

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7561628号
(P7561628)

(45)発行日 令和6年10月4日(2024.10.4)

(24)登録日 令和6年9月26日(2024.9.26)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 9/51

請求項の数 25 (全94頁)

(21)出願番号	特願2020-565354(P2020-565354)	(73)特許権者	508061974
(86)(22)出願日	令和1年5月21日(2019.5.21)		アブラクシス バイオサイエンス, エル
(65)公表番号	特表2021-526138(P2021-526138		エルシー
	A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7
(43)公表日	令和3年9月30日(2021.9.30)		9 0 1, サミット, モリス アベニュー
(86)国際出願番号	PCT/US2019/033372		8 6
(87)国際公開番号	WO2019/226685	(74)代理人	100145403
(87)国際公開日	令和1年11月28日(2019.11.28)		弁理士 山尾 憲人
審査請求日	令和4年5月19日(2022.5.19)	(74)代理人	100126778
(31)優先権主張番号	62/675,110		弁理士 品川 永敏
(32)優先日	平成30年5月22日(2018.5.22)	(74)代理人	100162695
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 釜平 双美
	米国(US)	(74)代理人	100156155
(31)優先権主張番号	62/810,290		弁理士 水原 正弘
(32)優先日	平成31年2月25日(2019.2.25)	(74)代理人	100162684
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肺高血圧症を処置するための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

m T O R 阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子を含む、ヒト個体における肺高血圧症を処置するための組成物であって、前記組成物中の前記m T O R 阻害剤の用量が約 1 mg/m^2 ~ 約 10 mg/m^2 であり、前記m T O R 阻害剤が、ラパマイシンであり、前記担体タンパク質が、アルブミンであり、前記組成物が、週1回、2週間ごとに1回、3週間に2回または4週間に3回で前記個体に経口で投与され、前記組成物の投与が、前記個体における6分間歩行距離（6 MWD）成績を約15%以上高めるように用いられることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記組成物中の前記m T O R 阻害剤の用量が、約 1 mg/m^2 ~ 約 7.5 mg/m^2 である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物中の前記m T O R 阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 ~ 約 10 mg/m^2 である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物中の前記m T O R 阻害剤の用量が、約 1 mg/m^2 ~ 約 5 mg/m^2 である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物中の前記m T O R 阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 である、請求項4に記載

の組成物。

【請求項 6】

血液中の前記mTOR阻害剤の濃度が、前記組成物の投与から5日後に、少なくとも約2 ng/mlである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

血液中の前記mTOR阻害剤の濃度が、前記組成物の投与から7日後に、約20 ng/ml以下である、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、週1回投与される、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、少なくとも約4週間投与される、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記肺高血圧症が、肺動脈性肺高血圧症である、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記肺高血圧症が、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物および毒素誘導性PAH、結合組織疾患に伴うPAH、および先天性心臓欠陥に伴うPAHからなる群より選択される、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記個体が、WHO機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症を有する、請求項10または請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記mTOR阻害剤が、前記個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、前記mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、静脈内投与される、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、皮下投与される、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、請求項1から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記個体が、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けたことがある、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記以前の治療法が、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される薬剤の投与を含む、請求項17または請求項18に記載の組成物。

【請求項 20】

前記個体が、前記以前の治療法中に進行した、請求項17から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アルブミンが、ヒト血清アルブミンである、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

前記組成物中の前記ナノ粒子の平均直径が、約 2 0 0 n m 以下である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記ナノ粒子中の前記担体タンパク質の前記 m T O R 阻害剤に対する重量比が、約 1 8 : 1 未満である、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

(a) m T O R 阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子であって、組成物中の前記 m T O R 阻害剤の用量が約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、ナノ粒子と、(b) 薬学的に許容される担体とを含む、ヒト個体における肺高血圧症の処置のための単位製剤であって、前記 m T O R 阻害剤が、ラパマイシンであり、前記担体タンパク質が、アルブミンであり、前記単位製剤が、週 1 回、2 週間ごとに 1 回、3 週間に 2 回または 4 週間に 3 回で前記個体に非経口で投与され、前記単位製剤の投与が、前記個体における 6 分間歩行距離 (6 MWD) 成績を約 1 5 % 以上高めるように用いられることを特徴とする、単位製剤。

【請求項 2 5】

ヒト個体における肺高血圧症の処置のためのキットであって、(a) m T O R 阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子であって、前記キットにおける前記 m T O R 阻害剤の用量が約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、ナノ粒子と、(b) 肺高血圧症の処置において前記キットを使用するための指示とを含み、前記 m T O R 阻害剤が、ラパマイシンであり、前記担体タンパク質が、アルブミンであり、前記ナノ粒子が、週 1 回、2 週間ごとに 1 回、3 週間に 2 回または 4 週間に 3 回で前記個体に非経口で投与され、前記ナノ粒子の投与が、前記個体における 6 分間歩行距離 (6 MWD) 成績を約 1 5 % 以上高めるように用いられることを特徴とする、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この出願は、2 0 1 8 年 5 月 2 2 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 6 7 5 , 1 1 0 号、2 0 1 9 年 2 月 2 5 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 8 1 0 , 2 9 0 号、2 0 1 9 年 3 月 1 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 8 2 0 , 8 3 8 号および 2 0 1 9 年 3 月 1 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 8 2 0 , 8 4 2 号の優先権の利益を主張する。これらの出願の全内容は、すべての目的のためにこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

技術分野

この出願は、m T O R 阻害剤 (例えば、ラパマイシンまたはその誘導体) および担体タンパク質を含むナノ粒子を使用して、肺高血圧症を処置する、安定化する、防止する、および / または遅延させるための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

出願の背景

肺高血圧症 (P H) は、肺動脈圧増加によって特徴付けられる症候群である。P H は、3 0 mm H g を超える収縮期肺動脈圧または 2 5 mm H g を超える平均肺動脈圧の評価として血行力学的に定義される。Zaiman et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 33:425-31 (2005) を参照されたい。さらに、P H は、圧力増加の結果として、大および小両方の肺動脈を損傷する。最小の血管の壁が肥厚し、血液と肺との間で酸素および二酸化炭素を正常に移送することができなくなる。そのうちに、肺高血圧症は、肺動脈の肥厚および血液が流れる通路の狭小化をもたらす。肺高血圧症が発症すると、代償するために、心臓の右側は、より懸命に働く ; しかし、ますますの努力により、これは肥大し肥厚

するようになる。通常静止状態で存在する平滑筋および内皮細胞の増殖は、肺の脈管構造の管腔の遮断を伴う血管のリモデリングをもたらす。これにより、減少した管腔区域を通過して血液がポンピングされるにつれて、肺の圧力の漸進的な上昇が引き起こされる。血液は、心室および下肢に貯留する傾向があるため、肥大した右心室は、肺塞栓症のリスクに人々をさらす。血餅は、貯留した血液中に生じる場合、肺に最終的に移行し留まり、悲惨な帰結となる場合がある。圧力の漸進的な上昇はまた、右心室に追加的な作業負荷を課し、右心室は最終的に機能不全となり、これらの患者に早死をもたらす。

【0004】

PHの結果として、肺動脈に様々な病的変化が発生する。肺血管の持続性血管収縮および構造的リモデリングは、PHの基本的特色である。肺血管平滑筋細胞は、収縮性正常表現型から、細胞成長およびマトリックス沈着をもたらす合成的な(synthetic)表現型への表現型スイッチを起こす。肺高血圧症患者由来の組織試料の組織学的検査は、特に、直径<100 μmの血管に関する、内膜肥厚と共に平滑筋細胞肥大化を示す。さらに、異常な平滑筋細胞は多くの場合、PH発症における役割を果たす可能性があるエンドセリンおよびセロトニントランスポーターを過剰発現する。

【0005】

肺高血圧症の最も一般的な症状は、初期に、労作時の息切れである。一部の人々は、労作時に意識もうろうまたは疲労を感じ、狭心症様の胸痛が一般的である。体組織は、十分な酸素を受け取っていないため、全身の脱力感が別の問題である。咳嗽および喘鳴などの他の症状は、根底にある肺疾患によって引き起こされ得る。浮腫、特に、下肢の浮腫は、体液が静脈から組織へと漏出した可能性があるために発生する場合があります。肺性心が発症したことを伝達する。肺高血圧症を有する一部の人々は、結合組織障害、特に、強皮症を有する。人々が両方の状態、すなわち、肺高血圧症および結合組織障害を有する場合、肺高血圧症の症状が現れる前、時に、数年間も前に、レイノー現象が発症することが多い。

【0006】

一部の型の肺高血圧症の処置は、根底にある肺疾患に対して向けられることが多い。現在、PHを患う者に利用できる処置選択肢は、脈管構造の狭窄をもたらす細胞機能障害を標的とする。プロスタノイド、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤およびエンドセリン受容体アンタゴニストなどの治療法は、主に、肺血管の拡張を引き起こすことにより機能する。カルシウムチャネル遮断薬、一酸化窒素およびプロスタサイクリンなどの血管拡張薬は、強皮症、慢性肝疾患およびHIV感染に伴う肺高血圧症に有益であることが多い。対照的に、これらの薬物は、根底にある肺疾患による肺高血圧症の人に有効であるとは立証されていない。未知の原因による肺高血圧症の人の大部分に関して、プロスタサイクリンなどの血管拡張薬は、肺動脈における血圧を劇的に低減させる。皮膚に外科的に植え込まれたカテーテルを介して静脈内に投薬したプロスタサイクリンは、クオリティ・オブ・ライフを改善し、生存を増加させ、肺移植の緊急性を低減させる。残念ながら、多くの患者は、これらの治療法に不十分に応答する、または時間と共に、これらの治療法に対する応答を停止する。この時点で唯一の残っている選択肢は、PHを処置するための片側または両側肺移植である。利用できる治療法が血管リモデリングに二次的効果を有することの証拠がいくつかあるが、現在、PAHにおける異常細胞増殖を標的とする治療法は存在しない。

【0007】

多くの抗増殖剤は、過敏症反応を生じる溶媒/界面活性剤に溶解される。多大な労力が、水溶解度を増強し、よって、潜在的に毒性がある溶媒/界面活性剤の必要をなくすために、より高い親水性基を有する抗増殖剤の水溶性プロドラッグおよび誘導体の開発に注ぎ込まれた。抗増殖剤の不十分な水溶解度に関連する問題に取り組むための別のアプローチは、ナノ粒子、水中油型エマルジョンおよびリポソームなど、様々な処方物の開発である。実質的に不十分に水溶性の薬物のナノ粒子組成物、およびその使用は、例えば、PCT出願公開番号WO 07/027941およびWO 2008/109163に開示されている。

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、特許出願、および特許出願公開の開示は

、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】国際公開第2007/027941号

【文献】国際公開第2008/109163号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

出願の要旨

本出願は、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が約10mg/m²以下である、方法を提供する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²以上である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約5mg/m²以上である。

【0010】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約5mg/m²以下である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約5mg/m²である。

【0011】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与から5日後に、少なくとも約2ng/mlである。

【0012】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与から7日後に、約20ng/ml以下である。

【0013】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも週1回投与される。

【0014】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週1回以下投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、2週間ごとに1回、3週間のうち2週間または4週間のうち3週間投与される。

【0015】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間投与される。

【0016】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症である。

【0017】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、肺高血圧症は、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物および毒素誘導性PAH、結合組織疾患に伴うPAH、および先天性心臓欠陥に伴うPAHからなる群より選択される。

【0018】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、個体は、WHO機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症を有する。

【0019】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、mTOR阻害剤

10

20

30

40

50

は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。

【0020】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。

【0021】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。

【0022】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、ラパマイシンである。

10

【0023】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けたことがある。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5 (PDE-5) 阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激因子からなる群より選択される薬剤の投与を含む。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。

【0024】

20

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う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。

【0025】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200nm以下である。

【0026】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。

【0027】

本明細書に記載される方法のいずれか1つに従う一部の実施形態では、個体は、ヒトである。

30

【0028】

本出願は、また、(a) mTOR阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子であって、組成物中のmTOR阻害剤の用量が約 10 mg/m^2 以下である、ナノ粒子と、(b) 薬学的に (pharmaceutical) 許容される担体とを含む、肺高血圧症の処置のための単位剤形を提供する。

【0029】

本出願は、また、(a) mTOR阻害剤および担体タンパク質を含むナノ粒子であって、キットにおけるmTOR阻害剤の用量が約 10 mg/m^2 以下である、ナノ粒子と、(b) 肺高血圧症の処置においてキットを使用するための指示とを含むキットを提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1Aおよび1Bは、16週間のABI-009投与期間中に毎週測定された全血におけるラパマイシンのトラフ濃度 (ng/ml) (図1A) および各被験体に対し各週に投与されたABI-009中のラパマイシンの投与量 (図1B) を提供する。

【0031】

【図2】図2は、ABI-009の16週間の投与期間後の肺血管抵抗 ($\text{PVR, dyn} \cdot \text{sec/cm}^5$)、心拍出量 (CO, L/min)、および心係数 (CI, L/min/m^2) のレベルを、ベースラインにおけるレベルと比較して提供する。

【0032】

50

【図3】図3は、ABI-009による処置後の機能的および血行力学的パラメーターにおけるPAH患者の改善の概要を提供する。

【0033】

【図4】図4は、第1相臨床試験の試験スキームを提供する。

【0034】

【図5】図5は、16週間の処置後の6分間歩行距離（6MWD）、肺血管抵抗（PVR）、心拍出量、およびNTproBNPを含む有効性パラメーターの結果を提供する。ひげは最小値および最大値を表し、箱は四分位数間範囲にわたる。

【0035】

【図6】図6は、nab-ラパマイシン（nab-R）および経口ラパマイシン（経口-R）について、24時間でのラットの血液、肺および肝臓におけるラパマイシンレベル（ng/g）を提供する。実際の値を示した（各群 N=5）。

10

【0036】

【図7】図7は、投与後0～24時間の間の、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（SC）または静脈内（IV）投与後のラットから採取された全血試料におけるラパマイシン濃度を示す。

【0037】

【図8】図8は、投与後0～168時間の間の、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（SC）または静脈内（IV）投与後のラットから採取された全血試料におけるラパマイシン濃度を示す。

20

【0038】

【図9】図9は、投与後0～24時間の間の、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（SC）または静脈内（IV）投与後のラットから採取された全血試料におけるラパマイシン濃度を示す。

【0039】

【図10】図10は、計算される曲線下面積（AUC）によって示される通り、ラットにおける単回用量の皮下（subQ）または静脈内（IV）投与後のnab-ラパマイシン（ABI-009）のバイオアベイラビリティを示す。

【0040】

【図11】図11は、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（subQ）または静脈内（IV）投与24または168時間後の、ラット骨髄（上）または脳（下）におけるラパマイシンの濃度を示す。

30

【0041】

【図12】図12は、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（subQ）または静脈内（IV）投与24または168時間後の、ラット心臓（上）または肝臓（下）におけるラパマイシンの濃度を示す。

【0042】

【図13】図13は、nab-ラパマイシン（ABI-009）の単回用量の皮下（subQ）または静脈内（IV）投与24または168時間後の、ラット肺（上）または脾臓（下）におけるラパマイシンの濃度を示す。

40

【0043】

【図14】図14は、異なる処置群の間の、ラット由来の皮膚において評価される病理組織学スコアの比較を示す。

【0044】

【図15】図15は、群1（0.9%生理食塩水）におけるラット由来の皮膚の代表的な組織学的画像である。組織学的病変は、皮下の組織（SC）内の混合炎症性細胞の凝集物（黒色矢印）に限定される。真皮（D）および表皮（E）が示されている。

【0045】

【図16】図16は、群2（0.9%生理食塩水中のHSA）におけるラット由来の皮膚の代表的な組織学的画像である。多巣性混合炎症性細胞凝集物（黒色矢印）は、皮下組織

50

(S C) 内で目に見える。表皮 (E) および真皮 (D) は目立たない。

【0046】

【図17】図17は、群3 (ABI-009、1.7 mg/kg) におけるラット由来の皮膚の代表的な組織学的画像である。最小の混合炎症性細胞浸潤 (黒色矢印) は、皮下の組織 (S C) において目に見える。表皮 (E) および真皮 (D) が示されている。

【0047】

【図18】図18は、群4 (ABI-009、5 mg/kg) におけるラット由来の皮膚の代表的な組織学的画像である。点在した混合炎症性細胞浸潤 (黒色矢印) および最小の壊死の部位 (青色矢印) は、皮下組織 (S C) に存在する。表皮 (E) および真皮 (D) は目立たない。

【0048】

【図19】図19は、群4 (ABI-009、10 mg/kg) におけるラット由来の皮膚の代表的な組織学的画像である。皮下 (S C) 混合炎症性細胞浸潤 (黒色矢印) および壊死の領域 (青色矢印) が捕捉されている。表皮 (E) および真皮 (D) は目立たない。

【0049】

【図20】図20は、1.7 mg/kg、5 mg/kg または 10 mg/kg の ABI-009 を投与されたラットにおける平均値トラフシロリムス血液レベルを示す。

【0050】

【図21】図21は、nab-ラパマイシン (ABI-009) の単回用量静脈内 (IV) 投与の2、8、24、72、または120時間後のラットの脳 (A)、心臓 (B)、肝臓 (C)、肺 (D)、脾臓 (E) および血液 (F) におけるラパマイシンの濃度を示す。

【0051】

【図22】図22は、ベースラインから17週までの、EmPHasis 10の各項目 (各項目の患者数 n = 5) の総スコアの変化 (%) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0052】

出願の詳細な説明

本出願は、個体における肺高血圧症 (例えば、重症形態の肺動脈性肺高血圧症、例えば、WHO機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症) を処置する方法であって、mTOR阻害剤 (例えば、リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体) および担体タンパク質 (例えば、アルブミン) を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含む、方法を提供する。現在承認されている肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬は、主に、血管拡張薬として機能し、疾患の内皮および平滑筋細胞過剰増殖の側面には取り組まない。チロシナーゼ阻害剤であるイマチニブは、後期臨床試験でPAHの処置において検査された唯一の抗増殖薬であるが、顕著な安全性課題を引き起こした。この出願は、一部には、重症形態の肺高血圧症 (例えば、WHO機能分類クラスIII PAH) を有する個体へのmTOR阻害剤を含む組成物 (例えば、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子組成物) の投与が、肺血管抵抗 (PVR) を低減させるのみならず、循環系の不備も著しく好転させる (ameliorate)、例えば、心拍出量を著しく改善する、および/または6分間歩行距離成績を改善するという、出願人らの驚くべき知見に基づく。このような有利な効果は、最大耐用量 (MTD) の10分の1または20分の1以下の用量で達成された。例えば、ナノ粒子組成物のMTDは約100 mg/m²であるが、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子組成物は、約1、5または10 mg/m²以下の用量 (例えば、1~10 mg/m²の毎週用量) で、このような効果を生じた。ラパマイシン組成物のこのような用量は、好ましい安全性プロファイルも達成する。

【0053】

したがって、一部の態様では、本出願は、肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤 (例えば、リムス薬物、例えば、ラパマイシンまたはその誘導体) および担体タンパク質 (例えば、アルブミン) を含む有効量の組成物を個体に投与するステップを含み、mTOR阻害剤の用量が、肺高血圧症を処置する有利な効果をもたらしつつ、好ましい

10

20

30

40

50

安全プロファイルの産生のバランスを取るようなものである、方法を提供する。一部の態様では、本出願は、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法を提供する。一部の態様では、本出願は、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法を提供する。一部の態様では、本出願は、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法を提供する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）の用量は、約10mg/m²以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、組成物は、静脈内または皮下投与される。

【0054】

10

定義

特記しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、この出願が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。さらに、本明細書に記載される方法または材料と類似または等価な任意の方法または材料が、本出願の実施において使用され得る。本出願の目的のために、以下の用語が定義される。

【0055】

本明細書に記載される出願の実施形態は、実施形態「からなる」こと、および／または実施形態「から本質的になる」ことを包含することを理解されたい。

【0056】

本明細書で使用される場合、「組成物（the composition）」または「組成物（compositions）」は、本出願の組成物を含み、これに適用可能である。本出願は、また、本明細書に記載される構成成分を含む医薬組成物を提供する。

