

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2177

(P2020-2177A)

(43) 公開日 令和2年1月9日 (2020.1.9)

|                                 |                |             |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 K 31/436 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/436 | 4 C 0 7 6   |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 35/00  | 4 C 0 8 4   |
| <b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 35/04  | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 K 9/14 (2006.01)</b>   | A 6 1 K 9/14   |             |
| <b>A 6 1 K 47/42 (2017.01)</b>  | A 6 1 K 47/42  |             |

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 86 頁) 最終頁に続く

|                    |                              |          |                      |
|--------------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2019-185794 (P2019-185794) | (71) 出願人 | 508061974            |
| (22) 出願日           | 令和1年10月9日 (2019.10.9)        |          | アブラクシス バイオサイエンス, エル  |
| (62) 分割の表示         | 特願2018-127659 (P2018-127659) |          | エルシー                 |
| 原出願日               | 平成20年3月7日 (2008.3.7)         |          | アメリカ合衆国 ニュージャージー 07  |
| (31) 優先権主張番号       | 60/905,735                   |          | 901, サミット, モリス アベニュー |
| (32) 優先日           | 平成19年3月7日 (2007.3.7)         | (74) 代理人 | 100078282            |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      |          | 弁理士 山本 秀策            |
| (31) 優先権主張番号       | 60/905,767                   | (74) 代理人 | 100113413            |
| (32) 優先日           | 平成19年3月7日 (2007.3.7)         |          | 弁理士 森下 夏樹            |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      | (72) 発明者 | ニール ピー. デサイ          |
|                    |                              |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 900  |
|                    |                              |          | 25, ロサンゼルス, ウィルシャー   |
|                    |                              |          | ブルバード 11755, 20ディー   |
|                    |                              |          | エイチ フロア              |
|                    |                              |          | 最終頁に続く               |

(54) 【発明の名称】 抗癌剤としてラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子

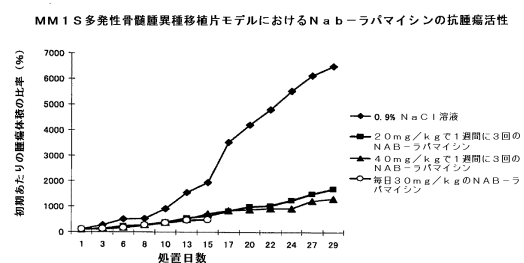
(57) 【要約】

【課題】 抗癌剤としてラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子の提供。

【解決手段】 本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子の投与によって癌を治療、安定化、防止、および／または遅延する方法を特徴とする。本発明はまた、キャリアタンパク質およびラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子を含む組成物（例えば、単位投薬形態）を提供する。本発明は、さらに、ラパマイシンまたはその誘導体を含む有効量のナノ粒子および第2の療法を個体に投与する工程を含む癌治療の併用療法を提供する。

【選択図】 図7

Figure 7.



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

化合物、組成物、方法、またはキット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連する出願への相互参照

本願は、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,669号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,734号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,662号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,735号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,672号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,787号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,663号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,767号、2007年3月7日出願された仮特許出願第60/905,750号、2007年4月13日出願された仮特許出願第60/923,248号、2007年4月13日出願された仮特許出願第60/923,456号に対する優先権の利益を主張し、これらの出願のそれぞれの全ての開示は、本明細書中に参考として援用される。

## 技術分野

本出願は、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子を使用した癌を治療、安定化、防止、および/または遅延するための方法および組成物に関する。本出願は、さらに、ラパマイシンまたはその誘導体を含む有効量のナノ粒子および第2の療法を個体に投与する工程を含む癌治療の併用療法を提供する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 背景

有意な数の腫瘍が薬物および/または放射線療法に応答できないことは、癌治療における深刻な問題である。実際、これは、化学療法分野で一定の進歩があるにもかかわらず、最も一般的なヒト癌形態の多くが有効な化学療法薬の介入に依然として耐性を示す主な理由の1つである。

## 【0003】

癌は、現在、主に以下の1つまたは3つの療法の組み合わせを使用して治療されている：手術、照射、および化学療法。手術は、腫瘍の全てまたは一部を身体から除去する伝統的アプローチである。手術は、一般に、癌の初期段階に有効な唯一の治療である。手術は時折一定の部位（例えば、乳房、結腸、および皮膚）に存在する腫瘍の除去で有効である一方で、執刀医が近づけない他の領域に存在する腫瘍の治療や白血病などの播種性新生物の治療で使用できない。50%を超える癌個体は、診断前にもはや有効な外科治療の候補ではない。外科的手順は、手術中の血液循環によって腫瘍転移を増加させ得る。ほとんどの癌個体は、診断または手術時の癌によって死亡せず、むしろ、癌の転移および再発で死亡する。

## 【0004】

他の療法もしばしば無効である。放射線療法は、癌の初期および中期に臨床的に局在化された疾患を有する個体にのみ有効であり、転移した癌の後期には有効でない。照射は、一般に、異常な増殖組織を含む被験体の体内の一定領域に適用して、異常組織によって吸収される線量を最大にし、近接する正常細胞によって吸収される線量を最少にする。しかし、治療的照射を異常組織に選択的に施行することは（不可能でない場合でも）困難である。したがって、異常組織に近接する正常組織も、一連の治療によって潜在的に損傷を受ける線量を暴露する。したがって、異常な増殖細胞の破壊における放射線療法技術の有効性は、近接する正常細胞に及ぼす関連する細胞傷害効果によってバランスがとられる。これにより、放射線療法技術は、本質的に治療指数範囲が狭く、ほとんどの腫瘍の治療には

不適切である。最良の放射線療法技術でさえ、腫瘍減少が不完全となり、腫瘍を再発し、全身腫瘍組織量が増加し、照射耐性腫瘍が誘導される可能性がある。

#### 【0005】

化学療法は、細胞複製または細胞代謝の破壊を含む。化学療法は有効であり得るが、副作用が重篤である（例えば、嘔吐、低白血球、脱毛、体重減少、および他の毒作用）。非常に有毒な副作用のために、多数の癌個体は、完全な化学療法レジメンを首尾よく終了できない。化学療法誘導性の副作用は、個体の生活の質に有意な影響を及ぼし、個体の治療遵守に劇的な影響を及ぼし得る。さらに、化学療法薬に関連する副作用は、一般に、これらの薬物の投与における主な用量制限毒性である。例えば、粘膜炎はいくつかの抗癌剤（5-FU、メトトレキサート、および抗腫瘍抗生物質（ドキソルビシンなど）が含まれる）に主な用量制限毒性を示す。多数のこれらの化学療法誘導性副作用は、重篤である場合、入院が必要であるあるかもしれないか、疼痛治療のための鎮痛薬での治療が必要であり得る。化学療法に対する不十分な耐性により、化学療法によって死亡する癌個体もある。抗癌薬の過度の副作用は、かかる薬物の不十分な標的特異性に起因する。薬物は、意図する標的腫瘍と同様に、個体のほとんどの正常器官を循環する。薬物の一部しか正確に標的されないの、副作用を引き起こす不十分な標的特異性はまた、化学療法の有効性を減少させる。化学療法の有効性は、さらに、標的腫瘍内の抗癌薬の不十分な保持によって減少する。

10

#### 【0006】

化学療法に関連する別の問題は、薬物耐性の発生である。薬物耐性は、疾患が治療薬に応答しない環境に与えられた名称である。薬物耐性は、内因性（疾患が薬物に一度も応答しなかったことを意味する）であり得るか、後天性（疾患が以前に応答していた薬物に対する応答を停止していることを意味する）であり得る。併用療法（併用化学療法が含まれる）は、耐性細胞の出現の回避および既に薬物耐性を示す既存の細胞の死滅の両方に潜在的に有利である。

20

#### 【0007】

現在の癌治療の制限、新生物、腫瘍、および癌の重症度および幅により、癌を治療、安定化、防止、および／または遅延するためのさらなる療法または別の療法に依然として高い関心があり、且つ必要とされている。好ましくは、治療により、現在の外科的治療、化学療法、および放射線治療の欠点が克服される。

30

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子を使用した癌治療のための方法を提供する。したがって、本発明は、いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む治療有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌（cancer in remission）、再発癌、アジュバント設定（adjuvant setting）における癌、ネオアジュバント設定（neoadjuvant setting）における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌ではない（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

40

50

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む治療有効量の組成物を個体に投与する工程を含む、個体の癌を治療する方法。

(項目 2)

前記癌が、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌 (cancer in remission)、再発癌、アジュバント設定 (adjuvant setting) における癌、ネオアジュバント設定 (cancer in a neo-adjuvant setting) における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 3)

前記癌が固形腫瘍である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記癌が形質細胞腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記癌が、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、および乳癌からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記癌が結腸癌ではない、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記癌の 1 つまたは複数の症状が改善される、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 8)

前記癌が遅延する、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量が、約 180 mg ~ 約 270 mg の範囲である、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 216 mg である、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記ラパマイシンまたはその誘導体を非経口投与する、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 12)

前記ラパマイシンまたはその誘導体を静脈内投与する、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

タキサンを個体に投与しない、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

前記ラパマイシンまたはその誘導体が、個体に投与される癌治療に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記組成物が、約 50 % を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 16)

前記キャリアタンパク質がアルブミンである、項目 1 に記載の方法。

(項目 17)

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が約 200 nm を超えない、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

前記ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比が約 18 : 1 を超えない、項目 1 に記載の方法。

50

(項目 2 0)

前記個体がヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 1)

癌治療のための単位投薬形態であって、(a) キャリアタンパク質およびラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子であって、前記単位投薬形態中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 1 8 0 m g ～約 2 7 0 m g の範囲である、ナノ粒子、および (b) 薬学的に許容可能なキャリアを含む、単位投薬形態。

(項目 2 2)

前記単位投薬形態中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 2 1 6 m g である、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 3)

前記キャリアが非経口投与に適切である、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 4)

前記キャリアが静脈内投与に適切である、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 5)

タキサンを欠く、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 6)

前記ラパマイシンまたはその誘導体が単位投薬形態中に含まれる癌治療に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 7)

前記組成物が、約 5 0 % を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 8)

前記キャリアタンパク質がアルブミンである、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 2 9)

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、項目 2 8 に記載の単位投薬形態。

(項目 3 0)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が約 2 0 0 n m を超えない、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 3 1)

前記ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比が約 1 8 : 1 を超えない、項目 2 1 に記載の単位投薬形態。

(項目 3 2)

キットであって、(a) キャリアタンパク質およびラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子であって、前記キット中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 1 8 0 m g ～約 2 7 0 m g の範囲である、ナノ粒子、および (b) 癌治療における前記キットの使用説明書を含む、キット。

(項目 3 3)

前記キット中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 2 1 6 m g である、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 3 4)

前記キャリアが非経口投与に適切である、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 3 5)

前記キャリアが静脈内投与に適切である、項目 3 4 に記載のキット。

(項目 3 6)

タキサンを欠く、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 3 7)

前記ラパマイシンまたはその誘導体が、キット中に含まれる癌治療に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 3 8)

10

20

30

40

50

タキサンを欠く、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 3 9)

前記組成物が、約 5 0 % を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 4 0)

前記キャリアタンパク質がアルブミンである、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 4 1)

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、項目 4 0 に記載のキット。

(項目 4 2)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が約 2 0 0 n m を超えない、項目 3 2 に記載のキット

10

。

(項目 4 3)

前記ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比が約 1 8 : 1 を超えない、項目 3 2 に記載のキット。

(項目 4 4)

( a ) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む治療有効量の組成物を個体に投与する工程を含む第 1 の療法、および ( b ) 化学療法、放射線療法、手術、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、標的療法、寒冷療法、超音波療法、および免疫療法からなる群から選択される第 2 の療法を含む、個体の癌を治療する方法。

20

(項目 4 5)

前記第 2 の療法が化学療法である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記化学療法が、代謝拮抗薬、白金ベースの薬剤、アルキル化剤、チロシンキナーゼインヒビター、アントラサイクリン系抗生物質、ビンカアルカロイド ( v i n c a a l k l o i d ) 、プロテアソームインヒビター、およびトポイソメラーゼインヒビターからなる群から選択される化学療法薬の投与を含む、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記化学療法が、アドリアマイシン、コルヒチン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、デュアノルビシン ( d u a n o r u b i c i n ) 、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトトレキサート、ミトキサントロン、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン ( B C N U ) 、メチル C C N U 、シスプラチン、エトポシド、インターフェロン、カンプトセシンおよびその誘導体、フェネステリン、トペテカン ( t o p e t e c a n ) 、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、ピポスルファン、 n a b - 5 4 0 4 、 n a b - 5 8 0 0 、 n a b - 5 8 0 1 、イリノテカン、H K P 、オルタタキセル、ゲムシタビン、ハーセプチン、ビノレルビン、ドキシル、カペシタビン、アリムタ、アバスチン、ベルケイド、タルセバ、ニューラスタ ( N e u l a s t a ) 、ラパチニブ、およびソラフェニブからなる群から選択される化学療法薬の投与を含む、項目 4 5 に記載の方法。

30

(項目 4 8)

前記第 2 の療法が放射線療法である、項目 4 4 に記載の方法。

40

(項目 4 9)

前記第 2 の療法が手術である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記第 2 の療法がホルモン療法である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記癌が、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 2)

50

前記癌が固形腫瘍である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記癌が形質細胞腫である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記癌が、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、および乳癌からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記癌が結腸癌ではない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記癌の 1 つまたは複数の症状が改善される、項目 4 4 に記載の方法。

10

(項目 5 7)

前記癌が遅延する、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 1 8 0 m g ～約 2 7 0 m g の範囲である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約 2 1 6 m g である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記ラパマイシンまたはその誘導体を非経口投与する、項目 4 4 に記載の方法。

20

(項目 6 1)

前記ラパマイシンまたはその誘導体を静脈内投与する、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

タキサンを個体に投与しない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記ラパマイシンまたはその誘導体が、個体に投与される癌治療に有用な唯一の薬学的に活性な薬剤である、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記組成物が、約 5 0 % を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む、項目 4 4 に記載の方法。

30

(項目 6 5)

前記キャリアタンパク質がアルブミンである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記組成物中のナノ粒子の平均直径が約 2 0 0 n m を超えない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比が約 1 8 : 1 を超えない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記個体がヒトである、項目 4 4 に記載の方法。

40

# 【0 0 0 9】

いくつかの実施形態では、有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約 5 4 m g ～約 5 4 0 m g の範囲（約 1 8 0 m g ～約 2 7 0 m g ）または約 2 1 6 m g である。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を非経口投与する（例えば、静脈内）。いくつかの実施形態では、タキサンを個体に投与しない（すなわち、タキサン以外）。いくつかの実施形態では、投与したタキサンはナノ粒子タキサン組成物ではない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、個体に投与される癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。いくつかの実施形態では、ラパマイシンを投与する。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 0 % を超えるナノ粒子形態のラパ

50

マイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、わずか約200nm（わずか約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラバマイシンまたはその誘導体に対する重量比はわずか約18：1しかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラバマイシンまたはその誘導体に対する重量比は18：1未満である。

#### 【0010】

本発明はまた、癌治療に有用な単位投薬形態などの薬学的組成物を提供する。したがって、本発明は、いくつかの実施形態では、ラバマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む薬学的組成物（例えば、薬学的組成物の単位投薬形態）を提供する。いくつかの実施形態では、組成物はまた、薬学的に許容可能なキャリアを含む。種々の実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌ではない（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

#### 【0011】

いくつかの実施形態では、組成物中のラバマイシンまたはその誘導体の量（例えば、用量または単位投薬形態）は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、キャリアは、非経口投与（例えば、静脈内投与）に適切である。いくつかの実施形態では、タキサンは組成物に含まれない。いくつかの実施形態では、ラバマイシンまたはその誘導体は、組成物に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。いくつかの実施形態では、組成物はラバマイシンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50%を超えるナノ粒子形態のラバマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、わずか約200nm（わずか約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中のキャリアタンパク質のラバマイシンまたはその誘導体に対する重量比は約18：1未満である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラバマイシンまたはその誘導体に対する重量比は約18：1未満である。

#### 【0012】

さらに別の態様では、本発明は、（i）ラバマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む組成物、および（ii）癌治療における使用説明書を有するキットを含む。種々の実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または

