

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-500391
(P2023-500391A)

(43)公表日 令和5年1月5日(2023.1.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/436 (2006.01)	A 6 1 K	31/436	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全197頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-526822(P2022-526822)	(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 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 0 1, サミット, モリス アベニュー 8 6	
(86)(22)出願日	令和2年11月11日(2020.11.11)	(74)代理人	100145403		
(85)翻訳文提出日	令和4年7月6日(2022.7.6)	(74)代理人	100122301		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/060070	(74)代理人	100157956		
(87)国際公開番号	WO2021/096997	(74)代理人	100170520	弁理士 笹倉 真奈美	
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	100221545		
(31)優先権主張番号	62/933,820				
(32)優先日	令和1年11月11日(2019.11.11)	最終頁に続く			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	62/991,469				
(32)優先日	令和2年3月18日(2020.3.18)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100221545		
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ナノ粒子組成物のためのバイオマーカー

(57)【要約】

本出願は、TSC1またはTSC2、ならびにVHL、RBI、PBRIMI、K. DM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、BRCA2、TP53、RBI、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PM S2、PTEN、SMARCA4およびYY1AP1のうちの1つの突然変異状態に基づいて、mTOR阻害剤（リムス薬物など）と担体タンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物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。

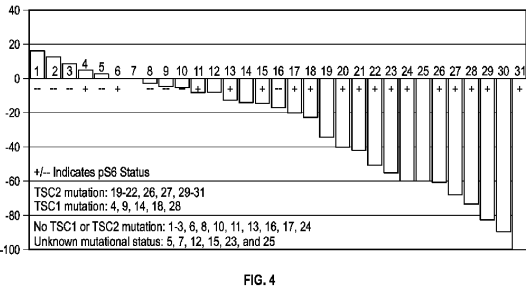


FIG. 4

【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、個体に、シロリムスとアルブミンとを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1またはTSC2にmTOR不活化突然変異を有すること、b) VHL、RB1、PBRM1、KDM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、BRCA2、TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれかに異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法。

10

【請求項 2】

個体が、mTOR阻害剤で処置されていない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

個体が、以前の療法に失敗した、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

以前の療法が、白金系薬剤、化学療法剤、血管新生阻害剤、チェックポイント阻害剤、RANKLリガンド阻害剤、またはがんのための第 1 選択もしくは標準療法を投与することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

TSC1またはTSC2中の不活化突然変異が、TSC1またはTSC2の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

TSC1またはTSC2中の不活化突然変異が、2対立遺伝子突然変異を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

個体が、TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、およびYY1AP1からなる群から選択されるいずれかの遺伝子に異常を有することに基づいて処置のために選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

個体が、TSC1中の不活化突然変異を有することに基づいて処置のために選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

個体が、NTRK1、RB1、TP53、およびPBRM1からなる群から選択されるいずれかの遺伝子に異常を有することに基づいて処置のために選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

個体が、TSC2中の不活化突然変異を有することに基づいて処置のために選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

個体が、TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、およびTLX3からなる群から選択されるいずれかの遺伝子での異常を有することに基づいて処置のために選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

個体が、約 10 未満の腫瘍遺伝子変異量を有する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 13】

個体が、安定なマイクロサテライト状態を有する、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

個体が、a) EGFR エクソン 19 中の欠失突然変異；b) EGFR エクソン 21 の L858R 変化；c) EGFR エクソン 20 の T790M 変化；d) ALK 再配置；e) BRAF の V600E または V600K；f) MET エクソン 14 のスキッピングをもたらす、MET 単一ヌクレオチド変異体またはインデル；g) ERBB2 増幅；h) PIK3CA 中の C420R、E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、および H1047Y のいずれか；i) BRCA1/2 変化；j) EGFR2 融合および／または再配置；ならびに k) BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D および RAD54L のいずれかにおける突然変異のいずれかを含まない、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 15】

個体が、RPS6 での mTOR 活性化異常を有する、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

RPS6 での mTOR 活性化異常が、RPS6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルまたは RPS6 の異常な発現レベルを含む、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 17】

がんが、進行性および／または悪性である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

がんが、固形腫瘍である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

がんが、血液がんである、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

がんが、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症 (LAM)、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物 (PEComa)、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 21】

組成物中のナノ粒子が、担体タンパク質と会合した mTOR 阻害剤を含む、請求項 1～20 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 22】

組成物中のナノ粒子が、約 200 nm 以下の平均直径を有する、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

ナノ粒子中の mTOR 阻害剤の担体タンパク質に対する比が、約 1:1～約 9:1 である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 24】

個体が、ヒトである、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

組成物が、1 または複数のサイクルにわたって 1 サイクル 3 週のうちの 2 週にわたって約 30 mg/m²～約 100 mg/m² の用量で投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

組成物が、少なくとも約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または 24 サイクルにわたって投与

50

される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

組成物が、静脈内または皮下投与される、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

組成物が、(a) ラパマイシンとアルブミンとを含むナノ粒子、および (b) アルブミンとラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；

モノマーアルブミン、ダイマーアルブミン、またはポリマーアルブミンの形態の組成物中のアルブミンのパーセンテージが、多角度光散乱 (MALS) 検出器と連結された、塩水移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に組成物を供することによって決定される場合、組成物中のアルブミンの約 80%～約 95% が、モノマーアルブミンの形態であり、組成物中のアルブミンの約 4%～約 15% が、ダイマーアルブミンの形態であり、組成物中のアルブミンの約 0.5%～約 5% が、ポリマーアルブミンの形態である、

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

ナノ粒子組成物が、(a) ラパマイシンとアルブミンとを含むナノ粒子、および (b) アルブミンとラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；

オリゴマーアルブミン以外のポリマーアルブミンの形態のナノ粒子中のアルブミンのパーセンテージが、非ナノ粒子部分からナノ粒子を分離すること、ナノ粒子を溶解すること、および溶解したナノ粒子をサイズ排除クロマトグラフィーに供することによって決定される場合、ナノ粒子中のアルブミンの約 42%～約 60% が、オリゴマーアルブミン以外のポリマーアルブミンの形態である、

請求項 1～29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

第 2 の薬剤を投与することをさらに含む、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

TSC1 または TSC2 での mTOR 活性化異常を評価することをさらに含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

TSC1 または TSC2 での mTOR 活性化異常が病原性であるかどうかを評価することをさらに含む、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019 年 11 月 11 日に出願された米国仮特許出願第 62/933,820 号および 2020 年 3 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 62/991,469 号の優先権の利益を主張する。これらの出願の全内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、がんを処置するための方法および組成物に関する。

【0003】

連邦政府により支援された研究または開発に関する陳述

本出願のこの主題は、FDA の Office of Orphan Products Development (OOPD) Grant R01FD005749 によって一部支援される。政府は、本発明においてある特定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) は、細胞内および細胞外シグナルを統合し、細胞成長および恒常性を調節するための細胞中のシグナル伝達の中心的なハブとして働く保存されたセリン／トレオニンキナーゼである。mTOR経路の活性化は、細胞の増殖および生存と関連するが、mTORシグナル伝達の阻害は炎症および細胞死をもたらす。mTORシグナル伝達経路の調節異常は、がんおよび自己免疫障害を含む、ますます多くのヒト疾患に関与してきた。結果として、mTOR阻害剤は、固形腫瘍、臓器移植、再狭窄、および関節リウマチなどの多様な病態の処置に広く応用されている。しかしながら、mTOR阻害剤の適用における喫緊の課題は、同じ疾患または状態を有する異なる個体間の処置応答の変動性である。多数の遺伝子がmTORの拡張されたシグナル伝達ネットワークに関与することを考慮すると、個々の患者のための有効な処置計画の選択を誘導するためには、信頼できるセットの予測バイオマーカーが本当に必要である。

10

【0005】

ラパマイシンとしても知られる、シロリムス (INN/USAN) は、臓器移植における拒絶を防止するために使用される免疫抑制薬である；それは特に、腎臓移植において有用である。シロリムス溶出ステントは、冠動脈再狭窄を処置するために米国で認可された。さらに、シロリムスは、様々な細胞株および動物モデルにおいて腫瘍成長の有効な阻害剤として証明された。ラパマイシンのアナログなどの他のリムス薬物は、シロリムスの薬物動態的および薬力学的特性を改善するように設計されている。例えば、テムシロリムスは、腎細胞癌の処置のために米国および欧州で認可された。エベロリムスは、進行性乳がん、腓神経内分泌腫瘍、進行性腎細胞癌、および結節性硬化症と関連する上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の処置のために米国で認可された。ラパマイシンの作用様式は、細胞質タンパク質であるFK結合タンパク質12 (FKBP12) に結合することであり、シロリムス-FKBP12複合体は次いで、mTOR複合体1 (mTORC1) に直接結合することによってmTOR経路を阻害する。

20

【0006】

しかしながら、ラパログレスポンダーへの応答におけるTSC1/2およびmTOR突然変異の役割は、まだ議論の余地がある。例えば、TSC1/2およびmTORにおける突然変異は、ラパログによく応答する腎細胞癌 (RCC) 患者においてより頻繁であることが報告されているが、ラパログの大部分は、mTOR経路に突然変異を有しない。Kwiatkowski et al. では、mTOR阻害剤 (例えば、テムシロリムスまたはエベロリムス) で処置された、TSC1の突然変異またはコピー数喪失を有する患者のわずか2/32 (6.25%) およびTSC2の突然変異またはコピー数喪失を有する患者の0%が応答した。さらに、別の試験 (Kwiatkowski, NCT02201212) では、エベロリムスで処置された、TSC1またはTSC2突然変異を有する患者において、わずか2/30 (7%) の応答が見られた。Kwiatkowski et al. Clin Cancer Res. 2016;22:2445-52を参照されたい。

30

【0007】

さらに、ラパログは通常、細胞増殖を停止させるが、アポトーシスは誘導しない。初期応答にも拘わらず、腫瘍はこれらの薬剤に対する耐性を生じることが多い。Hua et al., J Hematol Oncol 12, 71 (2019)を参照されたい。

40

【0008】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、特許出願および公開特許出願の開示は、その全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本出願は、個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤 (リムス薬物など) と、担体タンパク質 (アルブミンなど) とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体がmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のた

50

めに選択される、方法を提供する。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つまたは複数の遺伝子（1、2、3、4、5、6個以上など）の異常を含む。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本出願の一態様では、個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、TSC2またはRPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、TSC2およびRPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される。

10

【0011】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、TSC2中に突然変異を含む。

【0012】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む。一部の実施形態では、SNVは、C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949Gからなる群から選択される突然変異、または1405～1409、1960～1970、4999、5002、3521、5208、5238～5255の位置のいずれか1個もしくは複数のアミノ酸の欠失を含む。

20

【0013】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、TSC2のコピー数変化を含む。

【0014】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。

【0015】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、TSC2の異常な発現レベルを含む。

30

【0016】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、TSC2によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

【0017】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、TSC2でのmTOR活性化異常は、TSC2のヘテロ接合性喪失を含む。

【0018】

本出願は、別の態様では、個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、TSC1またはRPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法を提供する。

40

【0019】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルを含む。

【0020】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、RPS6の異常な発現レベルを含む。

【0021】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、がんは、進行性および／または悪性である。

50

【0022】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。

【0023】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、がんは、血液がんである。

【0024】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0025】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子は、担体タンパク質と会合したmTOR阻害剤を含む。

【0026】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。

【0027】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、ナノ粒子中のmTOR阻害剤の担体タンパク質に対する比は、約1:1～約9:1である。

【0028】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。

【0029】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、リムス薬物である。一部の実施形態では、リムス薬物は、ラパマイシンである。

【0030】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、それぞれの投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²～約100mg/m²である。

【0031】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週に約1回から2週間に約1回の頻度で投与される。

【0032】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、方法は、約2週間にわたって毎週、次いで、約1週間の休止期間でナノ粒子組成物を個体に投与することを含む。

【0033】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、個体は、以前の療法に対して耐性または難治性である。

【0034】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、方法は、第2の薬剤を投与することをさらに含む。

【0035】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、個体は、ヒトである。

【0036】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、個体は、TSC1中に突然変異を含まない。

【0037】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、方法は、個体におけるTSC1、TSC2、またはRPS6でのmTOR活性化異常を評価することをさらに含む。

【0038】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、方法は、TSC1、TSC2またはRPS6でのmTOR活性化異常を有する個体に基づいて処置のための個体を選択する

10

20

30

40

50

ことをさらに含む。

【0039】

上記方法のいずれか1つによる一部の実施形態では、組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミンとを含むナノ粒子、および (b) アルブミンとラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子は、ラパマイシンを含むコアと、アルブミンを含むコーティングとを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約4%～約15%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ポリマーアルブミン（もしくはトリマーアルブミン）、ダイマーアルブミン、またはモノマーアルブミンのパーセンテージは、サイズ排除クロマトグラフィーを使用して決定される。一部の実施形態では、ポリマーアルブミン（もしくはトリマーアルブミン）、ダイマーアルブミン、またはモノマーアルブミンのパーセンテージは、多角度光散乱（MALS）検出器と連結された塩水移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィーを使用して決定される。一部の実施形態では、ナノ粒子の体積加重平均粒径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の体積加重平均粒径は、約50nm～約200nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子のZ平均粒径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子のZ平均粒径は、約50nm～約200nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の多分散指数は、0.2未満である。一部の実施形態では、ナノ粒子の多分散指数は、約0.03～約0.2である。一部の実施形態では、ナノ粒子の粒径分布のスパン（ $(D_{v95} - D_{v5}) / D_{v50}$ ）は、約0.8～約1.2である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの重量パーセントは、約25%～約45%である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンの重量パーセントは、約55%～約75%である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約1:4である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にある組成物中のアルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度は、約1mg/mL～約5mg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にある組成物中のラパマイシンの濃度は、約20μg/mL～約55μg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子中にある組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約15mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物は、25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、組成物は、4℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、乾燥組成物から再懸濁

10

20

30

40

50

されたものである。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～ 約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の tert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、組成物は、tert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、組成物は、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、組成物は、クロロホルムを含む。一部の実施形態では、組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子のゼータ電位は、約 -25 mV ～ 約 -50 mV である。一部の実施形態では、組成物は、X 線回折によって凍結乾燥形態の組成物の結晶化度を測定することによって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、組成物からナノ粒子を分離すること、分離したナノ粒子を凍結乾燥すること、ならびに分離および凍結乾燥されたナノ粒子の結晶化度を X 線回折によって測定することによって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、ラマン分光法、偏光顕微鏡法、示差走査熱量測定 (DSC)、変調示差走査熱量測定 (mDSC)、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法、または核磁気共鳴 (NMR) 分光法によって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンのビニル鎖は、ナノ粒子中のアルブミンと相互作用する。一部の実施形態では、ナノ粒子の少なくとも一部は、非球状である。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の少なくとも 20% は、非球状である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、ナノ粒子中の sec-ラパマイシンとラパマイシンとの合計の 3 重量% 未満である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、組成物中の sec-ラパマイシンとラパマイシンとの合計の 3 重量% 未満である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、ナノ粒子中の sec-ラパマイシンとラパマイシンとの合計の 0.2 重量% を超える。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、組成物中の sec-ラパマイシンとラパマイシンとの合計の 0.2 重量% を超える。

10

20

30

40

50

【0040】

上記方法のいずれか 1 つによる一部の実施形態では、組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミンとを含むナノ粒子、および (b) アルブミンとラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子は、ラパマイシンを含むコアと、アルブミンを含むコーティングとを含む。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約 25% ～ 約 50% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約 1% ～ 約 4.5% が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約 42% ～ 約 60% が、ポリマーアルブミン (オリゴマーアルブミン以外) の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの約 5% ～ 約 16% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 0.5% ～ 約 3% が、ポリマーアルブミン (オリゴマーアルブミン以外) の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 0.5% ～ 約 4% が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 80% ～ 約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 4% ～ 約 14% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約 2% ～ 約 7% が、ポリマーアルブミン (オリゴマーアルブミン以外) の形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約 0.3% ～ 約 3% が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約 80% ～ 約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中の総アルブミンの約 4% ～ 約 15% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ポリマーアルブミン (オリゴマーアルブミン以外)、オリゴマーアルブミン、ダイマーアルブミン、またはモノマーアルブミンのパーセンテージは、サイズ排除クロマトグラフィーを使用して決定される。一部の実施形態では、ポリマーアルブミン (オリゴマーアルブミン以外)、オリゴマーアルブミン、ダイマーアルブミン、またはモノマーアルブミンのパーセンテージは、UV 検出器と連結された、水性部分と混和性部分 (7.5% のメタノールを含有する水性緩衝剤など) とを含有する移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィーを使用して決定される。一部の

実施形態では、ナノ粒子の体積加重平均粒径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の体積加重平均粒径は、約50nm～約200nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子のZ平均粒径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子のZ平均粒径は、約50nm～約200nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の多分散指数は、0.2未満である。一部の実施形態では、ナノ粒子の多分散指数は、約0.03～約0.2である。一部の実施形態では、ナノ粒子の粒径分布のスパン（ $(D_{v95} - D_{v5}) / D_{v50}$ ）は、約0.8～約1.2である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンの重量パーセントは、約25%～約45%である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンの重量パーセントは、約55%～約75%である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約1:4である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にある組成物中のアルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度は、約1mg/mL～約5mg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にある組成物中のラパマイシンの濃度は、約20μg/mL～約55μg/mLである。一部の実施形態では、ナノ粒子中にある組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約15mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物は、25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、組成物は、4℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、乾燥組成物から再懸濁されたものである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、組成物は、tert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、組成物は、5μg/mL未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子のゼータ電位は、約-25mV～約-50mVである。一部の実施形態では、組成物は、X線回折によって凍結乾燥形態の組成物の結晶化度を測定することによって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、組成物からナノ粒子を分離すること、分離したナノ粒子を凍結乾燥すること、ならびに分離および凍結乾燥されたナノ粒子の結晶化度をX線回折によって測定することによって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、ラマン分光法、偏光顕微鏡法、示差走査熱量測定(DSC)、変調示差走査熱量測定(mDSC)、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法、または核磁気共鳴(NMR)分光法によって決定された場合、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンのビニル鎖は、ナノ粒子中のアルブミンと相互作用する。一部の実施形態では、ナノ粒子の少なくとも一部は、非球状である。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の少なくとも20%は、非球状である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、ナノ粒子中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計の3重量%未満である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、組成物中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計の3重量%未満である。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、ナノ粒子中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計の0.2重量%を超える。一部の実施形態では、sec-ラパマイシンは、組成物中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計の0.2重量%を超える。

10

20

30

40

50

【0041】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のラパマイシンの約3%以下が、遊離ラパマイシンである。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は、疾患の様々な原発部位によるPEComaを有する患者の分布を示す。

【図2】図2A～2Bは、2019年5月までの各々の評価可能な個々の患者の処置の期間、奏効までの時間、および無進行生存を示す。

【図3】図3は、2019年5月までの独立した放射線検査下での各々の評価可能な個々の患者の縦方向の腫瘍サイズを示す。

【図4】図4は、各々の評価可能な個々の患者の標的病変低減の最大パーセンテージを示す。「+」または「-」は、S6のリン酸化レベルを示す。19～22、26、27、29～31と番号付けした患者は、TSC2突然変異を有し、4、9、14、18、および28と番号付けした患者は、TSC1突然変異を有し、1～3、6、8、10、11、13、16、17、および24の患者は、TSC1またはTSC2突然変異のいずれも有しておらず、5、7、12、15、23、および25と番号付けした患者は、TSC1またはTSC2突然変異状態を決定するための評価可能な試料を有しなかった。この図の患者の番号は、表9の患者の番号に対応していない。

【図5】図5A～5Bは、処置前および後の子宮原発性PEComaを有する患者における腫瘍の代表的なコンピューター断層撮影画像を示す。図5Aは、67歳の女性患者の代表的な画像である。彼女は子宮原発性PEComaを有し、がんは、脾臓、結腸、胃周囲、および肺領域に転移していた。部分奏効が、最初の再ステージング（6週）において発生した。患者は、現在、処置中である（1.5年超治療中）。図5Bは、別の67歳の女性患者の代表的な画像である。彼女もまた、子宮原発性PEComaを有し、がんは、骨盤および肺に転移していた。部分奏効が、最初の再ステージング（6週）において発生した。患者は、現在、処置中である（2.5年超治療中）。

【図6】図6A～6Bは、処置前および後の後腹膜原発性PEComaを有する患者における腫瘍の代表的なコンピューター断層撮影画像を示す。図6Aは、後腹膜原発性PEComaを有する70歳の女性患者の代表的な画像である。がんは、肺および肝臓に転移していた。部分奏効が、最初の再ステージング（6週）において発生した。患者は、現在、処置中である（2年超治療中）。図6Bは、後腹膜原発性PEComaを有する55歳の男性患者の代表的な画像である。がんは、肺に転移していた。部分奏効が、最初の再ステージング（6週）において発生した。患者は、現在、処置中である（2.5年超治療中）。

【図7】図7は、処置前および後の腎臓原発性PEComaを有する47歳の男性患者における腫瘍の代表的なコンピューター断層撮影画像を示す。がんは、腎臓および骨盤に転移していた。部分奏効が、最初の再ステージング（6週）において発生した。患者は、12サイクルの処置を受けていた。

【図8】図8は、10mgの経口エベロリムスを開始する前の複数の肺結節（黒い矢印）を示す、胸部のコンピューター断層撮影を示す。

【図9】図9は、エベロリムスを開始してから2ヶ月後およびnab-シロリムスを開始する前の肺における疾患の顕著な進行（黒い矢印）を示す、胸部のコンピューター断層撮影を示す。

【図10】図10は、nab-シロリムスを開始してから3ヶ月後の肺結節のサイズの減少（黒い矢印）を示す、胸部のコンピューター断層撮影を示す。

【図11】図11Aは、生理食塩水（1群）、ABE-009（静脈内経路、2群）、ラパミューン（経口投与、3群）、およびABE-009（皮下経路、4群）による処置から0～15日後のヒト肝細胞癌マウス異種移植モデルの腫瘍成長結果を示す。図11Bは、生理食塩水（1群）、ABE-009（静脈内経路、2群）、ラパミューン（経口投与、3群）、およびABE-009（皮下経路、4群）による処置から0～15日後のヒト

10

20

30

40

50

肝細胞癌マウス異種移植モデルにおける体重変化を示す。

【図 1 2】図 1 2 A は、ヒト肝細胞癌マウス異種移植モデルにおける A B I - 0 0 9 処置後の抗腫瘍活性を示す。図 1 2 B は、ヒト肝細胞癌マウス異種移植モデルにおける A B I - 0 0 9 処置後の動物の生存を示す。

【図 1 3】図 1 3 は、突然変異サブタイプについての P F S および O S についての Kaplan-Meier 曲線を示す。

【図 1 4】図 1 4 A および 1 4 B は、突然変異が病原性であるかどうかを評価するためのアルゴリズムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本出願は、個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）と、担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、1 個または複数（1、2、3、4、5 個、または 6 個など）の遺伝子（TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX、または FAT1 など）での mTOR 活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法を提供する。一部の実施形態では、個体は、TSC1、TSC2、TP53、ATRX、または RPS6 での mTOR 活性化異常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、個体は、TSC2 および RPS6 での mTOR 活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される。

【0044】

本出願は、進行性および悪性の PEComa を有する患者が ABI-009（アルブミンでコーティングされたシロリムスのナノ粒子製剤、すなわち、nab-シロリムス）で処置された、第 II 相試験に（「PEComa 治験」）において示された驚くべき有利な効果に少なくとも一部基づく。患者は、1 または複数のサイクルにわたって、3 週毎のサイクルのうちの 2 週にわたって 100 mg/m² の用量の ABI-009 を受けた。多くの患者は、1 個または複数（1、2、3、4、5、または 6 個など）の遺伝子（TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、または FAT1 など）上の 1 つまたは複数の突然変異および S6 のリン酸化の陽性状態を有していた。2020 年 11 月までに、治験は少なくとも、a) 90% の患者が部分奏功または安定制御；b) 71% の患者において疾患制御（部分奏功および安定疾患）を達成した；c) 持続的反応と共に 39% の全奏成功率（ORR）を独立に評価した（進行中の 30.7 + 中央月数）、および d) 比較的高用量の nab-シロリムスにも拘わらず、許容し得る安全プロファイルを達成した。

【0045】

TSC1、TSC2、TP53 および／または ATRX に突然変異を有する患者、ならびに S6 のリン酸化の陽性状態を有する患者は、処置に対する少なくとも部分奏功を示した。驚くべきことに、TSC2 突然変異を有する大部分の患者（約 90%）が、処置に対する部分奏功を示したが、TSC1 突然変異を有する患者の約 20% が、部分奏功を示した。さらに、リン酸化された S6（すなわち、pS6）の陽性状態を示す 58% の患者が、処置に対する部分奏功を示したが、pS6 を発現しない患者はいずれも（8 人のうちの 0 人）部分奏功を示さなかった。重要なことに、TSC2 突然変異および陽性 pS6 を有する全ての患者が処置に応答したが、これは、TSC2 および RPS6 に異常を有するがん患者が、本明細書に記載のナノ粒子組成物の投与を含む処置にとって特に好適であることを強く示唆する。

【0046】

さらに、PEComa 治験において観察された優れた応答は、PEComa 患者だけに限定されない。ABI-009 拡大アクセスプロトコールの下で連続的に登録された数人の患者のうち、実施例 5 で考察される TSC1、TSC2 パン腫瘍登録試験の重要な試験対象患者基準を満たした、すなわち、病原性の不活化 TSC1 もしくは TSC2 突然変異

10

20

30

40

50

を有しているはずである；満足 of いく代替処置を有しない、または標準処置後に進行しているはずである；mTOR 阻害剤で以前に処置されていないはずである、全部で 4 人の非 P E C o m a がん患者が、全て応答していた。実施例 6 を参照されたい。T S C 1 および T S C 2 突然変異を有することに加えて、これらの患者は全て、以下でさらに詳細に考察されるように、1 つまたは複数のさらなる異常を有する。これらの異常の組合せは、本明細書に記載のナノ粒子組成物の投与を含む処置にとって特に好適である患者集団を定義する。

【0047】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、以下のいずれか 1 つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（3）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（4）平均粒径、多分散指数、および／もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（5）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および／もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（6）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（7）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（8）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（9）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（10）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（11）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（12）組成物中のアルブミンの濃度；（13）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（14）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（15）組成物中のラパマイシンの濃度；（16）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（17）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（18）組成物のオスモル濃度；（19）組成物の粘度；（20）組成物の pH；（21）組成物中のナノ粒子の安定性；（22）組成物中の残留溶媒の量；（23）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（24）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（25）形状、球形度、コーティングの厚さ、および／もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（26）重量による、s e c o -ラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、ナノ粒子中の s e c o -ラパマイシンの重量パーセント；（27）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸ナトリウムおよび N -アセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（28）濾過後のラパマイシンの回収率；（29）ナノ粒子のインビトロ（i n v i t r o）での放出速度；（30）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分；ならびに／または（31）重量による、s e c o -ラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、組成物中の s e c o -ラパマイシンの重量パーセント。上で考察された物理化学的パラメーターは、アルブミンに基づくラパマイシンナノ粒子組成物（医薬組成物など）の薬物放出およびデリバリーに影響し、かくして、組成物のユニークな特性を構成し得る。ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態を評価する方法はいずれも、検出限界を有する。例えば、方法の検出限界が約 1 % である場合、1 % 未満のラパマイシンが結晶である場合、アッセイは、結晶性ラパマイシンを検出せず、組成物は非結晶または非晶質として評価されるであろう。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態は、約 1 % 以下の結晶性ラパマイシンの検出限界を有する方法によって評価される。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラ

10

20

30

40

50

パマイシンの結晶状態が、約1%以下の結晶性ラパマイシンの検出限界を有する方法によって評価され、方法が結晶性ラパマイシンを検出しない場合、ラパマイシンは、非晶質または非結晶であると評価される。

【0048】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、以下のいずれか1つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（3）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（4）平均粒径、多分散指数、および／もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（5）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および／もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（6）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（7）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（8）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（9）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（10）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（11）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（12）組成物中のアルブミンの濃度；（13）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（14）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（15）組成物中のラパマイシンの濃度；（16）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（17）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（18）組成物のオスモル濃度；（19）組成物の粘度；（20）組成物のpH；（21）組成物中のナノ粒子の安定性；（22）組成物中の残留溶媒の量；（23）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（24）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（25）形状、球形度、コーティングの厚さ、および／もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（26）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、ナノ粒子中のsec oーラパマイシンの重量パーセント；（27）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸ナトリウムおよびNーアセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（28）濾過後のラパマイシンの回収率；（29）ナノ粒子のインビトロ（*in vitro*）での放出速度；（30）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分；ならびに／または（31）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、組成物中のsec oーラパマイシンの重量パーセント。上で考察された物理化学的パラメーターは、アルブミンに基づくラパマイシンナノ粒子組成物（医薬組成物など）の薬物放出およびデリバリーに影響し、かくして、組成物のユニークな特性を構成し得る。ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態を評価する方法はいずれも、検出限界を有する。例えば、方法の検出限界が約1%である場合、1%未満のラパマイシンが結晶である場合、アッセイは、結晶性ラパマイシンを検出せず、組成物は非結晶または非晶質として評価されるであろう。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態は、約1%以下の結晶性ラパマイシンの検出限界を有する方法によって評価される。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態が、約1%以下の結晶性ラパマイシンの検出限界を有する方法によって評価され、方法が結晶性ラパマイシンを検出しない場合、ラパマイシンは、非晶質または非結晶であると評価される。

【0049】

本出願はまた、mTOR阻害剤とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物；および1個または複数（1、2、3、4、5、または6個など）の本明細書に記載の遺伝子（TSC2、TSC1、RPS6など）でのmTOR活性化異常を評価するための薬剤を含むキットも提供する。また、本明細書に記載の方法によって有用な組成物（医薬組成物など）、および医薬も提供される。

【0050】

定義

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置すること」は、臨床結果を含む有益または所望の結果を得るための手法である。本発明の目的のために、有益または所望の臨床結果には、限定されないが、以下のうちの1つまたは複数が含まれる：疾患から生じる1つもしくは複数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、疾患の悪化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）を予防するかもしくは遅延させること、疾患の再発を予防するかもしくは遅延させること、疾患の進行を遅延させるかもしくは緩徐にすること、疾患状態を改善すること、疾患の寛解（部分または完全）をもたらすこと、疾患を処置するのに必要とされる1つもしくは複数の他の薬物療法の用量を減少させること、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。また、「処置」には、がんの病理学的帰結の低減が含まれる。本発明の方法は、処置のこれらの態様のうちのいずれか1つまたは複数を図る。

【0051】

「個体」という用語は、哺乳動物を指し、限定されないが、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、齧歯動物、または霊長類が含まれる。一部の実施形態では、個体は哺乳動物である。一部の実施形態では、個体はヒトである。

【0052】

「補助の状況（adjuvant setting）」とは、個体が過形成（例えば、がん、再狭窄、または肺高血圧症）の既往歴を有し、治療に対して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、限定されないが、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。しかしながら、彼らの過形成（例えば、がん、再狭窄、または肺高血圧症）の既往歴のために、これらの個体は、疾患を発症する危険性があると考えられる。「補助の状況」における処置または投与とは、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」と考えられる場合）は、いくつかの因子に依存し、最初に処置されたときの疾患の程度に依存することが最も通常である。

【0053】

「新補助の状況（neoadjuvant setting）」とは、方法が、一次／根治的療法の前に実施される臨床状況を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、がんの発症を「遅延させること」は、疾患の発症を延期するか、阻害するか、緩徐化するか、停滞させるか、安定化させるか、および／または遅らせることを意味する。この遅延は、疾患の既往歴および／または処置される個体に依拠して、様々な長さの時間であり得る。当業者に明らかである通り、十分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得る。がんの発症を「遅延させる」方法は、所与の時間枠における疾患発症の可能性を低減し、および／または方法を使用しない場合と比較して、所与の時間枠における疾患の程度を低減する方法である。そのような比較は、典型的に、統計的に有意な数の対象を使用する臨床研究に基づく。がんの発症は、限定されないが、コンピューター断層撮影（CATスキャン）、磁気共鳴画像法（MRI）、腹部超音波検査、凝固検査、動脈造影法、または生検を含む標準的な方法を使用して検出可能であり得る。また、発症とは、初期に検出することができない場合があり、発生、再発、および開始を含む、がんの進行も指す場合がある。

【0055】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、症状の1つもしくは複数を改善する、緩和する、軽減する、および／または遅延させるなど、指定された障害、状態もしくは疾患を処置するのに十分な化合物または組成物の量を指す。治療上の使用では、有益または所望の結果には、例えば、疾患の合併症および疾患の発症中に提示される中間病理学的表現型を含む、疾患から生じる1つもしくは複数の症状（生化学的、組織学的および／または行動学的）を減少させること、疾患に罹患しているヒトの生活の質を向上させること、疾患を処置するのに必要な他の薬物療法の用量を減少させること、別の薬物療法の効果を増強すること、疾患の進行を遅延させること、ならびに／または患者の生存期間を延長させることが含まれる。がんに関して、有効量は、腫瘍組織を縮小させ、および／もしくは腫瘍組織の成長速度を減少させるか、または腫瘍における他の望ましくない細胞増殖を予防するかもしれない遅延させるのに十分な量を含む。一部の実施形態では、有効量は、がんの発症を遅延させるのに十分な量である。一部の実施形態では、有効量は、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つまたは複数の投与において投与され得る。がんの場合、薬物または組成物の有効量は、（i）腫瘍細胞の数を低減させること、（ii）腫瘍サイズを低減させること、（iii）末梢器官への腫瘍細胞の浸潤を、阻害する、停滞させる、ある程度まで緩徐する、好ましくは停止させること、（iv）腫瘍転移を阻害すること（すなわち、ある程度まで緩徐する、好ましくは停止させること）、（v）腫瘍成長を阻害すること、（vi）腫瘍の発生および／もしくは再発を予防するかもしれない遅延させること、ならびに／または（vii）がんに関連する症状の1つもしくは複数がある程度まで軽減することであり得る。

10

20

【0056】

本明細書で使用される場合、「同時投与」という用語は、併用療法における第1の療法および第2の療法が、約15分を超えない、例えば、約10分、5分、または1分のうちのいずれかを超えない時間を離して投与されることを意味する。第1および第2の療法が同時に投与される場合、第1および第2の療法は、同じ組成物（例えば、第1および第2の療法の両方を含む組成物）中に、または別個の組成物中に含有されてもよい（例えば、第1の療法が、一方の組成物中に、第2の療法が、別の組成物中に含有される）。

【0057】

本明細書で使用される場合、「逐次投与」という用語は、併用療法における第1の療法および第2の療法が、約15分を超える、例えば、約20分、30分、40分、50分、60分、またはそれより長い時間のいずれかを超える時間を離して投与されることを意味する。第1の療法または第2の療法のいずれかが、最初に投与されてもよい。第1および第2の療法は、別個の組成物中に含有され、それらは、同じまたは異なるパッケージまたはキット中に含有されてもよい。

30

【0058】

本明細書で使用される場合、「同時発生的投与」という用語は、併用療法における第1の療法の投与および第2の療法の投与が、互いに重なることを意味する。

【0059】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に適合性のある」とは、生物学的でもなく他の点でも望ましくない材料を意味し、例えば、その材料は、あらゆる顕著に望ましくない生物学的作用を引き起こさず、またはそれが含有される組成物の他の成分のうちのいずれかとも有害な様式で相互作用せずに、患者に投与される医薬組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、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、ならびに／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。

40

【0060】

本明細書で使用される場合、「有害事象」または「AE」は、市販の医薬製品を受けている個体、または臨床試験に参加し、調査用もしくは非調査用医薬剤を受けている個体における任意の有害な医療上の出来事を指す。AEは、必ずしも個体の処置との因果関係を有していない。したがって、AEは、ある医薬品と関係しているとみなされるか否かに関

50

ならず、その医薬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されていない徴候、症状、または疾患であり得る。AEには、限定されないが、既存の疾病の憎悪；既存の突発性事象または状態の頻度または強度の増大；研究の開始前に存在していたおそれがあるものの、研究薬物投与後に検出または診断された状態；およびベースラインにおいて存在しており、研究の開始後に悪化した、継続的に持続する疾患または症状が含まれる。AEには、一般に、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）；しかしながら、その手順に至る状態は有害事象である；研究の開始時に存在するかまたは検出された、悪化しない既存の疾患、状態、または検査所見異常；有害な医療上の出来事に関係しない、待機的目的で行われる入院または手順（例えば、美容的もしくは待機的手術のための入院、または社会的／便宜的入院）；個体の状態に関して予測されたものより重症でない限り、研究中の疾患またはその疾患と関連する徴候／症状；およびいかなる臨床徴候または症状も伴わない研究薬物の過剰摂取は含まれない。

10

【0061】

本明細書で使用される場合、「重篤な有害事象」または（SAE）は、限定されないが、a）致命的なもの；b）生命を脅かすもの（事象が発生した場合、その事象による差し迫った死亡の危険性と定義される）；c）持続的もしくは著しい障害もしくは無能をもたらすもの；d）患者の入院を必要とするか、もしくは既存の入院を延長するもの（除外：研究中に悪化しなかった既存の状態の待機的処置のための入院は、有害事象とみなされない。入院中に発生する合併症はAEであり、合併症によって入院が延長する場合、その事象は重篤である）；e）薬物療法を与えられた個体の子孫における先天的異常／出生時欠陥であるもの；またはf）個体を危険にさらすおそれがあるか、もしくは個体の基礎疾患に明らかに関係しない限り、上記に列挙した転帰のうちの1つを予防するための介入を必要とし得る、上記定義に含まれない状態を含む、任意の用量における任意の有害な医療上の出来事を指す。「有効性の欠如」（進行性疾患）は、AEまたはSAEとみなされない。有効性の欠如から生じる徴候および症状または臨床的後遺症は、AEまたはSAEの定義を満たす場合には、報告されるべきである。

20

【0062】

以下の定義を使用して、標的病変に基づいて奏効を評価することができる。「完全奏効」または「CR」は、全ての標的病変の消失を指す。「部分奏効」または「PR」は、ベースライン最大直径の合計（SLD）を参照として、標的病変のSLDの少なくとも30%の減少を指す。「安定な疾患」または「SD」は、処置を開始してからの最下点SLDを参照として、PRに適格とするには標的病変の収縮も十分でなく、PDに適格とするには標的病変の増大も十分でないことを指す。また「進行性疾患」または「PD」は、処置を開始してから記録された最下点SLDを参照として、標的病変のSLDの少なくとも20%の増大、または1つもしくは複数の新しい病変の存在を指す。

30

【0063】

以下の奏効評価の定義を使用して、非標的病変を評価することができる。「完全奏効」または「CR」は、全ての非標的病変の消失を指す。「安定な疾患」または「SD」は、CRまたはPDに適格とされない、1つまたは複数の非標的病変の持続を指す。また「進行性疾患」または「PD」は、既存の非標的病変の「明白な進行」を指すか、または1つもしくは複数の新しい病変の出現は、進行性疾患とみなされる（対象のPDが、非標的病変の進行だけに基づいて、ある時点について評価されることになる場合、追加の基準が満たされる必要がある）。

40

【0064】

「無進行生存」（PFS）は、がんが成長しない、処置中および処置後の時間の長さを示す。無進行生存は、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。

【0065】

「相関する」または「相関」は、第1の分析もしくはプロトコルの性能および／または結果を、第2の分析もしくはプロトコルの性能および／または結果と、任意の手段で

50

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ルの結果を使用して、第2の分析またはプロトコ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ルの実施形態に関して、その遺伝子発現分析またはプロトコ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。

【0066】

「予測する」または「予測」は、本明細書では、個体が、処置レジメンに対して有利にまたは不利に応答する可能性が高いという見込みを指すために使用される。

【0067】

本明細書で使用される場合、「処置を開始する時点」または「ベースライン」は、処置に対する最初の曝露の時点またはそれよりも前の期間を指す。

【0068】

本明細書で使用される場合、「評価を補助する」方法は、臨床的な決定を行う一助となる方法を指し、その評価に関して決定的であってもなくてもよい。

【0069】

本明細書で使用される場合、「応答する可能性が高い」または「応答性」は、限定されないが、腫瘍サイズもしくは疾患の証拠もしくは疾患の進行の測定可能な低減、完全奏効、部分奏効、安定な疾患、無進行生存の増大もしくは延長、または全生存の増大もしくは延長から選択される、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。

【0070】

本明細書で使用される場合、「試料」は、例えば、物理的、生化学的、化学的、生理的、および／または遺伝的特徴に基づいて特徴付けられるおよび／または同定されるべき分子を含有する組成物を指す。

【0071】

本明細書で使用される場合、「細胞」は、特定の対象細胞だけでなく、そのような細胞の子孫または潜在的子孫も指すと理解される。ある特定の修飾は、突然変異または環境の影響に起因して後続世代を生じ得るので、そのような子孫は、実際、親細胞と同一でない場合があるが、本明細書で使用される場合、この用語の範囲内に依然として含まれる。

【0072】

「処置の開始前または処置の開始の際に」決定されたmTOR活性化異常は、個体が、本明細書に記載される処置様式の最初の投与を受ける前または受ける際に、その個体において決定されたmTOR活性化異常である。

【0073】

本明細書に記載される処置に「適している」個体を含む、「適切であり得る」個体は、処置の投与によって利益を受けないよりは利益を受ける可能性が高い個体である。それとは逆に、本明細書に記載される処置に「適していない」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、処置の投与から必ず利益を受けるよりは利益を受けられない可能性が高い個体である。

【0074】

本明細書で使用される場合、「mTOR阻害剤のナノ粒子組成物」とは、mTOR阻害剤（リムス薬物など）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を指す。「リムスナノ粒子組成物」は、リムス薬物（シロリムスなど）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を指す。

【0075】

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」および／または「から本質的になる」ことを含むことが理解される。

【0076】

本明細書における「約」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含む（および記載する）。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を含む。

10

20

30

40

50

【0077】

本明細書で使用される「約 X ~ Y」という用語は、「約 X ~ 約 Y」と同じ意味を有する。

【0078】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「ある」、「または」、「および」「その」は、文脈が別段に明らかに決定しない限り、複数の指示を含む。

【0079】

当業者に明らかである通り、評価され、選択され、および／または処置を受ける個体は、そのような活性を必要とする個体である。

【0080】

がんを処置する方法

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R 阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、T S C 2 に m T O R 活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、T S C 2 での m T O R 活性化異常は、T S C 2 中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、およびミスセンス突然変異からなる群から選択される。一部の実施形態では、T S C 2 での m T O R 活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（S N V）を含む。一部の実施形態では、S N V は、C 1 5 0 3 T、C 2 7 4 3 G、C 5 3 8 3 T、C 3 7 5 5 G、G 7 6 0 T、C 3 4 4 2 T、G 8 8 0 A、T 7 0 7 C、A 4 9 4 9 G からなる群から選択される突然変異、または 1 4 0 5 ~ 1 4 0 9、1 9 6 0 ~ 1 9 7 0、4 9 9 9、5 0 0 2、3 5 2 1、5 2 0 8、5 2 3 8 ~ 5 2 5 5 の位置におけるアミノ酸のいずれか 1 つもしくは複数の欠失を含む。一部の実施形態では、T S C 2 での m T O R 活性化異常は、T S C 2 のコピー数変異を含む。一部の実施形態では、T S C 2 での m T O R 活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、T S C 2 中の m T O R 活性化異常は、T S C 2 の異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、T S C 2 中の m T O R 活性化異常は、T S C 2 によってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、T S C 2 中の m T O R 活性化異常は、T S C 2 のヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中の m T O R 阻害剤の用量は、約 1 0 m g / m² ~ 約 1 0 0 m g / m²（例えば、約 5 0 m g / m² ~ 約 1 0 0 m g / m²、約 7 5 m g / m² ~ 約 1 0 0 m g / m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約 2 週にわたって週 1 回個体に投与し、続いて約 1 週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症（L A M）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、P E C o m a である。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、T S C 2 異常（例えば、T S C 2 突然変異）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、個体は、T S C 1 異常（例えば、T S C 1 突然変異）を有しない。一部の実施形態では、方法は、抗 P D - 1 抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、3 週に 1 回、約 1 m g / k g ~ 約 5 m g / k g（約 3 m g / k g など）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1 つまたは複数の以前の治療（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗 P D - 1 抗体などの、異なる m T O R 阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

20

30

40

50

【0081】

一部の実施形態では、個体（例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体）におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、RPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、リン酸化S6（pS6）の陽性状態（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、RPS6の発現レベルは、免疫組織化学によって評価される。一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、RPS6の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、リムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、RPS6異常（例えば、リン酸化S6の陽性状態）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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に回答できない。

【0082】

一部の実施形態では、個体（例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体）におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、TSC1でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1のコピー数変異を含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、TSC1中のmTOR活性化異常は、TSC1の異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、TSC2中のmTOR活性化異常は、TSC1によってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、TSC1中のmTOR活性化異常は、TSC

1のヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 （例えば、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 ）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、TSC1異常（例えば、TSC1突然変異）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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約 1 mg/kg ～約 5 mg/kg （約 3 mg/kg など）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

20

30

40

50

【0083】

一部の実施形態では、個体（例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体）におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、PTENでのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、PTEN中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、PTENのコピー数変異を含む。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、PTEN中のmTOR活性化異常は、PTENの異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、PTEN中のmTOR活性化異常は、PTENによってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、PTEN中のmTOR活性化異常は、PTENのヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 （例えば、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 ）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、PTEN異常（例えば、PTEN突然変異、例えば、PTEN喪失）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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0084】

一部の実施形態では、個体（例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体）におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、ATRXでのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRX中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRXのコピー数変異を含む。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、ATRX中のmTOR活性化異常は、ATRXの異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、ATRX中のmTOR活性化異常は、ATRXによってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、ATRX中のmTOR活性化異常は、ATRXのヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、ATRX異常（例えば、ATRX突然変異、例えば、ATRX喪失）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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0085】

一部の実施形態では、個体（例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体）におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、RB1でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、RB1でのmTOR活性化異常は、RB1中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突

10

20

30

40

50

然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、RB1でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体 (SNV) を含む。一部の実施形態では、RB1でのmTOR活性化異常は、RB1のコピー数変異を含む。一部の実施形態では、RB1でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、RB1中のmTOR活性化異常は、RB1の異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、RB1中のmTOR活性化異常は、RB1によってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、RB1中のmTOR活性化異常は、RB1のヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン (ヒト血清アルブミンなど) である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2 (例えば、約 50 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2) である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症 (LAM)、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物 (PEComa)、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、RB1異常 (例えば、RB1突然変異、例えば、RB1喪失) 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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約 1 mg/kg ~ 約 5 mg/kg (約 3 mg/kg など) の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法 (免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど) に応答できない。

10

20

【0086】

一部の実施形態では、個体 (例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体) におけるがん (例えば、進行性および/または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および/または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍) を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること (例えば、静脈内または皮下投与すること) を含み、個体が、TP53でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、TP53でのmTOR活性化異常は、TP53中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、TP53でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体 (SNV) を含む。一部の実施形態では、TP53でのmTOR活性化異常は、TP53のコピー数変異を含む。一部の実施形態では、TP53でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、TP53中のmTOR活性化異常は、TP53の異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、TP53中のmTOR活性化異常は、TP53によってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、TP53中のmTOR活性化異常は、TP53のヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン (ヒト血清アルブミンなど) である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2 (例えば、約 50 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2)

30

40

50

m²)である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、膵神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症(LAM)、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物(PEComa)、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、TP53異常(例えば、TP53突然変異、例えば、TP53喪失)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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg~約5mg/kg(約3mg/kgなど)の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法(免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど)に応答できない。