20

【0057】

本明細書の「ラパマイシン」への言及は、ラパマイシンまたはその誘導体に適用され、したがって、本出願は、これらすべての実施形態を企図し包含する。この出願では、「ラパマイシン」および「シロリムス」は、互換可能に使用される。ラパマイシンは、他の箇所で、ラパマイシン、ラパムン（rapamune）、またはラパミューンと呼ばれる場合がある。「ラパマイシン」への言及は、説明を単純化するためであり、例示的である。ラパマイシンの誘導体には、ラパマイシンと構造的に類似している、あるいは、ラパマイシン、ラパマイシンのアナログ、あるいはラパマイシンまたはその誘導体もしくはアナログの薬学的に許容される塩と同じ一般的な化学物質クラス中の化合物が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）は、基底AKT活性を増加させる、AKTリン酸化を増加させる、PI3-キナーゼ活性を増加させる、AKTの活性化（例えば、外因性IGF-1によって誘導される活性化）の長さを増加させる、IRS-1のセリンリン酸化を阻害する、IRS-1分解を阻害する、CXCR4細胞内局在を阻害もしくは変化させる、VEGF分泌を阻害する、サイクリンD2の発現を減少させる、サバイビンの発現を減少させる、IL-6誘導性多発性骨髄腫細胞成長を阻害する、肺高血圧症細胞増殖を阻害する、アポトーシスを増加させる、細胞サイクル停止を増加させる、ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼの切断を増加させる、カスパーゼ-8／カスパーゼ-9の切断を増加させる、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ／AKT／mTORおよび／もしくはサイクリンD1／網膜芽細胞腫経路におけるシグナル伝達を変化もしくは阻害する、血管新生を阻害する、ならびに／または破骨細胞形成を阻害する。一部の実施形態では、ラパマイシンの誘導体は、ラパマイシンと類似の1つまたは複数の生物学的、薬理的、化学的および／または物理的特性（例えば、機能性が含まれる）を保持する。例示的なラパマイシン誘導体には、ベンゾイルラパマイシン、例えば、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WO2006/089207の段落【0022】に開示されるものが含まれる。他の例示的なラパマイシン誘導体には、WY-090217、AY-22989、NSC-226080、SiiA-9268A、オキサアザシクロヘントリアコンチン（oxaazacyclohentriacontine）、テムラパマイシン（

30

40

50

temrapamycin) (CCI779 (Wyeth))、エベロリムス (RAD 001 (Novartis))、ピメクロリムス (ASM981)、SDZ-RAD、SAR943、ABT-578、AP23573、およびBiolimus A9が含まれる。

【0058】

他に明示されていない限り、「個体」は、本明細書で使用される場合、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌまたは齧歯類を含むがこれらに限定されない、哺乳動物を意図する。

【0059】

本明細書で用いられる「処置」または「処置すること」とは、臨床的な結果を含めた有益な結果または所望の結果を得るための手法である。この出願の目的では、有益または所望の臨床結果に、以下：疾患から結果として生じるもう1つの症状を減少させること、疾患の程度を好転させること、疾患を安定化させること（例えば、疾患の増悪を予防するかまたは遅延させること）、疾患の発生を予防するかまたは遅延させること、疾患の進行を遅延させるかまたは緩徐にすること、疾患状態を好転させること、疾患を処置するのに必要とされる1または複数の他の医薬の用量を低減すること、生活の質を向上させること、および／または生存を延長することのうちの1または複数が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、組成物は、処置前の同一被験体における対応する症状に比べて、または組成物を受けない他の被験体における対応する症状に比べて、少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%または約100%のうちのいずれかで、肺高血圧症と関連する1または複数の症状の重症度を軽減する。同様に、「処置」とは、肺高血圧症の病理学的帰結の低下が含まれる。本出願の方法は、処置のこれらの態様のうちの任意の1または複数を含む。

【0060】

本明細書で使用される場合、肺高血圧症の発症を「遅延させること」は、疾患の発症を延期する、妨害する、遅くする、遅滞させる、安定化する、および／または延ばすことを意味する。この遅延は、疾患の病歴および／または処置されている個体に応じて、変動する長さの時間のものとなることができる。当業者には明らかな通り、十分なまたは著しい遅延は、実際には、個体が疾患を発症しないという点において、防止を包含することができる。肺高血圧症の発症を「遅延させる」方法は、この方法を使用しなかった場合と比較して、所与の時間枠での疾患発症の確率を低減させる、および／または所与の時間枠での疾患の程度を低減させる方法である。このような比較は、典型的に、統計的に有意な数の被験体を使用した臨床研究に基づく。肺高血圧症発症は、ルーチンの身体検査、x線、心電図および心エコー図などの標準方法を使用して検出可能となり得る。発症は、初期に検出不能な場合もある疾患進行を指すこともでき、出現および開始を含む。

【0061】

本明細書で使用される場合、「リスクがある」個体は、肺高血圧症を発症するリスクがある個体である。「リスクがある」個体は、本明細書に記載される処置方法に先立ち、検出可能な疾患を有していてもいなくてもよく、検出可能な疾患を呈したことがあってもなくてもよい。「リスクがある」は、個体が、本明細書に記載される、肺高血圧症の発症と関連する測定可能なパラメーターである、1つまたは複数のいわゆるリスク因子を有することを表示する。このようなリスク因子のうち1つまたは複数を含む個体は、このようなリスク因子（複数可）がない個体よりも高い肺高血圧症発症確率を有する。

【0062】

本明細書で使用される場合、「薬学的に活性な化合物」とは、所望の効果、例えば、肺高血圧症の処置、安定化、防止および／または遅延を誘導する化合物を意味する。

【0063】

本明細書で使用される場合、「併用療法」とは、肺高血圧症の処置、安定化、防止および／または遅延に有用な第2の治療法（例えば、外科手術または治療剤）と併せた、mT

10

20

30

40

50

OR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質を含むナノ粒子を含む第1の治療法を意味する。別の化合物「と併せた」投与は、同じまたは異なる組成物（複数可）における、逐次、同時または連続的のいずれかでの投与を含む。一部の実施形態では、併用療法は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体もしくは賦形剤、薬学的に活性がない化合物、および／または不活性物質を必要に応じて含む。

【0064】

当分野において理解されている通り、「有効量」は、1または複数の用量であってもよく、すなわち、単回用量または複数回用量が、処置の所望のエンドポイントを達成するために必要となり得る。有効量は、1または複数の治療剤を投与する文脈において考慮することができ、ナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよび担体タンパク質を含む組成物）は、1または複数の他の薬剤と併せて、所望のまたは有益な結果となり得る、または達成される場合、有効量で投与されると見なすことができる。本出願の併用治療における成分（例えば、第1および第2の治療）は、各成分について同一または異なる投与経路を使用して、逐次に、同時にまたは連続的に投与され得る。したがって、併用治療の有効量は、逐次に、同時にまたは連続的に投与された場合に、所望の転帰を生じる、第1の治療の量および第2の治療の量を含む。

【0065】

「治療有効量」は、所望の治療上の転帰（例えば、肺高血圧症の重症度もしくは持続時間の低減、その重症度の安定化、またはその1つもしくは複数の症状の排除）を生じるのに十分な、組成物（例えば、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質を含むナノ粒子）、治療法または併用療法の量を指す。治療的使用に関して、有益なまたは所望の結果は、例えば、疾患の発症中に呈するその合併症および中間的（intermediate）病的表現型を含む、疾患に起因する1つまたは複数の症状（生化学的、組織学的および／または行動学的）の減少、疾患を患う者のクオリティ・オブ・ライフの増加、疾患の処置に要求される他の薬物療法の用量の減少、別の薬物療法の効果の増強、疾患の進行の遅延、および／または患者の生存の延長を含む。

【0066】

「予防有効量」は、肺高血圧症に易罹患性である個体および／またはこれを発症し得る個体に投与された場合に、肺高血圧症の1つまたは複数の将来の症状を防止するまたはその重症度を低減させるのに十分な、組成物（例えば、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質を含むナノ粒子）、治療法または併用療法の量を指す。予防的使用に関して、有益なまたは所望の結果は、例えば、リスクの排除もしくは低減、将来の疾患の重症度を減らすこと、または疾患の開始の遅延（例えば、疾患、疾患の将来の発症中に呈するその合併症および中間的病的表現型の生化学的、組織学的および／または行動学的症状の遅延）などの結果を含む。

【0067】

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

【0068】

本明細書における「おおよその」値またはパラメーターへの言及は、その値またはパラメーター自体を対象とする実施形態を含む（また、それを記載する）。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を含む。

【0069】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される用語「約X～Y」は、「約Xから約Y」と同じ意義を有する。本明細書で使用される表現「約X、YまたはZ」は、「約X、約Yまたは約Z」と同じ意味を有する。

【0070】

本明細書で使用する場合、ある値またはパラメーター「ではない」という言及は、一般にある値またはパラメーター「以外」を意味および記載する。例えば、この方法が、タイプXのがんを処置するために使用されないということは、この方法は、X以外のタイプのがんを処置するために使用されることを意味する。

【0071】

用語「ある(a)」、「ある(an)」、または「その」は、本明細書で使用される場合、1つのメンバーを有する態様を包含するだけでなく、1つ超のメンバーを有する態様もまた包含する。例えば、単数形の「ある(a)」、「ある(an)」、および「その」は、文脈が別段に決定することが明らかでない限り、複数の指示を包含する。したがって、例えば、「ある細胞」への言及は、複数のかかる細胞を包含し、「その薬剤」への言及は、当該分野で公知の1つまたは複数の薬剤への言及などを包含する。

【0072】

肺高血圧症を処置する方法

本出願は、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質（例えば、アルブミン、例えば、ヒトアルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン）を有するナノ粒子組成物を使用して、肺高血圧症（例えば、重症肺動脈性肺高血圧症）を処置する、種々の方法を提供する。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）の用量は、約10mg/m²以下である。一部の実施形態では、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）の用量は、約0.1mg/m²以上である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週1回以下投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口（例えば、静脈内または皮下）投与される。

【0073】

一部の実施形態では、有効量のmTOR阻害剤（例えば、シロリムス）を個体の脳に送達するための方法であって、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物、例えば医薬組成物を皮下投与するステップを含み、脳に有効量のラパマイシンを送達するためのナノ粒子中のラパマイシンの用量が、約0.1mg/m²～約10mg/m²（例えば、約0.1mg/m²～約5mg/m²または約5mg/m²～約10mg/m²）ならびにそれらの中の値および範囲のいずれかである、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症（例えば、重症肺動脈性肺高血圧症）を有する。

【0074】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約10mg/m²、例えば、約1mg/m²～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²など）、約2.5mg/m²～約10mg/m²または約5mg/m²～約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m

²以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約5mg/m²、例えば、約1mg/m²～約5mg/m²または約2.5mg/m²～約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²のいずれかである。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与5日後に、少なくとも約2ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与7日後に、約20ng/ml以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスII、III、またはIV肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0075】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約10mg/m²、例えば、約1mg/m²～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²など）、約2.5mg/m²～約10mg/m²または約5mg/m²～約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約5mg/m²、例えば、約1mg/m²～約5mg/m²または約2.5mg/m²～約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日

目に、約 20 ng/ml 以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR 阻害剤の約 50% 超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR 阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質の mTOR 阻害剤に対する重量比は、約 18 : 1 未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0076】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ （約 1 ~ 2、2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10 mg/m^2 など、例えば約 1 mg/m^2 、約 2.5 mg/m^2 、約 5 mg/m^2 、または約 10 mg/m^2 ）であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO] 機能分類クラス III または IV 肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、組成物中の mTOR 阻害剤の MTD の約 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 以下である。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、ナノ粒子組成物は、約週 1 回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約 4 週間（例えば、少なくとも約 8、12、16、24、32、40 または 48 週間）投与される。一部の実施形態では、血液中の mTOR 阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後 5 日目に、少なくとも約 2 ng/ml である。一部の実施形態では、血液中の mTOR 阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後 7 日以内にまたは 7 日目に、約 20 ng/ml 以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR 阻害剤の約 50% 超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR 阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質の mTOR 阻害剤に対する重量比は、約 18 : 1 未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0077】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも 1 つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ （約 1 ~ 2、2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、

7～8、8～9、9～10 mg/m²など)、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約5 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約5 mg/m²または約2.5 mg/m²～約5 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けた。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される薬剤を含む。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0078】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約10 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約10 mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10 mg/m²など）、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処

置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ または約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 のいずれかである。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けた。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される薬剤を含む。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約 2 ng/ml である。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約 20 ng/ml 以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0079】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、少なくとも1つ、2つ、または3つの以前の治療法に対して抵抗性、難治性、または再発性であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ （約1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7、7~8、8~9、9~ 10 mg/m^2 など）、約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ または約 $5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、個体は、少なくとも2つの以前の治療法に対して抵抗性、難治性、または再発性である。一部の実施形態では、少なくとも1つ、2つ、または3つの以前の治療法は、プロス

タサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5 (PDE-5) 阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激因子からなる群より選択される薬剤を含む。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、非経口投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0080】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関 (World Health Organization) [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0081】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に皮下投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に皮下投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約 2 ng/ml である。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約 20 ng/ml 以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約 200 nm 以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0082】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けた。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される薬剤を含む。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能

分類クラスⅠⅠⅠ肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約18:1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0083】

一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に皮下投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスⅠⅠⅠまたはⅠⅤ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体における肺高血圧症を処置する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に皮下投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスⅠⅠⅠまたはⅠⅤ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けた。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される薬剤を含む。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスⅠⅠⅠ肺動脈性肺高血圧症である。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、ナノ粒子組成物は、約週1回投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日以内にまたは7日目に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤の約50%超をナノ粒子形態で含む。一部の実施形態では、mTOR阻害剤は、個体に投与される、肺高血圧症の処置に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である。一部の実施形態では、担体タンパク質は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、約200 nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子中の担体タンパク質のmTOR阻害剤に対する重量比は、約1

10

20

30

40

50

8：1未満である。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、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。

【0084】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 または約 2.5 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0085】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用

量が、約 5 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラス III、または IV 肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ または約 $2.5 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約 10%、15%、20%、25 または 30% を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約 4 週間（例えば、少なくとも約 8、12、16、24、32、40 または 48 週間）投与される。

【0086】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも 1 つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ （約 1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 $2.5 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ または約 $5 \text{ mg/m}^2 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、組成物中の mTOR 阻害剤の MTD の約 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも 1 つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ または約 $2.5 \text{ mg/m}^2 \sim 5 \text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約 10%、15%、20%、25 または 30% を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約 4 週間（例えば、少なくとも約 8、12、16、24、32、40 または 48 週間）投与される。

【0087】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に

投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 または約 2.5 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0088】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0089】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0090】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形

10

20

30

40

50

態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0091】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における循環系の不備（例えば、心拍出量）を好転させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25または30%を超える心拍出量（CO）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0092】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 または約 2.5 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例

例えば、ラパマイシン)の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗(PVR)を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間(例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間)投与される。

【0093】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗(PVR)を低減させる方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²~約10mg/m²、例えば、約1mg/m²~約10mg/m²(約1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10mg/m²など)、約2.5mg/m²~約10mg/m²または約5mg/m²~約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗(PVR)を低減させる方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²~約5mg/m²、例えば、約1mg/m²~約5mg/m²または約2.5mg/m²~約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン)の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗(PVR)を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間(例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間)投与される。

【0094】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗(PVR)を低減させる方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²~約10mg/m²、例えば、約1mg/m²~約10mg/m²(約1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10mg/m²など)、約2.5mg/m²~約10mg/m²または約5mg/m²~約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの

10

20

30

40

50

約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約5mg/m²、例えば、約1mg/m²～約5mg/m²または約2.5mg/m²～約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0095】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約10mg/m²、例えば、約1mg/m²～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²など）、約2.5mg/m²～約10mg/m²または約5mg/m²～約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約5mg/m²、例えば、約1mg/m²～約5mg/m²または約2.5mg/m²～約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）

10

20

30

40

50

投与される。

【0096】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0097】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0098】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担

10

20

30

40

50

体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0099】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における肺血管抵抗（PVR）を低減させる方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%または30%だけ肺血管抵抗（PVR）を低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0100】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）

および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ または約 $5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ または約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0101】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ または約 $5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ または約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR

阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0102】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約10mg/m²、例えば、約1mg/m²～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²など）、約2.5mg/m²～約10mg/m²または約5mg/m²～約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10mg/m²未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体におけ6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約5mg/m²、例えば、約1mg/m²～約5mg/m²または約2.5mg/m²～約5mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10mg/m²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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0103】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1mg/m²～約10mg/m²、例えば、約1mg/m²～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²）

m^2 など)、約 $2.5 \text{ mg}/\text{m}^2 \sim$ 約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2 \sim$ 約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2 \sim$ 約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、例えば、約 $1 \text{ mg}/\text{m}^2 \sim$ 約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $2.5 \text{ mg}/\text{m}^2 \sim$ 約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0104】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0105】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）

および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0106】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0107】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり

、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における6分間歩行距離（6MWD）成績を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%または35%を超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0108】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ （約1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10 mg/m^2 など）、約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ または約 $5\text{ mg/m}^2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 $0.1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $1\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ または約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 5\text{ mg/m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0109】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスIII、またはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 または約 2.5 mg/m^2 ～約 5 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または 10 mg/m^2 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0110】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 10 mg/m^2 未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0

・ $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $2.5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約 2.5 %、5 %、7.5 % または 10 % を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、組成物中の mTOR 阻害剤の MTD の約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % または 1 % 以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約 4 週間（例えば、少なくとも約 8、12、16、24、32、40 または 48 週間）投与される。

【0111】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも 1 つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラス III、または IV 肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ （約 1 ~ 2、2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10 mg / m^2 など）、 $2.5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 未満である。。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中の mTOR 阻害剤の用量が、約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも 1 つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関 [WHO] 機能分類クラス III、または IV 肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 $0.1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $2.5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR 阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約 2.5 %、5 %、7.5 % または 10 % を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中の mTOR 阻害剤の用量は、組成物中の mTOR 阻害剤の MTD の約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % または 1 % 以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約 4 週間（例えば、少なくとも約 8、12、16、24、32、40 または 48 週間）投与される。

【0112】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR 阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘

導体) および担体タンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量(CO)または心係数(CI)を改善する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン)の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量(CO)または心係数(CI)を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間(例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間)投与される。

10

20

【0113】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量(CO)または心係数(CI)を改善する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量(CO)または心係数(CI)を改善する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン)の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量(CO)または心係数(CI)を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間(例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間)投与される。

30

40

【0114】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量(CO)または心係数(CI)を改善する方法であって、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体)および担体タンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下

50

であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスⅢⅢⅢまたはⅣⅣⅣ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスⅢⅢⅢまたはⅣⅣⅣ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

10

20

【0115】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスⅢⅢⅢまたはⅣⅣⅣ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体における心拍出量（CO）または心係数（CI）を改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、個体が、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスⅢⅢⅢまたはⅣⅣⅣ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された個体の集団の間で、約2.5%、5%、7.5%または10%を超える心拍出量（CO）または心係数（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

30

40

【0116】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下である、方

50

法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約10 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約10 mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10 mg/m²など）、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約5 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約5 mg/m²または約2.5 mg/m²～約5 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0117】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約10 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約10 mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10 mg/m²など）、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、肺高血圧症が

、世界保健機関〔WHO〕機能分類クラスⅢまたはⅣ肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約5 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約5 mg/m²または約2.5 mg/m²～約5 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0118】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約10 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約10 mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10 mg/m²など）、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約5 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約5 mg/m²または約2.5 mg/m²～約5 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実

施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0119】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約10 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約10 mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10 mg/m²など）、約2.5 mg/m²～約10 mg/m²または約5 mg/m²～約10 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約10 mg/m²未満である。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約0.1 mg/m²～約5 mg/m²、例えば、約1 mg/m²～約5 mg/m²または約2.5 mg/m²～約5 mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 mg/m²のいずれかである。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一

10

20

30

40

50

部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0120】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0121】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供

される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0122】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約10 mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約5 mg/m²以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に静脈内投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ

10

20

30

40

50

粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0123】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 10 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関（World Health Organization）[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体の肺に有効量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を送達する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に静脈内投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が、約 5 mg/m^2 以下であり、ナノ粒子組成物が、個体に皮下投与され、個体が、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがあり、肺高血圧症が、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。一部の実施形態では、個体は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、個体は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を有する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後24時間目に、少なくとも約250、500、750、1000、1100または1200 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、投与後120時間目に、少なくとも約50、100、150、200、250、300または320 ng/gのmTOR阻害剤の肺中濃度を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。

【0124】

一部の実施形態では、肺高血圧症を有する個体におけるクオリティ・オブ・ライフを改善する方法であって、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を個体に投与するステップを含み、組成物中のmTOR阻害剤の用量が約 10 mg/m^2 以下である、方法が提供される。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 、例えば、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 （約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～ 10 mg/m^2 など）、約 2.5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤の用量は、約 5 mg/m^2 以下である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、世界保健機関[WHO]機能分類クラスIIIまたはIV肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大した線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺に増大し