防止される。

【0013】

いくつかの実施形態では、キット中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を非経口（例えば、静脈内）投与する。いくつかの実施形態では、キットはタキサンを含まない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、キット中に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。いくつかの実施形態では、キットは、癌治療のための別の薬学的に活性な薬剤を含む。いくつかの実施形態では、他の薬学的に活性な薬剤は化学療法薬である。いくつかの実施形態では、キットはラパマイシンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50%を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径はわずか約200nm（わずか約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中のキャリアタンパク質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未満である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比は18：1未満である。

10

【0014】

本発明はまた、併用療法を使用した癌の治療方法を提供する。本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与する工程を含む第1の療法、およびb) 第2の療法（手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、および／または化学療法（例えば、癌治療に有用な1つまたは複数の化合物またはその薬学的に許容可能な塩）など）を含む癌の治療方法を提供する。

20

【0015】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量の少なくとも1つの他の化学療法薬を個体に投与する工程を含む、固体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、タキサン、代謝拮抗物質（ヌクレオシドアナログが含まれる）、白金ベースの薬剤、アルキル化剤、チロシンキナーゼインヒビター、アントラサイクリン系抗生物質、ビンカアルカロイド（vinca alkaloid）、プロテアソームインヒビター、HER2/neuのモジュレーター、EGFRのモジュレーター、VEGFRのモジュレーター、およびトポイソメラーゼインヒビターのいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、化学療法薬は白金ベースの薬剤（カルボプラチンなど）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬はHER2/neuのモジュレーター（HER2/neuのインヒビター（例えば、ハーセプチン（登録商標））など）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬はEGFRのモジュレーター（EGFRのインヒビター（例えば、エルビタックス（登録商標））など）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬は抗VEGF抗体（ベバシズマブ（例えば、アバスタチン（登録商標））など）である。いくつかの実施形態では、有効量のナノ粒子組成物および抗VEGF抗体は、細胞の増殖または転移を相乗的に阻害する。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、ラパマイシンの標的に関与するシグナル伝達経路に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、mTORに関与するシグナル伝達経路（PI3K/Aktシグナル伝達経路など）に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、タキサンを個体に投与しない。いくつかの実施形態では、投与されるタキサンは、ナノ粒子組成物中に含まれない。

30

40

【0016】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む組成物および化学療法薬を、同一の組成物中または個別の組成物中で

50

同時に投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物および化学療法薬を連続的に投与する。例えば、ナノ粒子組成物を、化学療法薬投与の前または後に投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は同時である。例えば、ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与期間は、相互に重複する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は同時でない。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物の投与を、化学療法薬を投与する前に終了する。いくつかの実施形態では、化学療法薬の投与を、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物を投与する前に終了する。

10

#### 【0017】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリア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工程を含む第1の療法、およびb) 手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、またはその組み合わせを含む第2の療法を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、第2の療法はホルモン療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は放射線療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は手術である。いくつかの実施形態では、第1の療法を第2の療法の前に行う。いくつかの実施形態では、第1の療法を第2の療法の後に行う。

20

#### 【0018】

いくつかの実施形態では、併用療法によって治療される癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌ではない（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

30

#### 【0019】

いくつかの実施形態では、併用療法で使用される有効量の組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を非経口（例えば、静脈内）投与する。いくつかの実施形態では、タキサンを個体に投与しない（すなわち、タキサン以外）。いくつかの実施形態では、投与されるタキサンは、ナノ粒子タキサン組成物ではない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンを投与する。いくつかの実施形態では、組成物は、約50%を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、わずか約200nm（わずか約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中のキャリアタンパク質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未満である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質のラパマイシンまたはその誘導体に対する重量比は18:1未満である。

40

#### 【0020】

本発明はまた、癌治療のための併用療法で有用な単位投薬形態などの薬学的組成物を提

50

供する。したがって、本発明は、いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む併用療法で用いる薬学的組成物（例えば、薬学的組成物の単位投薬形態）を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子およびb) 少なくとも1つの他の治療薬を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬は化学療法薬を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬はホルモン療法薬を含む。いくつかの実施形態では、組成物は薬学的に許容可能なキャリアも含む。いくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌である（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

10

#### 【0021】

いくつかの実施形態では、併用療法で用いる組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量（例えば、用量または単位投薬形態）は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、キャリアは非経口投与（例えば、静脈内投与）に適切である。いくつかの実施形態では、タキサンは組成物中に含まれない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、組成物中に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である（例えば、別の療法を使用した組成物の使用説明書を含むキットの一部として）。

20

#### 【0022】

いくつかの実施形態では、組成物はラパマイシンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50%を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質は、アルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、わずか約200nm（わずか約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中のキャリアタンパク質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未満である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質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未満である。

30

#### 【0023】

さらに別の態様では、本発明は、(i) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む組成物および(ii) 癌治療のための併用療法の使用説明書を有するキットを含む。本発明はまた、併用療法の状況において本明細書中に記載のラパマイシン（またはその誘導体）組成物を使用するためのキットを提供する。例えば、キットは、別の治療組成物に加えてかかる組成物を提供することができる。いくつかの実施形態では、説明書は、第1および第2の療法を提供するための説明書であり、第1および第2の療法は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質のナノ粒子を含む組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、キットは少なくとも1つの他の治療薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬は化学療法薬を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬はホルモン療法薬を含む。いくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつ

40

50

かの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌である（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

#### 【0024】

いくつかの実施形態では、併用療法で用いるキット中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を非経口（例えば、静脈内）投与する。いくつかの実施形態では、キットはタキサンを含まない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、キット中に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。いくつかの実施形態では、キットは、癌治療のための別の薬学的に活性な薬剤を含む。いくつかの実施形態では、他の薬学的に活性な薬剤は化学療法薬である。いくつかの実施形態では、キットはラパマイシンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50%を超えるナノ粒子形態のラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミン（ヒト血清アルブミンなど）である。いくつかの実施形態では、組成物中のナノ粒子の平均直径は、わずかに約200nm（わずかに約100nmなど）でしかない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は滅菌濾過可能である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中のキャリアタンパク質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未満である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中のキャリアタンパク質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未満である。

#### 【0025】

本発明はまた、本明細書中に記載の任意の使用（薬物としての使用および／または薬物製造のための使用のいずれでも）のための記載の任意の組成物（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む組成物）を提供する。本明細書中に記載の組成物の単位投薬形態、適切なパッケージング（例えば、バイアルまたは容器（密封したバイアルまたは容器および滅菌した密封したバイアルまたは容器が含まれる））中に本発明の組成物または単位投薬形態を含む製品、および単位投薬形態を含むキットも提供する。本発明はまた、本明細書中に記載のこれらの組成物の作製および使用方法を提供する。

#### 【0026】

本明細書中に記載の種々の実施形態の性質の1つ、いくつか、または全てを組み合わせ、本発明の他の実施形態を形成することができると理解すべきである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0027】

【図1】図1は、ラパマイシンのアルブミン含有ナノ粒子処方物（以後、Nab-ラパマイシンと呼ぶ）についての静脈内薬物動態学パラメータを列挙した表である。

【図2】図2Aは、Nab-ラパマイシンの線形性を示すC<sub>max</sub>対用量のグラフである。図2Bは、Nab-ラパマイシンの線形性を示す、AUC対用量のグラフである。図2Cは、Nab-ラパマイシンについての可能な飽和性の分布体積を示す、V<sub>s</sub>対用量のグラフである。図2Dは、15mg/kg、30mg/kg、および45mg/kgの用量レベルでのラットへのIV投与後のNab-ラパマイシン血中濃度対時間の対数線形プロットを示すグラフである。

【図3】図3Aは、MX-1乳房腫瘍異種移植片を有するマウスにおけるNab-ラパマイシンの抗腫瘍活性のグラフである。図3Bは、Nab-ラパマイシンまたは生理食塩水の投与後のMX-1乳房腫瘍異種移植片を有するマウスの体重減少のグラフである。

【図 4】図 4 は、H T 2 9 結腸腫瘍異種移植片を有するマウスにおけるアブラキサン（T M）、N a b ーラパマイシン、およびアブラキサン（T M）と組み合わせたN a b ーラパマイシンの抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図 5】図 5 A は、H T 2 9 結腸腫瘍異種移植片を有するマウスにおけるN a b ーラパマイシンの抗腫瘍活性を示すグラフである。図 5 B は、N a b ーラパマイシンまたはD M S O の投与後のH 2 9 結腸腫瘍異種移植片を有するマウスにおける体重減少を示すグラフである。

【図 6】図 6 A は、H C T ー 1 1 6 結腸腫瘍異種移植片を有するマウスにおけるN a b ーラパマイシンの抗腫瘍活性を示すグラフである。図 6 B は、N a b ーラパマイシンまたは生理食塩水の投与後のH C T ー 1 1 6 結腸腫瘍異種移植片を有するマウスの体重減少を示すグラフである。

【図 7】図 7 は、M M 1 S 多発性骨髄腫腫瘍異種移植片を有するマウスにおけるN a b ーラパマイシンの抗腫瘍活性を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

発明の詳細な説明

本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を使用した癌の治療または防止のための方法、組成物、およびキットを提供する。本発明は、さらに、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を使用した癌の治療または防止のための併用療法で使用する

【0029】

特に、ラパマイシンおよびキャリアタンパク質であるアルブミンを含むナノ粒子（「ナノ粒子組成物」ともいう）は、マウスモデルに移植したヒト乳癌の成長を有意に阻害し（実施例 3）、M M 1 S 多発性骨髄腫の腫瘍異種移植片を有するマウスにおける腫瘍成長を阻害する（実施例 1 2 B）ことが示された。このラパマイシンのアルブミン含有ナノ粒子処方物は、試験した用量で非毒性を示し、用量に関して線形薬物動態を示した（実施例 2）。アルブミンおよびラパマイシンのナノ粒子処方物は、S P A R C タンパク質（いくつかの癌細胞（例えば、乳癌細胞）で上方制御される）のアルブミン受容体（g p 6 0）媒介性結合によって腫瘍浸透を増強する。このN a b ーラパマイシンの特異性の増加により、ラパマイシンの有効性が増加し、より低い用量のラパマイシンを使用することが可能である。それにより、ラパマイシン由来の毒作用を最少にしながら、依然として腫瘍成長を阻害、安定化、防止、または遅延させるであろう。特異性の増加により、ラパマイシンの非癌細胞および組織との相互作用に由来する有毒な副作用（時折患者に投与することができるラパマイシンの用量を制限する腸毒性など）を軽減することもできる。ラパマイシンのナノ粒子処方物はまた、ラパマイシンの溶解性を増加させ、必要に応じて、より高い用量を使用することが可能である。

定義

本明細書中で使用する場合、「組成物」には、本発明の組成物が含まれ、本発明の組成物に適用可能である。本発明はまた、本明細書中に記載の成分を含む薬学的組成物を提供する。

【0030】

本明細書中の用語「ラパマイシン」は、ラパマイシンまたはその誘導体をいう。したがって、本発明は、全てのこれらの実施形態を意図し、これらを含む。ラパマイシンは、時折、他の場所で、シロリムス、ラパムン（r a p a m m u n e）、またはラパミューンと呼ばれる。記載を簡潔にし、且つ例示のために「ラパマイシン」と呼ぶ。ラパマイシンの誘導体には、ラパマイシンと構造が類似するかラパマイシンと一般的な化学クラスが同一である化合物、ラパマイシンのアナログ、またはラパマイシンの薬学的に許容可能な塩、その誘導体、もしくはアナログが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形

態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、基礎 A K T 活性を増加させ、A K T リン酸化を増加させ、P I 3 キナーゼ活性を増加させ、A K T の活性化（例えば、外因性 I G F - 1 によって誘導される活性化）の長さを増加させ、I R S - 1 のセリンリン酸化を阻害し、I R S - 1 分解を阻害し、C X C R 4 細胞内局在を阻害または変化させ、V E G F 分泌を阻害し、サイクリン D 2 の発現を減少させ、サバイビン発現を減少させ、I L - 6 誘導性多発性骨髄腫細胞成長を阻害し、癌細胞増殖を阻害し、アポトーシスを増加させ、細胞周期の停止を増加させ、ポリ（A D P リボース）ポリメラーゼの切断を増加させ、カスパーゼ 8 / カスパーゼ 9 の切断を増加させ、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ / A K T / m T O R および / またはサイクリン D 1 / 網膜芽細胞腫経路中のシグナル伝達を変化または阻害し、血管形成を阻害し、そして / または破骨細胞形成を阻害する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンの誘導体は、ラパマイシンに類似の 1 つまたは複数の生物学的性質、薬理的性質、化学的性質、および / または物理学的性質（例えば、官能性が含まれる）を保持する。いくつかの実施形態では、ラパマイシン誘導体は、ラパマイシン活性の少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または 100 % のいずれかを有する。例えば、ラパマイシン誘導体に起因する腫瘍サイズ、癌細胞数、または腫瘍成長率の減少は、好ましくは、同量のラパマイシンに起因する対応する減少の少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または 100 % のいずれかである。例示的ラパマイシン誘導体には、ベンゾイルラパマイシン（W O 2 0 0 6 / 0 8 9 2 0 7（その全体が本明細書中卯で参考として援用される）の段落 [0 0 2 2] に開示のものなど）が含まれる。他の例示的ラパマイシン誘導体には、W Y - 0 9 0 2 1 7、A Y - 2 2 9 8 9、N S C - 2 2 6 0 8 0、S i i A - 9 2 6 8 A、オキサアザシクロヘントリアコンチン（o x a a z a c y c l o h e n t r i a c o n t i n e）、テムシロリムス（C C I 7 7 9（W y e t h））、エベロリムス（R A D 0 0 1（N o v a r t i s））、ピメクロリムス（A S M 9 8 1）、S D Z - R A D、S A R 9 4 3、A B T - 5 7 8、A P 2 3 5 7 3、および B i o l i m u s A 9 が含まれる。

#### 【0 0 3 1】

他で明確に示されない限り、本明細書中で使用する場合、「個体」は、哺乳動物（霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、またはげっ歯類が含まれる）が意図される。

#### 【0 0 3 2】

本明細書中で使用する場合、「治療」は、有利または所望の結果（臨床結果が含まれる）を得るためのアプローチである。本発明の目的のために、有利または所望の臨床結果には、1 つまたは複数の以下が含まれるが、これらに限定されない：疾患に起因する 1 つまたは複数の症状の減少、疾患範囲の減少、疾患の安定化（例えば、疾患の悪化の防止または遅延）、疾患の拡大（例えば、転移）の防止または遅延、疾患の出現または再発の防止または遅延、疾患の進行の遅延または減速、病状の改善、疾患の寛解（部分的または全体のいずれか）、疾患の治療に必要な 1 つまたは複数の他の薬物の用量の減少、疾患の進行の遅延、生活の質の増加、および / または延命。いくつかの実施形態では、組成物は、癌に関連する 1 つまたは複数の症状の重症度を、治療前の同一被験体における対応する症状または組成物を投与しない他の被験体における対応する症状と比較して、少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または 100 % のいずれかで減少させる。癌の病理学的結果の減少も「治療」に含まれる。本発明の方法は、治療の任意の 1 つまたは複数のこれらの態様を意図する。

#### 【0 0 3 3】

本明細書中で使用する場合、癌の発症の「遅延」は、疾患の発症を延長し、妨害し、減速し、抑制し、安定化し、そして / または順延することを意味する。この遅延は、病歴および / または治療を受ける個体に応じて種々の長さであり得る。当業者に明らかなように、十分または有意な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で、防止を含むことができる。癌の発症を「遅延する」方法は、方法を使用しない場合と比較した場合に所与の時間枠で疾患発症の可能性を減少し、そして / または所与の時間枠で疾患の範囲を減

10

20

30

40

50

少させる方法である。かかる比較は、典型的には、統計的に有意な被験体数を使用した臨床研究に基づく。標準的な方法（日常的な身体検査、マンモグラフィ、画像化、または生検など）を使用して癌発症を検出することができる。発症はまた、最初に検出不可能であり得る疾患の進行をいうことができ、発生、再発、および発病が含まれる。

#### 【0034】

本明細書中で使用する場合、「リスクのある」個体は、癌発症リスクのある個体である。「リスクのある」個体は、本明細書中に記載の治療方法の前に検出可能な疾患を有していても有していなくても良く、検出可能な疾患を示していても示していなくても良い。「リスクのある」は、個体が1つまたは複数のいわゆる危険因子を有することを示す。危険因子は、本明細書中に記載の癌の発症と関連する測定可能なパラメータである。1つまたは複数のこれらの危険因子を有する個体は、これらの危険因子を持たない個体よりも癌発症の可能性が高い。

