

(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2016-513075
(P2016-513075A)

(43) 公表日 平成28年5月12日(2016.5.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/337 (2006.01)	A 61 K 31/337	2 G 045
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 076
A61K 9/16 (2006.01)	A 61 K 9/16	4 C 086
A61K 47/42 (2006.01)	A 61 K 47/42	
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-552798 (P2015-552798)	(71) 出願人	508061974 アブラクシス バイオサイエンス, エル エルシー
(86) (22) 出願日	平成26年1月10日 (2014.1.10)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 900 25, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 11755, スイート 2300
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月8日 (2015.9.8)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/011006	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02014/110345	(72) 発明者	ハイス, カーラ アメリカ合衆国 カリフォルニア 945 10, ペニシア, ホウゾーン レーン 436
(87) 國際公開日	平成26年7月17日 (2014.7.17)		
(31) 優先権主張番号	61/848,780		
(32) 優先日	平成25年1月11日 (2013.1.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/752,397		
(32) 優先日	平成25年1月14日 (2013.1.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	13/794,486		
(32) 優先日	平成25年3月11日 (2013.3.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヌクレオシド輸送体のレベルに基づくがんの処置方法

(57) 【要約】

本発明は、ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルに基づいて、a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物ならびにb) ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を投与することによって、がんを処置するための方法および組成物を提供する。個体における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該個体に投与するステップを含み、ヌクレオシド輸送体のレベルが、処置のために該個体を選択するための基礎として使用される、方法。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

個体における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該個体に投与するステップを含み、又クレオシド輸送体のレベルが、処置のために該個体を選択するための基礎として使用される、方法。

【請求項 2】

前記個体が高レベルの前記又クレオシド輸送体を有する場合に、処置のために該個体が選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記又クレオシド輸送体が h E N T 1 である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

有効量の又クレオシドアナログを前記個体に投与するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記又クレオシドアナログがゲムシタビンである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記又クレオシド輸送体のレベルが、免疫組織化学の方法によって決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記又クレオシド輸送体のレベルが、タンパク質発現レベルに基づく、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記又クレオシド輸送体のレベルが、m R N A レベルに基づく、請求項 1 に記載の方法。

。

【請求項 9】

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前記組成物を前記個体に投与するステップの前に、該個体において前記又クレオシド輸送体のレベルを決定するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記又クレオシド輸送体レベルを、対照中の又クレオシド輸送体レベルと比較するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記又クレオシド輸送体のレベルが、免疫組織化学の方法によって決定される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記又クレオシド輸送体のレベルが、H スコアに従って分類される、請求項 11 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、静脈内投与される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

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と、前記又クレオシドアナログとが、逐次的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記組成物における前記ナノ粒子が、前記アルブミンでコーティングされた前記タキサンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記組成物における前記ナノ粒子が、約 2 0 0 n m 以下の平均直径を有する、請求項 1

50

に記載の方法。

【請求項 18】

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記個体がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

1) 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と、2) ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するための薬剤とを含む、キット。

【請求項 21】

前記ヌクレオシド輸送体が h E N T - 1 である、請求項 20 に記載のキット。

10

【請求項 22】

前記ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するための前記薬剤が、該ヌクレオシド輸送体を認識する抗体である、請求項 20 に記載のキット。

【請求項 23】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項 20 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2013年1月11日に出願した米国仮特許出願第 61 / 848,780 号、2013年1月14日に出願した米国仮特許出願第 61 / 752,397 号、および 2013年3月11日に出願した米国特許出願第 13 / 794,486 号からの優先権を主張する。これらの出願の内容は、それらの全体が本明細書中に参考として援用される。

20

【0002】

技術分野

本発明は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含む、応答性および / または処置の成功の見込みを決定するための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

30

背景

膵臓がんは、全てのがんの中で最も高い死亡率を有するがんの 1 つであり、2012 年に米国で推定 37,390 の死亡を引き起こすと予測される。Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2012) を参照のこと。膵臓がんの全てのステージを合わせると、1 年および 5 年の相対生存率は、それぞれ 26 % および 6 % である。膵臓がんによるこの高い死亡率は、診断の時点での転移性疾患の高い発生率に少なくとも一部起因する。結果として、膵臓がんに対する処置の選択肢は、非常に限定されている。

【0004】

膵臓がんを処置するための標準的なファーストライン処置は、ゲムシタビン（例えば、GEMZAR（登録商標））であり、これは、1996 年に米国食品医薬品局（「FDA」）によって承認された。126 人の局所進行膵臓がんを有する患者（63 人をゲムシタビンで処置した）による臨床試験では、ゲムシタビンは、全生存期間中央値（ゲムシタビンでは 5.7 カ月間対 5 - FU では 4.2 カ月間）、疾患進行までの時間の中央値（ゲムシタビンでは 2.1 カ月間対 5 - FU では 0.9 カ月間）および臨床的利益応答に関して、5 - フルオロウラシル（5-fluorouracil）（5 - FU）よりも優れていることが示された。しかし、ゲムシタビンは、1996 年の承認以降、膵臓がんを処置するための標準的な待機療法になっているが、膵臓がん処置における改善はほとんどなかった。

40

【0005】

ゲムシタビン / エルロチニブの組合せは、ゲムシタビン単独療法を超えて、全生存期間

50

中央値（6.4カ月間対6.0カ月間）および無進行生存期間中央値（3.8カ月間対3.5カ月間）を改善した。Mooreら、J. Clin. Oncol. 25巻、1960-1966頁（2007年）を参照のこと。全生存期間および無進行生存期間におけるこの非常に控えめな改善（それぞれ0.4カ月間および0.3カ月間）に基づいて、FDAは、2005年にこのゲムシタビン／エルロチニブの組合せを承認した。その承認にもかかわらず、ゲムシタビン／エルロチニブの組合せは、このゲムシタビン／エルロチニブの組合せと関連する副作用およびゲムシタビン単独療法を超えた生存に対する最小の改善に起因して、膵臓がんを処置するための標準治療として広く使用されてはいない。Niethoら、The Oncologist、13巻、562-576頁（2008年）を参照のこと。

10

【0006】

アルブミンベースのナノ粒子組成物が、タキサンなど、実質的に水に不溶性である薬物を送達するための薬物送達系として開発されている。例えば、米国特許第5,916,596号；米国特許第6,506,405号；米国特許第6,749,868号；および米国特許第6,537,579号；米国特許第7,820,788号；および米国特許第7,923,536号もまた参考のこと。アルブミンで安定化されたパクリタキセルのナノ粒子製剤 Abraxane（登録商標）が、転移性乳がんを処置するために、2005年に米国で承認され、種々の他の国において引き続いて承認された。これは、最近米国において非小細胞肺がんを処置することで承認され、膵臓がんおよび黒色腫などの処置が困難ながんを処置するための種々の臨床試験においても治療有効性を示している。

20

【0007】

ゲムシタビンと組み合わせたアルブミンベースのパクリタキセルナノ粒子組成物（例えば、Abraxane（登録商標））は、第I/I相試験において進行膵臓がんにおいて十分に忍容性のあることが見出され、抗腫瘍活性の証拠を示した。例えば、米国特許出願第2006/0263434号；Maitraら、Mol. Cancer Ther. 8巻（12 Suppl）C246（2009年）；Loehrら、J. of Clinical Oncology 27（15S）（5月20日 Supplement）：200巻、Abstract No. 4526（2009年）；Von Hoffら、J. of Clinical Oncology 27（15S）（5月20日 Supplement）、Abstract No. 4525（2009年）；およびKimら、Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 46, Abstract No. 1440（2005年）を参照のこと。

30

ヌクレオシド輸送体hENT1は、ゲムシタビンによって膵臓がんを処置するためのマークとして試験されてきたが、その結果は一貫していない。Spratlinら、Cancers 2010年、2巻、2044-2054頁；Santiniら、Current Cancer Drug Targets、2011年、11巻、123-129頁；Kawadaら、J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.、2012年、19巻、17-722頁；Morinagaら、Ann. Surg. Oncol.、2012年、19巻、S558-S564頁。

40

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。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

- 【特許文献1】米国特許第5,916,596号明細書
- 【特許文献2】米国特許第6,506,405号明細書
- 【特許文献3】米国特許第6,749,868号明細書
- 【特許文献4】米国特許第6,537,579号明細書
- 【特許文献5】米国特許第7,820,788号明細書
- 【特許文献6】米国特許第7,923,536号明細書

50

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2012)

【非特許文献2】Mooreら、J. Clin. Oncol. 25巻、1960-1966頁(2007年)

【非特許文献3】Nietoら、The Oncologist 13巻、562-576頁(2008年)

【非特許文献4】Maitraら、Mol. Cancer Ther. 8巻(12 Suppl) C246(2009年)

【非特許文献5】Loehrら、J. of Clinical Oncology 27(15S)(5月20日 Supplement):200巻、Abstract No. 4526(2009年)

【非特許文献6】Von Hoffら、J. of Clinical Oncology 27(15S)(5月20日 Supplement)、Abstract No. 4525(2009年)

【非特許文献7】Kimら、Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 46, Abstract No. 1440(2005年)

【非特許文献8】Spratlinら、Cancers 2010年、2巻、2044-2054頁

【非特許文献9】Santiniら、Current Cancer Drug Targets、2011年、11巻、123-129頁

【非特許文献10】Kawadaら、J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.、2012年、19巻、17-722頁

【非特許文献11】Morinagaら、Ann. Surg. Oncol.、2012年、19巻、S558-S564頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本出願は、個体(ヒト個体など)におけるがんを処置する方法を提供し、この方法は、a)タキサン(パクリタキセルなど)およびアルブミン(ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を上記個体に投与するステップ(静脈内投与するステップなど)を含み、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)を有する。一部の実施形態では、個体(ヒト個体など)におけるがんを処置する方法が提供され、この方法は、a)タキサン(パクリタキセルなど)およびアルブミン(ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を上記個体に投与するステップ(静脈内投与するステップなど)を含み、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルは、処置のために該個体を選択するための基礎として使用される。一部の実施形態では、上記個体は、該個体が高レベルのヌクレオシド輸送体を有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、上記個体は、該個体が低レベルのヌクレオシド輸送体を有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学の方法によって決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づく。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づく。

【0011】

上記実施形態のいずれかに従う一部の実施形態では、この方法は、有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を上記個体に投与するステップをさらに含む。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と、このヌクレオシドアナログとは、逐次的に投与される。一部の実施形態では、タキサンおよびアルブミン

10

20

30

40

50

を含むナノ粒子を含む組成物と、このヌクレオシドアナログとは、同時に投与される。

【0012】

上記実施形態のいずれかに従う一部の実施形態では、この組成物におけるナノ粒子は、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、この組成物におけるナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、この組成物は、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))である。

【0013】

上記実施形態のいずれかに従う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の前に、ヌクレオシド輸送体のレベルを決定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、上記個体においてヌクレオシド輸送体(hENT1など)のタンパク質発現レベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、このヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、H-スコアに従って、高い、中間または低いと分類される。

10

【0014】

別の一態様では、1)タキサン(パクリタキセルなど)およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物と、2)ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するための薬剤とを含むキットが提供される。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するための薬剤は、ヌクレオシド輸送体を認識する抗体である。

20

【0015】

また、本明細書に記載される方法に有用な組成物(医薬組成物など)、医薬、キット、および単位用量も提供される。

【0016】

本発明のこれらの態様および利点、ならびに他の態様および利点は、後続の詳細な説明および付属の特許請求の範囲から明らかとなる。本明細書に記載される多様な実施形態の1つの特性、一部の特性、またはすべての特性を組み合わせて、本発明の他の実施形態を形成することができる。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

発明の詳細な説明

本発明は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて、アルブミンベースのタキサンナノ粒子組成物によってがんを処置する方法を提供する。ヌクレオシド輸送体のレベルは、処置のために患者を選択するための基礎として使用され、したがって、がん処置に対する調整されたアプローチを提供する。かかる調整されたアプローチは、がん処置による成功の見込みを増加させ(およびしたがって信頼度を増加させ)、処置に対して応答性でない可能性が低い個体を処置する際に招く不必要的コストを回避する。

【0018】

一態様では、タキサン(パクリタキセルなど)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高レベルのヌクレオシド輸送体を有する上記個体に投与することによって、一部の実施形態では、有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)をさらに投与することによって、該個体におけるがんを処置する方法が提供される。

40

【0019】

別の一態様では、タキサン(パクリタキセルなど)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低レベルのヌクレオシド輸送体を有する上記個体に投与することによって、一部の実施形態では、有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)をさらに投与することによって、該個体におけるがんを処置する方法が提供される。

【0020】

別の一態様では、タキサン(パクリタキセルなど)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上記個体に投与することによって、一部の実施形態では、有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)をさらに投与することによって、上記個体に

50

おけるがんを処置する方法が提供され、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルに基づいて、処置のために選択される。

【0021】

別の一態様では、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物と、一部の実施形態では、有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）とによる処置のために、個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含む。

【0022】

ヌクレオシド輸送体のレベルは、以下のうちのいずれか1つまたはそれより多くを決定するためにも、有用であり得る：（a）処置（複数可）を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；（b）処置（複数可）を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；（c）処置に対する応答性；（d）処置（複数可）を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；（e）処置（複数可）を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；（f）投与量の調整；（g）臨床的利益の見込みの予測。本出願は、上記方法のうちのいずれかを包含する。

10

【0023】

また、本明細書に記載される方法に有用な組成物（医薬組成物など）、医薬、キット、および単位用量も提供される。

20

【0024】

定義

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化すること、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。また、「処置」には、がんの病理学的帰結の軽減も包含される。本発明の方法は、処置のこれらの側面のうちの任意の1または複数を意図する。

30

【0025】

「個体」という用語は、哺乳動物を指し、これには、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、齧歯類、または靈長類が含まれるがこれに限定されない。一部の実施形態では、個体はヒトである。

【0026】

本明細書で用いられる「危険性がある」個体とは、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、がんの発症と相關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または複数を有する個体は、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。

40

【0027】

「補助の状況（adjuvant setting）」とは、個体が、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、彼らのがんの既往歴のために、これらの

50

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。

【0028】

「新補助の状況（neo adjuvant setting）」とは、方法を、主要な／決定的な治療の前に実施する臨床状況を指す。

【0029】

本明細書で用いられる、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応じて、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。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典型的である。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）を含むがんの進行を指す場合がある。

10

20

30

40

50

【0030】

本明細書で用いられる「組合せ療法」とは、第1の薬剤を、別の薬剤と共に投与することを意味する。「～と共に」とは、同じ個体への他の薬剤の投与に加えた、本明細書に記載されるナノ粒子組成物の投与など、別の処置モダリティーに加えた、1つの処置モダリティーの投与を指す。したがって、「～と共に」は、個体に他の処置モダリティーを送達する前、送達する間、または送達した後における、1つの処置モダリティーの投与を指す。かかる組合せは、単一の処置レジメンまたはレジメの一部であるとみなされる。

【0031】

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。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、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、1回または複数回の投与で投与することができる。薬物または組成物の有効量は、（i）がん細胞の数を低減することが可能であり、（ii）腫瘍のサイズを縮小させることができあり、（iii）末梢器官へのがん細胞の浸潤をある程度まで阻害し、遅滞させ、緩徐化し、好ましくは停止させることができあり、（iv）腫瘍の転移を阻害する（すなわち、ある程度まで緩徐化し、好ましくは停止させる）ことが可能であり、（v）腫瘍の増殖を阻害することができあり、（vi）腫瘍の発生および／もしくは再発を予防するかもしくは遅延させることができあり、かつ／または（vii）がんと関連する症状のうちの1もしくは複数をある程度まで緩和することができる。

【0032】

本明細書で用いられる「同時投与」という用語は、組合せ療法における第1の療法と第2の療法とを、約10分間、約5分間、または約1分間以内のうちのいずれかなど、約15分間以内の時間間隔で投与することを意味する。第1の療法と第2の療法とを同時に投与する場合、第1の療法および第2の療法を同じ組成物（例えば、第1の療法および第2の療法の両方を含む組成物）中に含有させることもでき、別個の組成物中に含有させ（例えば、第1の療法を1つの組成物中に含有させ、第2の療法を別の組成物中に含有させ

る）こともできる。

【0033】

本明細書で用いられる「逐次投与」という用語は、組合せ療法における第1の療法および第2の療法を、約20分間、約30分間、約40分間、約50分間、約60分間またはそれより長い時間のうちのいずれかなど、約15分間を超える時間間隔で投与することを意味する。第1の療法をまず投与することもでき、第2の療法をまず投与することもできる。第1の療法と第2の療法とを別個の組成物中に含有させ、これらを同じパッケージまたはキットに含有させることもでき、異なるパッケージまたはキットに含有させることもできる。

【0034】

本明細書で用いられる「同時投与 (concurrent administration)」という用語は、組合せ療法における第1の療法の投与と、第2の療法の投与とが、互いに重複することを意味する。

【0035】

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、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、個体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。

【0036】

本明細書で用いられる「有害事象」または「A E」とは、市販の医薬製品を受けている個体、または治験医薬品もしくは非治験医薬品を受けている、臨床試験に参加している個体における、任意の有害な医療上のできごとを指す。このA Eは、個体の処置との因果関係を必ずしも有さない。したがって、A Eは、医薬製品に関連するとみなされるものであれみなされないものであれ、該医薬製品の使用に時間的に関連する任意の好ましくないおよび意図しない徴候、症状または疾患であり得る。A Eには以下が含まれるがこれらに限定されない：既存の病気の増悪；既存の突発性の事象または状態の頻度または強度における増加；試験の開始の前に存在していた可能性はあるものの、試験薬物の投与の後に検出または診断された状態；ならびにベースラインにおいて存在し、試験の開始後に悪化した連続的に持続性の疾患または症状。A Eは一般に、以下を含まない：医学的または外科的手順（例えば、手術、内視鏡検査、抜歯または輸血）；しかし、この手順をもたらす状態は有害事象である；悪化しない、試験の開始時に存在したまたは検出された既存の疾患、状態または検査値異常；有害な医療上のできごとに関連しない、待機目的で実施される入院または手順（例えば、美容手術もしくは待機手術のための入院、または社会的／便宜的入院）；個体の状態について予測されたものよりも重症でない限り、試験されている疾患またはその疾患に関連する徴候／症状；ならびにいずれの臨床的徴候も症状も伴わない試験薬物の過量投与。

【0037】

本明細書で用いられる「重篤な有害事象」または（SAE）とは、以下であるものが含まれるがこれらに限定されない任意の用量における、任意の有害な医療上のできごとを指す：a）致死的である；b）生命を脅かす（それが発生した場合の、その事象による死亡の差し迫った危険性として定義される）；c）持続性のもしくは顕著な身体障害もしくは無能を生じる；d）患者の入院を必要とする、もしくは既存の入院を延長する（除外：試験の間に悪化しなかった既存の状態の待機処置のための入院は、有害事象とみなされない。入院の間に発生する合併症はA Eであり、合併症が入院を延長する場合には、その事象は重篤である）；e）薬物療法を受けた個体の子孫における先天的異常／出生時欠損である；またはf）個体を危険にさらし得る、もしくは個体の基礎疾患と明らかに関連しない限り、上に列挙したアウトカムのうちの1つを予防するための介入を必要とし得る、上の

10

20

30

40

50

定義に含まれない状態。「有効性の欠如」（進行性疾患）は、A E または S A E とはみなされない。有効性の欠如から生じる徵候および症状または臨床的後遺症は、A E または S A E の定義を満たす場合には、報告すべきである。