10

20

30

40

50

た血管新生を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、少なくとも約4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）投与される。一部の実施形態では、改善されたクオリティ・オブ・ライフは、mTOR阻害剤ナノ粒子の投与に先立ち評価された対応するスコアと比較して、処置後の改善されたクオリティ・オブ・ライフスコアによって特徴付けられる。一部の実施形態では、クオリティ・オブ・ライフスコアは、自己評価用質問票（例えば、emPHAsis-10）に基づく。Yorke et al., Eur Respir J. 2014 Apr; 43(4): 1106-1113を参照されたい。一部の実施形態では、総クオリティ・オブ・ライフスコアは、投与に先立つ対応するベースラインスコアと比較して、mTOR投与後に少なくとも約10%、20%、30%、40%または50%低減される。

10

【0125】

投薬および投与方法

個体（ヒトなど）に投与される本発明に係る組成物の用量は、特定の組成物、投与方法、および処置されている肺高血圧症の特定のステージにより変動し得る。量は、肺高血圧症に対する治療的または予防的応答など、望ましい応答を生じるのに十分なものとなるべきである。一部の実施形態では、組成物の量は、治療有効量である。一部の実施形態では、組成物の量は、予防有効量である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、組成物が個体に投与されたときに、毒性学的作用（すなわち、毒性の臨床的に許容されるレベルを上回る作用）を誘導するレベル未満である、または潜在的な副作用が制御され得る、もしくは許容され得るレベルである。

20

【0126】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、基底AKT活性を増加させる、AKTリン酸化を増加させる、PI3-キナーゼ活性を増加させる、AKTの活性化（例えば、外因性IGF-1によって誘導される活性化）の長さを増加させる、IRS-1のセリンリン酸化を阻害する、IRS-1分解を阻害する、CXCR4細胞内局在を阻害もしくは変更する、VEGF分泌を阻害する、サイクリンD2の発現を減少させる、サバイビンの発現を減少させる、IL-6誘導性多発性骨髄腫細胞成長を阻害する、細胞増殖を阻害する、アポトーシスを増加させる、細胞周期停止を増加させる、ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼの切断を増加させる、カスパーゼ-8／カスパーゼ-9の切断を増加させる、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ／AKT／mTORおよび／またはサイクリンD1／網膜芽細胞腫経路におけるシグナル伝達を変更もしくは阻害する、血管新生を阻害する、および／または破骨細胞形成を阻害するのに十分な量である。

30

【0127】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%のいずれかを超える心拍出量（CO）または心拍入量（cardiac input）（CI）を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、COまたはCIの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間以下の期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、COまたはCIの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週を超えて期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、COまたはCIの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヶ月間を超えて期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、COまたはCIの約10%、15%、20%、25%、30%、35%

40

50

%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6または7年間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。

【0128】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、肺血管抵抗（PVR）を約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%のいずれかだけ低減させるのに十分な量である。一部の実施形態では、PVRの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%減少が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間以下の期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、PVRの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%減少が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、PVRの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%減少が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヶ月間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、PVRの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%減少が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6または7年間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。

10

【0129】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、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）で処置された個体の集団の間で、約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%のいずれかを超える6分間歩行距離（6MWD）成績を生じるのに十分な量である。一部の実施形態では、6MWDの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間以下の期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、6MWDの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、6MWDの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヶ月間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、6MWDの約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%増加が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6または7年間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。

20

30

【0130】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、個体において、または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）で処置された個体の集団の間に、次の評価のうちいずれか1つまたは複数において、好ましい結果を生じるのに十分な量である：1）右室構造および機能のドップラー心エコー評価、2）肺の機能検査（努力肺活量（FVC）など）；3）NT Pro-BNP；4）CRP；5）トロポニン；6）空腹時脂質；7）WHO機能分類クラス；8）肺動脈圧（PAP）；9）肺動脈閉塞圧（pulmonary artery occlusion pressure）（PAOP）；10）肺毛細血管楔入圧（pulmonary capillary wedge pressure）（PCWP）；または11）中心静脈圧（CVP）。一部の実施形態では、好ましい結果は、WHO機能分類クラスにおける改善を含む。一部の実施形態では、改善は、WHO機能分類クラスIII PAHからWHO機能分類クラスII PAHへの変化を含む。一部の実施形態では、好ましい結果が現れる場合、個体は、約4、6、8、1

40

50

0、12、14または16週間以下の期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、好ましい結果が現れる場合、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、好ましい結果が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヶ月間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、好ましい結果が現れる場合、個体は、約1、2、3、4、5、6または7年間を超える期間、mTOR阻害剤組成物を投与される。一部の実施形態では、個体は、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された後に、ベースライン（すなわち、処置前）と比較して、上述の評価のいずれかにおいて少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%の変化を示す。一部の実施形態では、個体は、約4、6、8、10、12、14または16週間以下の期間、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物で処置された後に、上述の症状のいずれかにおいて少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%の変化を有する。

【0131】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、肺高血圧症を有する個体において好ましい安全性プロファイルを生じる量である。一部の実施形態では、好ましい安全性プロファイルは、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16週間維持される。一部の実施形態では、好ましい安全性プロファイルは、重篤な有害事象（SAE）を含まない。一部の実施形態では、重篤な有害事象は、致死の状態、生命を脅かす状態、入院患者の入院または既存の入院の延長が必要になる状態、持続的または重大な障害／無能力をもたらす状態、先天性異常もしくは出生時欠損を引き起こす状態、および／またはその他の医学的に重要な重篤な事象を含む。一部の実施形態では、好ましい安全性プロファイルは、mTOR組成物投与の開始後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16週間の期間において、約0、1、2、3、4、5、6、7または8種を超える有害事象を含まない。一部の実施形態では、有害事象は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）（CTCAE）バージョン4.0またはより最新版に定義される有害事象のいくつかを含む。例えば、一部の実施形態では、有害事象は、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.0またはより最新版に定義されるすべてのグレード2またはそれよりも上の有害事象を含む。一部の実施形態では、有害事象は、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.0またはより最新版に定義されるすべてのグレード3またはそれよりも上の有害事象を含む。一部の実施形態では、有害事象は、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.0またはより最新版に定義される有害事象のすべて（すなわち、すべてのグレード1またはそれよりも上の有害事象）を含む。一部の実施形態では、有害事象は、グレード1またはそれよりも上の血小板減少症、グレード2またはそれよりも上の発疹、グレード1またはそれよりも上の感覚異常、グレード1またはそれよりも上の高トリグリセリド血症または高コレステロール血症、グレード1またはそれよりも上の下痢、IV抗体を要求するグレード3またはそれよりも上の蜂巣炎／感染症を含む。

【0132】

一部の実施形態では、本出願は、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなどのアルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体（例えば、ヒト）に投与することにより、個体における肺高血圧症を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、次の範囲のいずれかで含まれる：約0.1～約1mg、約1～約3mg、約3～約6mg、約6～約9mg、約9～約12mg、約12～約15mgまたは約15～約18mg。一部の実施形態では、有効量の組成物（例えば、単位剤形）中のラパマイ

シンまたはその誘導体の量は、約1mg～約18mgなど、約0.1mg～約18mgの範囲内である。一部の実施形態では、組成物中のラパマイシンの濃度は、希釈（dilute）（約0.1mg/ml）または濃縮（約100mg/ml）されており、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、約5mg/mlのいずれかを含む。一部の実施形態では、ラパマイシンの濃度は、少なくとも約0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/mlまたは50mg/mlのいずれかである。

10

【0133】

ナノ粒子組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の例示的な有効量は、約0.1mg/m²、0.5mg/m²、1mg/m²、1.5mg/m²、2mg/m²、2.5mg/m²、3mg/m²、3.5mg/m²、4mg/m²、4.5mg/m²、5mg/m²、5.5mg/m²、6mg/m²、6.5mg/m²、7mg/m²、7.5mg/m²、8mg/m²、8.5mg/m²、9mg/m²、9.5mg/m²または10mg/m²のいずれかを含むがこれらに限定されない。様々な実施形態では、組成物は、約10mg/m²、9.5mg/m²、9mg/m²、8.5mg/m²、8mg/m²、7.5mg/m²、7mg/m²、6.5mg/m²、6mg/m²、5.5mg/m²、5mg/m²、4.5mg/m²、4mg/m²、3.5mg/m²、3mg/m²、2.5mg/m²、2mg/m²、1.5mg/m²または1mg/m²のいずれか以下のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）を含む。一部の実施形態では、投与あたりのmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、約10mg/m²、9.5mg/m²、9mg/m²、8.5mg/m²、8mg/m²、7.5mg/m²、7mg/m²、6.5mg/m²、6mg/m²、5.5mg/m²、5mg/m²、4.5mg/m²、4mg/m²、3.5mg/m²、3mg/m²、2.5mg/m²、2mg/m²、1.5mg/m²または1mg/m²のいずれか未満である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の有効量は、次の範囲のいずれかで含まれる：約0.1～約1mg/m²、約1～約10mg/m²（約1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10mg/m²など）、約1～約2.5mg/m²、約2.5～約5mg/m²、約5～約7.5mg/m²または約7.5～約10mg/m²。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の有効量は、約1～約5mg/m²、または約5mg/m²、約10mg/m²など、約0.1～約10mg/m²である。一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の有効量は、約5mg/m²である。

20

30

【0134】

上述の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、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の有効量は、少なくとも約0.001mg/kg、0.005mg/kg、0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.12mg/kg、0.14mg/kg、0.16mg/kg、0.18mg/kg、0.20mg/kg、0.22mg/kgまたは0.24mg/kgのいずれかを含む。様々な実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の有効量は、約0.24mg/kg、0.22mg/kg、0.2mg/kg、0.18mg/kg、0.16mg/kg、0.14mg/kg、0.12mg/kg、0.10mg/kg、0.05mg/kg、0.02mg/kgもしくは0.01mg/kgのいずれか以下または約それ未満のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイ

40

50

シン)を含む。

【0135】

一部の実施形態では、組成物中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン)の用量は、組成物中のmTOR阻害剤のMTDの約50%、40%、30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下である。

【0136】

一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後1、2、3、4、5、6もしくは7日目にまたはそれ以内に、少なくとも約2、3、4、5、6、7または8 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後5日目に、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の次の用量の投与1、2、3または4日前に、少なくとも約2、3、4、5、6、7または8 ng/mlである。

【0137】

一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後3、4、5、6もしくは7日目にまたはそれ以内に、約30、28、26、24、22、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9または8 ng/ml以下である。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の投与後7日目にまたはそれ以内に、約20 ng/ml以下である。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)の濃度は、ナノ粒子組成物の次の用量の投与1、2、3または4日前に、約30、28、26、24、22、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9または8 ng/ml以下である。

【0138】

一部の実施形態では、個体は、処置期間中、少なくとも約0.1 ng/ml(少なくとも約0.5 ng/mlまたは1 ng/mlなど)のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)トラフレベル(平均トラフレベルなど)を有するまたは維持する。一部の実施形態では、個体は、処置期間中、約300 ng/ml以下の(no more)(約100 ng/ml、50 ng/mlまたは20 ng/ml以下など)mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)トラフレベル(平均トラフレベルなど)を有するまたは維持する。一部の実施形態では、個体は、処置期間中、約0.1~300 ng/ml(約0.5~50 ng/mlまたは1~20 ng/mlなど)のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)トラフレベル(平均トラフレベルなど)を有するまたは維持する。一部の実施形態では、個体は、処置期間中、約毎日~2週間ごとに1回の頻度(約週1回の頻度など)で、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)ナノ粒子組成物を投与される。

【0139】

一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)のトラフ濃度は、少なくとも約2、3、4、5、6、7または8 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)のトラフ濃度は、少なくとも約2 ng/mlである。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)のトラフ濃度は、約30、28、26、24、22、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9または8 ng/ml以下である。一部の実施形態では、血液中のmTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン)のトラフ濃度は、約20 ng/ml以下である。

【0140】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週1回以下、例えば、中断なしで毎週;毎週を4週間のうち3週間;3週間ごとに1回;2週間ごとに1回;または毎週を3週間のうち2週間、投与される。一部の実施形態では、組成物は、約2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、4週間ごとに1回、6週間ごとに1回、または8週間ごとに1回投与される。

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、週2回、週3回、週4回、週5回、週6回以下投与される。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも週1回投与される。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも約週1×、2×、3×、4×、5×、6×または7×（すなわち、毎日）のいずれかで投与される。一部の実施形態では、各投与間の間隔は、約3ヶ月間、1ヶ月間、20日間、15日間、12日間、10日間、9日間、8日間、7日間、6日間、5日間、4日間、3日間、2日間または1日間のいずれか未満である。一部の実施形態では、各投与間の間隔は、約1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、8ヶ月間または12ヶ月間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、各投与間の間隔は、約1週間以下である。

10

【0141】

組成物の投与は、約4週間から約7年間までなど、延長された期間にわたり延長することができる。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、20、24、28、32、36、40、44または48週間の期間にわたり投与される。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72または84ヶ月間の期間にわたり投与される。一部の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、少なくとも4週間の期間にわたり投与され、各投与間の間隔は、約1週間以下であり、各投与におけるmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の用量は、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 など、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。一部の実施形態では、組成物は、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、20、24、28または32週間以下投与される。一部の実施形態では、組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72または84ヶ月間以下投与される。

20

【0142】

一部の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、少なくとも4週間（例えば、少なくとも約8、12、16、24、32、40または48週間）の期間にわたり投与され、各投与間の間隔は、約1週間以下であり、各投与におけるmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の用量は、約 1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 または約 5 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 など、約 0.1 mg/m^2 ～約 10 mg/m^2 である。

30

【0143】

ナノ粒子組成物の用量は、有害薬物反応を管理するために、用量低減ありまたはなしで、不連続的または断続的となることができる。

【0144】

一部の実施形態では、本方法は、誘導相および維持相を含む。一部の実施形態では、誘導相は、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を毎週投与するステップを含む。一部の実施形態では、維持相は、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を1週間ごとに1回未満（例えば、2週間ごとに1回、例えば、3週間ごとに1回）投与するステップを含む。一部の実施形態では、維持相は、少なくとも1、2、4、6、8、10、12、14、16、18または20週間を含む。

40

【0145】

一部の実施形態では、本出願は、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）および担体タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなどのアルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体（例えば、ヒト）に非経口投与することにより、個体における肺高血圧症を処置する方法を提供する。本出願は、また、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）お

50

よび担体タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなどのアルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体（例えば、ヒト）に静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、吸入、腹腔内、経鼻または気管内投与することにより、個体における肺高血圧症を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、投与経路は、静脈内、動脈内、筋肉内または皮下である。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、被験体に全身（例えば、静脈内または皮下）投与される。一部の実施形態では、投与経路は、静脈内である。一部の実施形態では、投与経路は、皮下である。一部の実施形態では、有効量の組成物は、30分間未満の期間にわたり、全身（例えば、静脈内）投与される。一部の実施形態では、有効量の組成物は、約30分間、20分間、15分間、10分間、5分間または1分間のいずれかの期間にわたり、全身（例えば、静脈内）投与される。

10

【0146】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物により、約24時間よりも短い注入時間にわたる、個体へのmTOR阻害剤ナノ粒子組成物の注入が可能になる。例えば、一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシン／アルブミンナノ粒子組成物）は、約24時間、約12時間、約8時間、約5時間、約3時間、約2時間、約1時間、約30分間、約20分間、または約10分間のいずれか未満の注入期間にわたって投与される。一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシン／アルブミンナノ粒子組成物）は、約30分間の注入期間にわたって投与される。

【0147】

一部の実施形態では、タキサンは、組成物中に含有されない。一部の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、組成物中に含有される、肺高血圧症の処置のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。

20

【0148】

本明細書に記載される組成物のいずれかは、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、膀胱内（intravesicular）、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、経粘膜および経皮を含む様々な経路により、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、組成物の持続性連続的放出処方物を使用することができる。本出願の一変形形態では、本発明に係る化合物のナノ粒子（アルブミンナノ粒子など）は、経口、筋肉内、経皮、静脈内による、吸入剤または他の空気媒介性（air borne）送達系による、およびその他を含むがこれらに限定されない、いずれか許容される経路により投与することができる。一部の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、ステントをコーティングしている、またはステントを使用して投与される。一部の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、ステントをコーティングしていない、またはステントを使用して投与されない。

30

【0149】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、肺高血圧症を処置するために、吸入によって投与することができる。一部の実施形態では、組成物は、肺高血圧症を処置するために、エアロゾルを使用した吸入によって投与することができる。エアロゾル投与に適した処方物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および溶質を含有することができる水性および非水性の等張性滅菌溶液を、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤および保存料を含むことができる水性および非水性の滅菌懸濁物を、単独で、または吸入により投与されるべきエアロゾル処方物へと作製することができる他の適した構成成分と組み合わせて含む組成物を含む。一部の実施形態では、エアロゾル担体は、ラクトース、トレハロース、ファーマトース（Pharmatose）325M、スクロース、マンニトールおよびその他を含むことができるがこれらに限定されない。エアロゾル担体粉末のサイズは、処方された薬物粒子のサイズよりも有意に大きい（ラクトースでほぼ63～90 μm、ファーマトースで40～100 μm）。このようなエアロゾル処方物は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素およびその他など、加圧された許容される噴霧剤中に置くことができる。このようなエアロゾル処方物は、ネブライザーまたはアトマイザー内などの、圧力をかけ

40

50

ていない調製物のための医薬品として処方することもできる。

【0150】

ナノ粒子組成物

本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）およびアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含む（様々な実施形態では、これらから本質的になる、またはこれらからなる）ナノ粒子を含む。水溶性が乏しい薬物（マクロライドなど）のナノ粒子は、例えば、それらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第5,916,596号、同第6,506,405号、同第6,749,868号、同第6,537,579号、同第7,820,788号および同第8,911,786号、ならびにやはり、米国特許出願公開第2006/0263434号および同第2007/0082838号；PCT特許出願W008/137148に開示されている。

10

【0151】

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（単数または複数）をさらに含む。一部の実施形態では、追加的な薬剤（単数または複数）は、糖類を含む。糖類は、単糖類、二糖類、多糖類、およびこれらの誘導体または修飾となることができるがこれらに限定されない。糖類は、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となることができる。一部の実施形態では、追加的な薬剤（単数または複数）は、グリシンを含む。したがって、本出願は、一態様では、a) mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミンを含むナノ粒子、ならびにb) 糖類を含む、個体への皮下投与に適した医薬組成物を提供する。

20

【0152】

一部の実施形態では、糖類は、糖類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加させるのに有効な量で存在する。一部の実施形態では、糖類は、糖類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で存在する。

【0153】

一部の実施形態では、糖類は、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、増強された溶解度は、再構成溶液の添加後の、乾燥形態のナノ粒子組成物の改善された溶解速度を含む。

30

【0154】

一部の実施形態では、糖類は、ナノ粒子組成物が皮下投与された場合に、投与後副作用の発生率または重症度を低減させる量で存在する。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阻害剤およびアルブミンを含むナノ粒子を含み、糖類は、ナノ粒子組成物の皮下投与後に、発疹の発生率を低減させる量で存在する。

【0155】

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）以下のいずれかなど、約1000nm以下の平均直径または平均値直径を有するナノ粒子を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約150nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約100nm以下である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約10～約400nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約10～約150nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約40～約120nmである。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約50nm以上である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、滅菌ろ過可能である。

40

【0156】

一部の実施形態では、本明細書に記載される粒子（ナノ粒子など）は、約1000、9

50

00、800、700、600、500、400、300、200、150、120および100nmのいずれか以下の平均または平均値直径を有する。一部の実施形態では、粒子の平均または平均値直径は、約200nm以下である。一部の実施形態では、粒子の平均または平均値直径は、約20nm～約400nmの間である。一部の実施形態では、粒子の平均または平均値直径は、約40nm～約200nmの間である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。一部の実施形態では、粒子の平均または平均値直径は、120nm未満またはこれに等しい。一部の実施形態では、粒子の平均または平均値直径は、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。

【0157】

一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物におけるナノ粒子は、例えば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70または60nm以下のうちいずれか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、組成物における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%のうちいずれか1つ）は、例えば、約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70または60nm以下のうちいずれか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、組成物における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%のうちいずれか1つ）は、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の範囲内に収まる。

【0158】

平均粒子サイズを決定する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、動的光散乱法（DLS）が、マイクロメートルに満たないサイズの粒子ベースのサイズの決定においてルーチンに使用されてきた。International Standard ISO22412 Particle Size Analysis - Dynamic Light Scattering, International Organisation for Standardisation (ISO) 2008 and Dynamic Light Scattering Common Terms Defined, Malvern Instruments Limited, 2011。一部の実施形態では、粒子サイズは、組成物におけるナノ粒子の体積加重（weighted）平均値粒子サイズ（Dv50）として測定される。