10

#### 【0035】

「アジュバント設定」は、個体が癌の病歴を有し、一般に（しかし、必須ではない）療法（手術（例えば、外科的切除）、放射線療法、および化学療法が含まれるが、これらに限定されない）に応答した臨床設定をいう。しかし、その癌病歴のために、これらの個体は、疾患の発症リスクがあると見なされる。「アジュバント設定」における治療または投与は、その後の治療様式をいう。危険度（例えば、アジュバント設定における個体が「高リスク」または「低リスク」と見なされる場合）は、いくつかの因子（大抵、最初に処置された疾患の範囲）に依存する。

20

#### 【0036】

「ネオアジュバント設定」は、方法を一次療法／最終的療法の前に行う臨床設定をいう。

#### 【0037】

本明細書中で使用する場合、「薬学的活性化合物」は、所望の効果（例えば、癌の治療、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。

#### 【0038】

本明細書中で使用する場合、「併用療法」は、癌の治療、安定化、防止、および／または遅延に有用な第2の療法（例えば、照射、手術、または化学療法薬）と併せたラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む第1の療法を意味する。別の化合物「と併せた」投与には、同一または異なる組成物中での連続的、同時、または継続的な投与が含まれる。いくつかのバリエーションとして、併用療法は、任意選択的に、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤、非薬学的活性化合物、および／または不活性物質を含む。

30

#### 【0039】

用語「有効量」は、第1の療法、第2の療法、または併用療法は、その有効性および毒性のパラメータと組み合わせ、実施する専門家の知識に基づいた所与の治療形態で有効でなければならない組成物（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子）のかかる量を意図する。種々の実施形態では、組成物または療法の有効量は、（i）癌細胞数を減少させることができ、（ii）腫瘍サイズを減少させることができ、（iii）周辺器官への癌細胞浸潤をいくつかの範囲で阻害、遅延、減速する（好ましくは停止させる）ことができ、（iv）腫瘍転移を阻害する（例えば、いくつかの範囲に減速し、好ましくは停止させる）ことができ、（v）腫瘍成長を阻害することができ、（vi）腫瘍の発生および／または再発を防止または遅延することができ、そして／または（vii）癌に関連する1つまたは複数の症状をいくつかの範囲に緩和することができる。種々の実施形態では、この量は、癌の1つまたは複数の症状を、改善、緩和、減少、および／または遅延するのに十分である。

40

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、組成物、第1の療法、第2の療法、または併用療法の量は、治療前の同一被験体における対応する腫瘍サイズ、癌細胞数、もしくは腫瘍成長率または

50

治療を受けなかった他の被験体における対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のいずれかで腫瘍サイズを減少させるか、癌細胞数を減少させるか、腫瘍成長率を減少させるのに十分な量である。標準的方法（精製酵素を使用した *in vitro* アッセイ、細胞ベースのアッセイ、動物モデル、またはヒト試験など）を使用して、この影響の規模を測定することができる。

#### 【0041】

当該分野で理解されるように、「有効量」は、1回または複数回の用量であり得る。すなわち、所望の治療終点を達成するために単回用量または複数回用量を必要とし得る。有効量を1つまたは複数の治療薬の投与の状況で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キャリアタンパク質を含む組成物）は、1つまたは複数の他の薬剤と併せて所望の結果または有利な結果を達成することができるか達成することができる場合に、有効量が投与されたと見なすことができる。本発明の併用療法中の成分（例えば、第1の療法および第2の療法）を、各成分について同一または異なる投与経路を使用して、連続的、同時、または継続的に投与することができる。したがって、併用療法の有効量には、連続的、同時、または継続的に投与した場合に所望の結果が得られる第1の療法の量および第2の療法の量が含まれる。

#### 【0042】

「治療有効量」は、所望の治療結果（例えば、癌の重症度または持続時間の減少、癌の重症度の安定化、または癌の1つまたは複数の症状の消失）を得るのに十分な組成物（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子）、第1の療法、第2の療法、または併用療法の量をいう。治療で使用するために、有利または所望の結果には、例えば、疾患（疾患発症中に存在するその合併症および中間の病理学的表現型が含まれる）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／または挙動的）の減少、罹患者の生活の質の向上、疾患の治療に必要な他の薬物の用量の減少、別の薬物の効果の増加、疾患の進行の遅延、および／または患者の延命が含まれる。

#### 【0043】

「予防的有效量」は、感受性を示し、そして／または癌を発症し得る個体に投与した場合に癌の1つまたは複数のさらなる症状を防止するか重症度を減少させるのに十分な組成物（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子）、第1の療法、第2の療法、または併用療法の量をいう。予防での使用のために、有利な結果または所望の結果には、例えば、リスクの排除または減少、さらなる疾患の重症度の減少、または疾患発症の遅延（例えば、疾患、その合併症、および疾患のさらなる発症中に示される中間の病理学的表現型の生化学的、組織学的、および／または挙動的症状の遅延）が含まれる。

#### 【0044】

本明細書中で使用する場合、用語「同時投与」は、併用療法中の第1の療法および第2の療法をわずか約15分（わずか約10分間、5分間、または1分間のいずれか）の時間間隔で投与することを意味する。第1および第2の療法を同時に投与する場合、第1および第2の療法を、同一の組成物（例えば、第1および第2の療法の両方を含む組成物）または個別の組成物（例えば、第1の療法を一方の組成物に含み、第2の療法を別の組成物に含む）に含むことができる。

#### 【0045】

本明細書中で使用する場合、用語「連続投与」は、併用療法中の第1の療法および第2の療法を、約15分間を超える時間間隔（約20分間、30分間、40分間、50分間、60分間、またはそれを超える時間のいずれかなど）で投与することを意味する。第1の療法または第2の療法のいずれかを最初に投与することができる。第1および第2の療法を個別の組成物中に含め、この組成物を、同一または異なるパッケージまたはキットに含めることができる。

#### 【0046】

用語「タンパク質」は、任意の長さ（全長またはフラグメントが含まれる）のポリペプチドまたはアミノ酸のポリマーをいう。タンパク質は、直鎖または分岐鎖であってよく、修飾アミノ酸を含むことができ、そして／または非アミノ酸が割り込んでいても良い。本用語はまた、天然または介入（例えば、ジスルフィド結合形成、グルコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾が含まれる）によって修飾されたアミノ酸ポリマーを含む。例えば、1つまたは複数のアミノ酸のアナログ（例えば、非天然アミノ酸などが含まれる）および当該分野で公知の他の修飾物を含むポリペプチドも本用語に含まれる。本明細書中に記載のタンパク質は、天然に存在するか（すなわち、天然供給源（例えば、血液）から得られるか由来する）、合成することができる（例えば、化学合成または組換えDNA技術による合成）。例示的キャリアタンパク質は、本明細書中に記載されている。

10

#### 【0047】

本明細書中で使用される用語「抗菌薬」は、1つまたは複数の微生物の成長を阻害（例えば、遅延、減少、減速、および／または防止）することができる薬剤をいう。有意な微生物成長を、1つまたは複数の以下などの当該分野で公知の多数の方法によって測定するか示すことができる：（i）組成物を個体に投与した場合に個体に1つまたは複数の副作用を生じるのに十分な組成物中での微生物成長；（ii）外因性汚染（例えば、20～25℃の範囲の温度での10～103コロニー形成単位への暴露）の際の一定期間（例えば、24時間）にわたる微生物成長の約10倍を超える増加。有意な微生物成長の他の兆候は、2006年8月30日出願の米国特許出願第11／514,030号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されている。

20

#### 【0048】

本明細書中で使用する場合、「糖」には、単糖類、二糖類、多糖類、およびその誘導体または修飾物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に記載の組成物に適切な糖には、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、およびトレハロースが含まれる。

#### 【0049】

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な」または「薬理学的に適合可能な」は、生物学的または望ましくないわけではない材料を意味する。例えば、材料を、任意の有意な望ましくない生物学的影響または有害な様式での材料が含まれる組成物の任意の他の成分との相互作用もなく患者に投与される薬学的組成物に組み込むことができる。薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤は、好ましくは、毒物学的試験および製造試験の必要な基準を満たし、そして／または米国食品医薬品局によって作成された *Inactive Ingredient Guide* に含まれている。

30

#### 【0050】

本明細書中で使用する場合、値またはパラメータに対する「～でない」の言及は、一般に、値またはパラメータ「以外」を意味および説明する。例えば、タキサンを投与しない場合、タキサン以外の薬剤を投与することを意味する。

#### 【0051】

本明細書中の値またはパラメータに対する「約」の言及は、値またはパラメータ自体に関する実施形態を含む（そして説明する）。例えば、「約X」に関する説明には、「X」の説明も含む。

40

#### 【0052】

本明細書中および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「or」、および「the」には、文脈上他で明確に示さない限り、複数形が含まれる。本明細書中に記載の発明の態様および実施形態には、態様および実施形態「からなる」および／または「本質的にからなる」が含まれる。

#### 癌の試験方法

本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与する工程を含む個体（例えば、

50

ヒト)における癌の治療方法を提供する。本発明は、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与する工程を含む個体(例えば、ヒト)における癌の治療方法を提供する。療方は、単剤療法であり得るか、併用療法に含まれ得る。さらに、本発明は、a)ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む組成物を含む第1の療法およびb)癌治療に有用な第2の療法の有効量の組み合わせの個体への投与による、個体における癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、第2の療法には、手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、超音波療法、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、および/または化学療法(例えば、癌治療に有用な1つまたは複数の化合物)が含まれる。以下の癌の治療方法に対する言及および説明が例示であり、この説明を併用療法を使用した癌の治療方法に等価に適用するか治療方法を含むと理解される。

10

#### 【0053】

本発明の方法によって治療することができる癌の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：副腎皮質癌(adenocortical carcinoma)、原因不明骨髄様化生、AIDS関連癌(例えば、AIDS関連リンパ腫)、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫(例えば、小脳および大脳)、基底細胞癌、胆管癌(例えば、肝外胆管癌)、膀胱癌、骨の癌、(骨肉腫および悪性線維性組織球腫)、脳腫瘍(例えば、神経膠腫、脳幹部神経膠腫、小脳または大脳の星状細胞腫(例えば、毛様性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、退形成(悪性)星状細胞腫)、悪性神経膠腫、上衣腫、オリゴデングリオーマ(oligodendroma)、髄膜腫、頭蓋咽頭腫、血管芽細胞腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚路および視床下部の神経膠腫、および膠芽細胞腫)、乳癌、気管支腺腫/カルチノイド、カルチノイド腫瘍(例えば、消化管カルチノイド腫瘍)、原発不明癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、慢性骨髄増殖性障害、子宮内膜癌(例えば、子宮癌)、上衣腫、食道癌、ユーイングファミリー腫瘍、眼球の癌(例えば、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫)、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、胚細胞腫瘍(例えば、頭蓋外、性腺外、卵巢)、妊娠性絨毛腫瘍、頭頸部癌、肝細胞(肝臓)癌(例えば、肝癌およびヘプトーマ(heptoma))、下咽頭癌、島細胞癌(膵内分泌部)、喉頭癌、喉頭癌、白血病、口唇癌および口腔癌、口腔癌、肝臓癌、肺癌(例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、および肺扁平上皮癌)、リンパ系新生物(例えば、リンパ腫)、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性疾患、鼻腔癌および副鼻腔癌、鼻咽癌、神経芽細胞腫、神経内分泌癌、口腔咽頭癌、卵巢癌(例えば、卵巢上皮癌、卵巢胚細胞腫瘍、卵巢低悪性度腫瘍)、膵臓癌、副甲状腺癌、陰茎癌、腹膜癌、咽頭癌、クロム親和性細胞腫、松果体芽細胞腫およびテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫(小神経膠腫)、肺リンパ管筋腫症、直腸癌、腎癌、腎盂癌および尿管癌(移行細胞癌)、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌(例えば、非黒色腫(例えば、扁平上皮癌)、黒色腫、およびメルケル細胞癌)、小腸癌、扁平上皮癌、睾丸癌、咽頭癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、結節性硬化症、尿道癌、陰癌、外陰癌、ウィルムス腫瘍、および移植後リンパ球増殖性疾患(PTLD)、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫(脳腫瘍に関連する浮腫など)、およびメーグス症候群。

20

30

40

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、癌がリンパ系新生物(例えば、リンパ腫)である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌がリンパ系新生物(例えば、リンパ腫)である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、リンパ系新生物(例えば、リンパ腫)は、B細胞新生物であ

50

る。B細胞新生物の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：前駆B細胞新生物（例えば、前駆Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫）および末梢B細胞新生物（例えば、B細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（小リンパ球性（SL）NH L）、リンパ形質細胞様リンパ腫（*lymphoplasmacytoid lymphoma*）／リンパ細胞腫（*immunocytoma*）、マントル細胞リンパ腫（*mantle cell lymphoma*）、濾胞中心リンパ腫（*follicle center lymphoma*）、濾胞性リンパ腫（例えば、細胞学的悪性度：I（小細胞）、II（小細胞と大細胞の混合）、III（大細胞）、および／またはサブタイプ：びまん性および主に小細胞型）、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NH L）、中悪性度／濾胞性NH L、辺縁層B細胞リンパ腫（例えば、節外性（例えば、MAL T型＋／－単球様B細胞）および／または結節性（例えば、＋／－単球様B細胞））、脾性辺縁層リンパ腫（例えば、＋／－絨毛リンパ球）、毛様細胞白血病、形質細胞腫／形質細胞骨髄腫（例えば、骨髄腫および多発性骨髄腫）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、縦隔原発（胸腺）B細胞リンパ腫）、中悪性度びまん性NH L、バーキットリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、バーキット様、高悪性度免疫芽球性NH L、高悪性度リンパ芽球性NH L、高悪性度小非分割細胞性（*non-cleaved cell*）NH L、巨大病変NH L、AIDS関連リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症）。

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、リンパ系新生物（例えば、リンパ腫）は、T細胞および／または推定NK細胞新生物である。T細胞および／または推定NK細胞新生物の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：前駆T細胞新生物（前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫／白血病）および末梢T細胞およびNK細胞新生物（例えば、T細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病、および大顆粒リンパ球性白血病（LGL）（例えば、T細胞型および／またはNK細胞型）、皮膚T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症／セザリー症候群）、非特異的T細胞リンパ腫（例えば、細胞学的カテゴリー（例えば、中サイズの細胞、中サイズの細胞と大細胞との混合）、大細胞、リンパ類上皮細胞（*lymphoepithelioid cell*）、サブタイプ肝脾γδ T細胞リンパ腫、および皮下脂肪織炎T細胞リンパ腫（*panniculitic T-cell lymphoma*））、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AILD）、血管中心性リンパ腫、腸T細胞リンパ腫（例えば、＋／－腸症関連）、成人T細胞リンパ腫／白血病（ATL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）（例えば、CD30＋、T細胞型およびヌル細胞型）、未分化大細胞リンパ腫、およびホジキン様）。

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、リンパ系新生物（例えば、リンパ腫）はホジキン病である。例えば、ホジキン病は、リンパ球優位型、結節性硬化症、混合細胞型、リンパ球減少型、および／またはリンパ球豊富型であり得る。

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、癌が白血病である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキヤリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が白血病である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、白血病は慢性白血病である。慢性白血病の例には、慢性骨髄性I（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、および慢性リンパ球性白血病（CLL）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、白血病は急性白血病である。急性白血病の例には、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、および急性骨髄球性白血病（例えば、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、および赤白血病）が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0059】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、癌が液性腫瘍 (liquid tumor) または形質細胞腫である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む組成物を使用した癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が液性腫瘍または形質細胞腫である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体 (例えば、ヒト) への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。形質細胞腫には、骨髄腫が含まれるが、これに限定されない。骨髄腫には、髄外形質細胞腫、孤立性骨髄腫、および多発性骨髄腫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、形質細胞腫は多発性骨髄腫である。

#### 【0060】

いくつかの実施形態では、癌が多発性骨髄腫である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体 (例えば、ヒト) への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が多発性骨髄腫である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体 (例えば、ヒト) への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。多発性骨髄腫の例には、IgG多発性骨髄腫、IgA多発性骨髄腫、IgD多発性骨髄腫、IgE多発性骨髄腫、および非分泌性多発性骨髄腫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫はIgG多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫はIgA多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、くすぶり型多発性骨髄腫または無症候性多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、進行性多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、薬物 (ボルテゾミブ、デキサメタゾン (Dex)、ドキソルビシン (Dox)、およびメルファラン (LR) などであるが、これらに限定されない) に耐性を示し得る。

