学療法レジメン、またはそれらの組合せを含む。

10

【 0 0 0 7 】

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、特許出願、および特許出願公開の開示は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、本開示は、胆道がんの処置を必要とする個体における胆道がんを処置する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、胆道がんは、肝内胆管がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、肝外胆管がんである。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、肝門部領域胆管がんまたは遠位胆管がんである。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、クラッキン腫瘍である。一部の実施形態では、胆道がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、腺癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、肉腫、リンパ腫、小細胞癌、または扁平上皮癌である。

20

【 0 0 0 9 】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、胆道がんは、初期ステージの胆道がん、非転移性胆道がん、原発性胆道がん、進行性胆道がん、局所進行性胆道がん、転移性胆道がん、寛解中の胆道がん、再発性胆道がん、補助療法の状況にある胆道がん、または新補助療法の状況にある胆道がんである。

30

【 0 0 1 0 】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、この方法は、別の治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、この方法は、少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタビンなどの代謝拮抗薬である。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンなどの白金系薬剤である。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤は、同時にまたは逐次に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤は、一斉に投与される。

【 0 0 1 1 】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物は、静脈内、動脈内、腹腔内、膀胱内、皮下、髄腔内、肺内、筋肉内、気管内、眼内、経皮、皮内、経口、門脈内、肝内、肝動脈への注入により、または吸入により投与される。一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物は、静脈内、動脈内、肝内、または門脈内に投与される。

40

【 0 0 1 2 】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、この方法は、他の治療剤を投与するステップを含み、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【 0 0 1 3 】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。

【 0 0 1 4 】

50

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子は、約 200 nm 以下の平均直径を有する。

【0015】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、ナノ粒子中のタキサンは、アルブミンでコーティングされている。

【0016】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約 9 : 1 である。

【0017】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、アルブミンはヒトアルブミンである。

【0018】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、アルブミンはヒト血清アルブミンである。

【0019】

上記方法のいずれかに従う一部の実施形態では、個体はヒトである。

【0020】

一部の実施形態では、本出願は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびに b) 個体における胆道がんを処置するためにナノ粒子組成物を使用するための指示書を含むキットを提供する。一部の実施形態では、キットは、別の治療剤をさらに含む。

【0021】

本発明のこれらのおよび他の態様、ならびに利点は、後続の詳細説明および添付の特許請求の範囲から明白となろう。本明細書に記載されている様々な実施形態の特性の 1 つ、一部またはすべてが組み合わされて、本発明の他の実施形態を形成することができることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明は、それを必要とする個体における胆道がんを処置するための方法および組成物であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、それを必要とする個体における胆道がんを処置する方法であって、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒子サイズは、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約 9 : 1 である。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子処方物を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルである。

【0023】

一部の実施形態では、個体における胆道がんを処置する方法であって、該個体に、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与するステップを含み、タキサンがアルブミンと会合する（例えば、コーティングされた）、方法が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんを処置する方法であって、該個体に、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒子サイズが、約 200 nm 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんを処置する方法であって、該個体に、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与するステップを含

10

20

30

40

50

み、タキサンがアルブミンによりコーティングされており、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒子サイズが、約200nm以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんを処置する方法であって、該個体に、nab-パクリタキセルを含む有効量の組成物を投与するステップを含む、方法が提供される。

【0024】

本発明は、それを必要とする個体における胆道がんを処置するための方法および組成物であって、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、ならびにb)有効量の別の治療剤を個体に投与するステップを含む方法も提供する。一部の実施形態では、それを必要とする個体における胆道がんを処置する方法であって、a)パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、ならびにb)有効量の別の治療剤を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒子サイズは、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約9:1である。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミン(例えば、ヒト血清アルブミン)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子処方物を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬である。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンなどの白金系薬剤である。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。

10

20

【0025】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、門脈内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、動脈内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、腹腔内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、肝内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、肝動脈注入により投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、膀胱内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、髄腔内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、肺内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、筋肉内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、気管内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、眼内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、経皮に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、吸入により投与される。

30

【0026】

本明細書に記載される方法、キット、および組成物で処置され得る胆道がんは、肝内胆管がん、肝外胆管がん、肝門部領域胆管がん(門部の胆管がんとしても公知)、遠位胆管がん、クラッキン腫瘍、胆管癌胆道がん、腺癌胆道がん、肉腫胆道がん、リンパ腫胆道がん、小細胞癌胆道がん、扁平上皮癌胆道がんを含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、本明細書において開示されている胆道がんは、初期ステージの胆道がん、非転移性胆道がん、原発性胆道がん、進行性胆道がん、局所進行性胆道がん、転移性胆道がん、寛解中の胆道がん、再発性胆道がん、補助療法の状況にある胆道がん、および新補助療法の状況にある胆道がんである。

40

【0027】

本明細書に記載される方法は、以下の目的のうちの任意の1または複数のために使用され得る:胆道がんの1または複数の症状を軽減する、胆道がんの進行を遅延させる、胆道がん患者における腫瘍サイズを縮小させる、胆道がんの腫瘍増殖を阻害する、全生存期間を延長する、無病生存期間を延長する、胆道がんの疾患進行までの時間を延長する、胆道がんの腫瘍転移を予防または遅延させる、既存の胆道がんの腫瘍転移を低減させる、既存の胆道がんの腫瘍転移の発生率または負荷を低減させる、および胆道がんの再発を予防する。

50

【 0 0 2 8 】

同様に、本明細書に記載される方法に有用な、組成物（例えば、医薬組成物）、医薬、キットおよび単位投与量も本明細書において提供される。

定義

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いられる「処置」または「処置すること」とは、臨床的な結果を含めた有益な結果または所望の結果を得るための手法である。本発明の目的では、有益または所望の臨床結果に、以下：疾患から結果として生じる 1 またはそれより多くの症状を緩和すること、疾患の程度を軽減すること、疾患を安定化させること（例えば、疾患の増悪を予防するかまたは遅延させること）、疾患の拡大（例えば、転移）を予防するかまたは遅延させること、疾患の再発を予防するかまたは遅延させること、疾患の進行を遅延させるかまたは緩徐にすること、疾患状態を改善すること、疾患の寛解（部分寛解または完全寛解）をもたらすこと、疾患を処置するのに必要とされる 1 またはそれより多くの他の医薬の用量を低減すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、および / または生存を延長することのうちの 1 または複数が含まれるがこれらに限定されない。同様に、「処置」とは、胆道がんの病理学的帰結の低下が包含される。本発明の方法は、処置のこれらの態様のうちの任意の 1 または複数を企図する。

10

【 0 0 3 0 】

用語「個体」は、哺乳動物を指し、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、げっ歯類、または霊長類を含むがこれらに限定されない。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。

20

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いられる「危険性がある」個体とは、胆道がんを発症する危険性がある個体である。「危険性がある」個体は、検出可能な疾患を有する場合もあり、有さない場合もあり、本明細書に記載される処置法の前に、検出可能な疾患を示している場合もあり、示していない場合もある。「危険性がある」とは、個体が 1 またはそれより多くのいわゆる危険因子を有することを意味し、これらは、本明細書に記載の胆道がんの発症と関連する測定可能なパラメーターである。これらの危険因子のうちの 1 または複数を含む個体は、これらの危険因子（複数可）を伴わない個体よりも高い、がんを発症する可能性がある。

【 0 0 3 2 】

「補助の状況（*adjuvant setting*）」とは、個体が、胆道がんの既往歴を有し、個体に治療が全般的に応答性である（しかし、必ずしもそうである必要はない）臨床状況を指し、これには、手術（例えば、手術による切除）、放射線療法、および化学療法が含まれるがこれらに限定されない。しかし、彼らの胆道がんの既往歴のために、これらの個体は、疾患を発症する危険性があると考えられる。「補助の状況」における処置または投与は、後続の処置方式を指す。危険性の程度（例えば、補助の状況にある個体が「高危険性」または「低危険性」とみなされる場合の）は、複数の因子に依存し、最初に処置された時における疾患の程度に依存することが最も通常である。

30

【 0 0 3 3 】

「新補助療法の状況（*neoadjuvant setting*）」とは、方法を、主要 / 根治的（*definitive*）治療の前に実施する臨床状況を指す。

40

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いられる、胆道がんの発症を「遅延させること」とは、がんの発症を延期するか、阻害するか、緩徐化するか、遅滞させるか、安定化させるか、かつ / または遅らせることを意味する。この遅延は、疾患の既往歴および / または処置される個体に依り、様々な長さの時間でありうる。当業者に明らかである通り、十分な遅延または顕著な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で、予防を包含しうる。胆道がんの発症を「遅延させる」方法とは、所与の時間枠における疾患発症の可能性を低減し、かつ / またはこの方法を用いない場合と比較して、所与の時間枠内で疾患の程度を軽減する方法である。このような比較は、統計学的に有意な数の被験体を用いる臨床試験に基づくことが

50

典型的である。胆道がんの発症は、コンピュータ断層撮影法（ＣＡＴスキャン）、磁気共鳴画像診断法（ＭＲＩ）、腹部超音波法、凝血検査、動脈造影法、または生検が含まれるがこれらに限定されない標準的な方法を用いて検出することができる。発症とは、初期において検出されず、発生、再発および発病（onset）を含む胆道がんの進行を指す場合がある。

【００３５】

本明細書で用いられる「有効量」という用語は、その症状のうちの１または複数を改善するか、緩和するか、軽減するか、かつ／または遅延させるなど、指定された障害、状態、または疾患を処置するのに十分な量の化合物または組成物を指す。胆道がんについて、有効量は、腫瘍を縮小させ、かつ／もしくは腫瘍の増殖速度を減少させる（腫瘍の増殖を抑制するなど）か、または胆道がんにおける望ましくない他の細胞増殖を予防するかもしくは遅延させるのに十分な量を含む。一部の実施形態では、有効量が、胆道がんの発症を遅延させるのに十分な量である。一部の実施形態では、有効量が、再発を予防するかまたは遅延させるのに十分な量である。有効量は、単回または複数回投与で投与することができる。胆道がんの場合において、薬物または組成物の有効量は、（i）類上皮細胞の数を低下させること、（ii）腫瘍サイズを縮小すること、（iii）末梢器官へのがん細胞の浸潤をある程度、阻害する、遅らせる、減速させる、好ましくは停止させること、（iv）腫瘍転移を阻害すること（すなわち、ある程度まで減速させ、好ましくは停止させること）、（v）腫瘍増殖を阻害すること、（vi）腫瘍の発生および／もしくは再発を予防または遅延させること、および／または（vii）胆道がんに関連する症状の１または複数をある程度、軽減することができる。

10

20

【００３６】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される」または「薬理学的に適合性の」とは、生物学的でも他の点でも望ましい材料を意味し、例えば、材料は、あらゆる顕著に望ましくない生物学的作用を引き起こさず、またはそれが含有される組成物の他の成分のうちのいずれかとも有害な様式で相互作用もせずに、患者に投与される医薬組成物へと組み込むことができる。薬学的に許容されるキャリアまたは賦形剤は、好ましくは、毒性試験および製造試験の要求基準を満たし、かつ／または米国食品医薬品局により作成された「不活性成分についての指針」に含まれるものである。

【００３７】

本明細書で使用する場合、「併用治療」または「組合せ処置」によって、第１の薬剤が、１つまたは複数の治療剤を含めた別の治療剤と併せて投与されることが意味される。「と併せて」とは、同一個体に、本明細書に記載されるナノ粒子組成物を、他の治療剤の投与に加えて投与するなどの、１つの処置モダリティを、別の処置モダリティに加えて投与することを指す。したがって、「と併せて」とは、個体への１つの処置モダリティの投与であって、別の処置モダリティの送達前、その最中またはその後の、投与を指す。