【0159】

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。

【0160】

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における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%のうちいずれか1つを含む）が架橋されている（例えば、1または複数のジスルフィド結合を介して架橋されている）。

【0161】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）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）と会合する（例えば、これでコーティングされる）。一部の実施形態では、組成物は、ナノ粒子および非ナノ粒子形態の両方でのmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を含み（例えば、溶液の形態で、または可溶性質アルブミン／ナノ粒子複合体の形態で）、組成物におけるmTOR阻害剤の少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%のうちいずれか1つが、ナノ粒子形態である。一部の実施形態では、ナノ粒子におけるmTOR阻害剤（例えば、

リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)は、ナノ粒子の重量で約50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%超のうちいずれか1つを構成する。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(ポリマーマトリクスなど)を実質的に含まない、mTOR阻害剤(例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)のコアを含む。

【0162】

一部の実施形態では、組成物は、組成物のナノ粒子および非ナノ粒子部分の両方にアルブミンを含み、組成物におけるアルブミンの少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%のうちいずれか1つが、組成物の非ナノ粒子部分に存在する。

【0163】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物におけるアルブミン(ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど)とmTOR阻害剤(例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)の重量比は、約15:1またはそれ未満、例えば、約10:1またはそれ未満など、約18:1またはそれ未満である。一部の実施形態では、組成物におけるアルブミン(ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど)とmTOR阻害剤(例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)の重量比は、約1:1~約18:1、約2:1~約15:1、約3:1~約13:1、約4:1~約12:1、約5:1~約10:1のうちいずれか1つの範囲内に収まる。一部の実施形態では、組成物のナノ粒子部分におけるアルブミンとmTOR阻害剤(例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)の重量比は、約1:2、1:3、1:4、1:5、1:9、1:10、1:15またはそれ未満のうちいずれか1つである。一部の実施形態では、組成物におけるアルブミン(ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど)とmTOR阻害剤(例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体)の重量比は、次のうちいずれか1つである: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。

【0164】

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、上述の特徴のうち1または複数を含む。

【0165】

本明細書に記載されるナノ粒子は、乾燥処方物(凍結乾燥組成物など)中に存在することができる、または生体適合性媒体中に懸濁することができる。適した生体適合性媒体には、水、水性緩衝媒体、生理食塩水、緩衝生理食塩液、アミノ酸の必要に応じて緩衝させた溶液、タンパク質の必要に応じて緩衝させた溶液、糖の必要に応じて緩衝させた溶液、ビタミンの必要に応じて緩衝させた溶液、合成ポリマーの必要に応じて緩衝させた溶液、脂質含有エマルジョンなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0166】

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、天然の起源または合成的に調製されたもののいずれかとなることができる。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。

【0167】

ヒト血清アルブミン(HSA)は、 M_r 65 Kの高度に可溶性の球状タンパク質であり、585アミノ酸からなる。HSAは、血漿に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、総計17個のジスルフィド架橋、1個の遊離チオール(Cys34)および単一のトリプトファン(Trp214)を含有する。HSA溶液の静脈内使用は、血液量減少性ショックの予防および処置

10

20

30

40

50

に適応があり（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）、新生児高ビリルビン血症の処置における交換輸血（例えば、Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)を参照）と共に行われる。ウシ血清アルブミンなど、他のアルブミンが考慮される。このような非ヒトアルブミンの使用は、例えば、獣医学（家庭用ペットおよび農業上の状況を含む）などの非ヒト哺乳動物におけるこれらの組成物の使用の状況で適切となる場合がある。ヒト血清アルブミン（HSA）は、複数の疎水性結合部位（HSAの内在性リガンドである脂肪酸に対する総計8個）を有し、多様なセットの薬物、特に、中性および負に荷電した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個の高アフィニティーの結合部位が、HSAのIIAサブドメインおよびIIIAサブドメインにおいて提唱され、これらは、極性リガンド特色の結合点として機能する、表面付近に荷電したリシンおよびアルギニン残基を有する非常に細長い疎水性ポケットである（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）。ラパマイシンおよびプロポフォールは、HSAに結合することが示された（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 y Reanimación, 41, 308-12 (1994)を参照）。加えて、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た（例えば、Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)を参照）。

【0168】

一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、Cremophor（またはCremophor EL（登録商標）（BASF）またはTween（登録商標）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（それを含まないなど）。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（それを含まないなど）。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ときに、組成物におけるCremophorまたは界面活性剤の量が、個体に1または複数の副作用（単数または複数）を引き起こすのに十分でない場合、組成物は、「Cremophor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%未満のうちいずれか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。

【0169】

本明細書に記載される組成物におけるアルブミンの量は、組成物における他の成分に依存して変動する。一部の実施形態では、組成物は、水性懸濁物において、例えば、安定したコロイド状懸濁物（ナノ粒子の安定した懸濁物など）の形態で、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を安定化するのに十分な量でアルブミンを含む。一部の実施形態では、アルブミンは、水性媒体におけるmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）の沈降速度を低下させる量で存在する。粒子含有組成物に関して、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。

【0170】

mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）は、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延長された期間、水性媒体において懸濁を維持する場合（目視可能な沈殿または沈降がないなど）、水性懸濁物において「安定化」されている。懸濁物は、一般に、個体（ヒトなど）への投与に適するが、必ずしもそうであるとは限らない。懸濁物の安定性は、一般に、保存温度（室温（20～25℃など）または冷蔵条件（4℃など）など）で評価される（が、必ずしもそうであるとは限らない）。例えば、懸濁物の調製後約15分で、懸濁物が、肉眼で目視可能な、または1000倍の光学顕微鏡を使用して観察したときに、フロキュレーションも粒子凝集も示さない場合、その懸濁物は、保存温度で安定的である。安定性は、約40℃またはそれよりも高い温度などの加速試験条件下で評価することもできる。

10

【0171】

本明細書に記載される組成物は、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阻害剤の安定した水性懸濁物など、mTOR阻害剤の安定した水性懸濁物となることができる。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。

20

【0172】

一部の実施形態では、アルブミンは、ある特定の濃度で水性懸濁物においてmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を安定化するのに十分な量で存在する。例えば、組成物におけるmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）の濃度は、例えば、約0.1～約50mg/ml、約0.1～約20mg/ml、約1～約10mg/ml、約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（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）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、組成物が、界面活性剤（Cremophorなど）を含まなくてよいまたはこれを実質的に含まなくてよいように、アルブミンは、界面活性剤（Cremophorなど）の使用を回避する量で存在する。

30

【0173】

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。

40

【0174】

一部の実施形態では、mTOR阻害剤ナノ粒子組成物におけるアルブミンのmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）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、またはこれ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（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）に対する重量比は、異なるアルブミンおよびmTOR阻害剤組合せに対し

50

て最適化される必要があるが、一般に、アルブミンのmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）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0.1：1～約20：1、約1：1～約18：1、約2：1～約15：1、約3：1～約12：1、約4：1～約10：1、約5：1～約9：1または約9：1である。一部の実施形態では、アルブミン対mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）重量比は、約18：1またはそれ未満、15：1またはそれ未満、14：1またはそれ未満、13：1またはそれ未満、12：1またはそれ未満、11：1またはそれ未満、10：1またはそれ未満、9：1またはそれ未満、8：1またはそれ未満、7：1またはそれ未満、6：1またはそれ未満、5：1またはそれ未満、4：1またはそれ未満および3：1またはそれ未満のいずれかである。一部の実施形態では、組成物におけるアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）のmTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）に対する重量比は、次のうちいずれか1つである：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。

【0175】

一部の実施形態では、医薬組成物は、mTOR阻害剤およびアルブミン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）およびアルブミン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またはそれ未満（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およびアルブミン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またはそれ未満（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。

【0176】

一部の実施形態では、アルブミンは、組成物が、有意な副作用を伴わずに個体（ヒトなど）に投与されることを可能にする。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（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）の投与の1または複数の副作用を低下させるのに有効な量で存在する。mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）の投与の「1または複数の副作用の低下」という用語は、mTOR阻害剤によって引き起こされる1または複数の望ましくない効果と共に、mTOR阻害剤の送達に使用される送達ビヒクル（リムス薬物を注射に適した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下、軽減、排除または回避を指す。このような副作用は、例えば、骨髄抑制、神経毒性、過敏症、炎症、静脈刺激、静脈炎、疼痛、皮膚刺激、末梢性神経障害、好中球減少性発熱、アナフィラキシー反応、静脈血栓症、管外遊出、およびこれらの組合せを含む。しかし、これらの副作用は、単に例示的であり、リムス薬物（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）に伴う他の副作用または副作用の組合せが低下される場合もある。

【0177】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は

10

20

30

40

50

、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100～120nm、例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約10～約150nmである。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子の平均直径または平均値直径は、約40～約120nmである。

【0178】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など、約3：1～約9：1）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、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およびmTOR阻害の重量比は、約9：1または約8：1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、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平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0179】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を含むナノ粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約150 nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約10 nm～約150 nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これで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み、ナノ粒子は、約40 nm～約120 nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、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。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約10 nm～約150 nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、約40 nm～約120 nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。

【0180】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これで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み、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など、約3：1～約9：1）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これで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み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これで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み、ナノ粒子は、約150 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これで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み、ナノ粒子は、約150 nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、ナノ粒子は、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およびラパマイシンの重量比は、約9：1または約8：1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、約40 nm～

10

20

30

40

50

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平均値直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。

【0181】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、本明細書に記載される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み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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み、ナノ粒子は、約150 nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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を含み、ナノ粒子は、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。一部の実施形態では、本明細書に記載される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を含み、ナノ粒子は、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。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、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平均値直径は、約100～120 nm、例えば、約100 nmである。

【0182】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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み、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（例えば、約9：1または約8：1など、約3：1～約9：1）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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み、ナノ粒子は、約200 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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み、ナノ粒子は、約150 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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を含み、ナノ粒子は、約150 nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびラパマイシンの重量比は、約9：1または約8：1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平

10

20

30

40

50

均値直径は、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平均値直径は、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平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0183】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約10nm～約150nmである。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、（例えば、これでコーティングされた）ラパマイシンおよびヒトアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0184】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）およびアルブミン（ヒトアルブミンまたはヒト血清アルブミンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下

10

20

30

40

50

(例えば、約100nm)の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9:1または約8:1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、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平均値直径は、約100~120nm、例えば、約100nmである。

【0185】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9:1以下(約9:1または約8:1など)である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、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およびラパマイシンの重量比は、約9:1または約8:1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、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平均値直径は、約100~120nm、例えば、約100nmである。

【0186】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた)mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた)mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた)mTOR阻害剤(ラパマイシンなど)を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるmTOR阻害剤ナノ粒子組成物は、アルブミン(ヒト

10

20

30

40

50

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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約10nm～約150nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約40nm～約120nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約40nm～約120nmの平均直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0187】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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、これでコーティングされた）mTOR阻害剤（ラパマイシンなど）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、約150nmの平均直径を有し、組成物中のアルブミンおよびmTOR阻害剤の重量比は、約9：1以下（約9：1または約8：1など）である。一部の実施形態では、本明細書に記載される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ラパマイシンを含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含み、ナノ粒子は、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およびラパマイシンの重量比は、約9：1または約8：1である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約10nm～約150nm

10

20

30

40

50

である。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、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平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0188】

一部の実施形態では、本明細書に記載される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）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される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）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含む、ナノ粒子は、約200nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含む、ナノ粒子は、約150nm以下の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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）を含むナノ粒子を含み、組成物は、糖類をさらに含む、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される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を含み、組成物は、糖類をさらに含む、ナノ粒子は、約150nm以下（例えば、約100nm）の平均直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、約10nm～約150nmの平均または平均値直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、約40nm～約120nmの平均または平均値直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子の平均または平均値直径は、約100～120nm、例えば、約100nmである。

【0189】

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れていてよい、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処方物である。ヒトアルブミンとラパマイシンの重量比は、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適した水性媒体中に分散される場合、nab-ラパマイシンは、ラパマイシンの安定したコロイド状態濁物を形成する。コロイド状態濁物におけるナノ粒子の平均値粒子サイズは、約100ナノメートルである。HSAは、水に溶けやすいため、nab-ラパマイシンは、例えば、約2mg/ml～約8mg/ml、または約5mg/mlを含む、希釈（0.1mg/mlラパマイシンまたはその誘導体）から濃縮（例えば、50mg/mlラパマイシンまたはその誘導体）に及ぶ広範囲の濃度で再構成され得る。

【0190】

ナノ粒子組成物を作製する方法は、当技術分野で公知である。例えば、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体）およびアルブミン（ヒト血清アルブミンまたはヒトアルブミンなど）を含有するナノ粒子は、高せん断力の条件下で調製することができる（例えば、超音波処理、高圧ホモジナイゼーションなど）。これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号、同第6,506,405号、同第6,749,868号、同第6,537,579号、同第7,820,788号および同第8,911,786号、ならびにやはり、米国特許出願公開第2007/0082838号、同第2006/0263434号およびPCT出願第WO08/137148に開示されている。

【0191】

簡潔に説明すると、mTOR阻害剤（例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたは

10

20

30

40

50

その誘導体)は、有機溶媒に溶解され、この溶液は、アルブミン溶液に添加され得る。この混合物は、高圧ホモジナイゼーションに付される。次に、有機溶媒は、蒸発によって除去され得る。得られた分散物は、さらに凍結乾燥されてよい。適した有機溶媒は、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当技術分野で公知の他の溶媒を含む。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の比で)となることができる。

【0192】

一部の実施形態では、組成物は、再構成、再懸濁または再度水分補給して、mTOR阻害剤およびアルブミンを含むナノ粒子の全般的に安定した水性懸濁物を形成することができる、乾燥(例えば、凍結乾燥)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することによって得られる液体(例えば、水性)組成物である。一部の実施形態では、組成物は、乾燥(例えば、凍結乾燥)させることができる、中間的液体(例えば、水性)組成物である。

【0193】

A. mTOR阻害剤

本明細書に記載される方法は、一部の実施形態では、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」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(タンパク質キナーゼB)経路の下流のセリン／スレオニン特異的タンパク質キナーゼであり、細胞生存、増殖、ストレスおよび代謝の肝要な調節因子である。mTOR経路調節不全は、多くのヒト癌腫に見出され、mTOR阻害は、腫瘍進行における実質的な阻害効果を産生した。

【0194】

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)としても公知)は、2種の別個の複合体であるmTOR複合体1(mTORC1)およびmTOR複合体2(mTORC2)に存在する、非定型セリン／スレオニンタンパク質キナーゼである。mTORC1は、mTOR、mTOR調節関連タンパク質(Raptor)、哺乳動物致死性(mammalian lethal with)SEC13タンパク質8(MLST8)、PRAS40およびDEPTORで構成される(Kim et al. (2002). Cell 110: 163-75; Fang et al. (2001). Science 294 (5548): 1942-5)。mTORC1は、4種の主要シグナルインプット: 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)を統合する。アミノ酸利用能は、RagおよびRagulator(LAMTOR1-3)増殖因子が関与する経路を介してmTORC1へとシグナル伝達され、ホルモン(例えば、インスリン)は、Aktを介してmTORC1へとシグナル伝達し、これは、TSC2を不活性化して、mTORC1の阻害を防止する。その代わりに、低いATPレベルは、TSC2のAMPK依存性活性化およびraptorのリン酸化をもたらして、mTORC1シグナル伝達タンパク質を低下させる。

【0195】

活性mTORC1は、下流標的(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(Atg13、ULK1)の抑制、リボソーム新生、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、いくつかの下流生物学的効果を有する。したがって、mTORC1活性は、条件が都合よい場合は細胞増殖、またはストレスにおけるもしくは条件が都合悪い場合は異化プロセスのいずれかを促進する。

【0196】

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

10

20

30

40

50

1 (mSIN1) で構成される。多くの上流シグナルおよび細胞機能が定義された (上述を参照) mTORC1 とは対照的に、相対的に mTORC2 生物学については殆ど分かっていない。mTORC2 は、それによる F-アクチン張線維、パキシリン、RhoA、Rac1、Cdc42 およびタンパク質キナーゼ $C\alpha$ (PKC α) の刺激を介して細胞骨格組織化を調節する。mTORC2 成分のノックダウンが、アクチン重合に影響を与え、細胞形態を攪乱することが観察された (Jacinto et al. (2004). Nat. Cell Biol. 6, 1122-1128; Sarbassov et al. (2004). Curr. Biol. 14, 1296-1302)。このことは、mTORC2 が、タンパク質キナーゼ $C\alpha$ (PKC α) リン酸化、パキシリンのリン酸化および接着斑へのその再局在化、ならびに RhoA および Rac1 の GTP 負荷を促進することにより、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機構は決定されていない。

10

【0197】

一部の実施形態では、mTOR 阻害剤 (例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体) は、mTORC1 の阻害剤である。一部の実施形態では、mTOR 阻害剤 (例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体) は、mTORC2 の阻害剤である。一部の実施形態では、mTOR 阻害剤 (例えば、リムス薬物、例えばラパマイシンまたはその誘導体) は、mTORC1 および mTORC2 の両方の阻害剤である。

【0198】

一部の実施形態では、mTOR 阻害剤は、ラパマイシンおよびそのアナログを含むリムス薬物である。リムス薬物の例には、テムラパマイシン (CCI-779)、エベロリムス (RAD001)、リダフォロリムス (AP-23573)、デフォロリムス (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) が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、リムス薬物は、テムラパマイシン (CCI-779)、エベロリムス (RAD001)、リダフォロリムス (AP-23573)、デフォロリムス (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) からなる群より選択される。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。

20

【0199】

一部の実施形態では、mTOR 阻害剤は、ラパマイシンである。ラパマイシンは、FKBP-12 と複合体形成し、mTORC1 に結合することにより mTOR 経路を阻害する、マクロライド系抗生物質である。

30

【0200】

一部の実施形態では、mTOR 阻害剤は、ラパマイシン (ラパマイシン)、BEZ235 (NVP-BEZ235)、エベロリムス (RAD001)、ゾートレス (Zortress)、サーティカンおよびアフィニトールとしても公知)、AZD8055、テムラパマイシン (CCI-779 および トーリセルとしても公知)、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-0063794、INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980 (RG7422)、トリン (Torin) 1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384 (PKI-587)、PP-121、OSI-027、パロミド (Palomid) 529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354 および リダフォロリムス (デフォロリムスとしても公知) からなる群より選択される。

40

【0201】

BEZ235 (NVP-BEZ235) は、mTORC1 触媒阻害剤であるイミダゾキノリン (imidazoquinoline) 誘導体である (Roper J, et al. PLoS One, 2011, 6(9), e25132)。エベロリムスは、ラパマイシンの 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、この複合体はまた、mTORC1 に結合する。AZD8055 は、mTORC1 (p70S6K および 4E-BP1)

50

のリン酸化を阻害する小分子である。テムラパマイシンは、FK506結合タンパク質と複合体を形成し、mTORC1複合体に存する場合はmTORの活性化を禁止する小分子である。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小分子である(Knight et al. (2006) Cell. 125: 733-47)。KU-0063794は、用量依存性および時間依存性様式で、mTORC1のSer2448におけるリン酸化を阻害する小分子である。INK128、AZD2014、NVP-BGT226、CH5132799、WYE-687はそれぞれ、mTORC1の小分子阻害剤である。PF-04691502は、mTORC1活性を阻害する。GDC-0980は、クラスI PI3キナーゼおよびTORC1を阻害する、経口で生体利用可能な小分子である。トリニ1は、mTORの強力な小分子阻害剤である。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競合的小分子阻害剤である。GSK2126458は、mTORC1の阻害剤である。PKI-587は、PI3K α 、PI3K γ およびmTORの高度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、それぞれ22 nMおよび65 nMのIC50による、mTORC1およびmTORC2の選択的かつ強力な二重阻害剤である。パロミド529は、ABCB1/ABCG2に対する親和性を欠き、優れた脳透過性を有する、mTORC1の小分子阻害剤である(Lin et al. (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc. 28126 (印刷より先んじて電子出版された))。PP242は、選択的mTOR阻害剤である。XL765は、mTOR、p110 α 、p110 β 、p110 γ およびp110 δ に対する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の新規の二重阻害剤である。WYE-354は、HEK293細胞(0.2 μ M~5 μ M)およびHUVEC細胞(10 nM~1 μ M)における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。デフォロリムス(リダフォロリムス、AP23573、MK-8669)は、選択的mTOR阻害剤である。