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、個体は、多発性骨髄腫に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性 (例えば、ras、PTEN、Rb1、MTS1/p16INK4A/CDKN2、MTS2/p15INK4B、および/またはp53) を有するか、多発性骨髄腫に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。いくつかの実施形態では、個体は、rasまたはPTEN変異を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞は、1つまたは複数のmRNAを翻訳するためのmTOR経路に依存する。いくつかの実施形態では、癌細胞は、mTOR依存性経路によってmRNAを合成できない。いくつかの実施形態では、癌細胞は、非癌細胞と比較して、PTEN活性が低いか存在せず、または、PTEN発現が低いか存在しなかった。いくつかの実施形態では、癌細胞は、非癌細胞と比較して、AKT活性および/または発現が高かった。

#### 【0062】

いくつかの実施形態では、癌が固形腫瘍である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体 (例えば、ヒト) への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が固形腫瘍である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体 (例えば、ヒト) への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍には、肉腫および腺腫 (線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫 (endotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫 (lymphangioendotheliosarcoma)、カポジ肉腫、軟組織肉腫、子宮サクロノーマシノビオーマ (uterine sarcomasynoviooma)、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺腫、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、嚢胞腺腫、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、メナングイオーマ (menang

i o m a)、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫など)が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0063】

したがって、いくつかの実施形態では、癌が乳癌である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、個体の乳癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、乳癌は、早期乳癌、非転移性乳癌、進行乳癌、I V期乳癌、局所進行乳癌、転移性乳癌、寛解乳癌、アジュバント設定における乳癌、またはネオアジュバント設定における乳癌である。いくつかの特定の実施形態では、乳癌は、ネオアジュバント設定にある。いくつかの実施形態では、進行期の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、乳癌(H E R 2陽性またはH E R 2陰性であり得る)(例えば、進行乳癌、I V期乳癌、局所進行乳癌、および転移性乳癌が含まれる)の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、個体は、乳癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性(例えば、B R C A 1、B R C A 2、A T M、C H E K 2、R A D 5 1、A R、D I R A S 3、E R B B 2、T P 5 3、A K T、P T E N、および/またはP I 3 K)を有するか、乳癌に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピー(例えば、H E R 2遺伝子の1つまたは複数の過剰コピー)を有するヒトであり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、E RおよびP g Rの両方を発現しない腫瘍組織を有する患者のホルモン受容体状態に基づいて癌患者集団(すなわち、乳癌集団)を同定する工程、およびラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を患者集団に投与する工程を含む。

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、癌が腎細胞癌(腎臓癌、腎腺癌、または副腎腫とも呼ばれる)である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が腎細胞癌である、アルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体(例えば、ヒト)への投与による、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、腎細胞癌は腺癌である。いくつかの実施形態では、腎細胞癌は、明細胞腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌(色素好性腎細胞癌とも呼ばれる)、色素嫌性腎細胞癌、集合管腎細胞癌、顆粒細胞型腎細胞癌(g r a n u l a r r e n a l c e l l c a r c i n o m a)、混合顆粒細胞型腎細胞癌(m i x e d g r a n u l a r r e n a l c e l l c a r c i n o m a)、腎血管筋肉脂肪腫(r e n a l a n g i o m y o l i p o m a)、または紡錘細胞型腎細胞癌(s p i n d l e r e n a l c e l l c a r c i n o m a)である。いくつかの実施形態では、個体は、腎細胞癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性(例えば、V H L、T S C 1、T S C 2、C U L 2、M S H 2、M L H 1、I N K 4 a / A R F、M E T、T G F - α、T G F - β 1、I G F - 1、I G F - 1 R、A K T、および/またはP T E N)を有するか、腎細胞癌に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。いくつかの実施形態では、腎細胞癌は、(1)フォンヒッペル・リンダウ(V H L)症候群、(2)遺伝性乳頭状腎細胞癌(H P R C)、(3)ダート・フォッグ・デューベ症候群(B i r t - H o g g - D u b e s y n d r o m e)(B H D S)に関連する家族性腎好酸性顆粒細胞腫(F R O)、または(4)遺伝性腎細胞癌(H R C)に関連する。A m e r i c a n J o i n t C o m m i t t e e o n C a n c e r(A J C C) s t a g i n g g r o u p sにしたがった4病期(I、I I、I I I、またはI V)のいずれかにおける腎細胞癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、腎細胞癌はI V期腎細胞癌である。

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、癌が前立腺癌である、ラパマイシンまたはその誘導体および

キャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が前立腺癌である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、前立腺癌は腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、肉腫、神経内分泌腫瘍、小細胞癌、腺管癌（ductal cancer）、またはリンパ腫である。ジュエット病期分類にしたがった4つの病期A、B、C、またはDのいずれかの前立腺癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、前立腺癌はA期前立腺癌である（直腸診で癌が認められない）。いくつかの実施形態では、前立腺癌はB期前立腺癌である（腫瘍は前立腺内により多数の組織を含み、直腸診で認められるか、高PSAレベルのために、生検を使用して認められる）。いくつかの実施形態では、前立腺癌はC期前立腺癌である（癌は、前立腺外側から隣接組織に広がっている）。いくつかの実施形態では、前立腺癌はD期前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、アンドロゲン非依存性前立腺癌（AIPC）であり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌はアンドロゲン依存性前立腺癌であり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ホルモン療法が無効であり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ホルモン療法が実質的に無効であり得る。いくつかの実施形態では、個体は、前立腺癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、RNASEL/HPC1、ELAC2/HPC2、SR-A/MSR1、CHEK2、BRCA2、PON1、OGG1、MIC-1、TLR4、および/またはPTEN）を有するか、前立腺癌に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、癌が肺癌である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が肺癌である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は肺癌であり、肺癌は非小細胞肺癌（NSCLC）である。NSCLCの例には、大細胞癌（例えば、大細胞神経内分泌癌、混合（combined）型大細胞神経内分泌癌、類基底細胞癌、リンパ上皮腫様癌、明細胞癌、および桿状表現型を有する大細胞癌）、腺癌（例えば、小葉癌、乳頭状癌（例えば、細気管支肺胞癌、非粘液癌、寝粘液癌、混合粘液癌（mixed mucinous）、ならびに非粘液細胞型および中間細胞型（indeterminate cell type））、ムチンを有する固形腺癌（solid adenocarcinoma）、混合サブタイプを有する腺癌、高分化型胎児腺癌（well-differentiated fetal adenocarcinoma）、粘液型（コロイド様）腺癌、粘液型嚢胞腺腫、印環細胞腺癌、および明細胞腺癌）、肺神経内分泌癌、および扁平上皮癌（例えば、乳頭状、明細胞、小細胞、および基底様）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、NSCLCは、TNM分類にしたがって、T期腫瘍（原発性腫瘍）、N期腫瘍（所属リンパ節）、またはM期腫瘍（遠隔転移）であり得る。いくつかの実施形態では、肺癌は、カルチノイド（定型または非定型）、腺扁平上皮癌、円柱腫、または唾液腺癌（例えば、腺様嚢胞癌または粘膜類表皮癌）である。いくつかの実施形態では、肺癌は、多形性要素、類肉腫要素、または肉腫性要素を有する腺癌（例えば、紡錘細胞および/または巨細胞を有する腺癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫、または肺芽腫）である。いくつかの実施形態では、癌は小細胞肺癌（SCLC；燕麦細胞癌とも呼ばれる）である。小細胞肺癌は、限局期、進展期、または再発（reoccurrent）小細胞肺癌であり得る。いくつかの実施形態では、個体は、肺癌に関連することが疑われるか示された遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、SASH1、LATS1、IGF2R、PARK2、KRAS、PTEN、Kras2、Krag、Pas1、ERCC1、XPD、IL8RA、EGFR、 $\alpha_1$ -AD、EPHX、MMP1、MMP2、MMP3、MMP12、IL1 $\beta$ 、RAS、および

／またはA K T)を有するか、肺癌に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、癌が脳腫瘍である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が脳腫瘍である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、神経膠腫、脳幹部神経膠腫、小脳または大脳 星状細胞腫（例えば、毛様性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、または退形成（悪性）星状細胞腫）、悪性神経膠腫、上衣腫、オリゴデングリオーマ、髄膜腫、頭蓋咽頭腫、血管芽細胞腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚路および視床下部の神経膠腫、または膠芽細胞腫である。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、膠芽細胞腫（多形性膠芽細胞腫またはグレード4星状細胞腫とも呼ばれる）である。いくつかの実施形態では、膠芽細胞腫は照射耐性を示す。いくつかの実施形態では、膠芽細胞腫は、放射線感受性を示す。いくつかの実施形態では、膠芽細胞腫は、テント下膠芽細胞腫であり得る。いくつかの実施形態では、膠芽細胞腫はテント上膠芽細胞腫である。いくつかの実施形態では、個体は、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、NR P / B、M A G E - E 1、M M A C I - E 1、P T E N、L O H、p 5 3、M D M 2、D C C、T P - 7 3、R b 1、E G F R、P D G F R -  $\alpha$ 、P M S 2、M L H 1、および／またはD M B T 1)を有するか、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピー（例えば、M D M 2、E G F R、およびP D G R -  $\alpha$ ）を有するヒトであり得る。

#### 【0068】

いくつかの実施形態では、癌が黒色腫である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が黒色腫である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、癌の治療方法を提供する。

#### 【0069】

いくつかの実施形態では、癌が卵巣癌である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が卵巣癌である、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は卵巣上皮癌である。例示的卵巣上皮癌の組織学的分類には、以下が含まれる：漿液性嚢腫（例えば、漿液性良性嚢胞腺腫、上皮細胞の増殖活性および核の異常を有するが、浸潤性破壊性成長を持たない漿液性嚢胞腺腫、または漿液性嚢胞腺腫）、粘液性嚢腫（例えば、粘液性良性嚢胞腺腫、上皮細胞の増殖活性および核の異常を有するが、浸潤性破壊性成長を持たない粘液性嚢胞腺腫、または粘液性嚢胞腺腫）、類内膜腫瘍（例えば、類内膜良性嚢腫（*endometrioid benign cyst*）、上皮細胞の増殖活性および核の異常を有するが、浸潤性破壊性成長を持たない類内膜腫瘍、または類内膜腺癌）、明細胞（中腎性）腫瘍（例えば、良性明細胞腫瘍、上皮細胞の増殖活性および核の異常を有するが、浸潤性破壊性成長を持たない明細胞腫瘍、または明細胞嚢胞腺腫）、上記群の1つに割り当てることができない未分類腫瘍、または他の悪性腫瘍。種々の実施形態では、卵巣上皮癌は、I期（例えば、I A期、I B期、またはI C期）、I I期（例えば、I I A期、I I B期、またはI I C期）、I I I期（例えば、I I I A期、I I I B期、またはI I I C期）、またはI V期である。いくつかの実施形態では、個体は、卵巣癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、B R C A 1またはB R C A 2)を有するか、卵巣癌に関連する遺伝子の1つまたは複数の過剰コピー（例えば、

HER2 遺伝子の 1 つまたは複数の過剰コピー) を有するヒトであり得る。

【0070】

いくつかの実施形態では、癌は卵巣胚細胞腫瘍である。例示的な組織学的サブタイプには、未分化胚細胞腫または他の胚細胞腫瘍（例えば、内胚葉洞腫瘍（肝様腫瘍または腸腫瘍など）、胎児性癌、オリエンブリオーマ（*o l y e m b r y o m a*）、絨毛癌、奇形腫、または混合型腫瘍）が含まれる。例示的奇形腫は、未分化奇形腫、成熟奇形腫、充実性奇形腫、および嚢胞性奇形腫（例えば、成熟嚢胞性奇形腫などの類皮嚢胞および悪性変換した類皮嚢胞）である。いくつかの奇形腫は、単胚葉性および高度限定型（卵巣甲状腺腫、カルチノイド、卵巣甲状腺腫、およびカルチノイドなど）、またはその他（例えば、悪性神経外胚葉および上衣腫）である。いくつかの実施形態では、卵巣胚細胞腫瘍は、I 期（例えば、I A 期、I B 期、または I C 期）、I I 期（例えば、I I A 期、I I B 期、または I I C 期）、I I I 期（例えば、I I I A 期、I I I B 期、または I I I C 期）、または I V 期である。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、癌が神経内分泌癌である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、個体は、神経内分泌癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、T S C 1、T S C 2、I G F - 1、I G F - 1 R、および／または V H L）を有するか、神経内分泌癌に関連する遺伝子の 1 つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、癌が結腸癌である、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、個体は、結腸癌に関連する遺伝子、遺伝子変異、または多形性（例えば、R A S、A K T、P T E N、P I 3 K、および／または E G F R）を有するか、結腸癌に関連する遺伝子の 1 つまたは複数の過剰コピーを有するヒトであり得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、癌が P I 3 K および／または A K T 活性化によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、P I 3 K および／または A K T 活性化によって特徴づけられる癌は、H E R 2 <sup>+</sup> 乳癌、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮内膜癌、肉腫、頭頸部の扁平上皮癌、または甲状腺癌である。いくつかの変形形態では、癌は、A K T 遺伝子増幅によってさらに特徴づけられる。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、癌がサイクリン D 1 過剰発現によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、サイクリン D 過剰発現によって特徴づけられる癌は、マントル細胞リンパ腫または乳癌である。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、癌が c M Y C 過剰発現によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、c M Y C 過剰発現によって特徴づけられる癌はパーキットリンパ腫である。

【0076】

いくつかの実施形態では、癌が H I F 過剰発現によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含

50

む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、H I F過剰発現によって特徴づけられる癌は、腎細胞癌またはフォンヒッペル・リンダウである。いくつかの実施形態では、癌は、V H L変異をさらに含む。

#### 【0077】

いくつかの実施形態では、癌がT S C 1および／またはT S C 2の喪失によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、T S C 1および／またはT S C 2によって特徴づけられる癌は、結節性硬化症または肺リンパ管筋腫症である。

10

#### 【0078】

いくつかの実施形態では、癌がT S C 2変異によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、T S C 2変異によって特徴づけられる癌は、腎血管筋肉脂肪腫である。

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、癌がP T E N変異によって特徴づけられる、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、P T E N変異は、P T E N機能の喪失である。いくつかの実施形態では、P T E N変異によって特徴づけられる癌は、膠芽細胞腫、子宮内膜癌、前立腺癌、肉腫、または乳癌である。

20

#### 【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、固形腫瘍でない癌（すなわち、固形腫瘍以外）も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、腺癌でない癌も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、肉腫でない癌も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、リンパ腫でない癌も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、結腸癌でない癌（すなわち、結腸癌以外）も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、乳癌でない癌（すなわち、乳癌以外）も治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した治療方法を使用して、卵巣癌、脳腫瘍、および／または前立腺癌以外の癌（すなわち、卵巣癌、脳腫瘍、および／または前立腺癌以外）も治療することができる。

30

#### 【0081】

本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、原発性腫瘍を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、転移性癌（すなわち、原発性腫瘍から転移した癌）も治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、進行期の癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、限局進行期の癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、早期癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、寛解癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法のいくつかの実施形態では、癌は、寛解後に再発した。本明細書中に提供した任意の治療方法のいくつかの実施形態では、癌は進行癌である。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、ホルモン療法が実質的に無効である癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、H E R-2陽性癌を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、H E R-2陰性癌を治療することができる。

40

#### 【0082】

本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、癌と診断されたか疑いのある個体（

50

例えば、ヒト)を治療することができる。いくつかの実施形態では、個体は、1つまたは複数の癌に関連する症状を示すヒトであり得る。いくつかの実施形態では、個体は、進行疾患またはより狭い疾患範囲(低全身腫瘍組織量など)を有し得る。いくつかの実施形態では、個体は、癌の早期にある。いくつかの実施形態では、個体は、癌の進行期にある。本明細書中に提供した任意の治療方法のいくつかの実施形態では、個体は、癌と診断されたか診断されなかった癌を遺伝的に発症するかそうでなければ発症しやすい(例えば、危険因子)ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、これらのリスク因子には、年齢、性別、人種、食事、病歴、疾患前兆の存在、遺伝的(例えば、遺伝性)検討事項、および環境暴露が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、癌リスクのある個体には、例えば、本疾患を経験した血縁者を有する個体およびそのリスクが遺伝子マーカーまたは生化学マーカーの分析によって決定された個体が含まれる。