30

【００３８】

本明細書で用いられる用語「同時投与」は、併用治療における第１の治療と第２の治療が、約１５分、例えば、約１０分、約５分または約１分のうちのいずれかを超えない時間を離して投与されることを意味する。第１および第２の治療が同時に投与される場合、第１の治療と第２の治療は、同一の組成物（例えば、第１の治療と第２の治療の両方を含む組成物）中に、または別個の組成物中に含まれてもよい（例えば、ある組成物中の第１の治療、および第２の治療が別の組成物中に含まれる）。

40

【００３９】

本明細書で用いられる用語「逐次投与」は、併用治療における第１の治療および第２の治療が、約１５分、例えば、約２０分、約３０分、約４０分、約５０分、約６０分またはそれより長い時間のいずれかを超える時間を離して投与されることを意味する。第１の治療または第２の治療のいずれかが、最初に投与されてもよい。第１の治療および第２の治療は、別個の組成物中に含まれ、それらは、同一もしくは異なるパッケージまたはキット中に含まれてもよい。

50

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられる用語「同時発生的投与」は、併用治療における第1の治療の投与と第2の治療の投与が、互いに重なることを意味する。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する場合、用語「n a b」は、ナノ粒子アルブミンに結合していることを表す。例えば、n a b - パクリタキセルは、パクリタキセルのナノ粒子アルブミン結合処方物である。

【 0 0 4 2 】

本明細書に記載される本発明の局面および実施形態は、局面および実施形態「からなる」こと、および/または実施形態「から本質的になる」ことを包含することを理解されたい。

10

【 0 0 4 3 】

本明細書における「およその」値またはパラメーターへの言及は、その値またはパラメーター自体を対象とするばらつきを包含（および記載）する。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を包含する。

【 0 0 4 4 】

本明細書および付属の特許請求の範囲で用いられる単数形の「ある」、「または」、および「その」は、文脈が別段に決定することが明らかでない限り、複数の指示を包含する。

胆道がんを処置する方法

20

【 0 0 4 5 】

本発明は、個体（例えば、ヒト）における胆道がんを処置する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。以下の胆道がんを処置する方法という言及およびその記載は例示的であり、この記載は、組合せ処置（a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびにb）別の治療剤を投与するステップ、またはa）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびにb）少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップのような）を使用して胆道がんを処置する方法に等しく適用され、これらを含むことが理解される。

【 0 0 4 6 】

30

一部の実施形態では、この発明は、個体（例えば、ヒト）における胆道がんを処置する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この発明は、個体（例えば、ヒト）における胆道がんを処置する方法であって、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミ

40

50

ンとパクリタキセルとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 (例えば、約 9 : 1) である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルである。

【0047】

一部の実施形態では、胆道がんは、肝内胆道がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、肝外胆道がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、肝門部領域胆管がん(肝門部胆管がんとしても公知)である。一部の実施形態では、胆道がんは、遠位胆管がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、クラッキング腫瘍である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、クラッキング腫瘍である。一部の実施形態では、胆道がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、胆管癌は、腺癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、腺癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、肉腫である。一部の実施形態では、胆道がんは、リンパ腫である。一部の実施形態では、胆道がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、扁平上皮癌である。

10

【0048】

一部の実施形態では、胆道がんは、初期ステージの胆道がん、非転移性胆道がん、原発性胆道がん、進行性胆道がん、局所進行性胆道がん、転移性胆道がん、寛解中の胆道がん、または再発性胆道がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、限局性切除可能(例えば、完全な外科的除去を可能にする、肝臓の一部に限定される腫瘍)、限局性切除不能(例えば、重大な血管構造が含まれるので、限局性腫瘍は、切除不能となり得る)、または切除不能(例えば、腫瘍は、他の器官を含んで広がっている)である。一部の実施形態では、胆道がんは、TNM分類に従って、ステージIの腫瘍(血管浸潤を伴わない単一の腫瘍)、ステージIIの腫瘍(血管浸潤を伴う単一の腫瘍、または5cm以下の複数の腫瘍)、ステージIIIの腫瘍(複数の腫瘍、いずれかが5cmよりも大きい)、ステージIVの腫瘍(胆嚢以外の隣接器官の直接的浸潤を伴う腫瘍、または臓側腹膜の穿孔)、N1の腫瘍(所属リンパ節転移)、またはM1の腫瘍(遠隔転移)である。一部の実施形態では、胆道がんは、AJCC(米国がん合同委員会)病期分類基準にしたがって、ステージT1、T2、T3またはT4の胆道がんである。

20

【0049】

本明細書に提供される方法は、胆道がんを有すると診断された、または胆道がんを有することが疑われる個体(例えば、ヒト)を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約35歳、約40歳、約45歳、約50歳、約55歳、約60歳、約65歳、約70歳、約75歳、約80歳、または約85歳のいずれかである。一部の実施形態では、個体は、アジア系である。一部の実施形態では、個体は、アメリカインディアンである。一部の実施形態では、個体は、ヒスパニック系である。一部の実施形態では、個体は、男性である。一部の実施形態では、個体は、女性である。一部の実施形態では、個体は、診察時に単一病変を有する。一部の実施形態では、個体は、診察時に複数の病変を有する。一部の実施形態では、個体は、他の治療剤による胆道がんの処置に対して抵抗性である。一部の実施形態では、個体は、他の治療剤による胆道がんの処置に対して最初は応答性であるが、処置後に進行している。

30

40

【0050】

一部の実施形態では、個体は、胆道がんに関連する1つまたは複数の症状(例えば、黄疸)を示すヒトである。一部の実施形態では、個体は、胆道がんの初期ステージにある。一部の実施形態では、個体は、進行性胆道がんまたは転移性胆道がんなどの胆道がんの進行性ステージにある。実施形態の一部では、個体は、胆道がんを遺伝的に、または他の理由(例えば、リスク因子を有する)で発症しやすい。これらのリスク因子は、年齢、性別、人種、食事、以前の病歴、前駆疾患の存在、遺伝学的(例えば、遺伝性)考察、および環境曝露を含むがこれらに限定されない。一部の実施形態では、胆道がんのリスクのある個体は、例えば、胆道がんを経験した親類を有するもの、および遺伝的または生化学マーカーの分析によりそのリスクが決定されたものを含む。

50

【 0 0 5 1 】

本明細書に提供される方法は、補助療法の状況で実践され得る。一部の実施形態では、この方法は、新補助療法の状況で実践され、すなわち、この方法は、一次療法 / 原因療法の前に実施され得る。一部の実施形態では、この方法は、以前に処置された個体を処置するために使用される。本明細書に提供される処置の方法のいずれかを使用して、以前に処置されなかった個体を処置してもよい。一部の実施形態では、この方法は、ファーストライン治療として使用される。一部の実施形態では、この方法は、セカンドライン治療として使用される。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載される方法は、胆道がん処置の様々な態様に有用である。一部の実施形態では、個体における胆道がんの細胞増殖（例えば、胆道がんの腫瘍成長）を阻害する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、少なくとも約 10 %（例えば少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 % のいずれかを含む）の細胞増殖が阻害される。

10

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、個体における胆道がんの腫瘍転移を阻害する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、少なくとも約 10 %（例えば、少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 % のいずれかを含む）の転移が阻害される。一部の実施形態では、リンパ節への転移を阻害する方法が提供される。一部の実施形態では、肺への転移を阻害する方法が提供される。

20

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、個体における既存の胆道がんの腫瘍転移（例えば、肺転移またはリンパ節への転移）を低減（例えば、根絶（eradicating））させる方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、少なくとも約 10 %（例えば、少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 % のいずれかを含む）の転移が低減される。一部の実施形態では、リンパ節への転移を低減させる方法が提供される。一部の実施形態では、肺への転移を低減させる方法が提供される。

30

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、個体における既存の胆道がんの腫瘍転移（例えば、肺転移またはリンパ節への転移）の発生率または負荷を低減させる方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、個体における胆道がんの腫瘍サイズを低減させる方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、腫瘍サイズが、少なくとも約 10 %（例えば、少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 % のいずれかを含む）低減される。

40

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、個体における胆道がんの疾患進行までの時間を延長する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、この方法は、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、または 12 週間のうちのいずれかで疾患進行までの時間を延長する。

【 0 0 5 8 】

50

一部の実施形態では、胆道がんを有する個体の生存期間を延長する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、この方法は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、または24ヵ月間のうちのいずれかで個体の生存期間を延長する。

【0059】

一部の実施形態では、胆道がんを有する個体における1つまたは複数の症状を軽減する方法であって、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法が提供される。

【0060】

一部の実施形態では、無増悪生存期間（PFS）、安全性、無増悪期間（TTP）の中央値、全奏効率（ORR）、疾患制御率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）の中央値、全生存期間（OS）の中央値、およびCA19-9における臨床的有効性に対する変化の相関に基づくエンドポイントを含めた、主要エンドポイント、副次エンドポイント、または診査エンドポイントなどのエンドポイント目的を得るために胆道がんを処置する方法が提供される。一部の実施形態では、主要エンドポイントは、無増悪生存期間、例えば、処置後の特定の時間における無増悪生存期間に関する、本明細書において開示されている方法により処置した集団の割合に基づく。

【0061】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における肝内胆管がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300 mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは肉腫である。一部の実施形態では、肝内胆管がんはリンパ腫である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0062】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における肝外胆管がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステッ

10

20

30

40

50

ブを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300 mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは肉腫である。一部の実施形態では、肝外胆管がんはリンパ腫である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0063】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）を処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300 mg/m²の用量で投与され

10

20

30

40

50

る。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんは肉腫である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんはリンパ腫である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0064】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における遠位胆管がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは肉腫である。一部の実施形態では、遠位胆管がんはリンパ腫である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0065】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）におけるクラッキン腫瘍を処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の

実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0066】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における胆管癌胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0067】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における腺癌胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実

施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0068】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における肉腫胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0069】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）におけるリンパ腫胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の

10

20

30

40

50

の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0070】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における小細胞癌胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0071】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における扁平上皮癌胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一

10

20

30

40

50

部の実施形態では、この方法は、パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。

【0072】

一部の実施形態では、個体における胆道がんを処置する方法は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、個体は、バイオマーカーの存在に基づいて処置について選択される。一部の実施形態では、個体は、低レベルのバイオマーカーに基づいて処置について選択される。一部の実施形態では、個体は、高レベルのバイオマーカーに基づいて処置について選択される。一部の実施形態では、この方法は、バイオマーカーの存在またはレベルに基づいて個体を選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、バイオマーカーは、シチジンデアミナーゼ（CDA）、ヒト平衡型ヌクレオシドトランスポーター1（hENT1）、および酸性かつシステイン豊富な分泌タンパク質（SPARC）からなる群から選択される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、腫瘍バイオマーカーである。一部の実施形態では、腫瘍バイオマーカーは、シチジンデアミナーゼ（CDA）、ヒト平衡型ヌクレオシドトランスポーター1（hENT1）、および酸性かつシステイン豊富な分泌タンパク質（SPARC）からなる群から選択される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、間質バイオマーカーである。一部の実施形態では、間質バイオマーカーは、シチジンデアミナーゼ（CDA）、ヒト平衡型ヌクレオシドトランスポーター1（hENT1）、および酸性かつシステイン豊富な分泌タンパク質（SPARC）からなる群から選択される。