【0202】

B. 担体タンパク質

一部の実施形態では、組成物は、mTOR阻害剤および担体タンパク質を含む。用語「タンパク質」は、直鎖状もしくは分枝状となることができ、修飾アミノ酸を含むことができ、および／または非アミノ酸によって中断され得る、いずれかの長さのポリペプチドまたはアミノ酸ポリマー(全長または断片を含む)を指す。この用語は、天然にまたは介入によって修飾されたアミノ酸ポリマーも包含する；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または他のいずれかの操作もしくは修飾。この用語の内には、例えば、1つまたは複数のアミノ酸アナログ(例えば、非天然アミノ酸などを含む)、および当技術分野で公知の他の修飾を含有するポリペプチドも含まれる。本明細書に記載されるタンパク質は、天然に存在することができる、すなわち、天然の供給源(血液など)から得ることができるもしくはこれに由来することができる、または合成することができる(化学合成または組換えDNA技法による合成など)。適した担体タンパク質の例は、血液または血漿中に通常見出されるタンパク質を含み、これは、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(transferrin)、フィブロンネクチン、第VII因子、第VII因子、第IX因子、第X因子およびその他を含むがこれらに限定されない。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、非血液タンパク質である。担体タンパク質は、起源が天然となることができる、または合成により調製することができる。

【0203】

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

10

20

30

40

50

ブミンである。

【0204】

C. mTOR阻害剤ナノ粒子組成物における他の成分

本明細書に記載されるナノ粒子は、他の薬剤、賦形剤または安定化剤を含む組成物中に存在することができる。例えば、ナノ粒子の負のゼータ電位を増加させることにより安定性を増加させるために、ある特定の負に荷電した成分を添加することができる。このような負に荷電した成分には、グリココール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸 (lithocholic acid)、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸およびその他からなる胆汁酸の胆汁酸塩；次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 (arachidoyl) 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含まれるがこれらに限定されない。L- α -ジミリスチ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 (distearyl) 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) を含む他のリン脂質、および他の関係する化合物。負に荷電した界面活性剤または乳化剤、例えば、コレステリル硫酸ナトリウム (sodium cholesteryl sulfate) など、添加剤として適する。

【0205】

一部の実施形態では、組成物は、ヒトへの投与に適する。一部の実施形態では、組成物は、獣医学的な状況において、家庭用ペットおよび農業用動物などの哺乳動物への投与に適する。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) の多種多様な適した処方物が存在する (例えば、米国特許第5,916,596号および同第6,096,331号を参照)。次の処方物および方法は、単に例示的であり、決して限定するものではない。経口投与に適した処方物は、(a) 水、生理食塩水またはオレンジジュースなどの希釈剤に溶解された有効量の化合物などの液体の溶液、(b) 固体または顆粒としての所定量の有効成分をそれぞれ含有する、カプセル、小袋または錠剤、(c) 適切な液体における懸濁物、および (d) 適したエマルジョンからなることができる。錠剤形態は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色料、希釈剤、緩衝液、保湿剤、防腐剤、矯味矯臭剤、および薬理的に適合性の賦形剤のうち1または複数を含むことができる。ロゼンジ形態は、矯味矯臭薬、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントガムに有効成分を含むことができると共に、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に有効成分を含む香錠や、有効成分に加えて、当技術分野で公知のこのような賦形剤を含有するエマルジョン、ゲルなどを含むことができる。

【0206】

適した担体、賦形剤および希釈剤の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントガム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、生理食塩溶液、シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ならびに鉱油が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、本明細書に記述されるナノ粒子組成物と担体は、乾燥処方物 (凍結乾燥組成物など) 中に存在する。処方物は、潤滑剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、防腐剤、甘味剤または矯味矯臭剤をその上含むことができる。

【0207】

非経口投与に適した処方物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および処方物を意図されるレ

シピエントの血液と適合性にする溶質を含有することができる、水性および非水性等張性滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤および防腐剤を含むことができる、水性および非水性滅菌懸濁物を含む。処方物は、アンプルおよびバイアルなど、単位用量または複数回用量の封着された容器内に提示することができ、使用直前に注射用の滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみを要求するフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。即時注射溶液および懸濁物は、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。注射用処方物が好まれる。

【0208】

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処方される。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以上のいずれか（約8など）を含む、約6以上となるように処方される。組成物は、グリセロールなどの適した浸透圧修飾因子の添加によって血液と等張性となるように作製することもできる。

【0209】

肺高血圧症

一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物および毒素誘導性PAH、結合組織疾患に伴うPAH、および先天性心臓欠陥に伴うPAHからなる群より選択される。

【0210】

一部の実施形態では、肺高血圧症は、重度の肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、世界保健機関[WHO]機能分類クラスII、III、またはIV肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスII肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIII肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、WHO機能分類クラスIV肺動脈性肺高血圧症である。

【0211】

個体

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、成体である。

【0212】

一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも1つの以前の治療法を受けたことがある。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための少なくとも2つの以前の治療法を受けたことがある。一部の実施形態では、個体は、肺高血圧症のための1つまたは2つの以前の治療法を受けたことがある。

【0213】

一部の実施形態では、以前の治療法は、標準的なまたは一般的に使用されている肺高血圧症療法を含む。一部の実施形態では、以前の治療法は、血管拡張薬を含む。一部の実施形態では、以前の治療法は、血管拡張および／または血管収縮を調節する。一部の実施形態では、以前の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される。一部の実施形態では、以前の治療法は、エポプロステノール、イロprost、トレprostニル、ボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、およびリオシグアトからなる群より選択される。一部の実施形態では、第2の治療法は、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ）を含む。

【0214】

一部の実施形態では、個体は、以前の治療法中に進行した。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法に反応しなかった。一部の実施形態では、個体は、以前の治療法後に再発した。

10

20

30

40

50

【0215】

一部の実施形態では、個体は、少なくとも1つ、2つ、または3つの以前の治療法に対して抵抗性、難治性、または再発性である。

【0216】

一部の実施形態では、個体は、肺において高レベルの線維症を有する。一部の実施形態では、個体は、肺において高レベルの血管新生を有する。一部の実施形態では、個体は、肺において線維症が増大している。一部の実施形態では、個体は、肺において血管新生が増大している。

【0217】

一部の実施形態では、個体は、約150～450メートルのベースライン（投与の開始の直前に測定される）6MWDを有する。一部の実施形態では、個体は、0.60以上のベースライン努力肺活量比を有する。一部の実施形態では、個体は、1秒あたりの努力呼気量（FEV1）が、基準レベル（予測正常レベルなど）の約55%以上である。一部の実施形態では、個体は、約25mmHg以上の平均PAPを有する。一部の実施形態では、個体は、約15mm以下のPCWPまたは左室拡張末期圧（LVEDP）を有する。一部の実施形態では、個体は、約5mmHg/L/分（Wood単位）より大きいPVRを有する。

【0218】

併用療法

本出願はまた、肺高血圧症を有する被験体にmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体）を投与する方法を提供し、この方法は、第2の治療法を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、第2の治療法は、標準的なまたは一般的に使用されている肺高血圧症療法である。一部の実施形態では、第2の治療法は、血管拡張薬を含む。一部の実施形態では、第2の治療法は、血管拡張および／または血管収縮を調節する。一部の実施形態では、第2の治療法は、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン-1受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害剤および可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激因子からなる群より選択される。一部の実施形態では、第2の治療法は、エポプロステノール、イロprost、トレprostチニル、ボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、およびリオシグアトからなる群より選択される。一部の実施形態では、第2の治療法は、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ）を含む。

【0219】

一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、第2の治療法と同時に投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、第2の治療法と同時発生的に（concurrently）投与される。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、第2の治療法と、逐次に投与される。

【0220】

キット

本出願はまた、本明細書に記載される処置方法、投与方法、および投与レジメンにおいて使用するための、本明細書に記載される組成物、処方物、単位投与量、および製造物品を含むキットを提供する。キットのいずれかの一部の実施形態では、キットは、肺高血圧症を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、肺高血圧症は、IPAH、FPAH、またはAPAHである。本出願のキットは、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物（処方物または単位剤形および／または製造物品）を含む1つまたは複数の容器を含み、一部の実施形態では、本明細書に記載される処置方法のいずれかに従った使用のための指示をさらに含む。一部の実施形態では、キットは、i) ラパマイシンおよび担体タンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物、およびii) 肺高血圧症を処置するためにナノ粒子および化学療法剤を同時におよび／または逐次に投与するための指示を含む。一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態では、肺高血圧症は、重度の肺動脈性肺高血圧症である。一部の実施形態で

10

20

30

40

50

は、肺動脈性肺高血圧症は、特発性肺動脈性肺高血圧症である。種々の実施形態では、キット中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、以下の範囲、すなわち、約0.1mg～約1mg、約1～約3mg、約3～約6mg、約6～約9mg、約9～約12mg、約12～約15mg、または約15～約18mg、のいずれかに含まれる。一部の実施形態では、キット中のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）の量は、約0.1mg～約10mg、例として、約1mg～約5mg、または約5mg～約10mgの範囲にある。

【0221】

本出願のキットに供給される指示は典型的に、ラベルまたは添付文書（例えば、キットに含まれる紙のシート）に書かれた指示であるが、機械可読な指示（例えば、磁気または光記憶ディスク上に保持された指示）も許容される。ナノ粒子組成物の使用に関する指示は、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。キットは、処置に適した個体を選択することの説明をさらに含み得る。

【0222】

本出願はまた、本明細書に記載される組成物（または単位剤形および／または製造物品）を含むキットを提供し、本明細書にさらに記載される使用など、組成物を使用する方法に関する指示をさらに含み得る。一部の実施形態では、本出願のキットは、上記のパッケージングを含む。他の実施形態では、本出願のキットは、上記のパッケージングと、緩衝液を含む第2のパッケージングとを含む。キットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および本明細書に記載される任意の方法を実行するための指示を含む添付文書を含めた、商業上および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

【0223】

本出願の併用療法の場合、キットは、肺高血圧症の有効な処置のために、第1および第2の治療法を同時におよび／または逐次に投与するための指示を含み得る。第1および第2の治療法は、別々の容器または単一の容器に存在することができる。キットは、1つの別個の組成物、または1つの組成物が第1の治療法を含み、1つの組成物が第2の治療法を含む2つまたはそれより多い組成物を含み得ると理解される。

【0224】

本明細書に開示される十分な投与量のmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）を含むキットもまた提供してもよく、これにより、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、またはそれより長い期間のいずれかなどの延長された期間にわたって個体の有効な処置を提供する。キットはまた、薬局、例えば、病院薬局および調剤薬局における貯蔵および使用に十分な含量で包装された、本明細書に記載されるmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）組成物、医薬組成物、および処方物の複数の単位用量、ならびに使用のための指示を含み得る。一部の実施形態では、キットは、再構成、再懸濁、または再度水分補給して、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）およびアルブミン（例えば、血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン）を含むナノ粒子の安定な水性懸濁物を一般に形成することができる乾燥（例えば、凍結乾燥）組成物を含む。一部の実施形態では、キットは、再構成、再懸濁、または再度水分補給して、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）およびアルブミンを含むナノ粒子の安定な水性懸濁物を一般に形成することができる乾燥（例えば、凍結乾燥）組成物を含む。

【0225】

本出願のキットは、適したパッケージング内に存在する。適したパッケージングには、バイアル、ボトル、ジャー、可撓性パッケージング（例えば、封着されたマイラー（Mylar）またはプラスチック製のバッグ）などが含まれるがこれらに限定されない。キットは、緩衝液および解釈のための情報などの追加的な構成成分を必要に応じて提供することができる。

【0226】

本発明のキットは、皮下投与に適した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）（または単位剤形および／または製造物品）を含む1つもしくは複数の容器を含む。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載される方法のいずれかに従った使用のための指示をさらに含む。キットは、処置に適した個体を選択することの説明をさらに含み得る。本発明のキットに供給される指示は典型的に、ラベルまたは添付文書（例えば、キットに含まれる紙のシート）に書かれた指示であるが、機械可読な指示（例えば、磁気または光記憶ディスク上に保持された指示）も許容される。

【0227】

組成物を作製する方法

担体タンパク質および水溶性が乏しい医薬品を含む組成物を作製する方法は、当技術分野において公知である。例えば、水溶性が乏しい医薬品および担体タンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子は、高せん断力の条件下で調製することができる（例えば、超音波処理、高圧ホモジナイゼーションなど）。これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号；同第6,506,405号；および同第6,537,579号、ならびにやはり、米国特許出願公開第2005/0004002A1号に記載されており、それらの全体が参照により本明細書にそれぞれ組み込まれている。

【0228】

簡潔に説明すると、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば、ラパマイシン）を有機溶媒に溶解する。適した有機溶媒としては、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当技術分野で公知の他の溶媒が挙げられる。例えば、有機溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム／エタノール、またはクロロホルム／テトラノール（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のいずれかの比による、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のいずれかの比による）であり得る。溶液を、担体タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）に加える。混合物は、高圧ホモジナイゼーションに付される（例えば、Avestin、APV Gaulin、Microfluidics製Microfluidizer（商標）、例としてMicrofluidizer（商標）プロセッサM-110EH、Stansted、またはUltra-Turraxホモジナイザーなどを使用）。エマルジョンは、高圧ホモジナイザーを介して、約2～約100サイクル、例として約5～約50サイクルまたは約8～約20サイクル（例えば、約8、10、12、14、16、18または20サイクルのいずれか）の間で循環され得る。次に、有機溶媒は、この目的のために公知の適した装置を利用する蒸発によって除去することができ、公知の適した装置としては、バッチモードまたは連続運転で操作することができるロータリーエバポレーター、流下膜式蒸発器、ワイプ式フィルム蒸発器、噴霧乾燥機などが挙げられるが、これらに限定されない。溶媒は、減圧下（例として、約25mmHg、30mmHg、40mmHg、50mmHg、100mmHg、200mmHg、または300mmHgのいずれか）にて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は、処方物の体積に基づいて調整することができる。例えば、300mLスケールで製造される処方物の場合、溶媒は、約1～約300mmHg（例えば、約5～100mmHg、10～50mmHg、20～40mmHg、または25mmHgのいずれか）にて、約5～約60分（例えば、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25、または30分のいずれか）間で除去することができる。

【0229】

所望であれば、ヒトアルブミン溶液を分散物に添加して、ヒト血清アルブミンのラパマイシンに対する比を調整するか、または分散物中のラパマイシンの濃度を調整することができる。例えば、ヒト血清アルブミン溶液（例えば、25%w/v）を添加して、ヒト血清アルブミンのラパマイシンに対する比を、約18：1、15：1、14：1、13：1

10

20

30

40

50

、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7.5:1、7:1、6:1、5:1、4:1、または3:1のいずれかに調整することができる。例えば、ヒト血清アルブミン溶液（例えば、25%w/v）を添加して、ヒト血清アルブミンのmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）に対する比を、約18:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7.5:1、7:1、6:1、5:1、4:1、または3:1のいずれかに調整することができる。例えば、ヒト血清アルブミン溶液（例えば、25%w/v）または別の溶液を添加して、分散物中のラパマイシンの濃度を、約0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、または50mg/mlのいずれかに調整する。分散物は、複数のフィルター、例として、1.2μmフィルターと0.8/0.2μmフィルターの組合せ、1.2μm、0.8μm、0.45μm、および0.22μmフィルターの組合せ、または当技術分野で公知の他のフィルターの組合せを介して逐次的にろ過することができる。得られた分散物は、さらに凍結乾燥することができる。ナノ粒子組成物は、バッチプロセスまたは連続プロセス（例えば、大規模な組成物の製造）を使用して作製することができる。

10

【0230】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語の意味は、この出願が属する分野の当業者によって一般に理解される意味である。当業者はまた、本明細書に記載される方法および材料と類似または等価な任意の方法および材料もまた、本出願の実施または試験において使用され得ることを、認識するであろう。

20

【0231】

以下の実施例は、本出願を説明するために提供されるが、これに限定されるものではない。

【実施例】

【0232】

（実施例1）

重度の肺動脈性肺高血圧症の処置のためのNab-ラパマイシンの臨床使用

この試験は、利用可能な最良のバックグラウンド療法にもかかわらず、WHO機能分類クラスIIIである重度のPAH患者におけるIVABI-009（nab-ラパマイシン）の16週間の処置の、最大耐量（MTD）、用量規制毒性（DLT）、安全性、および予備的有効性を決定するための用量設定プロスペクティブ第1相、単群、オープンラベル、多施設試験であった。

30

【0233】

処置および結果

1 パートA.

ABI-009は、最長16週間4人の被験体に毎週静脈内投与された。ABI-009の2つの用量レベルが使用された（5mg/m²および10mg/m²）。

【0234】

40

4人の被験体はすべて、処置前に、Dana Point Classification 2008 Meetingで示されたWHOによる機能分類クラスIIIを有し、少なくとも2回のPAH療法に失敗していた。各被験体に対するABI-009の具体的な投与量を、図1Bに示す。4人の被験体すべてが、10mg/m²のABI-009で開始したが、3人の被験体は有害事象のために処置中に用量が減少した。具体的には、被験体#1には、毎週10mg/m²のABI-009を16週間投与した。被験体#2には、1、2、および4週目に10mg/m²のABI-009を投与し、5、7～9、および11～16週目に、5mg/m²のABI-009を投与した。被験体#2に対し、3、6、および10週目には、ABI-009の用量は投与されなかった。被験体#3には、1～6週目に10mg/m²のABI-009を投与し、7～16週目に5mg/m²のABI-009を投与した。被験

50

体 # 4 には、1 週目および 2 週目に $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ の A B I - 0 0 9 を投与し、5 週目および 6 週目に、 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ の A B I - 0 0 9 を投与した。3、4、7、および 8 週目には、A B I - 0 0 9 の用量は投与されず、処置は 9 週目に終了した。各週の全血におけるラパマイシンのトラフ濃度を、図 1 A に示す。

【0235】

$10 \text{ mg} / \text{m}^2$ の A B I - 0 0 9 で処置を受けた 4 人の被験体において、それら被験体のうちの 2 人は、グレード 1 の血小板減少症を発症し、これによって、1 人の被験体における A B I - 0 0 9 投与の一時的な中断がもたらされた。2 人の被験体において、グレード 2 の発疹の発症があった。その結果、1 人の被験体において A B I - 0 0 9 の用量を減少させ、1 人の被験体において A B I - 0 0 9 の投与を中断した。報告されている他の有害事象には、グレード 1 の感覚異常、グレード 1 およびグレード 2 の高トリグリセリド血症または高コレステロール血症、グレード 1 の下痢、I V 抗生物質を必要とするグレード 3 の蜂巣炎／感染症が含まれる。

【0236】

表 1 に示すように、被験体 # 3 には、6 分間歩行距離 (6 MWD) (m) において予想外の改善があった。主要な改善は、4 週間の処置後にのみ観察された。6 MWD は、290 m から 397.5 m に増加した。16 週間の処置後、6 MWD は 425 m に増加した。被験体 # 2 と被験体 # 3 の両方の WHO 機能分類クラスは、8 週間の処置または 12 週間の処置後に、クラス III からクラス II に低下した。

【0237】

A B I - 0 0 9 処置終了時の肺血管圧 (PVR)、心拍出量 (CO)、および心拍入量 (CI) のレベルを、0 週のレベルと比較した。A B I - 0 0 9 の 16 週間の処置を完了した 3 人の被験体すべてにおいて、PVR は有意に減少した。驚くべきことに、3 人の被験体すべてにおいて、心拍出量 (CO) が著しく増加した。図 2 を参照されたい。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1.

被験体番号	訪問	週	NT proBNP 結果 (pg/mL) (正常範囲< 300 pg/ml)	WHO 機能分類クラ ス	6 分間 歩行距離(m)
#1	SCR	0	1,041	3	311.0
	WK5	5		3	293.0
	WK9	9	644	3	308.0
	WK13	13	420	3	253.0
	WK17	17	359	3	305.0
#2	WK0	0	1,397	3	378.0
	WK5	5	1,716	3	N/A ¹
	WK9	9	1,367	3	N/A
	WK13	13	844	2	N/A
	WK17	17	2,510	2	N/A
#3	SCR	0	2,485	3	290.0
	WK5	5	1,880	3	397.5
	WK9	9	2,188	2	362.5
	WK13	13	1,349	2	392.5
	WK17	17	1,268	2	425.0
#4	SCR	0	251	3	340.0
	WK5	5	259	3	337.5
	EOT	9	170	3	317.5

SCR:スクリーニング時; WK:週; EOT:処置終了。

¹被験体#2は、スクリーニング訪問後に自動車衝突事故で足首を負傷したため、処置期間の6MWDのデータはなかった。

【0238】

2 パートB.