10

#### 【0083】

本明細書中に提供した任意の治療方法を、アジュバント設定で実施することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を、ネオアジュバント設定で実施することができる(すなわち、本方法を、一次療法/最終的療法の前に実施することができる)。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、事前に処置した個体を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、事前に処置しなかった個体を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、癌発症のリスクがあるが、癌と診断されていない個体を治療することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を、初期治療として使用することができる。本明細書中に提供した任意の治療方法を、二次治療として使用することができる。

20

#### 【0084】

本明細書中に提供した任意の治療方法のいくつかの実施形態では、タキサンを個体に投与しない。いくつかの実施形態では、投与したタキサンはナノ粒子組成物ではない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を、タキサンと併せて投与しない。いくつかの実施形態では、個体がラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物の1回用量または複数回用量を投与される間にタキサンを個体に投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する前に個体をタキサンで処置した。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する1日前または数日前、数週間前、数ヵ月前、または数年前に個体にタキサンを投与したかもしれない。他の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する前に個体をタキサンで決して処置しない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物での処置の終了後に個体をタキサンで処置する。他の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物での処置の終了後に個体をタキサンで決して処置しない。いくつかの実施形態では、組成物、第1の療法、および/または第2の療法は、タキサンを含まない。他の実施形態では、組成物、第1の療法、および/または第2の療法は、タキサンを含む。いくつかの実施形態では、第1および/または第2の療法は、SPARCポリペプチドまたは抗SPARC抗体を含まない(すなわち、SPARCポリペプチドまたは抗SPARC抗体以外)。

30

40

#### 【0085】

本明細書中に提供した任意の治療方法を使用して、癌の任意の型または病期を治療、安定化、防止、および/または遅延することができる。いくつかの実施形態では、個体は、少なくとも約40、45、50、55、60、65、70、75、80、または85歳のいずれかである。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善または消失する。いくつかの実施形態では、腫瘍のサイズ、癌細胞数、または腫瘍成長率が、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のいずれかで減少する。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

併用療法

50

本発明はまた、併用療法を使用した癌の治療方法の特徴とする。したがって、いくつかの実施形態では、癌治療に有用な第2の療法も、個体に施行する。いくつかの実施形態では、第2の療法には、手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、および／または化学療法（例えば、癌治療に有用な1つまたは複数の化合物またはその薬学的に許容可能な塩）が含まれる。上記癌治療の参考文献および説明は例示を目的とし、説明は併用療法を使用した癌の治療方法に等しく適用されるかこれを含むと理解される。

#### 【0086】

1つのかかる態様では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物を含む第1の療法とb) 癌治療に有用な第2の療法との有効量の組み合わせの個体への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、第2の療法には、手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、および／または化学療法（例えば、癌治療に有用な1つまたは複数の化合物）が含まれる。いくつかの実施形態では、第1および／または第2の療法はタキサンを含まない。他の実施形態では、第1および／または第2の療法はタキサンを含む。いくつかの実施形態では、第1および／または第2の療法はSPARCポリペプチドや抗SPARC抗体を含まない。

#### 【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物；およびb) 有効量の少なくとも1つの他の化学療法薬を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、代謝拮抗薬（ヌクレオシドアナログが含まれる）、白金ベースの薬剤、アルキル化剤、チロシンキナーゼインヒビター、アントラサイクリン系抗生物質、ビンカアルカロイド、プロテアソームインヒビター、タキサン、HER2/neuのモジュレーター（HER2/neuのインヒビター（例えば、ハーセプチン（登録商標））など）、EGFRのモジュレーター（EGFRのインヒビター（例えば、エルビタックス（登録商標）など）、VEGFRのモジュレーター、ファルノシルトランスフェラーゼインヒビター（farnosyltransferase inhibitors）、およびトポイソメラーゼインヒビターのいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、化学療法薬はタキサンではない（すなわち、化合物はタキサン以外の化学療法薬である）。ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子との連続投与、共投与、または同時投与のための好ましい薬物組み合わせは、単一成分のみと比較した場合、抗癌活性を増強する組み合わせ（特に、癌を後退し、そして／または癌を治癒する組み合わせ）である。

#### 【0088】

本明細書中に記載の化学療法薬は、薬剤自体、その薬学的に許容可能な塩、およびその薬学的に許容可能なエステル、ならびに立体異性体、鏡像異性体、およびラセミ混合物などであり得る。記載の化学療法薬を投与することができ、化学療法薬を含む薬学的組成物を投与することもできる。この薬学的組成物は、薬学的に許容可能なキャリアビヒクルなどを含む。

#### 【0089】

化学療法薬は、ナノ粒子組成物中に存在することができる。例えば、いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 少なくとも1つの他の化学療法薬およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物および

b) 少なくとも1つの他の化学療法薬およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、チオコルヒチンまたはその誘導体（二量体チオコルヒチン（例えば、nab-5404、nab-5800、およびnab-5801が含まれる）など）およびゲルダナマイシンまたはその誘導体（17-アリルアミノゲルダナマイシン（17-AG）など）のいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、タキサンまたはその誘導体（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、およびオルタタキセル）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬はタキサンではない。他の実施形態では、化学療法薬はタキサンではない。いくつかの実施形態では、化学療法薬は17-AGである。いくつかの実施形態では、化学療法薬は二量体チオコルヒチンである。

10

#### 【0090】

例示的且つ制限されない意図する化学療法薬のリストを、本明細書中に提供する。適切な化学療法薬には、例えば、ビンカアルカロイド、微小管形成を破壊する薬剤（コルヒチンおよびその誘導体など）、抗血管新生薬、治療抗体、EGFRターゲティング剤、チロシンキナーゼターゲティング剤（チロシンキナーゼインヒビターなど）、遷移金属錯体、プロテアソームインヒビター、代謝拮抗物質（ヌクレオシドアナログなど）、アルキル化剤、白金ベースの薬剤、アントラサイクリン系抗生物質、トポイソメラーゼインヒビター、治療抗体、レチノイド（オールトランスレチノイン酸またはその誘導体など）；ゲルダナマイシンまたはその誘導体（17-AGなど）、および当該分野で十分に認識されている他の標準的な化学療法薬が含まれる。

20

#### 【0091】

いくつかの実施形態では、化学療法薬は、アドリアマイシン、コルヒチン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、デュアノルビシン（duanorubicin）、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトトレキサート、ミトキサントロン、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン（BCNU）、メチルCCNU、シスプラチン、エトポシド、エポテチンα（epotetin alpha）、インターフェロン（例えば、IFN-α）、カンプトセシンおよびその誘導体、レトロゾール、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、フェネステリン、トペテカン（topotecan）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、サリドマイド、ティピファニブ（Zarnestra（登録商標））、ピボスルファン、nab-5404、nab-5800、nab-5801、イリノテカン、HKP、オルタタキセル、ゲムシタビン、ハーセプチン（登録商標）、ビノレルビン、ドキシル（登録商標）、カペシタビン、アリムタ（登録商標）、アバスチン（登録商標）、ベルケイド（登録商標）、タルセバ（登録商標）、ニューラスト（Neulasta）（登録商標）、ラパチニブ、ソラフェニブ、その誘導体、および当該分野で公知の化学療法薬などのいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、チオコルヒチン誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物である。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、タキサンまたはその誘導体（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、およびオルタタキセル）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬はタキサンではない。

30

40

#### 【0092】

いくつかの実施形態では、化学療法薬は、抗新生物薬（カルボプラチン、ナベルビン（登録商標）（ビノレルビン）、アントラサイクリン（ドキシル（登録商標））、ラパチニブ（GW57016）、ハーセプチン（登録商標）、ゲムシタビン（ジェムザール（登録商標））、カペシタビン（ゼローダ（登録商標））、アリムタ（登録商標）、シスプラチン、5-フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド、アバスチン（登録商標）、ベルケイド（登録商標）などが含まれるが、これらに限定されない）である。

#### 【0093】

いくつかの実施形態では、化学療法薬は、腫瘍成長に関与する他の因子のアンタゴニス

50

ト（EGFR、ErbB2（Herbとしても公知）、ErbB3、ErbB4、またはTNFなど）である。時折、1つまたは複数のサイトカインを個体に投与することも有利であり得る。いくつかの実施形態では、治療薬は、成長阻害薬である。成長阻害薬の適切な投薬量は、現在使用されている投薬量であり、成長阻害薬とラパマイシンまたはその誘導体との組み合わせ作用（相乗）によって投薬量を減少させることができる。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、抗VEGF抗体、HER2抗体、インターフェロン、およびHGFβアンタゴニスト以外の化学療法薬である。

#### 【0094】

本明細書中の化学療法薬は、化学療法薬またはその誘導体をいう。したがって、本発明は、これらの実施形態のいずれか（薬剤；薬剤または誘導体）を意図するかこれらを含む。化学療法薬または他の化学的部分の「誘導体」には、化学療法薬または部分と構造的に類似する化合物、化学療法薬または部分と同一の一般的化学クラスにある化合物、化学療法薬のアナログ、または化学療法薬またはその誘導体の薬学的に許容可能な塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、化学療法薬または部分の誘導体は、化学療法薬または部分と類似の化学的および／または物理的性質（例えば、官能性が含まれる）を保持する。

#### 【0095】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のチロシンキナーゼインヒビターを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のチロシンキナーゼインヒビターを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切なチロシンキナーゼインヒビターには、例えば、イマチニブ（グリベック（登録商標））、ニロチニム（nilotinib）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）；ZD-1839）、エルロチニブ（タルセバ（登録商標）；OSI-774）、リンゴ酸スニチニブ（スーテント（登録商標））、ソラフェニブ（ネクサバル（登録商標））、およびラパチニブ（GW562016；タイカブ）が含まれる。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、多可逆的（multiple reversible）ErbB1ファミリーチロシンキナーゼインヒビター（例えば、ラパチニブ（lapatinib））である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、単一可逆的（single reversible）EGFRチロシンキナーゼインヒビター（例えば、ゲフィチニブまたはエルロチニブ）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターはエルロチニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターはゲフィチニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、単一不可逆的（single irreversible）EGFRチロシンキナーゼインヒビター（例えば、EKB-569またはCL-387,785）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、多不可逆的（multiple irreversible）ErbBファミリーチロシンキナーゼインヒビター（例えば、カネルチニブ（CL-1033；PD183805）、HKI-272、BIBW 2992、またはHKI-357）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、多可逆的チロシンキナーゼインヒビター（例えば、ZD-6474、ZD-6464、AEE 788、またはXL647）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、ErbBファミリーヘテロ二量体化を阻害する（例えば、BMS-599626）。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、HSP90に影響を及ぼすことによってタンパク質折り畳みを阻害する（例えば、ベンゾキノンアンサマイシン、IPI-504、または17-AAG）。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびゲフィチニブをかかると腫瘍に感染した哺乳動物に投与する工程であって、ゲフィチニブをパルス投与によって投与する、工程を含む、哺乳動物に

10

20

30

40

50

おける E G F R 発現腫瘍の増殖を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは、B C R - A b 1 のインヒビターである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼインヒビターは I G F - 1 R のインヒビターである。

#### 【0096】

いくつかの実施形態では、本方法は、非小細胞肺癌治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、結腸直腸癌、消化管間質腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、または甲状腺癌治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、前立腺癌（例えば、進行前立腺癌）治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、乳癌治療（転移性乳癌の治療およびネオアジュバント設定における乳癌の治療が含まれる）のための方法である。いくつかの実施形態では、進行固形腫瘍治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、多発性骨髄腫治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも 1 つの E G F R 遮断薬、インヒビター、またはアンタゴニストの同時投与および／または連続投与を含む。いくつかの実施形態では、個体は、E G F R のキナーゼドメイン中に活性化変異を有する。いくつかの実施形態では、個体はアジア系または東南アジア系である。いくつかの実施形態では、個体は女性である。

#### 【0097】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 有効量の代謝拮抗薬（ヌクレオシドアナログ（例えば、プリンアナログおよびピリミジンアナログが含まれる）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 有効量の代謝拮抗薬を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。「代謝拮抗剤」は、代謝産物と構造的に類似しているが、産生様式で身体が使用することができない薬剤である。多数の代謝拮抗薬は、核酸（RNA および DNA）の産生を妨害する。例えば、代謝拮抗物質は、ヌクレオシドアナログであり得る（アザシチジン、アザチオプリン、カペシタビン（ゼローダ（登録商標））、シタラビン、クラドリビン、シトシンアラビノシド（ara-C、サイトサル）、ドキシフルリジン、フルオロウラシル（5-フルオロウラシルなど）、9-（2-ホスホニルメトキシエチル）アデニン、UFT、ヒドロキシ尿素、ゲムシタビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン（6-チオグアニンなど）が含まれるが、これらに限定されない。他の代謝拮抗物質には、例えば、L-アスパラギナーゼ（エルスパ（Elspar））、デカルバジン（decarbazine）（DTIC）、2-デオキシ-D-グルコース、およびプロカルバジン（matulane）が含まれる。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドアナログは、ゲムシタビン、フルオロウラシル、およびカペシタビンのいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、本方法は、転移性乳癌または局所進行乳癌治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、転移性乳癌の初期治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、ネオアジュバント設定における乳癌治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、NSCLC、転移結腸直腸癌、膵臓癌、または進行固形腫瘍のいずれかの治療のための方法である。

#### 【0098】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物および b) 有効量のアルキル化剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、および b) 有効量のアルキル化剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切なアルキル化剤には、シクロホスファミド（サイトキサン）、メクロレタミン、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BCNU）、チオテパ、ブスルファン、アルキルスルホナート、エチレンイミン、ナイトロジェンマスタ

ードアナログ、エストラムスチンリン酸ナトリウム、イフォスファミド、ニトロソ尿素、ロムスチン、およびストレプトゾシンが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル化剤はシクロホスファミドである。いくつかの実施形態では、シクロホスファミドを、ナノ粒子組成物の投与前に投与する。いくつかの実施形態では、本方法は、早期乳癌治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、アジュバント設定またはネオアジュバント設定における乳癌治療のための方法である。

#### 【0099】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量の白金ベースの薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量の白金ベースの薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切な白金ベースの薬剤には、カルボプラチン、シスプラチン、およびオキサリプラチンが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、白金ベースの薬剤はカルボプラチンである。いくつかの実施形態では、白金ベースの薬剤はオキサリプラチンである。用量依存性様式でラパマイシンがオキサリプラチン誘導性アポトーシスを阻害することが認められた。この阻害は、2つの薬物との1:1 (w/w) までのオキサリプラチン量の比率の増加によって打ち負かされなかった。これは、エロキサチン（登録商標）（オキサリプラチン注射）についても認められた。

#### 【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、乳癌（HER2陽性またはHER2陰性（転移性乳癌および進行乳癌が含まれる））；肺癌（進行NSCLC、初期NSCLC、SCLC、および肺内の悪性進行固形腫瘍が含まれる）；卵巣癌；頭頸部癌；および黒色腫（転移性黒色腫が含まれる）の治療のための方法である。

#### 【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のアントラサイクリン系抗生物質を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のアントラサイクリン系抗生物質を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切なアントラサイクリン系抗生物質には、ドキシル（登録商標）、アクチノマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン（ダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、およびバルルビシンが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ドキシル（登録商標）、エピルビシン、およびドキソルビシンのいずれかである（いくつかの実施形態では、これらからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、本方法は、早期乳癌の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、アジュバント設定またはネオアジュバント設定における乳癌の治療のための方法である。

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のビンカアルカロイドを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のビンカアルカロイドを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切なビンカアルカロイドには、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン（ナベルビン（登録商標））、およびVP-16が含まれる。いくつかの実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレルビン（ナベルビン（登録商標））である。いくつかの実施形態では、本発明は、I V期乳癌および肺癌の治療のための方法である。

## 【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のトポイソメラーゼインヒビターを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のトポイソメラーゼインヒビターを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、化学療法薬はトポイソメラーゼインヒビター（例えば、トポイソメラーゼIおよびトポイソメラーゼIIのインヒビターが含まれる）である。例示的なトポイソメラーゼIのインヒビターには、カンプトセシン（イリノテカンおよびトポテカンなど）が含まれるが、これらに限定されない。例示的なトポイソメラーゼIIのインヒビターには、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスファート、およびテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量の抗血管新生薬を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量の抗血管新生薬を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、転移性乳癌、アジュバント設定またはネオアジュバント設定における乳癌、肺癌（初期進行性NSCLCおよびNSCLCなど）、卵巣癌、および黒色腫（転移性黒色腫が含まれる）の治療のための方法である。