【0073】

一部の実施形態では、胆道がんは、間質豊富である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、線維症の存在である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、高レベルの線維症である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、低レベルの線維症である。線維症および線維症のレベルは、例えば、免疫組織化学（IHC）、エラストグラフィー、磁気共鳴、コンピュータ断層撮影、またはそれらの組合せによって測定され得る。一部の実施形態では、線維症のIHC染色が、対照試料（例えば、陰性対照試料）より約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95%またはそれを超える強度である場合に、線維症のレベルが高い。一部の実施形態では、IHC染色が、対照試料よりも約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、もしくは約5%またはそれ未満の強度である場合に、線維症のレベルが低い。

【0074】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、循環腫瘍細胞（CTC）の存在またはレベルである。一部の実施形態では、バイオマーカーは、ゲムシタビン代謝産物の存在またはレベルである。

【0075】

一部の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、対照と比較することによって決定される（例えば、高レベルまたは低レベル）。一部の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、個体からの別の組織試料（例えば、隣接する健常な組織）と比較することによって決定される。

【0076】

一部の実施形態では、胆道がん試料または胆道がんの間質試料におけるバイオマーカーが対照試料より約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80

10

20

30

40

50

%、約 85 %、約 90 %、もしくは約 95 %またはそれを超える場合、バイオマーカーのレベルは高い。一部の実施形態では、胆道がん試料または胆道がんの間質試料におけるバイオマーカーが対照試料より約 50 %、約 45 %、約 40 %、約 35 %、約 30 %、約 25 %、約 20 %、約 15 %、約 10 %、もしくは約 5 %またはそれ未満である場合、バイオマーカーのレベルは低い。

【0077】

この項目において記載されている実施形態のいずれかが、項目「組合せ処置の方法」で提供される実施形態などの組合せ処置に適用されることが理解される。

組合せ処置の方法

【0078】

本発明は、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物を投与するステップを含む方法であって、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を投与するステップが、少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップと併せて実施される方法も提供する。一部の実施形態では、タキサンナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、この方法は、ファーストライン治療として使用される。一部の実施形態では、この方法は、セカンドライン治療として使用される。

【0079】

一部の実施形態では、本発明は、個体（例えば、ヒト）における胆道がんを処置する方法であって、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、個体（例えば、ヒト）における胆道がんを処置する方法であって、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200 nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬である。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンなどの代謝拮抗薬である。一部の実施形態では、タキサンナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【0080】

一部の実施形態では、胆道がんは、肝内胆道がんである。一部の実施形態では、胆道が

10

20

30

40

50

んは、肝外胆道がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、肝門部領域胆管がん（肝門部胆管がんとしても公知）である。一部の実施形態では、胆道がんは、遠位胆管がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、クラッキング腫瘍である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、クラッキング腫瘍である。一部の実施形態では、胆道がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、胆管癌は、腺癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、腺癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、肉腫である。一部の実施形態では、胆道がんは、リンパ腫である。一部の実施形態では、胆道がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、胆道がんは、扁平上皮癌である。

【0081】

一部の実施形態では、胆道がんは、初期ステージの胆道がん、非転移性胆道がん、原発性胆道がん、進行性胆道がん、局所進行性胆道がん、転移性胆道がん、寛解中の胆道がん、または再発性胆道がんである。一部の実施形態では、胆道がんは、限局性切除可能（例えば、完全な外科的除去を可能にする、肝臓の一部に限定される腫瘍）、限局性切除不能（例えば、重大な血管構造が含まれるので、限局性腫瘍は、切除不能となり得る）、または切除不能（例えば、腫瘍は、他の器官を含んで広がっている）である。一部の実施形態では、胆道がんは、TNM分類に従って、ステージⅠの腫瘍（血管浸潤を伴わない単一の腫瘍）、ステージⅡの腫瘍（血管浸潤を伴う単一の腫瘍、または5cm以下の複数の腫瘍）、ステージⅢの腫瘍（複数の腫瘍、いずれかが5cmよりも大きい）、ステージⅣの腫瘍（胆嚢以外の隣接器官の直接的浸潤を伴う腫瘍、または臓側腹膜の穿孔）、N1の腫瘍（所属リンパ節転移）、またはM1の腫瘍（遠隔転移）である。一部の実施形態では、胆道がんは、AJCC（米国がん合同委員会）病期分類基準にしたがって、ステージT1、T2、T3またはT4の胆道がんである。

【0082】

一部の実施形態では、個体は、他の治療剤による胆道がんの処置に対して最初は応答性であるが、処置後に進行している。一部の実施形態では、個体は、この他の治療剤による胆道がんの処置に対して最初は応答性であるが、処置後に進行している。一部の実施形態では、個体は、この他の治療剤による胆道がんの処置に対して非応答性である。

【0083】

一部の実施形態では、他の治療剤は、代謝拮抗薬である。一部の実施形態では、他の治療剤は、フルオロピリミジンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタビンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、5-フルオロウラシルである。

【0084】

一部の実施形態では、他の治療剤は、白金系薬剤である。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、カルボプラチンである。

【0085】

本明細書に企図されている他の治療剤は、腫瘍進行に含まれる（例えば、腫瘍成長および増殖および血管新生）シグナル伝達経路（例えば、リガンド受容体に媒介されるシグナル伝達）に影響を及ぼす（例えば、阻害する）薬剤を含む。

【0086】

一部の実施形態では、他の治療剤は、リガンド受容体結合を阻害する。例えば、他の治療剤はリガンドに結合し、リガンド受容体結合および/またはリガンド受容体媒介シグナル伝達を阻害する。

【0087】

一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、治療用抗体は、受容体に対するリガンドに結合する。一部の実施形態では、治療用抗体は、リガンドに結合して、リガンド-受容体結合を阻害する。一部の実施形態では、治療用抗体は、リガンドに結合して、リガンド-受容体に媒介されるシグナル伝達を阻害する。一部の実施形態では、治療用抗体は、抗リガンド抗体である。一部の実施形態では、治療用抗体は、抗受容体抗体である。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

一部の実施形態では、他の治療剤は、上皮増殖因子受容体阻害剤である。一部の実施形態では、他の治療剤は、抗上皮増殖因子受容体 (E G F R) 剤である。一部の実施形態では、抗 E G F R 剤は抗 E G F R 抗体である。

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、他の治療剤は、抗血管新生剤である。本明細書に企図されている抗血管新生剤は、新たな脈管構造の形成を阻害する薬剤および非機能性脈管構造の形成を導く薬剤を含む。一部の実施形態では、治療用抗体は、抗血管新生剤である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、血管内皮増殖因子 (V E G F) に結合する。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、血管内皮増殖因子 (V E G F) に結合し、V E G F 受容体結合が阻害される。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗 V E G F 剤 (例えば、抗 V E G F 抗体) である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗血管新生受容体剤である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、V E G F R 抗体である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗 N o t c h 受容体剤である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗 N o t c h 受容体抗体である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗 N o t c h リガンド剤である。一部の実施形態では、抗血管新生剤は、抗 N o t c h リガンド抗体である。

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態では、他の治療剤は、W n t 経路阻害剤である。一部の実施形態では、他の治療剤は、抗 W n t 3 a 抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、抗 f r i z z l e d 受容体抗体である。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、他の治療剤は、第 3 の薬剤または放射線療法と併せて投与される。

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、個々の治療に対して一般的に使用される量と比較して少量の各医薬活性化合物が組合せ処置の一部として使用される。一部の実施形態では、個々の化合物のいずれかを単独で使用するのと同ーまたはそれより大きな治療利益が、組合せ処置を使用して実現される。一部の実施形態では、同一またはそれより大きな治療利益が、個々の治療に対して一般的に使用される量より少量 (例えば、より低い用量またはより頻度の低い投与スケジュール) を使用して実現される。例えば、少量の医薬活性化合物の使用により、その化合物に関連する 1 つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度、または期間の低減が生じ得る。

【 0 0 9 3 】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤は、胆道がんの処置に関する相乗効果を有する。一部の実施形態では、他の治療剤は、ナノ粒子組成物による処置に対して胆道がん細胞を感作させる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、他の治療剤による処置に対して胆道がん細胞を感作させる。

【 0 0 9 4 】

一部の実施形態では、個体 (例えば、ヒト) における肝内胆管がんを処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する (例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約 2 0 0 n m 以下の平均粒子サイズを有する、組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する (例えば、アルブミンで

コーティングされた) タキサンを含み、ナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均粒子サイズを有する、組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 (例えば、約 9 : 1) である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する (例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた) パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約 200 nm 以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 (例えば、約 9 : 1) である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約 100 ~ 300 mg / m² の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、肉腫である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、リンパ腫である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝内胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0095】

一部の実施形態では、個体 (例えば、ヒト) における肝外胆管がんを処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する (例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均粒子サイズを有する、組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する (例えば、アルブミンでコーティングされた) タキサンを含み、ナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均粒子サイズを有する、組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 (例えば、約 9 : 1) である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する (例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた) パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約 200 nm 以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 (例えば、約 9 : 1) である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、n a b - パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約 100 ~ 300 mg / m² の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンであ

る。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、肉腫である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、リンパ腫である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝外胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0096】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）を処置する方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1：1～約9：1（例えば、約9：1）である。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1：1～約9：1（例えば、約9：1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、胆管癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、腺癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、肉腫である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、リンパ腫である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、小細胞癌である。一部の実施形態では、肝門部領域胆管がん（門部の胆管がんとしても公知）は、扁平上皮癌である。

【0097】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における遠位胆管がんを処置する方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を

個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する(例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた)パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100~300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、胆管癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、腺癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、肉腫である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、リンパ腫である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、小細胞癌である。一部の実施形態では、遠位胆管がんは、扁平上皮癌である。

【0098】

一部の実施形態では、個体(例えば、ヒト)におけるクラッキン腫瘍を処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ

粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1：1～約9：1（例えば、約9：1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab - パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab - パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

10

【0099】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における胆管癌胆道がんを処置する方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約1：1～約9：1（例えば、約9：1）である。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1：1～約9：1（例えば、約9：1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab - パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab - パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

20

30

40

【0100】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における腺癌胆道がんを処置する方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a）タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミン

50

でコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する(例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた)パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100~300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【0101】

一部の実施形態では、個体(例えば、ヒト)における肉腫胆道がんを処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する(例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた)パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100~300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の

治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【0102】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）におけるリンパ腫胆道がんを処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する（例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた）パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1～約9:1（例えば、約9:1）である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100～300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【0103】

一部の実施形態では、個体（例えば、ヒト）における小細胞癌胆道がんを処置する方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされる）。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する（例えば、アルブミンでコーティングされた）タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb) 他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量

の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a)パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する(例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた)パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100~300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

10

20

30

40

【0104】

一部の実施形態では、個体(例えば、ヒト)における扁平上皮癌胆道がんを処置する方法は、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a)パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子中のタキサンがアルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされる)。一部の実施形態では、この方法は、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物であって、ナノ粒子が、アルブミンと会合する(例えば、アルブミンでコーティングされた)タキサンを含み、ナノ粒子が、約200nm以下の平均粒子サイズを有する、組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子組成物中のアルブミンとタキサンとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、この方法は、a)パクリタキセルおよびヒトアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb)他の治療剤を個体に投与するステップを含み、ナノ粒子は、ヒトアルブミンと会合する(例えば、ヒトアルブミンでコーティングされた)パクリタキセルを含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均粒子サイズを有し、ナノ粒子組成物中のヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は、約1:1~約9:1(例えば、約9:1)である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、nab-パクリタキセルである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約100~300mg/m²の用量で投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、ゲムシタピンである。一部の実施形態では、他の治療剤は、シスプラチンである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬、およびシスプラチンなどの白金系薬剤と併せて投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、治療用抗体である。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。