【0038】

以下の定義が、標的病変に基づいて応答を評価するために使用され得る：「完全奏効」または「C R」とは、すべての標的病変の消失を指す；「部分奏効」または「P R」とは、ベースライン最長直径の合計（S L D）を参照としてみなしての、標的病変のS L Dにおける少なくとも30%の減少を指す；「安定な疾患」または「S D」とは、処置開始以降の底（n a d i r）S L Dを参照としてみなしての、P Rに適格であるには標的病変の収縮が十分でなく、P Dに適格であるには標的病変の増加が十分でないことを指す；そして「進行性疾患」または「P D」とは、処置開始以降に記録された底S L Dを参照としてみなしての、標的病変のS L Dにおける少なくとも20%の増加、または1つもしくはそれより多くの新たな病変の存在を指す。

10

【0039】

応答評価の以下の定義が、非標的病変を評価するために使用され得る：「完全奏効」または「C R」とは、すべての非標的病変の消失を指す；「安定な疾患」または「S D」とは、C RまたはP Dに適格でない、1つまたはそれより多くの非標的病変の持続を指す；そして「進行性疾患」または「P D」とは、既存の非標的病変（複数可）の「明確な進行」を指すか、または1つもしくはそれより多くの新たな病変（複数可）の出現が、進行性疾患とみなされる（被験体についてのP Dが、非標的病変（複数可）の進行にのみ基づいて、ある時点について評価される場合、さらなる基準が満たされる必要がある）。

20

【0040】

「無進行生存期間」（P F S）とは、がんが増殖しない、処置の間および処置の後の時間の長さを示す。無進行生存期間は、個体が完全奏効または部分奏効を経験した時間の量、ならびに個体が安定な疾患を経験した時間の量を含む。

【0041】

治療に対する「完全奏効」（C R）は、その腫瘍、および疾患のすべての証拠が消失した、評価可能であるが測定可能でない疾患を有する個体を定義する。

【0042】

治療に対する「部分奏効」（P R）は、部分奏効を明らかに示していると単純にカテゴライズされた、完全奏効に満たないものを有する個体を定義する。

30

【0043】

「安定な疾患」（S D）とは、上記個体が安定であることを示す。

【0044】

「相関する」または「相関すること」は、任意の方法で、第1の分析またはプロトコールの性能および/または結果を、第2の分析またはプロトコールの性能および/または結果と比較することを意味する。例えば、第1の分析またはプロトコールの結果を使用して、第2の分析またはプロトコールを実施すべきかどうかを決定することができる。遺伝子発現分析またはプロトコールの実施形態について、その遺伝子発現分析またはプロトコールの結果を使用して、特定の治療レジメンを実施すべきかどうかを決定することができる。

40

【0045】

「予測すること」または「予測」は、個体が、処置レジメンに対して有利にまたは不利に、のいずれかで応答する可能性がある見込みを指すために、本明細書で使用される。

【0046】

本明細書で用いられる「処置を開始する時点」または「ベースライン」とは、処置に対する最初の曝露の時点または最初の曝露の前の期間を指す。

【0047】

本明細書で用いられる「評価を補助する」方法とは、臨床的決定を行うことを補助する方法を指し、その評価について決定的であってもなくてもよい。

50

【0048】

本明細書で用いられる「応答する可能性がある」または「応答性」とは、腫瘍サイズにおける測定可能な低減または疾患もしくは疾患進行の証拠、完全奏効、部分奏効、安定な疾患、無進行生存期間の増加または延長、あるいは全生存期間の増加または延長から選択されるがこれらに限定されない、臨床的または非臨床的のいずれかの、任意の種類の改善または陽性応答を指す。

【0049】

本明細書で用いられる「試料」とは、例えば物理的、生化学的、化学的、生理学的および/または遺伝学的特徴に基づいて特徴付けられるおよび/または同定される分子を含む組成物を指す。

10

【0050】

本明細書で用いられる「細胞」は、特定の対象細胞だけではなく、かかる細胞の子孫または潜在的子孫も指すと理解される。特定の修飾は、変異または環境的影響のいずれかに起因して、後続する世代を生じ得るので、かかる子孫は、実際には親細胞と同一でない可能性があるが、本明細書で用いられるこの用語の範囲内になおも含まれる。

【0051】

「処置の開始の前または処置の開始の際に」測定されるヌクレオシド輸送体のレベルは、本明細書に記載される処置モダリティーの最初の投与を個体が受ける前にその個体において測定されたヌクレオシド輸送体のレベルである。

20

【0052】

本明細書に記載される処置（複数可）に「適切」である個体を含む、「適切であり得る」個体は、前記処置の投与から利益を受けないよりは利益を受ける可能性のある個体である。逆に、本明細書に記載される処置（複数可）に「不適切」である個体を含む、「適切であり得ない」または「不適切であり得る」個体は、前記処置の投与から利益を受けることに失敗しないよりは利益を受けることに失敗する可能性のある個体である。

【0053】

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

30

【0054】

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。

【0055】

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こと。

40

【0056】

当業者に明らかなように、評価される個体、処置のために選択される個体、および/または処置を受けている個体は、かかる活動を必要とする個体である。

【0057】

がんを処置する方法

本発明は、一実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンなど、例えばヒト血清アルブミン）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ことにより、上記個体におけるがん（臍臓がんなど）を処置する方法を提供し、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、i)タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンなど、例えばヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、ならびにii)有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を個体に投与することにより、上記個体におけるがん（臍臓がんなど）を処置する方法が提供され

50

、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子（約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む）を含む有効量の組成物；ならびに（ii）有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、ヒト個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、高レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体が、処置のために選択される。一部の実施形態では、低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体が、処置のために選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される（例えば、高いまたは低い）。

【0058】

一部の実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンなど、例えばヒト血清アルブミン）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ことにより、上記個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、i)タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンなど、例えばヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、ならびにii)有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を個体に投与することにより、上記個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子（約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む）を含む有効量の組成物；ならびに（ii）有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、ヒト個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベル（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される（例えば、高いまたは低い）。

【0059】

10

20

30

40

50

本明細書で用いられる「～に基づく（based uponまたはbased on）」は、本明細書に記載される個体の特徴を、評価、決定または測定すること（および好ましくは、処置を受けるのに適切な個体を選択すること）を含む。又クレオシド輸送体が、選択、評価（または評価を補助）、測定、または本明細書に記載される処置の方法を決定するための基礎として使用される場合、この又クレオシド輸送体は、処置の前および／またはその間に測定され、得られた値は、以下のいずれかを評価することにおいて、臨床医によって使用される：（a）処置（複数可）を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；（b）処置（複数可）を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；（c）処置に対する応答性；（d）処置（複数可）を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；（e）処置（複数可）を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；（f）投与量の調整；あるいは（g）臨床的利益の見込みの予測。

10

【0060】

本発明は、一実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）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ことにより、上記個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法を提供し、上記個体は、高レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）を有する。一部の実施形態では、（i）タキサン（パクリタキセルなど）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（ii）有効量の又クレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を個体に投与することにより、上記個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、上記個体は、高レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）を有する。一部の実施形態では、個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、（i）アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子（約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む）を含む有効量の組成物（；および（ii）有効量の又クレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、高レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）を有する。一部の実施形態では、ヒト個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、高レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）を有する。一部の実施形態では、この又クレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この又クレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この又クレオシド輸送体の発現は、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって、高いと決定される。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて、高いと決定される。

20

【0061】

本発明は、一実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）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ことにより、上記個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法を提供し、上記個体は、低レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）を有する。一部の実施形態では、（i）タキサン（パクリタキセルなど）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（ii）有効量の又クレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を個体に投与することにより、上記個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、上記個体は、低レベルの又クレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して低レベル）を有する。一部の実施形態では、個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子（約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む）を含む有効量の組成物；および（ii）有効量の又

30

40

50

クレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、低レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して低レベル）を有する。一部の実施形態では、ヒト個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与するステップを含み、上記個体は、低レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して低レベル）を有する。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって、低いと決定される。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて、低いと決定される。

10

【0062】

一部の実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物による処置のために、がん（膵臓がんなど）を有する個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、i)タキサン（パクリタキセルなど）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ii)有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）による処置のために、がん（膵臓がんなど）を有する個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、（i）アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子（約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む）を含む有効量の組成物；および（ii）有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）による処置のために、がん（膵臓がんなど）を有する個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）、および（ii）有効量のゲムシタビンによる処置のために、がん（膵臓がんなど）を有する個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、高レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体が、処置のために選択される。一部の実施形態では、低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体が、処置のために選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、この方法は、ヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される（例えば、高いまたは低い）。

20

【0063】

一部の実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物による処置のために、がん（膵臓がんなど）を有する個体を選択する（同定することを含む）方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（hENT1など）のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのヌクレオシド輸送体（hENT1など）（例えば、対照試料と比較して高レベル）を有する場合に選択される。一部の実施形態では、i)タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミンを含

30

40

50

むナノ粒子を含む組成物、ならびに i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)による処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して高レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、(i)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子(約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む)を含む有効量の組成物；および(i i)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)による処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して高レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、(i)有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)、および(i i)有効量のゲムシタビンによる処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して高レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照(本明細書に記載される対照のいずれかなど)と比較することによって決定される(例えば、高いまたは低い)。一部の実施形態では、この方法は、ヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される(例えば、高いまたは低い)。

【0064】

一部の実施形態では、タキサン(パクリタキセルなど)およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物による処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して低レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、i)タキサン(パクリタキセルなど)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 i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)による処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して低レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、(i)アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含むナノ粒子(約200nm以下の平均直径を有するナノ粒子を含む)を含む有効量の組成物；および(i i)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)による処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して低レベル)を有する場合に選択される。一部の実施形態では、(i)有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)、および(i i)有効量のゲムシタビンによる処置のために、がん(膵臓がんなど)を有する個体を選択する(同定することを含む)方法が提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体(hENT1など)のレベルを決定するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのヌクレオシド輸送体(hENT1など)(例えば、対照試料と比較して低レベル)を

10

20

30

40

50

有する場合に選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、この方法は、ヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される（例えば、高いまたは低い）。

【0065】

10

一部の実施形態では、個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、高いhENT1レベル（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における腫瘍がん（転移性腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a）個体のhENT1レベルを決定するステップ、ならびに（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのhENT1（例えば、対照試料と比較して高レベル）を有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における腫瘍がん（転移性腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a）該個体における高レベルのhENT1（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにb）（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、個体における腫瘍がん（転移性腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a）該個体におけるhENT1レベルを決定するステップ；b）該個体における高レベルのhENT1（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにc）（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照（本明細書に記載される対照のいずれかなど）と比較することによって決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、この方法は、ヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される（例えば、高いまたは低い）。一部の実施形態では、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²（例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む）であり、ゲムシタビンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約500mg/m²～約2000mg/m²（例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む）である。

【0066】

40

一部の実施形態では、個体におけるがん（腫瘍がんなど）を処置する方法が提供され、

50

この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与(例えば、静脈内)するステップを含み、上記個体は、低いhENT1レベル(例えば、対照試料と比較して低レベル)に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における膵臓がん(転移性膵臓がんなど)を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体のhENT1レベルを決定するステップ、ならびに(i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与(例えば、静脈内)するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのhENT1(例えば、対照試料と比較して低レベル)を有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における膵臓がん(転移性膵臓がんなど)を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体における低レベルのhENT1に基づいて(例えば、対照試料と比較して低レベルに基づいて)、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにb) (i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与(例えば、静脈内)するステップを含む。一部の実施形態では、個体における膵臓がん(転移性膵臓がんなど)を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体におけるhENT1レベルを決定するステップ；b) 該個体における低レベルのhENT1(例えば、対照試料と比較して低レベル)に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにc) (i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与(例えば、静脈内)するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、このレベルは、対照(本明細書に記載される対照のいずれかなど)と比較することによって決定される(例えば、高いまたは低い)。一部の実施形態では、この方法は、ヌクレオシド輸送体のレベルを対照と比較するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このレベルは、本明細書に記載されるH-スコア系などのスコアリング系に基づいて決定される(例えば、高いまたは低い)。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル)；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²(例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む)であり、ゲムシタビンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日日の約500mg/m²～約2000mg/m²(例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む)である。

【0067】

ヌクレオシド輸送体のレベルは、以下のうちのいずれかを決定するためにも、有用であり得る：(a) 処置(複数可)を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；(b) 処置(複数可)を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；(c) 処置に対する応答性；(d) 処置(複数可)を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；(e) 処置(複数可)を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；(f) 投与量の調整；(g) 臨床的利益の見込みの予測。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のレベルは、以下のうちのいずれかにおける評価を補助するためにも有用であり得る：(a) 処置(複数可)を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；(b) 処置(複数可)を最初に受けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；(c) 処置に対する応答性；(d) 処置(複数可)を受け続けることに対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある適合性；(e) 処置(複数可)を受け続けること

10

20

30

40

50

に対する個体のほぼ確実なまたは可能性のある不適合性；(f)投与量の調整；(g)臨床的利益の見込みの予測。

【0068】

一部の実施形態では、個体におけるがんを処置する方法が提供され、この方法は、a)タキサン(パクリタキセルなど)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；ならびに必要に応じてb)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を上記個体に投与するステップを含み、処置は、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベル(例えば、高レベル)に基づく。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT-1である。

10

【0069】

一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a)高レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を選択するステップ；ならびに(b)i)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必要に応じてii)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a)個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルを決定するステップ；b)高レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を選択するステップ；ならびにc)i)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必要に応じてii)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT-1である。

20

【0070】

一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a)低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を選択するステップ；ならびに(b)i)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必要に応じてii)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a)個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルを決定するステップ；b)低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を選択するステップ；ならびにc)i)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必要に応じてii)有効量のヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT-1である。

30

【0071】

一部の実施形態では、参照と比較して高レベルのヌクレオシド輸送体は、a)個体が処置に対して応答する可能性がより高いこと、またはb)その個体が処置のために選択されることを示す。一部の実施形態では、参照と比較して低レベルのヌクレオシド輸送体は、a)その個体が処置に対して応答する可能性がより低いこと、またはb)その個体が処置のために選択されないことを示す。したがって、一部の実施形態では、がんを有する個体が、処置に対して応答する可能性がより高いか処置に対して応答する可能性がより低いかを評価する方法が提供され、この処置は、i)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ii)有効量のヌクレオシドアナログを含み、前記方法は、個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルの発現を評価するステップを含み、高レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体が処置に対して応答する可能性がより高いことを示し、低レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体が処置に対して応答する可能性がより低いことを示す。一部の実施形態では、この方法は、i)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/またはii)有効量のヌクレオシドアナログを

40

50

、処置に対して応答する可能性があると決定される個体に上記個体投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。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組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。

【0072】

一部の実施形態では、参照と比較して低レベルのヌクレオシド輸送体は、a) 個体が処置に対して応答する可能性がより高いこと、またはb) 個体が処置のために選択されることを示す。一部の実施形態では、参照と比較して高レベルのヌクレオシド輸送体は、a) 個体が処置に対して応答する可能性がより低いこと、またはb) 個体が処置のために選択されないことを示す。したがって、一部の実施形態では、がんを有する個体が、処置に対して応答する可能性がより高いか処置に対して応答する可能性がより低いかを評価する方法が提供され、この処置は、i) 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i) 有効量のヌクレオシドアナログを含み、前記方法は、個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルの発現を評価するステップを含み、低レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体が処置に対して応答する可能性がより高いことを示し、高レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体が処置に対して応答する可能性がより低いことを示す。一部の実施形態では、この方法は、i) 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/またはi) 有効量のヌクレオシドアナログを、処置に対して応答する可能性があると決定された個体に上記個体投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。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組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。

10

20

30

【0073】

個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルは、個体由来の試料を分析することによって決定され得る。適切な試料には、腫瘍組織、この腫瘍に隣接する正常組織、この腫瘍に対して遠位の正常組織、または末梢血リンパ球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、この試料は腫瘍組織である。一部の実施形態では、この試料は、がん細胞（例えば、膵臓がん細胞）の細針吸引物、または腹腔鏡検査により取得されたがん細胞（例えば、膵臓がん細胞）などのがん細胞を含む生検である。一部の実施形態では、この生検細胞は、ペレットへと遠心分離され、固定され、分析の前にパラフィン中に包埋される。一部の実施形態では、この生検細胞は、分析の前に急速凍結される。一部の実施形態では、この生検細胞は、ヌクレオシド輸送体を認識する抗体と混合される。

【0074】

一部の実施形態では、この試料は、循環する転移性膵臓がん細胞を含む。一部の実施形態では、この試料は、膵臓の循環腫瘍細胞（CTC）を血液からソーティングすることによって取得される。さらなる一実施形態では、これらのCTCは、原発性腫瘍から脱離したものであり、体液中を循環する。なおさらなる一実施形態では、これらのCTCは、原発性腫瘍から脱離したものであり、血流中を循環する。さらなる一実施形態では、これらのCTCは、転移の指標である。

30

【0075】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、約40分間未満、約30分間未満または約30～約40分間などの約50分間未満にわたる、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投与を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、約50mg/m²と約300mg/m²の間（例えば、約50mg/m²～約260mg/m²、約100mg/m²～約150mg/m²、例えば約125mg/m²を含む）の、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量（用量）を含む。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の量（用量）は、約50mg/m²、約75mg/m²、または約100mg/m²、約125mg/m²、または約150mg/m²である。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、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の非

40

50

経口投与を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、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の静脈内投与を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、毎週、または4週間のうちの3週間にわたって毎週の、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投与を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、任意のステロイド前投薬なしおよび／またはG-C-S-F予防なしの、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投与を含む。上記方法のうちのいずれかの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およびヌクレオシドアナログは逐次的に投与される。

【0076】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、約500mg/m²～約2000mg/m²の間の、約1000mg/m²～約2000mg/m²の間の、例えば、約600mg/m²、約800mg/m²、約1000mg/m²、約1250mg/m²、約1500mg/m²、約1750mg/m²、または約2000mg/m²を含む、ヌクレオシドアナログの量(用量)を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、ヌクレオシドアナログの静脈内投与を含む。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、処置は、毎週、または4週間のうちの3週間にわたって毎週の、ヌクレオシドアナログの投与を含む。

【0077】

一部の実施形態では、上記個体上記個体はヒトである。一部の実施形態では、上記個体上記個体は女性である。一部の実施形態では、上記個体上記個体は男性である。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、約65歳未満である。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、少なくとも約65歳、少なくとも約70歳または少なくとも約75歳である。

【0078】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、肺がん、子宮がん、腎臓がん、卵巣がん、乳がん、子宮内膜がん、頭頸部がん、膵臓がんおよび黒色腫からなる群から選択される。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、ファーストライン治療である。

【0079】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは膵臓がんである。本明細書に記載される方法で処置され得る膵臓がんには、外分泌膵臓がんおよび内分泌膵臓がんが含まれるがこれらに限定されない。外分泌膵臓がんには、腺癌、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、膠様癌、破骨細胞様巨細胞を伴う未分化癌、肝様癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性囊胞新生物、膵芽腫、漿液性囊胞腺腫、印環細胞癌、充実性偽乳頭(solid and pseudopapillary)腫瘍、膵管癌および未分化癌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、この外分泌膵臓がんは、膵管癌である。内分泌膵臓がんには、インスリノーマおよびグルカゴノーマ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、この膵臓がんは、初期ステージの膵臓がん、非転移性膵臓がん、原発性膵臓がん、切除された膵臓がん、進行膵臓がん、局所進行膵臓がん、転移性膵臓がん、切除不能な膵臓がん、寛解中の膵臓がん、再発性膵臓がん、補助の状況における膵臓がん、または新補助の状況における膵臓がんのいずれかである。一部の実施形態では、この膵臓がんは、局所進行膵臓がん、切除不能な膵臓がんまたは転移性膵管癌である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、ゲムシタビンベースの治療に対して抵抗性である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、ゲムシタビンベースの治療に対して不応性である。

【0080】

一部の実施形態では、上記個体上記個体は、膵臓がん(転移性がんなど)を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、局所進行切除不能な膵臓がんを有する。一部の実施形態では、この膵臓がんの原発位置は、膵臓の頭部である。一部の実施形態では、この膵臓がんの原発位置は、膵臓の体部である。一部の実施形態では、この膵臓がんの原発位置は、膵臓の尾部である。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、肝臓に転移を有