20

## 【0105】

多数の抗血管新生薬が同定され、当該分野で公知である。これらには、Carmeliet and Jain (2000) によって列挙された抗血管新生薬が含まれる。抗血管新生薬は、天然に存在しても存在しなくてもよい。いくつかの実施形態では、化学療法薬は合成抗血管新生ペプチドである。例えば、合成アポトーシス促進性小ペプチドの抗血管新生活性は2つの機能的ドメインを含み、一方は腫瘍微小血管上のCD13受容体（アミノペプチダーゼN）をターゲティングし、他方は内在化後にミトコンドリア膜を破壊すると以前に報告されている。Nat. Med. 1999、5(9): 1032-8。第2世代の二量体ペプチドであるCNGRC-GG-d (KLAKLAK) 2 (HKP (ハンターキラーペプチド) と呼ばれる) は、抗腫瘍活性の改善が見出された。したがって、いくつかの実施形態では、抗血管新生ペプチドはHKPである。いくつかの実施形態では、抗血管新生薬は、抗VEGF抗体（アバスタチン（登録商標）など）以外である。いくつかの実施形態では、抗血管新生薬は、VEGFRの小分子インヒビターである（VEGFR1、VEGFR2、および/またはVEGFR3など）。適切なVEGFRの小分子インヒビターには、バタラニブ、AZD2171、パゾパニブ (GW786034)、スニチニブ、AG013736、ソラフェニブ、ZD6474、XL647、およびXL999が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

## 【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のプロテアソームインヒビター（ボルテゾミブ（ベルケイド）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb) 有効量のプロテアソームインヒビター（ボルテゾミブ（ベルケイド）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。

## 【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリア

50

アタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）有効量の治療抗体を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a）ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）有効量の治療抗体を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。適切な治療抗体には、抗VEGF抗体（アバスタチン（登録商標）（ベバシズマブ）など）、抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）（トラストズマブ）など）、エルビタックス（登録商標）（セツキシマブ）、キャンパス（アテムツズマブ）、マイロターゲット（Myelotarg）（ゲムツズマブ）、ゼバリン（イブリットモマブチウキセタン（ibrutumomab tiuxetan））、リツキサ（リツキシマブ）、およびベキサール（トシツモマブ））が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、化学療法薬はエルビタックス（登録商標）（セツキシマブ）である。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、VEGFまたはHER2に対する抗体以外の治療抗体である。いくつかの実施形態では、本方法は、HER2陽性乳癌の治療（進行乳癌の治療、転移性癌の治療、アジュバント設定における乳癌の治療、およびネオアジュバント設定における癌の治療が含まれる）のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、転移性乳癌、アジュバント設定またはネオアジュバント設定における乳癌、肺癌（初期進行性NSCLCおよびNSCLCなど）、卵巣癌、頭頸部癌、および黒色腫（転移性黒色腫が含まれる）のいずれかの治療のための方法である。例えば、いくつかの実施形態では、約54mg〜540mgのラパマイシンまたは約30mg/m<sup>2</sup>〜300mg/m<sup>2</sup>のラパマイシンを含むナノ粒子組成物をハーセプチン（登録商標）投与と同時に個体に3週間にわたって週1回投与し、4週目で中止する工程を含む、個体のHER2陽性転移性乳癌の治療方法を提供する。

#### 【0108】

いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）有効量の抗VEGF抗体を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、有効量のラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物および抗VEGF抗体は、細胞増殖（腫瘍細胞成長など）を相乗的に阻害する。いくつかの実施形態では、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、または100%のいずれかが含まれる）の細胞増殖が阻害される。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体はラパマイシンである。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体はベバシズマブ（アバスタチン（登録商標）など）である。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子を含む組成物を、静脈内投与によって投与する。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体を、静脈内投与によって投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および抗VEGF抗体の両方を静脈内投与によって投与する。

#### 【0109】

いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、およびb）有効量の抗VEGF抗体を個体に投与する工程を含む、個体の腫瘍転移の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、有効量のラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物および抗VEGF抗体は、腫瘍転移を相乗的に阻害する。いくつかの実施形態では、少なくとも約10%（例えば、少なくとも約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、または100%のいずれかが含まれる）の転移が阻害される。いくつかの実施形態では、リンパ節への転移の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、肺への転移の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体はラパマイシンである。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体はベバシズマブ（アバスタチン（登録商標）など）である。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子を含む組成物を、静脈内投与によって投与する。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体を静脈内投与によって投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまた

はその誘導体を含むナノ粒子組成物および抗VEGF抗体の両方を静脈内投与によって投与する。

#### 【0110】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物に加えて、2つ以上の化学療法薬を投与する。これらの2つ以上の化学療法薬は、異なる化学療法薬クラスに属することができる（必ずしも必要ない）。これらの組み合わせの例を本明細書中に提供する。他の組み合わせも意図する。

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の代謝拮抗物質（ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）など）、およびc) アントラサイクリン系抗生物質（エピルビシンなど）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の代謝拮抗物質（ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタビン）など）、およびc) 有効量のアントラサイクリン系抗生物質（エピルビシンなど）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、ネオアジュバント設定における乳癌の治療のための方法である。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシン（約30mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>または約50mg/m<sup>2</sup>～540mg/m<sup>2</sup>のラパマイシンなど）を含むナノ粒子組成物を2週間毎、2000mg/m<sup>2</sup>ゲムシタビンを2週間毎、および50mg/m<sup>2</sup>エピルビシンを2週間毎に個体に投与する工程を含む、個体の局所進行／炎症性癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシン（約30mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>または約50mg/m<sup>2</sup>～540mg/m<sup>2</sup>ラパマイシンなど）を含むナノ粒子組成物を2週間毎、2000mg/m<sup>2</sup>ゲムシタビンを2週間毎、および50mg/m<sup>2</sup>エピルビシンを2週間毎に個体に投与する工程を含む、アジュバント設定における個体の乳癌の治療方法を提供する。

#### 【0112】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の白金ベースの薬剤（カルボプラチンなど）、およびc) 治療抗体（抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）など）および抗VEGF抗体（アバスタチン（登録商標）など）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の白金ベースの薬剤（カルボプラチンなど）、およびc) 治療抗体（抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）など）および抗VEGF抗体（アバスタチン（登録商標）など）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、進行乳癌、転移性乳癌、アジュバント設定における乳癌、および肺癌（NSCLCおよび進行性NSCLCが含まれる）のいずれかの治療のための方法である。いくつかの実施形態では、ラパマイシン（約30mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>または約50mg/m<sup>2</sup>～540mg/m<sup>2</sup>ラパマイシンなど）を含むナノ粒子組成物およびカルボプラチン（AUC=2）を個体に投与する工程であって、投与を3週間行い、4週目で中止する、投与する工程を含む、個体の転移性癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、約2～4mg/kgのハーセプチン（Herceptin）（登録商標）を毎週投与する工程を含む。

#### 【0113】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の白金ベースの薬剤（カルボプラチンなど）、およびc) ビンカアルカロイド（ナベルピン（登録商標）など）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量の白金ベースの薬剤（カルボプラチンなど）、およびc) ビンカアルカロイド

(ナベルピン (登録商標) など) を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、肺癌の治療のための方法である。

【0114】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量のアルキル化剤 (シクロホスファミドなど)、および c) アントラサイクリン系抗生物質 (アドリマイシンなど) を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量のアルキル化剤 (シクロホスファミドなど)、および c) アントラサイクリン系抗生物質 (アドリマイシンなど) を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、早期乳癌の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、アジュバント設定またはネオアジュバント設定における乳癌の治療のための方法である。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシン (約  $30\text{ mg/m}^2 \sim 300\text{ mg/m}^2$  または約  $50\text{ mg} \sim 540\text{ mg}$  ラパマイシンなど) を含むナノ粒子組成物、 $60\text{ mg/m}^2$  アドリマイシン、および  $600\text{ mg/m}^2$  シクロホスファミドを投与する工程であって、投与を2週間毎に1回行う、投与する工程を含む、個体の早期乳癌の治療方法を提供する。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物および b) 有効量の p110 $\alpha$  特異的インヒビター (例えば、PX-866) を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、有効量のチロシンキナーゼインヒビター (例えば、ゲフィチニブまたはエルロチニブ) を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物および b) MAPK経路に影響を及ぼす有効量の化合物 (例えば、ソラフェニブ (BAY49-9006) を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量のチロシンキナーゼインヒビター (例えば、ゲフィチニブまたはエルロチニブ) を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は脳腫瘍 (例えば、膠芽細胞腫) である。

30

【0117】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物および b) ラパマイシンの標的に関与するシグナル伝達経路に影響を及ぼす有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量の組成物および b) mTORに関与するシグナル伝達経路に影響を及ぼす有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、他の薬剤は、TORC1に関与するシグナル伝達経路に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、他の薬剤は、mTORC2に関与するシグナル伝達経路に影響を及ぼす。mTORに関与するシグナル伝達経路には、PI3K/Akt経路および cAMP/AMPK経路が含まれるが、これらに限定されない。これらの経路は相互関連する。したがって、一方のシグナル伝達経路に影響を及ぼす薬剤は、他方の経路に頻繁に影響を及ぼす (直接または間接のいずれか)。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、mTORに関与するシグナル伝達経路は、PI3K/Aktシグナル伝達経路である。例えば、いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質 (例えば、アルブミン) を含むナノ粒子を含む有効量

50

の組成物およびb) P I 3 K / A k t 活性化を阻害する有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、H E R 2 + 乳癌、慢性骨髄性白血病 C M L、卵巣癌、子宮内膜癌、肉腫、S C C H N（頭頸部の扁平上皮癌）、および甲状腺癌のいずれかである。

#### 【0119】

本明細書中に記載の P I 3 / A k t シグナル伝達経路には、シグナル伝達カスケードに間接的または直接的に関与する任意のメンバーまたは成分が含まれる。これらには、P I 3 キナーゼ、A k t、P D K 1、R A P T O R（m T O R の場合に規則的に結合するタンパク質（regulatory associated protein if m T O R））、T S C 1（結節性硬化症複合体1）、T S C 2、P T E N（ホスファターゼおよびテネシン（tenesin）ホモログ）、および下流エフェクター（サイクリン D、H I F 1、H I F 2、G l u t 1、L A T 1、および c - M y c など）が含まれるが、これらに限定されない。P I 3 / A k t シグナル伝達経路成分には、R H E B、R i c t o r、S 6 K、4 E B P 1、c A M P、c A M P K、G β L、I R S、P I P 2、P I P 3、R h o、R a s、A b l、P K C、e I F 4 E、P D G F R、V E G F R、および V H L も含まれ得る。したがって、P I 3 K / A k t シグナル伝達経路に影響を及ぼす（阻害するなど）薬剤は、1つまたは複数のこれらの成分のいずれかの調整によって作用することができる。

#### 【0120】

いくつかの実施形態では、他の薬剤は、P I 3 キナーゼ（P I 3 K）を阻害する。適切な P I 3 K のインヒビターには、ウォルトマンニンおよびその誘導体またはアナログ；セレコキシブおよびそのアナログ（O S U - 0 3 0 1 2 および O S U - 0 3 0 1 3 など）；3 - デオキシ - D - ミオ - イノシトールアナログ（P X - 3 1 6 など）；2' 置換 3' - デオキシ - ホスファチジル - ミオ - イノシトールアナログ；融合ヘテロアリアル誘導体；3 - （イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル）誘導体；L y 2 9 4 0 0 2；キノゾリン - 4 - オン誘導体（I C 4 8 6 0 6 8 など）；3 - （ヘテロ）アリアルオキシ置換ベンゾ（b）チオフエン誘導体；ピリジン（半合成ピリジン（P X - 8 6 6（酢酸（1 S, 4 E, 1 0 R, 1 1 R, 1 3 S, 1 4 R） - [4 - ジアリルアミノメチレン - 6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - 1 0, 1 3 - ジメチル - 3, 7, 1 7 - トリオキソ - 1, 3, 4, 7, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6, 1 7 - ドデカヒドロ - 2 - オキサシクロペンタ [a] フェナントレン - 1 1 - イルエステル）など）が含まれる）；ならびにウォルトマンニンおよびその誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0121】

いくつかの実施形態では、他の薬剤は、A k t キナーゼ（A k t 1、A k t 2、および A k t 3 が含まれる）を阻害する。いくつかの実施形態では、他の薬剤は、ヒト A k t キナーゼの S 4 7 3 のリン酸化を阻害するが、T 3 0 8 のリン酸化は阻害しない。いくつかの実施形態では、第2の化合物は、ヒト A k t キナーゼの T 3 0 8 のリン酸化を阻害するが、S 4 7 3 のリン酸化は阻害しない。いくつかの実施形態では、他の薬剤は、A k t キナーゼの S 4 7 3 および T 3 0 8 の両方のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、他の薬剤は、A k t キナーゼの膜局在化を妨害する。適切な A k t キナーゼのインヒビターには、A k t - 1 - 1（A k t 1 を阻害する）、A k t - 1 - 1, 2（A k t 1 および 2 を阻害する）、A P I - 5 9 C J - O m e、1 - H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジニル化合物、インドール - 3 - カルビノールおよびその誘導体、ペリホシン、ホスファチジルイノシトールエーテル脂質アナログ、トリシリピン（T C N または A P I - 2 または N C I 識別子：N S C 1 5 4 0 2 0）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、他の薬剤はペリホシンである。

#### 【0122】

いくつかの実施形態では、他の薬剤は P D K 1 のインヒビターである。

#### 【0123】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク

質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb）サイクリンD 1（サイクリンD 1過剰発現など）を阻害する有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、マントル細胞リンパ腫および乳癌のいずれかである。

#### 【0124】

いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb）My c 過剰発現を阻害する有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌はバーキットリンパ腫である。

#### 【0125】

いくつかの実施形態では、他の薬剤はH I Fを阻害する。いくつかの実施形態では、H I FはH I F 1である。いくつかの実施形態では、H I FはH I F 2である。いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb）H I F（H I F過剰発現など）を阻害する有効量の別の薬剤を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、他の薬剤はH I F媒介性血管形成を阻害する。いくつかの実施形態では、癌は、R C Cおよびフォンヒッペル・リンダウ（V H L）である。

#### 【0126】

他のP I 3 K/A k tシグナル伝達経路インヒビターには、例えば、F T Y 7 2 0およびU C N-0 1が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0127】

本明細書中に記載の薬剤を時折シグナル伝達経路インヒビターというが、本明細書中に記載の方法は、作用機構または治療効果の達成方法とは無関係に癌治療のためのこれらのインヒビターの使用を含む。実際、かかる化合物が1つを超える標的を有することができ、被験体に投与された場合に化合物によって認識される最初の活性が*i n v i v o*で化合物が保有する活性でなくてよく、それにより、化合物がその治療有効性を達成することが認識される。したがって、経路またはタンパク質標的（例えば、A k tまたはm T O R）インヒビターとしての化合物の記載は、化合物がかかる活性を保有するが、治療薬または予防薬として使用した場合に化合物がかかる活性を有すると決して制限されないことを示す。

#### 【0128】

本明細書中に記載のラパマイシン（またはその誘導体）組成物と組み合わせて使用することができる他の薬剤には、例えば、フラボピリドール、抗葉酸剤、S N 3 8、乳癌耐性タンパク質のインヒビター（K O 1 4 3およびフミトレモルギンCなど）が含まれる。

#### 【0129】

いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b）有効量のカルボプラチンを個体に投与する工程を含む、個体の進行乳癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、有効量のハーセプチン（登録商標）を個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b）有効量のゲムシタビンを個体に投与する工程を含む、個体の転移性乳癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a）ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b）有効量のカルボプラチンを個体に投与する工程を含む、個体の進行性非小細胞肺癌の治療方法を提供する。

#### 【0130】

いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、E RおよびP g Rの両方を発現しない腫瘍組織を有する患者のホルモン受容体状態に基づいて癌患者集団（例えば、乳癌）を同定する工程、およびラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を患者集団に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、有効量の少なくとも1つの他の化学療法薬を患

10

20

30

40

50

者集団に投与する工程を含む。少なくとも1つの他の化学療法薬を、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子と同時または連続的に投与することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の化学療法薬は、同時または連続的に投与する5-フルオロウラシル、エピルビシン、およびシクロホスファミド（FEC）を含む。これらの方法は、HER-2陽性およびHER-2陰性の両方の前患者集団中のER（-）/PR（-）集団において有効性がより高いかもしれない。