【0105】

本明細書に記載される方法に対する投与レジメンは、以下にさらに提供される。
ナノ粒子組成物の投与および投与する方法

【0106】

50

個体（例えば、ヒト）に投与されるタキサンナノ粒子組成物の用量は、特定の組成物、投与形式および処置される胆道がんのタイプにより様々となり得る。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の量は、客観的応答（例えば、部分的応答または完全応答）を生じるのに有効である。一部の実施形態では、タキサンナノ粒子組成物の量は、個体において完全応答を生じるのに十分である。一部の実施形態では、タキサンナノ粒子組成物の量は、個体において部分的応答を生じるのに十分である。一部の実施形態では、投与される（例えば、単独で投与される場合の）タキサンナノ粒子組成物の量は、タキサンナノ粒子組成物で処置される個体の集団において、約40%、約50%、約60%、または約64%のいずれかよりも高い全体的な応答率を生じるのに十分である。本明細書に記載される方法の処置に対する個体の応答は、例えば、RECISTレベルに基づいて決定され得る。

10

【0107】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の量は、個体の無増悪生存期間を延長するのに十分である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の量は、個体の全生存期間を延長するのに十分である。一部の実施形態では、（例えば、単独で投与される場合の）ナノ粒子組成物の量は、タキサンナノ粒子組成物により処置された個体の集団の中で、約50%、約60%、約70%または約77%のいずれかを超えるものに臨床的利益を生じるのに十分である。

【0108】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物、第1の治療、第2の治療、ファーストライン処置、セカンドライン処置、または組み合わせ治療の量は、処置前の同一被験体における対応する腫瘍サイズ、がん細胞数もしくは腫瘍増殖速度と比べて、または処置を受けていない他の被験体における対応する活性と比べて、少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%または約100%のいずれかだけ、腫瘍サイズが縮小する、胆道がん細胞数が低下する、または腫瘍増殖速度が低下するのに十分な量である。精製酵素、細胞をベースとするアッセイ、動物モデルまたはヒトへの試験による*in vitro*アッセイなどの標準方法を使用して、この効果の大きさを測定することができる。

20

【0109】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、ナノ粒子組成物が個体に投与される場合に、毒性学的作用（すなわち、臨床的に許容されるレベルの毒性を超える作用）を誘発するレベル未満である、または潜在的な副作用が制御され得る、もしくは許容され得るレベルである。

30

【0110】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の量は、同じ投薬レジメンに従って、このナノ粒子組成物の最大耐量（MTD）に近い。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の量は、MTDの約80%、約90%、約95%または約98%のいずれかを超える。

【0111】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、以下の範囲：約0.1mg～約500mg、約0.1mg～約2.5mg、約0.5mg～約5mg、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約20mg～約50mg、約25mg～約50mg、約50mg～約75mg、約50mg～約100mg、約75mg～約100mg、約100mg～約125mg、約125mg～約150mg、約150mg～約175mg、約175mg～約200mg、約200mg～約225mg、約225mg～約250mg、約250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、約400mg～約450mgまたは約450mg～約500mgのいずれかに含まれる。一部の実施形態では、有効量のナノ粒子組成物（例えば、単位剤形）中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、約5mg～約500mg、例えば、30mg～約300mgまたは約50mg～約200mgの範囲にある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の濃度は、例えば、約0.1mg/ml～

40

50

約 50 mg / ml、約 0.1 mg / ml ~ 約 20 mg / ml、約 1 mg / ml ~ 約 10 mg / ml、約 2 mg / ml ~ 約 8 mg / ml、約 4 mg / ml ~ 約 6 mg / ml または約 5 mg / ml のいずれかを含めて、希薄（約 0.1 mg / ml）であるかまたは濃縮（約 100 mg / ml）されている。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）の濃度は、少なくとも約 0.5 mg / ml、約 1.3 mg / ml、約 1.5 mg / ml、約 2 mg / ml、約 3 mg / ml、約 4 mg / ml、約 5 mg / ml、約 6 mg / ml、約 7 mg / ml、約 8 mg / ml、約 9 mg / ml、約 10 mg / ml、約 15 mg / ml、約 20 mg / ml、約 25 mg / ml、約 30 mg / ml、約 40 mg / ml または約 50 mg / ml のいずれかである。

【0112】

ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の例示的な有効量として、少なくとも約 25 mg / m²、約 30 mg / m²、約 50 mg / m²、約 60 mg / m²、約 75 mg / m²、約 80 mg / m²、約 90 mg / m²、約 100 mg / m²、約 120 mg / m²、約 125 mg / m²、約 150 mg / m²、約 160 mg / m²、約 175 mg / m²、約 180 mg / m²、約 200 mg / m²、約 210 mg / m²、約 220 mg / m²、約 250 mg / m²、約 260 mg / m²、約 300 mg / m²、約 350 mg / m²、約 400 mg / m²、約 500 mg / m²、約 540 mg / m²、約 750 mg / m²、約 1000 mg / m²、または約 1080 mg / m² のいずれかのタキサン（例えば、パクリタキセル）が挙げられるが、これらに限定されない。種々の実施形態では、ナノ粒子組成物は、約 350 mg / m²、約 300 mg / m²、約 250 mg / m²、約 200 mg / m²、約 150 mg / m²、約 120 mg / m²、約 100 mg / m²、約 90 mg / m²、約 50 mg / m²、または約 30 mg / m² のいずれか未満のタキサン（例えば、パクリタキセル）を含む。一部の実施形態では、投与毎のタキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、約 25 mg / m²、約 22 mg / m²、約 20 mg / m²、約 18 mg / m²、約 15 mg / m²、約 14 mg / m²、約 13 mg / m²、約 12 mg / m²、約 11 mg / m²、約 10 mg / m²、約 9 mg / m²、約 8 mg / m²、約 7 mg / m²、約 6 mg / m²、約 5 mg / m²、約 4 mg / m²、約 3 mg / m²、約 2 mg / m²、または約 1 mg / m² のいずれか未満である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は以下の範囲：約 1 ~ 約 5 mg / m²、約 5 ~ 約 10 mg / m²、約 10 ~ 約 25 mg / m²、約 25 ~ 約 50 mg / m²、約 50 ~ 約 75 mg / m²、約 75 ~ 約 100 mg / m²、約 100 ~ 約 125 mg / m²、約 125 ~ 約 150 mg / m²、約 150 ~ 約 175 mg / m²、約 175 ~ 約 200 mg / m²、約 200 ~ 約 225 mg / m²、約 225 ~ 約 250 mg / m²、約 250 ~ 約 300 mg / m²、約 300 ~ 約 350 mg / m²、または約 350 ~ 約 400 mg / m² のいずれかに含まれる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 5 ~ 約 300 mg / m²、例えば、約 100 ~ 約 150 mg / m²、約 120 mg / m²、約 130 mg / m²、または約 140 mg / m² である。

【0113】

上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、少なくとも約 1 mg / kg、約 2.5 mg / kg、約 3.5 mg / kg、約 5 mg / kg、約 6.5 mg / kg、約 7.5 mg / kg、約 10 mg / kg、約 15 mg / kg、約 20 mg / kg、約 25 mg / kg、約 30 mg / kg、約 35 mg / kg、約 40 mg / kg、約 45 mg / kg、約 50 mg / kg、約 55 mg / kg または約 60 mg / kg のいずれかを含む。種々の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）の有効量は、約 350 mg / kg、約 300 mg / kg、約 250 mg / kg、約 200 mg / kg、約 150 mg / kg、約 100 mg / kg、約 50 mg / kg、約 25 mg / kg、約 20 mg / kg、約 10 mg / kg、約 7.5 mg / kg、約 6.5 mg / kg、約 5 mg / kg、約 3.5 mg / kg、約 2.5 mg / kg または約 1 mg / kg のタキサン（例えば、パクリタキセル）のい

10

20

30

40

50

れか未満を含む。

【0114】

ナノ粒子組成物を投与するための例示的な投与頻度には、毎日、隔日、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、休みなく毎週、4週間のうちの3回、3週間ごとに1回、2週間ごとに1回、または3週間のうちの2週間が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、2週間ごとに約1回、3週間ごとに約1回、4週間ごとに約1回、6週間ごとに約1回、または8週間ごとに約1回投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、一週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または7回（すなわち、毎日）のうちのいずれかで投与する。一部の実施形態では、各投与間の間隔が、約6カ月間、3カ月間、1カ月間、20日間、15日間、14日間、13日間、12日間、11日間、10日間、9日間、8日間、7日間、6日間、5日間、4日間、3日間、2日間、または1日間のうちのいずれか未満である。一部の実施形態では、各投与間の間隔が、約1カ月間、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、8カ月間、または12カ月間のうちのいずれかより長い。一部の実施形態では、投与スケジュールに休みがない。一部の実施形態では、各投与間の間隔が、約1週間以下である。

10

【0115】

一部の実施形態では、投与頻度が、2日間ごとに1回であり、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、および11回にわたる。一部の実施形態では、投与頻度が、2日間ごとに1回であり、5回にわたる。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）を、少なくとも10日間にわたり投与し、各投与間の間隔が、約2日間以下であり、各回の投与におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の用量が、約0.25 mg/m² ~ 約25 mg/m²、または約25 mg/m² ~ 約50 mg/m² など、約0.25 mg/m² ~ 約250 mg/m²、約0.25 mg/m² ~ 約150 mg/m²、約0.25 mg/m² ~ 約75 mg/m² である。

20

【0116】

ナノ粒子組成物の投与は、約1カ月間~約7年間など、長期間にわたり延長することができる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72、または84カ月間のうちのいずれかの期間にわたり投与する。

30

【0117】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の投与量が、3週間のスケジュールで与える場合、5 ~ 400 mg/m² の範囲にあり得るか、毎週のスケジュールで与える場合、5 ~ 250 mg/m²（80 mg/m² ~ 150 mg/m²、例えば、100 ~ 120 mg/m² または100 ~ 125 mg/m² など）の範囲にあり得る。例えば、タキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、3週間のスケジュールで約60 ~ 約300 mg/m²（例えば、約260 mg/m²）である。

【0118】

ナノ粒子組成物（例えば、タキサン/アルブミンナノ粒子組成物）を投与するための他の例示的な投薬スケジュールには、休止しないで毎週100 mg/m²、4週間のうち3週間にわたって毎週75 mg/m²、4週間のうち3週間にわたって毎週100 mg/m²、4週間のうち3週間にわたって毎週125 mg/m²、3週間のうち1週間にわたって毎週100 mg/m²、3週間のうち2週間にわたって毎週125 mg/m²、休止しないで毎週130 mg/m²、2週間毎に1回175 mg/m²、2週間毎に1回260 mg/m²、3週間毎に1回260 mg/m²、3週間毎に180 ~ 300 mg/m²、休止しないで毎週60 ~ 175 mg/m²、1週間に2回20 ~ 150 mg/m²、および1週間に2回150 ~ 250 mg/m²が含まれるがこれらに限定されない。ナノ粒子組成物の投薬頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の経過中に調整することができる。

40

【0119】

50

一部の実施形態では、個体を、少なくとも約1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10の処置サイクルのうちのいずれかにわたり処置する。