10

20

30

40

50

する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、肺転移を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、腹膜癌腫症を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、膵臓がんの診断の時点で、ステージⅣの膵臓がんを有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、3つまたはそれより多くの転移部位を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、3つよりも多い転移部位を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、 $59 \times \text{ULN}$ (正常の上限) である血清 C A 19 - 9 レベルを有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、70と80の間のカルノフスキーパフォーマンスステータス (KPS) を有する。一部の実施形態では、上記個体上記個体は、膵臓の腺癌を有する。

【0081】

10

一部の実施形態では、ヒト個体における膵臓の局所進行切除不能なまたは転移性の腺癌を処置する方法が提供され、この方法は、(i) 有効量の Nab - パクリタキセル (例えば、約 5 mg / m² の Nab - パクリタキセル) ; および (ii) 有効量のゲムシタピンを上記個体に (約 30 ~ 約 40 分間にわたる静脈内注入などによって) 静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 125 mg / m² であり、ゲムシタピンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 1000 mg / m² であり、上記個体は、ヌクレオシド輸送体 (hENT1 など) のレベルに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、このゲムシタピンは、ナノ粒子組成物の投与の完了の直後に投与される。

20

【0082】

一部の実施形態では、ヒト個体における膵臓の局所進行切除不能なまたは転移性の腺癌を処置する方法が提供され、この方法は、(i) 有効量の Nab - パクリタキセル (例えば、約 5 mg / m² の Nab - パクリタキセル) ; および (ii) 有効量のゲムシタピンを上記個体に (約 30 ~ 約 40 分間にわたる静脈内注入などによって) 静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 125 mg / m² であり、ゲムシタピンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 1000 mg / m² であり、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体 (hENT1 など) を有する。一部の実施形態では、このゲムシタピンは、ナノ粒子組成物の投与の完了の直後に投与される。

30

【0083】

一部の実施形態では、ヒト個体における膵臓の局所進行切除不能なまたは転移性の腺癌を処置する方法が提供され、この方法は、(i) 有効量の Nab - パクリタキセル (例えば、約 5 mg / m² の Nab - パクリタキセル) ; および (ii) 有効量のゲムシタピンを上記個体に (約 30 ~ 約 40 分間にわたる静脈内注入などによって) 静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 125 mg / m² であり、ゲムシタピンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 1000 mg / m² であり、上記個体は、低レベルのヌクレオシド輸送体 (hENT1 など) を有する。一部の実施形態では、このゲムシタピンは、ナノ粒子組成物の投与の完了の直後に投与される。

40

【0084】

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 つまたはそれより多くのために使用され得る：がんの 1 つもしくはそれより多くの症状を緩和する、がんの進行を遅延させる、がん腫瘍サイズを収縮させる、がん間質を崩壊させる (破壊するなど)、がん腫瘍増殖を阻害する、全生存期間を延長する、無疾患生存期間を延長する、がん疾患進行までの時間を延長する、がん腫瘍転移を予防または遅延させる、既存のがん腫瘍転移を低減させる (根絶する (eradication) など)、既存のがん腫瘍転移の発生率もしくは負荷を低減させる、がんの再発を予防する、および / またはがんの臨床的利益を改善する。

【0085】

50

ヌクレオシド輸送体

本明細書に記載されるヌクレオシド輸送体は、原形質膜を介して生理学的ヌクレオシドを移動させる一群の膜輸送タンパク質である。ヌクレオシド輸送体は、*d e n o v o*ヌクレオシド合成経路を欠く細胞においてヌクレオチド合成に必要とされ、がんおよびウイルス化学療法に使用される細胞傷害性ヌクレオシドおよびヌクレオシドアナログ薬の取り込みにも必要である。ヒトの細胞および組織におけるヌクレオシド輸送体の2つの主要なクラスは、受動拡散型ヌクレオシド輸送体(ENT)および濃縮型ヌクレオシド輸送体(CNT)である。SLC29としても公知の受動拡散型ヌクレオシド輸送体(ENT)ファミリーは、双方向的様式で親水性ヌクレオシドを輸送できる一群の原形質膜輸送タンパク質である。それぞれSLC29A1遺伝子、SLC29A2遺伝子、SLC28A3遺伝子およびSLC28A4遺伝子によってコードされるENT1、ENT2、ENT3およびENT4と命名された4つの公知のENTが存在する。SLC28としても公知の濃縮型ヌクレオシド輸送体(CNT)ファミリーは、3つのメンバー、それぞれSLC28A1遺伝子、SLC28A2遺伝子およびSLC28A3遺伝子によってコードされるCNT1、CNT2およびCNT3を有する。

10

【0086】

ENTおよびCNTファミリーのメンバーを介して細胞に進入し得るヌクレオシドには、ゲムシタピン、カペシタピン、フルダラピン、シタラピン、クロファラピンおよびクラドリビンが含まれる。異なるヌクレオシド輸送体が原形質膜を横切って特定の化合物を移動させる能力には、可変性が存在する。例えば、hENT2は、hENT1よりも良好に、ヒポキサンチンおよび他のプリン核酸塩基を輸送する。hENT1は、他の公知のヌクレオシド輸送体よりも効率的に、ゲムシタピンを輸送する。ヒト受動拡散型ヌクレオシド輸送体1(hENT1)は、膜貫通糖タンパク質であり、原形質膜およびミトコンドリア膜に局在し、周囲の媒体からのヌクレオシドの細胞取り込みを媒介する。hENT1タンパク質は、ニトロベンジルチオイノシン(NBMPR)による阻害に対して感受性である。

20

【0087】

本明細書の方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のレベルが決定される。一部の実施形態では、1つのヌクレオシド輸送体のレベルが決定される。一部の実施形態では、複数のヌクレオシド輸送体のレベルが決定される。一部の実施形態では、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベルが決定される。一部のさらなる実施形態では、hENT1のレベルが決定される。

30

【0088】

本明細書で評価されるヌクレオシド輸送体には、表1中のヌクレオシド輸送体が含まれるがこれらに限定されない。

【表1】

表1.ヌクレオシド輸送体

遺伝子	Genbank 受託番号
hENT1	NM_001078174.1, NM_001078175.2, NM_001078176.2, NM_001078177.1, NM_004955.2
hENT2	NM_001532.2
hENT3	NM_001174098.1, NM_018344.5
hENT4	NM_001040661.1, NM_153247.2
hCNT1	NM_004213.3, NM_201651.1
hCNT2	NM_004212.3
hCNT3	NM_001199633.1, NM_022127.2

10

【0089】

ヌクレオシド輸送体のレベルを決定する方法

20

本明細書に記載される方法は、一部の実施形態では、個体における1つまたはそれよりも多くのヌクレオシド輸送体のレベルを決定するステップを含む。一部の実施形態では、このレベルは、試料におけるヌクレオシド輸送体の活性レベルであり、この活性レベルは、例えば、細胞、試料または腫瘍中の、このヌクレオシド輸送体によって膜を横切って移動される親水性ヌクレオシドの総量の尺度を包含し得る。一部の実施形態では、このレベルは、活性レベルと相關する発現レベルである。一部の実施形態では、このレベルは、細胞（例えば、細胞の表面）、試料または腫瘍中に存在するタンパク質の尺度である。一部の実施形態では、このレベルは、細胞、試料または腫瘍中に存在する核酸の尺度である。一部の実施形態では、このレベルは、ヌクレオシド輸送体のタンパク質レベルまたはmRNAレベルと相關する、ヌクレオシド輸送体遺伝子における変異または多型に基づく。一部の実施形態では、このレベルは、タンパク質発現レベルである。一部の実施形態では、このレベルは、mRNAレベルである。

30

【0090】

ヌクレオシド輸送体のレベルは、当該分野で公知の方法によって決定され得る。例えば、Spratlinら、Cancers 2010年、2巻、2044～2054頁；Santiniら、Current Cancer Drug Targets、2011年、11巻、123～129頁；Kawadaら、J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.、2012年、19巻：17～722頁；Morinagaら、Ann. Surg. Oncol.、2012年、19巻、S558～S564頁を参照のこと。米国特許出願公開第2013/0005678号もまた参照のこと。

30

【0091】

個体におけるヌクレオシド輸送体のレベルは、試料（例えば、個体由来の試料または参照試料）に基づいて決定され得る。一部の実施形態では、この試料は、組織、臓器、細胞または腫瘍由来である。一部の実施形態では、この試料は、生物学的試料である。一部の実施形態では、この生物学的試料は、生物学的流体試料または生物学的組織試料である。さらなる実施形態では、この生物学的流体試料は、体液である。体液には、血液、リンパ液、唾液、精液、腹水、脳脊髄液、母乳および胸水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、この試料は、例えば血小板、リンパ球、多形核細胞、マクロファージおよび赤血球を含む血液試料である。

40

【0092】

一部の実施形態では、この試料は、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接する正常組織、前記腫瘍に対して遠位の正常組織、血液試料または他の生物学的試料である。一部の実施形態では、この試料は、固定された試料である。固定された試料には、ホルマリン固定された試料

50

、パラフィン包埋試料または凍結試料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、この試料は、がん細胞を含む生検である。さらなる一実施形態では、この生検は、臍臓がん細胞の細針吸引物である。さらなる一実施形態では、この生検は、腹腔鏡検査により取得された臍臓がん細胞である。一部の実施形態では、この生検細胞は、ペレットへと遠心分離され、固定され、パラフィン中に包埋される。一部の実施形態では、この生検細胞は、急速凍結される。一部の実施形態では、この生検細胞は、ヌクレオシド輸送体を認識する抗体と混合される。一部の実施形態では、生検は、個体ががんを有するかどうかを決定するために採取され、次いで試料として使用される。一部の実施形態では、この試料は、手術により取得された腫瘍細胞を含む。一部の実施形態では、試料は、ヌクレオシド輸送体レベルの決定が行われるときとは異なる時点で取得され得る。

10

【0093】

一部の実施形態では、この試料は、循環する転移性臍臓がん細胞を含む。一部の実施形態では、この試料は、臍臓の循環腫瘍細胞（C T C）を血液からソーティングすることによって取得される。さらなる一実施形態では、これらのC T Cは、原発性腫瘍から脱離したものであり、体液中を循環する。なおさらなる一実施形態では、これらのC T Cは、原発性腫瘍から脱離したものであり、血流中を循環する。さらなる一実施形態では、これらのC T Cは、転移の指標である。

【0094】

一部の実施形態では、1つのヌクレオシド輸送体（h E N T 1など）のレベルが決定される。一部の実施形態では、2つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体のレベルが決定される；例えば、h E N T 1、h E N T 2、h E N T 3、h E N T 4、h C N T 1、h C N T 2およびh C N T 3からなる群から選択される1つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体が、決定され得る。1つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体には、例えば、少なくとも2つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体、少なくとも3つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体、少なくとも4つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体、少なくとも5つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体または少なくとも6つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体が含まれる。一部の実施形態では、この1つまたはそれより多くのヌクレオシド輸送体には、h E N T 1が含まれる。

20

【0095】

一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のタンパク質発現レベルが決定される。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のm R N Aレベルが決定される。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体のレベルは、免疫組織化学的方法によって決定される。

30

【0096】

ヌクレオシド輸送体のレベルは、対照試料と比較して、高いレベルまたは低いレベルであり得る。一部の実施形態では、個体中のヌクレオシド輸送体のレベルは、対照試料中のヌクレオシド輸送体のレベルと比較される。一部の実施形態では、被験体中のヌクレオシド輸送体のレベルは、複数の対照試料中のヌクレオシド輸送体のレベルと比較される。一部の実施形態では、複数の対照試料が、がんを有する個体中のヌクレオシド輸送体のレベルを分類するために使用される統計値を生成するために使用される。

40

【0097】

一部の実施形態では、D N Aコピー数が決定され、ヌクレオシド輸送体をコードする遺伝子についての高いD N Aコピー数（例えば、対照試料と比較して高いD N Aコピー数）は、高いレベルのヌクレオシド輸送体を示す。

【0098】

ヌクレオシド輸送体レベルの分類またはランキング（即ち、高いまたは低い）は、対照レベルの統計学的分布と比較して決定され得る。一部の実施形態では、この分類またはランキングは、個体から取得された対照試料との比較である。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体（例えばh E N T 1）のレベルは、対照レベルの統計学的分布と比較して分類またはランキングされる。一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体（例えばh E N T 1）のレベルは、被験体から取得された対照試料からのレベルと比較して分類またはラン

50

キングされる。

【0099】

対照試料は、非対照試料と同じ供給源および方法を使用して取得され得る。一部の実施形態では、この対照試料は、異なる個体（例えば、がんを有さない個体、ならびに／または類似の民族、年齢および性別の実体（identity）を共有する個体）から取得される。試料が腫瘍組織試料である一部の実施形態では、この対照試料は、同じ個体由来の非がん性試料であり得る。一部の実施形態では、複数の対照試料（例えば、異なる個体由来）が、特定の組織、臓器または細胞集団におけるヌクレオシド輸送体のレベルの範囲を決定するために使用される。一部の実施形態では、この対照試料は、適切な対照であることが決定されている、培養された組織または細胞である。一部の実施形態では、この対照は、このヌクレオシド輸送体を発現しない細胞である。一部の実施形態では、標準化された試験における臨床的に許容された正常レベルが、ヌクレオシド輸送体レベルを決定するために対照レベルとして使用される。一部の実施形態では、被験体中のヌクレオシド輸送体（例えばhENT1）の参照レベルは、免疫組織化学ベースのスコアリング系などのスコアリング系、例えば、本明細書でさらに議論されるH-スコアに従って、高い、中間または低いと分類される。一部の実施形態では、被験体中のヌクレオシド輸送体（例えばhENT1）の参照レベルは、H-スコアが全中央値H-スコア以下である場合に、低い試料として分類される。

10

【0100】

一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体レベルは、個体においてヌクレオシド輸送体のレベルを測定し、対照または参照（例えば、所与の患者集団についての中央値レベルまたは第2の個体のレベル）と比較することによって、決定される。例えば、単一の個体についてのヌクレオシド輸送体（例えばhENT1）のレベルが、患者集団の中央値レベルを上回ると決定される場合、その個体は、そのヌクレオシド輸送体の高い発現を有すると決定される。あるいは、単一の個体についてのヌクレオシド輸送体のレベルが、患者集団の中央値レベルを下回ると決定される場合、その個体は、そのヌクレオシド輸送体の低い発現を有すると決定される。一部の実施形態では、上記個体は、処置に対して応答性である第2の個体および／または患者集団と比較される。一部の実施形態では、上記個体は、処置に対して応答性でない第2の個体および／または患者集団と比較される。本明細書の実施形態のいずれかでは、これらのレベルは、ヌクレオシド輸送体（例えばhENT1）をコードする核酸のレベルを測定することによって決定される。例えば、単一の個体についてのヌクレオシド輸送体をコードするmRNAのレベルが、患者集団の中央値レベルを上回ると決定される場合、その個体は、高いレベルの、そのヌクレオシド輸送体をコードするmRNAを有すると決定される。あるいは、単一の個体についてのそのヌクレオシド輸送体をコードするmRNAのレベルが、患者集団の中央値レベルを下回ると決定される場合、その個体は、低いレベルの、そのヌクレオシド輸送体をコードするmRNAを有すると決定される。一部の実施形態では、そのmRNAは、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群より選択されるヌクレオシド輸送体をコードする。一部の実施形態では、そのmRNAは、hENT1をコードする。

20

【0101】

一部の実施形態では、ヌクレオシド輸送体の参照レベルは、ヌクレオシド輸送体レベルの統計学的分布を得ることによって決定される。

30

【0102】

一部の実施形態では、バイオインフォマティクス方法が、ヌクレオシド輸送体のレベルの決定および分類のために使用される。多数の代替的バイオインフォマティクスアプローチが、遺伝子発現プロファイリングデータを使用して、遺伝子セット発現プロファイルを評価するために開発されている。方法としては、Segal, E.ら、Nat. Genet. 34: 66-176 (2003年)；Segal, E.ら、Nat. Genet. 36: 1090-1098頁(2004年)；Barry, W. T. ら

40

50

、 Bioinformatics 21:1943-1949頁(2005年) ; Tian, L. ら、 Proc Nat'l Acad Sci USA 102:13544-13549頁(2005年) ; Novak B A および Jain A N. Bioinformatics 22:233-41頁(2006年) ; Maglietta R ら、 Bioinformatics 23:2063-72頁(2007年) ; Bussemaker H J, BMC Bioinformatics 8 Suppl 6: S6頁(2007年) に記載されるものが挙げられるがこれらに限定されない。又クレオシド輸送体をコードする遺伝子には、 SLC29A1、 SCL29A2、 SLC29A3、 SLC29A4、 SLC28A1、 SLC28A1、 SLC28A2 および SLC28A3 のうちの 1 つまたはそれより多くが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0103】

一部の実施形態では、 m R N A レベルが決定され、低いレベルは、臨床的に正常とみなされるレベルまたは対照から取得されたレベルに対して、約 1.1 倍未満、約 1.2 倍未満、約 1.3 倍未満、約 1.5 倍未満、約 1.7 倍未満、約 2 倍未満、約 2.2 倍未満、約 2.5 倍未満、約 2.7 倍未満、約 3 倍未満、約 5 倍未満、約 7 倍未満、約 10 倍未満、約 20 倍未満、約 50 倍未満、約 70 倍未満、約 100 倍未満、約 200 倍未満、約 500 倍未満、約 1000 倍未満または 1000 倍未満の m R N A レベルである。一部の実施形態では、高いレベルは、臨床的に正常とみなされるレベルまたは対照から取得されたレベルに対して、約 1.1 倍超、約 1.2 倍超、約 1.3 倍超、約 1.5 倍超、約 1.7 倍超、約 2 倍超、約 2.2 倍超、約 2.5 倍超、約 2.7 倍超、約 3 倍超、約 5 倍超、約 7 倍超、約 10 倍超、約 20 倍超、約 50 倍超、約 70 倍超、約 100 倍超、約 200 倍超、約 500 倍超、約 1000 倍超または 1000 倍超の、 m R N A レベルである。

20

【0104】

一部の実施形態では、タンパク質発現レベルは、例えば、免疫組織化学によって決定される。例えば、低いレベルまたは高いレベルについての基準は、例えば又クレオシド輸送体タンパク質を特異的に認識する抗体を使用することによる、陽性染色細胞の数および/または染色の強度に基づいて作成され得る。一部の実施形態では、このレベルは、約 1 % 未満、約 5 % 未満、約 10 % 未満、約 15 % 未満、約 20 % 未満、約 25 % 未満、約 30 % 未満、約 35 % 未満、約 40 % 未満、約 45 % 未満または約 50 % 未満の細胞が陽性染色を有する場合、低い。一部の実施形態では、このレベルは、染色が、陽性対照染色よりも、 1 %、 5 %、 10 %、 15 %、 20 %、 25 %、 30 %、 35 %、 40 %、 45 % または 50 % 低い強度である場合、低い。

30

【0105】

一部の実施形態では、このレベルは、約 40 % 超、約 45 % 超、約 50 % 超、約 55 % 超、約 60 % 超、約 65 % 超、約 70 % 超、約 75 % 超、約 80 % 超、約 85 % 超または約 90 % 超の細胞が陽性染色を有する場合、高い。一部の実施形態では、このレベルは、染色が陽性対照染色と同等の強度である場合、高い。一部の実施形態では、このレベルは、染色が陽性対照染色の強度の 80 %、 85 % または 90 % である場合、高い。

【0106】

一部の実施形態では、このスコアリングは、米国特許出願公開第 2013 / 0005678 号に記載された「 H - スコア 」に基づく。 H - スコアは、式： $3 \times$ 強く染色する細胞の百分率 + $2 \times$ 中程度に染色する細胞の百分率 + 弱く染色する細胞の百分率によって得られ、 0 ~ 300 の範囲を与える。