10

20

30

40

50

【0087】

一部の実施形態では、個体(例えば、がん組織中にTSC2異常を有する個体)におけるがん(例えば、進行性および/または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および/または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍)を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること(例えば、静脈内または皮下投与すること)を含み、個体が、TSC1でのmTOR活性化異常、TSC2でのmTOR活性化異常、PTENでのmTOR活性化異常、ATRXでのmTOR活性化異常、RB1でのmTOR活性化異常、TP53でのmTOR活性化異常からなる群から選択される2つ以上(2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたは7つなど)のmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、PTENでのmTOR活性化異常(PTEN喪失など)およびTSC2でのmTOR活性化異常(TSC2突然変異など)の両方を有する。一部の実施形態では、個体は、RB1、ATRX、および/またはTP53でのmTOR活性化異常をさらに有する。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体(SNV)を含む。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、コピー数変異を含む。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、遺伝子の異常発現レベルを含む。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、遺伝子によってコードされるタンパク質の異常活性レベルを含む。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、遺伝子のヘテロ接合性の喪失を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン(ヒト血清アルブミンなど)である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²~約100mg/m²(例えば、約50mg/m²~約100mg/m²、約75mg/m²~約100mg/m²)である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、膵神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症(LAM)、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物(PEComa)、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、1つまたは複数のmTOR活性化異常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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体

は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0088】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) RPS6ならびにb) TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つの他の遺伝子でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、a) RPS6およびb) PTEN、TSC1またはTSC2からなる群から選択される1つの他の遺伝子でのmTOR活性化異常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、個体は、a) RPS6およびb) TSC1またはTSC2でのmTOR活性化異常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、TSC1またはTSC2でのmTOR活性化異常は、TSC1またはTSC2中の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、RPS6でのmTOR活性化異常は、リン酸化S6（pS6）の陽性状態（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0089】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) TSC2異常（例えば、TSC2突然変異）を有すること、およびb) RPS6異常（例えば、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択される、

方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R 阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) T S C 2 異常（例えば、T S C 2 突然変異）を有すること、b) T S C 1 突然変異を有しないこと、および c) R P S 6 異常（例えば、R P S 6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4 でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、R P S 6 での m T O R 活性化異常は、リン酸化 S 6 (p S 6) の陽性状態（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4 でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、各投与のための組成物中の m T O R 阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 （例えば、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 ）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約 2 週にわたって週 1 回個体に投与し、続いて約 1 週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（L A M）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、P E C o m a である。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、T S C 2 異常および R P S 6 異常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、方法は、抗 P D - 1 抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、3 週に 1 回、約 1 mg/kg ～約 5 mg/kg （約 3 mg/kg など）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1 つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗 P D - 1 抗体などの、異なる m T O R 阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

20

30

40

50

【0090】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R 阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) T S C 1 中に突然変異を有すること、および b) R P S 6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4 でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、各投与のための組成物中の m T O R 阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 （例えば、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 、約 75 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 ）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約 2 週にわたって週 1 回個体に投与し、続いて約 1 週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) T S C 1 中

に突然変異を有すること、およびb) R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／またはS 2 4 4でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択され、各投与のための組成物中のm T O R阻害剤の用量は、約1 0 m g / m²～約1 0 0 m g / m²（例えば、約5 0 m g / m²～約1 0 0 m g / m²、約7 5 m g / m²～約1 0 0 m g / m²）であり、組成物は、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれてもよい、方法が提供される。一部の実施形態では、R P S 6でのm T O R活性化異常は、リン酸化S 6（p S 6）の陽性状態（例えば、残基S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／またはS 2 4 4でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、m T O R阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、m T O R阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、m T O R阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、がんは、膵神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症（L A M）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、P E C o m aである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、T S C 1異常およびR P S 6異常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、方法は、抗P D - 1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗P D - 1抗体は、3週に1回、約1 m g / k g～約5 m g / k g（約3 m g / k gなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗P D - 1抗体などの、異なるm T O R阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

20

30

40

50

【0091】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) T P 5 3またはA T R X中に突然変異を有すること、およびb) R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／またはS 2 4 4でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) T P 5 3またはA T R X中に突然変異を有すること、およびb) R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／またはS 2 4 4でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のm T O R阻害剤の用量は、約1 0 m g / m²～約1 0 0 m g / m²（例えば、約5 0 m g / m²～約1 0 0 m g / m²、約7 5 m g / m²～約1 0 0 m g / m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、P E C o m a、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、m T O R阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を

投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) TP53 またはATRX中に突然変異を有すること、およびb) RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択され、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であり、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれてもよい、方法が提供される。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異および喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はリムス薬物である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンまたはその誘導体である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンである。一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、個体は、がんの性質に関係なく、TP53またはATRX異常およびRPS6異常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、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

20

30

40

50

【0092】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) TSC2異常（例えば、TSC2突然変異）を有すること、およびb) RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択され、各投与のための組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約25mg/m²～約100mg/m²、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であり、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれる、方法が提供される。

【0093】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) TSC1異常（例えば、TSC1突然変異）を有すること、およびb) RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択され、各投与のための組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約25mg/m²～約100mg/m²、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であり、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれる、方法が提供される。一部の実施形態で

は、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0094】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与すること（例えば、
10 静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) TSC2異常（例えば、TSC2突然変異）を有すること、b) TSC1突然変異を有しないこと、およびc) RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）を有することに基づいて処置のために選択され、各投与のための組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約25mg/m²～約100mg/m²、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であり、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれる、方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、抗PD-1抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週に1回、約1mg/kg
20 ～約5mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0095】

一部の実施形態では、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルは、リン酸化S6（pS6）の陽性状態である。一部の実施形態では、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルは、参照組織と比較してがんにおけるS6の増大したリン酸化である。一部の実施形態では、参照組織は、個体における非がん性組織に由来する。一部の実施形態では、参照組織は、がんを有しない別の個体における対応する組織に由来する。

【0096】

一部の実施形態では、異なるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を有する個体の集団を処置する方法であって、個体の集団に、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、
静脈内または皮下投与すること）を含み、個体の各々が、TSC2異常（例えば、TSC2突然変異）を有する、方法が提供される。一部の実施形態では、個体の各々は、TSC1突然変異を有しない。一部の実施形態では、方法は、抗PD-1抗体を個体の集団に投与することをさらに含む。

【0097】

一部の実施形態では、異なるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を有する個体の集団を処置する方法であって、個体の集団に、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、
40 静脈内または皮下投与すること）を含み、個体の各々が、RPS6異常（例えば、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル）を有する、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つなど）の遺伝子での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC1、TSC2、ATRX、およびTP53か
50

らなる群から選択される1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つなど）の遺伝子での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC1またはTSC2での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。一部の実施形態では、方法は、抗PD-1抗体を個体の集団に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、個体の集団は、1つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD-1抗体などの、異なるmTOR阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

【0098】

一部の実施形態では、TSC2突然変異を保有するがんを有することに基づいて処置のための個体を選択する方法であって、処置が、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含み、各投与のための組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約25mg/m²～約100mg/m²、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であってもよく、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれてもよい、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、TSC1突然変異を有しない。

【0099】

一部の実施形態では、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルを特徴とするがんを有することに基づいて処置のための個体を選択する方法であって、処置が、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物を投与することを含み、各投与のための組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約25mg/m²～約100mg/m²、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）であってもよく、組成物が、約2週にわたって週1回投与され、続いて約1週間の休止期間を置かれてもよい、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つなど）の遺伝子での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC1、TSC2、ATRX、およびTP53からなる群から選択される1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、または4つなど）の遺伝子での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC1またはTSC2での1つまたは複数のmTOR活性化異常を有する。

【0100】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、PEComa、例えば、進行性および／または悪性のがん、例えば、局所進行性の手術不能のがん、例えば、固形腫瘍）を処置する方法であって、個体に、少なくとも約6ヶ月（少なくとも約1年、1年半、または2年など）にわたって、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）と担体タンパク質（アルブミンなど）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与すること（例えば、静脈内または皮下投与すること）を含み、個体が、a) RPS6ならびにb) TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つの他の遺伝子でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、各投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²～約100mg/m²（例えば、約50mg/m²～約100mg/m²、約75mg/m²～約100mg/m²）である。一部の実施形態では、方法は、ナノ粒子組成物を、約2週にわたって週1回個体に投与し、続いて約1週間の休止期間を置くことを含む。一部の実施形態では、個体は、a) TSC2異常（例えば、TSC2突然変異）を有すること、およびb) RPS6異常（例えば、RPS6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基S235、S236、S240、および／またはS244でのリン酸化）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、個体は、a) T S

10

20

30

40

50

C 1 中に突然変異を有すること、および b) R P S 6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4 でのリン酸化）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、個体は、a) T P 5 3 または A T R X 中に突然変異を有すること、および b) R P S 6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4 でのリン酸化）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、方法は、抗 P D - 1 抗体を個体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、個体は、1 つまたは複数の以前の療法（免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗 P D - 1 抗体などの、異なる m T O R 阻害剤、例えば、エベロリムスなど）に応答できない。

10

【0101】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（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を投与することを含み、個体が、T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択され、個体が、m T O R 阻害剤により処置されていない、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している（例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある）。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしれない、または得る可能性が低いか、または満足いく代替処置を有しない（例えば、治験責任医師（例えば、患者を処置する医師）の意見において）。以前の療法には、白金系療法（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）、血管新生阻害剤（例えば、抗 V E G F 抗体（例えば、ベバシズマブ））、化学療法剤（例えば、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、ビンOREルビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン（例えば、パクリタキセル）、チェックポイント阻害剤（例えば、抗 P D - 1 抗体、例えば、ペムブロリズマブ）、R A N K L リガンド阻害剤（例えば、デノスマブ）が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、T S C 1 または T S C 2 中の不活化突然変異は、T S C 1 または T S C 2 の、ホモ接合性欠失、2 対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常は、2 対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1 または複数のサイクルにわたって 1 サイクル 3 週のうちの 2 週にわたって約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ （例えば、約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）の用量で組成物を投与される（例えば、静脈内ボラス投与による）。一部の実施形態では、個体は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または 24 サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約 6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、または 24 ヶ月にわたって、1 サイクル 3 週のうちの 2 週にわたって約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ （例えば、約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん）、子宮内膜がん、または肉腫（例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫）を有する。

20

30

40

【0102】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（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を投与することを含み、個体が、a) T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) A P H 1 A、A R、A R I D 1 A、A R I D 1 B、A S M T L、A T R、A T R X、B A P 1、B

50

50

突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量で組成物を投与される（例えば、静脈内ボラス投与による）。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん）、子宮内膜がん、または肉腫（例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫）を有する。

10

20

30

40

50

【0103】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1またはTSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) APH1A、ASXL1、BCL2L11、BRD4、BUB1B、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCNE1、CD22、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DMC1、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCA、FANCB、FGFR4、FLT1、FLT4、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDR、KEAP1、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NF1、NPM1、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PRKDC、PDGFRA、POLQ、POT1、PRKDC、PVRL4、RAD21、RAF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、SDHA、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、TCEB1、TET2、TSHR、UIMC1、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF21からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。

【0104】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) ATR、AR、ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BLM、BRCA2、BRIP1、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDH4、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPHA5、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、EZH2、FAT1、FAN1、FANCA、FANCL、FANCD2、FGFR3、FGFR4、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、FLT4、GNAS、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KDM6A、KEAP1、KIT、KLF4、MAP3K1、MCM8、MGA、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PMS2、POLQ、PRKDC、PTEN、PTCH1、PRKDC、RAD21、RAD50、RB1、RET、RIF1、RSPO2、S

ETBP1、SETD2、SMARCA4、SOCS1、TLX3、TP53、TRIM37、UIMC1、VHL、WHSC1L1、XPA、WRN、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、FANCA、FGFR4、FLT1、FOXO1、FLT4、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KEAP1、MCM8、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、POLQ、PRKDC、RAD21、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、UIMC1、WHSC1L1、XPA、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) AR、ASMTL、BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPHA5、ERBB3、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、IL7R、KDM6A、KEAP1、NTRK1、PTEN、RAD21、RB1、SMARCA4、TP53、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DNMT1、EPHA5、FOXO1、KEAP1、SMARCA4、およびTP53からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) ASMTL、DAXX、ERBB3、FLT1、RAD21、RB1、TP53、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、

10

20

30

40

50

転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)FAT1での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、mTOR阻害剤により処置されていない。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している(例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある)。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしれないか、または満足いく代替処置を有しない(例えば、治験責任医師(例えば、患者を処置する医師)の意見において)。以前の療法には、白金系療法(例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン)、血管新生阻害剤(例えば、抗VEGF抗体(例えば、ベバシズマブ))、化学療法剤(例えば、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、ビノレルビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン(例えば、パクリタキセル)、チェックポイント阻害剤(例えば、抗PD-1抗体、例えば、ペムブロリズマブ)、RANKLリガンド阻害剤(例えば、デノスマブ)が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2中の不活化突然変異は、TSC1またはTSC2の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²~約100mg/m²(例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)の用量で組成物を投与される(例えば、静脈内ボラス投与による)。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²~約100mg/m²(例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物(PEComa)、卵巣がん(例えば、上皮性卵巣がん)、子宮内膜がん、または肉腫(例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫)を有する。

10

20

30

40

50

【0105】

一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC1でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)AR、APH1A、ATRX、ARID1B、BRD4、BRCA2、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDH4、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DICER1、DMC1、DNMT3A、EP300、ERCC5、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FANCF、FANCD2、FAN1、FLT1、FOX L2、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KIT、KMT2A、KMT2D、MAP3K6、MCL1、MAP3K1、MCM8、MEF2B、MEN1、

MSH2、MUTYH、MYCN、NOTCH3、NSD1、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RB1、RBBP8、RIF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、SUFU、TCEB1、TET2、TGFB2、TLX3、TP53、TP53BP1、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF217からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) APH1A、BRD4、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DMC1、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FLT1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NSD1、NF1、NTRK1、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、TCEB1、TET2、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF217からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) APH1A、ATRX、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MEF2B、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、RAF1、RB1、TGFB2、TP53、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) MEF2B、NF1、RAF1、RB1、およびTP53からなる群から選択される遺伝子のいずれかでの異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) APH1A、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、NTRK1、PDGFRB、POT1、TGFB2、およびYY1AP1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) ATRXでの異常（例えば、

10

20

30

40

50

、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC1でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、RB1、およびFAT1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、または3つなど)での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC1でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、RB1、およびPTENからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、または3つなど)での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、mTOR阻害剤により処置されていない。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している(例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある)。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしくは得る可能性が低いか、または満足のいく代替処置を有しない(例えば、治験責任医師(例えば、患者を処置する医師)の意見において)。以前の療法には、白金系療法(例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン)、血管新生阻害剤(例えば、抗VEGF抗体(例えば、ベバシズマブ))、化学療法剤(例えば、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、ビンORELビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン(例えば、パクリタキセル)、チェックポイント阻害剤(例えば、抗PD-1抗体、例えば、ペムブロリズマブ)、RANKLリガンド阻害剤(例えば、デノスマブ)が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2中の不活化突然変異は、TSC1またはTSC2の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²~約100mg/m²(例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)の用量で組成物を投与される(例えば、静脈内ボラス投与による)。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²~約100mg/m²(例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物(PEComa)、卵巣がん(例えば、上皮性卵巣がん)、子宮内膜がん、または肉腫(例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫)を有する。

10

20

30

40

50

【0106】

一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC1またはTSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、RB1、VHL、PBRM1、PTEN、SETD2、BAP1、BRCA2、FANCD2、ARID1A、ARID1B、CDKN2A、FAT1、KDM6A、KIT、

P D G F R B、R I F 1 からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a）T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b）T P 5 3、R B 1、T L X 3、S M A R C A 4、R I F 1、P T E N、N T R K 1、F L T 1、E R B B 3、C D K N 2 C、A T R X、Y Y 1 A P 1、X P A、W R N、P T C H 1、P M S 2、P D G F R B、N S D 1、K M T 2 A、K D M 6 A、I L 7 R、G N A S、G L I 2、G L I 1、F L T 4、F A T 1、F A N C D 2、E X T 1、D N M T 3 A、D A X X、C D H 4、C C N E 1、および B U B 1 B からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a）T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b）T P 5 3、R B 1、T L X 3、S M A R C A 4、R I F 1、P T E N、N T R K 1、F L T 1、E R B B 3、C D K N 2 C、および A T R X からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a）T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b）T P 5 3、R B 1、P B R M 1、A T R X、K D M 6 A、R E T、S E T D 2、A R I D 1 A、B A P 1、F L T 1、N T R K 1、T L X 3、および B R C A 2 からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a）T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b）T P 5 3、R B 1、A T R X、F L T 1、N T R K 1、T L X 3、K D M 6 A、C D H 4、C D K N 2 C、D A X X、E R B B 3、G N A S、I L 7 R、P D G F R B、P M S 2、P T E N、S M A R C A 4、および Y Y 1 A P 1 からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a）T S C 1 または T S C 2 での m T O R 異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b）T P 5 3、R B 1、A T R X、F L T 1、N T R K 1、および T L X 3 からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、または5つなど）での異常（例えば、突然変異）を有しない。一部の実施形態では、個体は、m T O

10

20

30

40

50

R阻害剤により処置されていない。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している（例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある）。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしれないか、または満足いく代替処置を有しない（例えば、治験責任医師（例えば、患者を処置する医師）の意見において）。以前の療法には、白金系療法（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）、血管新生阻害剤（例えば、抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ））、化学療法剤（例えば、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、ビンORELビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン（例えば、パクリタキセル）、チェックポイント阻害剤（例えば、抗PD-1抗体、例えば、ペムブロリズマブ）、RANKLリガンド阻害剤（例えば、デノスマブ）が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2中の不活化突然変異は、TSC1またはTSC2の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量で組成物を投与される（例えば、静脈内ボラス投与による）。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん）、子宮内膜がん、または肉腫（例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫）を有する。

10

20

30

40

50

【0107】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) TP53、RB1、GLI1、KMT2A、NSD1、NTRK1、SMARCA4、およびXPAからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) TP53、RB1、VHL、およびPBRM1からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) VHL、TP53、PBRM1、BAP1、NTRK1、RB1、ATRX、FANCD2、ARID1A、KDM6Aからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を

有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC1でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) NTRK1、RB1、TP53、APH1A、ATRX、BUB1B、CD22、CDH4、CDKN2C、CEBPA、CKS1B、CRLF2、ETS、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MCL1、MEF2B、MUTYH、NF1、NOTCH3、PDGFRB、POT1、PVRL4、RAF1、RBBP8、RIT1、SDHA、SMARCA4、TET2、TGFB2、TLX3、YY1AP1、およびZNF217からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例えば、不活化突然変異）を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、GLI1、KMT2A、NSD1、およびXPAからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、または5つなど）での異常（例えば、突然変異）を有しない。一部の実施形態では、個体は、mTOR阻害剤により処置されていない。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している（例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある）。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしれないが、得る可能性が低いか、または満足いく代替処置を有しない（例えば、治験責任医師（例えば、患者を処置する医師）の意見において）。以前の療法には、白金系療法（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）、血管新生阻害剤（例えば、抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ））、化学療法剤（例えば、ゲムシタビン、ドキソルビシン、ビンOREルビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン（例えば、パクリタキセル）、チェックポイント阻害剤（例えば、抗PD-1抗体、例えば、ペムブロリズマブ）、RANKLリガンド阻害剤（例えば、デノスマブ）が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、TSC1中の不活化突然変異は、TSC1の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量で組成物を投与される（例えば、静脈内ボラス投与による）。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん）、子宮内膜がん、または肉腫（例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫）を有する。

【0108】

一部の実施形態では、個体におけるがん（例えば、転移性がん）を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）と担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a) TSC2でのmTOR異常（例えば、不活化突然変異）を有すること、b) TP53、RB1、PTEN、BRCA2、およびCDKN2Aからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など）での異常（例

10

20

30

40

50

例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、MSS、ATRX、CDKN2C、DAXX、ERBB3、FLT1、FLT4、GNAS、KDM6A、PMS2、PTCH1、PTEN、RB1、RIF1、TLX3、およびWRNからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など)での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、RB1、BRCA2、RET、およびSETD2からなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など)での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体におけるがん(例えば、転移性がん)を処置する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)と担体タンパク質(例えば、アルブミン)とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、a)TSC2でのmTOR異常(例えば、不活化突然変異)を有すること、b)TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、およびTLXからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれ以上など)での異常(例えば、不活化突然変異)を有することに基づいて処置のために選択される、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、BRIP1、BUB1B、CDKN2C、FANCD2、FLT4、PDGFRA、PTCH1、RIF1、VHL、およびWRNからなる群から選択される遺伝子のいずれか1つまたは複数(1つ、2つ、3つ、4つ、または5つなど)での異常(例えば、突然変異)を有しない。一部の実施形態では、個体は、mTOR阻害剤により処置されていない。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に失敗している(例えば、以前の療法に対して不応性であるかまたは抵抗性がある)。一部の実施形態では、以前の療法は、がんのための標準療法である。一部の実施形態では、個体は、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしれないが得る可能性が低いか、または満足いく代替処置を有しない(例えば、治験責任医師(例えば、患者を処置する医師)の意見において)。以前の療法には、白金系療法(例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン)、血管新生阻害剤(例えば、抗VEGF抗体(例えば、ベバシズマブ))、化学療法剤(例えば、ゲムシタビン、ドキソルピシン、ビンORELビン、パゾパニブ、イホスファミド、アドリアマイシン、タキサン(例えば、パクリタキセル)、チェックポイント阻害剤(例えば、抗PD-1抗体、例えば、ペムブロリズマブ)、RANKLリガンド阻害剤(例えば、デノスマブ)が含まれ、それらには限定されない。一部の実施形態では、TSC2中の不活化突然変異は、TSC2の、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異、コード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異、または喪失もしくは欠失を含む。一部の実施形態では、TSC2でのmTOR異常は、2対立遺伝子突然変異を含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトであり、1または複数のサイクルにわたって1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²~約100mg/m²(例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)の用量で組成物を投与される(例えば、静脈内ボラス投与による)。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクルの処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約6ヶ月、9ヶ月、

10

20

30

40

50

12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、または24ヶ月にわたって、1サイクル3週のうちの2週にわたって約30mg/m²～約100mg/m²（例えば、約30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²）の用量の組成物の投与を受ける。一部の実施形態では、個体は、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん）、子宮内膜がん、または肉腫（例えば、高悪性度肉腫、例えば、子宮内膜間質肉腫）を有する。

【0109】

一部の実施形態では、個体は、安定なマイクロサテライト状態を有する。

【0110】

一部の実施形態では、個体は、低い腫瘍遺伝子変異量（例えば、約10、9、8、7、6、5、4、または3未満）を有する。

10

【0111】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、ドライバー突然変異に関与するがんを処置するためではない。例示的なドライバー突然変異には、例えば、肺がんにおけるEGFRエクソン19中の欠失突然変異、例えば、乳がんにおけるERBB2増幅が含まれる。一部の実施形態では、個体は、以下の突然変異のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはいずれかを有しない：a) EGFRエクソン19中の欠失突然変異（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC））；b) EGFRエクソン21のL858R変化（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC））；c) EGFRエクソン20のT790M変化（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC））；d) ALK再配置（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC））；e) BRAFのV600EまたはV600K（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC）または黒色腫）；f) METエクソン14のスキッピングをもたらす、MET単一ヌクレオチド変異体またはインデル（例えば、肺がんにおける（例えば、NSCLC））；g) ERBB2（HER2）増幅（例えば、乳がんにおける）；h) PIK3CA中のC420R、E542K、E545A、E545D [1635G>Tのみ]、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、およびH1047Yのいずれか（例えば、乳がんにおける）；i) BRCA1/2変化（例えば、卵巣がんにおける）；j) FGFR2融合および/または再配置（例えば、胆管癌における）；k) BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51DおよびRAD54Lのいずれか中の突然変異（例えば、前立腺がんにおける）；l) 固形腫瘍中のメガ塩基あたり少なくとも10個の突然変異の腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden）を有する。一部の実施形態では、個体は、EGFR、ALK、BRAF、MET、ERBB2、PIK3CA、FGFR2、BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51DおよびRAD54Lのうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、またはいずれか中に突然変異を有しない。

20

30

【0112】

本明細書に提供される方法は、がんと診断されているかまたはがんを有する疑いがある個体（例えば、ヒト）を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、または85歳のうちのいずれかである。一部の実施形態では、個体は、男性である。一部の実施形態では、個体は、女性である。一部の実施形態では、個体は、腫瘍の切除を経験している。一部の実施形態では、個体は、手術を拒否している。一部の実施形態では、個体は、医学的に手術不能である。一部の実施形態では、個体は、遺伝的にまたは別様で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、限定されないが、年齢、性別、人種、食事、既往歴、疾患の前兆の存在、遺伝的考慮事項、および環境曝露が含まれる。一部の実施形態では、がんの危険がある個体には、例えば、がんを経験した親戚を有する個体、およ

40

50

び危険が遺伝子または生化学的マーカーの分析によって決定される個体が含まれる。

【0113】

一部の実施形態では、組成物は、静脈内投与される。

【0114】

一部の実施形態では、組成物は、皮下投与される。

【0115】

本明細書に提供される方法は、補助の状況において実施され得る。一部の実施形態では、方法は、新補助の状況において実施される。すなわち、方法は、一次／根治的療法の前に実行され得る。一部の実施形態では、方法は、以前に処置されている個体を処置するために使用される。一部の実施形態では、個体は、以前の療法に対して抵抗性、無奏効性、部分奏効性、初期奏効性、または不応性である。一部の実施形態では、個体は、処置の時点で以前の療法に対して進行している。一部の実施形態では、個体は、例えば、応答に失敗したためおよび／または毒性のために以前の療法で継続することが不適切である。一部の実施形態では、個体は、以前に処置されていない。一部の実施形態では、方法は、第1選択療法として使用される。一部の実施形態では、方法は、第2選択療法として使用される。

10

【0116】

がんを処置するための本明細書に記載される方法は、単剤療法ならびに別の薬剤との併用療法において使用され得る。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物など）とアルブミンとを含むナノ粒子を含む組成物は、単剤として投与される。一部の実施形態では、方法は、個体に、有効量の少なくとも別の治療剤を投与することをさらに含む。他の治療剤は、化学療法剤または抗体であり得る。一部の実施形態では、他の治療剤は、アルキル化剤、アントラサイクリン系抗生物質、DNA架橋剤、代謝拮抗物質、インドールキノン、タキサン、または白金系薬剤からなる群から選択される。

20

【0117】

遺伝子での「異常」とは、遺伝子によってコードされるタンパク質の異常な機能をもたらし得る、遺伝子の遺伝的異常、遺伝子の異常な発現レベルおよび／または異常な活性レベルを指す。遺伝子での異常は、限定されないが、欠失、フレームシフト、挿入、インデル、ミスセンス突然変異、ナンセンス突然変異、点突然変異、サイレント突然変異、スプライス部位突然変異、スプライス変異体、および転座を含む、遺伝子の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、遺伝子の喪失または欠失であり得る。

30

【0118】

「mTOR活性化異常」とは、mTORシグナル伝達経路の過剰活性化をもたらし得る、1つまたは複数のmTOR関連遺伝子の、遺伝的異常、異常な発現レベルおよび／もしくは異常な活性レベルを指す。「過剰活性化する」とは、参照活性レベルまたは範囲を上回る、例えば、参照活性レベルまたは参照活性範囲の中央値を少なくとも約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、500%またはそれ以上のいずれかを上回るレベルまで、分子（タンパク質またはタンパク質複合体など）またはシグナル伝達経路（mTORシグナル伝達経路など）の活性レベルの向上を指す。一部の実施形態では、参照活性レベルは、標準化された試験における臨床的に許容される正常な活性レベル、またはmTOR活性化異常のない健常な個体（または個体から単離した組織もしくは細胞）における活性レベルである。

40

【0119】

本明細書に企図されるmTOR活性化異常には、1つのmTOR関連遺伝子において1つのタイプの異常、1つのmTOR関連遺伝子において1つ超（少なくとも約2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上のいずれかなど）のタイプの異常、1つ超（少なくとも約2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上のいずれかなど）のmTOR関連遺伝子において1つのタイプの異常、または1つ超（少なくとも約2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上のいずれかなど）のmTOR関連遺伝子において1つ超のタイプ（少なくとも約2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上のいずれかなど）の異常が含ま

50

れ得る。異なるタイプのmTOR活性化異常には、限定されないが、遺伝的異常、異常な発現レベル（例えば、過剰発現または過少発現）、異常な活性レベル（例えば、高活性レベルまたは低活性レベル）、および異常なタンパク質リン酸化レベルが含まれ得る。一部の実施形態では、遺伝的異常は、限定されないが、mTOR関連遺伝子のコード化、非コード化、調節、エンハンサー、サイレンサー、プロモーター、イントロン、エクソン、および非翻訳領域を含む、mTOR関連遺伝子と関連する核酸（DNAまたはRNAなど）、またはタンパク質配列（すなわち、突然変異）、または異常なエピジェネティック特徴に対する変化を含む。一部の実施形態では、mTOR活性化異常は、限定されないが、欠失、フレームシフト、挿入、インデル、ミスセンス突然変異、ナンセンス突然変異、点突然変異、サイレント突然変異、スプライス部位突然変異、スプライス変異体、および転座を含む、mTOR関連遺伝子の突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、mTORシグナル伝達経路の負の調節因子に対する機能喪失突然変異、またはmTORシグナル伝達経路の正の調節因子の機能獲得突然変異であり得る。一部の実施形態では、遺伝的異常は、mTOR関連遺伝子のコピー数変異を含む。一部の実施形態では、mTOR関連遺伝子のコピー数変異は、欠失、重複、逆位、および転座を含む、ゲノムの構造再配置によって引き起こされる。一部の実施形態では、遺伝的異常は、限定されないが、DNAメチル化、ヒドロキシメチル化、ヒストン結合の増大または減少、クロマチンリモデリングなどを含む、mTOR関連遺伝子の異常なエピジェネティック特徴を含む。

10

【0120】

mTOR活性化異常は、参照配列（核酸配列またはタンパク質配列など）、対照発現（RNAまたはタンパク質発現など）レベル、対照活性（下流での標的の活性化または阻害など）レベルもしくは対照タンパク質リン酸化レベルなどの、対照または参照と比較して決定される。mTOR関連遺伝子における異常な発現レベルまたは異常な活性レベルは、mTOR関連遺伝子がmTORシグナル伝達経路の正の調節因子（すなわち、アクチベーター）である場合、対照レベル（対照レベルより約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、500%またはそれよりも高いいずれかなど）を上回ってもよいが、またはmTOR関連遺伝子がmTORシグナル伝達経路の負の調節因子（すなわち、阻害剤）である場合、対照レベル（対照レベルより約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%またはそれ未満のいずれかなど）を下回ってもよい。一部の実施形態では、対照レベル（例えば、発現レベルまたは活性レベル）は、対照集団のレベル（例えば、発現レベルまたは活性レベル）の中央値である。一部の実施形態では、対照集団は、処置されている個体と同じがんを有する集団である。一部の実施形態では、対照集団は、がんを有しておらず、処置されている個体と比較可能な人口統計的特性（例えば、性別、年齢、民族性など）を有してもよい健常な集団である。一部の実施形態では、対照レベル（例えば、発現レベルまたは活性レベル）は、同一個体に由来する健常な組織のレベル（例えば、発現レベルまたは活性レベル）である。遺伝的異常は、対照試料における参照配列のエピジェネティックなパターンを含む、参照配列との比較により決定され得る。一部の実施形態では、参照配列は、がんを有していないが、処置されている個体と類似の人口統計的特性（性別、年齢、民族性など）を有してもよい場合がある個体の健常な集団に存在しているmTOR関連遺伝子の対立遺伝子（例えば、一般的な対立遺伝子）などの、mTOR関連遺伝子の完全な機能性対立遺伝子に対応する配列（DNA、RNAまたはタンパク質配列）である。例示的なmTOR関連遺伝子およびそれらの参照配列（すなわち、野生型配列）は、個々の遺伝子（TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、ATRX、およびFAT1など）の節に記載されている。

20

30

40

【0121】

mTOR活性化異常の「状態」は、1つもしくは複数のmTOR関連遺伝子におけるmTOR活性化異常、または1つもしくは複数のmTOR関連遺伝子の異常なレベル（タンパク質のリン酸化レベルを含む、発現または活性レベル）の存在または非存在を指すことができる。一部の実施形態では、対照と比較した1つまたは複数のmTOR関連遺伝子に

50

おける遺伝的異常（突然変異またはコピー数変異など）の存在は、（a）個体は、処置に
 応答する可能性がより高いこと、または（b）個体は、処置のために選択されることを示
 している。一部の実施形態では、対照と比較したmTOR関連遺伝子、または野生型mT
 OR関連遺伝子における遺伝的異常の非存在は、（a）個体は、処置に応答する可能性が
 より低いこと、または（b）個体は、処置のために選択されないことを示している。一部
 の実施形態では、1つまたは複数のmTOR関連遺伝子の異常なレベル（タンパク質のリン
 酸化レベルを含む、発現レベルまたは活性レベルなど）は、個体が処置に応答する可能
 性があることと関連する。例えば、mTORシグナル伝達経路を過剰活性化する方向への
 、1つまたは複数のmTOR関連遺伝子のレベル（例えば、タンパク質のリン酸化レベル
 を含む、発現レベルまたは活性レベル）のより大きな逸脱は、個体が処置に応答する可能
 性がより高いことを示している。一部の実施形態では、1つまたは複数のmTOR関連遺
 伝子のレベル（例えば、タンパク質のリン酸化レベルを含む、発現レベルまたは活性レ
 ベル）に基づいた予測モデルを使用して、（a）個体が処置に応答する可能性、および（b
 ）処置について個体を選択するかどうかを予測する。例えば、各レベルに対する係数を含
 む、予測モデルは、臨床試験データを使用して、回帰分析などの統計学的分析により得
 ることができる。

10

【0122】

1つもしくは複数のmTOR関連遺伝子の発現レベルおよび／もしくは活性レベル、な
 らびに／または1つもしくは複数のmTOR関連遺伝子によってコードされる1つもしくは
 は複数のタンパク質のリン酸化レベル、ならびに／または1つもしくは複数のmTOR関
 連遺伝子の1つもしくは複数の遺伝的異常の存在もしくは非存在は、以下のうちのいず
 れかを決定するために有用であり得る：（a）個体が最初に処置を受けることが適切である
 可能性があるか、またはその可能性が高い、（b）個体が最初に処置を受けることが不適
 切である可能性があるか、またはその可能性が高い、（c）処置に対する応答性、（d）
 個体が処置を受け続けることが適切である可能性があるか、またはその可能性が高い、（
 e）個体が処置を受け続けることが不適切である可能性があるか、またはその可能性が高
 い、（f）投与量の調整、（g）臨床的利益の可能性を予測すること。

20

【0123】

一部の実施形態では、1つまたは複数の抵抗性バイオマーカー（TFE3など）の突然
 変異状態、発現レベル、または活性レベルは、本明細書に記載される処置方法のいずれか
 について個体を選択するために、および／または以下のうちのいずれかを決定するために
 さらに使用される：（a）個体が最初に処置を受けることが適切である可能性があるか、
 またはその可能性が高い、（b）個体が最初に処置を受けることが不適切である可能性が
 あるか、またはその可能性が高い、（c）処置に対する応答性、（d）個体が処置を受け
 続けることが適切である可能性があるか、またはその可能性が高い、（e）個体が処置を
 受け続けることが不適切である可能性があるか、またはその可能性が高い、（f）投与量
 の調整、（g）臨床的利益の可能性を予測すること。一部の実施形態では、抵抗性バイオ
 マーカーは、ONCOPANEL（商標）試験から選択される遺伝子である。例えば、W
 a g l e N.ら、Cancer discovery 2.1（2012）：82～9
 3を参照のこと。

30

40

【0124】

本明細書に記載される処置方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、個体におけ
 るTFE3の突然変異状態は、個体を選択するための根拠として使用される。一部の実施
 形態では、TFE3の突然変異状態は、処置について個体を選択するための根拠として、
 個体における1つまたは複数のmTOR活性化異常と組み合わせて使用される。一部の実
 施形態では、TFE3の変異状態は、TFE3の転座を含む。一部の実施形態では、TF
 E3の転座は、処置から個体を除外するために使用される。一部の実施形態では、個体の
 試料におけるTFE3の転座は、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）により評価される。
 一部の実施形態では、試料は、血液試料である。一部の実施形態で
 は、試料は、腫瘍生検である。一部の実施形態では、試料は、本明細書に記載される処置

50

方法の開始前に得られる。一部の実施形態では、試料は、本明細書に記載される処置方法の開始後に得られる。

【0125】

本明細書で使用される場合、「に基づいて」は、本明細書に記載される、個体の特徴を評価すること、決定すること、または測定すること（および、好ましくは、処置を受けるのに好適な個体を選択すること）を含む。mTOR活性化異常の状態が、本明細書に記載される処置方法を、選択する、評価する、測定する、または決定するための「根拠として使用される」場合、1つまたは複数のmTOR関連遺伝子でのmTOR活性化異常は、処置の前および／または間に決定され、得られた状態（mTOR活性化異常の存在、非存在、発現レベル、活性レベルおよび／またはリン酸化レベルを含む）は、以下のうちのいずれかを評価する際に臨床医により使用される：（a）個体が最初に処置を受けることが適切である可能性があるか、もしくはその可能性が高い、（b）個体が最初に処置を受けることが不適切である可能性があるか、もしくはその可能性が高い、（c）処置に対する応答性、（d）個体が処置を受け続けることが適切である可能性があるか、もしくはその可能性が高い、（e）個体が処置を受け続けることが不適切である可能性があるか、もしくはその可能性が高い、（f）投与量の調整、または（g）臨床的利益の可能性を予測すること。

10

【0126】

病原性／不活化突然変異

一部の実施形態では、個体は、本明細書に記載の遺伝子のいずれかにおいて病原性（すなわち、不活化）突然変異を有する。ある特定の遺伝子（例えば、TSC1またはTSC2）の病原性不活化突然変異（機能喪失）を、公開された科学文献内の実験的証拠の点検ならびに限定されるものではないが、フレームシフト、ミスセンス突然変異、トランケート突然変異、欠失、コピー数変化、ナンセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失などの、破壊され得る重要領域の点検によって決定することができる。病原性突然変異は、不活化と推測される。

20

【0127】

病原性または不活化突然変異としては、限定されるものではないが、コード領域におけるホモ接合性欠失、2対立遺伝子（ダブルヒット）突然変異、スプライス部位突然変異（例えば、2ndまたは追加のスプライス部位突然変異）、フレームシフト突然変異、およびナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異が挙げられる。

30

【0128】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、TSC1またはTSC2中の突然変異が病原性突然変異であるかどうかを決定する工程を含む。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2中の突然変異は、図13A～13B中の表に従って、または以下に記載されるように決定される。

【0129】

一部の実施形態では、不活化突然変異は、TSC1またはTSC2中にナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入、欠失突然変異、または標準スプライス部位に影響する突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異したTSC1またはTSC2の対立遺伝子頻度は、腫瘍試料中の参照がん遺伝子と類似する、またはそれより高い。一部の実施形態では、突然変異したTSC1の他の対立遺伝子のセカンドヒットまたは喪失がある。一部の実施形態では、エクソンの最後のヌクレオチド位置（すなわち、エクソンの3'末端、例えば、G）に存在する突然変異がある。

40

【0130】

一部の実施形態では、不活化突然変異は、TSC1またはTSC2中にインフレーム欠失突然変異を含む。一部の実施形態では、インフレーム欠失突然変異は、LOVDデータベース（例えば、<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>）に報告されている。一部の実施形態では、TSC1またはTSC2におけるインフレーム欠失突然変異は、1より多いアミノ酸のサイズを欠失させる。

50

【0131】

一部の実施形態では、不活化突然変異は、TSC1中にミスセンス突然変異を含む。一部の実施形態では、TSC1中のミスセンス突然変異は、TSC1のアミノ酸34～224またはエクソン4～8内に非保存的置換を含む。

【0132】

一部の実施形態では、不活化突然変異は、TSC2中にミスセンス突然変異を含む。一部の実施形態では、TSC2中のミスセンス突然変異は、非保存的置換を含む、および／またはLOVDデータベース (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>)中に報告されている。

【0133】

一部の実施形態では、不活化突然変異は、ホモ接合性欠失突然変異を含む。一部の実施形態では、ホモ接合性欠失突然変異は、TSC1またはTSC2の1つまたは複数のエクソンに影響する。

【0134】

TSC1またはTSC2中の突然変異が病原性であるかどうかを評価する方法

一部の実施形態では、TSC1またはTSC2中の突然変異が病原性であるかどうかを評価する方法であって、突然変異が、

i) TSC1もしくはTSC2中のナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入、欠失突然変異、もしくは標準スプライス部位に影響する突然変異、

ii) TSC1もしくはTSC2中のインフレーム欠失突然変異、

iii) TSC1もしくはTSC2中のミスセンス突然変異、または

iv) TSC1もしくはTSC2中のホモ接合性欠失、

であるかどうかを決定することを含む、方法が提供される。

【0135】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1またはTSC2中のナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入、欠失突然変異、または標準スプライス部位に影響する突然変異であり、方法は、

a) 突然変異したTSC1もしくはTSC2の対立遺伝子頻度が、腫瘍試料中の参照がん遺伝子と類似する、もしくはそれより高い、

b) 突然変異したTSC1の他の対立遺伝子のセカンドヒットもしくは喪失がある、または

c) エクソンの最後のヌクレオチド位置（すなわち、エクソンの3'末端、例えば、G）に存在する突然変異がある、

かどうかを決定することをさらに含み；

方法は、上のa)～c)のいずれかに対する答えが「はい」である場合に、突然変異が病原性突然変異であると決定することをさらに含む。

【0136】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1またはTSC2中のナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入、欠失突然変異、または標準スプライス部位に影響する突然変異であり、方法は、

a) 突然変異したTSC1もしくはTSC2の対立遺伝子頻度が、腫瘍試料中で検査された参照がん遺伝子よりも有意に低い（例えば、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%低い）、

b) 突然変異が、TSC1のエクソン22の3'側半分およびエクソン23の全部にある、

c) 突然変異が、i) TSC2のエクソン26のアミノ酸947～989もしくはii) TSC2のエクソン32のアミノ酸1272～1295に影響する、または

d) 個体が、10Mbを超える腫瘍遺伝子変異量を有する、

かどうかを決定することをさらに含み；

方法は、上のa)～d)のいずれかに対する答えが「はい」である場合、突然変異が病

10

20

30

40

50

原性ではないと決定することをさらに含む。

【0137】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1またはTSC2中のインフレーム欠失突然変異であり、方法は、a) 欠失突然変異が、以前に見られる、および／もしくはLOVDデータベース（例えば、<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>）中に報告されている；またはb) 欠失突然変異が、1より大きいサイズのアミノ酸の欠失を含むかどうかを決定することをさらに含む；方法は、a) またはb) に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性であると決定することをさらに含む。

【0138】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1またはTSC2中のインフレーム欠失突然変異であり、方法は、a) 欠失突然変異が、単一のアミノ酸に影響する、およびb) 欠失突然変異が、LOVDデータベース（例えば、<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>）中に報告されていないかどうかを決定することをさらに含む；方法は、a) とb) との両方に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性ではないと決定することをさらに含む。

【0139】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1中のミスセンス突然変異であり、方法は、a) ミスセンス突然変異が、TSC1のエクソン4～8のアミノ酸34～224中に突然変異を含み、突然変異が非保存的置換である；および／またはb) ミスセンス突然変異が、TSC1のエクソン4～8のアミノ酸34～224中に突然変異を含み、突然変異が保存的置換（例えば、L→V）であるかどうかを決定することをさらに含む、方法は、1) a) に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性である、または2) b) に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性ではないと決定することをさらに含む。

【0140】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC2中のミスセンス突然変異であり、方法は、a) ミスセンス突然変異が、非保存的置換である、および／またはLOVDデータベース中で確認される、b) ミスセンス突然変異が保存的置換であるかどうかを決定することをさらに含む；適宜、方法は、1) a) に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性である、または2) b) に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性ではないと決定することをさらに含む。

【0141】

一部の実施形態では、突然変異は、TSC1またはTSC2中のホモ接合性欠失であり、方法は、ホモ接合性欠失が1個または1個より多いエクソンに影響するかどうかを決定することをさらに含む、適宜、方法は、上の質問に対する答えが「はい」である場合、突然変異が病原性であると決定することをさらに含む。

【0142】

TSC2

TSC2は、ツベリン、結節性硬化症2タンパク質、タンパク質ホスファターゼ1調節サブユニット160、TSC4、PPP1R160、およびLAMとしても知られる。TSC2タンパク質は、mTORC1シグナル伝達を負に調節することによってTSC1との複合体の一部として機能する。一部の実施形態では、野生型TSC2遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRCh38.p2アセンブリーによる第16染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド2047936からヌクレオチド2088712まで、Genbank受託番号NC_000016.10によって同定される。野生型TSC2遺伝子は、42個のエクソンを含む。TSC2遺伝子の突然変異は、42個のエクソンのいずれか1つもしくは任意の組合せの中に、またはTSC2遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。

【0143】

一部の実施形態では、野生型TSC2タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受

10

20

30

40

50

託番号 NP__000539.2 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 TSC2 タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank 受託番号 NP__001070651.1 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 TSC2 タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank 受託番号 NP__001107854.1 によって同定される。

【0144】

一部の実施形態では、野生型 TSC2 タンパク質をコードする cDNA の核酸配列は、Genbank 受託番号 NM__000548.3 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 TSC2 タンパク質をコードする cDNA の核酸配列は、Genbank 受託番号 NM__001077183.1 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 TSC2 タンパク質をコードする cDNA の核酸配列は、Genbank 受託番号 NM__001114382.1 によって同定される。

10

【0145】

一部の実施形態では、個体は、TSC2 での mTOR 活性化異常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、TSC2 での mTOR 活性化異常は、TSC2 中の突然変異（例えば、不活化突然変異）を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体 (SNV) を含む。一部の実施形態では、SNV は、C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G からなる群から選択される突然変異、または 1405～1409、1960～1970、4999、5002、3521、5208、5238～5255 の位置のいずれか 1 個もしくは複数のアミノ酸の欠失を含む。

20

【0146】

一部の実施形態では、突然変異は、2 点突然変異（すなわち、2 対立遺伝子突然変異）である。一部の実施形態では、突然変異は、3 点突然変異または 4 点突然変異を含む。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、TSC2 のコピー数変化を含む。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、TSC2 の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、TSC2 での mTOR 活性化異常は、TSC2 によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

30

【0147】

一部の実施形態では、個体は、Genbank 受託番号 NM__000548 によるエクソン 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、および 44 のいずれか 1 つまたは複数に突然変異（例えば、不活化突然変異）を有する。一部の実施形態では、個体は、Genbank 受託番号 NM__000548 によるエクソン 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、および 44 のうちの 2 つに 2 対立遺伝子突然変異（例えば、2 対立遺伝子不活化突然変異）を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC2 のエクソン 18、22、27、30、および 42 のいずれかに不活化突然変異を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC2 のエクソン 18、22、27、30、および 42 のいずれか 2 つに 2 対立遺伝子突然変異を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC2 のエクソン 18 および 30 に 2 対立遺伝子突然変異を有する。一部の実施形態では、個体は、TSC2 のエクソン 2 および 27 に 2 対立遺伝子突然変異を有する。

40

【0148】

50

一部の実施形態では、突然変異は、アミノ酸 947～989 またはエクソン 26 の中にはない。一部の実施形態では、突然変異は、アミノ酸 1272～1295 またはエクソン 32 の中にはない。

【0149】

一部の実施形態では、突然変異は、非保存的置換を含む。

【0150】

一部の実施形態では、突然変異は、LOVD データベース (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>) によって報告されている。

【0151】

TSC1 および TSC2 遺伝子の突然変異は、例えば、その全体が本明細書に組み込まれる、Rosset et al., Genetics and Molecular Biology, 40, 1, 69-79 (2017) に記載された。一部の実施形態では、個体は、連続欠失 (例えば、TSC2-PKD1 欠失) を有する。例えば、Boronat et al., Brain Dev. 36:801-806 を参照されたい。一部の実施形態では、個体は、TSC2 中に C. 5238-5255 del を有する。例えば、Rok et al. Med Sci Monit 11:230-234 を参照されたい。一部の実施形態では、個体は、近位領域突然変異 (例えば、エクソン 1～22 のいずれかにおける) および／または遠位領域突然変異 (例えば、エクソン 23～41 のいずれかにおける) を有する。例えば、van Eeghena et al. Epilepsy Res 103:83-87 を参照されたい。