【0120】

本明細書に記載されるナノ粒子組成物は、約24時間より短い注入時間にわたり、個体にナノ粒子組成物を注入することを可能とする。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、約24時間、12時間、8時間、5時間、3時間、2時間、1時間、30分間、20分間、または10分間のうちのいずれか未満の注入期間にわたり投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、約30分間の注入期間にわたり投与する。

【0121】

ナノ粒子組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の他の例示的な用量には、約50 mg/m²、60 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、90 mg/m²、100 mg/m²、120 mg/m²、125 mg/m²、160 mg/m²、175 mg/m²、200 mg/m²、210 mg/m²、220 mg/m²、260 mg/m²、および300 mg/m²のうちのいずれかが含まれるがこれらに限定されない。例えば、ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの投与量は、3週間のスケジュールで与える場合、約100～400 mg/m²の範囲であり得、毎週のスケジュールで与える場合、約50～275 mg/m²の範囲にあり得る。

【0122】

ナノ粒子組成物は、例えば、静脈内経路、動脈内経路、腹腔内経路、肺内経路、経口経路、吸入経路、膀胱内（intravesicular）経路、筋肉内経路、気管内経路、皮下経路、眼内経路、髄腔内経路、経粘膜（transmucosal）経路、および経皮経路を含めた各種の経路を介して、個体（ヒトなど）に投与することができる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の持続放出处方物を用いることができる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、静脈内投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、門脈内投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、動脈内投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、腹腔内投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、肝内投与する。

組合せ処置の投与形式

【0123】

本明細書に記載されるタキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物に対する投与レジメンは、単剤治療と組合せ処置の両方の設定に該当する。併用治療方法に対する投与形式は以下にさらに記載される。

【0124】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤（本明細書に記載される特定の化学療法剤を含む）は同時に投与される。薬物が同時に投与される場合、ナノ粒子における薬物と他の治療剤は、同一の組成物（例えば、ナノ粒子と他の治療剤の両方を含む組成物）中に、または別々の組成物（例えば、ナノ粒子は1つの組成物中に含有され、他の治療剤は別の組成物中に含有される）中に含有され得る。

【0125】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤は、逐次に投与される。ナノ粒子組成物または他の治療剤のいずれかが最初に投与され得る。ナノ粒子組成物および他の治療剤は、同一または異なるパッケージ中に含有されてもよい別々の組成物中に含有される。

【0126】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、投与は一斉である、すなわち、ナノ粒子組成物の投与期間および他の治療剤の投与期間は互いに重なる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、他の治療剤の投与前に少なくとも1サイクル（例えば、少なくとも2、3または4サイクルのいずれか）の間、投与される。一部の実施形態では、他の治療剤は、少なくとも1、2、3または4週間のうちのいずれかの間、投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、ほぼ同じ時間（

10

20

30

40

50

例えば、1、2、3、4、5、6または7日以内のいずれか1つ)に開始される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、ほぼ同じ時間(例えば、1、2、3、4、5、6または7日以内のいずれか1つ)に終了される。一部の実施形態では、他の治療剤の投与は、ナノ粒子組成物の投与の終了後も(例えば、約1ヵ月間、約2ヵ月間、約3ヵ月間、約4ヵ月間、約5ヵ月間、約6ヵ月間、約7ヵ月間、約8ヵ月間、約9ヵ月間、約10ヵ月間、約11ヵ月間、または約12ヵ月間のいずれか1つ)、継続される。一部の実施形態では、他の治療剤の投与は、ナノ粒子組成物の投与の開始後(例えば、約1ヵ月後、約2ヵ月後、約3ヵ月後、約4ヵ月後、約5ヵ月後、約6ヵ月後、約7ヵ月後、約8ヵ月後、約9ヵ月後、約10ヵ月後、約11ヵ月後または約12ヵ月後のいずれか1つ)に開始される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、ほぼ同じ時間に開始されて、終了する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、ほぼ同時に開始され、他の治療剤の投与は、ナノ粒子組成物の投与の終了後(例えば、約1ヵ月間、約2ヵ月間、約3ヵ月間、約4ヵ月間、約5ヵ月間、約6ヵ月間、約7ヵ月間、約8ヵ月間、約9ヵ月間、約10ヵ月間、約11ヵ月間または約12ヵ月間のいずれか1つ)、継続される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与は、ほぼ同時に停止され、他の治療剤の投与は、ナノ粒子組成物の投与の開始後(例えば、約1ヵ月後、約2ヵ月後、約3ヵ月後、約4ヵ月後、約5ヵ月後、約6ヵ月後、約7ヵ月後、約8ヵ月後、約9ヵ月後、約10ヵ月後、約11ヵ月後または約12ヵ月後のいずれか1つ)に開始される。

10

20

【0127】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および他の治療剤は、一斉に投与されない。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与は、他の治療剤が投与される前に終了される。一部の実施形態では、他の治療剤の投与が終了した後、ナノ粒子組成物が投与される。これらの2つの非一斉投与の間の期間は、約2～8週間の範囲、例えば、約4週間とすることができる。

【0128】

薬物含有ナノ粒子組成物および他の治療剤の投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の経過中に調整することができる。薬物含有ナノ粒子組成物および他の治療剤は、個別に投与される場合、異なる投与頻度または時間間隔で投与することができる。例えば、薬物含有ナノ粒子組成物は、毎週投与することができる一方、化学療法剤は、より頻

30

【0129】

ナノ粒子組成物および他の治療剤は、同一投与経路または異なる投与経路を使用して投与することができる。一部の実施形態では、(同時および逐次投与の両方の場合)、ナノ粒子組成物中のタキサンおよび他の治療剤は、所定の比で投与される。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンと他の治療剤との重量比は、約1対1である。一部の実施形態では、重量比は、約0.001対約1および約1000対約1の間、または約0.01対約1および100対約1の間とすることができる。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンと他の治療剤との重量比は、約100:1、約50:1、約30:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、および約1:1のいずれか未満である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンと他の治療剤との重量比は、約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約30:1、約50:1、約100:1のいずれかより大きい。他の比が企図される。

40

【0130】

タキサンおよび/または他の治療剤に必要な用量は、各薬剤が単独で投与される場合に通常、必要とされるものより少なくともよい(しかし、必ずしもそうではない)。したが

50

って、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の薬物および/または他の治療剤の治療量未満が投与される。「治療量未満」または「治療レベル未満」とは、治療量に満たない、すなわちナノ粒子組成物中の薬物および/または他の治療剤が単独で投与される場合に、通常、使用される量に満たない量を指す。この減量は、所与の投与時に投与される量、および/または所与の期間にわたり投与される量（頻度の低下）に関して反映され得る。

【0131】

一部の実施形態では、同じ程度の処置を発揮するのに必要な、ナノ粒子組成物中の薬物の通常の用量の減少を少なくとも約5%、約10%、約20%、約30%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%またはそれを超える値のいずれかで可能にするよう、他の化学療法剤が投与される。一部の実施形態では、同じ程度の処置を発揮するのに必要な他の治療剤の通常の用量の減少を少なくとも約5%、約10%、約20%、約30%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%またはそれを超える値のいずれかで可能にするよう、十分なナノ粒子組成物中の薬物が投与される。

10

【0132】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンと他の治療剤の両方の用量が、単独で投与される場合のそれぞれの対応する通常の用量と比べて、減量される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンおよび他の治療剤のどちらも、治療レベル未満、すなわち低いレベルで投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および/または他の治療剤の用量は、確立された最大毒性量（MTD）よりも実質的に少ない。例えば、ナノ粒子組成物および/または他の治療剤の用量は、MTDの約50%、約40%、約30%、約20%または約10%未満である。

20

【0133】

本明細書に記載される投与構成の組合せを使用することができる。本明細書に記載される併用治療方法は、単独で行われてもよく、または化学療法、放射線治療、手術、ホルモン療法、遺伝子治療、免疫療法、化学免疫療法、肝動脈をベースとする治療、冷凍療法、超音波療法、肝移植、局所切除治療、ラジオ波焼灼術、光線力学療法などの別の治療と併せてもよい。さらに、胆道がんを発症するリスクがより大きなヒトは、疾患の発症を阻止するおよび/または遅延させるために処置を受けてもよい。

【0134】

本明細書に記載される他の治療剤は、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、小胞内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、または経皮を含めた非経口などの様々な経路により個体（例えば、ヒト）に投与することができる。一部の実施形態では、他の治療剤は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、経口投与される。

30

【0135】

他の治療剤の投与頻度は、ナノ粒子組成物の投与頻度と同一または異なり得る。例示的な頻度は上記に提供される。さらなる例として、他の治療剤は、1日に3回、1日に2回、毎日、週に6回、週に5回、週に4回、週に3回、週に2回、毎週投与することができる。一部の実施形態では、他の治療剤は、1日に2回または1日に3回投与される。他の治療剤の例示的な量として、以下の範囲：約0.5～約5mg、約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約20～約50mg、約25～約50mg、約50～約75mg、約50～約100mg、約75～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、約350～約400mg、約400～約450mg、または約450～約500mgのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、他の治療剤は、約1mg/kg～約200mg/kgの用量（例えば、約1mg/kg～約20mg/kg、約20mg/kg～約40mg/kg、約40mg/kg～約60mg/kg、約60mg/kg～約80mg/kg、約80mg/kg～約100mg/kg、約100mg/kg～約120mg/kg、約120mg/kg～約140mg/kg、約140mg/kg～約200mg/kgを含む）で投与され得る。

40

50

0

20

30

40

【0137】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 75 mg/m^2 ~ 約 150 mg/m^2 (例えば、約 100 mg/m^2 および約 125 mg/m^2 を含む) であり、他の治療剤の有効量は、約 20 mg/m^2 ~ 約 1000 mg/m^2 (例えば、約 25 mg/m^2 、約 100 mg/m^2 、約 500 mg/m^2 、約 800 mg/m^2 、および約 100 mg/m^2 を含む) である。一部の実施形態では、他の治療剤は、代替りの測定法に記載された投与量で投与され、例えば、白金系薬剤は、曲線下面積 (AUC) に基づいて投与され得る。一部の実施形態では、他の治療剤の有効量は、約 $\text{AUC} = 2$ 、約 $\text{AUC} = 3$ 、約 $\text{AUC} = 4$ 、約 $\text{AUC} = 5$ 、または約 $\text{AUC} = 6$ である。

【0138】

一部の実施形態では、タキサンナノ粒子組成物は、2つまたはそれより多くの治療剤と一緒に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のタキサンの有効量は、約 75 mg/m^2 ~ 約 150 mg/m^2 (例えば、約 100 mg/m^2 および約 125 mg/m^2 を含む)、第1の治療剤の有効量は、約 20 mg/m^2 ~ 約 50 mg/m^2 (例えば、約 25 mg/m^2 、約 30 mg/m^2 、約 35 mg/m^2 、約 40 mg/m^2 、および約 45 mg/m^2 を含む) であり、第2の治療剤の有効量は、約 750 mg/m^2 ~ 約 1250 mg/m^2 (例えば、約 800 mg/m^2 、約 900 mg/m^2 、約 1000 mg/m^2 、約 1100 mg/m^2 、および約 1200 mg/m^2 を含む) である。一部の実施形態では、他の治療剤は、代替りの測定法に記載された投与量で投与され、例えば、白金系薬剤は、曲線下面積 (AUC) に基づいて投与され得る。一部の実施形態では、別の治療剤の有効量は、約 $\text{AUC} = 2$ 、約 $\text{AUC} = 3$ 、約 $\text{AUC} = 4$ 、約 $\text{AUC} = 5$ 、または約 $\text{AUC} = 6$ である。