40

【0107】

一部の実施形態では、強い染色、中程度の染色および弱い染色は、範囲が確立され、染色の強度がその範囲内にビニングされる (b i n n e d) 、較正されたレベルの染色である。一部の実施形態では、強い染色は、 75 パーセンタイルを上回る強度範囲の染色であり、中程度の染色は、 25 パーセンタイル ~ 75 パーセンタイルの強度範囲の染色であり、低い染色は、 25 パーセンタイルを下回る強度範囲の染色である。一部の態様では、特定の染色技術に精通している当業者は、ビンのサイズを調整し、染色カテゴリーを定義す

50

る。

【0108】

一部の実施形態では、高いhENT1染色という表示（label）は、染色された細胞の50%超が強い反応性を示した場合に割り当てられ、hENT1染色なしという表示は、染色された細胞の50%未満において染色が観察されなかった場合に割り当てられ、低いhENT1染色という表示は、他の全ての場合に割り当てられる。

【0109】

一部の実施形態では、試料、患者などにおけるhENT1レベルの評価およびスコアリングは、1人またはそれより多くの経験を積んだ臨床医、即ち、hENT1発現およびhENT1の染色パターンについて経験を積んだ臨床医によって実施される。例えば、一部の実施形態では、この臨床医（複数可）は、評価されスコアリングされている試料、患者などについての臨床的特徴およびアウトカムに関して盲検にされる。

10

【0110】

ヌクレオシド輸送体レベルの決定のために診断検査室に試料を配達すること；既知のレベルのヌクレオシド輸送体を有する対照試料を提供すること；ヌクレオシド輸送体に対する抗体（例えば、hENT1抗体）を提供すること；この抗体による結合に、試料および対照試料を供すること；ならびに／または抗体結合の相対量を検出することによって、がんの処置を方向付ける方法が、本明細書にさらに提供され、この試料のレベルは、患者が本明細書に記載される方法のうちのいずれか1つによる処置を受けるべきであるという結論を提供するために使用される。

20

【0111】

疾患の処置を方向付ける方法もまた本明細書に提供され、この方法は、試料中のヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）の存在（またはレベル）に関するデータを精査または分析するステップ；および処置に応答することに対する個体の見込みまたは適合性についての結論を個体に提供し、データの精査または分析に基づく結論を医療提供者または医療管理者に提供するステップをさらに含む。本発明の一態様では、結論は、ネットワークを経由したデータの伝送である。

20

【0112】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんの1つまたはそれより多くの特徴は、SPARCのレベルを決定することをさらに含む。SPARC（分泌タンパク質、酸性およびシステインリッチ（Secreted Protein、Acidic and Rich in Cysteine））は、いくつかの侵襲性がん（aggressive cancer）において上方調節されるマトリセルラタンパク質である。Porterら、J. Histochem. Cytochem. 1995年；43巻：791頁を参照のこと。ヒトSPARC遺伝子は、303アミノ酸のSPARCタンパク質をコードするが、成熟SPARCは、285アミノ酸の糖タンパク質である。シグナル配列の切断後、グリコシル化に起因して、SDA-PAGE上で43kDの位置に移動する32kDの分泌形態が生成される。

30

【0113】

したがって、一部の実施形態では、本出願は、個体におけるがん（腎臓がんなど）を処置する方法を提供し、この方法は、（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、高いhENT1レベルおよび高いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における腎臓がん（転移性腎臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a)該個体のhENT1レベルおよびSPARCレベルを決定するステップ、ならびに（i）有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および（ii）有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、該個体が高レベルのhENT1および高レベルのSPARC（例えば、対照試料と比較して高レベル）を

40

50

有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における膵臓がん（転移性膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体における高レベルのhENT1および高いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにb) (i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、個体における膵臓がん（転移性膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体におけるhENT1およびSPARCのレベルを決定するステップ；b) 該個体における高レベルのhENT1および高いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して高レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにc) (i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体および/またはSPARCのレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体およびSPARCのレベルは、mRNAレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体およびSPARCのレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²（例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む）であり、ゲムシタビンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日日の約500mg/m²～約2000mg/m²（例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む）である。

【0114】

一部の実施形態では、本願は、個体におけるがん（膵臓がんなど）を処置する方法を提供し、この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、低いhENT1レベルおよび低いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して低レベル）を有することに基づいて、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における膵臓がん（転移性膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体のhENT1レベルおよびSPARCレベルを決定するステップ；ならびに(i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含み、上記個体は、該個体が低レベルのhENT1および低レベルのSPARC（例えば、対照試料と比較して低レベル）を有する場合に、処置のために選択される。一部の実施形態では、個体における膵臓がん（転移性膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体における低レベルのhENT1および低いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して低レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにb) (i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、個体における膵臓がん（転移性膵臓がんなど）を処置する方法が提供され、この方法は、a) 該個体におけるhENT1およびSPARCのレベルを決定するステップ；b) 該個体における低レベルのhENT1および低いSPARCレベル（例えば、対照試料と比較して低レベル）に基づいて、処置のために該個体を選択するステップ；ならびにc) (i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/mlのNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタビンを上記個体に投与（例えば、静脈内）するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体および/ま

10

20

30

40

50

たは S P A R C のレベルは、タンパク質発現レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体および S P A R C のレベルは、m R N A レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体および S P A R C のレベルは、免疫組織化学アッセイによって決定される。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量の N a b - パクリタキセル(例えば、約 5 m g / m l の N a b - パクリタキセル) ; および (i i) 有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 2 8 日サイクルの 1 日目、 8 日目および 1 5 日目の約 5 0 m g / m ² ~ 約 1 5 0 m g / m ² (例えば、約 7 5 m g / m ² 、約 8 0 m g / m ² または約 1 0 0 m g / m ² を含む) であり、ゲムシタビンの用量は、各 2 8 日サイクルの 1 日目、 8 日目および 1 5 日目の約 5 0 0 m g / m ² ~ 約 2 0 0 0 m g / m ² (例えば、約 6 0 0 m g / m ² 、約 8 0 0 m g / m ² または約 1 0 0 0 m g / m ² を含む) である。 10

【 0 1 1 5 】

さらなる実施形態

がんを処置する方法が本明細書で提供され、この方法は、(a) 高レベルのヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)を有する個体を選択するステップ；ならびに(b) i) タキサン(例えば、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 i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a) 低レベルのヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)を有する個体を選択するステップ；ならびに(b) i) タキサン(例えば、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 i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、h E N T 1 、h E N T 2 、h E N T 3 、h E N T 4 、h C N T 1 、h C N T 2 および h C N T 3 からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、h E N T 1 である。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量の N a b - パクリタキセル(例えば、約 5 m g / m l の N a b - パクリタキセル) ; および (i i) 有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 2 8 日サイクルの 1 日目、 8 日目および 1 5 日目の約 5 0 m g / m ² ~ 約 1 5 0 m g / m ² (例えば、約 7 5 m g / m ² 、約 8 0 m g / m ² または約 1 0 0 m g / m ² を含む) であり、ゲムシタビンの用量は、各 2 8 日サイクルの 1 日目、 8 日目および 1 5 日目の約 5 0 0 m g / m ² ~ 約 2 0 0 0 m g / m ² (例えば、約 6 0 0 m g / m ² 、約 8 0 0 m g / m ² または約 1 0 0 0 m g / m ² を含む) である。 20

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a) ヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)のレベルを決定するステップ； b) 高レベルのヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)を有する個体を選択するステップ；ならびに c) i) タキサン(例えば、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 i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、がんを処置する方法が提供され、この方法は、(a) ヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)のレベルを決定するステップ； b) 低レベルのヌクレオシド輸送体(例えば、h E N T 1)を有する個体を選択するステップ；ならびに c) i) タキサン(例えば、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 i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を、この選択された個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、h E N T 1 、h E N T 2 、h E N T 3 、h E N T 4 、h C N T 1 、h C N T 2 および h C N T 3 からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、h E N T 1 である。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量の N a b - パクリタキセル(例えば、約 5 m g / m l の N a b - パ 40

10

20

30

40

50

クリタキセル) ; および(i i) 有効量のゲムシタピンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²(例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む)であり、ゲムシタピンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日日の約500mg/m²～約2000mg/m²(例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む)である。

【0117】

がんを有する個体が処置に応答する可能性があるかどうかを評価する方法もまた、本明細書で提供され、この処置は、i) タキサン(例えば、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i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)を含み、この方法は、ヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップを含み、高レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体がこの処置に対して応答性である可能性があることを示す。一部の実施形態では、がんを有する個体が処置に応答する可能性があるかどうかを評価する方法が提供され、この処置は、i) タキサン(例えば、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i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)を含み、この方法は、ヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップを含み、低レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体がこの処置に対して応答性である可能性があることを示す。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1である。一部の実施形態では、この方法は、i) タキサン(例えば、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/またはi i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)の阻害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、(i) 有効量のNab-パクリタキセル(例えば、約5mg/m¹のNab-パクリタキセル)；および(i i) 有効量のゲムシタピンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日日の約50mg/m²～約150mg/m²(例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む)であり、ゲムシタピンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日日の約500mg/m²～約2000mg/m²(例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む)である。

【0118】

がんを有する個体が処置に応答する可能性があるかどうかまたは処置に適切であるかどうかの評価を補助する方法もまた、本明細書で提供され、この処置は、i) タキサン(例えば、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i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)を含み、この方法は、ヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップを含み、高レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体がこの処置に対して応答性である可能性があることを示す。一部の実施形態では、がんを有する個体が処置に応答する可能性があるかどうかまたは処置に適切であるかどうかの評価を補助する方法が提供され、この処置は、i) タキサン(例えば、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i i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)を含み、この方法は、ヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップを含み、低レベルのヌクレオシド輸送体は、その個体がこの処置に対して応答性である可能性があることを示す。一部の実施形態では、この方法は、i) タキサン(例えば、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/またはi i) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタピン)の阻害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、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体の

10

20

30

40

50

レベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/m²のNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタピンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²（例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む）であり、ゲムシタピンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約500mg/m²～約2000mg/m²（例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む）である。

10

【0119】

さらに、a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）を含む処置に対して応答する可能性があるがんを有する個体を同定する方法が、本明細書で提供され、この方法は、(A) ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルを評価するステップ；および(B) 高レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を同定するステップを含む。一部の実施形態では、a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）を含む処置に対して応答する可能性があるがんを有する個体を同定する方法が提供され、この方法は、(A) ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルを評価するステップ；および(B) 低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を同定するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、i) タキサン（例えば、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/またはii) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）の阻害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、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量のNab-パクリタキセル（例えば、約5mg/m²のNab-パクリタキセル）；および(ii) 有効量のゲムシタピンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約50mg/m²～約150mg/m²（例えば、約75mg/m²、約80mg/m²または約100mg/m²を含む）であり、ゲムシタピンの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目および15日目の約500mg/m²～約2000mg/m²（例えば、約600mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²を含む）である。

20

【0120】

さらに、a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）を含む処置に適切である可能性がより高いまたはかかる処置に適切である可能性がより低いがんを有する個体を選択するまたは選択しない方法が、本明細書で提供され、この方法は、(A) ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルを評価するステップ；および(B) 高レベルまたは低レベルのヌクレオシド輸送体を有する個体を選択するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、i) タキサン（例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）の阻害剤を、この選択された個体に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この方法は、(i) 有効量のN

30

40

50

a b - パクリタキセル（例えば、約 5 mg / m² の N a b - パクリタキセル）；および（i i）有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 50 mg / m² ~ 約 150 mg / m²（例えば、約 75 mg / m²、約 80 mg / m² または約 100 mg / m² を含む）であり、ゲムシタビンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 500 mg / m² ~ 約 2000 mg / m²（例えば、約 600 mg / m²、約 800 mg / m² または約 1000 mg / m² を含む）である。

【0121】

a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を含む処置に適切である可能性がより高いまたはかかる処置に適切である可能性がより低いがんを有する個体を選択するまたは選択しない方法もまた本明細書で提供され、この方法は、（A）免疫組織化学を使用して、生物学的試料（例えば、組織試料）中のヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルを評価するステップ；（B）H - スコアに従って、ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）の高い、中間または低い発現を決定するステップ；ならびに（C）このH - スコアに基づいて、処置に適切である可能性がより高いまたはかかる処置に適切である可能性がより低いがんを有する個体を選択するまたは選択しないステップを含む。一部の実施形態では、全中央値H - スコア以下のH - スコアを有する個体には、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ならびに b) 有効量のヌクレオシドアナログを含む処置は投与しない。一部の実施形態では、全中央値H - スコアよりも大きいH - スコアを有する個体には、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ならびに b) 有効量のヌクレオシドアナログを含む処置を投与する。一部の実施形態では、この方法は、（i）有効量の N a b - パクリタキセル（例えば、約 5 mg / m² の N a b - パクリタキセル）；および（i i）有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 50 mg / m² ~ 約 150 mg / m²（例えば、約 75 mg / m²、約 80 mg / m² または約 100 mg / m² を含む）であり、ゲムシタビンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 500 mg / m² ~ 約 2000 mg / m²（例えば、約 600 mg / m²、約 800 mg / m² または約 1000 mg / m² を含む）である。

【0122】

がんを有する個体が、a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を含む処置に適切である可能性がより高いかどうかまたはかかる処置に適切である可能性がより低いかどうかを決定する方法が、本明細書で提供され、この方法は、ヌクレオシド輸送体（例えば、hENT1）のレベルを評価するステップを含む。一部の実施形態では、この方法は、i) タキサン（例えば、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 / または i i) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）の阻害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、このヌクレオシドアナログの量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量は、ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて決定される。一部の実施形態では、この方法は、（i）有効量の N a b - パクリタキセル（例えば、約 5 mg / m² の N a b - パクリタキセル）；および（i i）有効量のゲムシタビンを上記個体に静脈内投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 50 mg / m² ~ 約 150 mg / m²（例えば、約 75 mg / m²、約 80 mg / m² または約 100 mg / m² を含む）であり、ゲムシタビンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 500 mg / m² ~ 約 2000 mg / m²（例えば、約 600 mg / m²、約 800 mg / m² を含む）である。

10

20

30

40

50

0.0 mg / m² または約 1.000 mg / m² を含む) である。

【0123】

a) タキサン(例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を受けている、がんを有する個体の治療処置を調整する方法もまた、本明細書で提供され、この方法は、その個体から単離された試料中のヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップ、およびこの評価に基づいて治療処置を調整するステップを含む。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログの量が調整される。一部の実施形態では、タキサン(例えば、パクリタキセル)およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量が調整される。

10

【0124】

a) タキサン(例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を受けている、がんを有する個体の治療処置を調整する方法もまた、本明細書で提供され、この方法は、その個体から単離された試料中のヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップ、およびこの評価に基づいて治療処置を調整するステップを含む。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログの量が調整される。一部の実施形態では、タキサン(例えば、パクリタキセル)およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物の量が調整される。

20

【0125】

a) タキサン(例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を受けている、がんを有する個体の治療処置を調整する方法もまた、本明細書で提供され、この方法は、その個体から単離された試料中のヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)のレベルを評価するステップを含み、低いヌクレオシド輸送体発現は、その個体の治療処置が、高いヌクレオシド輸送体発現が検出されるまで調整されることを示す。例えば、パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物ならびに b) 有効量のゲムシタビンを受けている、がんを有する個体に投与される、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の処置を調整する方法が提供され、この方法は、その個体から単離された試料中のhENT1のレベルを評価するステップを含み、低いhENT1発現は、その個体の治療処置が、高いhENT1発現が検出されるまで調整されることを示す。一部の実施形態では、タキサン(例えば、パクリタキセル)およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物は、ヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)発現を上方調節する。さらなる一実施形態では、上方調節されたヌクレオシド輸送体(例えば、hENT1)発現は、ヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)の細胞取り込みを増強する。

30

【0126】

がん個体下位集団において使用するための、a) タキサン(例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む組合せ療法を市販する方法もまた、本明細書で提供され、この方法は、高レベルまたは低レベルのヌクレオシド輸送体を有する試料を有するかかる下位集団の個体を特徴とする個体下位集団を処置するための組合せ療法の使用について、標的聴衆に情報を与えるステップを含む。

40

【0127】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1、hENT2、hENT3 および hENT4 からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1 である。一部の実施形態では、高レベルは、その個体が、i) タキサン(例えば、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 ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む処置に対して応答する可能性がより高いことを示し得る。さらに、個

50

体は、それらのレベルが、参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体について高レベルである場合に、処置のために選択され得る。参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体についての低レベルは、その個体が、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む処置に対して応答する可能性がより低いことを示し得る。さらに、個体は、それらのレベルが、参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体について低レベルである場合には、処置のために選択されなくてもよい。一部の実施形態では、個体には、上記個体由来の試料における、参照と比較した、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベル(例えば、「高い発現」)に基づいて、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)が投与される。一部の実施形態では、個体には、上記個体由来の試料における、参照と比較した、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベル(例えば、「低い発現」)に基づいて、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)は投与されない。

10

20

30

40

50

【0128】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択される。一部の実施形態では、このヌクレオシド輸送体は、hENT1である。一部の実施形態では、低レベルは、その個体が、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む処置に対して応答する可能性がより高いことを示し得る。さらに、個体は、それらのレベルが、参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体について低レベルである場合に、処置のために選択され得る。参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体についての高レベルは、その個体が、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む処置に対して応答する可能性がより低いことを示し得る。さらに、個体は、それらのレベルが、参照と比較して、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体について高レベルである場合には、処置のために選択されなくてもよい。一部の実施形態では、個体には、上記個体由来の試料における、参照と比較した、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベル(例えば、「低い発現」)に基づいて、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)が投与される。一部の実施形態では、個体には、上記個体由来の試料における、参照と比較した、hENT1、hENT2、hENT3およびhENT4からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベル(例えば、「高い発現」)に基づいて、i) タキサン(例えば、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ii) 有効量のヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)は投与されない。

【0129】

本明細書の方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、上記方法は、腫瘍サイズにおける測定可能な低減または疾患もしくは疾患進行の証拠、完全奏効、部分奏効、安定な疾患、無進行生存期間の増加または延長、あるいは全生存期間の増加または延長を予測する、および/あるいはそれらをもたらす。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では

、個体は、腫瘍サイズにおける測定可能な低減または疾患もしくは疾患進行の証拠、完全奏効、部分奏効、安定な疾患、無進行生存期間の増加または延長、全生存期間の増加または延長によって明らかなように、応答する可能性がある。

【0130】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、個体におけるがん細胞増殖（腫瘍増殖など）を阻害する方法を含み、この方法は、a) タキサン（例えば、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 / または b) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を上記個体に投与するステップを含む。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% のうちのいずれかを含む）の細胞増殖が阻害される。

10

【0131】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、個体における腫瘍転移を阻害する方法を含み、この方法は、a) タキサン（例えば、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 / または b) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を、上記個体に投与するステップを含む。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% のうちのいずれかを含む）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。

20

【0132】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、個体における腫瘍サイズを低減させる方法を含み、この方法は、a) タキサン（例えば、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 / または b) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を上記個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、腫瘍サイズは、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% のうちのいずれかを含む）低減される。

【0133】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、個体におけるがんの無進行生存期間を延長する方法を含み、この方法は、a) タキサン（例えば、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) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を上記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、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分、疾患進行までの時間を延長する。

30

【0134】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、がんを有する個体の生存を延長する方法を含み、この方法は、a) タキサン（例えば、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 / または b) 有効量のヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を上記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、少なくとも 1 カ月間、2 カ月間、3 カ月間、4 カ月間、5 カ月間、6 カ月間、7 カ月間、8 カ月間、9 カ月間、10 カ月間、11 カ月間、12 カ月間、18 カ月間または 24 カ月間のうちのいずれか分、個体の生存を延長する。