【0152】

TSC1

TSC1 はまた、Hamartin、結節性硬化症 1 タンパク質、TSC、KIAA0243、およびLAMとしても知られる。TSC1 タンパク質は、mTORC1 シグナル伝達を負に調節することによってTSC2との複合体の一部として機能する。一部の実施形態では、野生型TSC1 遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRCh38.p2 アセンブリーによる第9染色体のリバース鎖上のヌクレオチド132891348からヌクレオチド132945370まで、Genbank 受託番号NC_000009.12によって同定される。野生型TSC1 遺伝子は、25個のエクソンを含む。TSC1 遺伝子の突然変異は、25個のエクソンのいずれか1つもしくはは任意の組合せの中に、またはTSC1 遺伝子の任意のイントロンもしくはは非コード領域中に存在してもよい。

【0153】

一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank 受託番号NP_000359.1によって同定される。一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank 受託番号NP_001155898.1によって同定される。一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank 受託番号NP_001155899.1によって同定される。

【0154】

一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank 受託番号NM_000368.4によって同定される。一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank 受託番号NM_001162426.1によって同定される。一部の実施形態では、野生型TSC1 タンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank 受託番号NM_001162427.1によって同定される。

【0155】

一部の実施形態では、個体は、TSC1でのmTOR活性化異常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、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1中の突然変異 (例えば、不活化突然変異) を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体 (SNV) を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2点突然変異である。一部の実施形態では、TSC

10

20

30

40

50

1でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1のコピー数変化を含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、TSC1でのmTOR活性化異常は、TSC1によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

【0156】

一部の実施形態では、個体は、Genbank受託番号NM_000368によるエクソン1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、および25のいずれか1つまたは複数に突然変異（例えば、不活化突然変異）を有する。一部の実施形態では、個体は、Genbank受託番号NM_000368によるエクソン1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、および25のうちの2つに2対立遺伝子突然変異（例えば、2対立遺伝子不活化突然変異）を有する。一部の実施形態では、突然変異は、エクソン23中にはない。一部の実施形態では、突然変異は、エクソン22の3'側半分にはない。

10

【0157】

一部の実施形態では、突然変異は、非保存的置換を含む。

【0158】

一部の実施形態では、突然変異は、LOVDデータベース (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1>) によって報告されている。

20

【0159】

一部の実施形態では、個体は、TSC1の喪失または欠失を有する。

【0160】

RPS6

リボソームタンパク質S6 (RPS6) は、S6としても知られる。タンパク質合成を触媒するオルガネラであるリボソームは、小さい40Sサブユニットと、大きい60Sサブユニットとからなる。同時に、これらのサブユニットは、4個のRNA種と、約80個の構造的に異なるタンパク質とから構成される。この遺伝子は、40Sサブユニットの成分である細胞質リボソームタンパク質をコードする。タンパク質は、リボソームタンパク質のS6Eファミリーに属する。それは、リボソームにおけるタンパク質キナーゼの主要な基質であり、5個のC末端セリン残基のサブセットは、異なるタンパク質キナーゼによってリン酸化されている。リン酸化は、増殖因子、腫瘍促進剤、および分裂促進因子を含む様々な刺激によって誘導される。脱リン酸化は、増殖停止時に起こる。前記タンパク質は、特定のクラスのmRNAの選択的翻訳によって、細胞の成長および増殖の制御に寄与し得る。リボソームタンパク質をコードする遺伝子について典型的であるように、ゲノムを通して分散したこの遺伝子の複数のプロセッシングされた偽遺伝子がある。

30

【0161】

一部の実施形態では、野生型RPS6遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRCh38.p13アセンブリーによる第9染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド19375715からヌクレオチド19380236まで、Genbank受託番号NC_000009.12によって同定される。野生型RPS6遺伝子は、6個のエクソンを含む。RPS6遺伝子の突然変異は、6個のエクソンのいずれか1つもしくは任意の組合せの中に、またはRPS6遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。

40

【0162】

一部の実施形態では、野生型RPS6タンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NM_001010.3によって同定される。

【0163】

一部の実施形態では、個体は、RPS6でのmTOR活性化異常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、RPS6でのmTOR活性化異常は、

50

R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベル（例えば、残基 S 2 3 5、S 2 3 6、S 2 4 0、および／または S 2 4 4でのリン酸化）を含む。一部の実施形態では、R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルは、リン酸化された S 6（p S 6）の陽性状態である。一部の実施形態では、R P S 6によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルは、参照組織と比較して、がんにおける S 6の増加したリン酸化である。一部の実施形態では、参照組織は、個体における非がん性組織に由来する。一部の実施形態では、参照組織は、がんを有しない別の個体における対応する組織に由来する。リン酸化された S 6の状態を、S 6中のリン酸化された残基に結合する抗体（例えば、S e r 2 4 5および 2 3 6でリン酸化された場合にのみ、内因性レベルのリボソームタンパク質 S 6を検出する抗体）を用いた I H C 染色によって評価することができる。一部の実施形態では、R P S 6の発現レベルは、免疫組織化学分析によって評価される。一部の実施形態では、R P S 6での m T O R 活性化異常は、R P S 6の異常な発現レベルを含む。

10

【 0 1 6 4 】

T P 5 3

腫瘍タンパク質 p 5 3、P 5 3、B C C 7、L F S 1または T R P 5 3としても知られる、腫瘍タンパク質 5 3（T P 5 3）は、多様な細胞ストレスに応答して、標的遺伝子の発現を調節することによって、細胞周期停止、アポトーシス、老化、DNA 修復、または代謝の変化を誘導する、腫瘍抑制タンパク質である。T P 5 3は、m T O R 活性を阻害することによって m T O R シグナル伝達経路とクロストークする。一部の実施形態では、野生型 T P 5 3 遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムの G R C h 3 8 . p 2 アセンブリによる第 1 7 染色体の相補鎖上のヌクレオチド 7 6 6 8 4 0 2 からヌクレオチド 7 6 8 7 5 5 0 まで、G e n b a n k 受託番号 N C _ 0 0 0 0 1 7 . 1 1 によって同定される。野生型 T P 5 3 遺伝子は、1 2 個のエクソンを含む。T P 5 3 遺伝子の突然変異は、1 2 個のエクソンのいずれか 1 つもしくは任意の組合せの中に、または T P 5 3 遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。T P 5 3 によってコードされる野生型タンパク質は、アイソフォーム a ~ l などの複数のアイソフォームを含む。突然変異は、T P 5 3 アイソフォームのいずれかに影響し得る。一部の実施形態では、野生型 T P 5 3 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 N P _ 0 0 0 5 3 7 . 3 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 T P 5 3 タンパク質をコードする c D N A の核酸配列は、G e n b a n k 受託番号 N M _ 0 0 0 5 4 6 . 5 によって同定される。

20

30

【 0 1 6 5 】

一部の実施形態では、個体は、T P 5 3 での m T O R 活性化異常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、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、T P 5 3 中に突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（S N V）を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2 点突然変異である。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、T P 5 3 のコピー数変化を含む。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、T P 5 3 の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、T P 5 3 での m T O R 活性化異常は、T P 5 3 によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

40

【 0 1 6 6 】

A T R X

A T R X クロマチンリモデラー（A T R X）は、J M S、X H 2、X N P、M R X 5 2、R A D 5 4、R A D 5 4 L、または Z N F - H X としても知られる。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、A T P a s e / ヘリカーゼドメインを含有し、かくして、それは、クロマチン再構築タンパク質の S W I / S N F ファミリーに属する。このタンパ

50

ク質は、その核マトリックスおよびクロマチン会合を調節し、有糸分裂中の間期および染色体分離での遺伝子調節におけるその関与を示唆する、細胞周期依存的リン酸化を受けることがわかっている。この遺伝子における突然変異は、認知障害を示すX連鎖症候群ならびにアルファサラセミア（ATRX）症候群と関連する。これらの突然変異は、DNAメチル化のパターンの多様な変化を引き起こすことが示されており、発生プロセスにおけるクロマチン再構築、DNAメチル化、および遺伝子発現の間の関連性を提供し得る。異なるアイソフォームをコードする複数の選択的にスプライシングされた転写物変異体が報告されている。

【0167】

一部の実施形態では、野生型ATRX遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRC h38 . p13アセンブリーによる第X染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド77504878からヌクレオチド77786235まで、Genbank受託番号NC_000023.11によって同定される。野生型ATRX遺伝子は、38個のエクソンを含む。ATRX遺伝子の突然変異は、38個のエクソンのいずれか1つもしくは任意の組合せの中に、またはATRX遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。

【0168】

一部の実施形態では、野生型ATRXタンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NM_000489.5によって同定される。一部の実施形態では、野生型ATRXタンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NM_138270.4によって同定される。一部の実施形態では、野生型ATRXタンパク質のアミノ酸配列は、NM_000489.5、NM_138270.4、XM_017029611.1、XM_006724667.3、XM_017029603.1、XM_005262156.4、XM_017029610.1、XM_017029609.1、XM_017029605.1、XM_005262155.4、XM_005262157.5、XM_006724666.4、XM_017029604.2、XM_017029601.2、XM_005262154.5、XM_017029606.2、XM_005262153.5、XM_017029607.2、XM_017029602.1、XM_017029608.2、およびXM_006724668.3からなる群から選択されるGenbank受託番号によって同定される。

【0169】

一部の実施形態では、個体は、ATRXでのmTOR活性化異常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、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRX中に突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2点突然変異である。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRXのコピー数変化を含む。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRXの異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、ATRXでのmTOR活性化異常は、ATRXによってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

【0170】

P T E N

ホスファターゼおよびテンシンホモログ（PTEN）は、ホスファチジルイノシトール3，4，5-三リン酸3-ホスファターゼおよび二重特異性ホスファターゼPTEN、突然変異多発進行がん1、ホスファターゼおよびテンシンホモログ、MMAC1、TEP1、BZS、DEC、CWS1、GLM2、MHAM、ならびにPTEN1としても知られる。一部の実施形態では、野生型PTEN遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRC h38 . p2アセンブリーによる第10染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド87，863

、625からヌクレオチド87971930まで、Genbank受託番号NC_000010.11によって同定される。野生型PTEN遺伝子は、16個のエクソンを含む。PTEN遺伝子の突然変異は、16個のエクソンのいずれか1つもしくは任意の組合せの中に、またはPTEN遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。

【0171】

一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NP_000305.3によって同定される。一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NP_001291646.2によって同定される。一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質のアミノ酸配列は、Genbank受託番号NP_001291647.1によって同定される。野生型PTENタンパク質は、ホスファターゼテンシン型ドメイン、およびC2テンシン型ドメインを含む。PTENタンパク質中の突然変異は、一方または両方のタンパク質ドメイン中に存在してもよい。

10

【0172】

一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank受託番号NM_000314.6によって同定される。一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank受託番号NM_001304717.2によって同定される。一部の実施形態では、野生型PTENタンパク質をコードするcDNAの核酸配列は、Genbank受託番号NM_001304718.1によって同定される。

20

【0173】

一部の実施形態では、個体は、PTENでのmTOR活性化異常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、PTENでのmTOR活性化異常は、PTEN中に突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体(SNV)を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2点突然変異である。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、PTENのコピー数変化を含む。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、PTENの異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、PTENでのmTOR活性化異常は、PTENによってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

30

【0174】

RB1

RB転写コリプレッサー1(RB1)は、RB、pRb、OSRC、pp110、p105-Rb、またはPPP1R130としても知られる。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、細胞周期の負の調節因子であり、初めて見出された腫瘍抑制因子遺伝子であった。コードされるタンパク質はまた、構成的ヘテロクロマチンを安定化して、全体のクロマチン構造を維持する。活性の低リン酸化型のタンパク質は、転写因子E2F1に結合する。この遺伝子における欠陥は、小児がん網膜芽細胞腫(RB)、膀胱がん、および骨肉腫の原因である。

40

【0175】

一部の実施形態では、野生型RB1遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムのGRCh38.p13アセンブリーによる第13染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド48303747からヌクレオチド48481890まで、Genbank受託番号NC_000013.11によって同定される。野生型RB1遺伝子は、28個のエクソンを含む。RB1遺伝子の突然変異は、28個のエクソンのいずれか1つもしくは任意の組合せの中に、またはRB1遺伝子の任意のイントロンもしくは非コード領域中に存在してもよい。

50

【0176】

一部の実施形態では、野生型 R B 1 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 N M _ 0 0 0 3 2 1 . 2 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 R B 1 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 X M _ 0 1 1 5 3 5 1 7 1 . 2 によって同定される。

【0177】

一部の実施形態では、個体は、R B 1 での m T O R 活性化異常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、R B 1 での m T O R 活性化異常は、R B 1 中に突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体 (S N V) を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2 点突然変異である。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、R B 1 のコピー数変化を含む。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、R B 1 の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、R B 1 での m T O R 活性化異常は、R B 1 によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

【0178】

F A T 1

F A T 非定型カドヘリン 1 (F A T 1) は、A T 、M E 5 、C D H F 7 、C D H R 8 、または h F A T 1 としても知られる。この遺伝子は、ショウジョウバエ (D r o s o p h i l a) の発生中に細胞増殖を制御するのに必須である腫瘍抑制因子をコードする、ショウジョウバエ脂肪遺伝子のオルソログである。この遺伝子産物は、カドヘリン型リピートの存在を特徴とする内在性膜タンパク質の一群である、カドヘリンスーパーファミリーのメンバーである。3 4 個のタンデムカドヘリン型リピートを含有することに加えて、前記遺伝子産物は、5 個の上皮増殖因子 (E G F) 様リピートと、1 個のラミニン A - G ドメインとを有する。この遺伝子は、いくつかの胎児上皮において高レベルで発現される。その産物はおそらく、接着分子および／またはシグナル伝達受容体として機能し、発生プロセスおよび細胞間連絡において重要である可能性が高い。選択的スプライシングおよび／または選択的プロモーター使用に由来する転写物変異体が存在するが、それらは完全には説明されていない。

【0179】

一部の実施形態では、野生型 F A T 1 遺伝子の核酸配列は、ヒトゲノムの G R C h 3 8 . p 1 3 アセンブリーによる第 4 染色体のフォワード鎖上のヌクレオチド 1 8 6 5 8 7 7 8 9 からヌクレオチド 1 8 6 7 2 6 6 9 6 まで、G e n b a n k 受託番号 N C _ 0 0 0 0 0 4 . 1 2 によって同定される。野生型 F A T 1 遺伝子は、2 9 個のエクソンを含む。F A T 1 遺伝子の突然変異は、2 9 個のエクソンのいずれか 1 つもしくはは任意の組合せの中に、または F A T 1 遺伝子の任意のイントロンもしくはは非コード領域中に存在してもよい。

【0180】

一部の実施形態では、野生型 F A T 1 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 X M _ 0 0 6 7 1 4 1 3 9 . 3 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 F A T 1 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 X M _ 0 0 5 2 6 2 8 3 4 . 3 によって同定される。一部の実施形態では、野生型 F A T 1 タンパク質のアミノ酸配列は、G e n b a n k 受託番号 X M _ 0 0 5 2 6 2 8 3 5 . 2 によって同定される。

【0181】

一部の実施形態では、個体は、F A T 1 での m T O R 活性化異常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、F A T 1 での m T O R 活性化異常は、F A T 1 中に突然変異を含む。一部の実施形態では、突然変異は、スプライス部位突然変

異、ナンセンス突然変異、フレームシフト突然変異、ミスセンス突然変異、および遺伝子の喪失または欠失からなる群から選択される。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、単一ヌクレオチド変異体(SNV)を含む。一部の実施形態では、突然変異は、2点突然変異である。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、機能喪失突然変異である。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、ホモ接合性欠失を含む。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、FAT1のコピー数変化を含む。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、FAT1の異常な発現レベルを含む。一部の実施形態では、FAT1でのmTOR活性化異常は、FAT1によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む。

【0182】

10

ナノ粒子組成物

本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤(リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)と、アルブミン(ヒト血清アルブミンなど)とを含む(種々の実施形態では、本質的にそれからなる、またはそれからなる)ナノ粒子を含む。水難溶性薬物(マクロライドなど)のナノ粒子は、例えば、米国特許第5,916,596号;第6,506,405号;第6,749,868号、第6,537,579号、第7,820,788号、および第8,911,786号、ならびにまた、米国特許出願公開第2006/0263434号および第2007/0082838号;PCT特許出願WO08/137148、米国特許出願第62/927,047号に開示されており、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0183】

一部の実施形態では、組成物は、約900、800、700、600、500、400、300、200、および100ナノメートル(nm)のいずれかより大きくない、約1000nm以下の平均または算術平均直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約150nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10~約400nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10~約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40~約120nmである。一部の

30

実施形態では、ナノ粒子は、滅菌濾過可能である。

【0184】

一部の実施形態では、本明細書に記載の粒子(ナノ粒子など)は、約1000、900、800、700、600、500、400、300、200、150、120、および100nm以下のいずれかの平均または算術平均直径を有する。一部の実施形態では、粒子の平均または算術平均直径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、粒子の平均または算術平均直径は、約20nm~約400nmである。一部の実施形態では、粒子の平均または算術平均直径は、約40nm~約200nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100~120nm、例えば、約100nm

40

である。一部の実施形態では、粒子の平均算術平均直径は、120nm未満であるか、またはそれに等しい。一部の実施形態では、粒子の平均算術平均直径は、約100~120nm、例えば、約100nmである。一部の実施形態では、粒子は、滅菌濾過可能である。

【0185】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物中のナノ粒子は、例えば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、または60nm以下のいずれか1つを含む、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の少なくとも約50%(例えば、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%、または99%のいずれか1つ)が、例え

50

ば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、または60nm以下のいずれか1つを含む、約200nm以下の直径を有する。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の少なくとも約50%（例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、または99%のいずれか1つ）が、例えば、約10nm～約200nm、約20nm～約200nm、約30nm～約180nm、約40nm～約150nm、約40nm～約120nm、および約60nm～約100nmを含む、約10nm～約400nmの範囲内にある。

【0186】

平均粒径を決定する方法は、当業界で公知であり、例えば、動的光散乱（DLS）は、マイクロメートル以下のサイズの粒子ベースのサイズを決定するのに日常的に使用されている。国際標準ISO22412粒径分析—動的光散乱、国際標準化機構（ISO）2008および動的光散乱一般用語定義、Malvern Instruments Limited、2011。一部の実施形態では、粒径は、組成物中のナノ粒子の体積加重平均粒径（Dv50）として測定される。

10

【0187】

一部の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミンと会合したmTOR阻害剤を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミンでコーティングされたmTOR阻害剤を含む。

【0188】

一部の実施形態では、アルブミンは、ジスルフィド結合を形成することができ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中のアルブミンの少なくとも約5%（例えば、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%のいずれか1つを含む）が、架橋されている（例えば、1つまたは複数のジスルフィド結合によって架橋されている）。

20

【0189】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子は、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）と会合している（例えば、被覆されている）。一部の実施形態では、組成物は、ナノ粒子形態と、非ナノ粒子形態との両方にある（例えば、溶液の形態である、または可溶性アルブミン／ナノ粒子複合体の形態である）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含み、ここで、組成物中のmTOR阻害剤の少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のいずれか1つが、ナノ粒子形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）は、重量でナノ粒子の約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のいずれか1つを超えて構成する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、非ポリマーマトリックスを有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、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、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）のコアを含む。

30

【0190】

一部の実施形態では、組成物は、組成物のナノ粒子と非ナノ粒子部分との両方にアルブミンを含み、組成物中のアルブミンの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%のいずれか1つは、組成物の非ナノ粒子部分にある。

40

【0191】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物中のアルブミンのmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）に対する重量比は、十分な量のmTOR阻害剤が、細胞に結合する、または細胞によって輸送されるようなものである。アルブミンのmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）に対する重量比は、様々なアルブミンとmTOR阻害剤との組合せについて最適化されなければならないが、一般的には、アルブミンのmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）に対する重量比（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

50

：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、アルブミンのmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）に対する重量比は、約18：1以下、15：1以下、14：1以下、13：1以下、12：1以下、11：1以下、10：1以下、9：1以下、8：1以下、7：1以下、6：1以下、5：1以下、4：1以下、および3：1以下のいずれかである。一部の実施形態では、組成物中のアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）に対する重量比は、以下：約1：1～約18：1、約1：1～約15：1、約1：1～約12：1、約1：1～約10：1、約1：1～約9：1、約1：1～約8：1、約1：1～約7：1、約1：1～約6：1、約1：1～約5：1、約1：1～約4：1、約1：1～約3：1、約1：1～約2：1、約1：1～約1：1のいずれか1つである。

10

【0192】

一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤とアルブミンとを含むナノ粒子を含み、組成物中のアルブミンのmTOR阻害剤に対する重量比は、約0.01：1～約100：1である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）とアルブミンとを含むナノ粒子を含み、組成物中のアルブミンのmTOR阻害剤（ラパマイシンなど）に対する重量比は、約18：1以下（例えば、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、および約9：1のいずれかを含む）である。一部の実施形態では、組成物は、ラパマイシン、またはその誘導体と、とアルブミンとを含むナノ粒子を含み、組成物中のアルブミンのラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比は、約18：1以下（例えば、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、および約9：1のいずれかを含む）である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）は、アルブミンでコーティングされる。

20

【0193】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物（ラパマイシン／アルブミンナノ粒子組成物など）は、上の特徴のうちの1つまたは複数を含む。

【0194】

本明細書に記載のナノ粒子は、乾燥製剤（凍結乾燥組成物など）中に存在してもよいが、または生体適合性媒体中に懸濁されていてもよい。好適な生体適合性媒体としては、限定されるものではないが、水、緩衝化水性媒体、塩水、緩衝化塩水、アミノ酸の適宜緩衝化された溶液、タンパク質の適宜緩衝化された溶液、糖の適宜緩衝化された溶液、ビタミンの適宜緩衝化された溶液、合成ポリマーの適宜緩衝化された溶液、脂質含有エマルジョンなどが挙げられる。

30

【0195】

一部の実施形態では、薬学的に許容される担体は、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）を含む。アルブミンは、元々天然にあるか、または合成的に調製されたものであってもよい。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、組換えアルブミンである。

40

【0196】

ヒト血清アルブミン（HSA）は、 M_r 65 Kの高可溶性球形タンパク質であり、585個のアミノ酸からなる。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1個のトリプトファン（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の防止および処置のために（例えば、Tullis, JAMA, 237: 355-360, 460-463, (1977)およびHouser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150: 811-816 (1980)を参照されたい）、ならびに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（例え

50

ば、Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)を参照されたい) 示されている。ウシ血清アルブミンなどの、他のアルブミンが企図される。そのような非ヒトアルブミンの使用は、例えば、獣医(家庭用ペットおよび農業の文脈を含む)などの、非ヒト哺乳動物におけるこれらの組成物の使用の文脈において適切であり得る。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は合計8個)を有し、多様なセットの薬物、特に、中性および負荷電疎水性化合物に結合する(Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。2つの高親和性結合部位が、極性リガンド特性のための結合点として機能する表面近くの荷電したリシンおよびアルギニン残基を含む非常に長い疎水性ポケットである、HSAのサブドメインIIAおよびIIIAにおいて提唱されている(例えば、Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a)、Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999)、Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990)、Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998)、Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999)、He et al., *Nature*, 358, 209-15 (199b)、およびCarter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)を参照されたい)。ラパマイシンおよびプロポフォルは、HSAに結合することが示されている(例えば、Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a)、Purcell et al., *Biochem. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000)、Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995)、およびGarrido et al., *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)を参照されたい)。さらに、ドセタキセルは、ヒト血漿タンパク質に結合することが示されている(例えば、Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【0197】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、クレモフォル(またはCremophor EL(登録商標)(BASF)もしくはTween 80を含む、ポリオキシエチル化ヒマシ油)などの、界面活性剤を実質的に含まない(含まない、など)。一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物(ラパマイシン/アルブミンナノ粒子組成物など)は、界面活性剤を実質的に含まない(含まない、など)。組成物中のクレモフォルまたは界面活性剤の量が、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物(ラパマイシン/アルブミンナノ粒子組成物など)が個体に投与された時に個体において1つまたは複数の副作用を引き起こすのに十分なものでない場合、組成物は「クレモフォルを実質的に含まない」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、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物(ラパマイシン/アルブミンナノ粒子組成物など)は、約20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%、または1%未満のいずれか1つの有機溶媒または界面活性剤を含有する。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、組換えアルブミンである。

【0198】

本明細書に記載の組成物中のアルブミンの量は、組成物中の他の成分に応じて変化するであろう。一部の実施形態では、組成物は、水性懸濁液中の、例えば、安定コロイド懸濁液(ナノ粒子の安定懸濁液など)の形態の、mTOR阻害剤(リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など)を安定化するのに十分なものである量のアルブミンを含む。一部の実施形態では、アルブミンは、水性媒体中のmTOR阻害剤(リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など)の沈降速度を低下させる量にある。粒子含有組成物については、アルブミンの量は、mTOR阻害剤のナノ粒子のサイズおよび密度にも依存する。

【0199】

mTOR阻害剤(リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など)は、それが、少なくとも約0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60、または72時間のいずれかなどの、

長期間にわたって、水性媒体中に懸濁されたままである（目に見える沈殿または沈降物がないなど）場合、水性懸濁液中で「安定化」される。懸濁液は、一般に、必ずしもそうではないが、個体（ヒトなど）への投与にとって好適である。懸濁液の安定性は、一般に（必ずしもそうではないが）、保存温度（室温（20～25℃など）または冷蔵条件（4℃など）など）で評価される。例えば、懸濁液は、それが、懸濁液の調製後、約15分で、裸眼で見える、または1000倍の光学顕微鏡を使用して見た場合に、凝集または粒子凝集を示さない場合、保存温度で安定である。約40℃以上である温度などの加速試験条件下で、安定性を評価することもできる。

【0200】

本明細書に記載の組成物は、約0.1～約200mg/ml、約0.1～約150mg/ml、約0.1～約100mg/ml、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、および約5mg/mlのいずれかの濃度のmTOR阻害剤の安定な水性懸濁液などの、mTOR阻害剤の安定な水性懸濁液であってもよい。一部の実施形態では、mTOR阻害剤の濃度は、少なくとも約0.2mg/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、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml、または200mg/mlのいずれかである。

【0201】

一部の実施形態では、アルブミンは、ある特定の濃度の水性懸濁液中でmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を安定化するのに十分なものである量で存在する。例えば、組成物中のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）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2mg/ml～約8mg/ml、約4～約6mg/ml、または約5mg/ml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、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）の濃度は、少なくとも約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のいずれかである。一部の実施形態では、アルブミンは、組成物が界面活性剤（クレモフォールなど）を含まない、または実質的に含まないように、界面活性剤（クレモフォールなど）の使用を回避する量で存在する。

【0202】

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

【0203】

一部の実施形態では、アルブミンは、有意な副作用なく、個体（例えば、ヒト）への組成物の投与を可能にする。一部の実施形態では、アルブミン（ヒト血清アルブミンまたはヒトアルブミンなど）は、ヒトへのmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）の投与の1つまたは複数の副作用を低減するのに有効である量にある。mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）の投与の「1つまたは複数の副作用を低減すること」という用語は、mTOR阻害剤によって引き起こされる1つまたは複数の望ましくない効果、ならびにmTOR阻害剤を送達するために使用されるデリバリー媒体（リムス薬物を注射にとって好適なものにする溶媒など）によって引き起こされる副作用の低減、軽減、除去、または回避を指す。そのような副

作用としては、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、末梢神経障害、好中球減少性発熱、アナフィラキシー反応、静脈血栓症、溢出、およびその組合せが挙げられる。しかしながら、これらの副作用は、単なる例示であり、リムス薬物（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と関連する、他の副作用、または副作用の組合せを低減することができる。

【0204】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、約200nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、約150nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンとヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンとヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子の平均または算術平均直径が約10～約150nmである、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンとヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子の平均または算術平均直径が約40～約120nmである、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0205】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1などの、約3：1～約9：1）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）と、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）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンと、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1または約8：1である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10nm～約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径

10

20

30

40

50

は、約40nm～約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0206】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約10nm～約150nmの平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約10nm～約150nmの平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約40nm～約120nmの平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0207】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1などの、約3：1～約9：1）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（例

例えば、約 9 : 1 または約 8 : 1 など) である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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) と会合した (例えば、コーティングされた) mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 150 nm の平均直径を有し、組成物中のアルブミンと mTOR 阻害剤との重量比が、約 9 : 1 以下 (例えば、約 9 : 1 または約 8 : 1 など) である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン (ヒト血清アルブミンなど) と会合した (例えば、コーティングされた) ラパマイシンを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 150 nm 以下 (例えば、約 100 ~ 120 nm、例えば、約 100 nm) の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとラパマイシンとの重量比が、約 9 : 1 または約 8 : 1 である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 10 nm ~ 約 150 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 40 nm ~ 約 120 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 100 ~ 120 nm、例えば、約 100 nm である。

10

20

30

40

50

【0208】

一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 200 nm 以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 150 nm 以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 150 nm 以下 (例えば、約 100 ~ 120 nm、例えば、約 100 nm) の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 10 nm ~ 約 150 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 40 nm ~ 約 120 nm である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約 100 ~ 120 nm、例えば、約 100 nm である。

【0209】

一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、組成物中のアルブミンと mTOR 阻害剤との重量比が、約 9 : 1 以下 (例えば、約 9 : 1 または約 8 : 1 などの、約 3 : 1 ~ 約 9 : 1) である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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 mTOR 阻害剤 (リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など) を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約 200 nm 以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンと mTOR 阻害剤との重量比が、約 9 : 1 以下 (約 9 : 1 または約 8 : 1 など) である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150 nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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ラパマイシンを含むナノ粒子であって、ナノ粒子が約150 nm以下（例えば、約100～120 nm、例えば、約100 nm）の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとラパマイシンとの重量比が、約9：1または約8：1である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10 nm～約150 nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40 nm～約120 nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。

10

20

30

40

50

【0210】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）と、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）とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200 nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）と、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）とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150 nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）と、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）とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150 nm以下（例えば、約100 nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンとヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子の平均または算術平均直径が約10～約150 nmである、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンとヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）とを含むナノ粒子であって、ナノ粒子の平均または算術平均直径が約40～約120 nmである、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。

【0211】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）と、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）とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンな

ど)と、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)とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)と、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)とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンと、ヒトアルブミン(ヒト血清アルブミンなど)とを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下(例えば、約100nm)の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1または約8:1である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10nm~約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40nm~約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100~120nm、例えば、約100nmである。

10

【0212】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下(例えば、約100nm)の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとラパマイシンとの重量比が、約9:1または約8:1である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10nm~約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40nm~約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100~120nm、例えば、約100nmである。

20

30

40

【0213】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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)と会合した(例えば、コーティングされた)mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカ

50

リドをさらに含む、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約10nm～約150nmの平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm（例えば、約100nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約40nm～120nmの平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

10

20

30

40

50

【0214】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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）と会合した（例えば、コーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンとmTOR阻害剤との重量比が、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である、ナノ粒

子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）と会合した（例えば、コーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物がサッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有し、組成物中のアルブミンとラパマイシンとの重量比が、約9：1または約8：1である、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10nm～約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40nm～約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0215】

一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約200nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、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ラパマイシンを含むナノ粒子であって、組成物が、サッカリドをさらに含み、ナノ粒子が約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有する、ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約10nm～約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約40nm～約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または算術平均直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0216】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、nab-ラパマイシンを含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、nab-ラパマイシンである。nab-ラパマイシンは、直接注射可能な生理学的溶液中に分散させることができる、ヒトアルブミンUSPによって安定化されたラパマイシンの製剤である。ヒトアルブミンとラパマイシンとの重量比は、約3：1～約9：1、例えば、約8：1～約9：1である。0.9%塩化ナトリウム注射または5%デキストロース注射などの好適な水性媒体中に分散させた場合、nab-ラパマイシンは、ラパマイシンの安定なコロイド懸濁液を形成する。コロイド懸濁液中のナノ粒子の算術平均粒径は、約100ナノメートルである。HSAは水に自由に溶解するため、nab-ラパマイシンを、例えば、約2mg/ml～約8mg/ml、または約5mg/mlなどの、薄い濃度（0.1mg/mlのラパマイシンまたはその誘導体）から、濃い濃度（例えば、50mg/mlのラパマイシンまたはその誘導体）までの広い濃度範囲で再構成させることができる。

【0217】

ナノ粒子組成物を作製する方法は、当業界で公知である。例えば、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）とアルブミン（ヒト血清アルブミンまたはヒトアルブミンなど）とを含有するナノ粒子を、高剪断力（例えば、超音波処理、高圧ホモジェナイゼーションなど）の条件下で調製することができる。これらの方法

は、例えば、米国特許第5,916,596号；第6,506,405号；第6,749,868号、第6,537,579号、第7,820,788号、および第8,911,786号、また、米国特許出願公開第2007/0082838号、第2006/0263434号ならびにPCT出願WO08/137148に開示されている。

【0218】

簡単に述べると、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体など）を有機溶媒中に溶解し、溶液をアルブミン溶液に添加することができる。混合物を、高圧ホモジェナイゼーションに供する。次いで、有機溶媒を蒸発によって除去することができる。得られる分散物をさらに凍結乾燥することができる。好適な有機溶媒としては、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素系溶剤、および当業界で公知の他の溶媒が挙げられる。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の比を有する）であってもよい。

10

【0219】

一部の実施形態では、組成物は、再構成、再懸濁、または再水和させて、一般に、mTOR阻害剤とアルブミンとを含むナノ粒子の安定な水性懸濁液を形成させることができる乾燥（凍結乾燥など）組成物である。一部の実施形態では、組成物は、乾燥組成物を再構成または再懸濁させることによって得られる液体（水性など）組成物である。一部の実施形態では、組成物は、乾燥（凍結乾燥など）させることができる中間液体（水性など）組成物である。

20

【0220】

A. mTOR阻害剤

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、mTOR阻害剤のナノ粒子組成物の投与を含む。本明細書で使用される「mTOR阻害剤」とは、mTORの阻害剤を指す。mTORは、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）／Akt経路の下流のセリン／トレオニン特異的タンパク質キナーゼ（タンパク質キナーゼB）であり、細胞の生存、増殖、ストレス、および代謝の重要な調節因子である。mTOR経路の調節異常は、多くのヒト癌腫において見出されており、mTOR阻害は、腫瘍増殖に対する実質的な阻害効果をもたらした。

30

【0221】

ラパマイシンの哺乳動物標的（mTOR）（ラパマイシンの機構的標的またはFK506結合タンパク質12-ラパマイシン関連タンパク質1（FRAP1）としても知られる）は、2つの異なる複合体、mTOR複合体1（mTORC1）およびmTOR複合体2（mTORC2）中に存在する、非定型的なセリン／トレオニンタンパク質キナーゼである。mTORC1は、mTOR、mTORの調節関連タンパク質（Raptor）、哺乳動物致死性SEC13タンパク質8（MLST8）、PRAS40およびDEPTOR（Kim et al. (2002). Cell 110: 163-75; Fang et al. (2001). Science 294 (5548): 1942-5）から構成される。mTORC1は、4つの主要なシグナル入力：栄養素（アミノ酸およびホスファチジン酸など）、増殖因子（インスリン）、エネルギーおよびストレス（低酸素およびDNA損傷など）を組み込む。アミノ酸利用可能性は、RagおよびRagulator（LAMTOR1-3）増殖因子を含む経路によってmTORC1にシグナル伝達され、ホルモン（例えば、インスリン）は、TSC2を不活化して、mTORC1の阻害を防止する、AktによってmTORC1にシグナル伝達する。あるいは、低いATPレベルは、TSC2のAMPK依存的活性化およびラプトルのリン酸化をもたらして、mTORC1シグナル伝達タンパク質を減少させる。

40

【0222】

活性なmTORC1は、下流の標的（4E-BP1およびp70S6キナーゼ）のリン酸化によるmRNAの翻訳、オートファジーの抑制（Atg13、ULK1）、リボソーム生合成、およびミトコンドリア代謝または脂肪生成をもたらす転写の活性化を含む、

50

いくつかの下流の生物学的効果を有する。したがって、mTORC1活性は、条件が好ましい場合、細胞成長を、またはストレス中、もしくは条件が好ましくない場合、異化プロセスを促進する。

【0223】

mTORC2は、mTOR、mTORのラパマイシン非感受性コンパニオン（RICTOR）、GβL、および哺乳動物ストレス活性化タンパク質キナーゼ相互作用タンパク質1（mSIN1）から構成される。多くの上流シグナルおよび細胞機能が同定されている（上記参照）、mTORC1とは対照的に、mTORC2の生物学については比較的知られていない。mTORC2は、Fアクチンストレス線維、パキシリン、RhoA、Rac1、Cdc42、およびタンパク質キナーゼCα（PKCα）のその刺激によって細胞骨格構築を調節する。mTORC2成分のノックダウンは、アクチン重合化に影響し、細胞形態を乱すことが観察された（Jacinto et al. (2004). Nat. Cell Biol. 6, 1122-1128; Sarbassov et al. (2004). Curr. Biol. 14, 1296-1302）。これは、mTORC2が、タンパク質キナーゼCα（PKCα）のリン酸化、パキシリンのリン酸化および焦点接着へのその再局在化、ならびにRhoAおよびRac1のGTPローディングを促進することによってアクチン細胞骨格を制御することを示唆する。mTORC2がこれらのプロセスを調節する分子メカニズムは、決定されていない。

10

【0224】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスまたはその誘導体など）は、mTORC1の阻害剤である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスまたはその誘導体など）は、mTORC2の阻害剤である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスまたはその誘導体など）は、mTORC1とmTORC2との両方の阻害剤である。

20

【0225】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、シロリムスおよびそのアナログを含む、リムス薬物である。リムス薬物の例としては、限定されるものではないが、テムシロリムス（CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、リダホロリムス（AP-23573）、デホロリムス（MK-8669）、ゾタロリムス（ABT-578）、ピメクロリムス、およびタクロリムス（FK-506）が挙げられる。一部の実施形態では、リムス薬物は、テムシロリムス（CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、リダホロリムス（AP-23573）、デホロリムス（MK-8669）、ゾタロリムス（ABT-578）、ピメクロリムス、およびタクロリムス（FK-506）からなる群から選択される。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、CC-115またはCC-223などのmTORキナーゼ阻害剤である。

30

【0226】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、シロリムスである。シロリムスは、FKBP-12と複合体を形成するマクロライド系抗生物質であり、mTORC1に結合することによってmTOR経路を阻害する。

【0227】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、シロリムス（ラパマイシン）、BEZ235（NVP-BEZ235）、エベロリムス（RAD001、Zortress、Certican、およびAfinitorとしても知られる）、AZD8055、テムシロリムス（CCI-779およびToriselとしても知られる）、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-0063794、INK128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980（RG7422）、Torin 1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384（PKI-587）、PP-121、OSI-027、Palomid 529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354、およびリダホロリムス（デホロリムスとしても知られる）からなる群から選択される。

40

50

【0228】

BEZ235 (NVP-BEZ235) は、mTORC1 触媒阻害剤であるイミダゾキロニン誘導体である (Roper J, et al. PLoS One, 2011, 6(9), e25132)。エベロリムスは、シロリムスの40-O-(2-ヒドロキシエチル)誘導体であり、シクロフィリンFKBP-12に結合し、この複合体もmTORC1である。AZD8055は、mTORC1のリン酸化を阻害する低分子 (p70S6Kおよび4E-BP1) である。テムシロリムスは、FK506結合タンパク質との複合体を形成し、それがmTORC1複合体中に存在する場合、mTORの活性化を妨げる低分子である。PI-103は、ラパマイシン感受性 (mTORC1) 複合体の活性化を阻害する低分子である (Knight et al. (2006) Cell. 125: 733-47)。KU-0063794は、用量依存のおよび時間依存の様式でSer2448でmTORC1のリン酸化を阻害する低分子である。INK128、AZD2014、NVP-BGT226、CH5132799、WYE-687は、それぞれ、mTORC1の低分子阻害剤である。PF-04691502は、mTORC1活性を阻害する。GDC-0980は、クラスIのPI3キナーゼおよびTORC1を阻害する経口的に生体利用可能な低分子である。Torin 1は、mTORの強力な低分子阻害剤である。WAY-600は、mTORの強力なATP競合的および選択的阻害剤である。WYE-125132は、mTORC1のATP競合的低分子阻害剤である。GSK2126458は、mTORC1の阻害剤である。PKI-587は、PI3K α 、PI3K γ およびmTORの非常に強力な二重阻害剤である。PP-121は、PDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、SrcおよびAblの多標的阻害剤である。OSI-027は、mTORC1およびmTORC2の選択的で強力な二重阻害剤であり、そのIC50は、それぞれ、22 nMおよび65 nMである。Palomid 529は、ABCB1/ABCG2に対する親和性を欠くmTORC1の低分子阻害剤であり、良好な脳浸透性を有する (Lin et al. (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc.28126 (e-published ahead of print))。PP242は、選択的なmTOR阻害剤である。XL765は、mTOR、p110 α 、p110 β 、p110 γ およびp110 δ のためのmTOR/PI3kの二重阻害剤である。GSK1059615は、PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、PI3K γ およびmTORの新規二重阻害剤である。WYE-354は、HEK293細胞 (0.2 μ M~5 μ M) およびHUVEC細胞 (10 nM~1 μ M) 中でmTORC1を阻害する。WYE-354は、mTORの強力な特異的な、ATP競合的阻害剤である。デホロリムス (リダホロリムス、AP23573、MK-8669) は、選択的なmTOR阻害剤である。

【0229】

B. 担体タンパク質

一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤と、担体タンパク質とを含む。用語「タンパク質」とは、線状もしくは分枝状であってもよい、改変アミノ酸を含む、および/または非アミノ酸によって中断されていてもよい、任意の長さ (完全長または断片を含む) のアミノ酸のポリペプチドまたはポリマーを指す。この用語は、天然に、または介入、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは改変によって改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。また、例えば、アミノ酸の1つまたは複数のアナログ (例えば、非天然アミノ酸などを含む)、ならびに当業界で公知の他の改変を含有するポリペプチドもこの用語の中に含まれる。本明細書に記載のタンパク質は、天然に存在する、すなわち、天然の供給源 (血液など) から得られる、もしくはそれに由来してもよい、または合成してもよい (化学的に合成する、もしくは組換えDNA技術によって合成するなど)。好適な担体タンパク質の例としては、限定されるものではないが、アルブミン、IgAを含む免疫グロブリン、リポタンパク質、アポリポタンパク質B、アルファ酸糖タンパク質、ベーター2-マクログロブリン、サイログロブリン、トランスフェリン、フィブロンекチン、第VII因子、第VII因子、第IX因子、第X因子などを含む、血液または血漿中に通常見出されるタンパク質が挙げられる。一部の実施形態では、担体タンパク質は、カゼイン、 α -ラクトアルブミ

ン、およびβ-ラクトグロブリンなどの非血液タンパク質である。担体タンパク質は、元々天然にあるか、または合成的に調製されたものであってもよい。

【0230】

一部の実施形態では、担体タンパク質は、アルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、血清アルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。

【0231】

C. ナノ粒子組成物中の他の成分

本明細書に記載のナノ粒子は、他の薬剤、賦形剤、または安定剤を含む組成物中に存在してもよい。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って安定性を増大させるために、ある特定の負に荷電した成分を添加してもよい。そのような負に荷電した成分としては、限定されるものではないが、グルココール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸その他からなる胆汁酸の胆汁塩；以下のホスファチジルコリン：パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、パルミトイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルオレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルアラキドイルホスファチジルコリン、およびジパルミトイルホスファチジルコリンを含む、レシチン（卵黄）に基づくリン脂質を含むリン脂質が挙げられる。他のリン脂質としては、L-α-ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジオレオイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、水素添加大豆ホスファチジルコリン（HSPC）、および他の関連化合物が挙げられる。負に荷電した界面活性剤または乳化剤も、添加剤として好適であり、例えば、コレステリル硫酸ナトリウムなどがある。

10

20

30

40

【0232】

一部の実施形態では、組成物は、ヒトへの投与にとって好適である。一部の実施形態では、組成物は、獣医学的文脈における、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とって好適である。mTOR阻害剤ナノ粒子組成物（シロリムス／アルブミンナノ粒子組成物など）の様々な好適な製剤が存在する（例えば、米国特許第5,916,596号および第6,096,331号を参照されたい）。以下の製剤および方法は、単に例示的なものであり、いかなる意味でも限定的ではない。経口投与にとって好適な製剤は、（a）水、塩水、またはオレンジジュースなどの希釈剤中に溶解された有効量の化合物などの、液体溶液、（b）固体または顆粒として、所定量の活性成分をそれぞれ含有する、カプセル剤、サシェ剤または錠剤、（c）適切な液体中の懸濁液、および（d）好適なエマルジョンからなってもよい。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、ジャガイモデンプン、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド性二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色料、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香料、および薬理学的に適合する賦形剤のうちの1つまたは複数を含んでもよい。トローチ剤形態は、フレーバー、通常は、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中の活性成分、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などの不活性基剤中に活性成分を含む芳香錠、活性成分に加えて、当業界で公知のそのような賦形剤を含有する、エマルジョン、ゲルなどを含んでもよい。

50

【0233】

好適な担体、賦形剤、および希釈剤の例としては、限定されるものではないが、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、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、塩水溶液、シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ならびに鉱物油が挙げられる。製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤

50

、保存剤、甘味料または香料をさらに含んでもよい。

【0234】

非経口投与にとって好適な製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を意図されるレシピエントの血液と適合性にする溶質を含有してもよい、水性および非水性、等張性滅菌注射溶液、ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および保存剤を含んでもよい、水性および非水性滅菌懸濁液を含む。製剤を、アンプルおよびバイアルなどの単位用量または複数用量密封容器中に提供してもよく、使用の直前に、注射のために、滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみを要する凍結-乾燥（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時注射溶液および懸濁液を、以前に記載された種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。注射製剤が好ましい。

10

【0235】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、約5.0～約8.0、約6.5～約7.5、および約6.5～約7.0のいずれかのpH範囲を含む、約4.5～約9.0のpH範囲を有するように製剤化される。一部の実施形態では、組成物のpHは、例えば、約6.5、7、または8以上（約8など）を含む、約6以上に製剤化される。組成物を、グリセロールなどの、好適な等張性改変剤の添加によって血液と等張性にすることもできる。

【0236】

D. ラパマイシンのアルブミンに基づくナノ粒子組成物

本明細書に記載の方法は、より詳細に本明細書に記載されるアルブミンに基づくナノ粒子にとって特に好適である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミンとを含むナノ粒子、および (b) ラパマイシンとアルブミンとを含む非ナノ粒子部分を含む。ナノ粒子のラパマイシンとアルブミンとは、ナノ粒子中で互いに会合している。例えば、ナノ粒子は、ラパマイシンを含むコアを取り囲む、アルブミンを有するコーティングを含んでもよい。組成物の非ナノ粒子部分において、ラパマイシンとアルブミンとは、互いに会合していても、またはしていなくてもよい（すなわち、ラパマイシンは、アルブミンと可逆的な結合平衡にあってもよい）が、ナノ粒子を形成する様式では互いに会合しない。すなわち、ナノ粒子組成物は、組成物のナノ粒子部分中に、ナノ粒子に結合したアルブミンおよびナノ粒子に結合したラパマイシンを、ならびに組成物の非ナノ粒子部分中に、非ナノ粒子アルブミンおよび非ナノ粒子ラパマイシンを含んでもよい。本明細書で使用される場合、「ナノ粒子中」は、「ナノ粒子部分中」と同義的に使用される。ナノ粒子のアルブミンは、組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンとさらに区別可能であってもよい；例えば、ナノ粒子中のアルブミンのオリゴマープロファイルは、組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのオリゴマープロファイルと異なってもよい。オリゴマープロファイルは、組成物中の総アルブミンと比較して種々のアルブミン種のパーセンテージを意味する。アルブミン種の型としては、アルブミンモノマー、ダイマー、トリマー、オリゴマー、およびポリマーが挙げられる。本明細書で使用される場合、「アルブミンモノマー」または「モノマーアルブミン」とは、1つ、およびただ1つの、アルブミン単位を有するアルブミン種を指す；「アルブミンダイマー」または「ダイマーアルブミン」とは、2つ、およびただ2つのアルブミン単位を有するアルブミン種を指す；「アルブミントリマー」または「トリマーアルブミン」とは、3つ、およびただ3つの、アルブミン単位を有するアルブミン種を指す；「アルブミンポリマー」とは、アルブミンモノマーおよびアルブミンダイマーよりも高い分子量を有するアルブミン種を指す；「アルブミンオリゴマー」または「オリゴマーアルブミン」とは、アルブミンダイマーおよびより高分子量のポリマーアルブミン種と関連するピークの間で観察されるUVに基づくサイズ排除クロマトグラフィーピークと関連するより低分子量のポリマーアルブミン種を指す。