試験の改変された用量設定部分において、3+3用量漸増 漸減設計を使用して、ABI-009の3つの用量レベルを、3人の患者のコホートそれぞれ(1mg/m²、2.5mg/m²、および5mg/m²)において試験する。

【0239】

3 パートC.

≥2のPAH特異的療法による処置にもかかわらず、WHO FCIII症状を有するPAH患者が適格である。ABI-009は、3+3用量設定設計を使用して、1mg/m²、2.5mg/m²、5mg/m²、および10mg/m²で16週間毎週IVにより与えられた。主要エンドポイントには、用量制限毒性および有害事象が含まれる。副次的エンドポイントには、WHO FC、6MWD、および血行力学の変化が含まれる。

【0240】

6人の患者がABI-009を受け、登録が継続中である。5人の患者が、16週間の治療を完了した。4人の患者が、10mg/m²の最初の元の開始用量でABI-009を受けた: 1人の患者は安全性の懸念がなく、2人の患者は発疹(5週目)または感覚異

常（7週目）のため、 $5\text{ mg}/\text{m}^2$ への用量減少を必要とし、1人の患者は蜂巣炎のため、8週目に処置を中止した。その後、用量漸増スキームは、 $1\text{ mg}/\text{m}^2$ のより少ない用量で開始するように変更された。これまでのところ、2人の患者が、重大な安全性の懸念なしに $1\text{ mg}/\text{m}^2$ で16週間のABI-009を完了した。

【0241】

16週間のABI-009を完了した5人の患者のための機能的および血行力学的パラメーターを、図3に要約した。5人の患者のそれぞれは、最低用量でさえ、一部のパラメーターに改善があった。

【0242】

4 パートD.

2019年2月22日の時点で、9人の患者が、ABI-009の静脈内投与による処置を受けている。4人の患者は、 $5\sim 10\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量でABI-009による処置を受け、3人は、 $1\text{ mg}/\text{m}^2$ で、2人は、 $2.5\text{ mg}/\text{m}^2$ で処置を受けた。9人の患者のうち、5人の患者が16週間のABI-009処置を完了し；1人の患者（ $10\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量でABI-009により処置を受けた）は8週目に早期に中止した。3人の患者（ $1\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量でABI-009により処置を受けた1人の患者および $2.5\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量でABI-009により処置を受けた2人の患者を含む）は、現在積極的な処置を受けており、16週間の治療を完了していない。試験設計のための図4を参照されたい。

【0243】

主要エンドポイントには、a) 16週間のIV ABI-009のMTD、DLT、および安全性プロファイル、ならびにb) 最長48週間の処置の安全性プロファイルが含まれる。副次的エンドポイントには、a) ベースラインから処置終了（「EOT」）までの血行力学の変化（ベースラインおよび17週目）：肺血管抵抗（PVR）（右心カテーテル法（RHC）などによる）、肺動脈圧（PAP）、肺毛細血管楔入圧（PCWP）、中心静脈圧（CVP）および右房圧；b) 4週間ごとの評価（ベースラインおよび5、9、13、および17週目）の変化：右室構造／機能のドップラー心エコー検査、6分歩行距離（6MWD）、WHO FC、肺機能検査；およびc) 8週間ごとの延長相の（すなわち、E9、E17、E23、およびE23週目）の6MWD、WHO FC、および肺機能検査、が含まれる。探索的エンドポイントには、a) PAH患者の毎週の処置のためのラパマイシンのPKおよびトラフレベル；b) PAHバイオマーカーの変化：N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NTproBNP）、C反応性タンパク質、トロポニン；c) クオリティ・オブ・ライフの変化（emPHAsis-10質問票）；およびd) mTORの必要に応じた血液バイオマーカー、PAHバイオマーカーとの相関評価、臨床的有効性／安全性、が含まれる。

【0244】

安全性パラメーターは、9人の処置された患者すべての間で評価された。 $10\text{ mg}/\text{m}^2$ （元の開始用量）でABI-009を受けた4人の患者のうち、1人の患者は安全性の懸念がなく；2人の患者は発疹（5週目）または感覚異常（7週目）のため、 $5\text{ mg}/\text{m}^2$ に用量が減少し、安全性をさらに懸念することなく $5\text{ mg}/\text{m}^2$ で治療を完了し；残りの1人の患者は蜂巣炎のため、8週目に処置を中止した。

【0245】

その後、投薬スキームは、各ステップで安全性の懸念がなかった場合、投薬を、 $1\text{ mg}/\text{m}^2$ から、続いて、 2.5 および $5\text{ mg}/\text{m}^2$ に漸増するように変更された。2人の患者は、重大な安全性の懸念なしに $1\text{ mg}/\text{m}^2$ で16週間のABI-009を完了した。同じ用量レベル（すなわち、 $1\text{ mg}/\text{m}^2$ ）で処置された1人の患者は、15週目で継続中であり、安全性の懸念は認められなかった。 $2.5\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量コホートには現在、これまでに処置された2人の患者が登録されている。

【0246】

これまでの最も一般的な有害事象（すべてグレード1および2）は、下痢（4人の患者

10

20

30

40

50

）、ならびに血小板減少症、発疹、および疲労（それぞれ2人の患者）であった。すべて 10 mg/m^2 の用量レベルで発生し、用量の変更と標準治療により管理された。

【0247】

有効性パラメーターを、16週間の治療を完了した5人の患者の間で評価した。図5に示すように、5人の患者のうちの3人がWHO機能分類クラスIIIからWHO機能分類クラスIIに改善した。5人の患者のうちの3人は、6MWDにおいて16%～47%の増加を示した。それらの中で、2人の患者は6MWDにおいて130メートルより長く改善した。5人の患者のうちの4人においてPVRが低下した。PVRの中央値は、16週間の処置後に、 $616 \text{ dyn} \cdot \text{sec/cm}^5$ から $498 \text{ dyn} \cdot \text{sec/cm}^5$ に19%減少した。2人の患者は、処置後、30%より大きいPVRの減少を示した。 10 mg/m^2 の用量レベルの3人の患者は、心拍出量において38%～62%の増加を有し、心係数の改善を伴っていた。努力肺活量（FVC）も、肺機能検査中に測定された。FVCの中央値は、16週間の処置後に10%増加した。NT-proBNPの中央値は、16週間の処置後に 1041 pg/mL から 492 pg/mL に53%減少した。5人の患者のうちの4人において、NT-proBNPレベルの低下があり、左室機能の改善を示唆している。用量レベル 10 mg/m^2 の1人の患者は、治療経過中に自動車事故に遭い、それにより足を骨折したことに注意すべきである。この特定の患者では、ほとんどのパラメーターが改善したが、6MWDは改善しなかった。

10

【0248】

クオリティ・オブ・ライフの変化を、EmPHasis 10によって評価した。5人の患者の合計スコアは、ベースラインの146から17週目の99に改善した。患者あたりの中央値（範囲）は、30%改善した。

20

【0249】

まとめると、標準PAH療法と組み合わせたABE-009による16週間の治療法を完了したすべての患者は、機能的な能力および／または血行力学の若干の改善を示した。

【0250】

用量設定は継続中であるが、機能的および血行力学的尺度を含む中間の安全性および有効性の結果は、重度のPAH患者におけるABE-009の継続中の調査を支持する。

【0251】

試験中、異なる用量のABE-009で処置された患者のシロリムストラフレベル（全血）を評価した。結果を表2に示した。

30

【0252】

【表2】

表 2.臨床試験からのシロリムストラフレベル(全血)データ

用量	10 mg/m^2	5 mg/m^2	1 mg/m^2
患者数	2	3	3
成人または小児	成人	成人	成人
N (#トラフ読み取り値)	4	20	43
平均、ng/ml	11.0	6.6	2.8
標準偏差	4.8	3.0	2.3
最小、ng/ml	7.3	3.6	1
最大、ng/ml	17.5	13.5	10.9

40

【0253】

試験集団

組み入れ基準には、以下が含まれる。1. 特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物および毒素誘導性PAH、または（スクリーニングから1年より前に修復された）結合組織疾患、もしくは先天性心臓欠陥に伴うPA

50

Hを含む、WHOグループ1 PAHと現在診断されている>18歳の男性または女性。2. 試験薬の開始前に、以下の血行力学的定義を満たす必要がある、a. $\geq 25 \text{ mmHg}$ の平均 PAP；b. $\leq 15 \text{ mm}$ の PCWP または左室拡張末期圧 (LVEDP)；c. $> 5 \text{ mmHg} / \text{L} / \text{分}$ の PVR (Wood 単位)。3. Dana Point Classification 2008 Meetingで示されたWHOによる機能分類クラスIII。4. 2つまたはそれより多い特定の標準 PAH療法 (≥ 12 連続週間、および安定用量で ≥ 8 連続週間にわたる)を実施されている。ただし、2つの標準療法に耐えられないことが文書化されている場合を除く。5. スクリーニング時に完了した肺機能検査によって決定された以下の基準を満たす：a. 1秒あたりの努力呼気量 (FEV1) が予測正常値の $\geq 55\%$ ；b. FEV1：努力肺活量 (FVC) 比が ≥ 0.60 。6. 6MWDが ≥ 150 メートルかつ ≤ 450 メートル。

10

【0254】

以下の基準のいずれかが当てはまる場合、患者は本試験における組み入れに適格ではなかった。1. 左室駆出率 (LVEF) が $\leq 40\%$ または臨床的に重大な弁膜収縮性心疾患 (valvular constrictive heart disease) もしくはアテローム硬化性心疾患 (心筋梗塞、狭心症、脳血管障害) を含む心疾患の病歴。2. 登録前の2年間の悪性疾患の病歴。3. 2013年ニース分類のグループ2~5に属する肺高血圧症 (PH)。4. PAHの処置のための静脈内変力剤または血管収縮剤の現在または最近 (<3ヶ月) の使用。5. 最近 (<3ヶ月) のPAH関連の入院。6. マクロライド系抗生物質 (例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、およびエリスロマイシン) およびケトライド系抗生物質を含む、類似の化学的または生物学的組成の化合物に起因するアレルギー反応の病歴。7. 適切な治療にもかかわらず、HbA1c $> 8\%$ により定義される制御されていない真性糖尿病。8. 制御されていない高脂血症 (血清トリグリセリド $\geq 300 \text{ mg} / \text{dL}$)。9. 血清コレステロール $\geq 350 \text{ mg} / \text{dL}$ 。10. 試験薬の開始日から3ヶ月以内の手術。11. ベースライン血球減少症：a. 好中球絶対数 $\leq 1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 、b. ヘモグロビン $\leq 9 \text{ g} / \text{dL}$ 、c. 血小板数 $\leq 100,000 / \text{mm}^3$ 。12. ベースライン肝疾患：ALT/AST、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 。13. クレアチニンクリアランス (Cockcroft 式) $\leq 30 \text{ mL} / \text{分}$ 。14. 登録から過去6ヶ月以内のmTOR阻害剤の以前の使用。15. 以前の肺移植。16. ABE-009の初回用量を受ける前の14日以内におけるCYP3A4の強力な阻害剤および誘導剤の使用。さらに、ABE-009の初回用量を受ける前の14日以内における、治療域が狭い公知のCYP3A4基質 (例として、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、ジヒドロエルゴタミン、ピモジド、キニジン、テルファニド) の使用。

20

30

【0255】

重要な安全性評価

使用されたAE毒性グレード分類スケールは、NCI CTCAEバージョン4.1であった。重篤な有害事象 (SAE) は、以下の重篤な基準の少なくとも1つを満たすAEとして定義した：1) 致命的なもの；2) 生命を脅かす (患者に差し迫った死の危険をもたらす) もの；3) 入院患者の入院または既存の入院の延長が必要になるもの；4) 持続的または重大な障害／無能力をもたらすもの；5) 先天性異常／出生時欠損；6) その他の医学的に重要である重篤な事象。

40

【0256】

重要な有効性評価

以下は、毎週、4週間ごとに、ベースラインおよび5、9、13、および17週目で、またはベースラインおよび17週目で測定された：1) 右室構造および機能のドップラー心エコー評価；2) 6分間歩行距離 (6MWD)；3) 肺機能検査；4) NT Pro-BNP；5) CRP；6) トロポニン；7) 空腹時脂質；8) WHO機能分類クラス；9) ラパマイシンPK；10) 右心カテーテル法による肺血管抵抗 (PVR)；11) 肺動脈圧 (PAP)；12) 肺動脈閉塞圧 (PAOP)；13) 肺毛細血管楔入圧 (PCWP)

50

); 14) 中心静脈圧 (CVP); 15) 心拍出量; 16) 心拍入量。

【0257】

(実施例2)

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を処置するための nab-ラパマイシンの前臨床試験 ABI-009 の体内分布を評価するために前臨床試験を実施した。

【0258】

1 パートA.

1. 7 mg/kg (10 mg/m^2) の単回用量の ABI-009 IV を、ラット (3匹のラット/群) に投与した。2、8、24、72、および120時間目に血液および器官を採取して、シロリムス濃度を測定した。

【0259】

総組織曝露 (AUC) は、120時間にわたって他の組織と比較して肺において有意に高かった ($P < 0.0001$, ANOVA)。シロリムスの肺濃度は、2、8、24、72、および120時間目で3358、2436、1190、322、および171 ng/g であり、肺/血液比はそれぞれ57、98、125、121、および140であった。図21を参照されたい。

【0260】

2 パートB.

ラット (N=5) における nab-ラパマイシン IV 投与 (用量 1 mg/kg) 対ラット (N=5) における経口ラパマイシン (用量 1.6 mg/kg) の24時間後の全血 PK および組織分布 (Napoli KL, Wang ME, Stepkowski SM, et al: Distribution of sirolimus in rat tissue. Clin Biochem 30:135-42, 1997を参照されたい) を、肺 (PAHの標的器官) および肝臓 (ラパマイシンの主要な排泄経路) への相対的取り込みを決定するために比較した。血中レベルおよび組織レベルは、LC/MS/MS または HPLC によって測定した。

【0261】

図6に示すように、24時間目の血中レベルは同等であった。肺における Nab-R (nab-ラパマイシン) レベルは、肝臓におけるものよりも有意に高かった ($p < 0.05$); nab-R 肺レベルは、肺における推定経口-R よりも有意に高かった ($p < 0.05$); nab-R 肝臓レベルは、肝臓における推定経口-R よりも有意に低かった ($p < 0.05$) (対応のあるスチューデントのt検定を、すべての比較に使用した。)。計算された肺の組織除去率 (組織中のラパマイシンの濃度/血液におけるラパマイシンの濃度) は、nab-ラパマイシンおよび経口ラパマイシンに対しそれぞれ72および24であり、nab-ラパマイシンでは肺標的化が3倍高いことを示している ($P < 0.05$, スチューデントのt検定)。対照的に、肝臓の除去率は、nab-ラパマイシンおよび経口ラパマイシンにおいてそれぞれ27および43であり、nab-ラパマイシンでは1.6分の1に減少し、これは、アルブミン結合処方物による肝臓への取り込み率がより低いことを示唆しており、循環におけるより長い持続性を支持している。肝臓の代謝は経口ラパマイシンの主要な排泄経路であり、経口ラパマイシンの肺への取り込みを増加させる特定の機構がないことを確認しているため、経口ラパマイシンでは肺と比較して肝臓において約2倍高いレベルが予想される。nab-ラパマイシンでは肝臓と比較して肺における2.6倍高いレベルは、肺への取り込みを増加させる、肺組織における特定の輸送機構を強力に支持するものである。

【0262】

結果は、肺組織における nab-ラパマイシンの高い透過を示している。

【0263】

(実施例3)

スプラグドローリー (SD) ラットにおける ABI-009 の皮下および静脈内投薬後の薬物動態試験

雌SDラットは、皮下 (すなわち、「SC」または「subQ」) または静脈内 (IV

10

20

30

40

50

）でn a bーラパマイシン（A B Iー0 0 9）の単回用量を受けた。試験設計は、下の表3に要約されている。生理食塩水対照（ビヒクル）と比較して、いかなる時点でも、皮下注射部位に投与後の炎症も毒性も観察されなかった。

【表3】

表 3.ラットにおける ABI-009 の単回用量の試験設計

群	マウス数	被験材料	投与経路	用量	安楽死時点 (時間)
1	3	ビヒクル	SC	0.5 ml/kg	168
2	3	ABI-009	SC	0.56 mg/kg	24
3	3	ABI-009	SC	0.56 mg/kg	168
4	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg	24
5	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg	168
6	3	ABI-009	SC	5 mg/kg	24
7	3	ABI-009	SC	5 mg/kg	168
8	3	ABI-009	SC	9.5 mg/kg	24
9	3	ABI-009	SC	9.5 mg/kg	168
10	3	ABI-009	IV	1.7 mg/kg	24
11	3	ABI-009	IV	1.7 mg/kg	168

【0264】

A B Iー0 0 9の皮下または静脈内注射後に、異なる時点で全血におけるラパマイシン濃度を測定した。全血収集の結果を図7～図9に示し、下の表4および5に要約する。

【表 4】

表 4. ABI-009 投与後のラパマイシン濃度									
	ABI-009 0.56 mg/kg SC			ABI-009 1.7 mg/kg SC			ABI-009 5 mg/kg SC		
時間 (hr)	平均 (ng/ml)	SD	N	平均 (ng/ml)	SD	N	平均 (ng/ml)	SD	N
0.25	14.70	3.66	3	24.63	4.74	3	21.40	5.39	3
0.5	16.77	3.66	3	30.93	6.37	3	19.20	6.92	3
1	22.53	4.27	3	40.23	6.55	3	30.17	5.91	3
2	37.40	10.02	3	56.67	1.62	3	61.73	9.81	3
4	28.37	4.58	3	72.60	14.10	3	86.60	26.54	3
8	22.70	5.22	3	40.57	3.56	3	149.70	84.47	3
24	6.95	1.29	3	11.80	1.80	3	24.17	11.65	3
48	4.13	1.10	3	5.75	0.80	3	6.87	2.04	3
72	4.57	3.51	3	7.32	5.96	3	3.59	0.27	3
96	1.89	0.52	3	2.37	0.80	3	1.80	0.54	3
120	1.40	0.44	3	1.75	0.60	3	1.48	0.29	3
168	1.01	0.28	3	1.18	0.19	3	0.90	0.39	3

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. ABI-009 投与後のラパマイシン濃度						
	ABI-009 9.5 mg/kg SC			ABI-009 1.7 mg/kg IV		
時間 (hr)	平均 (ng/ml)	SD	N	平均 (ng/ml)	SD	N
0.25	51.70	31.20	3	149.00	16.64	3
0.5	37.83	8.17	3	93.00	10.75	3
1	64.93	7.43	3	66.30	5.48	3
2	116.27	36.19	3	40.07	8.59	3
4	171.67	49.57	3	34.80	0.85	3
8	289.33	70.88	3	22.13	3.86	3
24	30.03	4.82	3	8.85	1.46	3
48	8.93	1.20	3	4.66	1.53	3
72	5.09	2.08	3	2.95	0.85	3
96	2.58	0.84	3	1.78	0.42	3
120	1.76	0.44	3	1.39	0.36	3
168	4.09	5.06	3	0.87	0.30	3

【 0 2 6 5 】

驚いたことに、図 10 および下の表 6 に要約される通り、皮下投与は、静脈内投与と比較して、総曲線下面積（AUC）によって示される通りにバイオアベイラビリティを増強した。僅か 0.56 mg/kg ABI-009 の皮下投与は、IV ABI-009 の用量（1.7 mg/kg）の 1/3 で同様の薬物曝露を産生した。さらに、皮下投与は、達成される最大濃度（C_{max}）を低下させ、最大濃度に達するまでの時間（C_{max} 時間）を遅延させた。血液におけるラパマイシンピークレベルおよび AUC は、より高い皮下 ABI-009 用量により増加した。

【表 6】

表 6.ラットにおける ABI-009 投与の薬物動態					
経路	SC	SC	SC	SC	IV
用量(mg/kg)	0.56	1.7	5	9.5	1.7
Cmax (ng/mL)	37.40	72.60	149.70	289.33	149.00
Cmax 時間 (h)	2	4	8	8	0.25
AUC (ng*時 間/mL)	860.8	1451	2734	4813	962.6

(実施例 4)

ラットにおける投与後の ABI-009 の体内分布

【0266】

ABI-009 の皮下 (s u b Q) または静脈内 (I V) 経路による投与 24 時間または 168 時間後のいずれかに (試験設計については表 3 を参照)、実施例 3 における上述のラットから組織を収集した。投与 24 または 168 時間後の特定のラット組織におけるラパマイシンの濃度は、図 11 (骨髄および脳)、図 12 (心臓および肝臓) および図 13 (肺および脾臓) に示す。