40

【0135】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、がんを有する個体における A E および S A E を低減させる方法を含み、この方法は、a) Taxol（登録商標）および b) ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を個体に投与するステップと比較して、a) タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物ならびに / または b) ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を上

50

記個体に投与するステップを含む。

【0136】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、客観的応答（部分奏効または完全奏効など）を予測するおよび／またはそれらをもたらす。

【0137】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、この方法は、生活の質の改善を予測するおよび／またはそれをもたらす。

【0138】

一部の実施形態では、個別の療法に一般的に用いられる量と比較して少ない量の各々の薬学的に活性な化合物を、組合せ療法の一部として用いる。一部の実施形態では、個別の化合物のうちのいずれかを単独で用いることにより達成される治療上の利益と同じであるかまたはこれより大きな治療上の利益を、組合せ療法を用いて達成する。一部の実施形態では、個別の療法に一般に用いられる量よりも少量（例えば、低用量または低頻度の投与スケジュール）の薬学的に活性な化合物を組合せ療法において用いて、同じであるかまたはこれより大きな治療上の利益を達成する。例えば、少量の薬学的に活性な化合物の使用は、この化合物と関連する1またはそれより多くの副作用の数の減少、重症度の低下、頻度の低下、または持続の短縮を結果としてもたらしうる。

10

【0139】

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つもしくはそれより多くのために使用され得るおよび／またはそれらを予測し得る：がんの1つもしくはそれより多くの症状を緩和する、がんの進行を遅延させる、腫瘍サイズを収縮させる、腫瘍増殖を阻害する、全生存期間を延長する、無進行生存期間を延長する、腫瘍転移を予防または遅延させる、既存の腫瘍転移を低減させる（根絶する（eradiating）など）、既存の腫瘍転移の発生率もしくは負荷を低減させる、または再発を予防する。

20

【0140】

本出願は、一部の実施形態では、個体におけるがんを処置する方法を提供し、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該個体に投与するステップを含み、上記個体は、高レベルのヌクレオシド輸送体を有する。

【0141】

本願は、一部の実施形態では、個体における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該個体に投与するステップを含み、ヌクレオシド輸送体のレベルが、処置のために該個体を選択するための基礎として使用される、方法を提供する。

30

【0142】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記個体が高レベルの前記ヌクレオシド輸送体を有する場合に、処置のために該個体が選択される。

【0143】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体がhENT1である。

40

【0144】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記方法は、有効量のヌクレオシドアナログを前記個体に投与するステップを含む。

【0145】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシドアナログがゲムシタビンである。

【0146】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルが、免疫組織化学の方法によって決定される。

50

【0147】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルが、タンパク質発現レベルに基づく。

【0148】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルが、mRNAレベルに基づく。

【0149】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記方法は、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前記組成物を前記個体に投与するステップの前に、該個体において前記ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するステップを含む。

10

【0150】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記方法は、前記ヌクレオシド輸送体レベルを、対照中のヌクレオシド輸送体レベルと比較するステップをさらに含む。

【0151】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルが、免疫組織化学の方法によって決定される。

【0152】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルが、Hスコアに従って分類される。

20

【0153】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）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が、静脈内投与される。

【0154】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記タキサンがパクリタキセルである。

【0155】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）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と、前記ヌクレオシドアナログとが、逐次的に投与される。

30

【0156】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記組成物における前記ナノ粒子が、前記アルブミンでコーティングされた前記タキサンを含む。

【0157】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記組成物における前記ナノ粒子が、約200nm以下の平均直径を有する。

【0158】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記アルブミンがヒト血清アルブミンである。

40

【0159】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記個体がヒトである。

【0160】

本願は、一部の実施形態では、1)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と、2)ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するための薬剤とを含む、キットを提供する。

【0161】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体がhENT-1である。

50

【0162】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記ヌクレオシド輸送体のレベルを決定するための前記薬剤が、該ヌクレオシド輸送体を認識する抗体である。

【0163】

上記実施形態のいずれかに従う（またはそれらに適用される）一部の実施形態では、前記タキサンがパクリタキセルである。

【0164】

処置されるがん

本明細書で論じられるがんには、以下が含まれるがこれらに限定されない：副腎皮質（adenocortical）癌、原因不明骨髓様化生（agnogenic myeloid metaplasia）、AIDS関連がん（例えば、AIDS関連リンパ腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫（例えば、小脳および大脳）、基底細胞癌、胆管がん（例えば、肝外）、膀胱がん、骨がん、（骨肉腫および悪性線維性組織球腫）、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、脳幹神経膠腫、小脳または大脳の星状細胞腫（例えば、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化（悪性）星状細胞腫）、悪性神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫（oligodenglioma）、髓膜腫、頭蓋咽頭腫、血管芽腫、髓芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、ならびに神経膠芽腫）、乳がん、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍（例えば、消化管カルチノイド腫瘍）、原発不明癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸がん、結腸がん、結腸直腸がん、慢性骨髓増殖性障害、子宮内膜がん（例えば、子宮がん）、上衣腫、食道がん、ユーイングファミリーの腫瘍、眼がん（例えば、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫）、胆嚢がん、胃（gastric/stomach）がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍（例えば、頭蓋外、性腺外、卵巣）、妊娠性絨毛性腫瘍、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん（例えば、肝癌（hepatocarcinoma）および肝細胞癌（heptoma））、下咽頭がん、島細胞癌（内分泌腺癌）、喉頭がん、喉頭がん、白血病、口唇および口腔（oral cavity）がん、口腔（oral）がん、肝臓がん、肺がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌）、リンパ性新生物（例えば、リンパ腫）、髓芽腫、黒色腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、口腔（mouth）がん、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性疾患、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽腫、神経内分泌がん、中咽頭がん、卵巣がん（例えば、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度潜在腫瘍）、脾臓がん、副甲状腺がん、陰茎がん、腹膜のがん、咽頭（pharyngeal）がん、褐色細胞腫、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫（小膠細胞腫）、肺リンパ管筋腫症、直腸がん、腎がん、腎孟および尿管がん（移行上皮がん）、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、非黒色腫（例えば、扁平上皮癌）、黒色腫およびメルケル細胞癌）、小腸がん、扁平上皮がん、精巣がん、咽頭（throat）がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、結節性硬化症、尿道がん、腫がん、外陰部がん、ウィルムス腫瘍および移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、母斑症に関連する異常な脈管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、ならびにメグズ症候群。

10

20

30

40

【0165】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、NCSLCまたはSCLC）、子宮がん（例えば、平滑筋肉腫）、腎臓がん、卵巣がん、乳がん、子宮内膜がん、頭頸部がん、脾臓がんおよび黒色腫からなる群から選択される。

【0166】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、リンパ性新生物（例えば、リンパ腫）である。

【0167】

一部の実施形態では、このリンパ性新生物（例えば、リンパ腫）は、B細胞新生物であ

50

る。B細胞新生物の例には、以下が含まれるがこれらに限定されない：前駆B細胞新生物（例えば、前駆Bリンパ球性白血病／リンパ腫）および末梢B細胞新生物（例えば、B細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（小リンパ球性（S L ）NHL）、リンパ形質細胞性リンパ腫／免疫細胞腫、マントル（mantle）細胞リンパ腫、濾胞中心リンパ腫、濾胞性リンパ腫（例えば、細胞学的グレード：I（小細胞）、I I（混合小細胞および大細胞（mixed small and large cell））、I I I（大細胞）および／またはサブタイプ：びまん性および小細胞優位型（diffuse and predominantly small cell type）、低悪性度（low grade）／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、中悪性度／濾胞性NHL、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、節外性（例えば、MALT型+／-単球様B細胞）および／または節性（例えば、+／-単球様B細胞））、脾臓辺縁帯リンパ腫（例えば、+／-有毛リンパ球）、ヘアリー細胞白血病、形質細胞腫／形質細胞性骨髄腫（例えば、骨髄腫および多発性骨髄腫）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、原発性縦隔（胸腺）B細胞リンパ腫）、中悪性度びまん性NHL、バーキットリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、バーキット様、高悪性度免疫芽球性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性（small non-cleaved cell）NHL、巨大病変（bulky disease）NHL、AIDS関連リンパ腫およびワルデンシュトーレムマクログロブリン血症）。

【0168】

一部の実施形態では、このリンパ性新生物（例えば、リンパ腫）は、T細胞および／または推定NK細胞新生物である。T細胞および／または推定NK細胞新生物の例には、以下が含まれるがこれらに限定されない：前駆T細胞新生物（前駆Tリンパ球性リンパ腫／白血病）ならびに末梢T細胞およびNK細胞新生物（例えば、T細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病、および大型顆粒リンパ球白血病（LGL）（例えば、T細胞型および／またはNK細胞型）、皮膚T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症／セザリー症候群）、原発性T細胞リンパ腫 分類不能（例えば、細胞学的カテゴリー（例えば、中間サイズの細胞、混合中間細胞および大細胞（mixed medium and large cell））、大細胞、リンパ類上皮性（lymphoepithelial）細胞、サブタイプ肝脾 T細胞リンパ腫および皮下脂肪織炎T細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AILD）、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫（例えば、+／-腸症関連）、成人T細胞リンパ腫／白血病（ATL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）（例えば、CD30+、T細胞型およびヌル細胞型）、未分化大細胞リンパ腫、ならびにホジキン様）。

【0169】

一部の実施形態では、このリンパ性新生物（例えば、リンパ腫）は、ホジキン病である。例えば、このホジキン病は、リンパ球優位型、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球減少型および／またはリンパ球豊富型であり得る。

【0170】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、白血病である。一部の実施形態では、この白血病は、慢性白血病である。慢性白血病の例には、慢性骨髄球性I（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性および慢性リンパ球性白血病（CLL）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、この白血病は、急性白血病である。急性白血病の例には、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病、急性リンパ球性白血病および急性骨髓球性白血病（例えば、骨髓芽球性、前骨髓球性、骨髓单球性、单球性および赤白血病）が含まれるがこれらに限定されない。

【0171】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、液性腫瘍または形質細胞腫である。形質細胞腫には、骨髓腫が含まれるがこれに限定されない。骨髓腫には、髓外性形質細胞腫、孤立性骨髓腫および多発性骨髓腫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、この形質細胞腫は、多発性骨髓腫である。

10

20

30

40

50

【0172】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。多発性骨髄腫の例には、IgG多発性骨髄腫、IgA多発性骨髄腫、IgD多発性骨髄腫、IgE多発性骨髄腫および非分泌性多発性骨髄腫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、この多発性骨髄腫は、IgG多発性骨髄腫である。一部の実施形態では、この多発性骨髄腫は、IgA多発性骨髄腫である。一部の実施形態では、この多発性骨髄腫は、くすぶり型または無痛性型の多発性骨髄腫である。一部の実施形態では、この多発性骨髄腫は、進行性多発性骨髄腫である。

【0173】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、 固形腫瘍である。一部の実施形態では、この 固形腫瘍には、以下が含まれるがこれらに限定されない：肉腫および癌、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫 (endotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫 (lymphangiomyoendothelioma)、カボジ肉腫、軟組織肉腫、子宮サクロノーマ滑膜腫 (sacronomayomoma)、中皮腫、ユーリング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、肺腺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウイルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫 (menangioma)、黒色腫、神経芽腫および網膜芽細胞腫。

10

20

30

40

【0174】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、この乳がんは、初期ステージの乳がん、非転移性乳がん、進行乳がん、ステージI Vの乳がん、局所進行乳がん、転移性乳がん、寛解中の乳がん、補助の状況にある乳がん、または新補助の状況にある乳がんである。一部の特定の実施形態では、この乳がんは、新補助の状況にある。一部の実施形態では、進行ステージ（複数可）においてがんを処置する方法が提供される。

【0175】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌（腎臓がん、腎腺癌または副腎腫とも呼ばれる）である。一部の実施形態では、この腎細胞癌は、腺癌である。一部の実施形態では、この腎細胞癌は、明細胞腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌（好色素腎細胞癌とも呼ばれる）、嫌色素腎細胞癌、集合管腎細胞癌、顆粒腎細胞癌、混合顆粒（mixed granular）腎細胞癌、腎血管筋脂肪腫または紡錘腎細胞癌である。一部の実施形態では、この腎細胞癌は、（1）フォンヒッペル・リンダウ（VHL）症候群、（2）遺伝性乳頭状腎癌（HPRC）、（3）バート・ホッグ・デューベ症候群（BHD S）に関連する家族性腎膨大細胞腫（FRO）、または（4）遺伝性腎癌（HRC）と関連する。American Joint Committee on Cancer (AJCC)ステージ分類群に従って、4つのステージI、II、IIIまたはIVのうちのいずれかにおいて、腎細胞癌を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、この腎細胞癌は、ステージI Vの腎細胞癌である。

30

40

【0176】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、前立腺がんである。一部の実施形態では、この前立腺がんは、腺癌である。一部の実施形態では、この前立腺がんは、肉腫、神経内分泌腫瘍、小細胞がん、腺管がんまたはリンパ腫である。Jewettステージ分類群に従って、4つのステージA、B、CまたはDのうちのいずれかにある、前立腺がんを処置する方法が提供される。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ステージAの前立腺がんである（このがんは、直腸検査の間には感知することができない）。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ステージBの前立腺がんである（この腫瘍には、前立腺内により多くの組織が関与し、これは、直腸検査の間に感知できるか、または高い

50

P S A レベルに起因して行われる生検で見出される）。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ステージ C の前立腺がんである（このがんは、前立腺の外で近傍組織へと広がっている）。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ステージ D の前立腺がんである。一部の実施形態では、この前立腺がんは、アンドロゲン非依存性前立腺がん（A I P C ）であり得る。一部の実施形態では、この前立腺がんは、アンドロゲン依存性前立腺がんであり得る。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ホルモン療法に対して不応性であり得る。一部の実施形態では、この前立腺がんは、ホルモン療法に対して実質的に不応性であり得る。

【 0 1 7 7 】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、肺がんである。一部の実施形態では、このがんは、非小細胞肺がん（N S C L C ）である肺がんである。N S C L C の例には、以下が含まれるがこれらに限定されない：大細胞癌（例えば、大細胞神経内分泌癌、複合型大細胞神経内分泌癌、類基底癌、リンパ上皮腫様癌、明細胞癌、およびラブドイド表現型を有する大細胞癌）、腺癌（例えば、腺房、乳頭状（例えば、細気管支肺胞癌、非粘液性、粘液性、混合粘液性および非粘液性ならびに未定細胞型（i n d e t e r m i n a t e c e l l t y p e ））、ムチンを伴う固形腺癌、混合サブタイプを有する腺癌、高分化型胎児腺癌、粘液性（膠様）腺癌、粘液性囊胞腺癌、印環腺癌および明細胞腺癌）、神経内分泌肺腫瘍および扁平上皮癌（例えば、乳頭状、明細胞、小細胞および類基底）。一部の実施形態では、このN S C L C は、T N M 分類に従って、ステージ T の腫瘍（原発性腫瘍）、ステージ N の腫瘍（所属リンパ節）またはステージ M の腫瘍（遠隔転移）であり得る。一部の実施形態では、この肺がんは、カルチノイド（定型または非定型）、腺扁平上皮癌、円柱腫、または唾液腺の癌（例えば、腺様囊胞癌または粘表皮癌）である。一部の実施形態では、この肺がんは、多形性、肉腫様もしくは肉腫性の要素を備えた癌（例えば、紡錘および／もしくは巨細胞を有する癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫または肺芽腫）である。一部の実施形態では、このがんは、小細胞肺がん（S C L C ；燕麦細胞癌とも呼ばれる）である。この小細胞肺がんは、限局ステージの、進行ステージの、または再発性の小細胞肺がんであり得る。

【 0 1 7 8 】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、脳がんである。一部の実施形態では、この脳がんは、神経膠腫、脳幹神経膠腫、小脳もしくは大脳の星状細胞腫（例えば、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫もしくは未分化（悪性）星状細胞腫）、悪性神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、頭蓋咽頭腫、血管芽腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、または神経膠芽腫である。一部の実施形態では、この脳がんは、神経膠芽腫（多形神経膠芽腫またはグレード 4 の星状細胞腫とも呼ばれる）である。一部の実施形態では、この神経膠芽腫は、放射線抵抗性である。一部の実施形態では、この神経膠芽腫は、放射線感受性である。一部の実施形態では、この神経膠芽腫は、テント下であり得る。一部の実施形態では、この神経膠芽腫は、テント上である。

【 0 1 7 9 】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、転移性黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、転移性悪性黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、ステージ I V の黒色腫（例えば、ステージ I V の皮膚黒色腫）である。一部の実施形態では、この転移性黒色腫は、ステージ M 1 a にある。一部の実施形態では、この転移性黒色腫は、ステージ M 1 b にある。一部の実施形態では、この転移性黒色腫は、ステージ M 1 c にある。一部の実施形態では、上記個体は、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）に対する先行する治療（例えば、先行する細胞傷害性化学療法）を受けていない。一部の実施形態では、この黒色腫は、B R A F に変異を含む。一部の実施形態では、この黒色腫は、B R A F に変異を含まない。一部の実施形態では、この黒色腫は、皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、皮膚の黒色腫である。一部

10

20

30

40

50

の実施形態では、この黒色腫は、表在拡大型黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、結節性黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、末端黒子型黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、悪性黒子黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、粘膜黒色腫（例えば、鼻、口、のどまたは生殖器の領域における粘膜黒色腫）である。一部の実施形態では、この黒色腫は、眼黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、ブドウ膜黒色腫である。一部の実施形態では、この黒色腫は、脈絡膜黒色腫である。本明細書に記載される黒色腫は、以下のうちのいずれかであり得る：皮膚黒色腫、皮膚外黒色腫（*extra cutaneous melanoma*）、表在拡大型黒色腫、悪性黒色腫、結節性悪性黒色腫、結節性黒色腫、ポリープ状黒色腫、末端黒子型黒色腫、黒子型悪性（*lentiginous malignant*）黒色腫、無色素性黒色腫、悪性黒子黒色腫、粘膜黒子型（*mucosal lentiginous*）黒色腫、粘膜黒色腫、軟組織黒色腫、眼黒色腫、線維形成性黒色腫または転移性悪性黒色腫。

【0180】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、卵巣がんである。一部の実施形態では、このがんは、卵巣上皮がんである。例示的な卵巣上皮がんの組織学的分類には、以下が含まれる：漿液性囊腫（例えば、漿液性良性囊胞腺腫、上皮細胞の増殖活性および核異常を有するが浸潤性の破壊的増殖は有さない漿液性囊胞腺腫、または漿液性囊胞腺癌）、粘液性囊腫（例えば、粘液性良性囊胞腺腫、上皮細胞の増殖活性および核異常を有するが浸潤性の破壊的増殖は有さない粘液性囊胞腺腫、または粘液性囊胞腺癌）、類内膜腫瘍（例えば、類内膜良性囊胞、上皮細胞の増殖活性および核異常を有するが浸潤性の破壊的増殖は有さない類内膜腫瘍、または類内膜腺癌）、明細胞（類中腎（*mesonephroid*））腫瘍（例えば、良性（*begin*）明細胞腫瘍、上皮細胞の増殖活性および核異常を有するが浸潤性の破壊的増殖は有さない明細胞腫瘍、または明細胞囊胞腺癌）、上記の群のうちの1つに割り振ることができない未分類の腫瘍、または他の悪性腫瘍。種々の実施形態では、この卵巣上皮がんは、ステージI（例えば、ステージIA、IBもしくはIC）、ステージII（例えば、ステージIIA、IIBもしくはIIC）、ステージIII（例えば、ステージIIIA、IIBもしくはIIIC）またはステージIVである。