20

30

40

【0237】

ナノ粒子懸濁液が、高濃度のラパマイシンを有し、組成物を、がんなどのある特定の疾患を処置するための医薬組成物として使用するのを可能にするように、ナノ粒子のアルブミンは、ナノ粒子のラパマイシンと会合する。製造されたナノ粒子（例えば、本明細書に記載の方法を使用して作製することができる）を、製剤化、濾過、またはそうでなければ

50

プロセッシングして、ヒト個体における医学的使用にとって好適であり得る、医薬組成物を取得することができる。

【0238】

一般に、本明細書に記載のラパマイシン医薬組成物を作製するために、ラパマイシンを有機溶媒に溶解する。好適な有機溶媒としては、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素系溶剤、および当業界で公知の他の溶媒が挙げられる。例えば、有機溶媒は、塩化メチレン／エタノール、クロロホルム／エタノール、またはクロロホルム／tert-ブタノールの混合物であってもよい（例えば、約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、もしくは9：1のいずれか1つの比または約3：7、5：7、4：6、5：5、6：5、8：5、9：5、9.5：5、5：3、7：3、6：4、もしくは9.5：0.5のいずれか1つの比）。一部の実施形態では、有機溶媒は、約10体積％～約50体積％のtert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約10体積％、15体積％、20体積％、25体積％、30体積％、35体積％、40体積％、45体積％、または50体積％のいずれか1つのtert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約10～15体積％、15～20体積％、20～25体積％、25～30体積％、30～35体積％、35～40体積％、40～45体積％、もしくは45～50体積％のいずれか、またはそのような範囲の任意の組合せのtert-ブタノールを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約50体積％～約90体積％のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約50体積％、55体積％、60体積％、65体積％、70体積％、75体積％、80体積％、85体積％、または90体積％のいずれかのクロロホルムを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約50～55体積％、55～60体積％、60～65体積％、65～70体積％、70～75体積％、75～80体積％、80～85体積％、もしくは85～90体積％のいずれか、またはそのような範囲の任意の組合せのクロロホルムを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約10体積％～約50体積％のtert-ブタノールと、約50体積％～約90体積％のクロロホルムとを含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、約1：1、2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、および9：1のいずれかなどの、約1：1～約1：9の体積比でクロロホルムとtert-ブタノールとを含む。

【0239】

アルブミン（本明細書に開示される、組換えアルブミン、例えば、NOVOZYME（商標）組換えアルブミンまたはINTRIVIA（商標）組換えアルブミンなど）を、水性溶液（水など）に溶解し、ラパマイシン溶液と混合して、粗エマルジョンを形成させる。混合物を、高圧ホモジェナイゼーション（例えば、Avestin、APV Gaulin、MICROFLUIDIZER（商標）、例えば、Microfluidics、StanstedからのMICROFLUIDIZER（商標）プロセッサM-110EH、またはUltra Turraxホモジェナイザーを使用する）に供する。エマルジョンを、約5～約50サイクルまたは約6～約20サイクル（例えば、約6、8、10、12、14、16、18または20サイクルのいずれか1つ）などの、約2～約100サイクルにわたって高圧ホモジェナイザーによってサイクルに供することができる。次いで、有機溶媒を、限定されるものではないが、バッチモードまたは連続運転で操作することができる、回転式エバポレーター、フォーリングフィルムエバポレーター、薄膜エバポレーター、スプレードライヤーなどの、この目的のために知られた好適な装置を使用する蒸発によって除去することができる。一部の実施形態では、エバポレーターは、薄膜エバポレーターである。溶媒を、減圧下（約25mmHg、30mmHg、40mmHg、50mmHg、100mmHg、200mmHg、または300mmHgのいずれか1つなど）で除去することができる。減圧下で溶媒を除去するために使用される時間量を、製剤の体積に基づいて調整することができる。例えば、300mL規模で生産される製剤については、溶媒を、約5～約60分間（例えば、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25、または30分間のいずれか1つ）にわたって、約

1～約300mmHg（例えば、約5～100mmHg、10～50mmHg、20～40mmHg、または25mmHgのいずれか1つ）で除去することができる。得られる分散物をさらに凍結乾燥することができる。

【0240】

本明細書に記載されるナノ粒子組成物（医薬組成物など）は、以下のいずれか1つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（3）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはポリマー（もしくはトリマー）のパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（4）平均粒径、多分散指数、および／もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（5）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および／もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（6）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（7）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（8）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（9）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（10）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（11）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（12）組成物中のアルブミンの濃度；（13）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（14）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（15）組成物中のラパマイシンの濃度；（16）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（17）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（18）組成物のオスモル濃度；（19）組成物の粘度；（20）組成物のpH；（21）組成物中のナノ粒子の安定性；（22）組成物中の残留溶媒の量；（23）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（24）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（25）形状、球形度、コーティングの厚さ、および／もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（26）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、ナノ粒子中のsec oーラパマイシンの重量パーセント；（27）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸ナトリウムおよび／もしくはN-アセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（28）濾過後のラパマイシンの回収率；（29）ナノ粒子のインビトロ（*in vitro*）での放出速度；（30）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分；ならびに／または（31）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、組成物中のsec oーラパマイシンの重量パーセント。一部の実施形態では、ナノ粒子、非ナノ粒子部分、または総組成物のオリゴマー状態（アルブミンモノマー、ダイマー、またはポリマー（もしくはトリマー））のパーセンテージなどは、多角度光散乱（MALS）検出器と連結された塩水移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィーによって評価される。

【0241】

本明細書に記載されるナノ粒子組成物（医薬組成物など）は、以下のいずれか1つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および

／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（３）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および／もしくはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（４）平均粒径、多分散指数、および／もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（５）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および／もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（６）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（７）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（８）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（９）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（１０）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（１１）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（１２）組成物中のアルブミンの濃度；（１３）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（１４）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（１５）組成物中のラパマイシンの濃度；（１６）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（１７）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（１８）組成物のオスモル濃度；（１９）組成物の粘度；（２０）組成物のｐＨ；（２１）組成物中のナノ粒子の安定性；（２２）組成物中の残留溶媒の量；（２３）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（２４）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（２５）形状、球形度、コーティングの厚さ、および／もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（２６）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、ナノ粒子中のsec oーラパマイシンの重量パーセント；（２７）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸ナトリウムおよび／もしくはNーアセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（２８）濾過後のラパマイシンの回収率；（２９）ナノ粒子のインビトロ（in vitro）での放出速度；（３０）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分；ならびに／または（３１）重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンとの合計と比較した、組成物中のsec oーラパマイシンの重量パーセント。本明細書で使用される場合、「アルブミンオリゴマー」または「オリゴマーアルブミン」とは、アルブミンダイマーおよびより高分子量のポリマーアルブミン種と関連するピークの間で観察されるUV吸収に基づくサイズ排除クロマトグラフィーピークと関連するより低分子量のポリマーアルブミン種を指す。一部の実施形態では、ナノ粒子、非ナノ粒子部分、または総組成物のオリゴマー状態（アルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、またはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージなど）は、UV検出器と連結された、水性部分および混和性有機部分（７．５％メタノールを含有する水性緩衝剤など）を含有する移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィーによって評価される。一部の実施形態では、モノマー、ダイマー、オリゴマー、またはポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態であるナノ粒子部分中のアルブミンのパーセンテージは、非ナノ粒子部分からナノ粒子を分離すること、ナノ粒子を溶解すること、および溶解したナノ粒子をサイズ排除クロマトグラフィーに供することによって決定される。一部の実施形態では、サイズ排除クロマトグラフィーは、UV検出器と連結された、水性部分と混和性有機部分（７．５％メタノールを含有する水性緩衝剤など）とを含有する移動相を使用する。

10

20

30

40

50

【０２４２】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、以下の異なる特徴のうちの１つまたは複数を有する：（１）組成物中の総アルブミンの約８０％～約９５％（もしくは本明細書でさらに提供されるような）が、モノマーアルブミンの形態である；（２）組成物中の総アルブミンの約４％～約１５％（もしくは本明細書にさらに提供されるような）が、ダイマーアルブミンの形態である；（３）組成物中の総アルブミンの約０．５％～約５％（もしくは

本明細書にさらに提供されるような)が、ポリマーアルブミン(もしくはトリマーアルブミン)の形態である；(4)組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比が、約1:1~約10:1(もしくは本明細書にさらに提供されるような)である；(5)組成物中の総ラパマイシンの約90%以上(もしくは本明細書にさらに提供されるような)が、ナノ粒子中にある；(6)組成物中の総アルブミンの約90%以上(もしくは本明細書にさらに提供されるような)が、ナノ粒子の非ナノ粒子部分にある；(7)組成物が、約10 μ g/mL未満もしくは約10ppm未満(もしくは本明細書にさらに提供されるような)の濃度tert-butanolを含む；(8)組成物が、約5 μ g/mL未満もしくは約5ppm未満(もしくは本明細書にさらに提供されるような)の濃度のクロロホルムを含む；(9)組成物が、アルブミン安定剤(カプリル酸ナトリウムおよび/もしくはN-アセチルトリプトファネートなど)を含む；(10)組成物中のラパマイシンの少なくとも約80%以上(もしくは本明細書にさらに記載されるような)が、0.2 μ mのフィルターを用いて組成物を濾過した後に回収可能である；(11)組成物が、少なくとも24時間にわたって安定である；ならびに/または(12)組成物中の総ラパマイシンの約5%未満が、組成物の非ナノ粒子部分中にあり、組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンに結合していない。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液であってもよく、ナノ粒子組成物は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有してもよい(以前に記載された異なる特徴のいずれか1つに加えて、またはその代わりに)：(1)組成物中のアルブミンの濃度が、約30mg/mL~約100mg/mL(もしくは本明細書にさらに提供されるような)である；(2)組成物中のラパマイシンの濃度が、約1mg/mL~約15mg/mL(もしくは約1mg/mL~約7mg/mLなどの、本明細書にさらに提供されるような)である；(3)組成物のオスモル濃度が、約300mOsm/kg~約350mOsm/kg(もしくは別途本明細書に提供されるような)である；(4)組成物の粘度が、約1.2cP~約1.5cP(もしくは別途本明細書に提供されるような)である；ならびに/または(5)組成物のpHが、約6.0~約7.5(もしくは別途本明細書に提供されるような)である。

10

20

30

40

50

[0243]

一部の実施形態では、組成物のナノ粒子は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有する：(1)ナノ粒子中のアルブミンの約70%~約85%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンモノマーの形態である；(2)ナノ粒子中のアルブミンの約9%~約20%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンダイマーの形態である；(3)ナノ粒子中のアルブミンの約5%~約15%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンポリマー(もしくはアルブミニントリマー)の形態である；(4)ナノ粒子が、約200nm以下(もしくは約50nm~約200nmなどの、別途本明細書に提供されるような)の体積加重平均粒径および/もしくはZ平均粒径を有する；(5)ナノ粒子が、約0.2未満(もしくは約0.03~約0.2などの、別途本明細書に提供されるような)の多分散指数を有する；(6)粒径分布のスパン((Dv95-Dv5)/Dv50)が、約0.8~約1.2(もしくは別途本明細書に提供される)である；(7)ナノ粒子が、約25重量%~約45重量%(もしくは別途本明細書に提供されるような)のアルブミンである；(8)ナノ粒子が、約55重量%~約75重量%(もしくは別途本明細書に提供される)のラパマイシンである；(9)ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比が、約1:1~約1:4(もしくは別途本明細書に提供されるような)である；(10)組成物中のナノ粒子のゼータ電位が、約-25mV~約-50mV(もしくは別途本明細書に提供されるような)である；(11)ナノ粒子が、非晶質の形態を有する；(12)ナノ粒子中のラパマイシンが、非晶質の形態を有する；(13)ナノ粒子中のラパマイシンのビニル鎖が、ナノ粒子中のアルブミンと相互作用する；(14)組成物中のナノ粒子の少なくとも一部(少なくとも20%など、もしくは別途本明細書に提供されるような)が、非球状である；(15)ナノ粒子が、重量による、secorapamycinとラパマイシンとの合計と比較して、約2.5%未満のsecorapamycin(もしくは約0.2%~約2.5%などの、別途本明細書

に提供されるような)を含む;ならびに/または(16)組成物が、重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンの合計と比較して、3%未満のsec oーラパマイシン(もしくは約0.2%~約2.5%などの、別途本明細書に提供されるような)を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液であってもよく、一部の実施形態では、ナノ粒子中にあるナノ粒子懸濁液中のアルブミンの濃度は、約1.8mg/mL~約3mg/mL(または別途本明細書に提供されるような)である。

【0244】

一部の実施形態では、組成物のナノ粒子は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有する:(1)ナノ粒子中のアルブミンの約25%~約50%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンモノマーの形態である; (2)ナノ粒子中のアルブミンの約5%~約16%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンダイマーの形態である; (3)ナノ粒子中のアルブミンの約1%~約4.5%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンオリゴマーの形態である; (4)ナノ粒子中のアルブミンの約42%~約60%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンポリマー(オリゴマー以外)の形態である; (5)ナノ粒子が、約200nm以下(もしくは約50nm~約200nmなどの、別途本明細書に提供されるような)の体積加重平均粒径および/もしくはZ平均粒径を有する; (6)ナノ粒子が、約0.2未満(もしくは約0.03~約0.2などの、別途本明細書に提供されるような)の多分散指数を有する; (7)粒径分布のスパン($(Dv95 - Dv5) / Dv50$)が、約0.8~約1.2(もしくは別途本明細書に提供される)である; (8)ナノ粒子が、約25重量%~約45重量%(もしくは別途本明細書に提供されるような)のアルブミンである; (9)ナノ粒子が、約55重量%~約75重量%(もしくは別途本明細書に提供される)のラパマイシンである; (10)ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比が、約1:1~約1:4(もしくは別途本明細書に提供されるような)である; (11)組成物中のナノ粒子のゼータ電位が、約-25mV~約-50mV(もしくは別途本明細書に提供されるような)である; (12)ナノ粒子が、非晶質の形態を有する; (13)ナノ粒子中のラパマイシンが、非晶質の形態を有する; (14)ナノ粒子中のラパマイシンのビニル鎖が、ナノ粒子中のアルブミンと相互作用する; (15)組成物中のナノ粒子の少なくとも一部(少なくとも20%など、もしくは別途本明細書に提供されるような)が、非球状である; (16)ナノ粒子が、重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンの合計と比較して、約2.5%未満のsec oーラパマイシン(もしくは約0.2%~約2.5%などの、別途本明細書に提供されるような)を含む;ならびに/または(17)組成物が、重量による、sec oーラパマイシンとラパマイシンの合計と比較して、3%未満のsec oーラパマイシン(もしくは約0.2%~約3%などの、別途本明細書に提供されるような)を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液であってもよく、一部の実施形態では、ナノ粒子中にあるナノ粒子懸濁液中のアルブミンの濃度は、約1.8mg/mL~約3mg/mL(または別途本明細書に提供されるような)である。

【0245】

一部の実施形態では、組成物の非ナノ粒子部分は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有する:(1)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約80%~約95%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンモノマーの形態である; (2)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約5%~約14%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンダイマーの形態である; および/または(3)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約1%~約5%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンポリマー(もしくはアルブミントリマー)の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液であってもよく、ナノ粒子懸濁液の非ナノ粒子部分は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有してもよい(以前に記載された異なる特徴のいずれか1つに加えて、またはその代わりに): (1)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度が、30mg/mL~約100mg/mL(もしくは別

途本明細書に提供されるような)である;および/または(2)非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度が、約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ ~約 $55\mu\text{g}/\text{mL}$ (もしくは別途本明細書に提供されるような)である。

【0246】

一部の実施形態では、組成物の非ナノ粒子部分は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有する:(1)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約80%~約95%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンモノマーの形態である;(2)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約5%~約16%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンダイマーの形態である;組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約0.5%~約4%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンオリゴマーの形態である;および/または(4)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約0.5%~約3%(もしくは別途本明細書に提供されるような)が、アルブミンポリマー(オリゴマー以外)の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液であってもよく、ナノ粒子懸濁液の非ナノ粒子部分は、以下の異なる特徴のうちの1つまたは複数を有してもよい(以前に記載された異なる特徴のいずれか1つに加えて、またはその代わりに):(1)組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度が、約 $30\text{mg}/\text{mL}$ ~約 $100\text{mg}/\text{mL}$ (もしくは別途本明細書に提供されるような)である;および/または(2)非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度が、約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ ~約 $55\mu\text{g}/\text{mL}$ (もしくは別途本明細書に提供されるような)である。

【0247】

本明細書に記載の組成物(医薬組成物など)は、液体(例えば、ナノ粒子懸濁液として)または粉末形態にあってもよい。例えば、一部の実施形態では、組成物は、液体ナノ粒子懸濁液(例えば、凍結乾燥前の)である。一部の実施形態では、組成物は、再構成された懸濁液(例えば、塩水溶液などの水性溶液中の)である。一部の実施形態では、組成物は、凍結乾燥など、乾燥される。一部の実施形態では、組成物は、無菌性である。一部の実施形態では、組成物は、密封バイアル(例えば、ガラスバイアル)または密封バッグなどの、密封容器中に含有される。

【0248】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a)ラパマイシンとアルブミン(ヒトアルブミンなど)とを含むナノ粒子、および(b)アルブミン(ヒトアルブミンなど)とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%~約5%が、ポリマーアルブミン(またはトリマーアルブミン)の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%~約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%~約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1~約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{mg}/\text{mL}$ ~約 $100\text{mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{mOsm}/\text{kg}$ ~約 $350\text{mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2cP ~約 1.5cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0~約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施

形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0249】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子、および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{mOsm}/\text{kg}$ ～約 $350\text{mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0250】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{mOsm}/\text{kg}$ ～約 $350\text{mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成

10

20

30

40

50

物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0251】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約25%～約50%がモノマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.3%～約4%が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約7%が、ポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約15%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、アルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、またはポリマー（オリゴマー以外）のパーセンテージは、UV検出器と連結された、水性部分と混和性有機部分（7.5%メタノールを含有する水性緩衝剤など）とを含有する移動相を使用するサイズ排除クロマトグラフィーを使用して決定される。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{ mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{ mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{ mOsm}/\text{kg}$ ～約 $350\text{ mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0252】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{ mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{ mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成

物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～約 350 mOsm/kg である。一部の
実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～約 1.5 cP である。一部の実施形態で
は、組成物の pH は、約 6.0 ～約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C
および／または 25°C で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では
、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子
組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物
である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一
部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器
内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満の tert -
 butanol を含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

10

【0253】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 5% ～約
 15% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシン
とアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒト
アルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、
ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満の tert - butanol を含む、および／または
 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアル
ブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 0.5% ～約 5% が、ポリマーアルブ
ミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分
中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 4% ～約 14% が、ダイマ
ーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまた
はナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 80% ～約 95% が、モノマーアルブミンの形態で
ある。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約
 $1:1$ ～約 $10:1$ である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 90% 以上が
、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 90% 以
上は、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物
中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 30 mg/mL ～
約 100 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～
約 350 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～
約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なく
とも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシン
は、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液で
ある。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では
、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子
組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施
形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満の tert - butanol を含む、およ
び／または $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

20

30

【0254】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 25% ～
約 50% がポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である、ラパマイシ
ンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒ
トアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では
、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満の tert - butanol を含む、および／また
は $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアル
ブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 0.5% ～約 7% が、ポリマーアル
ブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部
分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 4% ～約 15% が、ダイマ
ーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまた
はナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 0.3% ～約 4% が、オリゴマーアルブミンの形態

40

50

である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtertibutanolを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

【0255】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtertibutanolを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

20

30

40

【0256】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/

50

mL未満のtert-ブタノールを含む、および／または5 μ g/mL未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μ g/mL未満のtert-ブタノールを含む、および／または5 μ g/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0257】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約16%がダイマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μ g/mL未満のtert-ブタノールを含む、および／または5 μ g/mL未満のクロロホルムを含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約7%が、ポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.3%～約4%が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約15%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、

密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0258】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{ mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{ mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{ mOsm}/\text{kg}$ ～約 $350\text{ mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0259】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $30\text{ mg}/\text{mL}$ ～約 $100\text{ mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $300\text{ mOsm}/\text{kg}$ ～約 $350\text{ mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または

25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5 μg/mL未満のクロロホルムを含む。

【0260】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約25%～約50%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約1%～約4.5%がオリゴマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約16%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約25%～約50%がポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約7%が、ポリマーアルブミン（オリゴマーアルブミン以外）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.3%～約4%が、オリゴマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約15%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30 mg/mL～約100 mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300 mOsm/kg～約350 mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2 cP～約1.5 cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5 μg/mL未満のクロロホルムを含む。

【0261】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%

～約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 1:1 ～ 約 10:1 である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 90% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 90% 以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 30 mg/mL ～ 約 100 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～ 約 350 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～ 約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～ 約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg/mL 未満の tert -ブタノールを含む、および / または 5 μg/mL 未満のクロロホルムを含む。

10

【0262】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 70% ～ 約 85% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 9% ～ 約 20% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 5% ～ 約 15% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）を含む、約 200 nm 以下（約 50 nm ～ 約 200 nm など）の Z 平均粒径を有するナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 0.5% ～ 約 5% が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 4% ～ 約 14% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 80% ～ 約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 1:1 ～ 約 10:1 である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 90% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 90% 以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 30 mg/mL ～ 約 100 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～ 約 350 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～ 約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～ 約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg/mL 未満の tert -ブタノールを含む、および / または 5 μg/mL 未満のクロロホルムを含む。

20

30

40

【0263】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 70% ～ 約 85% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 9% ～ 約 20% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 5% ～ 約 15% がポ

50

リマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径を有するナノ粒子；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1：1～約10：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のter-t-butanolを含む、および／または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。
【0264】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、（a）ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約55重量%～約65重量%のラパマイシンと、約25重量%～約45重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径を有するナノ粒子；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1：1～約10：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態

では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0265】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約25重量%～約45重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約55重量%～約75重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0266】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約55重量%～約75重量%のラパマイシンと、約25重量%～約45重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分

中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

【0267】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a)アルブミンが、ナノ粒子の約25重量%～約45重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約55重量%～約75重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b)アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

20

30

40

【0268】

50

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約55重量%～約75重量%のラパマイシンと、約25重量%～約45重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径および約-25mV～約-50mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

【0269】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約25重量%～約45重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約55重量%～約75重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径および約-25mV～約-50mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、

40

50

非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

【0270】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約55重量%～約75重量%のラパマイシンと、約25重量%～約45重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）を含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径および約-25mV～約-50mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）であり；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの約3%以下は、遊離ラパマイシンである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1:1～約10:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

【0271】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約25重量%～約45重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約55重量%～約75重量%を占

50

め、ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径および約-25mV～約-50mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）であり；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの約3%以下は、遊離ラパマイシンである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%～約95%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約1：1～約10：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約90%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約90%以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約30mg/mL～約100mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約300mOsm/kg～約350mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.2cP～約1.5cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.0～約7.5である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

【0272】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、（a）ナノ粒子中のアルブミンの約70%～約85%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約9%～約20%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約5%～約15%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約55重量%～約75重量%のラパマイシンと、約25重量%～約45重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約200nm以下（約50nm～約200nmなど）のZ平均粒径および約-25mV～約-50mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）であり；ナノ粒子中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計は、3重量%未満（約0.2重量%～約3重量%など）のsec-ラパマイシンである。一部の実施形態では、組成物中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計は、3重量%未満（約0.2重量%～約3重量%など）のsec-ラパマイシンである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約0.5%～約5%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約4%～約14%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約80%

40

50

～約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 1:1 ～ 約 10:1 である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 90% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 90% 以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 30 mg/mL ～ 約 100 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～ 約 350 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～ 約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～ 約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg/mL 未満の tert -ブタノールを含む、および / または 5 μg/mL 未満のクロロホルムを含む。

10

【0273】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約 25 重量% ～ 約 45 重量% を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約 55 重量% ～ 約 75 重量% を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約 70% ～ 約 85% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 9% ～ 約 20% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 5% ～ 約 15% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約 200 nm 以下（約 50 nm ～ 約 200 nm など）の Z 平均粒径および約 -25 mV ～ 約 -50 mV のゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約 1 mg/mL ～ 約 100 mg/mL（約 1 mg/mL ～ 約 15 mg/mL など）であり；ナノ粒子中の sec -ラパマイシンとラパマイシンとの合計は、3 重量% 未満（約 0.2 重量% ～ 約 3 重量% など）の sec -ラパマイシンである。一部の実施形態では、sec -ラパマイシンは、組成物中の sec -ラパマイシンとラパマイシンとの合計の 3% 未満（約 0.2% ～ 約 3% など）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 0.5% ～ 約 5% が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 4% ～ 約 14% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 80% ～ 約 95% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 1:1 ～ 約 10:1 である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 90% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 90% 以上が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 30 mg/mL ～ 約 100 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 300 mOsm/kg ～ 約 350 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.2 cP ～ 約 1.5 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.0 ～ 約 7.5 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって

20

30

40

50

滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0274】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0275】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一

部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～ 約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg / mL 未満の tert - ブタノールを含む、および / または 5 μg / mL 未満のクロロホルムを含む。

【0276】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 7% ～ 約 11% がポリマーアルブミン (またはトリマーアルブミン) の形態である、ラパマイシンとアルブミン (ヒトアルブミンなど) とを含むナノ粒子 ; および (b) アルブミン (ヒトアルブミンなど) とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 1.5% ～ 約 3% が、ポリマーアルブミン (またはトリマーアルブミン) の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 7% ～ 約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 7% ～ 約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 83% ～ 約 92% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 7 : 1 ～ 約 9 : 1 である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 95% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 98% ～ 約 99.5% が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg / mL ～ 約 45 mg / mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm / kg ～ 約 340 mOsm / kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～ 約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～ 約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 μg / mL 未満の tert - ブタノールを含む、および / または 5 μg / mL 未満のクロロホルムを含む。

【0277】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 7% ～ 約 11% がポリマーアルブミン (またはトリマーアルブミン) の形態である、アルブミン (ヒトアルブミンなど) を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子 ; および (b) アルブミン (ヒトアルブミンなど) とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 1.5% ～ 約 3% が、ポリマーアルブミン (またはトリマーアルブミン) の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 7% ～ 約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 7% ～ 約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 83% ～ 約 92% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 7 : 1 ～ 約 9 : 1 である。

一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0278】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

【0279】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、

ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtertibutanolを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

【0280】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含むナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtertibutanolを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

30

40

【0281】

50

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含むナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7：1～約9：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0282】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7：1～約9：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有す

る。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0283】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0284】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナ

ノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満の *tert*-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

10

【0285】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 74% ～約 80% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 12% ～約 17% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 7% ～約 11% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約 85 nm ～約 95 nm の Z 平均粒径を有するナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 1.5% ～約 3% が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 7% ～約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 7% ～約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 83% ～約 92% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 $7:1$ ～約 $9:1$ である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 95% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 98% ～約 99.5% が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満の *tert*-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

20

30

40

【0286】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約 -33 mV ～約 -39 mV のゼータ電位を有するナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 1.5% ～約 3% が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミン

50

の約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

【0287】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

30

40

【0288】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約1

50

7 %がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7 %～約11 %がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約 -33 mV ～約 -39 mV のゼータ電位を有するナノ粒子；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5 %～約3 %が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7 %～約11 %が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7 %～約11 %が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83 %～約92 %が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7 : 1～約9 : 1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95 %以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98 %～約99.5 %が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0289】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、（a）ナノ粒子中のアルブミンの約74 %～約80 %がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12 %～約17 %がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7 %～約11 %がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約 -33 mV ～約 -39 mV のゼータ電位を有するナノ粒子；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5 %～約3 %が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7 %～約11 %が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7 %～約11 %が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83 %～約92 %が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7 : 1～約9 : 1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95 %以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98 %～約99.5 %が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C

および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0290】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85 nm～約95 nmのZ平均粒径および約-33 mV～約-39 mVのゼータ電位を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35 mg/mL～約45 mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325 mOsm/kg～約340 mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3 cP～約1.35 cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0291】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85 nm～約95 nmのZ平均粒径および約-33 mV～約-39 mVのゼータ電位を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナ

ノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満の *tert*-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

10

【0292】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 74% ～約 80% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 12% ～約 17% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 7% ～約 11% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、ラパマイシンとアルブミン（ヒトアルブミンなど）を含む、約 85 nm ～約 95 nm の Z 平均粒径および約 -33 mV ～約 -39 mV のゼータ電位を有するナノ粒子；および (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 1.5% ～約 3% が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約 7% ～約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 7% ～約 11% が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約 83% ～約 92% が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約 $7:1$ ～約 $9:1$ である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約 95% 以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約 98% ～約 99.5% が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ～約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ～約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ～約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ～約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満の *tert*-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g/mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

20

30

40

【0293】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約 74% ～約 80% がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 12% ～約 17% がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約 7% ～約 11% がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約 85 nm ～約 95 nm の Z 平均粒径および約 -33 mV ～約 -39 mV のゼータ電位を有するナノ粒子

50

；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7：1～約9：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0294】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、（a）ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約62重量%～約68重量%のラパマイシンと、約32重量%～約38重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および（b）アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7：1～約9：1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ

粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0295】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約32重量%～約38重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約62重量%～約68重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0296】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約62重量%～約68重量%のラパマイシンと、約32重量%～約38重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態であ

る。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

【0297】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a)アルブミンが、ナノ粒子の約32重量%～約38重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約62重量%～約68重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径を有するナノ粒子；および(b)アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に

30

40

50

含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0298】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約62重量%～約68重量%のラパマイシンと、約32重量%～約38重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径および約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および／または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0299】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約32重量%～約38重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約62重量%～約68重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径および約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、

ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のtert-ブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0300】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約62重量%～約68重量%のラパマイシンと、約32重量%～約38重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径および約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL～約100mg/mL（約1mg/mL～約15mg/mLなど）であり；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの約1%以下は、遊離ラパマイシンである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL～約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg～約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封

バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0301】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) アルブミンが、ナノ粒子の約32重量%～約38重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約62重量%～約68重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、アルブミン（ヒトアルブミンなど）を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径および約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約 $1 \text{mg}/\text{mL}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{mL}$ （約 $1 \text{mg}/\text{mL}$ ～約 $15 \text{mg}/\text{mL}$ など）であり；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの約1%以下は、遊離ラパマイシンである。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%～約3%が、ポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%～約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%～約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1～約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%～約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約 $35 \text{mg}/\text{mL}$ ～約 $45 \text{mg}/\text{mL}$ である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 $325 \text{mOsm}/\text{kg}$ ～約 $340 \text{mOsm}/\text{kg}$ である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP～約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7～約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、 4°C および／または 25°C で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のtert-ブタノールを含む、および／または $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満のクロロホルムを含む。

【0302】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a) ナノ粒子中のアルブミンの約74%～約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%～約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%～約11%がポリマーアルブミン（またはトリマーアルブミン）の形態である、約62重量%～約68重量%のラパマイシンと、約32重量%～約38重量%のアルブミン（ヒトアルブミンなど）とを含む、約85nm～約95nmのZ平均粒径および約-33mV～約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに (b) アルブミン（ヒトアルブミンなど）とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約 $1 \text{mg}/\text{mL}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{mL}$ （約 $1 \text{mg}/\text{mL}$ ～約 $15 \text{mg}/\text{mL}$ など）であり；ナノ粒子中のsec-ラパマイシンとラパマイシンの合計は、1重量%未満（約0.5重量%～約1重量%など）のsec-ラパマイシンである。一部の実施形態では、

s e c oーラパマイシンは、組成物中のs e c oーラパマイシンとラパマイシンとの合計の約0.2%より高い(約0.2%~約3%など)。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%~約3%が、ポリマーアルブミン(またはトリマーアルブミン)の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%~約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%~約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%~約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1~約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%~約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総アルブミンの濃度は、約35mg/mL~約45mg/mLである。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約325mOsm/kg~約340mOsm/kgである。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約1.3cP~約1.35cPである。一部の実施形態では、組成物のpHは、約6.7~約6.8である。一部の実施形態では、組成物は、4℃および/または25℃で少なくとも24時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10μg/mL未満のt e r tーブタノールを含む、および/または5μg/mL未満のクロロホルムを含む。

10

20

30

40

50

【0303】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、(a)アルブミンが、ナノ粒子の約32重量%~約38重量%を占め、ラパマイシンが、ナノ粒子の約62重量%~約68重量%を占め、ナノ粒子中のアルブミンの約74%~約80%がモノマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約12%~約17%がダイマーアルブミンの形態であり、ナノ粒子中のアルブミンの約7%~約11%がポリマーアルブミン(またはトリマーアルブミン)の形態である、アルブミン(ヒトアルブミンなど)を含むコーティングと、ラパマイシンを含むコアとを含む、約85nm~約95nmのZ平均粒径および約-33mV~約-39mVのゼータ電位を有するナノ粒子；ならびに(b)アルブミン(ヒトアルブミンなど)とラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含み；ナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、約1mg/mL~約100mg/mL(約1mg/mL~約15mg/mLなど)であり；ナノ粒子中のs e c oーラパマイシンとラパマイシンとの合計は、1重量%未満(約0.5重量%~約1重量%など)のs e c oーラパマイシンである。一部の実施形態では、s e c oーラパマイシンは、組成物中のs e c oーラパマイシンとラパマイシンとの合計の0.2%より高い(約0.2%~約3%など)。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約1.5%~約3%が、ポリマーアルブミン(またはトリマーアルブミン)の形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の非ナノ粒子部分中のアルブミンの約7%~約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中の総アルブミンの約7%~約11%が、ダイマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中のアルブミンまたはナノ粒子組成物中の総アルブミンの約83%~約92%が、モノマーアルブミンの形態である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比は、約7:1~約9:1である。一部の実施形態では、組成物中のアルブミンの約95%以上が、非ナノ粒子部分中にある。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの約98%~約99.5%が、ナノ粒子中にある。一部の実施形態では、非ナノ粒子部分中にあるナノ粒子組成物中のアルブミンの濃度またはナノ粒子組成物中の総ア

ルブミンの濃度は、約 35 mg/mL ~ 約 45 mg/mL である。一部の実施形態では、組成物のオスモル濃度は、約 325 mOsm/kg ~ 約 340 mOsm/kg である。一部の実施形態では、組成物の粘度は、約 1.3 cP ~ 約 1.35 cP である。一部の実施形態では、組成物の pH は、約 6.7 ~ 約 6.8 である。一部の実施形態では、組成物は、4℃ および / または 25℃ で少なくとも 24 時間にわたって安定である。一部の実施形態では、ナノ粒子中のラパマイシンは、非晶質の形態を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ナノ粒子懸濁液である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、乾燥組成物である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、濾過によって滅菌される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、密封バイアルまたは密封バッグなどの、密封容器内に含有される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、10 µg/mL 未満の t e r t -ブタノールを含む、および / または 5 µg/mL 未満のクロロホルムを含む。

10

【0304】

また、本明細書に記載の処置方法のいずれか 1 つの使用のためのナノ粒子組成物（医薬組成物など）の商業的バッチも、本明細書で提供される。本明細書で使用される「商業的バッチ」とは、少なくとも約 20 グラム（ラパマイシンの質量で）であるバッチサイズを指す。商業的バッチは、実験バッチまたはベンチ規模バッチよりも大きい規模で生産される。規模の増大は、より長い工程（蒸発工程など）または工程間のより長い保持時間などの、より長い生産時間と関連する。

【0305】

本明細書に記載の商業的バッチは、一部の実施形態では、以下のいずれか 1 つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい、ナノ粒子組成物（医薬組成物など）を含む：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および / もしくはポリマー（もしくはオリゴマー以外のポリマー）のパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および / もしくはポリマー（もしくはオリゴマー以外のポリマー）のパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（3）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、オリゴマー、および / もしくはポリマー（もしくはオリゴマー以外のポリマー）のパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（4）平均粒径、多分散指数、および / もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（5）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および / もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（6）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（7）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（8）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（9）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（10）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（11）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（12）組成物中のアルブミンの濃度；（13）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（14）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（15）組成物中のラパマイシンの濃度；（16）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（17）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（18）組成物のオスモル濃度；（19）組成物の粘度；（20）組成物の pH；（21）組成物中のナノ粒子の安定性；（22）組成物中の残留溶媒の量；（23）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（24）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（25）形状、球形度、コーティングの厚さ、および / もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（26）重量による、s e c o -ラパマイシンとラパマイシンの合計と比較した、ナノ粒子中の s e c o -ラパマイシンの重量パーセント；（27）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸誘導体、例えば

20

30

40

50

、カプリル酸ナトリウムおよび／もしくはトリプトファン誘導体、例えば、N-アセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（28）濾過後のラパマイシンの回収率；（29）ナノ粒子のインビトロでの放出速度；ならびに／または（30）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分。上で考察された物理化学的パラメーターは、商業的バッチにおける、アルブミンに基づくラパマイシンナノ粒子組成物（医薬組成物など）の薬物放出およびデリバリーに影響し、かくして、組成物のユニークな特性を構成し得る。

【0306】

本明細書に記載の商業的バッチは、一部の実施形態では、以下のいずれか1つまたは複数（任意の組合せの）に関して異なる特徴を有してもよい、ナノ粒子組成物（医薬組成物など）を含む：（1）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはトリマーのパーセンテージなどの、ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（2）組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはトリマーのパーセンテージなどの、組成物の非ナノ粒子部分と会合した（中にあるなどの）アルブミンのオリゴマー状態；（3）組成物中の総アルブミンのアルブミンモノマー、ダイマー、および／もしくはトリマーのパーセンテージなどの、組成物中の総アルブミンのオリゴマー状態；（4）平均粒径、多分散指数、および／もしくはサイズ分布などの、ナノ粒子の粒径プロファイル；（5）アルブミンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）および／もしくはラパマイシンであるナノ粒子の部分（例えば、重量パーセント）；（6）ナノ粒子中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（7）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（8）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンのラパマイシンに対する重量比；（9）組成物中の総アルブミンの総ラパマイシンに対する重量比；（10）組成物中の総ラパマイシンと比較したナノ粒子（もしくは組成物の非ナノ粒子部分）中にあるラパマイシンの部分（例えば、重量パーセント）；（11）組成物中の総アルブミンと比較した非ナノ粒子部分（もしくはナノ粒子）中にあるアルブミンの部分（例えば、重量パーセント）；（12）組成物中のアルブミンの濃度；（13）組成物の非ナノ粒子部分中のアルブミンの濃度；（14）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のアルブミンの濃度；（15）組成物中のラパマイシンの濃度；（16）組成物の非ナノ粒子部分中のラパマイシンの濃度；（17）ナノ粒子と会合した（中にあるなどの）組成物中のラパマイシンの濃度；（18）組成物のオスモル濃度；（19）組成物の粘度；（20）組成物のpH；（21）組成物中のナノ粒子の安定性；（22）組成物中の残留溶媒の量；（23）組成物中のナノ粒子のゼータ電位；（24）ナノ粒子中のラパマイシンの結晶状態；（25）形状、球形度、コーティングの厚さ、および／もしくは表面積対体積率などの、ナノ粒子の粒子形態；（26）重量による、sec-ラパマイシンとラパマイシンの合計と比較した、ナノ粒子中のsec-ラパマイシンの重量パーセント；（27）組成物中のアルブミン安定剤（カプリル酸誘導体、例えば、カプリル酸ナトリウムおよび／もしくはトリプトファン誘導体、例えば、N-アセチルトリプトファネートなど）の存在、パーセンテージ、もしくは濃度；（28）濾過後のラパマイシンの回収率；（29）ナノ粒子のインビトロでの放出速度；ならびに／または（30）組成物の非ナノ粒子部分中にあり、アルブミンに結合していない組成物中の総ラパマイシンの部分。上で考察された物理化学的パラメーターは、商業的バッチにおける、アルブミンに基づくラパマイシンナノ粒子組成物（医薬組成物など）の薬物放出およびデリバリーに影響し、かくして、組成物のユニークな特性を構成し得る。

【0307】

一部の実施形態では、商業的バッチサイズは、少なくとも約30グラム、40グラム、50グラム、60グラム、70グラム、80グラム、90グラム、100グラム、150グラム、200グラム、250グラム、300グラム、350グラム、400グラム、450グラム、500グラム、550グラム、600グラム、650グラム、700グラム、750グラム、800グラム、850グラム、900グラム、1000グラム、150

0グラム、2000グラム、2500グラム、3000グラム、3500グラム、4000グラム、4500グラム、5000グラム、または10000グラム（ラパマイシンの量による）のいずれかである。一部の実施形態では、商業的バッチは、本明細書に記載の組成物（医薬組成物など）のいずれかを含む、バイアルなどの、複数の容器を含む。一部の実施形態では、商業的バッチは、少なくとも約100個のバイアル、150個のバイアル、200個のバイアル、250個のバイアル、300個のバイアル、350個のバイアル、400個のバイアル、450個のバイアル、500個のバイアル、550個のバイアル、600個のバイアル、650個のバイアル、700個のバイアル、750個のバイアル、800個のバイアル、850個のバイアル、900個のバイアル、1000個のバイアル、1500個のバイアル、2000個のバイアル、2500個のバイアル、3000個のバイアル、3500個のバイアル、4000個のバイアル、4500個のバイアル、5000個のバイアル、10000個のバイアル、12000個のバイアル、14000個のバイアル、16000個のバイアル、18000個のバイアル、20000個のバイアル、22000個のバイアル、24000個のバイアル、26000個のバイアル、28000個のバイアル、30000個のバイアル、32000個のバイアル、34000個のバイアル、36000個のバイアル、38000個のバイアル、40000個のバイアル、42000個のバイアル、44000個のバイアル、46000個のバイアル、48000個のバイアル、または50000個のバイアルのいずれかを含む。例えば、各バイアルは、約10mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、または1000mgの組成物（医薬組成物など）のいずれかを含む。一部の実施形態では、各バイアルは、約10mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、または1000mgのラパマイシンのいずれかを含む。一部の実施形態では、商業的バッチ中の医薬組成物は、液体懸濁液である。一部の実施形態では、商業的バッチ中の医薬組成物は、凍結乾燥粉末などの、乾燥形態である。

10

20

【0308】

かくして、本出願は、一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬組成物のいずれか1つを含む、記載された方法のいずれかにおける使用のための、組成物（医薬組成物など）の商業的バッチを提供する（さらなる詳細については上のセクションを参照されたい）。例えば、一部の実施形態では、a）アルブミンと会合した（コーティングされたなど）ラパマイシンを含むナノ粒子と、およびb）アルブミンとラパマイシンとを含む非ナノ粒子部分を含む、医薬組成物の商業的バッチが提供される。商業的バッチと共に含有される組成物の特徴および特性は、本出願を通して記載および定義される。これらの特徴および特性は、商業的バッチの試料の評価によって商業的バッチについて評価することができる。

30

【0309】

がん

本出願で補足される方法によって処置されるがんは、TSC1、TSC2、TP53、RB1、ATRX、FAT1、PTEN、およびRPS6からなる群から選択されるいずれかの遺伝子での1つまたは複数（1、2、3、4、5、または6つなど）のmTOR活性化異常を担持する任意のがんであってもよい。一部の実施形態では、がんは、TSC1、TSC2、TP53、およびRPS6からなる群から選択されるいずれか1つの遺伝子での1つまたは複数のmTOR活性化異常を担持する。一部の実施形態では、がんは、RPS6での少なくとも1つのmTOR活性化異常と、TSC1、TSC2、またはTP53での少なくとも1つのmTOR活性化異常とを担持する。一部の実施形態では、がんは、RPS6での少なくとも1つのmTOR活性化異常と、TSC1、またはTSC2での少なくとも1つのmTOR活性化異常とを担持する。

40

【0310】

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、がんは、血液が

50

んである。

【0311】

一部の実施形態では、がんは、進行性である。いくつかの実施形態では、がんは、悪性である。いくつかの実施形態では、がんは、手術不能局所進行がんである。

【0312】

一部の実施形態では、がんは、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ管筋腫症（LAM）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（PEComa）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0313】

一部の実施形態では、がんは、ユーイング肉腫、PEComa、類上皮肉腫、類腱腫、脊索腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、MSI-H/dMMR転移性結腸直腸がん、またはmTOR阻害剤に感受性の1つもしくは複数の遺伝的突然変異を有する腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、未分化多形肉腫である。一部の実施形態では、がんは、悪性である。一部の実施形態では、がんは、進行性である。一部の実施形態では、がんは、転移性である。一部の実施形態では、がんは、転移性または局所進行性である。一部の実施形態では、外科手術は、がんのための推奨された選択肢ではない。

【0314】

一部の実施形態では、がんは、PEComaである。一部の実施形態では、がんは、進行性PEComaである。一部の実施形態では、がんは、進行性および悪性のPEComaである。一部の実施形態では、PEComaは、子宮原発性PEComaである。一部の実施形態では、PEComaは、後腹膜原発性PEComaである。一部の実施形態では、PEComaは、腎臓原発性PEComaである。一部の実施形態では、PEComaは、肺原発性PEComaである。一部の実施形態では、PEComaは、骨盤原発性PEComaである。

【0315】

一部の実施形態では、腫瘍組織は、TSC1異常（TSC1突然変異など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、PTEN異常（PTEN喪失など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、TSC2異常（TSC2突然変異など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、RB1異常（RB1喪失など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、TP53異常（TP53フレームシフト突然変異などの、TP53突然変異など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、ATRX異常（ATRXフレームシフト突然変異などの、ATRX突然変異など）を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、FAT1異常を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、PTEN異常（PTEN喪失など）、TSC2異常（TSC2突然変異など）、RB1異常（RB1喪失など）、TP53異常（TP53フレームシフト突然変異などの、TP53突然変異など）およびATRX異常（ATRXフレームシフト突然変異などの、ATRX突然変異など）からなる群から選択される1、2、3、4、または5つの異なる異常を特徴とする。

【0316】

一部の実施形態では、腫瘍組織は、安定なマイクロサテライト状態を特徴とする。

【0317】

一部の実施形態では、腫瘍組織は、低い腫瘍遺伝子変異量を特徴とする。

【0318】

一部の実施形態では、腫瘍組織は、安定なマイクロサテライト状態と、低い腫瘍遺伝子変異量との両方を特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、TSC1異常（TSC1突然変異など）をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、PTEN異常（PTEN喪失など）をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、TSC2異常（TSC2突然変異など）をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、

10

20

30

40

50

R B 1 異常 (R B 1 喪失など) をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、T P 5 3 異常 (T P 5 3 フレームシフト突然変異などの、T P 5 3 突然変異など) をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、A T R X 異常 (A T R X フレームシフト突然変異などの、A T R X 突然変異など) をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、F A T 1 異常をさらに特徴とする。一部の実施形態では、腫瘍組織は、P T E N 異常 (P T E N 喪失など)、T S C 2 異常 (T S C 2 突然変異など)、R B 1 異常 (R B 1 喪失など)、T P 5 3 異常 (T P 5 3 フレームシフト突然変異などの、T P 5 3 突然変異など) および A T R X 異常 (A T R X フレームシフト突然変異などの、A T R X 突然変異など) からなる群から選択される 1、2、3、4、または 5 つの異なる異常をさらに特徴とする。

10

【0319】

個体

一部の実施形態では、個体は、以前の療法に応答しなかった。一部の実施形態では、個体は、1、2、3、4 つ以上の以前の療法に応答しなかった。

【0320】

一部の実施形態では、以前の療法は、m T O R 阻害剤の投与を含む。一部の実施形態では、m T O R 阻害剤は、エベロリムスである。

【0321】

一部の実施形態では、以前の療法は、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗 P D - 1 抗体である。例示的な抗 P D - 1 抗体としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、およびアテゾリズマブが挙げられる。