【0267】

投与の皮下経路は、骨髄、脳、心臓、肝臓、肺および脾臓を含む、検査した全器官への有意な分布をもたらした。器官分布のパターンは、皮下および静脈内の間で同様であったが、0.56 mg / kg 用量での皮下投与は、1.7 mg / kg 用量での静脈内投与と同様の組織濃度を生成することができた。心臓、肝臓、肺および脾臓を含む十分に灌流された器官において、24 ~ 168 時間の間にラパマイシン濃度の有意な降下が見られた。しかし、脳濃度は、24 ~ 168 時間の間で相対的に安定していた。

(実施例 5)

SD ラットにおける ABI-009 の反復皮下投薬後の毒性学試験

【0268】

本試験の目的は、SD ラットにおける反復 ABI-009 SC 注射後に、全体的な安全性および注射部位における局所的毒性を評価することであった。臨床窮迫の徴候を観察して、毒性を決定した。注射部位由来の皮膚試料を、病理組織学により炎症および壊死の徴候に関して解析した。

【0269】

本試験では 160 ~ 180 g の重さの 15 匹の雌スプラグドローリー (SD) ラットを使用した。生理食塩水に ABI-009 を溶解して、ストック溶液 (10 mg / mL) を調製し、次いで、HSA 0.9 % 生理食塩溶液にさらに希釈して、皮下 (体積: 1.0 mL / kg) を調製した。

A. 試験設計

【0270】

それぞれ 3 匹の動物の 5 群にラットを分けた。ラットを秤量し、4 週間にわたり 4 日ごとに (7 回の注射)、表 7 に指定される通りに SC 投薬した。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7:処置群

群	ラット数	被験物	ROA	用量	用量体積	スケジュール
1	3	0.9%生理食塩水	SC	-	1.0 ml/kg	4日に1 回を4週 間
2	3	0.9%生理食塩水 中のHSA	SC	90 mg HSA/kg		
3	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg		
4	3	ABI-009	SC	5 mg/kg		
5	3	ABI-009	SC	10 mg/kg		

SC=皮下注射

【0271】

全体的毒性の臨床徴候に関して動物を毎日試験し、皮下注射に対する反応に関して局所的注射部位を試験した。

【0272】

ABI-009を受ける動物（群3、4および5）の各注射に先立ち、全血試料を収集し、トラフシロリムスレベルに関して解析した。

【0273】

4週間後に全動物を安楽死させ、局所的注射部位由来の皮膚試料を、局所的毒性の徴候に関して病理組織学によって試験した。

B. 実験手順

1. 投薬溶液調製

【0274】

ビヒクル対照は、0.9%生理食塩溶液および0.9%生理食塩溶液中のHSAからなる。HSA 溶液の最終濃度は、被験物ABI-009（製造ロット#C345-001、Fisherロット#51394.2）の9:1のアルブミン:シロリムス比に基づき、90mg/mlである。ABI-009（C345-001）の各バイアルは、97.4mgシロリムスおよび874mgヒトアルブミンを含有する。HSA生理食塩溶液は、20%Grifolsアルブミンストック溶液（200mg/ml）から希釈される。

【0275】

ABI-009投薬溶液のため、まず、10mg/mlのストックABI-009溶液を作製し、次いで、HSA-生理食塩溶液を使用して、投薬溶液のための所望の濃度になるように希釈する。バイアルの100mgのABI-009を、10mlの0.9%生理食塩水に溶解して、10mg/mlの溶液を調製した。

【0276】

0.6mlのストック溶液（10mg/ml）を0.6mlのHSA-0.9%生理食塩水で希釈することにより、5mg/mlのABI-009溶液を調製して、群4のための5.0mg/mlの溶液を調製した。0.3mlの群4由来ABI-009溶液（5.0mg/ml）を0.6mlのHSA-0.9%生理食塩水で希釈することにより、1.7mg/mlのABI-009溶液を調製して、群3のための1.7mg/mlの溶液を調製した。2. 投薬

【0277】

ラットを麻酔し、秤量し、4週間にわたり4日ごとに（7回の注射）、皮下（SC）注射により表8に従ってABI-009溶液、HSA溶液および生理食塩水を投与した。

【0278】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8.投薬体積

群	被験物	ROA	用量(mg/kg)	投薬溶液 (Sol)(mg/ml)	用量体積 (ml/kg)
1	0.9%生理食塩水	SC	0	0	1.0
2	0.9%生理食塩水 中のHSA	SC	0 (90 mg HSA)	0 (90 mg HSA)	1.0
3	ABI-009	SC	1.7	1.7	1.0
4	ABI-009	SC	5	5	1.0
5	ABI-009	SC	10	10	1.0

【0279】

全体的毒性の臨床徴候に関して、および局所的注射部位の皮下注射に対する反応に関して、ラットを毎日1回試験した。臨床窮迫の徴候を観察して、毒性を決定した。立毛、体重減少、嗜眠、眼脂（discharge）、神経学的症状、罹患率、注射部位の発赤および炎症、ならびに動物行動にとって異常と考慮される他のいずれかの徴候。SC注射の前および後に、全ラットの注射部位の写真を撮影した。

3. 試料収集および解析

【0280】

ABI-009で処置したラット（群3、4および5）のため、各投与（第1の用量を除く）の前に、ラットを麻酔し、試料のため出血させ、予め冷却したK2EDTAチューブに入れた。全血を収集し、-80℃でラベルしたEppendorfチューブ内に貯蔵し、トラフシロリムスレベルに関して解析した。

【0281】

29日目（4週目25日目ABI-009投与の96時間後）の最終安楽死時点にて、全動物を安楽死させた。最終安楽死時点で、トラフシロリムスレベルの解析のために全血試料を収集した。脳、肺、肝臓、心臓、脾臓および骨髄を収集し、生理食塩水で洗い流して血液を除去し、2部分に分け、個々にラベルしたチューブ内で急速冷凍し、-80℃で貯蔵した。ABI-009処置群（群3、4および5）由来の凍結した血液試料は、ドライアイス上に置いてBASiへと輸送される。トラフシロリムス血液レベルは、BASiによって、LC/MS/MS方法により解析された。

【0282】

最終安楽死時点で、病理組織学による炎症の徴候に関するH&E染色による組織学的解析のため、SC投与領域の皮膚およびより下層の皮層を切除した。15個のホルマリン固定されたラット皮膚試料を病理組織学的測定に付し、ルーチンに処理した。各ブロックから1枚のスライドを切片作製し、ヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）で染色した。光学顕微鏡を使用して、委員会認定の獣医学病理学者によりスライドを評価した。組織学的病変を重症度0～5（0＝存在せず／正常、1＝最小、2＝軽度、3＝中等度、4＝顕著、5＝重度）に関してグレード分類した。異なる群の平均値スコアをt検定によって解析した。

C. 結果

4. 全身性毒性

【0283】

臨床窮迫の徴候を毎日観察して、毒性を決定した。立毛、体重減少、嗜眠、眼脂、神経学的症状、罹患率、注射部位の発赤および炎症、ならびに動物行動にとって異常と考慮される他のいずれかの徴候。ラットは、生理食塩水、HSAおよび現在の用量レジメンのABI-009（1.7～10mg/kg、7用量）の投薬後に正常であり、試験中に臨床窮迫の徴候は観察されなかった。

【0284】

体重減少（＜２０％）は見られず、全処置群は、試験中に体重を増した（表９）。結果は、ラットが、１．７～１０．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲にわたるＡＢＩ－００９の皮下注射に耐容性を示したことを示した。

【０２８５】

【表９】

表 9.ラットの体重における処置の効果

群	マウス番号	体重 (g)						
		1日目	5日目	9日目	13日目	17日目	21日目	25日目
群1	1	181	187	195	202	207	210	213
0.9%生理食塩水	2	200	196	206	210	214	218	228
1 ml/kg	3	187	191	193	201	204	209	219
	平均	189	191	198	204	208	212	220
	SD	9.71	4.51	7.00	4.93	5.13	4.93	7.55
群2	4	182	188	196	201	210	212	222
0.9%生理食塩水中のHSA	5	197	200	208	214	221	226	239
1 ml/kg	6	173	180	188	199	207	211	216
	平均	184	189	197	205	213	216	226
	SD	12.12	10.07	10.07	8.14	7.37	8.39	11.93
群3	7	191	189	192	199	207	206	215
ABI-009	8	186	189	186	193	199	200	209
1.7 mg/kg	9	186	188	189	195	205	205	212
	平均	188	189	189	196	204	204	212
	SD	2.89	0.58	3.00	3.06	4.16	3.21	3.00
群4	10	195	193	192	196	200	199	208
ABI-009	11	181	182	189	193	195	198	202
5 mg/kg	12	196	197	190	195	204	202	208
	平均	191	191	190	195	200	200	206
	SD	8.39	7.77	1.53	1.53	4.51	2.08	3.46
群5	13	182	179	182	183	191	192	198
ABI-009	14	188	180	187	189	193	198	197
10 mg/kg	15	190	183	189	193	198	195	204
	平均	187	181	186	188	194	195	200
	SD	4.16	2.08	3.61	5.03	3.61	3.00	3.79

５．局所的毒性

【０２８６】

ＳＣ投与領域由来の１５個のホルマリン固定されたラット皮膚試料を病理組織学的測定に付した。皮膚試料における病理組織学的所見は、壊死および血管周囲帯域における炎症性細胞の混合浸潤物を含んだ；両方の病変が皮下の組織／皮下組織に観察された。

【０２８７】

壊死は限局的であり、可変的隣接線維増殖症を伴う、正常細胞損失、好中球浸潤、出血およびフィブリン滲出の領域によって特徴付けられた。壊死は、５ｍｇ／ｋｇ（群４、最小の壊死を有する１匹の動物）および１０ｍｇ／ｋｇ（群５、軽度～顕著な壊死を有する全３匹の動物）用量レベルのＡＢＩ－００９で処置した動物由来の試料においてのみ観察され、一方、生理食塩水（群１）、ＨＳＡ（群２）および１．７ｍｇ／ｋｇのＡＢＩ－００９（群３）は、壊死を引き起こさなかった。表１０および図１４を参照されたい。１０ｍｇ／ｋｇの最高用量のＡＢＩ－００９のみが、ＨＳＡ群と比較して、有意に増加した壊死スコアを示した（ $P = 0.02$ 、 t 検定）。

【表 10】

表 10. ラットの体重における処置の効果

群	試料	壊死、 皮下組織	混合浸潤 物、 血管周囲、 皮下組織
群1 (0.9%生理食塩水)	1	0	1
	2	0	1
	3	0	1
	平均値	0.00	1.00
	SEM	0.00	0.00
群2 (0.9%生理食塩水 中のHSA)	4	0	2
	5	0	3
	6	0	3
	平均値	0.00	2.67
	SEM	0.00	0.33
	p、対Grp1		0.01
群3 (ABI-009、 1.7mg/kg)	7	0	1
	8	0	2
	9	0	1
	平均値	0.00	1.33
	SEM	0.00	0.33
	p、対Grp2		0.05
群4 (ABI-009、 5mg/kg)	10	0	2
	11	1	2
	12	0	2
	平均値	0.33	2.00
	SEM	0.33	0.00
	p、対Grp2	0.37	0.12
群5 (ABI-009、 10mg/kg)	13	2	3
	14	4	3
	15	2	2
	平均値	2.67	2.67
	SEM	1.00	0.00
	p、対Grp2	0.02	1.00

【0288】

表皮下血管周囲帯域における混合炎症性細胞浸潤は、リンパ球、形質細胞、マクロファージ、時に多核巨細胞、および可変的な数の好中球の浸潤および凝集によって特徴付けられた。混合炎症性細胞浸潤は、全処置群において観察され、平均値スコアは、HSA（群2）および10mg/kgのABI-009（群5）で処置した動物において最高であった。1.7mg/kgでの低用量ABI-009注射（群3）に関して、平均値スコアは、生理食塩水注射を受ける対照群（群1）と同様であった。表10および図14を参照されたい。生理食塩水対照と比較してHSA群（群2）において観察された高い混合炎症性細胞浸潤（ $P=0.01$ 、t検定）は、局所的炎症が、大部分は、異種タンパク質ヒト血清アルブミンの注射によって引き起こされたことを示唆する。

【0289】

各群のラットの代表的な組織学画像を図15～図19に示した。

【0290】

ABI-009処置群に関して、増加するABI-009用量により、局所的毒性の用量関連増加が見られた。ABI-009 1.7mg/kgの最低用量で、局所的注射部位の組織学は、生理食塩水対照群と同様であった；一方、壊死および皮下の組織の炎症性細胞浸潤は、10mg/kg用量レベルのABI-009処置動物において最も重度であった。

6. トラフシロリムス血液レベル

【0291】

ABI-009で処置した群の各注射前に（5、9、13、17、21、25、29日目に）（1日目の第1の用量を除く）トラフシロリムス血液試料を収集し、LC/MS/MS方法を使用してBASiにより解析された。個々のトラフレベルを表11に示す。SC注射4日後の大部分のトラフシロリムス血液レベルは、一貫して、2~20ng/mlの範囲内にあった。ABI-009 10mg/kg群（群5）における2種の試料は明確に外れ値であった。この観察の理由を確かめることはできない。しかし、異常な高トラフレベルは、皮下の組織における軽度~顕著な壊死も示した最高のABI-009用量群でのみ起こり、皮膚病変が、ABI-009の正常吸収を妨害し、延長された薬物保持をもたらし得ることを示唆する。

【表11】

表11.トラフシロリムス血液レベル

日 /ID	群3 (ABI-009 1.7mg/kg)			群4 (ABI-009 5mg/kg)			群5 (ABI-009 10mg/kg)		
	#3-7	#3-8	#3-9	#4-10	#4-11	#4-12	#5-13	#5-14	#5-15
5	3.1	2.38	2.56	4.5	3.63	6	3.28	8.37	4.54
9	5.56	7.91	4.16	6.42	4.57	7.67	19.1	19.3	4.64
13	2.92	3.1	3.35	18.3	5.97	9.8	4.9	6.64	3.87
17	4.02	13	2.04	1.58	3.64	9.7	11.4	6.79	14.8
21	0.24	1.69	3.39	3.44	3.63	4.8	ALQ 201*	6.83	5.27
25	5.32	2.18	3.06	7.03	4.5	19.7	3.28	8.34	5.6
29	3.04	3.17	2.77	5.1	3.64	9.03	4.34	4.69	92.8*
平均 値	3.760			6.793			7.683		
SEM	0.5736			1.005			1.139		

【0292】

各ABI-009処置群に関して、トラフ血液シロリムスレベルは全般的に安定したままであったため、試験の時間経過にわたり有意な薬物蓄積は見られなかった。増加するABI-009用量により、平均値トラフ血液シロリムスレベルの用量依存性増加が見られた。ABI-009 1.7mg/kg群と比較して、ABI-009 5mg/kg群（P=0.06）および10mg/kg群（P=0.01）において、より高いトラフレベルが観察された（図20）。

【0293】

まとめると、ラットは、現在の用量レジメンのABI-009（1.7~10mg/kg、7用量）の投薬後に正常であり、試験中に体重減少は観察されなかった。病理組織学結果は、最高のABI-009用量（10mg/kg）における軽度~顕著な壊死により、毒性の用量関連の局所的徴候を実証した。混合炎症性細胞浸潤は、おそらく、異種タンパク質HSAによって引き起こされた可能性がある。1.7mg/kgのABI-009（溶液濃度1.7mg/ml）は、生理食塩水対照と同様の局所的注射応答を示した。反復SC注射後に有意な薬物蓄積は見られなかった。トラフ血液シロリムスレベルは、より高いABI-009用量により増加した。

【0294】

結果は、ラットが、皮下注射による1.7～10.0mg/kgの範囲にわたる複数用量のABE-009による全身性に耐容性を示したことを示した。局所的には、1.7mg/ml濃度のABE-009溶液は、十分に耐容性を示した。この投与量レベルに関して有害効果は観察されなかった。

【図面】

【図 1】

【図 2】

FIG. 1A 各週の全血におけるトラフレベル

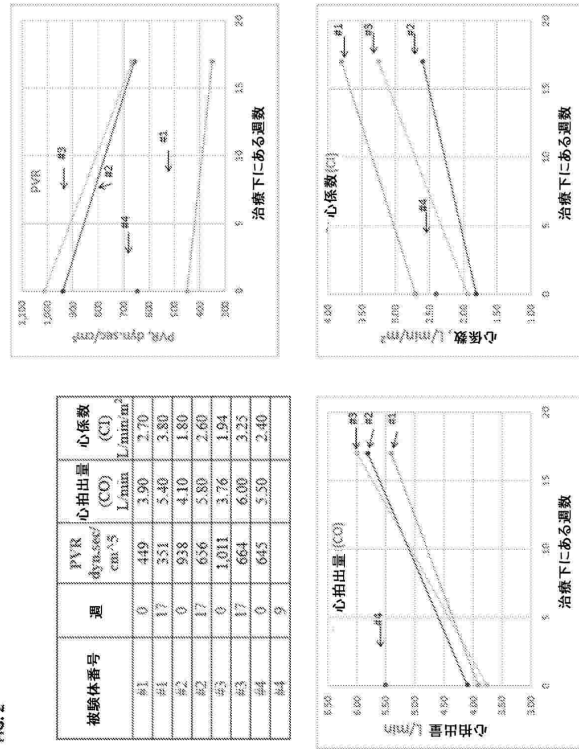
患者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
#1																
#2							4.3	7.7	9.1	0	6.1	5.1	6.4	6.7	8.7	13.5
#3				7.5	11.8	7.3	5	4.4	4.9	5.4	5.3	3.6	4	3.6	4.1	
#4	17.5	4.8	0	11.1	12.9			0	EOT							

0のトラフレベルは、値が $\leq \text{LOD}(2\text{ng/ml})$ の場合である。

FIG. 1B

被験体	ABI-009 毎週用量 (mg/m ²)
#1	1～16週目: 10 mg/m ² 1, 2 および3週目: 10 mg/m ² ; 5, 7, 9, および11～16週目: 5 mg/m ² ; 3, 6, および10週目: 用量なし
#3	1～6週目: 10 mg/m ² ; 7～16週目: 5 mg/m ²
#4	1および2週目: 10 mg/m ² ; 5および6週目: 5 mg/m ² ; 3, 4, 7, および8週目 用量なし。 9週目: 処置終了

FIG. 2



10

20

30

40

50

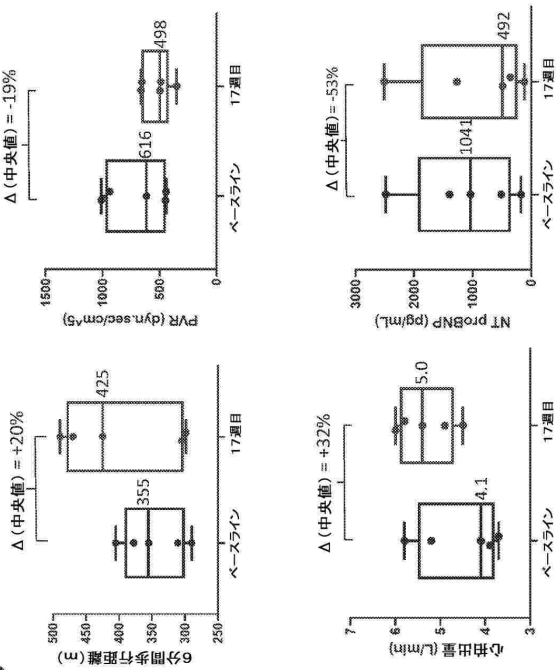
【図 3】

FIG. 3

パラメーター	N = 5	改善している患者の数
GMVD, メートル, ベースライン、中央値 (範囲) 処置終了、中央値 (範囲) % 変化	918 (290.0 – 378.2) 425 (298.9 – 489.5) +34%	3/5 患者
NT proBNP, pg/ml ベースライン、中央値 (範囲) 処置終了、中央値 (範囲) % 変化	1041 (179 – 2485) 492 (117 – 2510) -53%	4/5 患者
肺血管抵抗, dyn.sec/cm ⁵ ベースライン、中央値 (範囲) 処置終了、中央値 (範囲) % 変化	616 (443 – 1011) 498 (351 – 664) -19%	3/5 患者
心係数, L/min/m ² ベースライン、中央値 (範囲) 処置終了、中央値 (範囲) % 変化	2.7 (1.8 – 3.6) 3.0 (2.6 – 3.2) +11%	3/5 患者