【0181】

一部の実施形態では、がんは、卵巣胚細胞腫瘍である。例示的な組織学的サブタイプには、未分化胚細胞腫または他の胚細胞腫瘍（例えば、内胚葉洞腫瘍、例えば肝様もしくは腸管腫瘍、胚性癌、多胎芽腫（*polyembryoma*）、絨毛癌、奇形腫、または混合形態の腫瘍）が含まれる。例示的な奇形腫は、未成熟奇形腫、成熟奇形腫、固形奇形腫および囊胞性奇形腫（例えば、類皮囊胞、例えば成熟囊胞性奇形腫、および悪性形質転換を有する類皮囊胞）である。一部の奇形腫は、卵巣甲状腺腫、カルチノイド、卵巣甲状腺腫およびカルチノイド、またはその他（例えば、悪性神経外胚葉および上衣腫）など、单胚葉性および高度限定型である。一部の実施形態では、この卵巣胚細胞腫瘍は、ステージI（例えば、ステージIA、IBもしくはIC）、ステージII（例えば、ステージIIA、IIBもしくはIIC）、ステージIII（例えば、ステージIIIA、IIBもしくはIIIC）またはステージIVである。

【0182】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、膵臓がんである。一部の実施形態では、この膵臓がんは、外分泌膵臓がんまたは内分泌膵臓がんである。この外分泌膵臓がんには、腺癌、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、膠様癌、破骨細胞様巨細胞を伴う未分化癌、肝様癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性囊胞新生物、膵芽腫、漿液性囊胞腺腫、印環細胞癌、充実性偽乳頭腫瘍、膵管癌および未分化癌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、この外分泌膵臓がんは、膵管癌である。この内分泌膵臓がんには、インスリノーマおよびグルカゴノーマが含まれるがこれらに限定されない。

【0183】

一部の実施形態では、この膵臓がんは、初期ステージの膵臓がん、非転移性膵臓がん、

10

20

30

40

50

原発性膵臓がん、進行膵臓がん、局所進行膵臓がん、転移性膵臓がん、切除不能な膵臓がん、寛解中の膵臓がんまたは再発性膵臓がんである。一部の実施形態では、この膵臓がんは、局所進行膵臓がん、切除不能な膵臓がんまたは転移性膵管癌である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、ゲムシタビンベースの治療に対して抵抗性である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、ゲムシタビンベースの治療に対して不応性である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、切除可能（すなわち、膵臓の一部分に限局されている、または完全な外科的除去が可能な範囲をちょうど超えただけ広がっている腫瘍）または局所進行（切除不能）（すなわち、局在腫瘍は、腫瘍による局所血管インピングメント（impingement）または浸潤に起因して切除不能であり得る）である。一部の実施形態では、この膵臓がんは、American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM分類に従って、以下である：ステージ0の腫瘍（この腫瘍は、膵臓導管細胞の最上層に限局され、より深い組織には浸潤しておらず、膵臓の外側には広がっていない（例えば、上皮内膵臓癌または膵臓上皮内新生物III）、ステージIAの腫瘍（この腫瘍は、膵臓に限局されており、サイズが2cm未満であり、近傍のリンパ節にも異なる部位（distinct site）にも広がっていない）、ステージIBの腫瘍（この腫瘍は、膵臓に限局されており、サイズが2cmよりも大きく、近傍のリンパ節にも遠隔部位にも広がっていない）、ステージIIAの腫瘍（この腫瘍は、膵臓の外側で増殖しているが、大血管中には増殖しておらず、近傍のリンパ節にも遠隔部位にも広がっていない）、ステージIIB（この腫瘍は、膵臓に限局されているかまたは膵臓の外側で増殖しているが、近傍の大血管中にも主要神経中にも増殖しておらず、近傍のリンパ節には広がっているが、遠隔部位には広がっていない）、ステージIIIA（この腫瘍は、膵臓の外側で近傍の大血管または主要神経中に増殖しており、近傍のリンパ節には広がっている場合もいない場合もある。遠隔部位には広がっていない）またはステージIVの腫瘍（このがんは、遠隔部位に広がっている）。

【0184】

本明細書に提供される方法は、膵臓がんを有すると診断されており先行する治療（例えば、ゲムシタビンベースの治療、エルロチニブベースの治療または5-フルオロウラシルベースの治療）で進行している個体（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、上記個体は、ゲムシタビンベースの治療（例えば、ゲムシタビン単独療法またはゲムシタビン組合せ療法）による膵臓がんの処置に対して抵抗性であり、処置後に進行している（例えば、この膵臓がんは、不応性であった）。一部の実施形態では、上記個体は、ゲムシタビンベースの治療（例えば、ゲムシタビン単独療法またはゲムシタビン組合せ療法）による膵臓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、上記個体は、化学療法剤（例えば、ゲムシタビン）による処置に対して、非応答性、応答性が低い、または応答を停止している。一部の実施形態では、上記個体はヒトである。一部の実施形態では、上記個体は、少なくとも約30歳、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歳のうちのいずれかである。一部の実施形態では、上記個体は、膵臓がんの家族歴を有する（例えば、他のがんまたは家族性疾患の蓄積なしに膵臓がんに罹患した少なくとも2人の第一度近親者）。一部の実施形態では、上記個体は、BRCA2変異、家族性異型多発母斑黒色腫（FAMMM）、ポイツ・ジェガース症候群および遺伝性膵炎が含まれるがこれらに限定されない、1つまたはそれより多くの遺伝性膵臓がん症候群を有する。一部の実施形態では、上記個体は、長期喫煙者である（例えば、10年間、15年間または20年間よりも長い）。一部の実施形態では、この患者は、成人発症型糖尿病を有する。一部の実施形態では、上記個体は男性である。一部の実施形態では、上記個体は女性である。一部の実施形態では、上記個体は、初期ステージの膵臓がん、非転移性膵臓がん、原発性膵臓がん、切除された膵臓がん、進行膵臓がん、局所進行膵臓がん、転移性膵臓がん、切除不能な膵臓がん、寛解中の膵臓がんまたは再発性膵臓がんを有する。一部の実施形態では、上記個体は、AJCC（American Joint Commission on Cancer）TNMステージ分類基準に従って、ス

ステージ 0、I A、I B、I I A、I I B、I I I または I V の脾臓がんを有する。一部の実施形態では、上記個体は、0（無症候性）、1（症候性ではあるが、完全に歩行可能）、2（症候性、1日のうち < 50% 寝込んでいる）、3（症候性、> 50% 寝込んでいるが、寝たきりではない）または 4（寝たきり）の E C O G / W H O / Z u b r o d スコアを有する。一部の実施形態では、上記個体は、提示の時点で単一の病変を有する。一部の実施形態では、上記個体は、提示の時点で複数の病変を有する。

【 0 1 8 5 】

一部の実施形態では、上記個体は、脾臓がんに関連する 1 つまたはそれより多くの症状を示すヒトである。一部の実施形態では、上記個体は、脾臓がんの初期ステージにある。一部の実施形態では、上記個体は、脾臓がんの進行ステージにある。一部の実施形態では、上記個体は、非転移性脾臓がんを有する。一部の実施形態では、上記個体は、原発性脾臓がんを有する。実施形態の一部では、上記個体は、遺伝学的にまたは他の方法で脾臓がんを発症する素因がある（例えば、危険因子を有する）。これらの危険因子には、以下が含まれるがこれらに限定されない：年齢、性別、人種、食餌、先の脾臓がんの既往歴、遺伝性脾臓がん症候群（例えば、B R C A 2 変異、家族性異型多発母斑黒色腫、ポイツ・ジエガース症候群、遺伝性脾炎）の存在、遺伝学的（例えば、家族性脾臓がん）考慮事項および環境曝露。一部の実施形態では、脾臓がんの危険性がある個体には、例えば、他のがんまたは家族性疾患の蓄積なしに脾臓がんを経験した少なくとも 2 人の第一度近親者を有する個体、および遺伝学的マーカーまたは生化学的マーカー（例えば、B R C A 2、p 1 6、S T K 1 1 / L K B 1 または P R S S 1 遺伝子）の分析によってその危険性が決定された個体が含まれる。一部の実施形態では、上記個体は、S P A R C 発現について陽性である（例えば、I H C 標準に基づく）。一部の実施形態では、上記個体は、S P A R C 発現について陰性である。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 6 】

一部の実施形態では、上記個体は、脾臓がん（転移性がんなど）を有する。一部の実施形態では、上記個体は、局所進行切除不能な脾臓がんを有する。一部の実施形態では、この脾臓がんの原発位置は、脾臓の頭部である。一部の実施形態では、この脾臓がんの原発位置は、脾臓の体部である。一部の実施形態では、この脾臓がんの原発位置は、脾臓の尾部である。一部の実施形態では、上記個体は、肝臓に転移を有する。一部の実施形態では、上記個体は、肺転移を有する。一部の実施形態では、上記個体は、腹膜癌腫症を有する。一部の実施形態では、上記個体は、脾臓がんの診断の時点で、ステージ I V の脾臓がんを有する。一部の実施形態では、上記個体は、3 つまたはそれより多くの転移部位を有する。一部の実施形態では、上記個体は、3 つよりも多い転移部位を有する。一部の実施形態では、上記個体は、5 9 × U L N（正常の上限）である血清 C A 1 9 - 9 レベルを有する。一部の実施形態では、上記個体は、7 0 と 8 0 の間のカルノフスキーパフォーマンスステータス（K P S）を有する。一部の実施形態では、上記個体は、脾臓の腺癌を有する。

【 0 1 8 7 】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、原発性腫瘍を処置するために使用され得る。本明細書に提供される処置の方法のうちのいずれかは、転移性がん（すなわち、原発性腫瘍から転移したがん）を処置するためにも使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、進行ステージにあるがんを処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、初期ステージのがんを処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、寛解中のがんを処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの実施形態の一部では、このがんは、寛解後に再発している。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このがんは、進行がんである。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、ホルモン療法に対して実質的に不応性のがんを処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、H E R - 2 陽性がんを処置

するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、HER-2陰性がんを処置するために使用され得る。これらの方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このがんは、エストロゲンおよびプロゲステロン陽性である。これらの方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このがんは、エストロゲンおよびプロゲステロン陰性である。

【0188】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、補助の状況において実施され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、新補助の状況において実施され得る、すなわち、この方法は、一次／根治的治療の前に実施され得る。一部の実施形態では、本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、先に処置された個体を処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、事前に処置されていない個体を処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、がんを発症する危険性があるが、がんを有すると診断されてはいない個体を処置するために使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、ファーストライン治療として使用され得る。本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、セカンドライン治療として使用され得る。

10

【0189】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このがんは、初期ステージのがん、非転移性がん、原発性がん、進行がん、局所進行がん、転移性がん、寛解中のがんまたは再発性がんである。一部の実施形態では、このがんは、局在して切除可能、局在して切除不能、または切除不能である。

20

【0190】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、がんを有すると診断された、またはがんを有すると疑われる個体（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、上記個体は、がんと関連する1つまたはそれより多くの症状を示すヒトであり得る。一部の実施形態では、上記個体は、進行疾患またはより低い程度の疾患、例えば低い腫瘍負荷を有し得る。一部の実施形態では、上記個体は、がんの初期ステージにある。一部の実施形態では、上記個体は、がんの進行ステージにある。本明細書に提供される処置の方法のうちのいずれかの実施形態の一部では、上記個体は、がんを有すると診断されたまたはがんを有すると診断されていない、遺伝学的にまたは他の方法でがんを発症する素因がある（例えば、危険因子）ヒトであり得る。一部の実施形態では、これらの危険因子には、以下が含まれるがこれらに限定されない：年齢、性別、人種、食餌、先の疾患の既往歴、前駆疾患の存在、遺伝学的（例えば、遺伝性）考慮事項、および環境曝露（例えば、巻きたばこ、パイプもしくは葉巻の喫煙、副流煙への曝露、ラドン、ヒ素、アスベスト、クロメート、クロロメチルエーテル、ニッケル、多環式芳香族炭化水素、ラドン娘核種、他の薬剤または大気汚染）。

30

【0191】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんを有すると診断された、またはがんを有すると疑われる個体（例えば、ヒト）が、処置され得る。一部の実施形態では、上記個体はヒトである。一部の実施形態では、上記個体は、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歳のうちのいずれかである。一部の実施形態では、上記個体は男性である。一部の実施形態では、上記個体は女性である。一部の実施形態では、上記個体は、本明細書に記載されるがんの型のうちのいずれかを有する。一部の実施形態では、上記個体は、提示の時点で单一の病変を有する。一部の実施形態では、上記個体は、提示の時点で複数の病変を有する。一部の実施形態では、上記個体は、他の薬剤（タキサンの非ナノ粒子製剤など、例えば、Taxol（登録商標）またはTaxotere（登録商標））によるがんの処置に対して抵抗性である。一部の実施形態では、上記個体は、他の薬剤（タキサンの非ナノ粒子製剤など、例えば、Taxol（登録商標）またはTaxotere（登録商標））によるがんの処置に対して最初は応答性であるが、処置後

40

50

に進行している。

【0192】

タキサンおよびヌクレオシドアナログ

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、上記組成物は、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）は、アルブミンでコーティングされる。一部の実施形態では、この組成物におけるナノ粒子の平均粒子サイズは、約200nm以下（約200nm未満など）である。一部の実施形態では、この組成物は、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））を含む。一部の実施形態では、この組成物は、Nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））である。一部の実施形態では、上記ナノ粒子組成物とヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）とは、がんの処置に対して相乗効果を有する。

10

【0193】

上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このタキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、オルタタキセル（ortataxel）およびプロタキセル（protoxel）からなる群から選択される。一部の実施形態では、このタキサンはドセタキセルである。一部の実施形態では、このタキサンはパクリタキセルである。

【0194】

ヌクレオシド輸送体のレベルに基づいたがんの処置のためのヌクレオシドアナログが、本明細書に提供される。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログは、親水性ヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシドまたはデオキシシチジンアナログである。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログは、5-フルオロウラシル（5-fluorouracil）（例えば、CARAC（登録商標）またはEFUDEX（登録商標））、ゲムシタビン（GEMZAR（登録商標））、ペメトレキセド（例えば、ALIMTA（登録商標））、ラルチトレキセド（例えば、TOMUDEX（登録商標））およびカペシタビン（例えば、XELODA（登録商標））、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、フルダラビンまたはゲムシタビンからなる群から選択される。上記方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、このヌクレオシドアナログは、ゲムシタビンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、このヌクレオシドは、ゲムシタビンである。ゲムシタビンの誘導体には、以下が含まれるがこれらに限定されない：ゲムシタビンと構造的に類似している化合物、あるいはゲムシタビンと同じ一般的な化学物質クラスにある化合物、ゲムシタビンのアナログ、またはゲムシタビンの薬学的に許容される塩またはその誘導体もしくはアナログ。例示的なゲムシタビン誘導体には、親油性ゲムシタビンが含まれる。一部の実施形態では、ゲムシタビンの誘導体は、ゲムシタビンと、1つまたはそれより多くの類似の生物学的、薬理学的、化学的および/または物理的特性（例えば、機能性を含む）を保持する。

20

【0195】

一部の実施形態では、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など）を含むナノ粒子を含む組成物は、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）をさらに含む。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物と、ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）とは、逐次的に投与される、同時に（concurrently）投与される、または同時に（simultaneously）投与される。

30

【0196】

一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）およびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物は、いかなるステロイド前投薬なしおよび/またはG-CSF予防なしに、投与される。

40

【0197】

投与の方式

本明細書に記載される方法に従って個体（ヒトなど）に投与される、タキサン（パクリ

50

タキセルなど)ナノ粒子組成物の用量および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量は、特定の組成物、投与の方式および処置されている本明細書に記載される膵臓がんの型によって変動し得る。個体(ヒトなど)に投与されるタキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物の用量および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量は、個体の症状(有害反応など)に基づいて調整(低減など)もされ得る。一部の実施形態では、この用量または量は、応答を結果としてもたらすのに有効である。一部の実施形態では、その用量または量が、客観的な応答(部分奏効または完全奏効など)を結果としてもたらすのに有効である。一部の実施形態では、投与されるタキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物の用量(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量)が、タキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)により処置される個体の集団のうち、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約64%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、または約90%のうちのいずれかを超える全体的な奏効率をもたらすのに十分である。本明細書に記載される処置方法に対する個体の応答は、当該分野において公知の方法を用いて決定することができる。

10

【0198】

一部の実施形態では、タキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物の量および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の量が、個体の無進行生存(progress-free survival)を延長するのに十分である。一部の実施形態では、組成物の量(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量)が、個体の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、組成物の量(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量)が、個体の生活の質を改善するのに十分である。一部の実施形態では、組成物の量(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の用量)は、タキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)により処置される個体の集団のうち、約50%、約60%、約70%、または約77%のうちのいずれかを超える臨床的利益をもたらすのに十分である。

20

【0199】

一部の実施形態では、タキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の量が、処置前の同じ個体における、対応する腫瘍サイズ、膵臓腫瘍細胞の数、もしくは膵臓腫瘍増殖速度と比較して、またはこの処置を受けていない他の個体における対応する活性と比較して少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、または約100%のうちのいずれか、膵臓腫瘍サイズを縮小させるか、膵臓腫瘍細胞の数を減少させるか、または膵臓腫瘍の増殖速度を低下させるのに十分な量である。この効果の大きさを測定するために使用することができる方法は、当該分野において公知である。

30

【0200】

一部の実施形態では、組成物におけるタキサン(例えば、パクリタキセル)(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど))の量が、毒性作用(すなわち、臨床的に許容される毒性レベルを上回る作用)を誘導するレベル未満であるか、または組成物(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど))を個体に投与する場合に、潜在的な副作用を制御または忍容しうるレベルである。

40

【0201】

一部の実施形態では、組成物(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど))の量が、同じ投与レジメンに従う組成物(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど))の最大許容投与量(MTD)に近接する。一部の実施形態では、組成物(および/またはヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど))の量が、MTDの約80%、約90%、約95%、または約98%のうちのいずれかを超える。

50

【0202】

一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量が、以下の範囲：約0.1mg～約500mg、約0.1mg～約2.5mg、約0.5～約5mg、約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約20～約50mg、約25～約50mg、約50～約75mg、約50～約100mg、約75～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、約350～約400mg、約400～約450mg、または約450～約500mgのうちのいずれかで包含される。一部の実施形態では、組成物（例えば、単位剤形）におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）が、約30mg～約300mgまたは約50mg～約200mgなど、約5mg～約500mgの範囲にある。一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の濃度を、例えば、約0.1～約50mg/ml、約0.1～約20mg/ml、約1～約10mg/ml、約2mg/ml～約8mg/ml、約4～約6mg/ml、または約5mg/mlのうちのいずれかを含め、希釈（約0.1mg/ml）または濃縮（約100mg/ml）する。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）の濃度が、少なくとも約0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、または50mg/mlのうちのいずれかである。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）の濃度が、約100mg/ml、90mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、60mg/ml、50mg/ml、40mg/ml、30mg/ml、20mg/ml、10mg/ml、または5mg/mlのうちのいずれか以下である。