20

【0322】

一部の実施形態では、以前の療法は、化学療法を含む。一部の実施形態では、化学療法は、ドキシソルビシンの投与を含む。一部の実施形態では、化学療法は、抗新生物剤の投与を含む。一部の実施形態では、化学療法は、イホスファミドの投与を含む。一部の実施形態では、化学療法は、高用量イホスファミド (4 週毎に 12 g/m^2 の用量など) の投与を含む。Nielsen et al., Eur J Cancer. 2000 Jan;36(1):61-7 を参照されたい。

【0323】

一部の実施形態では、以前の療法は、併用放射線療法 (例えば、抗 P D - 1 抗体の投与との) をさらに含む。

30

【0324】

一部の実施形態では、個体は、ヒトである。一部の実施形態では、個体は、少なくとも約 12 歳、または少なくとも約 18 歳である。

【0325】

一部の実施形態では、個体は、女性である。一部の実施形態では、個体は、閉経後の女性である。一部の実施形態では、個体は、男性である。

【0326】

ナノ粒子組成物の投薬および投与方法

個体 (ヒトなど) に投与される m T O R ナノ粒子 (リムスナノ粒子組成物など) の用量は、特定の組成物、投与様式、および処置されるがんの種類と共に変化してもよい。一部の実施形態では、組成物の量は、客観的奏功 (部分奏功または完全奏功など) をもたらすのに有効である。一部の実施形態では、m T O R ナノ粒子組成物 (リムスナノ粒子組成物など) の量は、個体における完全奏功をもたらすのに十分なものである。一部の実施形態では、m T O R ナノ粒子組成物 (リムスナノ粒子組成物など) の量は、個体における部分奏功をもたらすのに十分なものである。一部の実施形態では、投与される m T O R ナノ粒子組成物 (リムスナノ粒子組成物など) の量 (例えば、単独で投与される場合) は、m T O R ナノ粒子組成物 (リムスナノ粒子組成物など) で処置される個体の集団の間で約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、または 64 % のいずれかよりも高い全奏功率をもたらすのに十分なものである。本明細書に記載の方法の処置に対する個体の応答を、例え

40

50

ば、RECISTレベル、膀胱鏡検査（生検あり、またはなし）、生検、細胞診、およびCTイメージングに基づいて決定することができる。

【0327】

一部の実施形態では、mTORナノ粒子組成物（リムスナノ粒子組成物など）の量は、個体における陰性生検をもたらすのに十分なものである。

【0328】

一部の実施形態では、組成物の量は、個体の無増悪生存期間を延長するのに十分なものである。一部の実施形態では、組成物の量は、個体の全生存期間を延長するのに十分なものである。一部の実施形態では、組成物の量（例えば、単独で投与する場合）は、mTORナノ粒子組成物（リムスナノ粒子組成物など）で処置した個体の集団の間で約50%、60%、70%、または77%のいずれかを超える臨床利益をもたらすのに十分なものである。

【0329】

一部の実施形態では、組成物の量は、処置前の同じ対象における対応する腫瘍サイズもしくは腫瘍成長と比較して、または処置を受けていない他の対象における対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%のいずれか、腫瘍のサイズを減少させる、がん細胞の数を減少させる、または腫瘍の成長速度を減少させるのに十分な量である。精製酵素を用いたインビトロアッセイ、細胞に基づくアッセイ、動物モデル、またはヒト試験などの、標準的な方法を使用して、この効果の規模を測定することができる。

【0330】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスなど）の量は、毒性効果（すなわち、臨床的に許容される毒性レベルを超える効果）を誘導するレベルより下であるか、または潜在的な副作用が、組成物が個体に投与される時に制御もしくは忍容され得るレベルである。

【0331】

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

【0332】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物）の有効量としては、限定されるものではないが、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のいずれかのmTOR阻害剤（例えば、シロリムス）が挙げられる。種々の実施形態では、組成物は、約350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²、または30mg/m²未満のいずれかのmTOR阻害剤（例えば、シロリムス）を含む。一部の実施形態では、投与1回あたりのmTOR阻害剤（例えば、シロリムス）の量は、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未満のいずれかである。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、シロリムス）の有効量は、以下の範囲のいずれか：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 125 mg/m^2 、約 $125 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、約 $150 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ 、約 $175 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ 、約 $200 \sim 225 \text{ mg/m}^2$ 、約 $225 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、約 $250 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ 、約 $300 \sim 350 \text{ mg/m}^2$ 、または約 $350 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ で含まれる。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の有効量は、約 $100 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、約 120 mg/m^2 、約 130 mg/m^2 、または約 140 mg/m^2 などの、約 $5 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の有効量は、約 $50 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ である。

【0333】

上記態様のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の有効量は、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 のいずれかを含む。種々の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の有効量は、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 未満のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）を含む。

【0334】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物の投与の投薬頻度としては、限定されるものではないが、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、中断なしで毎週、4週中に3回、3週毎に1回、2週毎に1回、または3週中に2回が挙げられる。一部の実施形態では、組成物は、2週毎に約1回、3週毎に約1回、4週毎に約1回、6週毎に約1回、または8週毎に約1回投与される。一部の実施形態では、組成物は、週に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または7回（すなわち、毎日）投与される。一部の実施形態では、それぞれの投与の間の間隔は、約6ヶ月、3ヶ月、1ヶ月、20日、15日、14日、13日、12日、11日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日、または1日未満のいずれかである。一部の実施形態では、それぞれの投与の間の間隔は、約1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、または12ヶ月のいずれかを超える。一部の実施形態では、投薬スケジュールに中断はない。一部の実施形態では、それぞれの投与の間の間隔は、約1週以下である。

【0335】

一部の実施形態では、投薬頻度は、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、および11回にわたって、2日毎に1回である。一部の実施形態では、投薬頻度は、5回にわたって2日毎に1回である。一部の実施形態では、mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）は、少なくとも10日間にわたって投与され、それぞれの投与の間の間隔は、約2日以下であり、それぞれの投与での mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の用量は、約 $0.25 \text{ mg/m}^2 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ 、約 $0.25 \text{ mg/m}^2 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、約 $0.25 \text{ mg/m}^2 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $0.25 \text{ mg/m}^2 \sim 25 \text{ mg/m}^2$ 、または約 $25 \text{ mg/m}^2 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ である。

【0336】

一部の実施形態では、それぞれの投与に関する mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の用量は、少なくとも約 $10 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ （約 $25 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、 $50 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、 $75 \text{ mg/m}^2 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ など）である。

【0337】

一部の実施形態では、サイクル中の mTOR 阻害剤（例えば、シロリムス）の平均週用量（休止期間で計測する）は、 100 mg/m^2 以下（約 90 mg/m^2 、 80 mg/m^2 、

²、または $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以下など) である。

【0338】

組成物の投与を、約1ヶ月から約7年までなど、長期間にわたって延長してもよい。一部の実施形態では、組成物は、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ヶ月のいずれかの期間にわたって投与される。

【0339】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤(例えば、シロリムス)の投与量は、3週のスケジュールで与えられる場合は $5 \sim 400 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、または毎週のスケジュールで与えられる場合は $5 \sim 250 \text{ mg} / \text{m}^2$ ($80 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、 $100 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$ など) の範囲にあってもよい。例えば、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス)の量は、3週のスケジュールで約60～約300 mg / m^2 (例えば、約260 mg / m^2) である。

10

【0340】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物(例えば、シロリムス/アルブミンナノ粒子組成物)の投与のための例示的な投薬スケジュールとしては、限定されるものではないが、100 mg / m^2 、週1回、中断なし; 100 mg / m^2 、週1回、3週中2回; 100 mg / m^2 、週1回、4週中3回; 75 mg / m^2 、週1回、中断なし; 75 mg / m^2 、週1回、3週中2回; 75 mg / m^2 、週1回、4週中3回; 56 mg / m^2 、週1回、中断なし; 56 mg / m^2 、週1回、3週中2回; 56 mg / m^2 、週1回、4週中3回

20

【0341】

一部の実施形態では、個体は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回のいずれかの処置サイクルにわたって処置される。

【0342】

本明細書に記載の組成物は、約24時間よりも短い輸注時間にわたる個体への組成物の輸注を可能にする。例えば、一部の実施形態では、組成物は、約24時間、12時間、8時間、5時間、3時間、2時間、1時間、30分、20分、または10分未満のいずれかの輸注期間にわたって投与される。一部の実施形態では、組成物は、約30分の輸注期間にわたって投与される。

30

【0343】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤(一部の実施形態では、リムス薬物、例えば、シロリムス)の例示的な用量としては、限定されるものではないが、約50 mg / m^2 、60 mg / m^2 、75 mg / m^2 、80 mg / m^2 、90 mg / m^2 、100 mg / m^2 、120 mg / m^2 、160 mg / m^2 、175 mg / m^2 、200 mg / m^2 、210 mg / m^2 、220 mg / m^2 、260 mg / m^2 、および300 mg / m^2 のいずれかが挙げられる。例えば、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤の投与量は、3週のスケジュールで与えられる場合は約100～400 mg / m^2 、または毎週のスケジュールで与えられる場合は約50～250 mg / m^2 の範囲にあってもよい。

40

【0344】

mTORナノ粒子組成物(リムスナノ粒子組成物など)を、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、膀胱内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、経粘膜、および経皮などの種々の経路によって個体(ヒトなど)に投与することができる。一部の実施形態では、組成物の持続連続放出製剤を使用することができる。一部の実施形態では、組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、組成物は、膀胱内投与される。一部の実施形態では、組成物は、動脈内投与される。一部の実施形態では、組成物は、腹腔内投与される。

【0345】

一部の実施形態では、リムスナノ粒子組成物を膀胱内投与する場合、ナノ粒子組成物中

50

のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスなど）の投与量は、例えば、約30分～約4時間にわたって膀胱内に保持される、約20～約150mlの容量中の約30mg～約400mgの範囲にあってもよい。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、例えば、約30分～約1時間、約1時間～約2時間、約2時間～約3時間、または約3時間～約4時間などの、約30分～約4時間にわたって膀胱内に保持される。

【0346】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスなど）の投与量は、約100～約400mg、例えば、約100mg、約200mg、約300mg、または約400mgである。一部の実施形態では、リムス薬物は、週1回、約100mgで、週1回、約200mgで、週1回、約300mgで、週2回、約100mgで、または週2回、約200mgで投与される。一部の実施形態では、投与の後、毎月の維持用量（週用量と同じか、または異なってもよい）をさらに投与される。

【0347】

一部の実施形態では、リムスナノ粒子組成物を静脈内投与する場合、ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスなど）の投与量は、約30mg～約400mgの範囲にあってもよい。本明細書に記載の組成物は、約24時間よりも短い輸注時間にわたる個体への組成物の輸注を可能にする。例えば、一部の実施形態では、組成物は、約24時間、12時間、8時間、5時間、3時間、2時間、1時間、30分、20分、または10分未満のいずれかの輸注期間にわたって投与される。一部の実施形態では、組成物は、約30分～約40分の輸注期間にわたって投与される。

【0348】

併用療法

がんを処置するための本明細書に記載の方法を、第2の薬剤との併用療法において使用することができる。第2の薬剤は、化学療法剤または抗体であってもよい。一部の実施形態では、他の治療剤は、アルキル化剤、アントラサイクリン抗生物質、DNA架橋剤、代謝拮抗剤、インドールキノン、タキサン、または白金系薬剤からなる群から選択される。

【0349】

一部の実施形態では、第2の薬剤は、免疫チェックポイント阻害剤を含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1またはPD-L1を特異的に標的とする。

【0350】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ヒト個体については約1mg/kg～約10mg/kg（約3mg/kgなど）の用量で投与される。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、週1回、2週毎に1回、または3週毎に1回投与される。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、3週毎に1回、ヒト個体については約3mg/kgの用量で投与される。

【0351】

キット、薬および組成物

本出願はまた、本明細書に記載の方法のいずれかにおける使用のためのキット、薬、組成物、および単位剤形も提供する。

【0352】

一部の実施形態では、(a) mTOR阻害剤（リムス薬物など）と、担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物；ならびに(b) TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1からなる群から選択される1つまたは複数（1、2、3、4、5、または6つ）の遺伝子でのmTOR活性化異常を評価するための1つまたは複数の薬剤を含むキットが提供される。一部の実施形態では、1つまたは複数（1、2または3つなど）の遺伝子は、TSC1、TSC2、およびRPS6から選択される。一部の実施形態では、(a) mTOR阻害剤（リムス薬物など）と、担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物；(b) TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、およびFAT1から

なる群から選択される遺伝子の突然変異を評価するための第1の薬剤；（c）RPS6によってコードされるタンパク質のリン酸化レベルを評価するための第2の薬剤を含むキットが提供される。一部の実施形態では、（a）mTOR阻害剤（リムス薬物など）と、担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物；（b）TSC2突然変異を評価するための第1の薬剤；（c）RPS6によってコードされるタンパク質のリン酸化レベルを評価するための第2の薬剤を含むキットが提供される。一部の実施形態では、（a）mTOR阻害剤（リムス薬物など）と、担体タンパク質（例えば、アルブミン）とを含むナノ粒子を含む組成物；（b）TSC1突然変異を評価するための第1の薬剤；（c）RPS6によってコードされるタンパク質のリン酸化レベルを評価するための第2の薬剤を含むキットが提供される。

10

【0353】

一部の実施形態では、薬剤は、mTOR関連遺伝子に特異的な核酸を含む。一部の実施形態では、薬剤は、mTOR関連遺伝子によってコードされるタンパク質を特異的に認識する抗体を含む。一部の実施形態では、キットは、mTOR活性化異常の状態に基づいてmTOR阻害剤ナノ粒子組成物を使用して、がんの処置のための患者を処置する、応答性を評価する、モニタリングする、個体を同定する、および選択するための方法を含む、本明細書に記載の方法のいずれかに従う使用のための使用説明書をさらに含む。

【0354】

一部の実施形態では、キットは、TFE3などの、耐性バイオマーカーの突然変異状態を評価するための薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、キットは、耐性バイオマーカーの突然変異状態のみ、または少なくとも1つのmTOR活性化異常と組み合わせたそれに基づいて、がんの処置のための個体を選択するための耐性バイオマーカーの突然変異状態を使用するための使用説明書をさらに含む。

20

【0355】

本発明のキットは、mTOR阻害剤（リムス薬物など）ナノ粒子組成物（または単位剤形および／もしくは製品）を含む1つまたは複数の容器と、mTOR活性化異常を評価するための薬剤を含む1つまたは複数の容器とを含んでもよい。

【0356】

一部の実施形態では、キットは、第2の治療剤を含む。ナノ粒子組成物と、第2の治療剤とは、別々の容器または単一の容器中に存在してもよい。例えば、キットは、1つの異なる組成物、または1つの組成物がナノ粒子を含み、1つの組成物が第2の治療剤を含む、2つ以上の組成物を含んでもよい。

30

【0357】

本発明のキットは、適当な包装中にある。好適な包装としては、限定されるものではないが、バイアル、ボトル、広口瓶、フレキシブル包装（例えば、密封されたマイラーバッグまたはプラスチック袋）などが挙げられる。キットは、適宜、緩衝剤および解釈情報などの追加成分を提供してもよい。かくして、本出願は、バイアル（密封バイアルなど）、ボトル、広口瓶、フレキシブル包装などを含む製品も提供する。

【0358】

ナノ粒子組成物の使用に関する使用説明書は、一般に、意図された処置のための投与量、投薬スケジュール、および投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、マルチドーズパッケージ）、またはサブユニット用量のものであってよい。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ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間以上のいずれかなどの、長期間にわたって個体の有効な処置を提供するのに十分な用量の本明細書に開示されるmTOR阻害剤（リムス薬物、例えば、シロリムスなど）を含有するキットを提供することができる。キットはまた、薬局、例えば、院内薬局および調剤薬局における保存および使用にとって十分な量で包装された、複数の単位用量のmTOR阻害剤（リムス薬物など）および医薬組成物および使用説明書を含んでもよい。

40

50

【0359】

また、本明細書に記載の方法によって有用な薬、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、mTOR阻害剤（リムス薬物など）と、担体タンパク質（アルブミンなど）とを含むナノ粒子を含む、がんの処置における使用のための薬（または組成物）が提供される。

【0360】

一部の実施形態では、がんを処置するための本明細書に記載の方法のいずれかにおける使用のための、mTOR阻害剤（リムス薬物など）と担体タンパク質（アルブミンなど）とを含む医薬組成物が提供される。

【0361】

一部の実施形態では、医薬組成物は、乾燥形態の組成物の溶解を増強するため、および／または組成物の安定性を増強するための薬剤または複数の薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、さらなる薬剤または複数の薬剤は、サッカリドを含む。サッカリドは、限定されるものではないが、単糖類、二糖類、多糖類、およびその誘導体または改変体であってもよい。サッカリドは、例えば、マンニトール、スクロース、フルクトース、ラクトース、マルトース、デキストロース、またはトレハロースのいずれかであってもよい。一部の実施形態では、さらなる薬剤または複数の薬剤は、グリシンを含む。本出願は、したがって、一態様では、a) mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）とアルブミンとを含むナノ粒子、およびb) サッカリドを含む、個体への皮下投与によって好適な医薬組成物を提供する。

【0362】

一部の実施形態では、サッカリドは、サッカリドを含まないナノ粒子組成物と比較して、組成物中のナノ粒子の安定性を増大させるのに有効な量で存在する。一部の実施形態では、サッカリドは、サッカリドを含まない組成物と比較して、ナノ粒子組成物の濾過性を改善するのに有効な量にある。

【0363】

一部の実施形態では、サッカリドは、医薬組成物の溶解度を増強するのに有効な量で存在する。一部の実施形態では、溶解度の増強は、再構成溶液の添加後の、乾燥形態のナノ粒子組成物の溶解速度の改善を含む。

【0364】

一部の実施形態では、サッカリドは、ナノ粒子組成物が皮下投与される場合、投与後の副作用の発生または重症度を低減する量で存在する。例えば、一部の実施形態では、副作用は、発疹であり、組成物は、mTOR阻害剤とアルブミンとを含むナノ粒子を含み、サッカリドは、ナノ粒子組成物の皮下投与後の発疹の発生を低減する量で存在する。

【0365】

例示的实施形態

実施形態1。個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、mTOR阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、TSC2またはRPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法。

【0366】

実施形態2。個体が、TSC2およびRPS6でのmTOR活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、実施形態1に記載の方法。

【0367】

実施形態3。TSC2でのmTOR活性化異常が、TSC2中の突然変異を含む、実施形態1または実施形態2に記載の方法。

【0368】

実施形態4。TSC2でのmTOR活性化異常が、単一ヌクレオチド変異体（SNV）を含む、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0369】

実施形態 5。S N V が、C 1 5 0 3 T、C 2 7 4 3 G、C 5 3 8 3 T、C 3 7 5 5 G、G 7 6 0 T、C 3 4 4 2 T、G 8 8 0 A、T 7 0 7 C、A 4 9 4 9 G からなる群から選択される突然変異、または 1 4 0 5 ～ 1 4 0 9、1 9 6 0 ～ 1 9 7 0、4 9 9 9、5 0 0 2、3 5 2 1、5 2 0 8、5 2 3 8 ～ 5 2 5 5 の位置のいずれか 1 個もしくは複数のアミノ酸の欠失を含む、実施形態 4 に記載の方法。

【0370】

実施形態 6。T S C 2 での m T O R 活性化異常が、T S C 2 のコピー数変化を含む、実施形態 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0371】

実施形態 7。T S C 2 での m T O R 活性化異常が、機能喪失突然変異である、実施形態 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0372】

実施形態 8。T S C 2 での m T O R 活性化異常が、T S C 2 の異常な発現レベルを含む、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0373】

実施形態 9。T S C 2 での m T O R 活性化異常が、T S C 2 によってコードされるタンパク質の異常な活性レベルを含む、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0374】

実施形態 10。T S C 2 での m T O R 活性化異常が、T S C 2 のヘテロ接合性の喪失を含む、実施形態 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0375】

実施形態 11。個体におけるがんを処置する方法であって、個体に、m T O R 阻害剤と担体タンパク質とを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を投与することを含み、個体が、T S C 1 または R P S 6 での m T O R 活性化異常を有することに基づいて処置のために選択される、方法。

【0376】

実施形態 12。R P S 6 での m T O R 活性化異常が、R P S 6 によってコードされるタンパク質の異常なリン酸化レベルを含む、実施形態 1 ～ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0377】

実施形態 13。R P S 6 での m T O R 活性化異常が、R P S 6 の異常な発現レベルを含む、実施形態 1 ～ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0378】

実施形態 14。がんが、進行性および／または悪性である、実施形態 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0379】

実施形態 15。がんが、固形腫瘍である、実施形態 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0380】

実施形態 16。がんが、血液がんである、実施形態 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0381】

実施形態 17。がんが、腓神経内分泌がん、子宮内膜がん、乳がん、リンパ脈管筋腫症（L A M）、前立腺がん、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、子宮内膜がん、卵巣がん、婦人科がん、肉腫、血管周囲類上皮細胞新生物（P E C o m a）、ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される、実施形態 1 ～ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0382】

実施形態 18。組成物中のナノ粒子が、担体タンパク質と会合した m T O R 阻害剤を含む、実施形態 1 ～ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0383】

実施形態19。組成物中のナノ粒子が、約200nm以下の平均直径を有する、実施形態1～18のいずれか1つに記載の方法。

【0384】

実施形態20。ナノ粒子中のmTOR阻害剤の担体タンパク質に対する比が、約1：1～約9：1である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

【0385】

実施形態21。担体タンパク質が、アルブミンである、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法。

【0386】

実施形態22。アルブミンが、ヒト血清アルブミンである、実施形態21に記載の方法。

【0387】

実施形態23。mTOR阻害剤が、リムス薬物である、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

【0388】

実施形態24。リムス薬物が、ラパマイシンである、実施形態23に記載の方法。

【0389】

実施形態25。それぞれの投与のための組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²～約100mg/m²である、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

【0390】

実施形態26。ナノ粒子組成物が、週に約1回～2週毎に約1回の頻度で投与される、実施形態1～25のいずれか1つに記載の方法。

【0391】

実施形態27。ナノ粒子組成物を、約2週間にわたって毎週、次いで、約1週間の休止期間で個体に投与することを含む、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0392】

実施形態28。個体が、以前の療法に対して耐性または難治性である、実施形態1～27のいずれか1つに記載の方法。

【0393】

実施形態29。第2の薬剤を投与することをさらに含む、実施形態1～28のいずれか1つに記載の方法。

【0394】

実施形態30。個体がヒトである、実施形態1～29のいずれか1つに記載の方法。

【0395】

実施形態31。個体が、TSC1中の突然変異を含まない、実施形態1～10および12～30のいずれか1つに記載の方法。

【0396】

実施形態32。個体においてTSC1、TSC2、またはRPS6でのmTOR活性化異常を評価することをさらに含む、実施形態1～31のいずれか1つに記載の方法。

【0397】

実施形態33。TSC1、TSC2またはRPS6でのmTOR活性化異常を有する個体に基づいて処置のための個体を選択することをさらに含む、実施形態1～32のいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【0398】

以下の実施例は、本発明の単なる例示であることが意図され、したがっていかなる形態でも本発明を限定するものとみなされるべきではない。以下の実施例および詳細な説明は、限定としてではなく、例示として提供される。

【実施例1】

10

20

30

40

50

【0399】

ABI-009 処置を受けている患者による第 II 相研究の多施設研究

以前に mTOR 阻害剤により処置されていない進行性の悪性 PEComa（利用可能な承認された処置が存在しない、稀であり、侵襲性の肉腫）を有する患者を、第 II 相研究、シングルアーム、非盲検、多機関研究に登録して、静脈内 ABI-009（本明細書では、実施例 7 に記載されるように作製された、nab-シロリムスまたは nab-ラパマイシンとも称される）の有効性及び安全性プロファイルを評価した。

【0400】

主な適格要件には、a) 登録時に少なくとも 18 歳であり、b) 0 または 1 の米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）パフォーマンスステータスを有し、c) PEComa であると組織学的に確定され、d) 局所進行性の手術不能または転移性疾患を有し、3) 以前に mTOR 阻害剤により処置されていない、患者が含まれる。

【0401】

患者には、3 週のうちの 2 週にわたって、IV 点滴により 30 分にわたり $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で ABI-009 が与えられた。2 つの用量の低減レベルが許可された： $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ および $56 \text{ mg} / \text{m}^2$ 。患者は、疾患進行、許容されない毒性まで、治験責任医師の見解において患者がもはや療法から恩恵を受けなくなるまで、または患者の裁量により処置を継続した。

【0402】

主要エンドポイントには、6 週ごとの独立した評価の CT/MRI（RECIST v 1.1）による ORR が含まれる。副次的エンドポイントには、DOR、6 ヶ月での PFS、PFS の中央値、OS の中央値および安全性が含まれる。探索的エンドポイントには、複数のバイオマーカーが含まれ、突然変異分析（オンコパネル）は、TSC1、TSC2、TP53、PTEN、および FAT1 を含む、500 遺伝子パネルの次世代シーケンシングによるものであった。TFE3 転座分析を FISH によって行った。免疫組織化学には、リン酸化 S6、4EBP1、および AKT ならびに Ki67 のパーセンテージが含まれた。試料サイズ：30 人の有効性について評価可能な患者の 30% の推定 ORR に基づいて、95% CI の下限は 14.7% 未満の値を除外する。一次分析は、全ての患者が 6 ヶ月以上処置されたときに予め計画されていた。有効性について評価可能な患者は、1

【0403】

人口統計および特徴

人口統計および特徴の分析については、以下の表 1 を参照のこと。

【0404】

表 1.

10

20

30

40

50

【表 1】

変数	全ての患者 (N=34)	
年齢、中央値(範囲)、歳 ≥65歳、n (%)	60 (範囲: 27-78) 15 (44%)	
女性、n (%)	28 (82%)	
人種、n (%) 白人 黒人 アジア人 太平洋諸島民/ハワイ人 未知	24 (71%) 3 (9%) 3 (9%) 1 (3%) 3 (9%)	
ECOG 0, n (%) ECOG 1, n (%)	26 (76%) 8 (24%)	
転移、n (%) 局所進行性、手術不能、n (%)	29 (85%) 5 (15%)	
進行性PEComaについての以前の全身性Rx、* n (%)		4 (12%)
* ドセタキセル、ドキソルビシン、ゲムシタビン、イホスファミド、オララツマブ		

10

20

【0405】

疾患の原発部位およびほとんどの注釈の転移部位

疾患の原発部位を図1に示した。表2は、最も一般的な転移部位を列挙している。具体的には、PEComaの最も一般的な原発部位は、子宮(24%)、骨盤(18%)、および後腹膜(18%)であった。

【0406】

表2.

【表 2】

最もよく見られる転移部位	N = 29
肺	21 (72%)
肝臓	6 (21%)
腹部*	8 (28%)
骨盤	5 (17%)
* 腹部、結腸、網、胃周囲領域、腹膜、漿膜を含む	

40

【0407】

安全性

処置に関連する有害事象 (TRAE) および処置に関連する重篤な有害効果の要約を、以下の表3および4に示した。

【0408】

表3.

50

【表 3】

TR AEs	任意のグレード>25% n (%)	グレード 3* n (%)
任意のTR AEを有する患者	34 (100)	
血液学的TRAE		
貧血	16 (47)	4 (12)
血小板減少症	11 (32)	1 (3)
非血液学的TRAE		
口内炎/粘膜炎	27 (79)	6 (18)
発疹	19 (56)	—
疲労	20 (59)	1 (3)
吐き気	16 (47)	—
下痢	13 (38)	—
体重減少	13 (38)	—
高血糖	12 (35)	3 (9)
高トリグリセリド血症	11 (32)	1 (3)
高コレステロール血症	11 (32)	—
食欲減退	11 (32)	—
皮膚炎	10 (29)	—
味覚異常	10 (29)	—
頭痛	10 (29)	—
末梢性浮腫	9 (26)	—
* さらなるG3 TRAEは、6%の低カリウム血症、および各3%のAST/ALT、アミラーゼ↑、低リン血症、不眠症、リパーゼ↑、リンパ球↓、皮膚感染症、嘔吐であった。		

【0409】

表 4.

【表 4】

TR重篤AE	n (%)
任意のTR SAEを有する患者	8 (24)
脱水症(G3)	2 (6)
腹痛(G2)	1 (3)
下痢(G2)	1 (3)
浮腫(3)	1 (3)
腸炎(G3)	1 (3)
汎血球減少症(G3)	1 (3)
急性冠症候群(G3)	1 (3)
急性腎損傷(G3)	1 (3)

10

20

30

40

50

【0410】

表3および4に示すように、悪性度4または悪性度5の処置に関連する有害事象はなかった。1群または2群の肺炎は、34人の患者のうちの6人において見られた（約18%）。予期しないAEは示されなかった。34人の患者のうちの2人は、中止をもたらす有害事象を有した（それは、それぞれ、悪性度2の貧血および悪性度1の膀胱炎であった）。さらなる悪性度3の有害事象は、低カリウム血症（6%）、AST/ALT（3%）、アミラーゼの増加（3%）、低リン血症（3%）、不眠症（3%）、リパーゼの増加（3%）、リンパ球の減少（3%）、皮膚感染（3%）、および嘔吐（3%）であった。

【0411】

処置曝露

登録は、2018年11月に終了した。34人の患者のうちの10人は、2019年5月22日の締切日時時点で依然として処置中であった。表5を参照のこと。

【0412】

表5.

【表5】

変数	nab-シロリムス(N=34)
追跡調査中央値、月の中央値(最小、最大)	11.5 (1, 37+)
処置サイクルの数、中央値(最小、最大)	8.5 (1, 46+)
用量を低減した患者、n (%)	13 (38)
1回の用量低減	11 (32)
2回の用量低減	2 (6)
用量を遅延させた患者、n (%)	24 (71)
プロトコル用量に対する%、中央値mg/m ² (最小、最大)	92 (45, 100)
平均用量強度、中央値mg/m ² /週 (最小、最大)*	62 (30, 67)

【0413】

奏効評価

表6に示すように、nab-シロリムスは、進行性の悪性PEComaにおいて活性が高く、独立した放射線検査、持続的奏効、および許容される安全性プロファイルによって全奏効率（ORR）は39%であった。確定された奏効を示した患者は、様々な原発部位を伴うPEComaを有した。図5A～5B、6A～6B、および7の処置前および後の様々な原発部位を伴うPEComaにおける腫瘍の代表的な画像を参照のこと。具体的には、サブセットを処置することが困難である子宮原発性PEComaを有する43%の評価可能な患者は、部分奏効を有した。他のmTOR阻害剤と比較して比較的高い用量のnab-シロリムスにもかかわらず、新しい安全性シグナルは観察されなかった。さらに、92%（28/31人）の患者は、PRまたはSDの最適な奏効を有した。

【0414】

個々の奏効および様々なパラメーターを表9に列挙し、図2Aおよび図3～4において分析した。2019年11月6日の時点で、部分奏効を示した12人の患者のうちの8人は、依然として処置中である。奏効の持続時間、奏効までの時間の中央値およびPFSの中央値を図2Bにおいて分析した。患者の90パーセントがPRまたはSDを達成した。疾患抑制（PR+SD≥12週）が、患者の71%において達成された。

【0415】

2019年11月6日の時点で、応答者の75%（9/12人）が、1年より長い間、療法中であり、42%（5/12人）が、2年より長い間、療法中であり、67%（8/12人）が依然として処置中である。DORの中央値には達しておらず（範囲[5.6～33.2+月]）、応答者の50%は、15.3ヶ月またはそれより長い奏効期間を有し、

10

20

30

40

50

奏功までの時間の中央値は1.4ヶ月であった(95%CI:1.3、2.7)。

【0416】

PFSの中央値は8.9ヶ月であり(95%CI:5.5、—)、3ヶ月でのPFS率(PFS3)は79%であり、PFS6は70%であり、登録された全ての患者の26%(9/34)は、処置中のままである。参考のために、EORTC STSおよび骨肉腫グループ(Wagner et al. 2010. J Clin Oncol 28(5): 835-840)によって公開された進行性軟部組織肉腫(STS)における第2相試験の10年のメタ分析によると、PFS3およびPFS6は、STSにおける薬物活性の有意な尺度として広範に容認されており、許容される利益の基準を決定するために利用され得る。3ヶ月で40%以上、および6ヶ月で14%以上のPFS率をもたらす薬物は、進行性STSにおいて「潜在的に活性」であるとみなされる(Penel et al. 2011. Ann Oncol 22(6): 1266-1272.)。

10

【0417】

mTOR経路における疑わしい遺伝子のTSC1またはTSC2の突然変異状態を、患者の奏効転帰との関連性について分析した。表7を参照のこと。TSC1またはTSC2の突然変異または欠失(重複なし)は、それぞれ、5人(20%)および9人(36%)の患者において発生したが、11人(44%)の患者はTSC1またはTSC2中に変化がなかった。具体的には、TSC突然変異を有する患者は、a) 4999Aおよび5002Tに欠失、b) 3521Gに欠失、および2743C>Gに突然変異、c) 1405Cから1409Cまでの欠失、d) 5208Cに欠失、e) 4949A>Gに突然変異、f) 707T>Cに突然変異、g) 1960Gから1970Aまでの欠失、h) 1513C>Tの突然変異を有する。奏効は、TSC2突然変異を有する9/9人(100%、8人の確定された奏効(89%)、1人の未確定の奏効(11%))の患者、TSC1突然変異を有する1/5人(20%)の患者、および1/11人のTSC1またはTSC2に突然変異を有しない患者(9%)において発生した。さらに、表8に示すように、IHCによるリン酸化S6発現は奏効と有意に関連していたが、リン酸化S6の非存在は奏効なしと関連していた。

20

【0418】

TSC1またはTSC2突然変異を有する11人の患者は、pS6発現状態について分析可能であった。11人の患者のうちの10人(91%)はpS6を発現した。対照的に、TSC1またはTSC2突然変異を有しない5/11人(45%)のみがpS6を発現した。TSC2突然変異および陽性pS6を有する全ての患者は処置に応答し、このことは、TSC2突然変異および陽性pS6状態を有する患者が、処置に特に適していることを示唆している。

30

【0419】

さらに、TFE3転座(2/22人、両方の患者SD)は稀であり、pS6状態と関連しなかった。TP53中の突然変異は、a) 少なくとも部分奏効を示した患者(3/10人、30%)、b) 安定な疾患または疾患の進行を示した患者(9/15人、60%)に存在した。

【0420】

結論として、TSC2突然変異は、PEComaを有する31人の有効性について評価可能な患者のこのコホートにおけるnab-シロリムスに対する奏効(患者の89%)と有意に関連した。奏効はまた、TSC2突然変異よりもはるかに低い頻度であるが、TSC1突然変異を有する患者(20%)またはTSC1/TSC2突然変異を有しない患者(9%)においても見られ、nab-シロリムスが、突然変異状態に関係なく活性であることが示された。pS6発現の欠如は、奏効の陰性予測因子であった。進行性の悪性PEComaにおける最初の前向き研究により、nab-シロリムスが、承認された療法が存在しない、稀であり、侵襲性の肉腫において重要な利益をもたらすことが示唆される。TSC2中に腫瘍突然変異を有する患者についてのnab-シロリムスの前向き腫瘍不可知試験(agnostic trial)が必要とされる。

40

50

【 0 4 2 1 】

表 6.

【表 6】

奏効評価	独立した検査	治験責任医師による検査
	N = 31 ¹	
確定された奏効率(CR+PR) ²	12/31 (39%)	13/31 (42%)
95% CI	(21.8%, 57.8%)	(24.5%, 60.9%)
安定な疾患(SD) ²	16/31 (52%)	15/31 (48%)
確定されたSD(≥12週)	10/31 (32%)	10/31 (32%)
進行性疾患(PD)	3/31 (10%)	3/31 (10%)
¹ 3/34の処置患者は評価できなかった-2人の患者は、「PEComaなし」(誤診)と確定され、1人の患者は、PEComaの主要な確定のための組織を有しなかった ² 全ての確定した奏効はPRである *1人の患者は未確定のPRを有したので、最適な奏効は、RECIST v1.1に従ってSDである **標的病変にCRを有する患者は、非CR/非PDの非標的病変を有したので、全体評価は、RECIST v1.1に従ってPRである		

10

20

【 0 4 2 2 】

表 7.

【表 7】

	部分奏効	安定した疾患	進行性疾患
TSC2+のみ	8/9	1/9	0/9
TSC1+のみ	1/5	3/5	1/5
TSC2+またはTS CI+なし	1/11	8/11	2/11

30

【 0 4 2 3 】

表 8.

【表 8】

	部分奏効	安定した疾患	進行性疾患
pS6+	10/17	4/17	3/17
pS6-	0/8	8/8	0/8

40

【 0 4 2 4 】

表 9.

50

【表 9 - 1】

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1.	F	K	-	M	PR	PR	FM	-	FM	-	-	-	-
2.	F	O	-	M	PR	PR	FM	-	SSM	-	-	-	-
3.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	M M	-
4.	F	K	-	M	PR	PR	HD	-	-	-	-	-	-
5.	F	R	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
6.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
7.	F	R	N E	M	PR	SD	FM	-	-	-	-	-	-
8.	M	R	N E	M	PR	PR	NM	-	-	-	-	-	-
9.	F	O	N E	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
10.	F	U	-	M	PR	PR	-	FM	-	-	N M	-	-
11.	F	L	-	I	PR	SD	-	-	MM	-	-	M M	-
12.	M	K	-	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
13.	F	P	N E	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
14.	M	P	-	M	SD	SD	-	M M	FM	SS M	-	M M	-
15.	M	O	-	M	SD	PD	-	N M	NM	FM	-	-	M M

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

16.	F	R	-	I	SD	SD	-	SS M	-	-	-	-	-
17.	F	U	-	M	SD	SD	-	-	FM	HD	NM *	-	-
18.	F	U	-	M	SD	PD	-	-	SSM	FM	-	-	-
19.	F	R	-	M	SD	SD	-	-	MM	-	FM	-	-
20.	F	U	N E	M	SD	SD	-	-	MM *	-	-	-	-
21.	F	P	-	M	SD	PR	-	-	MM	-	-	-	-
22.	F	R	-	I	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
23.	M	P	+	M	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
24.	F	O	N E	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
25.	M	P	N E	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
26.	F	L	N E	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
27.	F	L	-	M	SD	SD	-	-	-	HD	SS M	-	-
28.	F	P	-	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	N E
29.	F	R	N E	M	PD	SD	-	SS M	HD	-	-	-	-
30.	F	U	-	M	PD	PD	-	-	MM	HD	FM	-	-
31.	F	O	+	M	PD	SD	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

50

表 9 の注釈:

a-性別。F=女性;M=男性

b-原発腫瘍の部位。K=腎臓;L=肺;P=骨盤;R=後腹膜;U=子宮;O=その他。

c-TFE転座。[+]=陽性;[-]=陰性;NE=評価不能。

d-転移性または手術不能な局所進行性。M=転移性;I=手術不能な局所進行性。

e-f:e-治験責任医師が奏効を評価した;f-中心機関が奏効を検査する。PR=部分奏効;SD=安定な奏効;PD=疾患の進行。

g-m:g-TSC2突然変異;h-TSC1突然変異;i-TP53突然変異;j-RB1突然変異;k-ATRX突然変異;l-FAT1突然変異;m-PTEN突然変異。SSM=スプライス部位突然変異;NM=ナンセンス突然変異;FM=フレームシフト突然変異;MM=ミスセンス突然変異;HD=ホモ接合性欠失;NE=評価不能;[-]=突然変異なし;*2対立遺伝子突然変異。

【0425】

DOR、PFS、およびOSについての一次分析後の1年の追跡調査：

奏効および奏効期間

一次分析日後の1年の追跡調査では、7人の患者は依然として処置を受けており、DORの中央値には、まだ到達しなかった（DOR範囲5.6、42.4+月、計算中央値25.8+月）。特に、肺およびリンパ節に転移した原発性腎Pecomaを有する1人の患者は、CRに変換される10ヶ月のPRを有し、奏効は21.6+月継続している。

【0426】

無進行生存および無進行率

PFSの中央値は、8.9ヶ月であった（95%CI：5.5ヶ月、未到達）。6ヶ月で、患者の69%は無進行のままであった。無進行率は、12ヶ月および24ヶ月で43%であった。

10

【0427】

バイオマーカー

TSC1（n=5、20%）またはTSC2（n=9、36%）中の不活化突然変異は、遺伝子分析のために十分なPecoma組織を有する25人の患者の腫瘍検体中で同定された。TSC1およびTSC2突然変異は相互排他的である。確定されたPRは、TSC2突然変異を有する8/9人（89%）の患者（TSC2突然変異を有する1人のさらなる患者は、未確定のPRを有した）、TSC1突然変異を有する1/5人（20%）の患者、およびTSC1またはTSC2中に同定された突然変異を有しない1/11人（9%）の患者において発生した。図4および表9を参照のこと。また、TSC2突然変異を有しない2/16人（13%）に対して、TSC2突然変異を有する8/9人（89%）の患者が奏効を達成した（ $P < 0.001$ 、フィッシャーの正確確率検定）。12週以上の安定な疾患が、上記サブグループ（すなわち、TSC1またはTSC2突然変異のいずれかを有する、またはTSC1もしくはTSC2突然変異のいずれも有しない）の各々の患者において発生した。6人の患者は、未知の突然変異状態を有する腫瘍を有し、この群の2人の患者（33%）において奏効が発生した。

20

【0428】

DORの中央値は、一次分析後の1年の追跡調査でTSC2突然変異を有する患者では到達しなかった（8人の患者、範囲：6.5~42.4+月）。TSC1突然変異を有する1人の患者およびTSC1またはTSC2突然変異を有しない1人の患者は、それぞれ、5.6月および28.4+月のDORを有した。解剖学的部位はTSC2突然変異と関連せず、TSC2突然変異を有する9人の患者についての腫瘍の原発部位は、後腹膜（3人）、腎臓（2人）、子宮（2人）、肝臓（1人）および小腸（1人）であった。

30

【0429】

図13は、突然変異サブタイプについてのPFSおよびOSのカプランマイヤー曲線を示す。

【0430】

pS6 IHC染色の非存在は、nab-シロリムス処置に対する奏効の欠如と有意に関連した。IHCによるpS6状態が利用可能である25人の患者では、奏効は、pS6-腫瘍を有する8人の患者のうちの0人に対して、pS6+腫瘍を有する10/17人（59%）の患者において発生した（ $p = 0.008$ 、フィッシャーの正確確率検定、図4および表9を参照のこと）。

40

【0431】

TFE3転座が、FISHについて評価可能な2/22人の患者において同定され、両者は最適な奏効としてSDを有した。腫瘍はpS6-であり、TSC1またはTSC2中に突然変異を有しなかった。

【0432】

RB1突然変異を有する7人の患者のうちの1人は、nab-シロリムスに応答したが、RB1突然変異を有しない18人の患者のうちの9人が応答した（ $P = 0.18$ ）。興味深いことに、PRを有するこの患者はまた、TSC1およびTP53突然変異も有した

50

。

【0433】

他の遺伝子（ATR X、FAT 1、PTEN）中の突然変異は、奏効と関連しなかった

。

【0434】

TSC1またはTSC2患者の突然変異のさらなる分析を表10に示した。

【0435】

表10.