#### 【0131】

化学療法薬を使用した併用療法の上記方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物および少なくとも1つの他の化学療法薬を提供する。本明細書中に記載の組成物は、有効量のラパマイシンまたはその誘導体および癌治療のための化学療法薬を含むことができる。いくつかの実施形態では、化学療法薬およびラパマイシンまたはその誘導体は、組成物中に所定の比（本明細書中に記載の重量比など）で存在する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子および有効量の少なくとも1つの他の化学療法薬を含む有効量の組成物の相乗的組成物を提供する。

10

#### 【0132】

化学療法薬を使用した併用療法の上記方法のいずれかのいくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つの他の化学療法薬の同時および／または連続投与を含む、癌治療で使用するラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物の同時および／または連続投与を含む、癌治療で使用する化学療法薬を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および癌治療のための同時および／または連続的使用のための1つの他の化学療法を含む組成物を提供する。

20

#### 【0133】

いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物を手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、および／または光力学療法と同時および／または連続的に個体に投与する工程を含む、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を投与する工程を含む第1の療法、および手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、および／または光力学療法を含む第2の療法を含む、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌であり得る。いくつかの実施形態では、第2の療法はホルモン療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は放射線療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は手術である。

30

#### 【0134】

ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物を、ホルモン療法、照射、および／または手術の前、ホルモン療法、照射、および／または手術の後、またはホルモン療法、照射、および／または手術と同時に投与することができる。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物を、ホルモン療法、照射、および／または手術療法の前または後に数分から数週間までの範囲で投与することができる。いくつかの実施形態では、第1の療法と第2の療法との間の時間間隔は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）、ならびにホルモン療法、照射、および／または手術が依然として細胞に対して有利な組み合わせ効果を発揮することができるような時間間隔である。いくつかの実施形態では、治療のための時間間隔を有意に延長する（2つの療法の間を数日から数週間開ける）ことが好ましいかもしれない。

40

#### 【0135】

本明細書中に記載の手術には、癌組織の全部または一部を物理的に除去、切り出し、お

50

よび／または破壊する切除が含まれる。腫瘍切除は、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去をいう。腫瘍切除に加えて、手術による治療には、レーザー手術、凍結手術、電気手術、および顕微鏡制御手術（micropically controlled surgery）（モース手術）が含まれる。表層外科組織、前癌組織、または正常組織の除去も意図される。

#### 【0136】

化学療法薬の投与に加えて、ホルモン療法、放射線療法、および／または手術を行うことができる。例えば、個体に、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および少なくとも1つの他の化学療法薬を最初に投与し、その後、ホルモン療法、放射線療法、および／または手術に供することができる。あるいは、個体を、ホルモン療法、放射線療法、および／または手術で最初に処置し、その後、ナノ粒子組成物および少なくとも1つの他の化学療法薬を投与することができる。他の組み合わせも意図される。

10

#### 【0137】

化学療法薬の投与と併せた上記開示のナノ粒子組成物の投与は、ホルモン療法、放射線療法、および／または手術と併せてナノ粒子組成物に等しく適用可能である。

#### 【0138】

本明細書中で使用する場合、用語「ホルモン療法」には、アンドロゲン除去療法、アンドロゲン枯渇療法、ホルモン除去療法、併用ホルモン遮断（combined hormone blockade）、間欠的ホルモン療法、ネオアジュバントホルモン療法、ネオアジュバントアンドロゲン抑制、およびネオアジュバントアンドロゲン枯渇が含まれるが、これらに限定されない。テストステロンなどのアンドロゲンは、前立腺および悪性疾患の成長、分化、およびアポトーシス速度を調節する。いくつかの実施形態では、前立腺癌を、ホルモン療法と呼ばれるいくつかの療法によるアンドロゲンに対する前立腺の一般的依存性の活用によって治療することができる。

20

#### 【0139】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト（LHRHアゴニスト、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニストとも呼ばれる）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のGnRHアゴニストを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、前立腺癌の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つのGnRHアゴニストの同時および／または連続投与を含む、癌治療で使用するラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む薬学的組成物を提供する。適切な治療GnRHアゴニストには、ロイプロリド、ゴセレリン、ナフェレリン（nafarelin）、メテレリン、ブセレリン、ヒストレリン（historelin）、デスロレリン、およびトリプトレリンが含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0140】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量のGnRHアゴニスト、およびc) 抗アンドロゲンを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物、b) 有効量のGnRHアゴニスト、c) および抗アンドロゲンを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、前立腺癌の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、抗アンドロゲン投与を、GnRHアゴニストおよび／またはラパマイシン含有ナノ粒子組成物での治療前に開始する。いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つのGnRHアゴニストまたは抗アンドロゲンの同時および／または連続投与を含む、癌の治療で使用する

40

50

ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、抗アンドロゲンを、GnRHアゴニストおよび／またはラパマイシン含有ナノ粒子組成物の前に投与し、抗アンドロゲンの投与をGnRHアゴニスト療法の少なくとも最初の1ヶ月間継続する。いくつかの実施形態では、抗アンドロゲン投与を、GnRHアゴニストおよび／またはラパマイシン含有ナノ粒子組成物での治療の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、および24週間前のいずれかに開始する。適切な治療GnRHアゴニストには、ロイプロリド、ゴセレリン、ナフェレリン、メテレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン、およびトリプトレリンが含まれるが、これらに限定されない。適切な治療抗アンドロゲンには、ピカルタミド（カソデックス）、フルタミド（ユーレキシ）、シプロテロン、ニルタミド（ニランドロン（Nilandron））、および最終的に循環アンドロゲンレベルを去勢レベルに減少させるのに有効な他の治療薬が含まれるが、これらに限定されない。

10

#### 【0141】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト（LHRHアンタゴニスト、黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニストとも呼ばれる）を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のGnRHアンタゴニストを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、前立腺癌の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つのGnRHアンタゴニストの同時および／または連続投与を含む、癌治療で使用されるラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む薬学的組成物を提供する。適切な治療GnRHアンタゴニストには、Seronoの酢酸セクロレリックス（セトロチド）、Organon Internationalの酢酸ガニレリックス（アンタゴン（Antagon））、およびアバレリックス（プレナキス（Plenaxis））などが含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0142】

1つの実施形態では、本方法は、治療有効量のラパマイシン含有ナノ粒子組成物の以下の1つまたは複数の以下の時間のいずれかでの投与を含む：前立腺癌を治療するためのホルモン療法前、ホルモン療法と併用、ホルモン療法中、またはホルモン療法後を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、治療有効量のラパマイシン含有ナノ粒子組成物の前立腺を治療するためのホルモン療法薬と同時または個別のいずれかでの投与を含む。治療有効量の1つまたは複数の標準的なホルモン療法薬と治療有効量のラパマイシンまたは誘導体を含むナノ粒子組成物との組み合わせにより、前立腺腫瘍阻害（既存の前立腺腫瘍の後退が含まれる）に相乗的に影響を及ぼし得る。

30

#### 【0143】

いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のエンドセリン-A受容体の遮断薬、インヒビター、またはアンタゴニストを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、a) ラパマイシンおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物およびb) 有効量のエンドセリン-A受容体の遮断薬、インヒビター、またはアンタゴニストを個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、前立腺癌（進行性前立腺癌など）の治療のための方法である。いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つのエンドセリン-A受容体の遮断薬、インヒビター、またはアンタゴニストの同時および／または連続投与を含む、癌治療で使用されるラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む薬学的組成物を提供する。適切な治療エンドセリン-A受容体の遮断薬、インヒビター、またはアンタゴニス

40

50

トには、アトラセンタン（ABT627, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL）が含まれるが、これに限定されない。

【0144】

本明細書中に記載の癌の治療方法（上記の「癌の治療方法」の項など）のいずれかは、併用療法の説明に適用するか、これを含むと理解される。本明細書中に記載の併用療法に関連する任意の治療方法のいくつかの実施形態では、第1の療法（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子組成物）と第2の療法（例えば、癌治療に有用な1つまたは複数の化合物）との組み合わせを使用した治療により、いずれかの療法のみ投与と比較して、付加的またはさらなる相乗的（例えば、付加的結果を超える）結果を得ることができる。いくつかの実施形態では、各療法のために一般的に使用される量と比較してより少量の各薬学的活性化合物を、併用療法の一部として使用する。好ましくは、各化合物のみのいずれかの使用よりも併用療法を使用して、同一またはより高い治療上の利点を得られる。いくつかの実施形態では、各療法のために一般的に使用される量より少量（例えば、より低い用量またはより低頻度の投与計画）の薬学的活性化合物を併用療法で使用して、同一またはより高い治療上の利点を得られる。好ましくは、少量の薬学的活性化合物の使用により、化合物に関連する1つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度、または持続時間が減少する。

10

【0145】

併用療法に関連する任意の治療方法のいくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体および第2の化合物（例えば、化学療法薬および／またはホルモン療法薬）は、少なくとも2つの異なるナノ粒子を含む単一の組成物中に存在し、組成物中のいくつかのナノ粒子はラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含み、組成物中のいくつかの他のナノ粒子は第2の薬学的活性化合物およびキャリアタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中にラパマイシンまたはその誘導体のみを含む。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および第2の化合物の同時投与を、補助的用量のラパマイシンおよび／または第2の化合物と組み合わせることができる。

20

【0146】

本明細書中に記載の併用療法に関連する任意の上記治療方法のいくつかの実施形態では、第1および第2の療法を、同一組成物中または個別の組成物中のいずれかで同時に投与する。いくつかの実施形態では、第1および第2の療法を連続的に投与する（すなわち、第1の療法を、第1の療法および第2の療法の投与前または投与後のいずれかで投与する）。いくつかの実施形態では、第1および第2の療法の投与は同時である（すなわち、第1の療法の投与期間および第2の療法の投与期間は互いに重複する）。いくつかの実施形態では、第1および第2の療法の投与は同時でない。例えば、いくつかの実施形態では、第1の療法の投与を、第2の療法を投与する前に終了する。いくつかの実施形態では、第2の療法の投与を、第1の療法を投与する前に終了する。いくつかの実施形態では、第2の療法は放射線療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は手術である。

30

【0147】

併用療法に関連する任意の上記治療方法のいくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌である（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。

40

50

## 【0148】

併用療法に関連する任意の上記治療方法のいくつかの実施形態では、タキサンを個体に投与しない。いくつかの実施形態では、投与されるタキサンはナノ粒子組成物ではない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を、タキサンと併せて投与しない。いくつかの実施形態では、個体がラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物の1回用量または複数回用量を投与される間にタキサンを個体に投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する前に個体をタキサンで処置した。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する1日前または数日前、数週間前、数ヵ月前、または数年前に個体にタキサンを投与したかもしれない。他の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物から処置を開始する前に個体をタキサンで決して処置しない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物での処置の終了後に個体をタキサンで処置する。他の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物での処置の終了後に個体をタキサンで決して処置しない。いくつかの実施形態では、組成物、第1の療法、および／または第2の療法は、タキサンを含まない。他の実施形態では、組成物、第1の療法、および／または第2の療法は、タキサンを含む。

## 投与および投与方法

本発明の組成物の個体（ヒトなど）への投与用量は、特定の組成物、投与方法、および治療される癌の特定の病期によって変化し得る。量は、所望の応答（癌に対する治療応答または予防応答など）を得るのに十分でなければならない。いくつかの実施形態では、組成物の量は、治療有効量である。いくつかの実施形態では、組成物の量は、予防有効量である。いくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、毒物学的影響（すなわち、臨床的に許容可能な毒性レベルを超える影響）を誘導するレベル未満であるか、組成物を個体に投与した場合に潜在的な副作用を制御するか許容することができるレベルである。

## 【0149】

いくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、基本AKT活性を増加し、AKTリン酸化を増加し、PI3-キナーゼ活性を増加し、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、IRS-1のセリンリン酸化を阻害し、IRS-1分解を阻害し、CXCR4細胞内局在を阻害または変化させ、VEGF分泌を阻害し、サイクリンD2発現を減少させ、サバイビン発現を減少させ、IL-6誘導性多発性骨髄腫細胞成長を阻害し、癌細胞増殖を阻害し、アポトーシスを増加させ、細胞周期の停止を増加させ、ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼの切断を増加させ、カスパーゼ-8／カスパーゼ-9の切断を増加させ、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化または阻害し、血管形成を阻害し、そして／または破骨細胞形成を阻害するのに十分な量である。

## 【0150】

いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む治療有効量の組成物（例えば、ヒト血清アルブミンなどのアルブミン）の個体（例えば、ヒト）への投与による、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、以下の範囲のいずれかに含まれる：約0.5～約5mg、約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約20～約50mg、約25～約50mg、約50～約75mg、約50～約100mg、約75～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、約350～約400mg、約400～約450mg、または約450～約500mg。いくつかの実施形態では、有効量の組成物（例えば、単位投薬形態）中の

ラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシン濃度は、低濃度（約0.1mg/ml）または高濃度（約100mg/ml）（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のいずれかが含まれる）である。いくつかの実施形態では、ラパマイシン濃度は、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

#### 【0151】

ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物の例示的な有効量には、約25mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、80mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、160mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>、180mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、210mg/m<sup>2</sup>、220mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、260mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、350mg/m<sup>2</sup>、400mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup>、540mg/m<sup>2</sup>、750mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>、または1080mg/m<sup>2</sup>ラパマイシンのいずれかが含まれるが、これらに限定されない。種々の実施形態では、組成物は、約350mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、または30mg/m<sup>2</sup>未満のいずれかのラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、投与あたりのラパマイシンまたはその誘導体の量は、約25mg/m<sup>2</sup>、22mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、18mg/m<sup>2</sup>、15mg/m<sup>2</sup>、14mg/m<sup>2</sup>、13mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、11mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、9mg/m<sup>2</sup>、8mg/m<sup>2</sup>、7mg/m<sup>2</sup>、6mg/m<sup>2</sup>、5mg/m<sup>2</sup>、4mg/m<sup>2</sup>、3mg/m<sup>2</sup>、2mg/m<sup>2</sup>、または1mg/m<sup>2</sup>未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、組成物中の有効量のラパマイシンまたはその誘導体を、以下の範囲のいずれかで含む：約1～約5mg/m<sup>2</sup>、約5～約10mg/m<sup>2</sup>、約10～約25mg/m<sup>2</sup>、約25～約50mg/m<sup>2</sup>、約50～約75mg/m<sup>2</sup>、約75～約100mg/m<sup>2</sup>、約100～約125mg/m<sup>2</sup>、約125～約150mg/m<sup>2</sup>、約150～約175mg/m<sup>2</sup>、約175～約200mg/m<sup>2</sup>、約200～約225mg/m<sup>2</sup>、約225～約250mg/m<sup>2</sup>、約250～約300mg/m<sup>2</sup>、約300～約350mg/m<sup>2</sup>、または約350～約400mg/m<sup>2</sup>。好ましくは、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の有効量は、約30～約300mg/m<sup>2</sup>（約100～約150mg/m<sup>2</sup>、約120mg/m<sup>2</sup>、約130mg/m<sup>2</sup>、または約140mg/m<sup>2</sup>など）である。

20

30

#### 【0152】

任意の上記態様のいくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の有効量には、少なくとも約1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、または20mg/kgのいずれかが含まれる。種々の実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の有効量には、約350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、5mg/kg、または1mg/kg未満のラパマイシンまたはその誘導体のいずれかが含まれる。

40

#### 【0153】

例示的な投与頻度には、連続して週1回、4週間のうちの3週間で週1回、3週間毎に1回、2週間毎に1回、3週間のうちの2週間で週1回が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、組成物を、2週間毎に約1回、3週間毎に約1回、4週間毎に約1回、6週間毎に約1回、または8週間毎に約1回投与する。いくつかの実施形

50

態では、組成物を、1週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または7回（すなわち、毎日）のいずれかで投与する。いくつかの実施形態では、各投与の間隔は、約6ヶ月間、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日間未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、各投与の間隔は、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ヶ月間超のいずれかである。いくつかの実施形態では、投与計画に途切れはない。いくつかの実施形態では、各投与の間隔は、わずか約1週間しかない。

#### 【0154】

組成物の投与を、長期間（約1ヶ月～約数年間など）にわたって延長することができる。いくつかの実施形態では、組成物を、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72、または84ヶ月間のいずれかの期間にわたって投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を少なくとも1ヶ月間にわたって投与し、各投与の間隔はわずか約1週間しかなく、各投与でのラパマイシンまたはその誘導体の用量は、約 $0.25 \text{ mg/m}^2$ ～約 $75 \text{ mg/m}^2$ （約 $0.25 \text{ mg/m}^2$ ～約 $25 \text{ mg/m}^2$ または約 $25 \text{ mg/m}^2$ ～約 $50 \text{ mg/m}^2$ など）である。