【0139】

一部の実施形態では、他の治療剤の適切な用量は、臨床的治療において既に使用されているおおよその量であり、この場合、他の治療剤は、単独、または他の治療剤と組み合わせて投与される。

ナノ粒子組成物

【0140】

本明細書に記載されるナノ粒子組成物は、タキサン (例えば、パクリタキセル) およびアルブミン (例えば、ヒト血清アルブミン) を含む (様々な実施形態では、これらから本質的になる) ナノ粒子を含む。水への溶解性に乏しい薬物のナノ粒子 (例えば、タキサン) は、例えば、それらの各々の全体が参照により組み込まれている、米国特許第 5,916,596 号、同第 6,506,405 号、同第 6,749,868 号、および同第 6,537,579 号、およびやはり米国特許公開第 2006/0263434 号、同第 2005/0004002 号および同第 2007/0082838 号、PCT 特許出願 WO 08/137148 に開示されている。

【0141】

一部の実施形態では、このナノ粒子組成物は、約 1000 ナノメートル (nm) 以下、例えば、約 900 、約 800 、約 700 、約 600 、約 500 、約 400 、約 300 、約 200 および約 100 nm 以下のいずれかの平均 (average) または平均 (mean) 直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均直径は、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均直径は、約 150 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均直径は、約 100 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均直径は、約 20 ~ 約 400 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均直径は、約 40 ~ 約 200 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、滅菌ろ過可能である。

【0142】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるナノ粒子組成物におけるナノ粒子の平均直径が、例えば、約 190 、 180 、 170 、 160 、 150 、 140 、 130 、 120 、

10

20

30

40

50

110、100、90、80、70、または60nmのうちのいずれか以下を含む、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるナノ粒子のうちの少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%、または99%のうちのいずれか1つ）の直径が、例えば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、または60nmのうちのいずれか以下を含む、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるナノ粒子のうちの少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%、または99%のうちのいずれか1つ）が、例えば、約20nm～約200nm、約40nm～約200nm、約30nm～約180nm、および約40nm～約150nm、約50nm～約120nmおよび約60nm～約100nmのいずれか1つを含む、約20nm～約400nmの範囲内に収まる。

10

【0143】

一部の実施形態では、アルブミンが、ジスルフィド結合を形成しうるスルフヒドリル基を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物のナノ粒子部分におけるアルブミンのうちの少なくとも約5%（例えば、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%のうちのいずれか1つを含む）が、架橋されている（例えば、1またはそれより多くのジスルフィド結合を介して架橋されている）。

【0144】

一部の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）でコーティングされるタキサン（例えば、パクリタキセル）を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、ナノ粒子形態および非ナノ粒子形態の両方でのタキサンを含み、ナノ粒子組成物におけるタキサンのうちの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のうちのいずれかがナノ粒子形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のタキサンが、ナノ粒子の重量で約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のうちのいずれかを構成する。一部の実施形態では、ナノ粒子が、非ポリマーマトリックスを有する。一部の実施形態では、ナノ粒子が、ポリマー材料（ポリマーマトリックスなど）を実質的に含まないタキサンのコアを含む。

20

【0145】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、そのナノ粒子組成物のナノ粒子部分および非ナノ粒子部分の両方においてアルブミンを含み、ナノ粒子組成物におけるアルブミンのうちの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のうちのいずれかが、ナノ粒子組成物の非ナノ粒子部分にある。

30

【0146】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるアルブミン、例えば、ヒトアルブミン対mタキサンの重量比は、十分な量のタキサンが、細胞に結合するか、または細胞により輸送されるような重量比である。アルブミンとタキサンとの異なる組合せに対して、アルブミン対タキサンの重量比を最適化しなければならないが、一般に、アルブミン、例えば、ヒトアルブミン対タキサンの重量比（w/w）は、約0.01:1～約100:1、約0.02:1～約50:1、約0.05:1～約20:1、約0.1:1～約20:1、約1:1～約18:1、約2:1～約15:1、約3:1～約12:1、約4:1～約10:1、約5:1～約9:1、または約9:1である。一部の実施形態では、アルブミン対タキサンの重量比は、約18:1以下、15:1以下、14:1以下、13:1以下、12:1以下、11:1以下、10:1以下、9:1以下、8:1以下、7:1以下、6:1以下、5:1以下、4:1以下、および3:1以下のうちのいずれかである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とタキサンとの重量比は、以下:約1:1～約18:1、約1:1～約15:1、約1:1～約12:1、約1:1～約10:1、約1:1～約9:1、約1:1～約8:1、約1:1～約7:1、約1:1～約6:1、約1:1～約5:1、約1:1～約4:1、約1:1～約3:1、約1:1～約2:1、または約1:1～約1:1のうちのいずれか1つである。

40

50

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とタキサンの重量比が、約 18 : 1 またはそれ未満、例えば、約 15 : 1 またはそれ未満、例えば、約 10 : 1 またはそれ未満である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とタキサンの重量比が、約 1 : 1 ~ 約 18 : 1、約 2 : 1 ~ 約 15 : 1、約 3 : 1 ~ 約 13 : 1、約 4 : 1 ~ 約 12 : 1、約 5 : 1 ~ 約 10 : 1 のいずれか 1 つの範囲内にある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物のナノ粒子部分におけるアルブミンとタキサンの重量比が、1 : 2、約 1 : 3、約 1 : 4、約 1 : 5、約 1 : 10、約 1 : 15、またはそれ未満のいずれか 1 つである。

【0147】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、上記の特徴のうちの 1 または複数を含む。

10

【0148】

本明細書に記載されるナノ粒子は、乾燥処方物（凍結乾燥組成物など）で存在させる場合もあり、生体適合性媒体中に懸濁させる場合もある。適切な生体適合性媒体には、水、水性緩衝媒体、生理食塩液、緩衝生理食塩液、アミノ酸の必要に応じて緩衝化させた溶液、タンパク質の必要に応じて緩衝化させた溶液、糖の必要に応じて緩衝化させた溶液、ビタミンの必要に応じて緩衝化させた溶液、合成ポリマーの必要に応じて緩衝化させた溶液、脂質含有エマルジョンなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0149】

一部の実施形態では、薬学的に許容される担体は、ヒト血清アルブミンを含む。ヒト血清アルブミン（HSA）とは、 M_r 65 K の高度に可溶性の球状タンパク質であり、585 アミノ酸からなる。HSA は、血漿中で最も豊富なタンパク質であり、ヒト血漿のコロイド浸透圧のうちの 70 ~ 80 % を占める。HSA のアミノ酸配列は、合計 17 個のジスルフィド架橋、1 個の遊離チオール（Cys 34）、および単一のトリプトファン（Trp 214）を含有する。HSA 溶液の静脈内使用は、血液量減少性ショック（hypovolumic shock）の予防および処置に適用があり（例えば、Tullis、JAMA、237 巻、355 ~ 360 頁、460 ~ 463 頁（1977 年）、および Houser、Surgery、Gynecology and Obstetrics、150 巻、811 ~ 816 頁（1980 年）を参照されたい）、新生児高ビリルビン血症の処置における交換輸血と共に行われる（例えば、Finlayson、Seminars in Thrombosis and Hemostasis、6 巻、85 ~ 120 頁（1980 年）を参照されたい）。ウシ血清アルブミンなど、他のアルブミンも意図される。このような非ヒトアルブミンの使用は、例えば、獣医学（家庭用ペットおよび農業上の状況を含む）など、非ヒト哺乳動物においてこれらの組成物を使用する状況で適切でありうる。

20

30

【0150】

ヒト血清アルブミン（HSA）は、複数の疎水性結合部位（HSA の内因性リガンドである脂肪酸について、合計 8 つ）を有し、タキサンの多様なセット、特に、中性の疎水性化合物および負に荷電した疎水性化合物に結合する（Goodman、*The Pharmacological Basis of Therapeutics*、9 版、McGraw-Hill New York（1996 年））。極性リガンド特徴に対する結合点として機能する表面近傍の荷電リシン残基および荷電アルギニン残基を伴う、極めて細長い疎水性ポケットである、HSA の IIA サブドメインおよび IIIA サブドメインでは、2 つの高アフィニティーの結合部位が提起されている（例えば、Fehske、*Biochem. Pharmacol.*、30 巻、687 ~ 92 頁（1980 年）、Vorum、*Dan. Med. Bull.*、46 巻、379 ~ 99 頁（1999 年）、Kragh-Hansen、*Dan. Med. Bull.*、1441 巻、131 ~ 40 頁（1990 年）、Curry、*Nat. Struct. Biol.*、5 巻、827 ~ 35 頁（1998 年）、Sugio、*Protein. Eng.*、12 巻、439 ~ 46 頁（1999 年）、He、*Nature*、358 巻、209 ~ 15 頁（1999 年）、および Carter、*Adv. Protein. Chem.*、45 巻、1

40

50

53～203頁(1994年)を参照されたい)。パクリタキセルおよびプロポフォルは、HSAに結合することが示されている(例えば、Paalら、Eur. J. Biochem.、268巻(7号)、2187～91頁(200a)、Purcellら、Biochim. Biophys. Acta、1478(a)、61～8頁(2000年)、Altmayerら、Arzneimittelforschung、45巻、1053～6頁(1995年)、およびGarridoら、Rev. Esp. Anestesiología y Reanim.、41巻、308～12頁(1994年)を参照されたい)。さらに、ドセタキセルは、ヒト血漿タンパク質に結合することが示されている(例えば、Urienら、Invest. New Drugs、14(b)、147～51頁(1996年)を参照)。

10

【0151】

ナノ粒子組成物におけるアルブミン(例えば、ヒト血清アルブミン)は一般に、タキサンのキャリアとして役立つ、すなわち、ナノ粒子組成物におけるアルブミンは、アルブミンを含まない組成物と比較してタキサンを、水性媒体中でより容易に懸濁可能とするか、またはこの懸濁物を維持する一助となる。これは、タキサンを可溶化するための毒性溶媒(または界面活性剤)の使用を回避することが可能であり、これにより、個体(ヒトなど)にタキサンを投与することによる1またはそれより多くの副作用を軽減しうる。したがって、一部の実施形態では、本明細書に記載されるナノ粒子組成物が、Cremophor(Cremophor EL(登録商標)(BASF)を含む)などの界面活性剤を実質的に含まない(界面活性剤を含まないなど)。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、界面活性剤を実質的に含まない(界面活性剤を含まないなど)。ナノ粒子組成物を個体に投与するとき、ナノ粒子組成物におけるCremophorまたは界面活性剤の量が、その個体において1またはそれより多くの副作用を引き起こすのに十分でない場合は、その組成物は、「Cremophorを実質的に含まない」か、または「界面活性剤を実質的に含まない」。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、約20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%、または1%のうちのいずれか未満の有機溶媒または界面活性剤を含有する。

20

【0152】

本明細書に記載されるナノ粒子組成物におけるアルブミンの量は、そのナノ粒子組成物における他の成分に応じて変化する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、水性懸濁物、例えば、安定的なコロイド状懸濁物(ナノ粒子の安定的な懸濁物など)の形態でタキサンを安定化させるのに十分な量でアルブミンを含む。一部の実施形態では、アルブミンが、水性媒体におけるタキサンの沈降速度を低減する量である。粒子含有組成物の場合、アルブミンの量はまた、タキサンのナノ粒子のサイズおよび密度にも依存する。