【表10-1】

患者番号	奏効	TSC1 / TSC2	2対立遺伝子	TSC1/TSC2 突然変異	pS6	その他の突然変異
2	P R	TSC1	Y	387リードのうちの5%においてF462Lfs*65	陽性	ATR X, CDKN2C, TP53, PTEN, BUB1B, CDH4, MCL1, RIT1, NTRK1, PVRL4, TLX3, , CEBPA, MUTYH, NOTCH3, RBBP8, SDHA, SMARCA4, TET2,
3	P R	TSC2	Y	トランスの18～22%リードにおいて各々TSC2 c.4999delAおよびc.5002delT (fs)	陽性	C17orf70, CDH4, EZH2, FGFR4, RIF1
4	P R	TSC2	Y	19～22%リードにおいて各々TSC2 c.3521delGおよびc.2743-3C>G (fs)	陽性	CDKN2C, ERBB3, FAT1, ASXL1, BLM, CCNE1, EP CAM, FLT1, FLT4, JAK2, KDM6A, MGA, NR G1, PDGFRB, PMS2, PRKDC, PTCH1, RAD50, RET, SETBP1, SETD2, TRIM37
7	C R	TSC2	N	141リードのうちの26%においてTSC2 c.1405_1409delCTGTC (p.S470Cfs*10)、エクソン14	陽性	TP53, PRKDC
10	S D	TSC2	N	TSC2の単一コピー喪失	陽性	CDKN2C, FANCD2, PDGFR A, PTCH1, WRN

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

11	S D	TSC1	Y	*255のリード番号のうちの46%においてTSC1 c.2813+1G>A ()	NE	BRCA2, ERBB3, TP53, C19orf40, EXO1, FAN1, KIT, MAP3K1, MCM8, POLQ, WHSC1L1, XPA, KAT6B
12	P R	TSC2	N	64リードのうちの43%においてTSC2 c.5208delC (p.S1738Pfs*88)、エクソン41	陽性	TP53, NPM1, TLX3, UIMC1, JAZF1, RSPO2, ATR
14	P R	TSC2	Y	ホモ接合性del TSC2	陽性	CDKN1A, DAXX, EXT1, FANCA, GLI2, NR0B1, SOCS1, TLX3
17	P D	TSC1	N	TSC1の単一コピー喪失	陽性	TP53, RB1, DICER1, DMC1, FANCB, GATA2, GLI1, KMT2A, DNMT3A, GEN1, MYCN, FOXL2, ROS1
21	S D	TSC1	Y	*365リードのうちの18%においてTSC1 c.913G>A (p.G305R)、エクソン9の最後のnt、スプライス突然変異	陰性	TP53, RB1, FAT1, BRD4, CHEK1, EP300, ERCC5, NSD1, TP53BP1, TSHR, CCNE1

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

22	P R	TSC2	Y	191リードのうちの13% においてTSC2 c.4949A >G (p.Y1650C)、エクソ ン38;311リードのう ちの25%においてc.209del C (p.K71Rfs*35)、エク ソン3	陽 性	GNAS, KLF4
24	P D	TSC1	N	361リードのうちの51% においてTSC1 c.1525C >T (p.R509*),エクソン 15	陽 性	TP53, RB1, PTEN, CTCF, CYLD, EXT1, GLI2, KMT 2A, KMT2D, MEN1, MSH2 , RIF1, RPTOR, SMARCA4 , SUFU, TCEB1, XPA
25	P R	TSC2	Y	308リードのうちの49% においてTSC2 c.707T> C (p.L236P)、エクソン8 ;201リードのうちの34% においてc.5006T>A (p. V1669D)、エクソン39;2 08リードのうちの13% においてc.1721_1739del AGCTGTACACCCTGC CTGC (p.L575Afs*117) 、エクソン17	陽 性	FGFR3, GNAS, H19, PMS2

10

20

【表 10 - 4】

27	S D	TSC1	Y	*92リードのうちの91% においてTSC1 c.664-1 G>A ()	陽 性	ARID1B, ETV4, FANCF, GLI1, NSD1, RNF43
29	S D	TSC2	N	210リードのうちの25% においてTSC2 c.1966_ 1970delGAGAA (p.K65 7Dfs*44)、エクソン19	NE	VHL, BRIP1, BUB1B, FLT 4, RIF1
31	P R	TSC2	Y	262リードのうちの69% においてTSC2 c.1513C >T (p.R505*),エクソン 15	NE	BRCA2, CIC, ETV1, FAN CL, HELQ, PIK3C2B, WR N

30

40

NE = 評価不能。

【実施例 2】

【0436】

50

以前のmTOR阻害剤に失敗した悪性PEComa患者がABI-009に应答した

父親にリンパ腫および父方の叔母に乳がん、卵巣がんの家族歴を有する58歳の閉経後の女性は、2018年7月に異常な子宮出血を示した。子宮内膜生検により、新生物過程が明らかになり、CTスキャンによるさらなる精密検査により、7cmの腫瘍が示された。この後、両側卵管卵巣摘除術を伴う腹腔鏡下子宮摘術を実施し、病理は、平滑筋アクチン、HMB-45およびMelan-A(10hpfあたり59の有糸分裂)に対して陽性に染色された悪性PEComaと一致した。FoundationOneゲノム検査により、安定なマイクロサテライト状態および低い腫瘍遺伝子変異量を有するTSC1突然変異が明らかになった。

【0437】

10

処置歴

化学療法

原発腫瘍は局所的に進行性であり、転移性疾患は診断時に存在せず、アジュバント化学療法は投与されず、患者を連続スキャンによりモニタリングした。手術後の2019年の2月の6ヶ月でのCTスキャン(図8)により、転移性疾患と一致して、両側に複数の肺結節が示された。

【0438】

mTOR阻害剤、エベロリムス

疾患が進行すると、患者は、10mgのエベロリムスの毎日の経口投与を開始した。処置開始から3週間後、患者は、エベロリムスに関連する発熱および頭痛のために入院し、用量を、1日置きに5mgの経口に低減させ、4週間で1日あたり5mgに徐々に増量させた。

【0439】

2019年の4月にエベロリムスを開始してから2ヶ月後のCTスキャンにより、進行性疾患を示す新たな病変と共に、以前の画像で見られた全ての肺病変の顕著な間隔の拡大が実証された(図9)。さらに、目まいの評価のために実施した脳イメージングにより、左後頭葉の周辺に新たな増強病変が示された。以前のスキャンでは、頭蓋内病変はいずれも陰性であった。

【0440】

治験によるmTOR阻害剤、nab-シロリムス:

エベロリムスによる処置の失敗後、患者を、2019年の7月に開始した、21日のサイクルの1日目および8日目に100mg/m²のnab-シロリムスにより処置した。彼女はまた、彼女の脳内の転移性病変に対して定位的放射線療法を受けた。2サイクルの療法後の6週目のリステージングにより、彼女の胸部の標的腫瘍病変の顕著な減少(50%)が示され、12週目のスキャンにより確定された部分奏効が示される。また、MRIにより脳は、頭蓋病変のサイズの低減を示した。

【0441】

nab-シロリムスの前の臨床症状は、喀血を含み、これは2サイクル後に止まり、彼女は、「息切れ」することなく2マイルを走ることができた。患者は、用量を75mg/m²に低減させたサイクル2の後に、悪性度2の血小板減少症を発症した。他の処置関連有害事象は、対処可能な脂質の上昇、斑状丘疹状皮疹(悪性度2)であった。患者は、19年の10月に行われたスキャンに基づいて3ヶ月間、nab-シロリムスに対して持続的な奏効を有した(図10)。

【実施例3A】

【0442】

シロリムスに失敗したPEComa患者は、ABI-009の投与後、安定な疾患を達成した

以前にシロリムスにより処置し、肺に転移し、進行したPEComaを有する患者。IMPACT NGSパネルを使用した腫瘍試料(大網にある左横隔膜腫瘍)に対する突然変異分析により、以下の体細胞突然変異が明らかになった。

50

1. T S C 2 ナンセンス突然変異 Y 6 4 8 * (c . 1 9 4 4 C > A) エクソン 1 8 突然変異体アレル頻度 (M A F) : 8 2 . 3 %

2. T P 5 3 ミスセンス突然変異 Y 2 2 0 C (c . 6 5 9 A > G) エクソン 6 M A F : 8 1 . 2 %

3. A T R X フレームシフト欠失 K 1 6 4 6 M f s * 1 0 (c . 4 9 3 7 _ 4 9 4 0 d e l) エクソン 1 8 M A F : 7 2 . 1 %

4. この試料についての推定腫瘍遺伝子変異量 (T M B) は、メガ塩基あたり 4 . 4 突然変異 (m t / M b) である。

5. M S I 状態：マイクロサテライト安定性 (M S S) 。

【 0 4 4 3 】

さらに、以下の体細胞突然変異が血液中に検出された。

1. D N M T 3 A スプライシング X 4 9 2 _ スプライス (c . 1 4 7 4 + 1 G > A) エクソン 1 2 M A F : 2 . 3 %

2. D N M T 3 A スプライシング X 4 9 2 _ スプライス (c . 1 4 7 4 + 1 d e l) エクソン 1 2 M A F : 1 . 4 %

【 0 4 4 4 】

患者は、3 週のうちの 2 回の 3 0 分間の n a b - シロリムス 1 0 0 m g / m ² I V を開始した。患者の疾患は安定しており、以前のシロリムスに対する進行にもかかわらず、療法の開始から 1 5 ヶ月超、処置を継続した。

【 実施例 3 B 】

【 0 4 4 5 】

様々な以前の療法に失敗した未分化多形性肉腫を有する患者は、A B I - 0 0 9 に応答した

3 6 歳の男性患者は、両側性肺転移を伴う左大腿の未分化多形性肉腫を示した。患者の以前の処置歴は、以下の通りであった。最初の診断後、患者は最初に、同時に行われる放射線療法と共に複数サイクルのネオアジュバントペムブロリズマブを与えられた。処置中、患者は、左下肢腫瘍の根治的切除を受けた。その後の C T スキャンにより、未分化多形性肉腫の転移を示す、新たな肺結節が明らかになった。次いで患者をドキソルビシン (7 5 m g / m ²) により処置し、これは疾患進行のために中止した。その後、患者を、高用量のイホスファミドにより処置し、これもまた、疾患進行のために中止した。

【 0 4 4 6 】

複数のレジメンに応答しなかった後、患者を、ニボルマブ (3 週のうちの 1 回の 3 0 分間の 3 m g / k g I V) と併用して A B I - 0 0 9 (1 サイクルあたり 3 週の、3 週のうちの 2 回にわたる 3 0 分間の 1 0 0 m g / m ² I V) により処置した。

【 0 4 4 7 】

ゲノムプロファイリング試験 (F o u n d a t i o n O n e H e m e) を、患者由来の腫瘍組織に対して実施した。この試験により、患者は、エクソン 1 6 の再配置に関与する P T E N 喪失および T S C 2 突然変異を有することが明らかになった。さらに、患者は、R B 1 喪失、T P 5 3 フレームシフト突然変異、および A T R X フレームシフト突然変異を有した。患者はまた、F A S 喪失および K D M 6 A 喪失も有した。上記以外に、患者はまた、F G F R 1 増幅、C K S 1 B 増幅、M Y S T 3 増幅、N T R K 1 増幅も有した。患者のマイクロサテライト状態は安定であり、患者の腫瘍遺伝子変異量は低かった。

【 0 4 4 8 】

患者は、A B I - 0 0 9 およびニボルマブによる 2 サイクル (1 サイクルあたり 3 週) の処置後、応答した。ベースライン C T と比較して、腫瘍サイズ (腫瘍の最長径の合計によって測定した) は、3 1 % 減少した。

【 実施例 4 A 】

【 0 4 4 9 】

ヒト肝細胞癌異種移植マウスモデルにおいて、経口経路 (ラパミューン) および静脈内または皮下経路 (n a b - ラパマイシン) によるラパマイシンの抗腫瘍活性を比較するた

10

20

30

40

50

めに研究を行った。

【0450】

A T C C (登録商標) (C R L - 2 2 3 3 (商標)) から得た凍結 (液体窒素による) S N U - 3 9 8 (T S C 2 欠損ヒト肝臓の肝細胞癌細胞) を解凍することによってマウスでの注射のためにヒトがん細胞を調製した。細胞を、10%ウシ胎仔血清を補充したR P M I 1 6 4 0 培地を含有する75 cm²のフラスコ内に分散させ、加湿5% C O₂ 中で37℃にてインキュベートした。80%の細胞コンフルエンスにて、細胞を、新鮮な培養培地を有する150 cm² フラスコに拡大させた。マウスの脇腹あたり1×10⁷ 細胞 (マウスあたり2×10⁷) の標的を得るように細胞を成長させた。

【0451】

20匹の無胸腺ヌードマウスを、フィルターで覆ったケージに収容した。がん細胞を、20% M a t r i g e l (登録商標) を含む0.1 ml のリン酸緩衝生理食塩水中で両脇腹 (脇腹あたり1×10⁷) に皮下注射した。

【0452】

処置1日目は腫瘍の存在から開始した (腫瘍の平均約100~150 mm³)。動物を4つの群に分けた。

【0453】

5匹のマウスを含む1群には、6週間にわたって週2回、静脈内経路により生理食塩水を与えた。

【0454】

5匹のマウスを含む2群には、6週間にわたって週2回、静脈内経路により7.5 mg / k g の A B I - 0 0 9 を与えた。ラパマイシンの総用量は、15 mg / k g / w k であった。

【0455】

5匹のマウスを含む3群には、6週間にわたって週5回、経口投与により3 mg / k g のラパミューンを与えた。ラパマイシンの総用量は、15 mg / k g / w k であった。

【0456】

3匹のマウスを含む4群には、6週間にわたって週2回、皮下経路により7.5 mg / k g の A B I - 0 0 9 を与えた。ラパマイシンの総用量は、15 mg / k g / w k であった。

【0457】

測定 (マウスの体重および腫瘍測定) は、所定の 殺時点および6週後の終了まで、または腫瘍が2,000 mm³ の最大容量に達するときまで、週3回 (月曜日、水曜日、および金曜日) 行う。苦痛の徴候は毎日記録する。腫瘍を採取し、保存する。血液試料を、腫瘍採取と同時に収集する。

【0458】

結果。

研究は継続中である。各群の予備的な腫瘍容量結果 (平均および平均の標準誤差、S E M) を、以下の表11にまとめる。生理食塩水 (1群) と比較した腫瘍成長阻害 (T G I) および生理食塩水に対するT G I のP値も表11に報告する。

【0459】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表11.処置の間の腫瘍成長								
処置日	1群(対照)		2群		3群		4群	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
1	149.2	16.8	134.6	10.9	122.6	14.5	115.9	22.3
3	253.6	28.3	202.0	29.7	182.9	20.0	142.0	43.6
5	323.5	37.0	222.4	39.7	276.7	43.2	167.6	67.2
8	530.6	62.9	185.9	30.2	367.9	68.6	126.2	47.9
10	789.4	87.8	274.5	48.4	537.4	94.6	162.8	68.8
12	1010.8	118.8	381.7	55.2	666.1	104.0	195.1	95.0
15	1142.9	136.1	465.7	68.9	786.6	120.2	217.5	106.3
TGI	NA	—	66.7%	—	33.2%	—	89.8%	—
1群に 対する P値	NA	—	0.0006	—	NS	—	0.0001	—

10

【0 4 6 0】

20

15 mg / kg / wk のラパミューン経口溶液（3群）は、生理食塩水対照と比較して中程度の腫瘍成長阻害（TGI 33.2%、P = 有意ではない）をもたらした。ABI-009 静脈内（2群）の等量の週1回の用量は、経口ラパミューンより有意に高いTGIをもたらした（生理食塩水対照に対してTGI 66.7%、経口ラパミューンに対してP = 0.0016）。しかしながら、皮下経路によるABI-009（4群）は、最も顕著な腫瘍成長阻害をもたらした（TGI 89.8%、生理食塩水対照に対してP = 0.0001、経口ラパミューンに対してP < 0.0001）。表11および図11Aを参照のこと。

【0 4 6 1】

30

毒性の徴候は、どの処置群においても観察されなかった。大きな体重減少（> 10%）は、どの処置群においても観察されなかった。わずかな体重減少が、15日目までに生理食塩水対照群（1群）において観察されたが、各処置群（2～4群）は、15日目までに体重を維持したかまたは体重が増加した。図11Bを参照のこと。

【0 4 6 2】

結論として、静脈内または皮下経路によって投与したABI-009は、TSC2欠損SNU-398ヒト肝細胞癌異種移植マウスモデルにおいて、経口ラパミューンの等量の週1回の用量と比較して有意に高い抗腫瘍活性をもたらした。皮下経路によるABI-009は、静脈内経路によるABI-009と比較しても驚くほど効果的であった。大きな毒性または体重減少は、どの処置群においても観察されなかった。

【実施例 4 B】

40

【0 4 6 3】

この研究の目的は、TSC2-ヌルSNU-398腫瘍異種移植片に対して、経口ラパミューンと比較して、IVまたはSCによりデリバリーされるABI-009の抗腫瘍効果を評価することであった。腫瘍容量、体重測定、および生存期間を評価した。

【0 4 6 4】

合計20匹の免疫不全のメスの無胸腺ヌードマウス（系統：Hsd：無胸腺ヌード-Foxn1^{nu}、供給業者：ENVIGO、East Millstone、NJ、US、R#：4300）をこの研究において使用した。マウスは5～6週齢であった。

【0 4 6 5】

バイアルあたり100 mg のABI-009は、Aadi Bioscience, I

50

nc (Lot # C345-001、実施例7に記載される方法によって作製した)によって供給された。ABI-009は、100mgのシロリムスおよび約850mgのアルブミン(ヒト)を含有する注射用凍結乾燥粉末であり、冷蔵保存される(2~8℃/36~46°F)。ABI-009を0.9%塩化ナトリウムにより再構成して懸濁液を作製した。ラパミューン(経口ラパマイシン溶液またはシロリムス、1mg/mL、Lot #: CBT D、有効期限:2020年12月31日)は、Pharmaceutical Buyers (New Hyde Park, NY, USA)から購入し、光から保護して2~8℃で保存した。

【0466】

SNU-398細胞株は、アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC、Manassas, VA, US、カタログ番号CRL-2233(商標))から得た。

【0467】

研究設計

マウスに、両脇腹へ 10×10^6 SNU-398細胞の皮下注射を与えた。腫瘍測定を、腫瘍が約50~180mm³になるまで、注射後、1週間あたり3回記録した。

【0468】

腫瘍をデジタルノギスにより測定し、以下の式を使用して腫瘍容量を計算した。

腫瘍容量 = 長さ × 幅 × 幅 × 1/2。

【0469】

マウスを、同様の腫瘍サイズに基づいて各群に3~5匹のマウスで4つの処置群に分けた。全ての群を、表12に記載されるように適切な薬剤および投薬頻度で4週にわたって処置した。各薬剤について選択した用量レベルおよび投薬頻度は、以前の非臨床研究に基づいた。処置期間中、体重および腫瘍測定を週に3回記録した。動物を、苦痛の徴候について毎日観察した。体重、腫瘍測定および苦痛の徴候を、研究の終わりまで、または腫瘍サイズが最大で2000mm³を超えるまで評価した。研究の終了時または最大腫瘍サイズを超えたときにマウスを殺し、腫瘍を採取した。

【0470】

表12. 処置群

【表12】

群	マウス数	腫瘍	材料	投薬	容量(mL/kg)	ROA	頻度
1	5	SNU-398	生理食塩水	0	10	IV*	2×/週
2	5	SNU-398	ABI-009	7.5 mg/kg	10	IV	2×/週
3	5	SNU-398	ラパミューン	3 mg/kg	3	PO**	5×/週
4	3	SNU-398	ABI-009	7.5 mg/kg	10	SC***	2×/週

略語: IV=静脈内; PO=経口; SC=皮下。*IV=静脈内注射、**PO=経口投与、***SC=皮下投与

【0471】

実験手順

SNU-398細胞を、10%ウシ胎仔血清(FBS)を補充したRPMI 1640培地を含有する75cm²フラスコ内で培養し、5%CO₂の加湿雰囲気中で37℃にてインキュベートした。細胞が80%コンフルエントになったら、培養物を150cm²フラスコに拡大し、十分な細胞が注射用に利用可能になるまで、さらに拡大した。

【0472】

SNU-398細胞をマウスに皮下注射した（両脇腹、フラスコあたり20% Matrigelを含む0.1mLのリン酸緩衝生理食塩水[PBS]中に 10×10^6 細胞、マウスあたり2000万）。

【0473】

以下に記載されるように、試験溶液を調製し、投薬した。生理食塩水を除く全ての溶液を、さらに使用するために -20°C で保存した。

【0474】

1群：生理食塩水-0.9%生理食塩水を直接使用した。

【0475】

2群および4群：ABI-009-100mgのABI-009を、20mLの生理食塩水に溶解して、5mg/mLの溶液を作製した。この溶液を20個のEppendorfチューブにアリコートし、 -20°C で保存した。各アリコートを5.67mLの生理食塩水で希釈して、使用前に0.75mg/mLの溶液を作製した。

【0476】

3群：ラパミューン-1mg/mLの溶液を、さらに調製せずに供給されたまま使用した。1mg/mLのラパミューン経口製剤は市販されている。

【0477】

腫瘍容量が約 $50 \sim 180 \text{ mm}^3$ になったとき、表12に記載されるようにマウスを処置群に分けた。体重および腫瘍容量を記録し、全ての群について0日目に投薬を開始した。処置期間は、全ての群について4週間であった。

【0478】

1群、2群、および4群は、週に2回投薬した。3群は、1日1回で週5回投薬した。

【0479】

体重および腫瘍容量測定を週に3回実施し、研究の終了まで、動物を苦痛の徴候について毎日観察した。研究の終了後、または 2000 mm^3 の最大腫瘍サイズを超えた場合、マウスを殺し、腫瘍を採取した。右側の腫瘍を急速冷凍し、 -80°C で保存した。左側の腫瘍は、10%ホルマリン中で固定した。

【0480】

統計分析

腫瘍成長阻害(TGI)は、生理食塩水または示した対照群の腫瘍容量と比較した各群の平均腫瘍容量に基づいて計算した。TGIは、式 $100 \times (\Delta C - \Delta T) / \Delta C$ （式中、 ΔT および ΔC は、それぞれ、生理食塩水または対照群の全ての動物が生存していた最後の日と、処置および対照群についての測定の最初の日との間の平均腫瘍容量の変化である）を使用して計算する。

【0481】

腫瘍サイズおよび体重を、分散分析(ANOVA; GraphPad Prism 9.0.0、GraphPad Software、San Diego、CA、US)を使用して分析した。動物の生存を、ログランク検定(GraphPad Prism 9.0.0)を使用して分析した。P値 < 0.05 を統計的に有意であるとみなした。

【0482】

結果

各群の腫瘍容量を表13および図12Aにまとめる。15mg/kg/週のラパミューン経口溶液は、生理食塩水対照と比較して中程度の腫瘍成長阻害(TGI)をもたらした(TGI 36.2%、17日目に生理食塩水に対して $P = 0.0566$ 、ANOVA)。IVによりデリバリーした等量の週1回の用量のABI-009は、生理食塩水(TGI 67.8%；17日目に生理食塩水対照に対して $P = 0.0004$)および経口ラパミューン(26日目にラパミューンPOに対して $P = 0.0408$)より有意に高いTGIをもたらした。SCによりデリバリーした等量の週1回の用量のABI-009もまた、生理食塩水(TGI 87.9%；17日目に生理食塩水対照に対して $P = 0.0005$)お

10

20

30

40

50

よび経口ラパミューン（26日目にラパミューンPOに対して $P = 0.0102$ ）より有意に高いTGIをもたらした。ABI-009SC投与の抗腫瘍効果は、統計的に有意ではないが、ABI-009IV投与より高かった（31日目に $P = NS$ ）。

【0483】

表13. 処置後の腫瘍成長。

【表13】

処置日	生理食塩水			ABI-009 IV (15mg/kg/週)			ラパミューンPO (15mg/kg/週)			ABI-009 SC (15mg/kg/週)		
	平均	SEM	N	平均	SEM	N	平均	SEM	N	平均	SEM	N
1	149.2	16.8	10	134.6	10.9	10	122.6	14.5	10	115.9	22.3	6
3	253.6	28.3	10	202.0	29.7	10	182.9	20.0	10	142.0	43.6	6
5	323.5	37.0	10	222.4	39.7	10	276.7	43.2	10	167.6	67.2	6
8	530.6	62.9	10	185.9	30.2	10	367.9	68.6	10	126.2	47.9	6
10	789.4	87.8	10	274.5	48.4	10	537.4	94.6	10	162.8	68.8	6
12	1010.8	118.8	10	381.7	55.2	10	666.1	104.0	10	195.1	95.0	6
15	1142.9	136.1	10	465.7	68.9	10	786.6	120.2	10	217.5	106.3	6
17	1262.8	175.0	10	493.6	87.7	10	833.6	116.7	10	250.3	108.6	6
19				582.1	85.8	10	1006.9	136.5	10	312.6	119.4	6
22				707.1	97.2	10	1147.6	162.5	10	447.7	122.2	6
24				864.1	97.7	10	1227.1	161.9	10	543.9	143.8	6
26				1014.0	107.4	10	1357.4	175.8	10	688.2	186.9	6
29				1140.7	135.0	10				776.6	173.6	6
31				1213.5	141.5	10				857.7	179.5	6
TGI	NA			67.8%			36.2%			87.9%		
生理食塩水に対するP	NA			0.0004			NS			0.0005		
Rapaに対するP	NA			0.0408			NA			0.0102		

略語：IV=静脈内；NA=該当なし；NS=有意でない；PO=経口；Rapa=ラパミューン経口溶液1mg/mL；SC=皮下；SEM=平均の標準誤差。

【0484】

mTOR阻害剤の抗腫瘍活性と一致して、動物の生存は処置により延長した（図12B）。研究の終了時（31日目）に、ラパミューンの群において2/5の生存、ならびにABI-009IV（5/5）およびSC（3/3）の群における全ての動物の生存と比較して、生理食塩水の群において5匹のうちの1匹のみの動物が生存した。15mg/kg

／週のラパミューン経口溶液は、生理食塩水対照と比較して、より長い動物の生存もたらした（生存中央値：31日対生理食塩水について26日、 $P=NS$ 、ログランク検定）。IVおよびSCによりデリバリーした等量の週1回の用量のABI-009は、経口ラパミューンより長い生存をもたらした（生存中央値：未到達）。

【0485】

毒性の徴候は、どの処置群においても観察されなかった。大きな体重減少（ $>10\%$ ）は、mTOR阻害剤によるどの処置群においても観察されなかった（データは示さず）。

【0486】

結論

ABI-009は、TSC2-ヌル腫瘍細胞株に対して抗腫瘍活性を実証し、TSC2遺伝子中に不活化突然変異を保有する固形腫瘍を有する患者におけるABI-009の臨床調査を支持する。IVまたはSCにより投与したABI-009は、TSC2-欠損SNU-398ヒト肝細胞癌異種移植片に対して、等量の週1回の用量の経口ラパミューンと比較して有意に高い抗腫瘍活性、およびより長い動物の生存をもたらした。大きな体重減少または毒性の徴候は、どの処置群においても観察されなかった。ABI-009SCデリバリーは、腫瘍学の適応症の処置のための実行可能な投与経路である。

【実施例5A】

【0487】

TSC1またはTSC2病原性不活化突然変異を保有する固形腫瘍を有する成人および青年期患者についてのABI-009（nab-シロリムス）の第2相多施設非盲検バスケット試験

目的

主な目的は、独立した放射線検査（IRR）による、病原性TSC1（TSC1アーム）またはTSC2（TSC2アーム）不活化突然変異陽性固形腫瘍を有する患者におけるABI-009の全奏効率（ORR）（実施例7に記載されるように算出される）によって表される臨床的有用性を決定することである。

【0488】

副次的目的は、a) TSC1アームおよびTSC2アームにおけるABI-009の奏効期間（DOR）、疾患抑制率（DCR）、IRRによる無進行生存（PFS）、および全生存（OS）評価すること、b) 生活の質（QoL）を評価すること、ならびにc) TSC1アームおよびTSC2アームならびに両方のアーム一緒のABI-009の安全性および耐容性を表すことを含む。

【0489】

探索的目的は、a) 治験責任医師が評価した奏効により、ORR、DOR、DCR、処置時間、およびPFSを評価すること、b) 手術不能な局所進行性の疾患を有する患者の治癒目的での外科的切除の比率を評価すること、c) TSC1アームおよびTSC2アームにおけるベースラインゲノミクス、cfDNA、変異体の機能分析、およびゲノム突然変異と臨床転帰との間の関連性を評価することを含む。

【0490】

エンドポイント

エンドポイントを、TSC1アーム（病原性の不活化TSC1）およびTSC2アーム（病原性の不活化TSC2）における患者について、TSC1アームおよびTSC2アーム内の腫瘍型によって評価した。

【0491】

主要エンドポイントは、固形腫瘍における奏効評価基準（RECIST）v1.1または適用可能な場合、神経腫瘍学における奏効評価（RANO）を使用する独立した放射線評価によって決定される、研究処置開始時から疾患進行までの確定された部分奏効（PR）または完全奏効（CR）の最良総合効果（BOR）である。

【0492】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：a) DOR：確定されたCRまたはPR

10

20

30

40

50

のBORを有する患者について決定される（独立した放射線評価）；b）DCR：確定されたCRもしくはPR（任意の期間のいずれか）のBORまたは研究処置開始後の16週以上の安定な疾患（SD）（独立した放射線評価）；c）PFS：研究処置開始から疾患進行または何らかの原因による死亡の日付までの月数（独立した放射線評価）；d）OS：研究処置開始から何らかの原因による死亡の日付までの月数；e）がんQoL質問票の研究および処置のための欧州機関の評価（European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire）v3.0（EORTC-QOL-C30）；ならびにf）国立がん研究所有害事象共通用語基準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）（NCI CTCAE）v5.0によって評価される処置により発生した、および処置に関連する有害事象（AE）の発生率および重症度（TSC1アームおよびTSC2アームならびに両方のアーム一緒における）。

10

【0493】

探索的エンドポイントには、以下が含まれる：a）治験責任医師により評価されるORR、DOR、DCR、およびPFS；b）ベースラインでの手術不能な局所進行性の疾患を有する患者の治癒目的での外科的切除の率；c）処置時間（進行を超えて処置された患者を含む）；d）ベースライン腫瘍組織（保存または新鮮な生検）および血液（末梢血単核細胞、PBMC）試料が、以下のために全ての患者から必要とされる：i）TSC1およびTSC2突然変異を生殖細胞系列対体細胞として特徴付けるため（PBMC、次世代シーケンシング、NGSを使用）；ii）標準化された方法により同時に起こる変化およびアレル頻度を理解するため（二次的確定）（組織、NGSを使用）；iii）ゲノム突然変異と臨床転帰との間の相関関係を特定するため；iv）免疫組織化学によるpS6；e）動的なクローン変化を特定するためのベースラインおよび処置中の採血。

20

【0494】

研究設計および処置

この試験は、病原性の不活化TSC1またはTSC2突然変異を有する患者に静脈内（IV）点滴によって投与されたABI-009の有効性および安全性プロファイルを決定するための前向き第2相、非盲検、多機関バスケット試験であり、2つの独立したコホートにおいて研究した：a）TSC1不活化突然変異を保有する進行した固形腫瘍を有する患者（TSC1アーム）；b）TSC2不活化突然変異を保有する進行した固形腫瘍を有する患者（TSC2アーム）。

30

【0495】

病原性TSC1および病原性TSC2突然変異が共存する可能性は非常に低いが、そのような場合が発生すると、患者はTSC2アームに割り当てられる。

【0496】

サイクルは21日からなる。患者は、2週にわたって週1回、30分にわたりIV点滴（+10分のウィンドウを許容される、すなわち、30～40分の点滴）によってABI-009を受け、その後、1週間休止する（qw2/3）。ABI-009の開始用量は100mg/m²であり、用量は、2m²の体表面積（BSA）に制限されている。4つの用量低減が許可された：75、60、45、および30mg/m²。

40

【0497】

患者は、疾患進行、もしくは許容されない毒性まで、または治験責任医師の見解において患者がもはや療法から恩恵を受けなくなるまで、または患者の裁量により処置を継続する。

【0498】

研究は、調和国際会議（ICH）による医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）に従って行われる。

【0499】

患者数

50

病原性 T S C 1 および T S C 2 不活化突然変異の保有率は比較的低い、それらは多種多様な悪性腫瘍において検出される。T S C 2 突然変異が最も頻繁に見られる固形腫瘍には、肝細胞癌、黒色腫、腎細胞癌、婦人科がん、および肉腫が含まれる。T S C 1 突然変異については、膀胱がん、黒色腫、腎がん、および子宮内膜がんが、最も頻繁に見られる腫瘍型である。

【0500】

予想される登録は、T S C 1 アームおよび T S C 2 アームの各々において約 60 人の患者である（合計で最大 120 人の患者）。腫瘍型は、いずれか 1 種類のがんへの過剰登録を避けるために 15 人の患者に制限される。

【0501】

試料サイズの推定

試料サイズの推定は、T S C 1 アームおよび T S C 2 アームについて別々に評価された B O R（確定された客観的奏効を達成した患者の割合）の主要エンドポイントに基づく。

【0502】

T S C 1 アームおよび T S C 2 アームの各々において約 60 人の患者の試料サイズが計画されている。観察された O R R が各アームにおいて 40 % である場合、N = 60 は、25 % の 95 % 信頼区間（C I）の下限を除外する。

【0503】

組み入れ基準

患者は、以下の基準の全てをスクリーニング時に満たしている場合にのみ、この研究に組み入れるのに適格性がある。

【0504】

患者は、固形腫瘍内の機能喪失をもたらす「明確な」または「可能性が高い」病原性不活化 T S C 1（T S C 1 アーム）または T S C 2（T S C 2 アーム）突然変異を有しなければならない。突然変異は、N G S を使用して腫瘍組織において同定されなければならない（すなわち、液体生検のみによるものではない）。

【0505】

患者は、N G S 報告の中心的な評価が適格性を確定した後に登録される。

【0506】

患者は、ベースラインの腫瘍組織試料を提供しなければならない。

【0507】

患者は、外科的切除が選択肢にはないか、または重篤な病的状態をもたらす可能性が高い、転移性または局所進行性の固形腫瘍を有しなければならない。

【0508】

患者は、腫瘍型および病期に適した全ての標準的な療法（標的化療法を含む）を受けていなければならないか、または治験責任医師の見解において、適切な標準治療療法から臨床的に有意義な利益を許容するかもしくは得る可能性が低いか、または満足 of いく代替処置を有しない。

【0509】

患者は、コンピューター断層撮影（C T）スキャンまたは磁気共鳴画像法（M R I）によって 1 つまたは複数の測定可能な標的病変を有しなければならない（これらの腫瘍型について適用可能な場合、R E C I S T v 1.1 または R A N O）。

【0510】

年齢：12 歳以上

【0511】

米国東海岸がん臨床試験グループ（E C O G）パフォーマンスステータス 0、1、もしくは 2、または 70 以上のカルノフスキーパフォーマンスステータス（K P S）

【0512】

適切な肝機能：総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限（U L N）m g / d L。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T） $\leq 2.5 \times$ U L N（肝転移に起因する場合、 ≤ 5

10

20

30

40

50

× U L N)

【 0 5 1 3 】

適切な腎機能：クレアチニークリアランス> 5 0 m L / 分（コッククロフト・ゴールト）。

【 0 5 1 4 】

適切な血液学的パラメーター：絶対好中球数（A N C） $\geq 1.0 \times 10^9 / L$ ；血小板数 $\geq 100,000 / mm^3$ （ $100 \times 10^9 / L$ ）（輸血および／または増殖因子は許可される）；ヘモグロビン $\geq 8.0 g / d L$ （輸血および／または増殖因子は許可される）；空腹時血清トリグリセリド $\leq 300 mg / d L$ ；空腹時血清コレステロール $\leq 350 mg / d L$ 。

10

【 0 5 1 5 】

任意の主要な手術、放射線の完了、もしくは全ての以前の全身性抗がん療法の完了から最低4週間、または以前の療法が単剤小分子療法であり、ニューロパシーを含む、任意の以前の療法の急性毒性から、1以下の悪性度まで適切に回復した場合、少なくとも5半減期。

【 0 5 1 6 】

男性または非妊娠および非授乳中の女性：出産の可能性のある女性は、治験薬（I P）を開始する28日前から、I Pの最後の投薬から3ヶ月後まで中断することなく効果的な避妊または禁欲を使用することに同意しなければならず、スクリーニング時に陰性の妊娠血清検査（ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン、 $\beta - h C G$ ）結果を有し、研究の過程の間、および研究処置の終了後に妊娠検査を継続することに同意しなければならない。その女性が、卵管結紮を受けたとしても産児制限の第2の形態を必要とする。

20

【 0 5 1 7 】

男性患者は、この研究に参加している間、およびI Pの最後の投薬から3ヶ月後まで、禁欲を実施しなければならないか、または妊婦もしくは妊娠の可能性のある女性との性的接触中にコンドームを使用することに同意しなければならない。その男性が精管切除に成功していたとしても産児制限の第2の形態を必要とする。

【 0 5 1 8 】

患者または患者の親または法定後見人は、インフォームドコンセントを理解し、署名する。

30

【 0 5 1 9 】

予定された訪問、臨床検査、および他の研究手順に従う意欲および能力。

【 0 5 2 0 】

除外基準

患者は、以下の基準のいずれかが当てはまる場合、この研究に組み入れる適格性がない。

【 0 5 2 1 】

A B I - 0 0 9を含むラパマイシン阻害剤（m T O R阻害剤）の哺乳動物標的による以前の処置。

【 0 5 2 2 】

登録前の14日以内に継続中または完了した、全身性抗感染処置を必要とする最近の感染症（単純性尿路感染症または上気道感染症を除く）。

40

【 0 5 2 3 】

いずれかの重度および／もしくは制御されていない医学的もしくは精神医学的状态、または患者の参加に影響を与え得る他の状態を有する患者。

【 0 5 2 4 】

A B I - 0 0 9の最初の投薬を受ける前の少なくとも1週間のC Y P 3 A 4の強力な阻害剤および誘導剤の使用、または誘導剤の5半減期（いずれか長い方）。さらに、A B I - 0 0 9の最初の投薬を受ける前の5半減期以内の狭い治療域による任意の公知のC Y P 3 A 4基質（フェンタニル、アルフェンタニル、アステミゾール、シサプリド、ジヒドロ

50

エルゴタミン、ピモジド、キニジン、またはテルフェナジンなど)の使用。

【0525】

TSC1およびTSC2不活化突然変異病原性分類

TSC1およびTSC2突然変異は、臨床検査室改善法(Clinical Laboratory Improvement Amendments)(CLIA)による認定検査室からの分析的に検証されたNGSを使用して腫瘍組織において同定されるべきである。各患者についてのNGS報告は、適格性を確かにするために一元的に評価される。

【0526】

TSC1およびTSC2遺伝子の病原性不活化突然変異(機能喪失)は、公開された科学文献内の実験的証拠の検査、および限定されないが、フレームシフト、ミスセンス突然変異、短縮型突然変異、欠失、コピー数変異、またはナンセンス突然変異を含む、破壊され得る重要な領域の検査によって決定される。TSC1およびTSC2の病原性突然変異は、不活化と推定される。

10

【0527】

病原性分類

明確な病原性：限定されないが、ホモ接合性欠失、2対立遺伝子(ダブルヒット)、第2のサプライズ部位、フレームシフト、およびコード領域中のナンセンス突然変異、影響が確認されたミスセンス突然変異を含む

可能性が高い病原性：限定されないが、病原性の影響が確認されていないミスセンスを含む

20

可能性が低い病原性：未知の機能的意義を有する突然変異

病原性ではない：非コード領域中の突然変異

【0528】

処置期間および研究への参加

この研究は、約10~15の米国の施設において患者を登録し、登録された最初の患者から最後の患者の追跡調査まで約50ヶ月かかると予想され、約24ヶ月の登録期間、推定24ヶ月の処置、28日のスクリーニングおよび最後の投薬後の28日(4週)の安全性追跡調査を含む。

【0529】

患者についての処置の終了(EOT)は、ABI-009の最後の投薬の日付と定義される。患者についての処置訪問の終了(EOT訪問)は、安全性の追跡調査の訪問であり、安全性の評価および手順は、ABI-009の最後の用量が投与された後、少なくとも4週(+7日)実施される。

30

【0530】

研究の終了(EOS)は、研究を完了するための最後の患者の最後の訪問の日付、またはプロトコルにおいて予め指定された、主要、副次的、および／もしくは探索的分析に必要な最後の患者からの最後のデータ点の受領の日付と定義される。

【0531】

追跡調査期間は、EOT訪問の後に開始する。研究薬物を中止し、この研究への参加の完全な同意を撤回していない全ての患者は、生存および新たな抗がん療法の開始についての追跡調査期間を継続する。追跡調査は、死亡、同意の撤回、または研究の終了のいずれか早い方まで、約12週(±3週)ごとに継続する。この評価は、検査の記録および／または電話による接触によって行うことができる。

40

【0532】

重要な有効性評価

有効性は、治験責任医師および適用可能な場合、RECIST v1.1またはRANOを使用し、CTまたはMRIスキャンを使用した独立した放射線検査によって評価される。

【0533】

患者は、CTイメージングによってCR、PR、SD、もしくは進行性疾患(PD)に

50

ついて評価されるか、または造影MRIも使用され得る。イメージングの同じモダリティが、研究全体を通して使用されるべきである。ベースラインスキャンの結果は、外部機関から受け入れることができるが、療法を開始してから4週間以内に行わなければならない、胸部、腹部、および骨盤CTまたはMRIを含まなければならない（臨床的に示されるように）。標的病変を文書化するCTまたはMRIスキャンによる最初の奏効評価は、最初の処置から8週後に行われ、最初の1年間は8週（±7日）ごと、次いで、その後、疾患進行まで12週（±7日）ごとに繰り返されなければならない。客観的奏効（CRまたはPR）の最初の観察が行われる場合、確認スキャンが、最初の観察から4週（±1週）後に行われなければならない。スキャンは、ABI-009投薬の遅延に関係なく、スケジュール通りに継続しなければならない。

10

【0534】

BORおよびDCRは、C l o p p e r - P e a r s o n法によって計算された正確な95%CIと共に報告される。

【0535】

定義：

DORは、CRまたはPR（どちらかの奏効が最初に記録される）の開始から、その後、確定される、文書化されたPDまたは死亡の最初の日付までの月数として定義される。

【0536】

DCRは、確定されたCRまたはPR（任意の期間のいずれか）のBORまたは研究処置開始後の16週以上のSDとして定義される。

20

【0537】

PFSは、最初の投薬から、何らかの原因による疾患進行または死亡の最初の観察までの時間として定義される。

【0538】

OSは、最初の投薬から、何らかの原因による死亡の日付までの時間として定義される。

【0539】

PFS、OS、およびDORについて、カプランマイヤー（KM）推定値ならびに中央値および四分位数の対応する両側95%CIを提供する。KMプロットも提供することができる。

30

【0540】

全ての患者は、各アーム内の腫瘍型にわたって一緒に分析される。アーム内の腫瘍型はまた、別々に分析されてもよい。

【0541】

5人以上の患者が同じ腫瘍型で登録される場合、それらの患者は分析のために一緒に分類され、腫瘍型あたり4人以下の患者は、「その他」として分類される。

【0542】

重要な安全性評価

安全性および耐受性を、処置により発生した、および処置に関連するAE、特に関心のあるAE、臨床検査異常、ならびにAEによるIPの投薬変更、投薬遅延／投薬が与えられない、投薬中断、および／または早期中止を経験する患者の出現率の継続的な報告を通じてモニタリングする。全てのAEは、患者がインフォームドコンセントに署名した時間から、IPの最後の投薬から28日後まで治験責任医師によって記録する。有害事象は、NCI CTCAE v5.0によって等級分けされる。

40

【0543】

身体検査、バイタルサイン、臨床検査評価（例えば、血清化学、血液学）、およびECOGパフォーマンスステータスを、モニタリングする。全ての重篤なAE（IPとの関係にかかわらず）は、解決するまで追跡する。現地の検査室での分析は、研究スケジュール通りに実施される。

【実施例6】

50

【0544】

関連するmTOR経路突然変異を有する継続的な非PECoMa患者における単剤ABI-009での臨床的証拠

7人の患者を、ABI-009拡大アクセスプロトコールの下で登録した。それらの腫瘍型、関連する突然変異、失敗した以前の療法、およびABI-009に対する応答についての情報は以下の表14を参照のこと。ABI-009は、実施例7に従って作製した。以前のmTOR阻害剤処置を受けていない5人全ての患者（番号1、番号2、番号3、番号5、番号6）は、有意な抗腫瘍活性を示した。それらの中で、実施例5に論じたTSC1、TSC2汎腫瘍登録研究の重要な組み入れ基準を満たした、すなわち、病原性不活化TSC1またはTSC2突然変異を有しなければならず、満足のいく代替処置を有してはならないか、または標準的な処置の後に進行していなければならず、mTOR阻害剤により以前に処置されていたはならない、患者番号1、番号2、番号5および番号6は、全て応答した。

10

【0545】

表14.

20

30

40

50

【表 1 4】

患者番号	腫瘍型	<i>TSC1</i> または <i>TSC2</i> 突然変異	失敗した以前の療法	ABI-009に 対する応答
1	転移性子宮内膜がん(間質肉腫) (002-006)	<i>TSC2</i>	抗エストロゲン療法	応答する*
2	転移性上皮性卵巣がん(002-007)	<i>TSC1</i>	シスプラチン/パクリタキセル、ベバシズマブ、カルボプラチン、リポソームドキソルビシン、ゲムシタビン	応答する*
3	転移性血管肉腫(002-008)	mTORエクソン43	リポソームドキソルビシン、パクリタキセル、ゲムシタビン、ビンORELビン、パゾパニブ、臨床試験中の抗PD-1	腫瘍縮小および壊死*
4	転移性上皮性卵巣がん (002-009)	<i>TSC2</i>	リポソームドキソルビシン、カルボプラチン、ベバシズマブ、ゲムシタビン、エンザルタミド、MLN0128 (mTORi)	追跡調査スキャンなし
5	転移性血管肉腫 (002-010)	<i>TSC1</i>	第1選択-ドキソルビシン、イホスファミド、メスナ、第2選択-パクリタキセル[両方、Rxに応答しない]	応答する*
6	転移性高悪性度肉腫(009-002)	<i>TSC2</i>	アドリアマイシン+イホスファミド、ゲムシタビン+タキソテール、手術、アジュバンゲムシタビン、パゾパニブ、ペムプロリズマブとデノスマブ	応答する*

10

20

30

* 治験責任医師の評価に基づく。

【0546】

患者についてのさらに具体的な情報を以下に提供した。

【0547】

患者番号 1

患者番号 1 は 64 歳の女性である。彼女は、肝臓および腹膜に転移した低悪性度の子宮内膜間質肉腫を有する。彼女は、エキセメスタン、レトロゾール、フルベストラントにより処置されている。患者は、以下の体細胞変化に対して陽性である：TSC2 (NM_000548) エクソン 18 p. C646* (c. 1938C>A) ; TSC2 (NM_000548) エクソン 30 p. W1194* (c. 3581G>A) ; NTRK1 (NM_000252) 9-1 q23.1 増幅 (倍の変化: 2.0) ; AR (NM_000044) エクソン 1 p. H41Q (c. 123C>A) ; IL7R (NM_002

40

50

185) エクソン8 p. K395R (c. 1184A>G)。患者番号1は、100mg/m²の用量でABI-009の処置を開始した。彼女は5サイクルを完了した。

【0548】

患者は、粘膜炎、下痢および軽度の皮膚発疹を含む、いくつかのAEを発症し、これらの全ては解決した。SAEはまたは用量制限事象はなかった。

【0549】

処置開始から約1～2ヶ月後の放射線報告により、腹膜腫瘍インプラントのサイズの減少および肝転移のサイズの減少が示された。処置開始から3～5ヶ月後の放射線報告により、以前の所見が確認された。治験責任医師は、この患者は、6週目にnab-シロリムスに対して優れた奏効を示し、肝転移および腹膜転移が大幅に減少したことを指摘した。

10

【0550】

患者番号2

患者番号2は70歳の女性である。彼女は、後腹膜および骨盤転移を伴う、ステージIIBの高悪性度の重篤な卵巣がんを有する。彼女の以前の処置には、以下が含まれる：シスプラチン／パクリタキセル、ペバシズマブ、オラパリブ、カルボプラチン、リポソームドキソルビシンおよびゲムシタビン。患者は、以下の体細胞変化に対して陽性である：TSC1 (NM_000368-9q34.13) 欠失 (倍の変化：-3.3)；その他：TP53 (NM_000546) エクソン4スプライシング変異体 p. X125__スプライス (c. 375+2T>A)；RB1 (NM_000321-13q14.2) 喪失 (倍の変化：-1.7)；MEF2B (NM_001145785) エクソン5 p. P169S (c. 505C>T)；NF1 (NM_001042492) エクソン13 p. Y489C (c. 1466A>G)；RAF1 (NM_002880) エクソン5 p. K171R (c. 512A>G)。

20

【0551】

患者は、100mg/m²の用量でABI-009の処置を開始した。彼女は5サイクルを完了した。患者は、悪性度2の粘膜炎を発症した。SAEまたは用量制限事象は発症しなかった。処置開始から約2ヶ月後の放射線報告により、後腹膜および骨盤節転移の減少が示された。1ヶ月後の放射線報告により、後腹膜／骨盤リンパ節転移は変化していないことが示され、一部の小さな後腹膜リンパ節のサイズがわずかに増加したことが指摘された。治験責任医師は、この患者は、優れた奏効を示し、腹膜転移およびリンパ節が減少したことを指摘した。

30

【0552】

患者番号3

患者番号3は67歳の女性であり、軟部組織およびリンパ節転移を伴う、下肢に転移性の高悪性度血管肉腫を有する。彼女の以前の処置には、以下が含まれる：リポソームドキソルビシン、パクリタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、IL1 TNF、パゾパニブ、NKTRおよび臨床試験中のニボルマブ。彼女は、以下の体細胞変化に対して陽性である：MTOR (NM_004958) エクソン43 p. V2006F (c. 6016G>T)；その他：TP53 エクソン4 p. P36Afs*7 (c. 102dupC)；MYC増幅 (倍の変化：11.2)；CDKN1 B喪失 (倍の変化：-1.6)；BRCA1 エクソン10 p. A887P (c. 2659G>C)；INPP4A エクソン22 p. V772F (c. 2314G>T)；RPS6KA4 エクソン13 p. H500R (c. 1499A>G)；IDH2再配置：c. 988：IDH2__c. -2253 KIM0101 inv。

40

【0553】

患者は、100mg/m²の用量でABI-009の処置を開始した。彼女は5サイクルを完了した。彼女の投薬のいくつかは遅延した。AE (発疹) のため、用量を75mg/m²に低減させた。彼女は、いかなるSAEも発症しなかった。

【0554】

処置開始から約1～2ヶ月後の放射線報告により、左大腿皮下腫瘍の中心壊死の増加な

50

らびに左鼠径部および骨盤皮下腫瘍インプラントのサイズの減少が示された。

【0555】

1ヶ月後の放射線報告により、左大腿前部の壊死性皮下腫瘍塊の増加、左鼠径部および右前骨盤の転移性軟部組織インプラント／リンパ節の実質的な変化なし、ならびに筋肉内浮腫の可能性がある右内側広筋内の拡大が示された。

【0556】

治験責任医師は、スキャンにより、大部分の領域において腫瘍負荷／安定性の減少が実証されたことを指摘した。治験責任医師は、患者は、いかなる新たなAEも生じずにこの用量に耐容性があると考えた。治験責任医師はまた、中心壊死が増加した10%が、nab-シロリムスから6週後に示されたことを指摘し、血管肉腫(angiosarcoma)応答が顕著であると考えた。中心壊死は、腫瘍が死滅していることを示唆している。

10

【0557】

患者番号4

患者番号4は89歳の女性である。彼女は、転移性上皮性卵巣癌を有する。以前の処置には、リボソームドキシソルピシン、カルボプラチン、ペバシズマブ、ゲムシタビン、エンザルタミド、MLN0128(mTOR阻害剤)が含まれる。ABI-009処置の前に示された最適な奏効が、SDを伴ってMLN0128の処置の後に見られた。患者は、以下の体細胞変化に対して陽性である：TSC2(NM_000548)エクソン42 p.C1755*(c.5265C>A)；その他：TP53(NM_000546)エクソン6 p.Y220*(c.660T>G)；SMARCA4増幅(倍の変化：4.8)；DNMT1増幅(倍の変化：3.6)；KEAP1増幅(倍の変化：3.6)；CARM1増幅(倍の変化：3.6)；FOXO1欠失(倍の変化：-2.4)；BCL2L11エクソン2 p.R103Efs*8(c.307_308delAG)；CDKN1Bエクソン1 p.L70*(c.208delC)；EPHA5エクソン3 p.D269N(c.805G>A)。

20

【0558】

患者は、100mg/m²の用量でABI-009の処置を開始した。彼女は1サイクルを完了した。注目すべきAEは観察されなかった。

【0559】

治験責任医師は、患者が、臨床的進行を示唆するCA125(約1000~1800)の上昇のためにサイクル1の後にプロトコルに関するさらなる処置についての同意を撤回したことを指摘した。追跡調査スキャンは利用できなかった。

30

【0560】

患者番号5

患者番号5は36歳の男性であり、右心房、心膜および両側肺に関与する転移性血管肉腫を有する。以前の処置には、第1選択のAIM-ドキシソルピシン、イホスファミド、メスナ(無応答)、新規；および疾患の安定化に失敗した第2選択のタキソールが含まれる。彼は、以下の体細胞変化に対して陽性であった：TSC1喪失；その他：CKS1B増幅；POT1(178T、G274E)(NM_015450)(233T>C、821G>A)；その他の変異体：APH1A増幅；CD22(G655C)；FAM123B(E385_E387del)；FANCD2(5612F)；KDR(L743_G744insCSV)；MAP3K6(V269G)；TGFBFR2増幅；YY1AP1増幅；CRLF2(F107fs*9)；FLT1(P1201L)；NTRK1(G18E)；ZNF217(E519Q)；ETS1増幅；IL7R(I66A)；PDGFRB(V316M)。

40

【0561】

患者は、100mg/m²の用量でABI-009の処置を開始した。彼は1.5サイクルを完了した。注目すべきAEには、筋膜炎、高血糖が含まれ、SAEには、高血糖、感染症による入院が含まれる。

【0562】

50

放射線報告により、ベースラインと比較して右心房血管肉腫および肺転移のサイズの減少が示された。治験責任医師は、5週目の初めに行われたCTスキャンが、心臓腫瘍および肺転移において印象的な応答を示したことを指摘した。

【0563】

患者番号6

患者番号6は43歳の男性であり、肺、骨および軟部組織への転移を伴う、転移性の高悪性度肉腫、ならびに*Li-Fraumeni*症候群を有する。以前の処置には、アドリアマイシンおよびイホスファミド（4サイクル）；ゲムシタビンおよびタキソテール（3サイクル）；手術；アジュバントゲムシタビン（4 1 / 2サイクル）；パゾパニブ；ペムプロリズマブとデノスマブ（7サイクル）；ならびに放射線が含まれる。彼は、以下の体細胞変化に対して陽性であった：TSC2（スプライス部位848+1G>C）（NM_000548）；およびその他：DAXX（H300fs*70）；RB1（I297fs*13）；TP53（G245S）；ASMTL（R525Q）；ERBB3（L1177I）；FLT1（T377I）；RAD21（T294A）；YY1AP1（S47P）。

10

【0564】

患者は、100mg / m²の用量でABI-009処置を開始した。彼は2サイクルの処置を完了した。注目すべきAEには、発疹、口腔潰瘍が含まれる。SAEまたは用量制限事象は示されなかった。

【0565】

20

放射線報告により、ベースラインと比較して、肺、骨、リンパ節、および骨格筋に關与する代謝亢進転移性肉腫の有意な間隔の改善を伴う、療法に対して劇的な応答が示された。治験調査により、患者のPET / CTが、彼の腫瘍部位の全てが完全に非活性化している、ほぼ完全奏効と一致していることが指摘された。

【0566】

患者の突然変異の分析については、以下の表15を参照のこと。表9および表15を考慮すると、ABI-009に応答するTSC1またはTSC2突然変異を有する少なくとも2人以上の患者は、FLT1、IL7R、RB1、TP53、PTEN、およびYY1AP1のいずれかに異常を有する。

【0567】

30

表15.