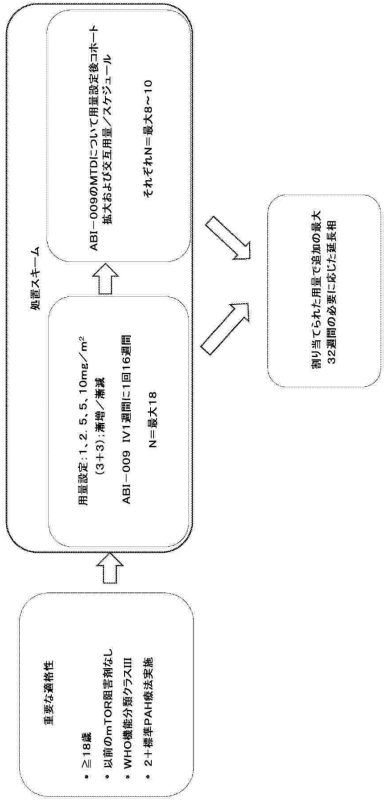
【図 5】

FIG. 5



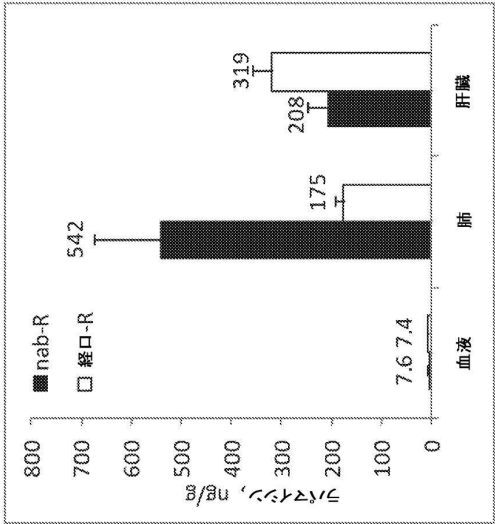
【図 4】

FIG. 4



【図 6】

FIG. 6



10

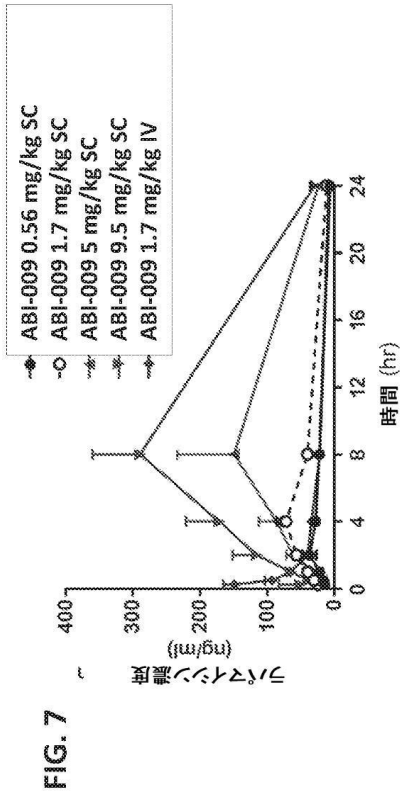
20

30

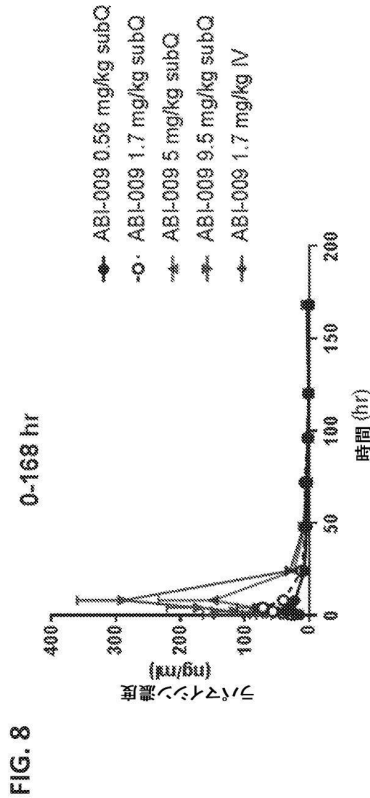
40

50

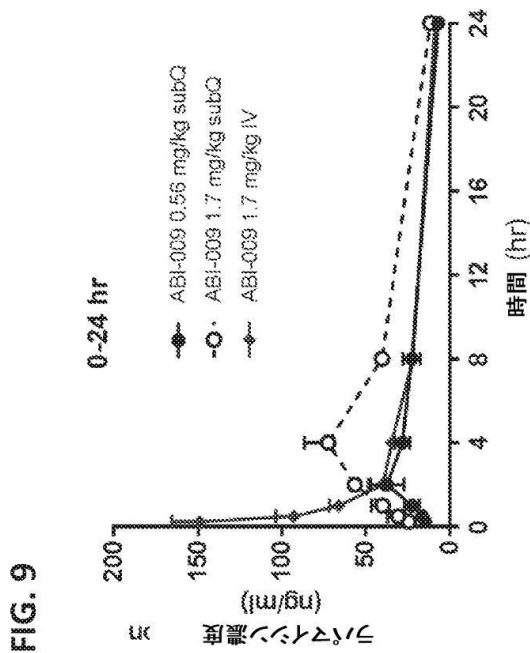
【図 7】



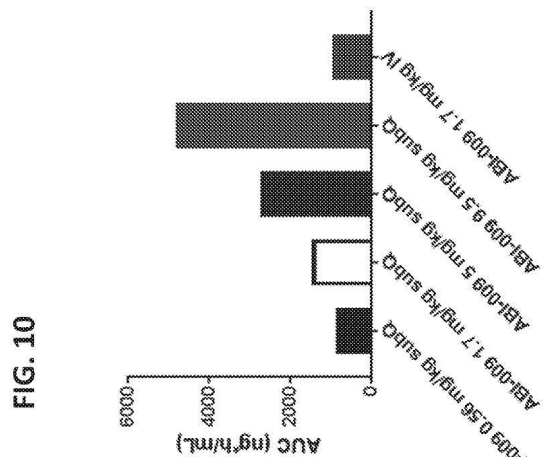
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

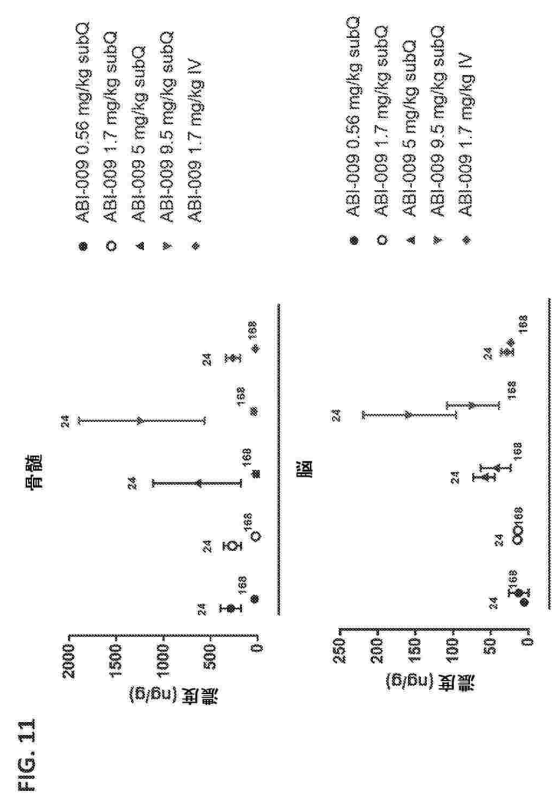
20

30

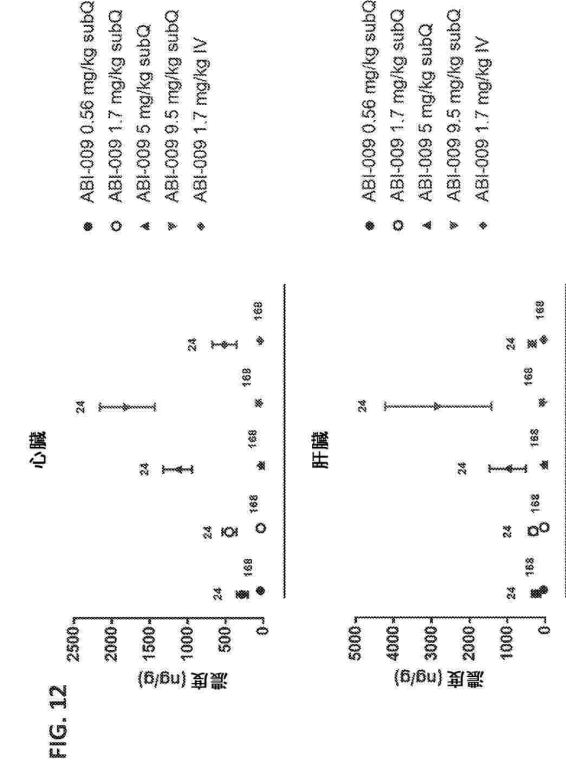
40

50

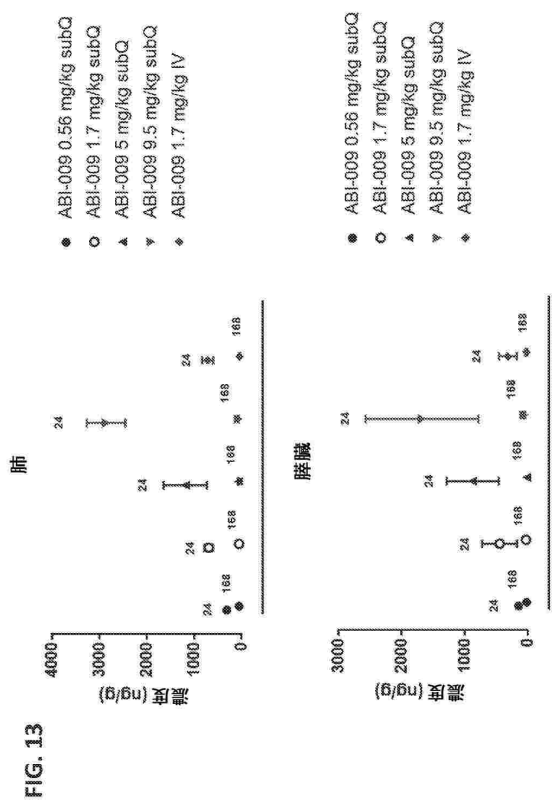
【図 1 1】



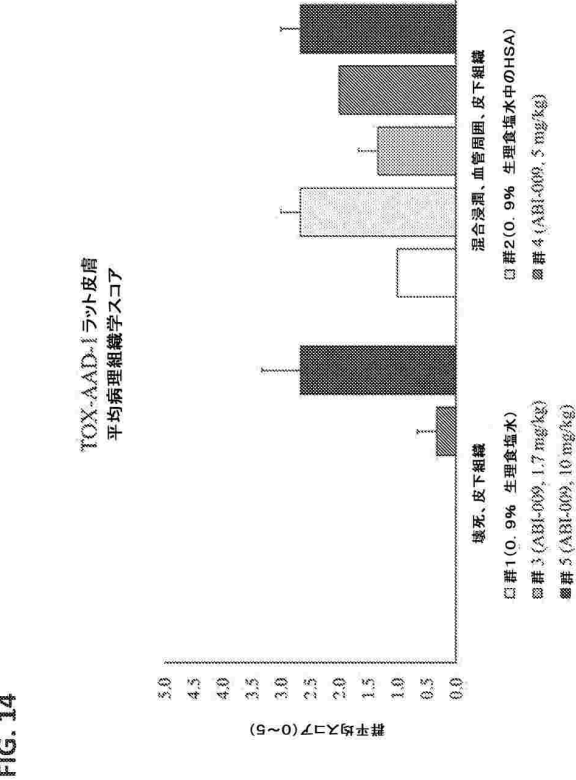
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

20

30

40

50

【図 1 5】

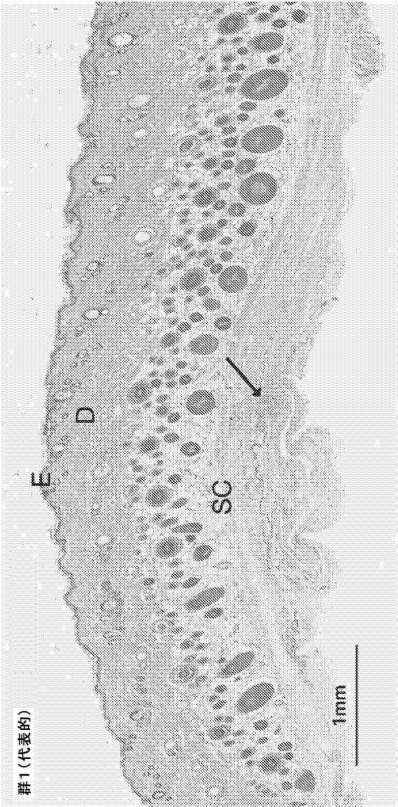


FIG. 15

【図 1 6】

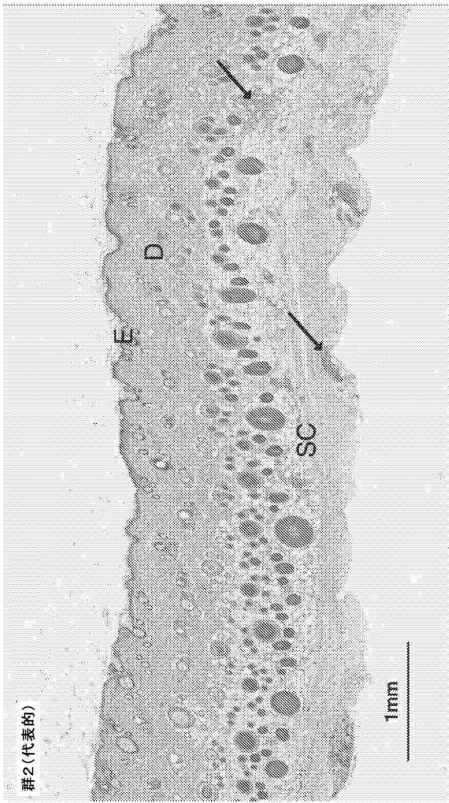


FIG. 16

【図 1 7】

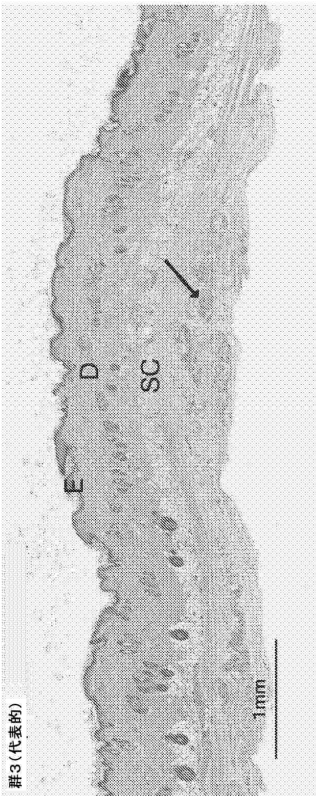


FIG. 17

【図 1 8】

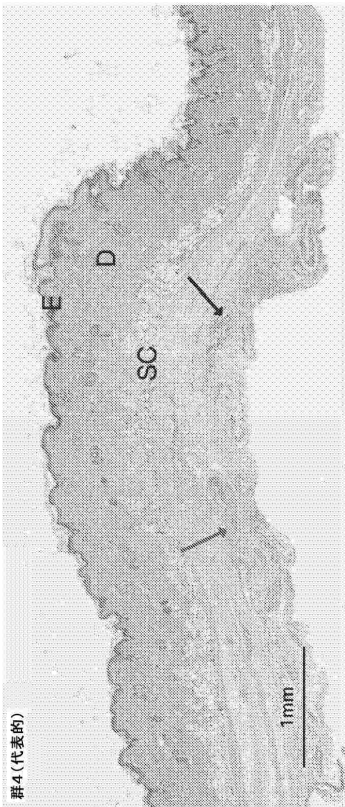


FIG. 18

10

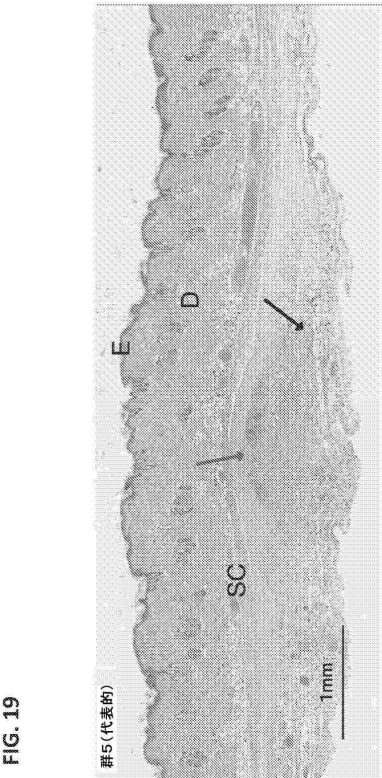
20

30

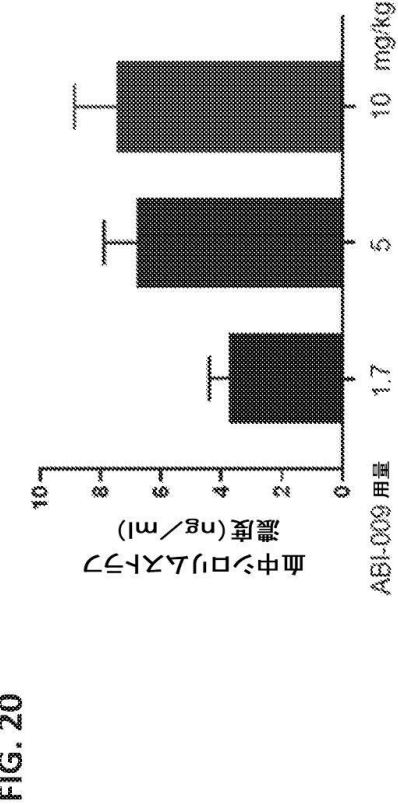
40

50

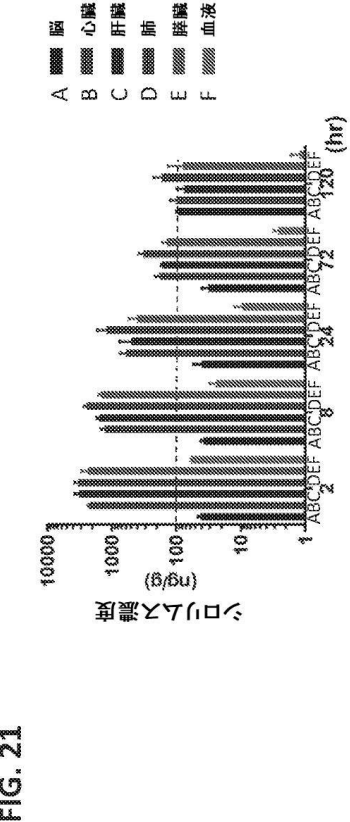
【図 19】



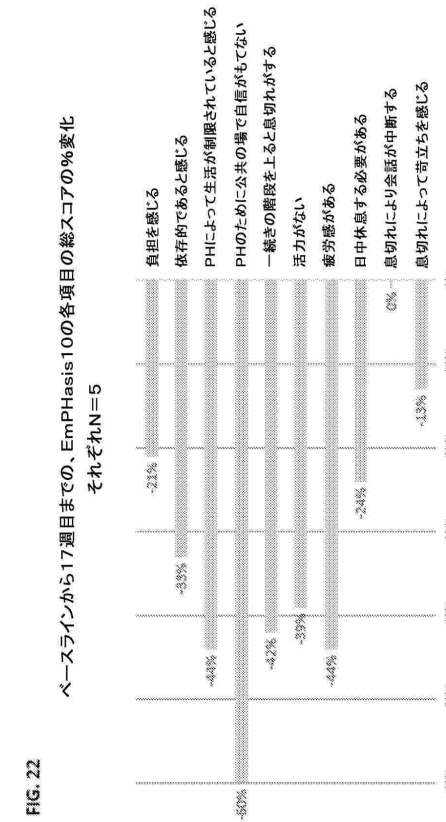
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/820,838

(32)優先日 平成31年3月19日(2019.3.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/820,842

(32)優先日 平成31年3月19日(2019.3.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 デサイ, ニール ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90272, パシフィック パリセーズ, サンセット ブール
バード 17383 スイート エー250

(72)発明者 ホウ, シヘ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07946, ミリントン, ノッティンガム ウェイ 60

審査官 川合 理恵

(56)参考文献 米国特許出願公開第2018/0133157 (US, A1)

国際公開第2017/004264 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)