【0203】

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）における例示的な量（用量）には、少なくとも約25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²、または1080mg/m²のタキサン（例えば、パクリタキセル）のうちのいずれかが含まれるがこれらに限定されない。多様な実施形態では、組成物が、約350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²、または30mg/m²のタキサン（例えば、パクリタキセル）のうちのいずれか未満を包含する。一部の実施形態では、投与1回当たりのタキサン（例えば、パクリタキセル）の量が、約25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m²、または1mg/m²のうちのいずれか未満である。一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）が、以下の範囲：約1～約5mg/m²、約5～約10mg/m²、約10～約25mg/m²、約25～約50mg/m²、約50～約75mg/m²、約75～約100mg/m²、約100～約125mg/m²、約100～約200mg/m²、約125～約150mg/m²、約125～約175mg/m²、約150～約175mg/m²、約175～約200mg/m²、約200～約225mg/m²、約225～約250mg/m²、約250～約300mg/m²、約300～約350mg/m²、または約350～約400mg/m²のうちのいずれかで包含される。一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）は、以下の範囲：約10mg/m²～約400mg/m²

g / m²、約 25 mg / m² ~ 約 400 mg / m²、約 50 mg / m² ~ 約 400 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 350 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 300 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 250 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 200 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 150 mg / m²、約 75 mg / m² ~ 約 125 mg / m²、約 100 mg / m² ~ 約 260 mg / m²、約 100 mg / m² ~ 約 250 mg / m²、約 100 mg / m² ~ 約 200 mg / m² または約 125 mg / m² ~ 約 175 mg / m² のいずれかで包含される。一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）が約 5 ~ 約 300 mg / m²、約 100 ~ 約 200 mg / m²、約 100 ~ 約 150 mg / m²、約 50 ~ 約 150 mg / m²、約 75 ~ 約 150 mg / m²、約 75 ~ 約 125 mg / m² または約 70 mg / m²、約 80 mg / m²、約 90 mg / m²、約 100 mg / m²、約 110 mg / m²、約 120 mg / m²、約 130 mg / m²、約 140 mg / m²、約 150 mg / m²、約 160 mg / m²、約 170 mg / m²、約 180 mg / m²、約 190 mg / m²、約 200 mg / m²、約 250 mg / m²、約 260 mg / m² もしくは約 300 mg / m² である。
10

【0204】

上記の態様のうちのいずれかについての一部の実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）が、少なくとも約 1 mg / kg、2.5 mg / kg、3.5 mg / kg、5 mg / kg、6.5 mg / kg、7.5 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg、または 60 mg / kg のうちのいずれかを包含する。多様な実施形態では、組成物におけるタキサン（例えば、パクリタキセル）の量（用量）が、少なくとも約 350 mg / kg、300 mg / kg、250 mg / kg、200 mg / kg、150 mg / kg、100 mg / kg、50 mg / kg、25 mg / kg、20 mg / kg、10 mg / kg、7.5 mg / kg、6.5 mg / kg、5 mg / kg、3.5 mg / kg、2.5 mg / kg、または 1 mg / kg のタキサン（例えば、パクリタキセル）のうちのいずれか未満を包含する。
20

【0205】

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週間にわたって毎週、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、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、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。
30

【0206】

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、約 25 mg / m² ~ 約 50 mg / m² または約 50 mg / m² ~ 約 100 mg / m² など、約 0.25 mg / m² ~ 約 250 mg / m²
40

/ m²、約 0.25 mg / m² ~ 約 1.50 mg / m²、約 0.25 mg / m² ~ 約 7.5 mg / m² である。

【0207】

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、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。

【0208】

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 (75 ~ 200 mg / m²、約 100 mg / m² ~ 約 200 mg / m²、例えば、125 ~ 175 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 100 mg / m²、約 125 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 200 mg / m²、約 225 mg / m²、約 250 mg / m² または約 260 mg / m²) である。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、毎週で投与される、約 60 ~ 約 300 mg / m² (例えば、約 100 mg / m²、約 125 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 200 mg / m²、約 225 mg / m²、約 250 mg / m² または約 260 mg / m²) である。一部の実施形態では、タキサン（例えば、パクリタキセル）の量は、4 週間のうちの 3 週間にわたり毎週のスケジュールで投与される、約 60 ~ 約 300 mg / m² (例えば、約 100 mg / m²、約 125 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 200 mg / m²、約 225 mg / m²、約 250 mg / m² または約 260 mg / m²) である。

【0209】

ナノ粒子組成物（例えば、パクリタキセル / アルブミンナノ粒子組成物）を投与するための、他の例示的な投与スケジュールには、休みなしに毎週 100 mg / m²；4 週間のうち 3 週間にわたり毎週 75 mg / m²；4 週間のうち 3 週間にわたり毎週 100 mg / m²；4 週間のうち 3 週間にわたり毎週 125 mg / m²；4 週間のうち 3 週間にわたり毎週 150 mg / m²；4 週間のうち 3 週間にわたり毎週 175 mg / m²；3 週間のうち 2 週間にわたり毎週 125 mg / m²；休みなしに毎週 130 mg / m²；2 週間ごとに 1 回 175 mg / m²；2 週間ごとに 1 回 260 mg / m²；3 週間ごとに 1 回 260 mg / m²；3 週間ごとに 180 ~ 300 mg / m²；休みなしに毎週 60 ~ 175 mg / m²；毎週 2 回 20 ~ 150 mg / m²；および毎週 2 回 150 ~ 250 mg / m²、毎週 2 回 50 ~ 70 mg / m²、毎週 3 回 50 ~ 70 mg / m²、毎日 30 ~ 70 mg / m² が含まれるがこれらに限定されない。組成物の投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の過程にわたり調整することができる。

【0210】

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。

【0211】

本明細書に記載される組成物は、約 24 時間より短い注入時間にわたり、個体に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、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、組成物を、約 30 分間の注入期間にわたり投与する。

【0212】

ナノ粒子組成物におけるタキサン（一部の実施形態では、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、140 mg / m²、150 mg

10

20

30

40

50

/ 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50～250 mg / m²の範囲にあり得る。

【0213】

本明細書中に記載の方法に従って個体に投与されるヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）は、約100 mg / m²～約500 mg / m²、約100 mg / m²～約200 mg / m²、約200～約400 mg / m²、約300～約3000 mg / m²、約400～約2000 mg / m²、約500～約1500 mg / m²、約500 mg / m²～約2000 mg / m²、約750～約1500 mg / m²、約800～約1500 mg / m²、約900～約1400 mg / m²、約900～約1250 mg / m²、約1000～約1500 mg / m²、約1500 mg / m²、約800 mg / m²、約850 mg / m²、約900 mg / m²、約950 mg / m²、約1000 mg / m²、約1050 mg / m²、約1100 mg / m²、約1150 mg / m²、約1200 mg / m²、約1250 mg / m²、約1300 mg / m²、約1350 mg / m²、約1400 mg / m²、約1450 mg / m²、1500 mg / m²、1550 mg / m²、1600 mg / m²、1700 mg / m²、1800 mg / m²、1900 mg / m²、または2000 mg / m²の範囲内にあり得る。ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）は、静脈内（IV）注入によって、例えば、約10～約300分間、約15～約180分間、約20～約60分間、約10分間、約20分間または約30分間の期間にわたって投与され得る。
10 20

【0214】

ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）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週間にわたって毎週、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、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）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、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力月間、3力月間、1力月間、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力月間、2力月間、3力月間、4力月間、5力月間、6力月間、8力月間、または12力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。
30

【0215】

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、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）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ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量が、約25 mg / m²～約500 mg / m²、約25 mg / m²～約250 mg / m²、または約25 mg / m²～約1000 mg / m²など、約0.25 mg / m²～約1500 mg / m²、約10 mg / m²～約1000 mg / m²、約25 mg / m²～約750 mg / m²である。
40

【0216】

ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の他の例示的な量としては、以下の範囲のいずれかが挙げられるがこれらに限定されない：約0.5～約5 mg、約5～約10 mg、約10～約15 mg、約15～約20 mg、約20～約25 mg、約20～約50 mg
50

、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、約450～約500mg、約500～約600mg、約600～約700mg、約700～約800mg、約800～約900mg、約900～約1000mg、約1000～約1250mg、または約1250～約1500mg。

【0217】

ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)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、ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)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。

10

【0218】

タキサン(パクリタキセルなど)を含むナノ粒子を含む組成物(「ナノ粒子組成物」とも呼ぶ)とヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)とは、同時に(即ち、同時投与)および/または逐次的に(即ち、逐次投与)投与され得る。

【0219】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物およびヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、同時投与する。本明細書で用いられる「同時投与」という用語は、ナノ粒子組成物と他の薬剤とが、約10分間、約5分間または約1分間のうちのいずれか以下など、約15分間以下の時間をあけて投与されることを意味する。薬物を同時投与する場合、ナノ粒子中の薬物と、他の薬剤とは、同じ組成物(例えば、ナノ粒子および他の薬剤の両方を含む組成物)に含有される場合もあり、別個の組成物(例えば、ナノ粒子が1つの組成物に含有され、他の薬剤が別の組成物に含有されている)に含有される場合もある。

20

【0220】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物と、ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)とを、逐次投与する。本明細書で用いられる「逐次投与」という用語は、ナノ粒子組成物における薬物と、他の薬剤とが、約20分間、約30分間、約40分間、約50分間、約60分間またはそれより長い分間のうちのいずれかを超えるなど、約15分間を超える時間をあけて投与されることを意味する。ナノ粒子組成物または他の薬剤のいずれを最初に投与してもよい。ナノ粒子組成物と、他の薬剤とは、別個の組成物中に含有され、これらは、同じパッケージ内に含有される場合もあり、異なるパッケージ内に含有される場合もある。

30

【0221】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物とヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)との投与は共時(concurrent)である、すなわち、ナノ粒子組成物の投与期間とヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与期間とが、互いに重なり合う。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物を、ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与に先だって少なくとも1サイクル(例えば、少なくとも、2サイクル、3サイクル、または4サイクルのいずれか)にわたり投与する。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を、少なくとも1、2、3、または4週間のうちのいずれかにわたり投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物およびヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ほぼ同時に(例えば、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、または7日間のうちのいずれか以内に)開始する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与とヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与とを、ほぼ同時に(例えば、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、または7日間のうちのいずれか以内に)終了する。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ナノ粒子組成物の投与を終了した後、(例えば、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、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月

40

50

間、または 12 カ月間のうちのいずれかにわたり) 継続する。一部の実施形態では、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ナノ粒子組成物の投与を開始した後(例えば、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、7 カ月間、8 カ月間、9 カ月間、10 カ月間、11 カ月間、または 12 カ月間のうちのいずれかの後)に開始する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与とを、ほぼ同時に開始し、終了する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与とを、ほぼ同時に開始し、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ナノ粒子組成物の投与を終了した後、(例えば、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、7 カ月間、8 カ月間、9 カ月間、10 カ月間、11 カ月間、または 12 カ月間のうちのいずれかにわたり) 継続する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与とを、ほぼ同時に終了し、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ナノ粒子組成物の投与を開始した後、(例えば、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、7 カ月間、8 カ月間、9 カ月間、10 カ月間、11 カ月間、または 12 カ月間のうちのいずれかの後)開始する。

10

【0222】

一部の実施形態では、方法が、1つより多い処置サイクルを含み、この場合、これらの処置サイクルのうちの少なくとも1つが、(a)タキサン(パクリタキセルなど)およびキャリアタンパク質(例えば、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)有効量の又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を含む。一部の実施形態では、処置サイクルが、約 21 日間以上(約 21 日間など)(例えば 4 週間)を含む。一部の実施形態では、処置サイクルが、約 21 日間未満(例えば、毎週または毎日)を含む。一部の実施形態では、処置サイクルが約 28 日間を含む。

20

【0223】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与とが、非共時的(non-concurrent)である。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与を、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)を投与する前に終了する。一部の実施形態では、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与を、ナノ粒子組成物を投与する前に終了する。これらの 2 つの非共時投与間の期間は、約 4 週間など、約 2~8 週間の範囲でありうる。

30

【0224】

薬物を含有するナノ粒子組成物および又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の過程にわたり調整することができる。別個に投与する場合、薬物を含有するナノ粒子組成物と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)とは、異なる投与頻度または異なる投与間隔で投与することができる。例えば、薬物を含有するナノ粒子組成物を毎週投与しうる一方で、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)は、より高頻度で投与することもでき、より低頻度で投与することもできる。一部の実施形態では、薬物を含有するナノ粒子および/または又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の持続放出製剤を用いることができる。当技術分野では、持続放出を達成するための多様な製剤およびデバイスが公知である。例示的な投与頻度は本明細書中にさらに提供される。

40

【0225】

ナノ粒子組成物と、又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)とは、同じ投与経路を用いて投与することもでき、異なる投与経路を用いて投与することもできる。例示的な投与経路は本明細書中にさらに提供される。一部の実施形態では(同時投与および逐次投与のいずれについても)、ナノ粒子組成物におけるタキサン(パクリタキセルなど)と又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)とを、所定の比で投与する。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサンと又クレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の重量比が、約 1 対 1 である。一部の実施形態では、重量比が、約 0.001 対約 1~

50

約 1 0 0 0 対約 1 の場合もあり、約 0 . 0 1 対約 1 ~ 1 0 0 対約 1 の場合もある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（パクリタキセルなど）とヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の重量比が、約 1 0 0 : 1 、 5 0 : 1 、 3 0 : 1 、 1 0 : 1 、 9 : 1 、 8 : 1 、 7 : 1 、 6 : 1 、 5 : 1 、 4 : 1 、 3 : 1 、 2 : 1 、 および 1 : 1 のうち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（パクリタキセルなど）とヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の重量比が、約 1 : 1 、 2 : 1 、 3 : 1 、 4 : 1 、 5 : 1 、 6 : 1 、 7 : 1 、 8 : 1 、 9 : 1 、 3 0 : 1 、 5 0 : 1 、 1 0 0 : 1 のうちのいずれかを超える。他の比も意図される。

【 0 2 2 6 】

タキサン（パクリタキセルなど）および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）に必要とされる用量は、各薬剤を単独で投与する場合に通常必要とされる用量よりも少ない可能性がある。したがって、一部の実施形態では、治療量未満の量の、ナノ粒子組成物中の薬物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を投与する。

「治療量未満の量（s u b t h e r a p e u t i c a m o u n t ）」または「治療レベル未満のレベル」とは、治療量（t h e r a p e u t i c a m o u n t ）未満の量、すなわち、ナノ粒子組成物中の薬物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を単独で投与する場合に通常用いられる量未満の量をいう。この低減は、所与の投与で投与される量に関して反映させることもでき、かつ／または所与の期間にわたり投与される量に関して反映させる（頻度の低減）こともできる。

【 0 2 2 7 】

一部の実施形態では、同程度の処置を実施するのに必要とされるナノ粒子組成物における薬物の通常用量を、少なくとも約 5 % 、 1 0 % 、 2 0 % 、 3 0 % 、 5 0 % 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % またはそれより多くのうちのいずれかだけ低減することを可能とするのに十分なヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を投与する。一部の実施形態では、同程度の処置を実施するのに必要とされるヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の通常用量を、少なくとも約 5 % 、 1 0 % 、 2 0 % 、 3 0 % 、 5 0 % 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % またはそれより多くのうちのいずれかだけ低減することを可能とするのに十分な、ナノ粒子組成物におけるタキサン（パクリタキセルなど）を投与する。

【 0 2 2 8 】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（パクリタキセルなど）、およびヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の両方の用量を、単独で投与される場合の各々の対応する通常用量と比較して低減する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物におけるタキサン（パクリタキセルなど）、およびヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の両方を、治療レベル未満のレベル、すなわち、低減させたレベルで投与する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量は、確立された最大毒性用量（m a x i m u m t o x i c d o s e ）（M T D ）よりも実質的に少ない。例えば、ナノ粒子組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量は、M T D の約 5 0 % 未満、約 4 0 % 未満、約 3 0 % 未満、約 2 0 % 未満または約 1 0 % 未満である。

【 0 2 2 9 】

一部の実施形態では、タキサン（パクリタキセルなど）および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量を、各薬剤が単独で投与される場合に通常必要とされる用量と比較して多くする。例えば、一部の実施形態では、ナノ粒子組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量は、確立された最大毒性用量（M T D ）よりも実質的に多い。例えば、ナノ粒子組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量は、単独で投与される場合のその薬剤のM T D の約 5 0 % 超、約 4 0 % 超、約 3 0 % 超、約 2 0 % 超または約 1 0 % 超である。

【 0 2 3 0 】

当業者に理解されるように、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の適切な用量は、おおよそ、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）が単独で投与されるか他の薬

10

20

30

40

50

剤と組み合わせて投与される臨床治療において既に使用される用量である。投与量におけるバリエーションは、処置されている状態に依存して生じる可能性がある。上記に記載のように、一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）は、低減されたレベルで投与され得る。

【0231】

ナノ粒子組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）は、例えば、非経口経路、静脈内経路、脳室内（intraventricular）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（intravesical）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、組成物および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の持続放出製剤を用いることができる。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、静脈内投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、門脈内投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、動脈内投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、腹腔内投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、髄腔内投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、脊髄液へと運ばれたカテーテル（ported catheter）を通して投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、脳室内に投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、全身投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、注入により投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、移植したポンプを通した注入により投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、脳室カテーテルにより投与する。一部の実施形態では、組成物（および／またはヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど））を、ポートまたは留置ポートを通して投与する。一部の実施形態では、このポートまたは留置ポートは、静脈（頸静脈、鎖骨下静脈または上大静脈など）中に挿入される。

【0232】

一部の実施形態では、個体における膵臓がん（例えば、転移性膵臓腺癌）を処置する方法が提供され、この方法は、（a）タキサン（パクリタキセルなど）およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む有効量の組成物；ならびに（b）有効量のヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）を上記個体に投与するステップを含み、上記ナノ粒子組成物におけるタキサン（パクリタキセルなど）の用量は、約50mg/m²～約400mg/m²の間（例えば、約100mg/m²～約300mg/m²、約100mg/m²～約200mg/m²、または約100mg/m²～約150mg/m²、または約100mg/m²、または約125mg/m²、または約150mg/m²を含む）であり、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）の用量は、約500mg/m²～約2000mg/m²（例えば、約750mg/m²～約1500mg/m²、約800mg/m²～約1200mg/m²、約750mg/m²、約1000mg/m²、約1250mg/m²、または約1500mg/m²）である。一部の実施形態では、上記ナノ粒子組成物は、4週間のうちの3週間にわたって毎週、または毎週投与される。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログ（ゲムシタビンなど）は、4週間のうちの3週間にわたって毎週、または毎週投与される。

【0233】

一部の実施形態では、この治療剤は、ゲムシタビンである。一部の実施形態では、上記ナノ粒子組成物におけるパクリタキセルの用量は、各28日サイクルの1日目、8日目お

10

20

30

40

50

より 15 日目の約 125 mg / m² であり、ゲムシタビンの用量は、各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目の約 1000 mg / m² である。一部の実施形態では、このゲムシタビンは、ナノ粒子組成物の投与の完了の直後に投与される。

【0234】

本明細書に記載される投与構成の組合せを用いることができる。本明細書に記載される方法は、単独で実施することもでき、化学療法、放射線療法、手術、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、化学免疫療法、寒冷療法、超音波療法、肝移植、局所焼灼療法 (local ablative therapy)、無線周波数焼灼療法 (radiofrequency ablation therapy)、光ダイナミック療法など、追加の療法と組み合わせて実施することもできる。

10

【0235】

ナノ粒子組成物

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) と、アルブミン (ヒト血清アルブミンなど) (から本質的になる様々な実施形態において) 含むナノ粒子を含み得る。水溶性が乏しい薬物 (タキサンなど) のナノ粒子は、例えば、それらの各々が参照によりそれらの全体において組み込まれる、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 号において開示され、また、米国特許出願公開第 2005/0004002 号、同第 2006/0263434 号および同第 2007/0082838 号；PCT 特許出願第 WO08/137148 号においても開示されている。一部の実施形態では、この不十分に水に不溶性の薬物 (the poorly water insoluble drug) は、タキサン (パクリタキセルまたはドセタキセルなど) である。

20

【0236】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、110、100、90、80、70、または 60 nm のうちのいずれか以下を含む、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、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 60 nm のうちのいずれか以下を含む、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、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 20 ~ 約 200 nm、約 40 ~ 約 200 nm、約 30 ~ 約 180 nm、ならびに約 40 ~ 約 150 nm、約 50 ~ 約 120 nm、および約 60 ~ 約 100 nm を含む、約 20 ~ 約 400 nm の範囲内に收まる。

30

【0237】

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、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)。

40

【0238】

一部の実施形態では、ナノ粒子が、アルブミン (例えば、ヒト血清アルブミン) でコーティングされたタキサン (例えば、パクリタキセル) を含む。一部の実施形態では、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 (例えば、パクリタキセル) を含み、組成物におけるタキサン (例えば、パクリタキセル) 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 (例えば、パクリタキセル