40

50

【表 1 5 - 1】

	患者番号 1	患者番号 2	患者番号 4	患者番号 5	患者番号 6	患者番号 7
腫瘍	子宮内膜 間質肉腫	上皮性卵 巣がん	上皮性卵 巣がん	血管肉腫	高悪性度 肉腫	子宮内膜 がん
<i>TSC1</i>		欠失、倍 の変化:- 3.3		喪失		
<i>TSC2</i>	エクソン 18, C646 *; エクソン 30, W119 4*		エクソン 42, C175 5*		スプライ ス部位84 8+1G>C	エクソン 22 p.E78 7*; エクソン 27 p.H10 19Qfs*13 5
MSI状 態	安定	安定	安定			安定
APH1A				増幅		
AR	エクソン 1 H41Q					
ASMTL					R525Q	
BCL2L 11			エクソン 2, R103 Efs*8			
CARM1			増幅、倍 の変化3. 6			

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

CD22				G655C		
CDKN1B			増幅1, L70*			
CKS1B				増幅		
CRLF2				F107fs*9		
DAXX					H300fs*70	
DNMT1			増幅、倍の変化:3.6			
EPHA5			エクソン3, D269N			
ERBB3					L1177I	
ETS1				増幅		
FAM123B				E385_E387del		
FANCD2				5612F		
FLT1				P1201L	T377I	
FOXO1			欠失、倍の変化:-2.4			
IL7R	エクソン8, K395R			I66A		
KDR				L743_G744insCSV L		
KEAP1			増幅、倍の変化:3.6			

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 3】

MAP3K6				V269G		
MEF2B		エクソン 5, P169 S				
NF1		エクソン 13, Y48 9C				
NTRK1	増幅、倍 の変化:2. 0			G18E		
PDGFR B				V316M		
PTEN						エクソン 7 p.K260 Nfs*6
POT1				178T, G2 74E		
RAD21					T294A	
RAF1		エクソン 5, K171 R				
RB1		喪失、倍 の変化:- 1.7			I297fs*13	

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

SMARC A4			増幅、倍 の変化:4. 8			
TGFBR 2				増幅		
TP53		エクソン 4:スプ ライシン グ変異体	エクソン 6, Y220*		G245S	
YY1AP 1				増幅	S47P	
ZNF21 7				E519Q		
TMB 腫瘍遺 伝子変 異量						メガ塩基 あたり2. 6 突然変 異(mt/Mb)

10

20

【0568】

TSC1またはTSC2突然変異を有する患者におけるnab-シロリムスによる上記の結果は、Kwiatkowskiら(Clin Cancer Res. 2016;22:2445-52)に見られる低い奏効率を考慮すると特に顕著である。RECISTによれば、奏効についての標準的な定義は、30%の腫瘍縮小を必要とする。Kwiatkowskiらでは、mTOR阻害剤（例えば、テムシロリムスまたはエベロリムス）により処置した、TSC1突然変異またはコピー数喪失を有する2/32（6.25%）のみの患者、およびTSC2突然変異またはコピー数喪失を有する0%の患者が応答した。さらに、別の研究（Kwiatkowski、NCT02201212）では、2/30（7%）のみの奏効が、エベロリムスにより処置したTSC1またはTSC2突然変異を有する患者において見られた。

30

【実施例7】

【0569】

ABI-009の製造および特徴付け。

この実施例は、前述の実施例のABI-009組成物を作製する方法を実証する。より詳細については、PCT/US2020/057710、ならびに米国仮特許第62/927,047号および同第62/936,212号に見出され得、それらは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0570】

エマルションを調製して、アルブミン-ラパマイシンナノ粒子を形成した。エマルションは、異なる比率にて異なる有機溶媒を試験することによって最適化した。クロロホルムおよびアルコールを含む有機相を、6:4の比のクロロホルム:エタノールまたはクロロホルム:イソプロパノールにて試験した。クロロホルムおよびtert-ブタノールを含む有機相を、6:4、9:1、および7:3のクロロホルム:tert-ブタノールの比にて試験した。試料をまた、0.6MのNaClまたは10%スクロースの存在下または非存在下で試験した。30mg/mlのヒトアルブミン(HA)を含む水溶液を調製した。アルブミンは、安定剤のカプリル酸ナトリウム(0.08mM/g)およびN-アセチ

50

ルトリプトファネート（ 0.08 mM/g ）を含有した。水溶液および様々な有機溶液を、高せん断ホモジナイザーにおいて96：4の比の水溶液：有機溶液にて混合して、粗エマルジョンを形成した。粗エマルジョンを、ワイプフィルム蒸発器（wiped film evaporator）に接続された高圧ホモジナイザーに供給した。蒸発後（PE）懸濁液をプールし、約 2°C ～約 8°C に保持した。保持およびプールの後、PEを、ラパマイシン（RP-HPLCにより）およびHA（SEC-UVにより）についてアッセイした。アッセイ値に基づいて、PE懸濁液を20% HA溶液により希釈して、約 7 mg/ml のラパマイシンおよび 56 mg/ml のアルブミンのラパマイシン濃度を得た。異なる調製条件を、粒径（ $0.2 \mu\text{m}$ 濾過の前後）について、および $0.2 \mu\text{m}$ フィルターを通る濾過性についてアッセイした。結果を以下の表16にまとめる。

10

【0571】

【表16】

表 16. ベンチスケール製造実験。				
試料ID	溶媒	Z平均(nm)(非濾過)	Z平均(nm)(濾過済)	0.2 μm 濾過性(m l/フィルター)
試料1	CHCl ₃ :EtOH	193.5	175.8	7
試料2	CHCl ₃ :EtOH	195.9	171.2	4-5
試料3	CHCl ₃ :EtOH	178.6	159.9	7
試料4	CHCl ₃ :EtOH	154.7	135.9	10
試料5	CHCl ₃ :EtOH	183.6	169.1	10
試料6	CHCl ₃ :EtOH	194.9	179.1	7
試料7	CHCl ₃ :tBa	191.4	175.6	10
試料8	CHCl ₃ :IPA	199.7	178.8	7-8
試料9	CHCl ₃ :EtOH	212.5	189.5	7.5
試料10	CHCl ₃ :tBa	134.6	83.3	10
試料11	CHCl ₃ :tBa	155.1	138.2	12-15
試料12	CHCl ₃ :tBa	224.0	153.9	2-3
試料13	CHCl ₃ :EtOH	174.1	148.2	5-7

20

30

【0572】

試料11は、フィルターあたりの容量および低い平均粒径に基づいて最適な濾過性を実証した。さらに、試料11は、光学顕微鏡によって決定して、他の試料と比較して低減した繊維を有した。試料11の最適化された条件を使用してABI-009を調製した。

【0573】

試料11の最適化された条件を使用して、商業用バッチの医薬組成物を調製した。商業用バッチの希釈PEを、 $0.2 \mu\text{m}$ フィルターを通して濾過する。濾過した生成物を、約5000～6000個の脱パイロジェンバイアルにアリコートし、滅菌ストッパーにより栓をして、各々約 100 mg のラパマイシンおよび約 800 mg のアルブミンの凍結乾燥ケーキを含む最終生成物の密封バイアルを得る。各バイアルの雰囲気、栓をする前に窒素NFと置き換える。各バイアルは、約 0.068 mM /バイアルのカプリル酸ナトリウムおよびN-アセチルトリプトファネートの各々、ならびに微量または検出できない量のみのクロロホルムおよびtert-ブタノールを含有する。各バイアルを20mlの0.9% NaClにより再構成して、 5 mg/ml のラパマイシンの注射液を得ることができる。

40

【0574】

多角度光散乱および示差屈折率検出器（SEC-MALS-RI）を備えたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して研究を行って、ABI-009中のアルブミンのアルブミ

50

ンオリゴマー状態を特徴付けた。凍結乾燥生成物の製造ロット（ラパマイシンタンパク質結合粒子中に100mgのラパマイシンを含むバイアル）を、20mlの生理食塩水により再構成して、5mg/mlのラパマイシンを得た。試料を、Beckman Coulter Microfuge 22R遠心分離機において、24℃で1時間、14,000rpmにて遠心分離した。試料はアリコートして、凍結することができるが、1回の凍結／解凍サイクルのみしか可能ではなかった。規格化定数を、生理食塩水中の4mg/ml濃度のU.S.P. Albutein（登録商標）25%（ロット番号B3ALC00082）標準物により決定した。100μlの各試料を、1ml/分の流量で生理食塩水移動相を用いてBioSep-S3000（ $<7 \times 10^5$ Da；5μm）カラム中に注入した。Wyatt DAWN HELEOS IIおよびWyatt Optilab T-rEX検出器を使用した。ナノ粒子試料を、注射前に生理食塩水中で10倍に希釈した。再構成したストック試料、遠心分離からのペレット、および遠心分離からの上清を試験した。遠心分離についての対照として、上清を分離していない試料も再懸濁して、遠心分離からのオリゴマープロファイルの安定性を試験した。

10

【0575】

ロット番号1、ロット番号2、ロット番号3、ロット番号8、ロット番号10、ロット番号14、およびロット番号16と指定したABE-009ロットを評価した。試料を、遠心分離なし（ストック）または遠心分離後（ペレットおよび上清）で試験した。対照として、ペレット化後の試料も再構成して、ペレット化が、オリゴマープロファイルを実質的に変化させなかったことを実証した。

20

【0576】

30

40

50

【表 17】

表17.SEC-MALS-RIオリゴマー研究			
試料	単量体(%)	二量体(%)	三量体(%)
ロット番号1遠心分離前	89.0	9.2	1.8
ロット番号1遠心分離後	88.3	9.6	2.3
ロット番号1ペレット	77.0	13.5	9.5
ロット番号1上清	89.3	9.2	1.5
ロット番号2遠心分離前	87.7	9.9	2.4
ロット番号2遠心分離後	87.8	9.9	2.3
ロット番号2ペレット	74.1	15.2	10.6
ロット番号2上清	88.9	9.3	1.7
ロット番号3遠心分離前	89.1	8.9	2.0
ロット番号3遠心分離後	89.2	8.8	2.0
ロット番号3ペレット	80.0	12.4	7.6
ロット番号3上清	90.1	8.4	1.5
ロット番号8遠心分離前	86.3	10.9	2.9
ロット番号8遠心分離後	ND	ND	ND
ロット番号8ペレット	77.7	13.9	8.4
ロット番号8上清	87.3	10.3	2.3
ロット番号10遠心分離前	89.1	8.8	2.1
ロット番号10遠心分離後	ND	ND	ND
ロット番号10ペレット	74.0	15.5	10.5
ロット番号10上清	89.9	8.4	1.7
ロット番号14遠心分離前	90.7	7.9	1.4
ロット番号14遠心分離後	ND	ND	ND
ロット番号14ペレット	78.5	12.9	8.6
ロット番号14上清	89.6	8.7	1.7
ロット番号16遠心分離前	89.1	8.8	2.1
ロット番号16遠心分離後	89.2	8.8	2.0
ロット番号16ペレット	74.2	16.2	9.6
ロット番号16上清	90.0	8.4	1.6

【0577】

ABI-009におけるヒトアルブミンのオリゴマープロファイルのさらなる特徴付けを、代替の方法を用いて実施した。ロット番号1、ロット番号2、ロット番号5、およびロット番号15と指定したABI-009ロットからの試料をアッセイした。各ロットからの凍結乾燥試料を生理食塩水中で再構成して、約5 mg/mLのラパマイシンを含む再構成した医薬懸濁液を得た。

【0578】

総アルブミンオリゴマープロファイルを評価するために、水を使用して各々の再構成した試料懸濁液を500 mLのメスフラスコに定量的に移し、次いで水により容量に希釈することによって、ストック試料懸濁液を1.8 mg/mLのラパマイシンの標的濃度で調製した。ストック試料懸濁液を2~8℃で保存した。5.0 mLのストック試料懸濁液を、水により50 mLに希釈することによって、作業試料懸濁液を0.18 mg/mLの標的濃度で調製した。作業試料懸濁液を2~8℃で保存した。サイズ排除クロマトグラフィ

ーを、228 nmでのUV検出を備えた、アルブミンに適した分離能力のカラムにより使用した。移動相は、7.5%メタノール中の0.10 MのK₂HPO₄から構成された。クロマトグラムのピークを積分して、異なるオリゴマー種の組成および組成中の総アルブミンを決定した。

【0579】

この組成のナノ粒子部分および非ナノ粒子部分のアルブミンオリゴマープロファイルを決定するために、5 mg/mLのラパマイシン再構成懸濁液4 mLを、超遠心分離管に移し、41分間、50,000 rpmで遠心分離した。ペレットを乱すことなくマイクロピペットを使用して上清を分離し、上記のように7.5%メタノール中の0.10 MのK₂HPO₄を含む移動相を用いてUV検出器を備えたSECによって分析した。ペレット（ナノ粒子部分）を、2~3 mLの精製水により注意深く洗浄した。リンセート（rinseate）をデカントした。2 mLのエタノールをペレットに加えた。次いでエタノール中のペレットを、完全に分散するまで水浴中で超音波処理した。分散したペレットを、新しい超遠心分離管にピペットにより移した。さらに3 mLのエタノールを加え、管を、20分間、10,000 rpmで遠心分離した。遠心分離後、ペレットを乱すことなく上清をデカントした。3 mLの生理食塩水をペレットに加え、15分間溶解させた。ガラス製パスツールピペットを使用して、混合物を10 mLのメスフラスコに移した。生理食塩水を使用して、残りの材料を10 mLのメスフラスコに移した。試料を生理食塩水により10 mLに希釈し、完全に溶解するまで超音波処理した。試料を、7.5%メタノール中の0.10 MのK₂HPO₄を含む移動相を用いてUV検出器を備えたSECによって分析して、ナノ粒子部分のオリゴマープロファイルを決定した。

【0580】

全組成、非ナノ粒子部分、およびナノ粒子部分についてのロット番号1、番号2、番号5、および番号15のオリゴマープロファイルを、以下の表18にまとめる。

【0581】

10

20

30

40

50

【表 18】

表18.ABI-009中のヒトアルブミンの組成				
ロット番号/部分	ヒトアルブミン組成(%)			
	単量体	二量体	オリゴマー	ポリマー
ロット番号1/合計	85.06	8.53	2.14	4.27
ロット番号1/非ナノ粒子	89.23	8.16	1.77	0.83
ロット番号1/ナノ粒子	36.99	10.96	3.47	48.58
ロット番号2/合計	85.08	8.89	2.13	3.89
ロット番号2/非ナノ粒子	89.01	8.52	1.72	0.75
ロット番号2/ナノ粒子	38.5	11.23	3.72	46.55
ロット番号5/合計	86.94	7.41	1.6	4.05
ロット番号5/非ナノ粒子	90.38	6.99	1.59	1.04
ロット番号5/ナノ粒子	39.13	10.34	2.93	47.60
ロット番号15/合計	85.49	8.34	2.05	4.11
ロット番号15/非ナノ粒子	89.13	8.09	1.86	0.92
ロット番号15/ナノ粒子	38.56	9.72	2.65	49.07

【0582】

安定同位体トレーサー限外濾過アッセイ (SITUA) を使用してABI-009の12個のロット (ロット番号1~10およびロット14~15) からラパマイシン薬物放出を分析するための研究も行った (Skoczen et al., Stable Isotope Method to Measure Drug Release from Nanomedicines, J. Control Release, 220(A):169-174 (2015)を参照のこと。10分のインキュベーション後、薬物放出を、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ のラパマイシンで調べた。簡潔に述べると、安定な同位体標識されたラパマイシンを、4.5%のヒト血清アルブミン (0.9%の生理食塩水中に希釈した25%のAlbutein HSA) にスパイクした。MeOH溶媒ラパマイシン (対照として) または各ロットの新鮮な再構成試料を $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ で加えた。29℃で10分の平衡後、試料の一部を採取し、29℃に予熱したVivacoon (登録商標) 10kDa MWCO遠心分離デバイスを使用して濾過する。試料および限外濾過をLC-MSによって分析して、標準のラパマイシンおよび同位体標識されたラパマイシンの濃度を決定する。同位体標識されたラパマイシンの限外濾過可能な画分は、遊離非結合画分の尺度を表す。封入および非封入ナノ粒子画分も計算することができる。

【0583】

10

20

30

40

50

【表 19】

表19.薬物放出のロット比較				
ロット	10μg/ml		500μg/ml	
	平均放出(%)	SD/%CV	平均放出(%)	SD/%CV
遊離ラパマイシン	97.2	5.0/5.1	18.3	2.1/11.8
ロット番号1	94.7	2.0/2.2	16.7	1.2/7.5
ロット番号2	89.8	3.4/3.8	15.6	0.6/3.8
ロット番号3	89.7	3.2/3.5	15.1	0.7/4.6
ロット番号4	107.5	1.5/1.4	23.3	1.0/4.3
ロット番号5	107.7	3.1/2.9	24.7	0.7/2.8
ロット番号6	104.5	3.4/3.3	23.2	2.0/8.7
ロット番号7	99.9	4.3/4.3	19.5	1.0/5.3
ロット番号8	96.0	2.2/2.3	18.5	0.8/4.6
ロット番号9	99.1	2.3/2.3	19.3	1.5/7.8
ロット番号10	100.6	9.0/8.9	15.4	2.1/13.6
ロット番号14	100.7	5.2/5.2	16.1	0.9/5.4
ロット番号15	106.3	2.5/2.4	17.7	1.1/5.9

10

20

【0584】

表19にまとめられているように、全てのロットは、遊離薬物対照と同様に、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ で89～106%の計算された放出、および $500\mu\text{g}/\text{ml}$ で15～25%の放出を示し、溶解度に依存する薬物放出を支持し、一貫性のある製剤を示す。標準偏差および変動係数も示す。

【実施例8】

【0585】

特定の突然変異が病原性であるかどうかを評価するためにアルゴリズムを設計した。図14A～14Bを参照のこと。

30

【実施例9】

【0586】

本出願において論じられた結果（実施例1、2、3A、3Bおよび5など）および少しの参考文献に基づいてTSC1またはTSC2突然変異（不活化突然変異、遺伝子の喪失または欠失を含む）を有する患者の他の遺伝子において見られるさらなる異常を研究するために分析を行った。Wagle, et al, N Engl J Med 2014; 371:1426-1433; Perini et al Blood Cancer Journal 6, e420 (2016); Alsidawi and Kasi 2018 Cold Spring Harb Mol Case Stud 4: a00222, Dickson et al., Int J Cancer. 2013 Apr 1;132(7):1711-7; Wagner et al., J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28 (5):835-40; Lyer et al., Science. 2012 Oct 12;338(6104):221; Lim et al., Oncotarget. 2016; 7:24172-24178; Kwiatkowski et al. Clin Cancer Res. 2016 May 15;22(10):2445-2452; Voss et al, Clin Cancer Res January 15 2019 (25) (2) 506-514; Roldan-Romero et al., Int. J. Cancer, 146: 1435-1444;およびHuynh et al., Mol Cancer Ther. 2015 May;14(5):1224-35)を参照のこと。

40

【0587】

本発明者らは、以下の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有する患者において発生することを見出した：AKT1、ALK、APC、APH1A、AR、ARID1A、ARID1B、ARID2、ASMTL、ASXL1、ATR、ATRX、AXI

50

N1、AXL、BAP1、BARD1、BCL11A、BCL2L11、B2M、BLM、BRCA1、BRCA2、BRD4、BRIP1、BUB1B、CASC5、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCND3、CCNE1、CD22、CD36、CD274、CDC73、CDH4、CDK12、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CSF1R、CKS1B、CREBBP、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DCC、DDR1、DDR2、DICER1、DMC1、DNMT1、DNMT3A、EP300、EPCAM、EPHA3、EPHA5、ERCC5、ERBB3、ERBB4、ERRFI1、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、EZH2、FAM123B、FAN1、FANCA、FANCB、FANCD2、FANCF、FANCL、FAS、FAT1、FBX011、FGF6、FGFR3、FGFR4、FLCN、FLT1、FLT3、FLT4、FOXL2、FOXO1、GATA1、GATA2、GATA6、GEN1、GLI1、GLI2、GNAS、H19、HELQ、HGF、HNF1A、IL7R、JAK1、JAK2、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDM4C、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KIT、KLF4、KMT2A、KMT2D、KRAS、MAP2K2、MAP3K1、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MET、MGA、MLLT10、MSH2、MSH3、MSH6、mTOR、MUTYH、MYCN、NBN、NF1、NF2、NPM1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PARP1、PRKDC、PBRM1、PDCD1LG2、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PIK3C2G、PIK3CG、PIK3R1、PMS2、POLD1、POLE、POLQ、POT1、PRKDC、PTCH1、PTEN、PTPRD、PVRL4、RAD21、RAD50、RAD51C、RANBP2、RAF1、RB1、RBBP8、RBM10、RET、RICTOR、RIF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、RSPO2、SDHA、SETBP1、SETD2、SMAD2、SMAD4、SMARCA4、SMO、SNCAIP、SOCS1、SOX9、SUFU、TAF、TCEB1、TET2、TGFB2、TIPARP、TLX3、TNFAIP3、TP53、TP53BP1、TRIM37、TSHR、TYRO、UIMC1、VHL、WHSC1L1、WRN、XPA、XPO1、YY1AP1、ZNF217。

10

20

30

【0588】

これらの遺伝子の中で、ARID1A、ARID1B、AXIN1、BAP1、BRCA2、BUB1B、CDH4、CDKN2C、ERBB3、EXT1、FANCD2、FAT1、FLT1、FLT4、FOXL2、GLI1、GLI2、GNAS、IL7R、KDM6A、KIT、NOTCH3、NSD1、NTRK1、PARP1、PBRM1、PIK3CG、PMS2、POLD1、POLE、PTCH1、PTEN、RB1、RET、RIF1、SETD2、SMARCA4、TLX3、WRN、XPO1、またはYY1AP1の異常が、分析した患者の5%超において見られた。

40

【0589】

ARID1A、BAP1、CDKN2C、ERBB3、FLT1、NTRK1、PBRM1、PTEN、RB1、RIF1、SETD2、SMARCA4、TLX3、TP53、またはVHLの異常が、分析した患者の10%超において見られた。

【0590】

RB1およびPTENの異常が、分析した患者の20%超において見られた。

【0591】

APH1A、ASXL1、BCL2L11、BRD4、BUB1B、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCNE1、CD22、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DMC1、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCA、FANCB、FGFR4、FLT1、FLT4、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2

50

、H19、HELQ、IL7R、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDR、KEAP1、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NF1、NPM1、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PRKDC、PDGFRA、POLQ、POT1、PRKDC、PVRL4、RAD21、RAF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、SDHA、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、TCEB1、TET2、TSHR、UIMC1、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF217のいずれかの突然変異が、本明細書に記載される実施例に基づいてTSC1またはTSC2突然変異を有する患者において観察された。これらの突然変異のいずれも、上記に論じられた参考文献のいずれかに記載されたTSC1またはTSC2突然変異を有する患者において観察されなかった。

10

【0592】

AR、APH1A、ATRX、ARID1B、BRD4、BRCA2、BUB1B、CNE1、C19orf40、CDH4、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DICER1、DMC1、DNMT3A、EP300、ERCC5、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FANCF、FANCD2、FAN1、FLT1、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KIT、KMT2A、KMT2D、MAP3K6、MCL1、MAP3K1、MCM8、MEF2B、MEN1、MSH2、MUTYH、MYCN、NOTCH3、NSD1、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RB1、RBBP8、RIF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、SUFU、TCEB1、TET2、TGFB2、TLX3、TP53、TP53BP1、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF217のいずれかの突然変異が、本明細書に記載される実施例に基づいてTSC1突然変異を有する患者において観察された。APH1A、BRD4、BUB1B、CNE1、C19orf40、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DMC1、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FLT1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NSD1、NF1、NTRK1、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、TCEB1、TET2、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、およびZNF217の突然変異は、上記に論じられた参考文献のいずれにも記載されていなかった。

20

30

【0593】

ATR、AR、ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BLM、BRCA2、BRIP1、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CNE1、CDH4、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPHA5、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、EZH2、FAT1、FAN1、FANCA、FANCL、FANCD2、FGFR3、FGFR4、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、FLT4、GNAS、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KDM6A、KEAP1、KIT、KLF4、MAP3K1、MCM8、MGA、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PMS2、POLQ、PRKDC、PTEN、PTCH1、PRKDC、RAD21、RAD50、RB1、RET、RIF1、RSPO2、SETBP1、SETD2、SMARCA4、SOCS1、TLX3、TP53、TRIM37、UIMC1、VHL、WHSC1L1、XPA、WRN、およびYY1AP1のいずれかの突然変異が、本明細書に記載される実施例に基づいてTSC2突然変異を有する患者において観察された。

40

【0594】

50

ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、FANCA、FGFR4、FLT1、FOXO1、FLT4、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KEAP1、MCM8、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、POLQ、PRKDC、RAD21、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、UIMC1、WHSC1L1、XPA、およびYY1AP1のいずれかの突然変異は、上記に論じられた参考文献のいずれにも記載されていなかった。

【0595】

上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例1、2、3A、3Bおよび5など）（合計92人の患者）に基づいて、TP53、RB1、VHL、PBRM1、PTEN、SETD2、BAP1、BRCA2、FANCD2、ARID1A、ARID1B、CDKN2A、FAT1、KDM6A、KIT、PDGFRB、RIF1のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有した患者の少なくとも約5.7%において観察された。TP53、RB1、VHLのいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有した全患者の少なくとも約11.5%において観察された。これらの中で、TP53の突然変異は、TSC1またはTSC2突然変異を有した患者の少なくとも約49.4%において観察された。RB1またはVHLの突然変異が、それぞれ、TSC1またはTSC2突然変異を有した全患者の少なくとも17.2%または11.5%において観察された。以下の表20を参照のこと。

【0596】

本出願において論じられた結果（実施例1、2、3A、3Bおよび5など）（合計25人の患者）に基づいて、TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C、ATRX、YY1AP1、XPA、WRN、PTCH1、PMS2、PDGFRB、NSD1、KMT2A、KDM6A、IL7R、GNAS、GLI2、GLI1、FLT4、FAT1、FANCD2、EXT1、DNMT3A、DAXX、CDH4、CCNE1、およびBUB1Bのいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有した患者の少なくとも約8%において観察された。これらの中で、TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C、およびATRXのいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有した患者の少なくとも約12%において観察された。TP53またはRB1の突然変異が、それぞれ、TSC1またはTSC2突然変異を有した患者の少なくとも約48%または28%において観察された。以下の表20を参照のこと。

【0597】

表20. TSC1またはTSC2突然変異を有する患者における突然変異頻度。

10

20

30

40

50

【表 20 - 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	49.4%	TP53	48.0%	TP53	50.0%
MSS	29.9%	RB1	28.0%	MSS	32.3%
TMB<10	18.4%	MSS	24.0%	TMB<10	22.6%
RB1	17.2%	PTEN	12.0%	VHL	14.5%
VHL	11.5%	RIF1	12.0%	RB1	12.9%
PTEN	9.2%	ATRX	12.0%	PBRM1	12.9%
PBRM1	9.2%	TLX3	12.0%	TMB>10	12.9%
TMB>10	9.2%	CDKN2C	12.0%	SETD2	9.7%
SETD2	8.0%	ERBB3	12.0%	BAP1	9.7%
BRCA2	6.9%	FLT1	12.0%	PTEN	8.1%
FANCD2	6.9%	NTRK1	12.0%	ARID1A	8.1%
BAP1	6.9%	SMARCA4	12.0%	CDKN2A	8.1%
RIF1	5.7%	TMB<10	8.0%	BRCA2	6.5%
FAT1	5.7%	BRCA2	8.0%	FANCD2	6.5%
KDM6A	5.7%	FANCD2	8.0%	ARID1B	6.5%
PDGFRB	5.7%	FAT1	8.0%	KIT	6.5%
ARID1B	5.7%	KDM6A	8.0%	AXIN1	6.5%
KIT	5.7%	PDGFRB	8.0%	POLD1	6.5%
ARID1A	5.7%	CCNE1	8.0%	FAT1	4.8%
CDKN2A	5.7%	DAXX	8.0%	KDM6A	4.8%
ATRX	4.6%	GNAS	8.0%	PDGFRB	4.8%
TLX3	4.6%	PMS2	8.0%	FGFR3	4.8%

【表 20 - 2】

CCNE1	4.6%	CDH4	8.0%	FOXL2	4.8%
DAXX	4.6%	DNMT3A	8.0%	KMT2D	4.8%
GNAS	4.6%	PTCH1	8.0%	NOTCH3	4.8%
PMS2	4.6%	WRN	8.0%	RET	4.8%
FGFR3	4.6%	BUB1B	8.0%	CDKN2B	4.8%
FOXL2	4.6%	EXT1	8.0%	PARP1	4.8%
KMT2D	4.6%	FLT4	8.0%	PIK3CG	4.8%
NOTCH3	4.6%	GLI1	8.0%	POLE	4.8%
RET	4.6%	GLI2	8.0%	XPO1	4.8%
AXIN1	4.6%	IL7R	8.0%	RIF1	3.2%
POLD1	4.6%	KMT2A	8.0%	CCNE1	3.2%
CDKN2C	3.4%	NSD1	8.0%	DAXX	3.2%
ERBB3	3.4%	XPA	8.0%	GNAS	3.2%
FLT1	3.4%	YY1AP1	8.0%	PMS2	3.2%

10

20

30

40

50

MSS: 安定なマイクロサテライト状態。

【0598】

この実施例における分析のために、完全奏効、部分奏効を有するか、または安定な疾患を達成した患者は、mTOR阻害剤またはABI-009に応答するとみなされた。

【0599】

上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例1、2、3A、3Bおよび5など）（合計約51人の患者）に基づいて、TP53、VHL、RB1、PBRM1、ATRX、KDM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、FLT1、NTRK1、TLX3、およびBRCA2のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有したmTOR阻害剤（例えば、ABI-009）に応答する患者の少なくとも約5.9%において観察された。これらの中で、TP53、VHL、RB1、PBRM1のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有したmTOR阻害剤（例えば、ABI-009）に応答する患者の少なくとも約11.8%において観察された。以下の表21を参照のこと。

10

【0600】

本出願において論じられた結果（実施例1、2、3A、3Bおよび5など）（合計約18人の患者）に基づいて、TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、およびYY1AP1のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有したmTOR阻害剤（例えば、ABI-009）に応答する患者の少なくとも約11.1%において観察された。これらの中で、TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、およびTLX3のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1またはTSC2突然変異を有したmTOR阻害剤（例えば、ABI-009）に応答する患者の少なくとも約16.7%において観察された。以下の表21を参照のこと。

20

【0601】

表21. TSC1またはTSC2突然変異を有するmTOR応答患者における突然変異頻度

30

40

50

【表 2 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	43.1%	TP53	44.4%	TP53	42.4%
VHL	17.6%	MSS	33.3%	VHL	27.3%
MSS	11.8%	RB1	22.2%	PBRM1	18.2%
RB1	11.8%	ATRX	16.7%	ARID1A	12.1%
PBRM1	11.8%	FLT1	16.7%	BAP1	12.1%
ATRX	7.8%	NTRK1	16.7%	RET	9.1%
KDM6A	7.8%	TLX3	16.7%	SETD2	9.1%
RET	7.8%	KDM6A	11.1%	RB1	6.1%
SETD2	7.8%	CDH4	11.1%	KDM6A	6.1%
ARID1A	7.8%	CDKN2C	11.1%	BRCA2	6.1%
BAP1	7.8%	DAXX	11.1%	ATRX	3.0%
FLT1	5.9%	ERBB3	11.1%	AR	3.0%
NTRK1	5.9%	GNAS	11.1%	ARID2	3.0%
TLX3	5.9%	IL7R	11.1%	ASXL1	3.0%
BRCA2	5.9%	PDGFRB	11.1%	ATR	3.0%
CDH4	3.9%	PMS2	11.1%	DNMT3A	3.0%
CDKN2C	3.9%	PTEN	11.1%	FANCD2	0.030303
DAXX	3.9%	SMARCA4	11.1%	FGFR3	3.0%
ERBB3	3.9%	YY1AP1	11.1%	JAK2	3.0%
GNAS	3.9%	TMB<10	11.1%	PTCH1	3.0%

10

20

【0602】

以下の表 2 2 は、T S C 1 または T S C 2 突然変異を有した m T O R 阻害剤に対する非応答者における突然変異頻度を示す。G L I 1、K M T 2 A、N S D 1、R I F 1、または X P A の突然変異が、m T O R 阻害剤（例えば、A B I - 0 0 9）に対する応答者より高い頻度で非応答者において見られた。

30

【0603】

表 2 2. T S C 1 または T S C 2 突然変異を有する m T O R 非応答者における突然変異頻度。

【表 2 2】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	50.0%	TP53	57.1%	TP53	33.3%
RB1	30.0%	RB1	42.9%	FGFR3	33.3%
GLI1	20.0%	GLI1	28.6%	KDM6A	33.3%
KMT2A	20.0%	KMT2A	28.6%		
NSD1	20.0%	NSD1	28.6%		
RIF1	20.0%	RIF1	28.6%		
XPA	20.0%	XPA	28.6%		

40

【0604】

T S C 1 分析

50

以下の表 23 は、TSC1 突然変異を有した患者における突然変異頻度を示す。上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3A、3B および 5 など）（合計 44 人の患者）に基づいて、TP53、RB1、VHL、および PBRM1 のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、TSC1 突然変異を有した全患者の少なくとも約 16.3% において観察された。本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3A、3B および 5 など）（合計 9 人）に基づいて、TP53、RB1、GLI1、KMT2A、NSD1、NTRK1、SMARCA4 および XPA のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、TSC1 突然変異を有した全患者の少なくとも約 22.2% において観察された。

【0605】

表 23. TSC1 突然変異を有する患者における突然変異頻度。

【表 23-1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	48.8%	TP53	66.7%	TP53	44.1%
RB1	20.9%	RB1	55.6%	VHL	23.5%
MSS	18.6%	GLI1	22.2%	MSS	20.6%
VHL	18.6%	KMT2A	22.2%	PBRM1	20.6%
PBRM1	16.3%	NSD1	22.2%	RB1	11.8%
ARID1B	9.3%	NTRK1	22.2%	BAP1	11.8%
FANCD2	9.3%	SMARCA4	22.2%	POLD1	11.8%
FAT1	9.3%	XPA	22.2%	SETD2	11.8%
FOX L2	9.3%	APH1A	11.1%	TMB<10	11.8%
KIT	9.3%	ARID1B	11.1%	TMB>10	11.8%
NOTCH3	9.3%	ATRX	11.1%	ARID1B	8.8%
PDGFRB	9.3%	BRCA2	11.1%	FANCD2	0.088235
PTEN	9.3%	BRD4	11.1%	FAT1	8.8%
BAP1	9.3%	BUB1B	11.1%	FOX L2	8.8%
POLD1	9.3%	C19orf40	11.1%	KIT	8.8%
SETD2	9.3%	CCNE1	11.1%	NOTCH3	8.8%
TMB<10	9.3%	CD22	11.1%	PDGFRB	8.8%
TMB>10	9.3%	CDH4	11.1%	PTEN	8.8%
FAN1	7.0%	CDKN2C	11.1%	ARID1A	8.8%
KMT2D	7.0%	CEBPA	11.1%	AXIN1	8.8%
RIF1	7.0%	CHEK1	11.1%	KDM6A	8.8%
ARID1A	7.0%	CKS1B	11.1%	PARP1	8.8%
AXIN1	7.0%	CRLF2	11.1%	PIK3CG	8.8%
KDM6A	7.0%	CTCF	11.1%	POLE	8.8%
PARP1	7.0%	CYLD	11.1%	FAN1	5.9%
PIK3CG	7.0%	DICER1	11.1%	KMT2D	5.9%
POLE	7.0%	DMC1	11.1%	RIF1	5.9%

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

GLI1	4.7%	DNMT3A	11.1%	AR	5.9%
KMT2A	4.7%	EP300	11.1%	BCL11A	5.9%
NSD1	4.7%	ERCC5	11.1%	BLM	5.9%
NTRK1	4.7%	ERBB3	11.1%	CDK12	5.9%
SMARCA4	4.7%	ETS	11.1%	ERRFI1	5.9%
XPA	4.7%	ETV4	11.1%	FANCL	5.9%
ATRX	4.7%	EXO1	11.1%	FGFR3	5.9%
CCNE1	4.7%	EXT1	11.1%	GNAS	5.9%
CDH4	4.7%	FAM123B	11.1%	HNF1A	5.9%
EP300	4.7%	FAN1	11.1%	MGA	5.9%
ERCC5	4.7%	FANCB	11.1%	MSH3	5.9%
FANCF	4.7%	FANCD2	0.111111	NOTCH2	5.9%
MAP3K1	4.7%	FANCF	11.1%	PMS2	5.9%
MSH2	4.7%	FAT1	11.1%	RAD50	5.9%
MUTYH	4.7%	FLT1	11.1%	SMO	5.9%
RBBP8	4.7%	FOXL2	11.1%	XPO1	5.9%
SUFU	4.7%	GATA2	11.1%	ATRX	2.9%
TGFBR2	4.7%	GEN1	11.1%	CCNE1	2.9%
TLX3	4.7%	GLI2	11.1%	CDH4	2.9%
TP53BP1	4.7%	IL7R	11.1%	EP300	2.9%
AR	4.7%	KAT6B	11.1%	ERCC5	2.9%
BCL11A	4.7%	KDR	11.1%	FANCF	2.9%
BLM	4.7%	KIT	11.1%	MAP3K1	2.9%
CDK12	4.7%	KMT2D	11.1%	MSH2	2.9%
ERRFI1	4.7%	MAP3K1	11.1%	MUTYH	2.9%
FANCL	4.7%	MAP3K6	11.1%	RBBP8	2.9%
FGFR3	4.7%	MCL1	11.1%	SUFU	2.9%
GNAS	4.7%	MCM8	11.1%	TGFBR2	2.9%
HNF1A	4.7%	MEF2B	11.1%	TLX3	2.9%
MGA	4.7%	MEN1	11.1%	TP53BP1	2.9%
MSH3	4.7%	MSH2	11.1%	AKT1	2.9%

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

NOTCH2	4.7%	MUTYH	11.1%	ALK	2.9%
PMS2	4.7%	MYCN	11.1%	APC	2.9%
RAD50	4.7%	NF1	11.1%	ASXL1	2.9%
SMO	4.7%	NOTCH3	11.1%	AXL	2.9%
XPO1	4.7%	PDGFRB	11.1%	BARD1	2.9%
APH1A	2.3%	POLQ	0.111111	BRCA1	2.9%
BRCA2	2.3%	POT1	11.1%	BRIP1	2.9%
BRD4	2.3%	PTEN	11.1%	CASC5	2.9%
BUB1B	2.3%	PVRL4	11.1%	C17orf39	2.9%
C19orf40	2.3%	RAF1	11.1%	CREBBP	2.9%
CD22	2.3%	RBBP8	11.1%	DCC	2.9%
CDKN2C	2.3%	RIF1	11.1%	DDR1	2.9%
CEBPA	2.3%	RIT1	11.1%	DDR2	2.9%
CHEK1	2.3%	RNF43	11.1%	EPHA3	2.9%
CKS1B	2.3%	ROS1	11.1%	EPHA5	2.9%
CRLF2	2.3%	RPTOR	11.1%	EZH2	2.9%
CTCF	2.3%	SDHA	11.1%	FAS	2.9%
CYLD	2.3%	SUFU	11.1%	FGF6	2.9%
DICER1	2.3%	TCEB1	11.1%	GATA1	2.9%
DMC1	2.3%	TET2	11.1%	GATA6	2.9%
DNMT3A	2.3%	TGFBR2	11.1%	HGF	2.9%
ERBB3	2.3%	TLX3	11.1%	JAK1	2.9%
ETS	2.3%	TP53BP1	11.1%	JAK2	2.9%
ETV4	2.3%	TSHR	11.1%	KDM5C	2.9%
EXO1	2.3%	WHSC1L1	11.1%	KLF4	2.9%
EXT1	2.3%	YY1AP1	11.1%	KRAS	2.9%
FAM123B	2.3%	ZNF217	11.1%	MAP2K2	2.9%
FANCB	2.3%	MSS	11.1%	MET	2.9%

10

20

30

【0606】

TSC1 突然変異を有する患者の中で、以下の表 2 4 および 2 5 は、それぞれ、mTOR 阻害剤（例えば、ABI-009）に回答する患者および回答しない患者における突然変異頻度を示す。表 2 4 に示されるように、上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計約 2 3 人の患者）に基づいて、VHL、TP53、PBRM1、BAP1、NTRK1、RB1、ATRX、FANCD2、ARID1A、KDM6A のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、TSC1 突然変異を有した全応答患者の少なくとも約 8 . 7 % において観察された。本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計 4 人の患者）に基づいて、NTRK1、RB1、TP53、APH1A、ATRX、BUB1B、CD22、CDH4、CDKN2C、CEBPA、CKS1B、CRLF2、ETS、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MCL1、MEF2B、MUTYH、NF1、NOTCH3、PDGFRB、POT1、PVRL4、RAF1、RBBP8、RIT1、SDHA、SMARCA4、TET2、TGFBR2、TLX3、YY1AP1、および ZNF217 のいずれ

40

50

か1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1突然変異を有した全応答患者の少なくとも約25%において観察された。これらの中で、NTRK1、RB1、およびTP53のいずれか1つまたは複数での1つまたは複数の突然変異が、TSC1突然変異を有した全応答患者の少なくとも約50%において観察された。

【0607】

表24. TSC1突然変異を有するmTOR阻害剤応答者における突然変異頻度。

【表24-1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
VHL	34.8%	NTRK1	50.0%	VHL	42.1%
TP53	26.1%	RB1	50.0%	PBRM1	31.6%
PBRM1	26.1%	TP53	50.0%	TP53	21.1%
BAP1	13.0%	APH1A	25.0%	BAP1	15.8%
NTRK1	8.7%	ATRX	25.0%	ARID1A	10.5%
RB1	8.7%	BUB1B	25.0%	KDM6A	10.5%
ATRX	8.7%	CD22	25.0%	ATRX	5.3%
FANCD2	8.7%	CDH4	25.0%	FANCD2	5.3%
ARID1A	8.7%	CDKN2C	25.0%	AR	5.3%
KDM6A	8.7%	CEBPA	25.0%	BCL11A	5.3%
APH1A	4.3%	CKS1B	25.0%	CASC5	5.3%
BUB1B	4.3%	CRLF2	25.0%	DCC	5.3%
CD22	4.3%	ETS	25.0%	FGFR3	5.3%
CDH4	4.3%	FAM123B	25.0%	GATA1	5.3%
CDKN2C	4.3%	FANCD2	25.0%	KDM5C	5.3%
CEBPA	4.3%	FLT1	25.0%	MLLT10	5.3%
CKS1B	4.3%	IL7R	25.0%	NF2	5.3%
CRLF2	4.3%	KDR	25.0%	PARP1	5.3%
ETS	4.3%	MAP3K6	25.0%	PIK3CG	5.3%

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

FAM123B	4.3%	MCL1	25.0%	PTPRD	5.3%
FLT1	4.3%	MEF2B	25.0%	RET	5.3%
IL7R	4.3%	MUTYH	25.0%	SETD2	5.3%
KDR	4.3%	NF1	25.0%	SMAD2	5.3%
MAP3K6	4.3%	NOTCH3	25.0%	TAF	5.3%
MCL1	4.3%	PDGFRB	25.0%	TRIM37	5.3%
MEF2B	4.3%	POT1	25.0%		
MUTYH	4.3%	PVRL4	25.0%		
NF1	4.3%	RAF1	25.0%		
NOTCH3	4.3%	RBBP8	25.0%		
PDGFRB	4.3%	RIT1	25.0%		
POT1	4.3%	SDHA	25.0%		
PVRL4	4.3%	SMARCA4	25.0%		
RAF1	4.3%	TET2	25.0%		
RBBP8	4.3%	TGFBR2	25.0%		
RIT1	4.3%	TLX3	25.0%		
SDHA	4.3%	YY1AP1	25.0%		
SMARCA4	4.3%	ZNF217	25.0%		
TET2	4.3%	MSS	25.0%		