30

【0153】

タキサンは、少なくとも約0.1時間、0.2時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、24時間、36時間、48時間、60時間、または72時間のうちのいずれかにわたるなど、長時間にわたり水性媒体において懸濁されたままである(目視可能な沈殿も沈降もないなど)場合、タキサンは、水性懸濁物中で「安定化」されている。懸濁物は一般に、個体(ヒトなど)への投与に適するが、必ずしもそうではない。懸濁物の安定性は一般に、保存温度(室温(20～25など)または冷蔵条件(4など)など)で評価する(しかし、必ずしもそうではない)。例えば、懸濁物の調製後約15分で、懸濁物が、肉眼で目視可能なフロキュレーションも粒子凝集も、または1000倍の光学顕微鏡下で観察したときにフロキュレーションも粒子凝集も示さない場合、その懸濁物は、保存温度で安定的である。安定性はまた、約40より高温の温度など、加速試験条件下でも評価することができる。

40

【0154】

一部の実施形態では、アルブミンが、特定の濃度の水性懸濁物においてタキサンを安定化させるのに十分な量で存在する。例えば、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤(例えば

50

、リムス薬物、例えばシロリムスまたはその誘導体)の濃度は、例えば、約0.1~約50mg/ml、約0.1~約20mg/ml、約1~約10mg/ml、約2~約8mg/ml、約4~約6mg/ml、約5mg/mlのうちのいずれかを含む、約0.1~約100mg/mlである。一部の実施形態では、タキサンの濃度が、約1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、および50mg/mlのうちのいずれかである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、界面活性剤(Cremophorなど)を含まないか、または実質的に含まないように、アルブミンが、界面活性剤(Cremophorなど)の使用を回避する量で存在する。

10

【0155】

一部の実施形態では、液体形態にあるナノ粒子組成物が、約0.1%~約50%(w/v)(例えば、約0.5%(w/v)、約5%(w/v)、約10%(w/v)、約15%(w/v)、約20%(w/v)、約30%(w/v)、約40%(w/v)、または約50%(w/v))のアルブミンを含む。一部の実施形態では、液体形態にあるナノ粒子組成物が、約0.5%~約5%(w/v)のアルブミンを含む。

【0156】

一部の実施形態では、アルブミンにより、ナノ粒子組成物を、個体(ヒトなど)に、重大な副作用なしに投与することが可能となる。一部の実施形態では、アルブミン(例えば、ヒト血清アルブミン)が、ヒトへのタキサン投与の1またはそれより多くの副作用を軽減するのに有効な量である。「タキサン投与の1またはそれより多くの副作用を軽減すること」という用語は、タキサンにより引き起こされる1またはそれより多くの望ましくない作用、ならびにタキサンを送達するのに用いられる送達ビヒクル(タキサンを注射に適するものとする溶媒など)により引き起こされる副作用の軽減、緩和、除去、または回避をいう。このような副作用には、例えば、骨髄抑制、神経毒性、過敏症、炎症、静脈刺激、静脈炎、疼痛、皮膚刺激、末梢性神経障害、好中球減少性発熱(neutropenic fever)、アナフィラキシー反応、静脈血栓症(venous thrombosis)、管外遊出、およびこれらの組合せが含まれる。しかし、これらの副作用は、例示的なものであるに過ぎず、タキサンと関連する他の副作用または副作用の組合せも軽減することができる。

20

30

【0157】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、Abraxane(登録商標)(Nab-パクリタキセル)を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、Abraxane(登録商標)(Nab-パクリタキセル)である。Abraxane(登録商標)とは、ヒトアルブミンUSPにより安定化させたパクリタキセルの処方物であり、直接注射可能な生理学的溶液中で分散させることができる。0.9%塩化ナトリウム注射液または5%デキストロス注射液など、適切な水性媒体中で分散させると、Abraxane(登録商標)は、パクリタキセルの安定的なコロイド状懸濁物を形成する。コロイド状懸濁物におけるナノ粒子の平均粒子サイズは、約130ナノメートルである。HSAは、水中で際限なく(freely)可溶性であるので、例えば、約2mg/ml~約8mg/ml、約5mg/mlを含む、希釈(約0.1mg/mlのパクリタキセル)~濃縮(約20mg/mlのパクリタキセル)の範囲にわたる広範な濃度で、Abraxane(登録商標)を再構成することができる。

40

【0158】

当技術分野では、ナノ粒子組成物を作製する方法が公知である。例えば、タキサン(例えば、パクリタキセル)およびアルブミン(ヒト血清アルブミン)を含有するナノ粒子は、高せん断力条件(例えば、超音波処理、高圧ホモジナイゼーションなど)下で調製することができる。これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号;同第6,506,405号;同第6,749,868号;および同第6,537,579号において開示され、また、米国特許出願公開第2005/0004002号、同第2007/00

50

82838号、同第2006/0263434号、ならびにPCT出願第WO08/137148号においても開示されている。

【0159】

簡潔に言うと、タキサン（例えば、パクリタキセル）を、有機溶媒中に溶解させ、この溶液を、アルブミン溶液へと添加することができる。この混合物を、高圧ホモジナイゼーションに供する。次いで、蒸発により有機溶媒を除去することができる。得られた分散物を、さらに凍結乾燥させることができる。適切な有機溶媒には、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当技術分野で公知の他の溶媒が含まれる。例えば、有機溶媒は、塩化メチレンまたはクロロホルム/エタノール（例えば、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、または9:1の比による）でありうる。

ナノ粒子組成物中の他の成分

【0160】

本明細書に記載されるナノ粒子は、他の治療剤、賦形剤、または安定化剤を含む組成物中に存在させることができる。例えば、ナノ粒子の負のゼータ電位を増大させることにより安定性を増大させるために、ある特定の負に荷電した成分を添加することができる。負に荷電したこのような成分には、グリココール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸などからなる胆汁酸による胆汁酸塩、以下のホスファチジルコリン：パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、パルミトイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルオレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルアラキドイルホスファチジルコリン、およびジパルミトイルホスファチジルコリンが含まれるレシチン（卵黄）ベースのリン脂質を含めたリン脂質が含まれるがこれらに限定されない。他のリン脂質は、L-α-ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジオレオイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（distearylolphosphatidylcholine）（DSPC）、水素添加大豆ホスファチジルコリン（HSPC）、および他の関連化合物を含む。例えば、硫酸コレステリルナトリウムなど、負に荷電した界面活性剤または乳化剤もまた、添加剤として適する。

【0161】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、ヒトへの投与に適する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、獣医学の状況において、家庭用ペットおよび農業用動物などの哺乳動物への投与に適する。多種多様なナノ粒子組成物の適切な処方物が存在する（例えば、米国特許第5,916,596号および同第6,096,331号を参照されたい）。以下の処方物および方法は、例示的なものであるに過ぎず、全く限定的なものではない。経口投与に適する処方物は、（a）水、生理食塩液、またはオレンジジュースなどの希釈剤中に溶解させた有効量の化合物などの液体溶液、（b）各々が、固体または顆粒として、所定量の有効成分を含有する、カプセル、小袋（sachet）、または錠剤、（c）適切な液体中の懸濁物、および（d）適切なエマルジョンからなる場合がある。錠剤形態は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、微晶質セルロース、アカシアガム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ならびに他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、保湿剤（moistening agent）、防腐剤、矯味矯臭剤、および薬理的に適合性の賦形剤のうちの1または複数を包含しうる。ロゼンジ形態は、矯味矯臭薬（通常はスクロースおよびアカシアガムまたはトラガカントガム）中の有効成分、ならびに、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアガムなどの不活性基剤中に有効成分を含む香錠、有効成分に加えて当技術分野で公知の賦形剤などの賦形剤を含有するエマルジョン、ゲルなどを含み得る。

【0162】

適するキャリア、賦形剤、および希釈剤の例には、ラクトース、デキストロース、スク

ロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントガム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、生理食塩溶液、シロップ、メチルセルロース、メチルヒドロキシ安息香酸塩およびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油が含まれるがこれらに限定されない。処方物は、さらに、潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、防腐剤、甘味剤、または矯味矯臭剤も含み得る。

【0163】

非経口投与に適する処方物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および処方物を、意図されるレシピエントの血液と適合性にする溶質を含有しうる水性および非水性で等張性の滅菌注射液と、懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤 (thickening agent)、安定化剤、および防腐剤を包含しうる水性および非水性の滅菌懸濁物とが含まれる。処方物は、アンプルおよびバイアルなど、単位用量または複数回用量の密封容器内に存在させることが可能であり、使用の直前に、注射用の滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加だけを必要とする凍結乾燥 (freeze-dried (lyophilized)) 条件下で保存することが可能である。既に説明した種類の滅菌粉末、滅菌顆粒、および滅菌錠剤から、即席の注射液および懸濁物を調製することができる。注射用処方物が好ましい。

10

【0164】

一部の実施形態では、例えば、約 5.0 ~ 約 8.0、約 6.5 ~ 約 7.5、および約 6.5 ~ 約 7.0 のうちのいずれかの pH 範囲を含む、pH 範囲が約 4.5 ~ 約 9.0 となるようにナノ粒子組成物を処方する。一部の実施形態では、例えば、約 6.5、7、または 8 (約 8 など) のうちのいずれか以上を含む、ナノ粒子組成物の pH を約 6 以上となるように処方する。また、グリセロールなど、適切な張度修飾剤 (tonicity modifier) を添加することにより、ナノ粒子組成物を血液と等張性とすることもできる。

20

キット、医薬、組成物および単位投与量

【0165】

本発明は、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて使用するためのキット、医薬、組成物および単位剤形も提供する。

【0166】

本発明のキットは、タキサン含有ナノ粒子組成物 (または単位剤形および / または製造物品) および / または別の治療剤 (例えば、本明細書に記載される薬剤) を含む 1 または複数の容器を含み、一部の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかによる使用のための指示をさらに含む。キットは、処置に好適な個体を選択する説明をさらに含むことがある。本発明のキット中に供給される指示は、通常、ラベルまたは添付文書 (例えば、キットに含まれる紙シート) 上の書面による指示であるが、機械による読み取り可能な指示 (例えば、磁気または光記憶ディスクに保持された指示) も許容される。

30

【0167】

例えば、一部の実施形態では、キットは、a) タキサンおよびアルブミン (ヒト血清アルブミンなど) を含むナノ粒子を含む組成物、および b) 胆道がんの処置のためにナノ粒子組成物を投与するための指示を含む。一部の実施形態では、キットは、有効量の a) タキサンおよびアルブミン (ヒト血清アルブミンなど) を含むナノ粒子を含む組成物、b) 別の治療剤、および c) 胆道がんの処置のためにナノ粒子組成物および別の治療剤を投与するための指示を含む。ナノ粒子および別の治療剤は、別々の容器中または単一容器の中に存在し得る。例えば、キットは、1 つの別個の組成物、または 1 つの組成物はナノ粒子を含み、1 つの組成物は別の治療剤を含む、2 つまたはそれより多い組成物を含み得る。

40

【0168】

本発明のキットは、適切なパッケージ (packaging) 中に存在する。適切なパッケージには、バイアル、ボトル、ジャー、可撓性のパッケージ (例えば、密封された Mylar バッグまたはプラスチック製のバッグ) などが含まれるがこれらに限定されない。キットは場合によって、緩衝剤および解釈情報など、さらなる構成要素も提供しうる