50

)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(例えば、パクリタキセル)のコアを含む。

【0239】

一部の実施形態では、組成物が、その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、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、組成物の非ナノ粒子部分にある。

【0240】

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(例えば、パクリタキセル)との重量比が、約15:1以下、例えば、約10:1以下など、約18:1以下である。一部の実施形態では、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(例えば、パクリタキセル)との重量比が、約1:1～約18:1、約2:1～約15:1、約3:1～約13:1、約4:1～約12:1、または約5:1～約10:1のうちのいずれかの範囲内に收まる。一部の実施形態では、組成物のナノ粒子部分におけるアルブミンとタキサン(例えば、パクリタキセル)との重量比が、約1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:15以下のうちのいずれかである。一部の実施形態では、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(例えば、パクリタキセル)との重量比が、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のうちのいずれかである。

10

20

30

40

50

【0241】

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。

【0242】

本明細書に記載されるナノ粒子は、乾燥剤(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。

【0243】

一部の実施形態では、薬学的に許容されるキャリアは、ヒト血清アルブミンを含む。一部の実施形態では、アルブミン(例えば、HSA)は組換えアルブミンである。ヒト血清アルブミン(HSA)とは、M_r 65K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(Cys34)、および単一のトリプトファン(Trp214)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ら、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。

【0244】

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ら、「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 ら、Biochem. Pharmacol.、30巻、687~92 頁 (198a)、Vorum、Dan. Med. Bull.、46巻、379~99 頁 (1999 年)、Kragh-Hansen、Dan. Med. Bull.、1441巻、131~40 頁 (1990 年)、Curry ら、Nat. Struct. Biol.、5巻、827~35 頁 (1998 年)、Sugiyama、Protein. Eng.、12巻、439~46 頁 (1999 年)、He ら、Nature、358巻、209~15 頁 (199b)、および Carter ら、Adv. Protein. Chem.、45巻、153~203 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ールは、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) を参照されたい)。

【0245】

組成物におけるアルブミン (ヒト血清アルブミンなど) は一般に、タキサン (例えば、パクリタキセル) のキャリアとして役立つ、すなわち、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 (例えば、パクリタキセル) 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 (例えば、パクリタキセル) 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 (例えば、パクリタキセル) 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、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。

【0246】

本明細書に記載される組成物におけるアルブミンの量は、その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、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 (例えば、パクリタキセル) を安定化させるのに十分な量でアルブミンを含む。一部の実施形態では、アルブミンが、水性媒体におけるタキサン (例えば、パクリタキセル) 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 (例えば、パクリタキセル) のナノ粒子のサイズおよび密度にも依存する。

【0247】

タキサン (例えば、パクリタキセル) 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。

【0248】

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（例えば、パクリタキセル）を安定化させるのに十分な量で存在する。例えば、組成物中のタキサン（例えば、パクリタキセル）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（例えば、パクリタキセル）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、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、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

20

30

40

【0249】

一部の実施形態では、液体形態にある組成物が、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、液体形態にある組成物が、約0.5%～約5%（w/v）のアルブミンを含む。

【0250】

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、アルブミン対タキサン（例えば、パクリタキセル）の重量比が、十分な量のタキサン（例えば、パクリタキセル）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（例えば、パクリタキセル）との異なる組合せに対して、アルブミン対タキサン（例えば、パクリタキセル）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、アルブミン対タキサン（例えば、パクリタキセル）の重量比（w/w）は、約0.01：1～約100：1、約0.02：1～約50：1、約0.05：1～約20：1、約0.1：1～約20：1、約1：1～約18：1、約2：1～約15：1、約3：1～約12：1、約4：1～約10：1、約5：1～約9：1、または約9：1である。一部の実施形態では、アルブミン対タキサン（例えば、パクリタキセル）の重量比が、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、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（例えば、パクリタキセル）との重量比が、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。

【0251】

一部の実施形態では、アルブミンにより、組成物を、個体（ヒトなど）に、重大な副作

50

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（ヒト血清アルブミンなど）が、ヒトへのタキサン（例えば、パクリタキセル）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。「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（例えば、パクリタキセル）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（例えば、パクリタキセル）を送達するのに用いられる送達ビヒクル（タキサン（例えば、パクリタキセル）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。一部の実施形態では、1またはそれより多くの副作用は、有害な副作用（A E）である。一部の実施形態では、1またはそれより多くの副作用は、重篤な有害副作用（S A E）である。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（例えば、パクリタキセル）と関連する他の副作用または副作用の組合せも軽減することができる。

10

【0252】

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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有する。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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約130nmの平均直径を有する。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は、パクリタキセルおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約130nmの平均直径を有する。

20

【0253】

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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1以下（約9:1など）である。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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1以下（約9:1など）である。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は、タキサン（パクリタキセルなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1以下（約9:1など）である。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は、パクリタキセルおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約130nmの平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約9:1である。

30

【0254】

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は、アルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）でコーティングされたタキサン（パクリタキセルなど）を含むナノ粒子を含む。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は、アルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）でコーティングされたタキサン（パクリタキセルなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。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

40

50

0 0 nm 以下の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約 9 : 1 以下（約 9 : 1 など）である。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は、アルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）によって安定化されたタキサン（パクリタキセルなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約 1 5 0 nm 以下の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約 9 : 1 以下（約 9 : 1 など）である。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は、アルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）によって安定化されたタキサン（パクリタキセルなど）を含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約 1 5 0 nm の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約 9 : 1 以下（約 9 : 1 など）である。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は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）によって安定化されたパクリタキセルを含むナノ粒子を含み、このナノ粒子は、約 1 3 0 nm の平均直径を有し、この組成物におけるアルブミンとタキサンの重量比は、約 9 : 1 である。

10

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、A b r a x a n e（登録商標）（N a b - パクリタキセル）を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物が、A b r a x a n e（登録商標）（N a b - パクリタキセル）である。A b r a x a n e（登録商標）とは、ヒトアルブミン U S P により安定化させたパクリタキセルの製剤であり、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。ヒトアルブミンとパクリタキセルとの重量比は約 9 : 1 である。0 . 9 % 塩化ナトリウム注射液または 5 % デキストロース注射液など、適切な水性媒体中で分散させると、A b r a x a n e（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 1 3 0 ナノメートルである。H S A は、水中で際限なく（f r e e l y）可溶性であるので、例えば、約 2 m g / m l ~ 約 8 m g / m l 、約 5 m g / m l を含む、希釈（約 0 . 1 m g / m l のパクリタキセル）～濃縮（約 2 0 m g / m l のパクリタキセル）の範囲にわたる広範な濃度で、A b r a x a n e（登録商標）を再構成することができる。

20

【 0 2 5 9 】

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など）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。これら的方法は、例えば、米国特許第 5 , 9 1 6 , 5 9 6 号；同第 6 , 5 0 6 , 4 0 5 号；同第 6 , 7 4 9 , 8 6 8 号；および同第 6 , 5 3 7 , 5 7 9 号において開示され、また、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 4 0 0 2 号、同第 2 0 0 7 / 0 0 8 2 8 3 8 号、同第 2 0 0 6 / 0 2 6 3 4 3 4 号、ならびに P C T 出願第 W O 0 8 / 1 3 7 1 4 8 号および同第 W O 0 8 / 1 0 9 1 6 3 号においても開示されている。

30

【 0 2 6 0 】

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、エスチル、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。

40

【 0 2 6 1 】

ナノ粒子組成物における他の成分

本明細書に記載されるナノ粒子は、他の薬剤、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、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

50

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：パルミトイロオレオイルホスファチジルコリン、パルミトイー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ロ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-ジミリストイルホスファチジルコリン（D M P C）、ジオレオイルホスファチジルコリン（D O P C）、ジステアロイルホスファチジルコリン（d i s t e a r y o l p h o s p h a t i d y l c h o l i n e ）（D S P C）、水素添加大豆ホスファチジルコリン（H S P C）、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。

【0262】

一部の実施形態では、組成物が、ヒトへの投与に適する。一部の実施形態では、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製剤が存在する（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）。以下の製剤および方法は、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。経口投与に適する製剤は、（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（s a c h e t）、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（mo i s t e n i n g a g e n t）、防腐剤、矯味矯臭剤、および薬理学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。

【0263】

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。製剤は、さらに、潤滑剤、湿润剤、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。

【0264】

非経口投与に適する製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および、製剤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（t h i c k e n i n g a g e n t）、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。製剤は、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できあり、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（f r e e z e - d r i e d （l y o p h i l i z e d ））条件下で保存することができる。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。注射用製剤が好ましい。

【0265】

10

20

30

40

50

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、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、組成物を血液と等張性とすることもできる。

【0266】

キット、医薬、および組成物

本発明はまた、本明細書に記載される方法のうちのいずれかで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。

10

【0267】

本発明のキットは、タキサン(例えば、パクリタキセル)含有ナノ粒子組成物(または単位剤形および/もしくは製品)および/またはヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む1つまたはそれより多くの容器を含み、一部の実施形態では、処置する方法、応答性を評価する方法、モニタリングする方法、個体を同定する方法、および処置のために個体を選択する方法を含む本明細書に記載される方法のうちのいずれかに従う使用のための指示をさらに含み、この処置は、試料におけるhENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群から選択されるヌクレオシド輸送体のレベルに基づいて、a)タキサンおよびアルブミンを含むナノ粒子ならびにb)ヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)を含む。キットは、処置に適する個体を選択することの説明を含みうる。本発明のキットに供給される指示は、ラベルまたはパッケージの添付文書(例えば、キット内に包含される紙製シート)に書かれた指示であることが典型的であるが、機械により読み取り可能な指示(例えば、磁気的保存ディスクまたは光学的保存ディスク上に保持された指示)もまた許容可能である。

20

【0268】

例えば、一部の実施形態では、キットが、a)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など)を含むナノ粒子を含む組成物と、b)有効量のヌクレオシド輸送体(ゲムシタビンなど)と、c)試料中のhENT1、hENT2、hENT3、hENT4、hCNT1、hCNT2およびhCNT3からなる群より選択されるヌクレオシド輸送体をスクリーニングするための指示を含む。ナノ粒子と、ヌクレオシド輸送体(ゲムシタビンなど)とは、別個の容器に存在させることもでき、単一の容器に存在させることもできる。例えば、キットは、1つの異なる組成物を含む場合もあり、2つまたはそれより多くの組成物を含み、一方の組成物がナノ粒子を含み、もう一方の組成物がヌクレオシド輸送体(ゲムシタビンなど)を含む場合もある。

30

【0269】

本発明のキットは、適切なパッケージ(packing)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、Mylarバッグまたはプラスティック製のバッグ)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。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。

40

【0270】

上記指示はまた、タキサン(パクリタキセルなど)ナノ粒子組成物およびヌクレオシドアナログ(ゲムシタビンなど)の使用に関する指示を包含し得、これは一般に、意図される処置のための投与量、投与スケジュール、および投与経路についての情報を包含する。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)の投与量は、約50～約125mg/m²の間であり、ヌクレオシドアナログ(例えば、ゲムシタビン)の投与量は、約5mg/kg～約60mg/kgの間である。一部の実施形態では、ゲムシタビンの量は、例えば、約75mg/m²～約1500mg/m²、約800mg/m²～約1200mg/m²、約750mg/m²、約1000mg/m²、約

50

1250 mg / m²、約1500 mg / m²、または約2000 mg / m²を含め、約500 mg / m²～約2000 mg / m²の間である。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）の投与量は、毎週約50～約125 mg / m²の間であり、ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）の投与量は、1週間にごとに1回、約500 mg / m²～約2000 mg / m²の間（例えば、約75 mg / m²～約1500 mg / m²または約1000 mg / m²）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）の投与量は、4週間にうちの3週間にわたって毎週約125 mg / m²であり、ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）の投与量は、4週間にうちの3週間にわたって毎週約1000 mg / m²である。

10

【0271】

一部の実施形態では、このタキサン（例えば、パクリタキセル）ナノ粒子組成物および/またはヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）は、静脈内投与される。一部の実施形態では、このタキサン（例えば、パクリタキセル）ナノ粒子組成物およびヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログは、ゲムシタビンである。一部の実施形態では、この指示は、タキサン（例えば、パクリタキセル）ナノ粒子組成物および/またはヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）が静脈内投与されることを示す。一部の実施形態では、この指示は、タキサン（例えば、パクリタキセル）ナノ粒子組成物およびヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）が静脈内投与されることを示す。一部の実施形態では、この指示は、ヌクレオシドアナログがゲムシタビンであることを示す。

20

【0272】

容器は、単位用量の場合もあり、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）の場合もあり、または部分単位用量（sub-unit dose）の場合もある。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カ月間、4カ月間、5カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間またはそれより長くのうちのいずれかなどの長期間にわたり、個体の有効な処置をもたらすのに十分な投与量の、本明細書で開示されるタキサン（例えば、パクリタキセル）を含有するキットを提供することができる。

30

【0273】

キットはまた、複数単位用量のタキサン（例えば、パクリタキセル）および医薬組成物および使用のための指示を包含し、薬局、例えば、院内薬局および調剤薬局において保存および使用されるのに十分な量でこれを包装することも可能である。

【0274】

また、本明細書に記載される方法に有用な医薬、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、ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）と組み合わせたがんの処置に使用するための医薬（または組成物もしくは単位剤形）が提供され、これは、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など）を含むナノ粒子を含み、このヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）。一部の実施形態では、がんの処置に使用するための医薬（または組成物もしくは単位剤形）が提供され、これは、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など）を含むナノ粒子およびヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）を含む。

40

【0275】

下記実施例は、純粹に本発明の例示であることを意図し、それゆえ、決して本発明を限定するとはみなされるべきでない。以下の実施例および詳細な説明は、例示のために提供され、限定のために提供されるのではない。

【実施例】

【0276】

（実施例1）

Nab-パクリタキセルおよびゲムシタビンの組合せ処置を受けている患者による第I

50

I 相試験

切除可能がんを有する患者を、第 I I 相試験に登録して、高レベルの h E N T 1 発現を有する患者対低レベルの h E N T 1 発現を有する患者において、N a b - パクリタキセルおよびゲムシタбинの組合せ処置の有効性を評価する。プレ登録の間、血液試料を患者から収集して、生殖系列 D N A を取得する。候補患者は、腫瘍の切除のための手術を受ける。免疫組織化学分析のために、この腫瘍を切片化し、固定し、抗 h E N T 1 抗体で染色する。染色を、低い h E N T 1 発現および高い h E N T 1 発現についてスコアリングする。これらの患者を、h E N T 1 染色のレベルおよび計画された術後処置に従って、4 つの試験アームに層別する。試験アームは以下である：1) 高い h E N T 1 発現を有する患者で、術後処置のためにゲムシタбинを受ける、； 2) 高い h E N T 1 発現を有する患者で、術後処置のために N a b - パクリタキセルおよびゲムシタбинを受ける、； 3) 低い h E N T 1 発現を有する患者で、術後処置のために 5 - フルオロウラシルおよびロイコボリンを受ける、； ならびに 4) 低い h E N T 1 発現を有する患者で、術後処置のために N a b - パクリタキセルおよびゲムシタбинを受ける。

10

【 0 2 7 7 】

無疾患生存期間中央値を含む一次エンドポイントを評価する。無進行生存期間および全生存期間を含む二次エンドポイントを評価する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/011006						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/337 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01) A61K 35/04 (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) Files WPI, EPODOC, Medline, CAplus and Biosis; Keywords Used: NAB_Paclitaxel, abraxane, abi_007, cancer, +carcinoma, hENT1, hCNT1, nucleoside_analo????, gemcitabine, gemzar? and similar terms								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Category*</td> <td style="width: 75%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</td> <td style="width: 10%;">Relevant to claim No.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Documents are listed in the continuation of Box C</td> <td></td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		Documents are listed in the continuation of Box C	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
	Documents are listed in the continuation of Box C							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex						
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top;"> * "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 </td> <td style="width: 15%; vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="width: 70%; vertical-align: top;"></td> </tr> </table>			* "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				
* "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 9 May 2014		Date of mailing of the international search report 09 May 2014						
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Arati Sardana AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832905						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2014/011006
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERSH EVAN M et al., "A phase 2 Clinical Trial of nab-Paclitaxel in Previously Treated and Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Melanoma", <i>Cancer</i> , January 1, 2010, Vol. 116, pages 155-163 Background on page 155	1-3, 6-14 and 16-19
X Y	WO 2011/123393 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 06 October 2011 Example 1; [0051]-[0052], [0055]- [0056], [0086], [0135], [0148], [0159] and [0180] Example 1; [0051]-[0052], [0055]- [0056], [0086], [0135], [0148], [0159] and [0180]	1-3, 6-14 and 16-19 4, 5, 15 and 20-23
Y A	Farrell James J. et al., 'Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 Levels Predict Response to Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer', <i>GASTROENTEROLOGY</i> , 2009, Vol. 136, pages 187-195 Page 187, column 1; page 188, second column; page 189, first column; page 188, second paragraph Page 187, column 1; page 188, second column; page 189, first column; page 188, second paragraph	4, 5, 15 and 20-23 1-3, 6-14 and 16-19
Y A	Murata Yasuhiro et al., 'Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression is a strong independent prognostic factor in UICC T3-T4 pancreatic cancer patients treated with preoperative gemcitabine-based chemoradiotherapy', <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i> , 2012, Vol. 19, pages 413-425 page 417, paragraph bridging columns 1 and 2, column 2 second paragraph; Abstract; second para on page 415 to first paragraph on page 416 page 417, paragraph bridging columns 1 and 2, column 2 second paragraph; Abstract; second para on page 415 to first paragraph on page 416	4, 5, 15 and 20-23 1-3, 6-14 and 16-19
Y A	Hubeek I. et al., 'Immunocytochemical detection of hENT1 and hCNT1 in normal tissues, lung cancer cell lines, and NSCLC patient samples', <i>Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids</i> , 2008, Vol. 27, pages 787-793 Page 787; page 792, first paragraph; page 789, second paragraph and Table 2 Page 787; page 792, first paragraph; page 789, second paragraph and Table 2	4, 5, 15 and 20-23 1-3, 6-14 and 16-19
Y A	Oguri Tetsuya et al., 'The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts nonresponse to gemcitabine-containing chemotherapy in non-small cell lung cancer', <i>Cancer Letters</i> , 2007, Vol. 256, pages 112-119 page 114, first paragraph; page 115, paragraph bridging columns 1 and 2 and Discussion page 114, first paragraph; page 115, paragraph bridging columns 1 and 2 and Discussion	4, 5, 15 and 20-23 1-3, 6-14 and 16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2014/011006	
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
WO 2011/123393 A1	06 Oct 2011	AU 2011232862 A1	18 Oct 2012
		CA 2794147 A1	06 Oct 2011
		CN 102985086 A	20 Mar 2013
		EP 2552439 A1	06 Feb 2013
		JP 2013523743 A	17 Jun 2013
		KR 20130028727 A	19 Mar 2013
		MX 2012011155 A	05 Dec 2012
		US 2012076862 A1	29 Mar 2012
		US 2014017323 A1	16 Jan 2014

End of Annex

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
G 0 1 N 33/48 (2006.01)	G 0 1 N 33/48	P
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
B 8 2 Y 5/00 (2011.01)	G 0 1 N 33/53	D
	B 8 2 Y 5/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, TZ, UA, UG, US

F ターム(参考) 2G045 AA01 AA13 AA24 AA26 AA40 BA13 BB13 BB22 BB25 CA02
 CA17 CA18 CA19 CA23 CA24 CA25 CB01 CB02 CB07 CB14
 CB26 DA13 DA14 DA36 FB03 GC12
 4C076 AA11 AA31 BB13 CC27 EE41 FF02 FF21 FF68
 4C086 AA01 AA02 BA02 EA17 MA02 MA03 MA05 MA17 MA41 MA66
 NA05 NA10 ZB26 ZC75