10

20

【 0 6 0 8】

表 25. TSC1 突然変異を有する mTOR 阻害剤非応答者における突然変異頻度

30

40

50

【表 2 5 - 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	83.3%	TP53	80.0%	TP53	100.0%
RB1	50.0%	RB1	60.0%	FGFR3	100.0%
GLI1	33.3%	GLI1	40.0%	KDM6A	100.0%
KMT2A	33.3%	KMT2A	40.0%		
NSD1	33.3%	NSD1	40.0%		
XPA	33.3%	XPA	40.0%		
ARID1B	16.7%	ARID1B	20.0%		
BRCA2	16.7%	BRCA2	20.0%		
BRD4	16.7%	BRD4	20.0%		
C19orf40	16.7%	C19orf40	20.0%		
CCNE1	16.7%	CCNE1	20.0%		
CHEK1	16.7%	CHEK1	20.0%		
CTCF	16.7%	CTCF	20.0%		
CYLD	16.7%	CYLD	20.0%		
DICER1	16.7%	DICER1	20.0%		
DMC1	16.7%	DMC1	20.0%		
DNMT3A	16.7%	DNMT3A	20.0%		
EP300	16.7%	EP300	20.0%		
ERCC5	16.7%	ERCC5	20.0%		
ERBB3	16.7%	ERBB3	20.0%		
ETV4	16.7%	ETV4	20.0%		
EXO1	16.7%	EXO1	20.0%		
EXT1	16.7%	EXT1	20.0%		
FAN1	16.7%	FAN1	20.0%		
FANCB	16.7%	FANCB	20.0%		
FANCF	16.7%	FANCF	20.0%		
FAT1	16.7%	FAT1	20.0%		
FOXL2	16.7%	FOXL2	20.0%		
GATA2	16.7%	GATA2	20.0%		
GEN1	16.7%	GEN1	20.0%		
GLI2	16.7%	GLI2	20.0%		
KAT6B	16.7%	KAT6B	20.0%		

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

KIT	16.7%	KIT	20.0%		
KMT2D	16.7%	KMT2D	20.0%		
MAP3K1	16.7%	MAP3K1	20.0%		
MCM8	16.7%	MCM8	20.0%		
MEN1	16.7%	MEN1	20.0%		
MSH2	16.7%	MSH2	20.0%		
MYCN	16.7%	MYCN	20.0%		
POLQ	16.7%	POLQ	20.0%		
PTEN	16.7%	PTEN	20.0%		
RIF1	16.7%	RIF1	20.0%		
RNF43	16.7%	RNF43	20.0%		
ROS1	16.7%	ROS1	20.0%		
RPTOR	16.7%	RPTOR	20.0%		
SMARCA4	16.7%	SMARCA4	20.0%		
SUFU	16.7%	SUFU	20.0%		
TCEB1	16.7%	TCEB1	20.0%		
TP53BP1	16.7%	TP53BP1	20.0%		
TSHR	16.7%	TSHR	20.0%		
WHSC1L1	16.7%	WHSC1L1	20.0%		

10

20

【0 6 0 9】

T S C 2 分析

以下の表 2 6 は、T S C 2 突然変異を有した患者における突然変異頻度を示す。上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計 4 7 人の患者）に基づいて、T P 5 3、R B 1、P T E N、B R C A 2 および C D K N 2 A のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、T S C 2 突然変異を有した全患者の少なくとも約 1 0 . 9 % において観察された。本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計約 1 6 人の患者）に基づいて、T P 5 3、M S S、A T R X、C D K N 2 C、D A X X、E R B B 3、F L T 1、F L T 4、G N A S、K D M 6 A、P M S 2、P T C H 1、P T E N、R B 1、R I F 1、T L X 3、および W R N のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、T S C 2 突然変異を有した全患者の少なくとも約 1 2 . 5 % において観察された。

30

【0 6 1 0】

表 2 6. T S C 2 突然変異を有する患者における突然変異頻度。

40

50

【表 2 6 - 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	52.2%	TP53	37.5%	TP53	60.0%
MSS	37.0%	MSS	31.3%	MSS	40.0%
TMB<10	26.1%	ATRX	12.5%	TMB<10	33.3%
RB1	17.4%	CDKN2C	12.5%	RB1	20.0%
PTEN	13.0%	DAXX	12.5%	CDKN2A	16.7%
BRCA2	10.9%	ERBB3	12.5%	PTEN	13.3%
CDKN2A	10.9%	FLT1	12.5%	BRCA2	13.3%
DAXX	8.7%	FLT4	12.5%	ARID1B	10.0%
PTCH1	6.5%	GNAS	12.5%	AXIN1	10.0%
CIC	6.5%	KDM6A	12.5%	CDKN2B	10.0%
FANCD2	6.5%	PMS2	12.5%	KIT	10.0%
RET	6.5%	PTCH1	12.5%	DAXX	6.7%
SETD2	6.5%	PTEN	12.5%	CIC	6.7%
ARID1B	6.5%	RB1	12.5%	FANCD2	6.7%
AXIN1	6.5%	RIF1	12.5%	RET	6.7%
CDKN2B	6.5%	TLX3	12.5%	SETD2	6.7%
KIT	6.5%	TMB<10	12.5%	ALK	6.7%
ATRX	4.3%	WRN	12.5%	ARID1A	6.7%
CDKN2C	4.3%	AR	6.3%	ATM	6.7%
ERBB3	4.3%	ARID2	6.3%	BAP1	6.7%
FLT1	4.3%	ASMTL	6.3%	ERRFI1	6.7%
FLT4	4.3%	ASXL1	6.3%	PARP1	6.7%
GNAS	4.3%	ATR	6.3%	PDE4DIP	6.7%
KDM6A	4.3%	BCL2L11	6.3%	POLD1	6.7%
PMS2	4.3%	BLM	6.3%	SMO	6.7%
RIF1	4.3%	BRCA2	6.3%	TMB>10	6.7%
TLX3	4.3%	BRIP1	6.3%	PTCH1	3.3%
WRN	4.3%	BUB1B	6.3%	ARID2	3.3%
ARID2	4.3%	C17orf70	6.3%	ASXL1	3.3%
ASXL1	4.3%	CARM1	6.3%	ATR	3.3%
ATR	4.3%	CCNE1	6.3%	CCNE1	3.3%
CCNE1	4.3%	CDH4	6.3%	DNMT3A	3.3%

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

DNMT3A	4.3%	CDKN1A	6.3%	ETV1	3.3%
ETV1	4.3%	CDKN1B	6.3%	FGFR3	3.3%
FGFR3	4.3%	CIC	6.3%	JAK2	3.3%
JAK2	4.3%	DNMT1	6.3%	PDGFRA	3.3%
PDGFRA	4.3%	DNMT3A	6.3%	RAD21	3.3%
RAD21	4.3%	EPCAM	6.3%	RAD50	3.3%
RAD50	4.3%	EPHA5	6.3%	SOCS1	3.3%
SOCS1	4.3%	ETV1	6.3%	VHL	3.3%
VHL	4.3%	EXT1	6.3%	APC	3.3%
ALK	4.3%	EZH2	6.3%	B2M	3.3%
ARID1A	4.3%	FANCA	6.3%	BRAF	3.3%
ATM	4.3%	FANCD2	6.3%	BRCA1	3.3%
BAP1	4.3%	FANCL	6.3%	CCND3	3.3%
ERRFI1	4.3%	FAS	6.3%	CD274	3.3%
PARP1	4.3%	FAT1	6.3%	CD36	3.3%
PDE4DIP	4.3%	FGFR3	6.3%	CDC73	3.3%
POLD1	4.3%	FGFR4	6.3%	CSF1R	3.3%
SMO	4.3%	FOXO1	6.3%	DICER1	3.3%
TMB>10	4.3%	GLI2	6.3%	EP300	3.3%
AR	2.2%	H19	6.3%	ERBB4	0.033333
ASMTL	2.2%	HELQ	6.3%	ERCC5	3.3%
BCL2L11	2.2%	IL7R	6.3%	ERRC4	3.3%

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

BLM	2.2%	JAK2	6.3%	FBX011	3.3%
BRIP1	2.2%	JAZF1	6.3%	FLCN	3.3%
BUB1B	2.2%	KEAP1	6.3%	FLT3	3.3%
C17orf70	2.2%	KLF4	6.3%	HNF1A	3.3%
CARM1	2.2%	MGA	6.3%	KDM4C	3.3%
CDH4	2.2%	NPM1	6.3%	KDM5C	3.3%
CDKN1A	2.2%	NR0B1	6.3%	KMT2D	3.3%
CDKN1B	2.2%	NRG1	6.3%	KRAS	3.3%
DNMT1	2.2%	NTRK1	6.3%	MAP3K1	3.3%
EPCAM	2.2%	PDGFRA	6.3%	MAP3K6	3.3%
EPHA5	2.2%	PDGFRB	6.3%	MLH1	3.3%
EXT1	2.2%	PIK3C2B	6.3%	MSH6	3.3%
EZH2	2.2%	PRKDC	6.3%	mTOR	3.3%
FANCA	2.2%	PRKDC	6.3%	MYC	3.3%
FANCL	2.2%	RAD21	6.3%	MYCN	3.3%
FAS	2.2%	RAD50	6.3%	NBN	0.033333
FAT1	2.2%	RET	6.3%	NF1	3.3%
FGFR4	2.2%	RSPO2	6.3%	PBRM1	3.3%
FOXO1	2.2%	SETBP1	6.3%	PDCD1LG2	3.3%
GLI2	2.2%	SETD2	6.3%	PIK3CA	3.3%
H19	2.2%	SMARCA4	6.3%	RANBP2	3.3%
HELQ	2.2%	SOCS1	6.3%	RICTOR	3.3%
IL7R	2.2%	TRIM37	6.3%	WHSC1L1	3.3%
JAZF1	2.2%	UIMC1	6.3%	XPO1	3.3%
KEAP1	2.2%	VHL	6.3%		
KLF4	2.2%	YY1AP1	6.3%		

10

20

30

【0 6 1 1】

TSC2 突然変異を有する患者の中で、以下の表 2 7 は、それぞれ、mTOR 阻害剤（例えば、ABI-009）に回答する患者における突然変異頻度を示す。表 2 7 に示されるように、上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計 28 人の TSC2 突然変異を有する応答患者）に基づいて、TP53、RB1、BRCA2、RET および SETD2 のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、TSC2 突然変異を有した全応答患者の少なくとも約 10.7% において観察された。本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計約 14 人の TSC2 突然変異を有する応答患者）に基づいて、TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、および TLX3 のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、TSC2 突然変異を有した全応答患者の少なくとも約 14.3% において観察された。BRIP1、BUB1B、CDKN2C、FANCD2、FLT4、PDGFRA、PTCH1、RIF1、VHL、WRN の突然変異を、TSC2 突然変異を有した mTOR 非応答者において観察した。

40

【0 6 1 2】

表 27. TSC2 突然変異を有する mTOR 阻害剤応答者における突然変異頻度

50

【表 2 7 - 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
TP53	57.1%	TP53	42.9%	TP53	71.4%
MSS	17.9%	MSS	35.7%	RB1	14.3%
RB1	14.3%	ATRX	14.3%	BRCA2	14.3%
BRCA2	10.7%	DAXX	14.3%	RET	14.3%
RET	10.7%	ERBB3	14.3%	SETD2	14.3%
SETD2	10.7%	FLT1	14.3%	ARID1A	14.3%
ATRX	7.1%	GNAS	14.3%	ARID2	7.1%
DAXX	7.1%	KDM6A	14.3%	ASXL1	7.1%
ERBB3	7.1%	PMS2	14.3%	ATR	7.1%
FLT1	7.1%	PTEN	14.3%	DNMT3A	7.1%
GNAS	7.1%	RB1	14.3%	JAK2	7.1%
KDM6A	7.1%	TLX3	14.3%	PTCH1	7.1%
PMS2	7.1%	TMB<10	14.3%	APC	7.1%
PTEN	7.1%	AR	7.1%	ARID1B	7.1%
TLX3	7.1%	ARID2	7.1%	AXIN1	7.1%
TMB<10	7.1%	ASMTL	7.1%	BAP1	7.1%
ARID2	7.1%	ASXL1	7.1%	B2M	7.1%
ASXL1	7.1%	ATR	7.1%	CCND3	7.1%
ATR	7.1%	BCL2L11	7.1%	CD36	7.1%
DNMT3A	7.1%	BLM	7.1%	CD274	7.1%
JAK2	7.1%	BRCA2	7.1%	CDC73	7.1%
PTCH1	7.1%	C17orf70	7.1%	CDKN2A	7.1%
ARID1A	7.1%	CARM1	7.1%	CDKN2B	7.1%
AR	3.6%	CCNE1	7.1%	CSF1R	7.1%
ASMTL	3.6%	CDH4	7.1%	DICER1	7.1%
BCL2L11	3.6%	CDKN1A	7.1%	ERBB4	7.1%
BLM	3.6%	CDKN1B	7.1%	FBX011	7.1%
C17orf70	3.6%	CDKN2C	7.1%	FLCN	7.1%
CARM1	3.6%	CIC	7.1%	FLT3	7.1%

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

CCNE1	3.6%	DNMT1	7.1%	KDM4C	7.1%
CDH4	3.6%	DNMT3A	7.1%	KRAS	7.1%
CDKN1A	3.6%	EPCAM	7.1%	MAP3K1	7.1%
CDKN1B	3.6%	EPHA5	7.1%	MSH6	7.1%
CDKN2C	3.6%	ETV1	7.1%	mTOR	7.1%
CIC	3.6%	EXT1	7.1%	NBN	7.1%
DNMT1	3.6%	EZH2	7.1%	PDCD1LG2	7.1%
EPCAM	3.6%	FANCA	7.1%	RANBP2	7.1%
EPHA5	3.6%	FANCL	7.1%	RICTOR	7.1%
ETV1	3.6%	FAS	7.1%	VHL	7.1%
EXT1	3.6%	FAT1	7.1%	XPO1	7.1%
EZH2	3.6%	FGFR3	7.1%		
FANCA	3.6%	FGFR4	7.1%		
FANCL	3.6%	FLT4	7.1%		
FAS	3.6%	FOXO1	7.1%		
FAT1	3.6%	GLI2	7.1%		
FGFR3	3.6%	H19	7.1%		
FGFR4	3.6%	HELQ	7.1%		
FLT4	3.6%	IL7R	7.1%		
FOXO1	3.6%	JAK2	7.1%		
GLI2	3.6%	JAZF1	7.1%		
H19	3.6%	KEAP1	7.1%		
HELQ	3.6%	KLF4	7.1%		
IL7R	3.6%	MGA	7.1%		
JAZF1	3.6%	NPM1	7.1%		
KEAP1	3.6%	NRG1	7.1%		
KLF4	3.6%	NR0B1	7.1%		
MGA	3.6%	NTRK1	7.1%		
NPM1	3.6%	PRKDC	7.1%		

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

NRG1	3.6%	PDGFRB	7.1%		
NR0B1	3.6%	PIK3C2B	7.1%		
NTRK1	3.6%	PRKDC	7.1%		
PRKDC	3.6%	PTCH1	7.1%		
PDGFRB	3.6%	RAD21	7.1%		
PIK3C2B	3.6%	RAD50	7.1%		
PRKDC	3.6%	RET	7.1%		
RAD21	3.6%	RIF1	7.1%		
RAD50	3.6%	RSPO2	7.1%		
RIF1	3.6%	SETBP1	7.1%		
RSPO2	3.6%	SETD2	7.1%		
SETBP1	3.6%	SMARCA4	7.1%		
SMARCA4	3.6%	SOCS1	7.1%		
SOCS1	3.6%	TRIM37	7.1%		
TRIM37	3.6%	UIMC1	7.1%		
UIMC1	3.6%	WRN	7.1%		
WRN	3.6%	YY1AP1	7.1%		

10

20

【0 6 1 3】

2 対立遺伝子分析

上記に論じられた参考文献からの情報、および本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計 25 人の T S C 1 または T S C 2 の 2 対立遺伝子突然変異を有する患者）に基づいて、M S S、T P 5 3、R B 1、B R C A 2、A R I D 1 B、C C N E 1、K I T、P T E N、C D K N 2 A のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、T S C 1 または T S C 2 の 2 対立遺伝子突然変異を有した全患者の少なくとも約 13.6%において観察された。本出願において論じられた結果（実施例 1、2、3 A、3 B および 5 など）（合計約 12 人の T S C 1 または T S C 2 の 2 対立遺伝子突然変異を有する患者）に基づいて、T P 5 3、B R C A 2、C C N E 1、C D H 4、C D K N 2 C、E R B B 3、F A T 1、G N A S、N S D 1、N T R K 1、P M S 2、R B 1、T L X 3 のいずれか 1 つまたは複数での 1 つまたは複数の突然変異が、T S C 1 または T S C 2 の 2 対立遺伝子突然変異を有した全患者の少なくとも約 16.7%において観察された。以下の表 2 8 を参照のこと。

30

【0 6 1 4】

表 28. T S C 1 または T S C 2 2 対立遺伝子(すなわち、2 点)突然変異を有する患者における突然変異頻度

40

50

【表 2 8 - 1】

遺伝子	全てのデータ	遺伝子	ABI-009患者のみ	遺伝子	文献のみ
MSS	40.9%	TP53	25.0%	MSS	70.0%
TP53	36.4%	BRCA2	16.7%	TMB<10	70.0%
RB1	31.8%	CCNE1	16.7%	TP53	50.0%
TMB<10	31.8%	CDH4	16.7%	RB1	50.0%
BRCA2	18.2%	CDKN2C	16.7%	ARID1B	30.0%
ARID1B	18.2%	ERBB3	16.7%	CDKN2A	30.0%
CCNE1	13.6%	FAT1	16.7%	BRCA2	20.0%
KIT	13.6%	GNAS	16.7%	KIT	20.0%
PTEN	13.6%	MSS	16.7%	PTEN	20.0%
CDKN2A	13.6%	NSD1	16.7%	AXIN1	20.0%
CDH4	9.1%	NTRK1	16.7%	CDKN2B	0.2
CDKN2C	9.1%	PMS2	16.7%	ERRFI1	20.0%
ERBB3	9.1%	RB1	16.7%	FANCD2	20.0%
FAT1	9.1%	TLX3	16.7%	PARP1	20.0%
GNAS	9.1%	AR	8.3%	POLD1	20.0%
NSD1	9.1%	ARID1B	8.3%	SMO	20.0%
NTRK1	9.1%	ARID2	8.3%	CCNE1	10.0%
PMS2	9.1%	ASXL1	8.3%	ARID2	10.0%
TLX3	9.1%	ATRX	8.3%	MAP3K1	10.0%
ARID2	9.1%	BLM	8.3%	RAD50	10.0%
MAP3K1	9.1%	BRD4	8.3%	ALK	10.0%
RAD50	9.1%	BUB1B	8.3%	BAP1	10.0%
AXIN1	9.1%	C17orf70	8.3%	C17orf39	10.0%
CDKN2B	9.1%	C19orf40	8.3%	DICER1	10.0%
ERRFI1	9.1%	CDKN1A	8.3%	FLT3	10.0%
FANCD2	9.1%	CEBPA	8.3%	HNF1A	10.0%
PARP1	9.1%	CHEK1	8.3%	MAP3K6	10.0%
POLD1	9.1%	CIC	8.3%	PBRM1	10.0%
SMO	9.1%	DAXX	8.3%	RANBP2	10.0%
AR	4.5%	EP300	8.3%	RICTOR	10.0%
ASXL1	4.5%	EPCAM	8.3%		
ATRX	4.5%	ERCC5	8.3%		

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 2】

BLM	4.5%	ETV1	8.3%		
BRD4	4.5%	ETV4	8.3%		
BUB1B	4.5%	EXO1	8.3%		
C17orf70	4.5%	EXT1	8.3%		
C19orf40	4.5%	EZH2	8.3%		
CDKN1A	4.5%	FAN1	8.3%		
CEBPA	4.5%	FANCA	8.3%		
CHEK1	4.5%	FANCF	8.3%		
CIC	4.5%	FANCL	8.3%		
DAXX	4.5%	FGFR3	8.3%		
EP300	4.5%	FGFR4	8.3%		
EPCAM	4.5%	FLT1	8.3%		
ERCC5	4.5%	FLT4	8.3%		
ETV1	4.5%	GLI1	8.3%		
ETV4	4.5%	GLI2	8.3%		
EXO1	4.5%	H19	8.3%		
EXT1	4.5%	HELQ	8.3%		
EZH2	4.5%	IL7R	8.3%		
FAN1	4.5%	JAK2	8.3%		
FANCA	4.5%	KAT6B	8.3%		
FANCF	4.5%	KDM6A	8.3%		
FANCL	4.5%	KIT	8.3%		
FGFR3	4.5%	KLF4	8.3%		
FGFR4	4.5%	MAP3K1	8.3%		
FLT1	4.5%	MCL1	8.3%		
FLT4	4.5%	MCM8	8.3%		
GLI1	4.5%	MGA	8.3%		
GLI2	4.5%	MUTYH	8.3%		
H19	4.5%	NOTCH3	8.3%		

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 3】

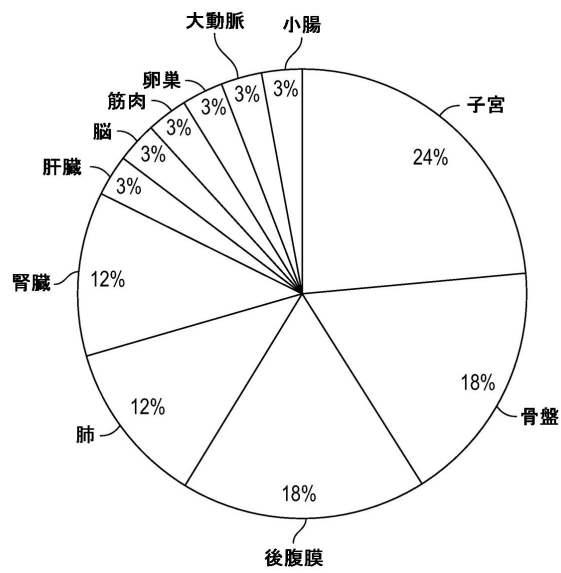
HELQ	4.5%	NR0B1	8.3%		
IL7R	4.5%	NRG1	8.3%		
JAK2	4.5%	PDGFRB	8.3%		
KAT6B	4.5%	PIK3C2B	8.3%		
KDM6A	4.5%	POLQ	8.3%		
KLF4	4.5%	PRKDC	8.3%		
MCL1	4.5%	PTCH1	8.3%		
MCM8	4.5%	PTEN	8.3%		
MGA	4.5%	PVRL4	8.3%		
MUTYH	4.5%	RAD50	8.3%		
NOTCH3	4.5%	RBBP8	8.3%		
NR0B1	4.5%	RET	8.3%		
NRG1	4.5%	RIF1	8.3%		
PDGFRB	4.5%	RIT1	8.3%		
PIK3C2B	4.5%	RNF43	8.3%		
POLQ	4.5%	SDHA	8.3%		
PRKDC	4.5%	SETBP1	8.3%		
PTCH1	4.5%	SETD2	8.3%		
PVRL4	4.5%	SMARCA4	8.3%		
RBBP8	4.5%	SOCS1	8.3%		
RET	4.5%	TET2	8.3%		
RIF1	4.5%	TP53BP1	8.3%		
RIT1	4.5%	TRIM37	8.3%		
RNF43	4.5%	TSHR	8.3%		
SDHA	4.5%	WHSC1L1	8.3%		
SETBP1	4.5%	WRN	8.3%		
SETD2	4.5%	XPA	8.3%		

【0 6 1 5】

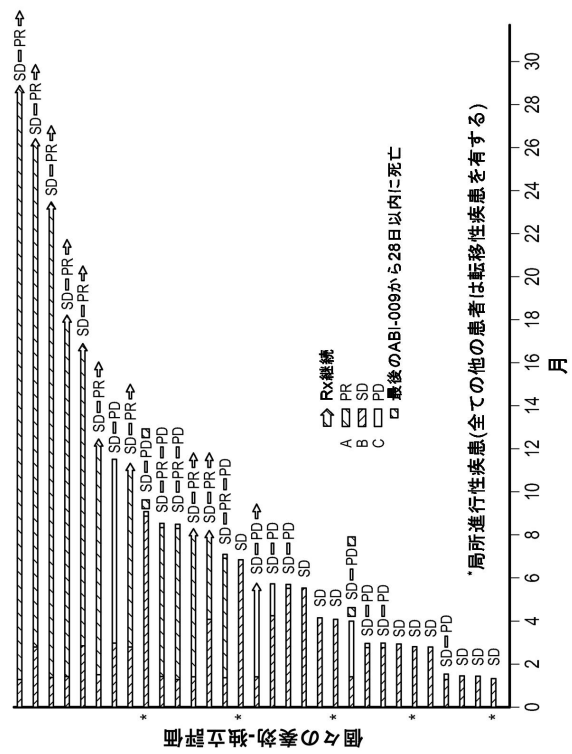
これらの研究にわたって突然変異を検出するためのシーケンシングパネルは同一ではないので、遺伝子の一部は、分析において全ての患者において試験することができない可能性がある。したがって、上記に論じられた突然変異の頻度は、単に最小頻度を示しているにすぎない。

【図面】

【図 1】



【図 2 A】



10

20

30

40

50

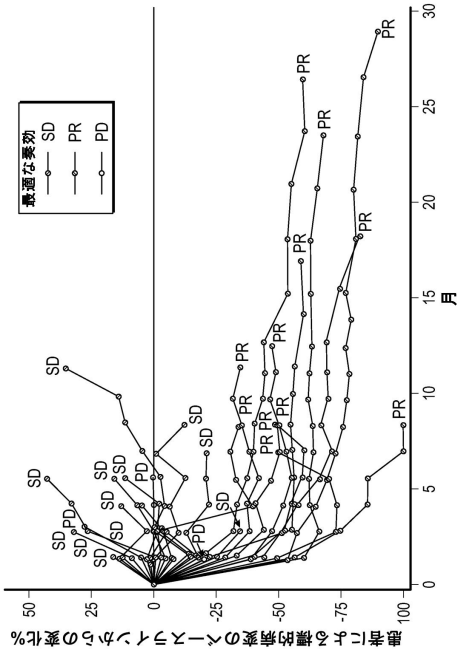
【図 2 B】

- 2019年11月6日の時点でまだ継続中の8/12(67%)PR
- まだ処置中の8人の応答者は全て1年超であり、3/8は2年超である

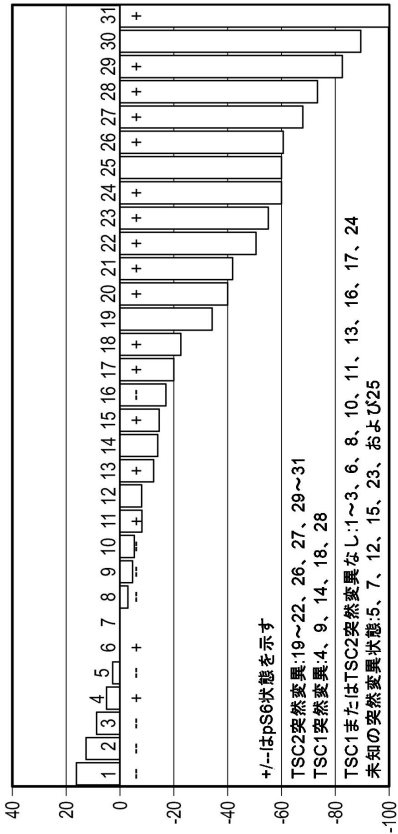
DOR, TTR, およびPFS	独立した検査	治験責任医師による検査
N = 31		
奏効持続期間**		
計算した中央値、月(範囲)	15.3+ (5.6, 33.2+)	13.8+ (1.5, 33.2+)
6ヶ月以上の持続期間の%	92	85
9ヶ月以上の持続期間の%	75	62
12ヶ月以上の持続期間の%	67	54
奏効までの時間の中央値(TTR)、月(範囲)	1.4 (1.3, 4.1)	1.4 (1.3, 5.6)
PFSの中央値、月(95%CI)	8.9 (5.5, --)	8.4 (5.5, --)
3ヶ月でのPFSの比率(PFS3)	79%	80%
6ヶ月でのPFSの比率(PFS6)	70%	61%

**DORは、ORRの一次分析日後のさらなる5.5ヶ月の追跡調査(2019年11月6日)に基づく

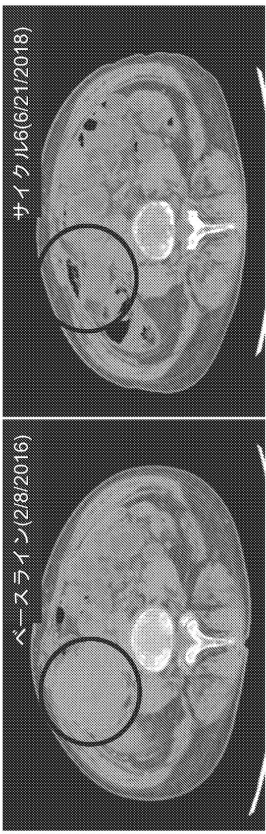
【図 3】



【図 4】



【図 5 A】



10

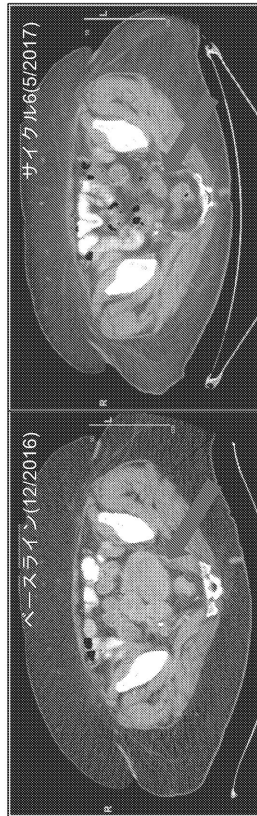
20

30

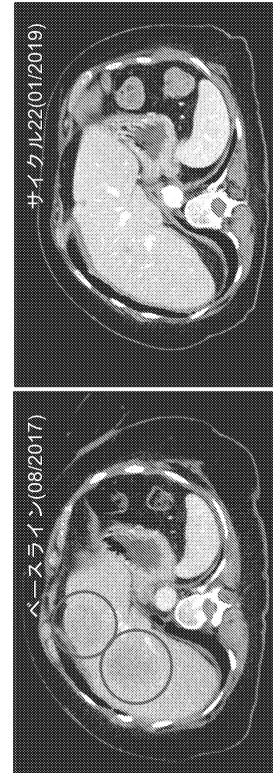
40

50

【図 5 B】



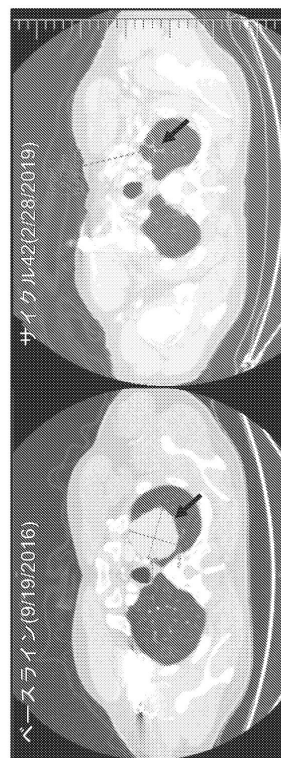
【図 6 A】



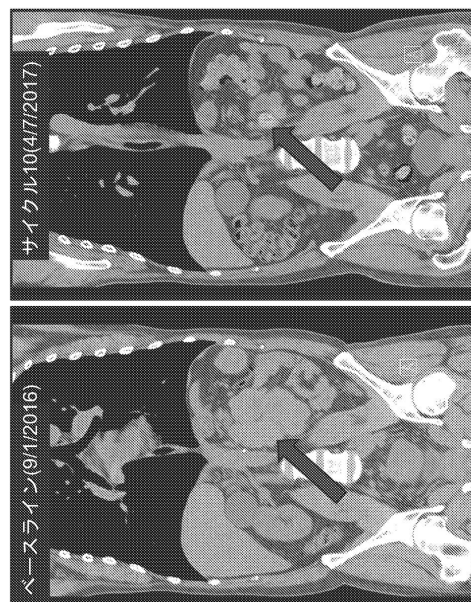
10

20

【図 6 B】



【図 7】

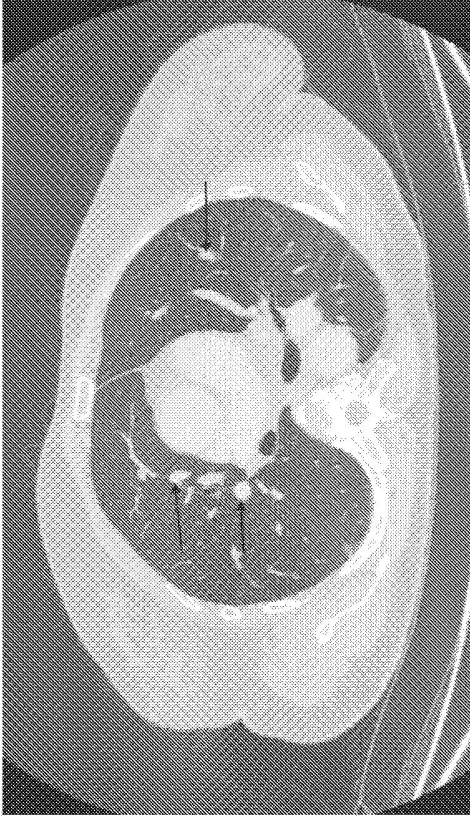


30

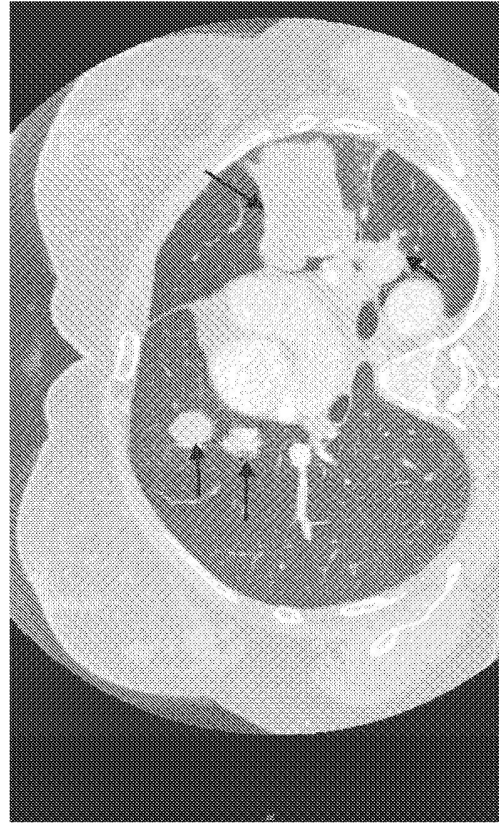
40

50

【図 8】



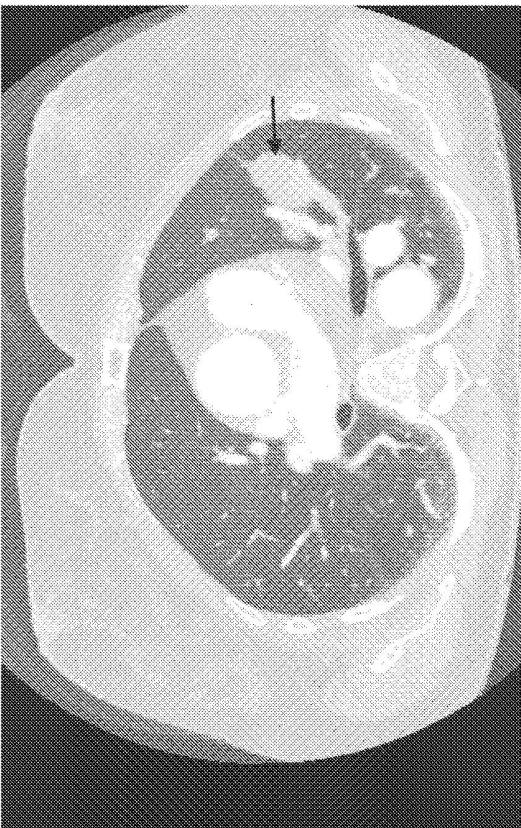
【図 9】



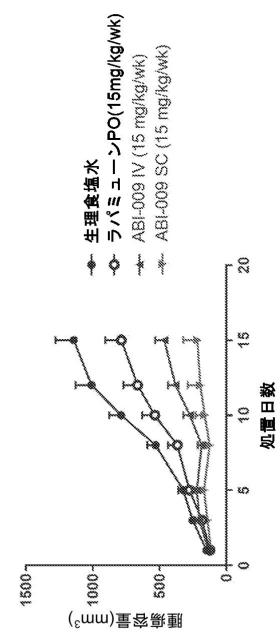
10

20

【図 10】



【図 11 A】

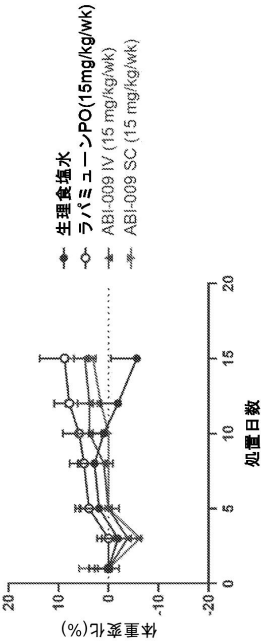


30

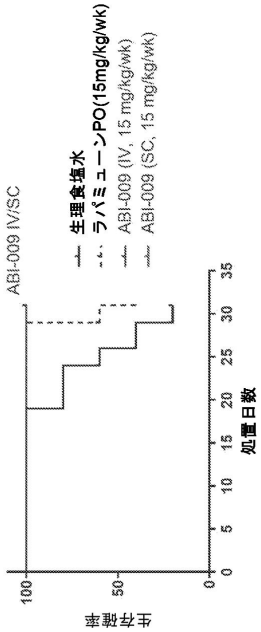
40

50

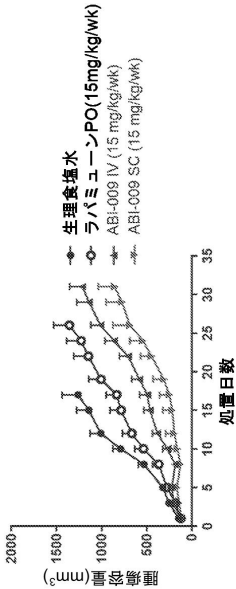
【図 1 1 B】



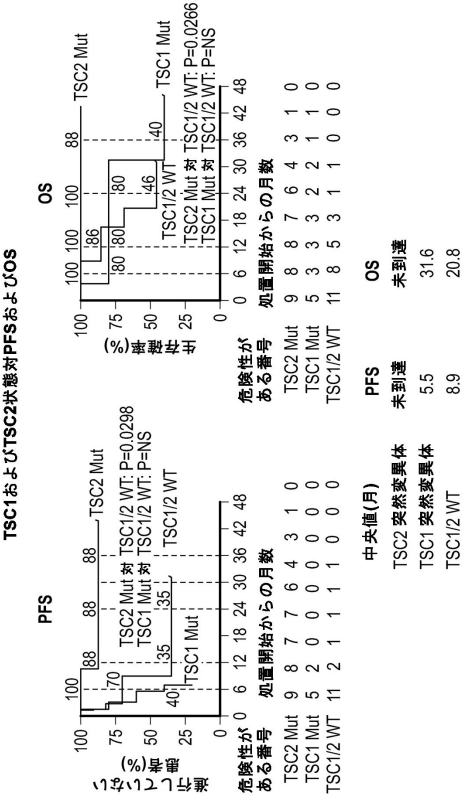
【図 1 2 B】



【図 1 2 A】



【図 1 3】



10

20

30

40

50

【図 1 4 A】

病原性(あり);非病原性(なし)とみなされる突然変異

TSC1/TSC2のいずれか中のナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入および欠失突然変異、ならびに機能的なスプライス部位に影響を与える突然変異	TSC1/TSC2中のインフレーム欠失突然変異	TSC1/TSC2中のミスセンス突然変異	TSC1/TSC2の各々中のホモ接合性欠失突然変異
あり 腫瘍試料中で検査した他のがん遺伝子と同等のアレル頻度	あり これらに有意に低いアレル頻度で見られる場合	あり 単一のアミノ酸に影響を与えるものは、LOVDデータベースにLOVDデータベースで報告されない限り、病原性としてみなされず、非病原性として報告される	あり 1つまたは複数のエクソンに影響を与えるサイズのTSC1およびTSC2の各々中のホモ接合性欠失突然変異
なし これらに有意なアレル頻度で見られる場合	なし 単一のアミノ酸に影響を与えるものは、LOVDデータベースにLOVDデータベースで報告されない限り、病原性としてみなされず、非病原性として報告される	なし TSC1:エクソン4 ~8, aa残基34 ~224のTSC1中のミスセンス変異体。非保守的変異。例えば、L。	なし 単一コピーのエクソンに欠失は十分ではない。
点突然変異を有する同じ遺伝子の他の対立遺伝子の第2のヒットの喪失が存在するという証拠	TSC1のエクソン22の3半分およびエクソン23の全てにおける突然変異	TSC2:LOVDデータベースによって確定した非保守的変異(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2)。	

【図 1 4 B】

TSC1/TSC2のいずれか中のナンセンス突然変異、アウトオブフレーム挿入および欠失突然変異、ならびに機能的なスプライス部位に影響を与える突然変異	TSC1/TSC2中のインフレーム欠失突然変異	TSC1/TSC2中のミスセンス突然変異	TSC1/TSC2の各々中のホモ接合性欠失突然変異
あり エクソンの前後TSC2のエクソン6, 7, 8/残基947-989, およびエクソン32, 73/残基1272-1295に影響を及ぼす突然変異は、イントロンスプライス領域は、これらの突然変異と同様に影響を及ぼす。TSC2がスプライシングに対する影響のために不活性化している	あり これらに有意なアレル頻度で見られる場合	あり 単一のアミノ酸に影響を与えるものは、LOVDデータベースにLOVDデータベースで報告されない限り、病原性としてみなされず、非病原性として報告される	あり 1つまたは複数のエクソンに影響を与えるサイズのTSC1およびTSC2の各々中のホモ接合性欠失突然変異
なし これらに有意なアレル頻度で見られる場合	なし 単一のアミノ酸に影響を与えるものは、LOVDデータベースにLOVDデータベースで報告されない限り、病原性としてみなされず、非病原性として報告される	なし TSC1:エクソン4 ~8, aa残基34 ~224のTSC1中のミスセンス変異体。非保守的変異。例えば、L。	なし 単一コピーのエクソンに欠失は十分ではない。
点突然変異を有する同じ遺伝子の他の対立遺伝子の第2のヒットの喪失が存在するという証拠	TSC1のエクソン22の3半分およびエクソン23の全てにおける突然変異	TSC2:LOVDデータベースによって確定した非保守的変異(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2)。	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/060070
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/51 (2006.01) A61K 47/64 (2017.01) A61K 31/436 (2006.01) A61K 47/42 (2017.01) C12Q 1/6886 (2018.01) A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Epoque, patenW (WPIAP, Epodoc all English language databases), Caplus, biosis, medline, embase: rapamycin, sirolimus, albumin, nanoparticle, TSC1, TSC2, hamartin, VHL, RBI, PBRM1, KDM6A, RET, SETD2 ARID1A, BAP1, BRCA2, TP53, RB1, ATRX, FLT1, NTRK1, TLX3, KDM6A, CDH4, CDKN2C, DAXX, ERBB3, GNAS, IL7R, PDGFRB, PMS2, PTEN, SMARCA4, YYIAP1, C12Q1/6886 and like terms Espacenet, medline, internal databases: applicant and inventor names		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 12 January 2021		Date of mailing of the international search report 12 January 2021
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au		Authorised officer Catherine Downes AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832527

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2020/060070
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/151853 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 25 September 2014 Abstract, [0009], [0034], [0041], [0042], [0046], [0143-0145], [0146]	1-32
A	WO 2019/126223 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 27 June 2019 Abstract, [0129, 0159]	1-32
A	WO 2017/004249 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 05 January 2017 [0021-0022], [0015], example 2	1-32
A	HABIB S. L. et al, P2.3 A NOVEL DRUG COMBINATION FOR THE TREATMENT OF KIDNEY CANCER, Abstract P2.3, Annals of Oncology, vol. 23 (Supplement 1): i26-i44, 2012, doi:10.1093/annonc/mds018 Abstract	1-32
A	GUERTIN D. et al, Defining the Role of mTOR in Cancer, Cancer Cell Review, vol. 12, July 2007 Figure 1B	1-32
T	WO 2020/191053 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 24 September 2020 [0056-0071], [0086-0107], [0113]	1, 2, 5-11, 14-27, 30 and 31
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.			
Information on patent family members		PCT/US2020/060070			
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 2014/151853 A1	25 September 2014	WO 2014151853 A1	25 Sep 2014		
		AU 2014236802 A1	24 Sep 2015		
		AU 2014236802 B2	03 Jan 2019		
		AU 2019201640 A1	04 Apr 2019		
		BR 112015022047 A2	18 Jul 2017		
		CA 2903548 A1	25 Sep 2014		
		CN 105246468 A	13 Jan 2016		
		CN 110934852 A	31 Mar 2020		
		EP 2968191 A1	20 Jan 2016		
		HK 1220405 A1	05 May 2017		
		IL 240983 A	30 Apr 2020		
		JP 2016513657 A	16 May 2016		
		JP 6309610 B2	11 Apr 2018		
		JP 2018062531 A	19 Apr 2018		
		JP 2020050680 A	02 Apr 2020		
		KR 20150127187 A	16 Nov 2015		
		MX 2015011753 A	07 Dec 2015		
		NZ 630213 A	26 May 2017		
		RU 2015143490 A	26 Apr 2017		
		SG 11201507234U A	29 Oct 2015		
		US 2016008330 A1	14 Jan 2016		
		US 9962373 B2	08 May 2018		
		US 2018214425 A1	02 Aug 2018		
		US 10413531 B2	17 Sep 2019		
		US 2020138793 A1	07 May 2020		
		ZA 201506877 B	29 Nov 2017		
		WO 2019/126223 A1	27 June 2019	WO 2019126223 A1	27 Jun 2019
				AU 2018388579 A1	09 Jul 2020
				BR 112020012060 A2	24 Nov 2020
				CA 3084994 A1	27 Jun 2019
CN 111683657 A	18 Sep 2020				
EA 202091514 A1	15 Sep 2020				
EP 3727368 A1	28 Oct 2020				
KR 20200101396 A	27 Aug 2020				
SG 11202005613S A	29 Jul 2020				
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.					
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)					

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2020/060070	
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 2017/004249 A1	05 January 2017	US 2019184031 A1	20 Jun 2019
		WO 2017004249 A1	05 Jan 2017
		AU 2016285720 A1	01 Feb 2018
		BR 112017027954 A2	28 Aug 2018
		CA 2990693 A1	05 Jan 2017
		CL 2017003456 A1	11 May 2018
		CN 108024999 A	11 May 2018
		EA 201890157 A1	28 Sep 2018
		EP 3313401 A1	02 May 2018
		HK 1247094 A1	21 Sep 2018
		JP 2018521057 A	02 Aug 2018
		KR 20180021836 A	05 Mar 2018
		MX 2017016322 A	02 May 2018
		US 2018177770 A1	28 Jun 2018
WO 2020/191053 A1	24 September 2020	WO 2020191053 A1	24 Sep 2020
		AU 2019274516 A1	17 Dec 2020
		CA 3100905 A1	28 Nov 2019
		TW 202015659 A	01 May 2020
		WO 2019226685 A1	28 Nov 2019
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 9/10

テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 白江 雄介

(72)発明者 デサイ, ニール ピー

アメリカ合衆国 9 0 2 7 2 カリフォルニア州パシフィック・パリセイズ、サンセット・ブルバ
 ド 1 7 3 8 3、スウィート・エイ 2 5 0

(72)発明者 シュミッド, アニタ エヌ

アメリカ合衆国 0 7 9 2 2 ニュージャージー州パークリー・ハイツ、パーク・アベニュー 4 2 8

(72)発明者 ホウ, シヘ

アメリカ合衆国 0 7 9 4 6 ニュージャージー州ミリントン、ノッティンガム・ウェイ 6 0

(72)発明者 クォン, アンドリュー

アメリカ合衆国 9 0 2 5 0 カリフォルニア州ホーソーン、シティ・ドライブ 1 2 8 2 5、ユニット
 1 0 5

F ターム (参考)

4C076 AA22 AA31 BB13 BB16 CC27 EE41 FF02

4C084 AA19 MA02 MA23 MA41 MA66 NA05 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA02 MA04 MA23 MA66 NA05 NA14
 ZB26 ZC75