50

。したがって、本出願はまた、バイアル（密封バイアルなど）、ボトル、ジャー、可撓性パッケージなどを含む製品も提供する。

【0169】

ナノ粒子組成物の使用と関連する指示は、一般に、意図される処置のための投与量、投薬スケジュールおよび投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）、または部分単位用量（*sub-unit dose*）であってもよい。長期間、例えば、1週間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヵ月間、4ヵ月間、5ヵ月間、7ヵ月間、8ヵ月間、9ヵ月間、またはそれよりも長いもののいずれかの間、個体の有効な処置を提供するために、十分な投与量の、本明細書において開示されているタキサン（例えば、パクリタキセル）を含有するキットが提供され得る。キットはまた、複数の単位用量のタキサンおよび医薬組成物、ならびに使用のための指示を含んでいてもよく、薬局、例えば病院薬局および調剤薬局において保管および使用するのに十分な量で包装されてもよい。

【0170】

本明細書に記載される方法に有用な薬、医薬、組合せ、組成物、および単位剤形も提供される。一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む、胆道がんの処置において使用するための薬（または組成物）が提供される。一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む、胆道がんの処置において使用するための薬（または組成物）であって、別の治療剤と一緒にさらに投与される薬（または組成物）が提供される。一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む、胆道がんの処置において使用するための薬（または組成物）であって、少なくとも1つの他の治療剤と一緒にさらに投与される薬（または組成物）が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんに対する医薬の製造における、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の使用が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんに対する医薬の製造における、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の使用であって、医薬が別の治療剤と一緒にさらに投与される使用が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんに対する医薬の製造における、タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の使用であって、医薬が少なくとも1つの他の治療剤と一緒にさらに投与される使用が提供される。一部の実施形態では、個体における胆道がんに対する医薬組合せの製造において、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびにb) 別の治療剤の使用が提供される。一部の実施形態では、それを必要とする個体における胆道がんの処置において使用するための、a) タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、ならびにb) 別の治療剤を含む組合せが提供される。

【0171】

当業者は、本発明の範囲および精神の範囲内では、複数の実施形態が可能であることを認識する。ここで、本発明を、以下の非限定的な例に言及することにより、より詳細に記載する。以下の実施例は、本発明をさらに例示するが、当然ながら、いかなる形でもその範囲を限定するものとしてみなすべきではない。

【実施例】

【0172】

（実施例1）

この実施例は、胆管癌のファーストライン処置として、*nab*-パクリタキセルおよびゲムシタピンの組合せの安全性および有効性の多施設臨床試験を実証する。

【0173】

この研究は、進行性または転移性胆管癌を有する患者のファーストライン処置に対する、単一群、2ステージ研究として設計される。ステージIでは、患者は、28日サイクルの1日目、8日目、および15日目に、静脈内投与により、 125 mg/m^2 の*nab*-

パクリタキセル、続いて 1000 mg/m^2 のゲムシタピンの組合せを受ける。疾患の進行、許容できない毒性の発生まで、治験責任医師の意見で患者がもはや治療から利益を受けていないとされるまで、スポンサーの要求で、同意撤回、または死亡まで投与を続ける。ステージⅠに登録した患者の集団が、投与後6ヵ月で無増悪生存期間(PFS)を示す場合、この研究は、ステージⅠに開示されているのと同じ投与スキームを受けるステージⅡにおける第2の集団に拡大されることになる。患者は、施設基準に対する前投与を受ける。

【0174】

患者の適格基準は、(i)以前に全身化学療法を受けずに進行性または転移性胆管癌を有すること；(ii)RECIST v. 1.1に対するX線撮影により測定可能な疾患；(iii)手術を受けたことがあってもよく、以前に放射線、または肝臓を対象とした治療を受けたことがあってもよい；(iv)18歳超の年齢；(v)ECOG PS 0-1；および(vi)Child-Pugh < 8を含む。

10

【0175】

一般的情報(例えば、性別、人種、年齢)および初期の実験室評価を得ることを含めた初期の評価を各患者に対して行う。初期の実験室評価は、(i)ECOG PS；(ii)腫瘍の位置(例えば、肝内、肝門部領域、肝外遠位)；(iii)疾患の程度(例えば、局所的に進行した、転移した)；およびCA19-9レベルの評価を含む。患者の血液および腫瘍試料も研究処置の投与前に採集し、循環腫瘍細胞(CTC)、シチジンデアミナーゼ(CDA)、ヒト平衡型ヌクレオシドトランスポーター1(hENT1)、酸性かつシステイン豊富な分泌タンパク質(SPARC)、および線維症を含めたバイオマーカー評価を可能とする。ゲムシタピン(活性および不活性)代謝産物の存在も評価されることになる。

20

【0176】

研究処置は、患者登録の10作業日数以内に開始する。処置の経過の間、患者は、8週間毎にX線撮影による評価を受け、RECIST v1.1による処置に対する応答を評価するための初期評価を開始する。さらに、患者の血液および腫瘍試料を処置の間採集してもよい。患者の血液および腫瘍試料は、処置の完了または中止後に採集してもよい。

【0177】

好中球減少、血小板減少、疲労、貧血、白血球減少、末梢神経障害、下痢、敗血症、低ナトリウム血症、およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加のモニタリングを含めて、処置の間、有害事象をモニタリングする。有害事象は、例えば、身体検査、バイタルサイン、ECG、および実験室評価(例えば、血清化学、血液学)によってモニタリングする。

30

【0178】

主要エンドポイントは、投与6ヵ月後の無増悪生存期間(PFS)である。副次エンドポイントは、安全性、無増悪期間(TTP)の中央値、全奏効率(ORR)、疾患制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)の中央値、全生存期間(OS)の中央値、およびCA19-9における臨床的有効性に対する変化の相関を含む。診査目的は、生存期間測定によるCTCにおける変化の相関、生存期間測定による間質CDA、hENT1、およびSPARCを含めたCDA、hENT1、SPARCの相関を含む。

40

(実施例2)

【0179】

この実施例は、胆道がんの処置に対するnab-パクリタキセル、ゲムシタピン、およびシスプラチンの組合せの安全性および有効性の多施設臨床試験を実証する。

【0180】

この研究は、胆道がんを有する患者のファーストライン処置に対する、単一群、2つの投与量群研究として設計される。すべての患者に、21日サイクルの1日目および8日目に、静脈内に、nab-パクリタキセル、続いてシスプラチン、次いでゲムシタピンを投与する。高投与量群の患者は、最初に、 125 mg/m^2 のnab-パクリタキセル、1

50

000 mg/m² のゲムシタビン、および 25 mg/m² のシスプラチンで処置する。低投与量群の患者は、最初に、100 mg/m² の nab - パクリタキセル、800 mg/m² のゲムシタビン、および 25 mg/m² のシスプラチンで処置する。投与変更、例えば、減量、中断、および増殖因子処置は、処置関連毒性に対して認められる。疾患の進行、許容できない毒性の発生まで、治験責任医師の意見で患者がもはや治療から利益を受けていないとされるまで、スポンサーの要求で、同意撤回、または死亡まで投与を続ける。

【0181】

患者の適格基準は、(i) 18 歳超または 18 歳であること；(ii) 組織学的にまたは細胞学的に確認した肝内または肝外胆管癌または胆嚢がん；(iii) 診断画像研究に関して文書化された転移性または切除不能疾患；(iv) 以前の化学療法なし（以前の補助療法が認められるが、但し、試験薬の最初の投与の 6 ヶ月超前に受けたことを条件とする）；(v) ECOG PS 1；および (vi) 適切な血液、肝臓、および腎臓機能を含む。

10

【0182】

患者の除外基準は、(i) 末梢神経障害のグレード 2；(ii) 試験参加を妥協することができた一斉の重度および / または制御できない医学的状态；(iii) 女性における妊娠または授乳；ならびに (iv) 公知の中枢神経系疾患（処置された脳転移を除く）を含む。

【0183】

一般的情報、例えば、性別、人種、年齢、および実験室評価を含めた初期評価を各患者について行う。初期実験室評価は、(i) ECOG PS；(ii) 腫瘍の位置およびタイプ（例えば、肝外胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢がん）；(iii) 疾患ステージ（例えば、局所的に進行し、転移した）、ならびに CA19 - 9 レベルの評価を含む。

20

【0184】

処置に対する応答は、RECIST 基準に従い約 3 サイクル毎に評価される。

【0185】

好中球減少、血小板減少、疲労、貧血、白血球減少、末梢神経障害、下痢、敗血症、低ナトリウム血症、およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加のモニタリングを含めて、処置の間、有害事象をモニタリングする。有害事象は、例えば、身体検査、バイタルサイン、ECG、および実験室評価（例えば、血清化学、血液学）によってモニタリングする。

30

【0186】

主要エンドポイントは、無増悪生存期間 (PFS) である。副次エンドポイントの目的は、奏効率 (RR)、疾患制御率 (DCR；部分的奏効 (PR) プラス完全奏効 (CR) プラス安定疾患 (SD) の率として定義される)、全生存期間 (OS)、および安全性を含む。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/055559
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/337 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, Patentscope, Auspat and Google Patents: Applicant and Inventor Search (Abraxis Bioscience or Renschler, Markus) EPOQUE search of PATENW (EPODOC, WPIAP and TXP.. databases) and STN search of CAPlus, Medline, Embase and BIOSIS: keywords: Taxane, paclitaxel, albumin, nanoparticles, abraxane, biliary tract, bile duct, cancer, carcinoma, klatskin, cholangiocarcinoma and similar terms		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 November 2017		Date of mailing of the international search report 24 November 2017
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Grant McNeice AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832617

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2017/055559
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0115296 A1 (YEO, W. and WONG, N.) 09 May 2013 Paragraphs 0006, 0007, 0009, 0017, 0048, 0049, 0051, 0096, 0148, and 0160 and claims 2-17	1, 5, 6 and 9-25
X	WO 2014/110345 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC.) 17 July 2014 Paragraphs 0010, 0012, 0073, 0079, 0164, 0173, 0192, 0219, 0231, 0232, 0236, 0238, 0240, 0252 and 0258	1-4 and 7-25
X	FRAVETO, A. et al., "Sensitivity of Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Subtypes to Chemotherapeutics and Molecular Targeted Agents: A Study on Primary Cell Cultures", PloS one, 2015, Vol. 10, No. 11, pages e0142124 Pages 2, 5 and 15	1-6, 7, 9-18 and 21-25
X	CHRISTOPH, Z., "Nab-paclitaxel as second-line treatment in advanced biliary cancer", European Journal of Cancer, September 2015, Vol. 51, Suppl. 3, Abstract Number: 2299, pages S431-S432 Abstract	1, 9-17 and 21-25
X	PRAGER, G. W. et al., "Nab-paclitaxel as second-line treatment in advanced biliary cancer", Journal of Clinical Oncology, 20 Jan 2015, Vol. 33, No. 3, Suppl. SUPPL. 1. Abstract Number: 463 Abstract	1-4 and 6-25

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/055559	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2013/0115296 A1	09 May 2013	None	
WO 2014/110345 A1	17 July 2014	WO 2014110345 A1	17 Jul 2014
		CA 2897673 A1	17 Jul 2014
		EP 2943191 A1	18 Nov 2015
		HK 1217180 A1	30 Dec 2016
		JP 2016513075 A	12 May 2016
		MX 2015008888 A	13 Nov 2015
		US 2014199404 A1	17 Jul 2014
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 33/24 (2019.01)		A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)		A 6 1 K 31/7088	

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

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA65 BB13 BB14 BB16 BB21 BB24 BB27 BB31 BB40
 CC27 EE41H EE41Q FF21 FF63 FF70
 4C084 AA19 MA43 MA56 MA58 MA63 MA66 NA03 NA14 ZA75 ZB26
 ZC75
 4C086 AA01 AA02 BA02 EA17 HA12 HA28 MA02 MA05 MA43 MA56
 MA58 MA63 MA66 NA03 NA14 ZA75 ZB26 ZC75