#### 【0155】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンを含むナノ粒子組成物の投薬量は、3週間の計画で投与する場合は $100 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ の範囲であり得るか、1週間の計画で投与する場合は $50 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ の範囲であり得る。好ましくは、ラパマイシンの量は、約 $80 \sim 180 \text{ mg/m}^2$ （例えば、約 $100 \text{ mg/m}^2$ ～約 $150 \text{ mg/m}^2$ （約 $120 \text{ mg/m}^2$ など））である。

#### 【0156】

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）投与のための他の例示的な投与計画には、 $100 \text{ mg/m}^2$ （連続して週1回）； $75 \text{ mg/m}^2$ （4週間のうちの3週間で週1回）； $100 \text{ mg/m}^2$ （4週間のうちの3週間で週1回）； $125 \text{ mg/m}^2$ （4週間のうちの3週間で週1回）； $125 \text{ mg/m}^2$ （3週間のうちの2週間で週1回）； $130 \text{ mg/m}^2$ （連続して週1回）； $175 \text{ mg/m}^2$ （2週間毎に1回）； $260 \text{ mg/m}^2$ （2週間毎に1回）； $260 \text{ mg/m}^2$ （3週間毎に1回）； $180 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ （3週間毎）； $60 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ （連続して週1回）； $20 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ （1週間に2回）；および $150 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ （1週間に2回）が含まれるが、これらに限定されない。組成物の投与頻度を、主治医の判断に基づいて、一連の治療にわたって調整することができる。

#### 【0157】

いくつかの実施形態では、組成物を、約 $20 \sim 40 \text{ mg/kg}$ で週3回投与する。いくつかの実施形態では、組成物を、約 $60 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ で週3回または約 $90 \text{ mg/m}^2$ で毎日投与する。いくつかの実施形態では、組成物を、約 $30 \text{ mg/kg}$ で毎日投与する。いくつかの実施形態では、これらの投与レジメン後の多発性骨髄腫の治療方法を提供する。

#### 【0158】

さらに別の態様では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む治療有効量の組成物（例えば、ヒト血清アルブミンなどのアルブミン）を個体（例えば、ヒト）に非経口投与する工程を含む、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与経路は、静脈内、動脈内、筋肉内、または皮下である。種々の実施形態では、1投与あたり約 $54 \text{ mg}$ ～約 $540 \text{ mg}$ （約 $180 \text{ mg}$ ～約 $270 \text{ mg}$ など）または約 $216 \text{ mg}$ のラパマイシンまたはその誘導体を投与する。いくつかの実施形態では、タキサンは組成物中に含まれない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、組成物中に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。

10

20

30

40

50

## 【0159】

本明細書中に記載の組成物を、種々の経路（例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、小胞内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、経粘膜、および経皮が含まれる）を介して個体（ヒトなど）に投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物の徐放性（sustained continuous release）処方物を使用することができる。例えば、本発明の組成物を吸入によって投与して、気道の容態を治療することができる。組成物を使用して、肺線維症、閉塞性細気管支炎（broncheolitis obliterans）、肺癌、および気管支肺癌などの呼吸器容態を治療することができる。本発明の1つの実施形態では、本発明の化合物のナノ粒子（アルブミンナノ粒子など）を、吸入器または他の空中送達系（air borne delivery system）などを介した任意の許容可能な経路（経口、筋肉内、経皮、静脈内が含まれるが、これらに限定されない）によって投与することができる。いくつかの実施形態では、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ないか、ステントを使用して投与しない。

10

## 【0160】

ラパマイシン含有ナノ粒子組成物および第2の化合物の投与頻度を、主治医の判断に基づいて、一連の治療にわたって調整することができる。いくつかの実施形態では、第1および第2の療法を、同時（simultaneously）、連続的、または同時（concurrently）に投与する。個別に投与する場合、ラパマイシン含有ナノ粒子組成物および第2の化合物を、異なる投与頻度または投与間隔で投与することができる。例えば、ラパマイシン含有ナノ粒子組成物を毎週投与することができる一方で、第2の化合物をより高頻度または低頻度で投与することができる。いくつかの実施形態では、ラパマイシン含有ナノ粒子および／または第2の化合物の徐放性処方物を使用することができる。徐放を達成するための種々の処方物およびデバイスは、当該分野で公知である。本明細書中に記載の投与構成の組み合わせを使用することができる。

20

併用療法の投与様式

いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を投与する工程を含む第1の療法および化学療法および／またはホルモン療法を含む第2の療法を含む、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、a) ラパマイシンおよびアルブミンのナノ粒子を含む組成物を個体に投与する工程を含む第1の療法；およびb) 化学療法および／またはホルモン療法を含む第2の療法を含む。

30

## 【0161】

併用療法で個体（例えば、ヒト）に投与される本発明の組成物の用量は、特定の化合物、投与方法、および治療される癌の特定の病期に応じて変化し得る。量は、望ましい応答（癌に対する治療的または予防的応答など）を得るのに十分でなければならない。いくつかの実施形態では、組成物の量は、治療有効量である。いくつかの実施形態では、組成物のこの量は、予防有効量である。いくつかの実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、毒物学的影響（例えば、臨床的に許容可能な毒性レベルを超える影響）を誘導するレベル未満であるか、組成物を個体に投与した場合に潜在的な副作用を制御または許容することができるレベルである。

40

## 【0162】

ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子（「ナノ粒子組成物」ともいう）および化学療法薬および／またはホルモン療法薬を含む組成物を、同時（例えば、同時投与）および／または連続的に（例えば、連続投与）投与することができる。

## 【0163】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物および化学療法薬および／またはホルモン療法薬（本明細書中に記載の特異的化学療法薬が含まれる）を、同時に投与する。用語「同時投与」は、本明細書中で使用する場合、ナノ粒子組成物および化学療法薬および／また

50

はホルモン療法薬をわずか約15分間（わずか約10、5、または1分間のいずれかなど）の時間間隔で投与することを意味する。薬物を同時に投与する場合、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、同一組成物（例えば、ナノ粒子および化学療法薬の両方を含む組成物）または個別の組成物（例えば、ナノ粒子を一方の組成物に含め、化学療法薬を別の組成物に含める）に含めることができる。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）ならびに化学療法薬は、少なくとも2つの異なるナノ粒子を含む単一の組成物中に存在することができ、組成物中のいくつかのナノ粒子はラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含み、組成物中のいくつかの他のナノ粒子は化学療法薬およびキャリアタンパク質を含む。本発明は、かかる組成物を意図し、且つ含む。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のみがナノ粒子中に含まれる。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の同時投与を、追加用量のラパマイシンまたはその誘導体および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬と組み合わせることができる。

10

#### 【0164】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を連続的に投与する。本明細書中で使用する場合、用語「連続投与」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ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、約15分超（約20分超、30分超、40分超、50分超、60分超、またはそれを超えるなど）の時間間隔で投与することを意味する。ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物または化学療法薬および／またはホルモン療法薬のいずれかを最初に投与することができる。ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、個別の組成物中に含め、これを同一または異なるパッケージに含めることができる。

20

#### 【0165】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与は同時である（例えば、ナノ粒子組成物の投与期間および化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与期間が互いに重複する）。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与は同時ではない。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物の投与を、化学療法薬および／またはホルモン療法薬を投与する前に終了する。いくつかの実施形態では、化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与を、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物を投与する前に終了する。これら2つの非同時投与の間の時間間隔は、約2～8週間（約4週間など）の範囲であり得る。

30

#### 【0166】

ラパマイシンまたはその誘導体含有ナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与頻度を、主治医の判断に基づいて、一連の治療にわたって調整することができる。個別に投与する場合、ラパマイシンまたはその誘導体含有ナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、異なる投与頻度または投与間隔で投与することができる。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体含有ナノ粒子組成物を毎週投与することができる一方で、化学療法薬および／またはホルモン療法薬をより高頻度または低頻度で投与することができる。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体含有ナノ粒子および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬の徐放性処方物を使用することができる。徐放を達成するための種々の処方物およびデバイスは、当該分野で公知である。

40

#### 【0167】

ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、同一の投与経路または異なる投与経路を使用して投与することができる

50

。(同時投与および連続投与の両方のための)いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、所定の比率で投与する。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物と化学療法薬またはホルモン療法薬との重量比は約1:1である。いくつかの実施形態では、重量比は、約0.001～約1と約1000～約1との間、または約0.01～約1と100～約1との間であり得る。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物と化学療法薬またはホルモン療法薬との重量比は、約100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7.5:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、および1:1未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物と化学療法薬またはホルモン療法薬との重量比は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、7.5:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1超のいずれかである。他の比が意図される。

10

#### 【0168】

ラパマイシンまたはその誘導体および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬に必要な用量は、各薬剤を単独で投与した場合に通常は必要な用量より少なくても良い(しかし、必ずしも必要でない)。したがって、いくつかの実施形態では、治療量以下の量ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬を投与する。「治療量以下の量」または「治療量以下のレベル」は、治療量未満(すなわち、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬と単独で投与した場合に通常使用される量未満)の量をいう。減少は、所与の投与での投与量および／または所与の期間にわたって投与される量(頻度の減少)を反映し得る。

20

#### 【0169】

いくつかの実施形態では、少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上のいずれかで同程度に治療されるのに必要な通常用量のラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を減少させるのに十分な化学療法薬および／またはホルモン療法薬を投与する。いくつかの実施形態では、少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上のいずれかで同程度に治療されるのに必要な通常用量の化学療法薬および／またはホルモン療法薬を減少させるのに十分なラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を投与する。

30

#### 【0170】

いくつかの実施形態では、単独で投与した場合のそれぞれの対応する通常の用量と比較した場合、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の両方の用量を減少する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物ならびに化学療法薬および／またはホルモン療法薬の両方を、治療量以下のレベル(例えば、減少したレベル)で投与する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物および／または化学療法薬の用量は、実質的に確立された最大有毒用量(maximum toxic dose)(MTD)未満である。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物および／または化学療法薬および／またはホルモン療法薬の用量は、MTDの約50%、40%、30%、20%、または10%未満である。

40

#### 【0171】

本明細書中に記載の投与構成の組み合わせを使用することができる。本明細書中に記載の併用療法を、単独または別の療法(手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、ホルモン療法、標的療法、寒冷療法、超音波療法、光力学療法、および／または化学療法など)と併せて行うことができる。さらに、増殖性疾患の発症リスクがよりたかい患者に治療を行い、疾患の発症を阻害および／または遅延させることができる。

#### 【0172】

50

当業者に理解されるように、化学療法薬および／またはホルモン療法薬の適切な用量は、化学療法薬および／またはホルモン療法薬と単独で投与するか他の化学療法薬と組み合わせて投与する臨床両方で既に使用されている用量前後であろう。治療される容態に応じて、投薬量が変化する可能性が高いであろう。上記のように、いくつかの実施形態では、化学療法薬および／またはホルモン療法薬を、減少したレベルで投与することができる。

### 【0173】

ナノ粒子組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の用量は、併用療法および治療される特定の疾患の性質に応じて変化するであろう。いくつかの実施形態では、併用療法におけるナノ粒子組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、以下の範囲のいずれかに含まれる：約0.5～約5mg、約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約20～約50mg、約25～約50mg、約50～約75mg、約50～約100mg、約75～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、約350～約400mg、約400～約450mg、または約450～約500mg。いくつかの実施形態では、併用療法のための有効量のナノ粒子組成物（例えば、単位投薬形態）中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mgの範囲（約180mg～約270mgなど）または約216mgである。いくつかの実施形態では、併用療法で使用されるナノ粒子組成物中のラパマイシンの濃度は、低濃度（約0.1mg/ml）または高濃度（約100mg/ml）（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のいずれかが含まれる）である。いくつかの実施形態では、併用療法におけるナノ粒子組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の濃度は、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。

### 【0174】

併用療法で使用されるナノ粒子組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の例示的な有効量には、約25mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、80mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、160mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>、180mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、210mg/m<sup>2</sup>、220mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、260mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、350mg/m<sup>2</sup>、400mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup>、540mg/m<sup>2</sup>、750mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>、または1080mg/m<sup>2</sup>ラパマイシンのいずれかが含まれるが、これらに限定されない。種々の実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物は、約350mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、または30mg/m<sup>2</sup>未満のいずれかのラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、併用療法における投与あたりのラパマイシンまたはその誘導体の量は、約25mg/m<sup>2</sup>、22mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、18mg/m<sup>2</sup>、15mg/m<sup>2</sup>、14mg/m<sup>2</sup>、13mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、11mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、9mg/m<sup>2</sup>、8mg/m<sup>2</sup>、7mg/m<sup>2</sup>、6mg/m<sup>2</sup>、5mg/m<sup>2</sup>、4mg/m<sup>2</sup>、3mg/m<sup>2</sup>、2mg/m<sup>2</sup>、または1mg/m<sup>2</sup>未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、併用療法で使用される組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の有効量を、以下の範囲のいずれかで含む：約1～約5mg/m<sup>2</sup>、約5～約10mg/m<sup>2</sup>、約10～約25mg/m<sup>2</sup>、約25～約50mg/m<sup>2</sup>、約50～約75mg/m<sup>2</sup>、約75～約100mg/m<sup>2</sup>、約100～約125mg/m<sup>2</sup>、約125～約150mg/m<sup>2</sup>、約150～約175mg/m<sup>2</sup>、約175～約200mg/m<sup>2</sup>、約200～約225mg/m<sup>2</sup>、約225～約250mg/m<sup>2</sup>、約25

【 0 1 7 5 】

10

## 20

○

## 30

$\text{mg/m}^2 \sim \text{約 } 25 \text{ mg/m}^2$  または  $\text{約 } 25 \text{ mg/m}^2 \sim \text{約 } 50 \text{ mg/m}^2$  など) である。

## 40

0 mg / m<sup>2</sup> (約 1 2 0 mg / m<sup>2</sup> など) ) である。

## 50

併用療法におけるナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシン／アルブミンナノ粒子組成物）投与のための他の例示的な投与計画には、 $100\text{ mg/m}^2$ （連続して週１回）； $75\text{ mg/m}^2$ （４週間のうちの３週間で週１回）； $100\text{ mg/m}^2$ （４週間のうちの３週間で週１回）； $125\text{ mg/m}^2$ （４週間のうちの３週間で週１回）； $125\text{ mg/m}$ （

3週間のうちの2週間で週1回)； $130\text{ mg/m}$  (連続して週1回)； $175\text{ mg/m}^2$  (2週間毎に1回)； $260\text{ mg/m}^2$  (2週間毎に1回)； $260\text{ mg/m}^2$  (3週間毎に1回)； $180\sim300\text{ mg/m}^2$  (3週間毎)； $60\sim175\text{ mg/m}^2$  (連続して週1回)； $20\sim150\text{ mg/m}^2$  (1週間に2回)；および $150\sim250\text{ mg/m}^2$  (1週間に2回)が含まれるが、これらに限定されない。組成物の投与頻度を、主治医の判断に基づいて、一連の治療にわたって調整することができる。

#### 【0180】

本明細書中に記載のラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物を、併用療法中に種々の経路（非経口（静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、小胞内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、髄腔内、または経皮が含まれる）など）で個体（ヒトなど）に投与することができる。例えば、ナノ粒子組成物を吸入によって投与して、気道の容態を治療することができる。ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物を使用して、肺線維症、閉塞性細気管支炎、肺癌、および気管支肺胞癌などの呼吸器容態を治療することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、静脈内投与する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を経口投与する。

10

#### 【0181】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物および化学療法薬を、表1に記載のいずれかの投与レジメにしたがって投与する。

#### 【0182】

いくつかの実施形態では、a) 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む有効量の組成物、およびb) 表1の1～53行に示す有効量の少なくとも1つの他の化学療法薬を個体に投与する工程を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表1中の1～53行に示す投与レジメのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌である（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。いくつかの実施形態では、癌の1つまたは複数の症状が改善される。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

20

30

#### 【0183】

【表 1 - 1】

表 1

| 行番号 | 組み合わせ                     | レジメ／投薬量                                                                                                                                          |
|-----|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | RAPA+カルボプラチン+ヘルセプチン（登録商標） | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6<br>ヘルセプチン（登録商標）：1週目に 4 mg / kg、その後の全週に 2 mg / kg                 |
| 2.  | RAPAのみ（+ハーセプチン（登録商標））     | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ                                                                                                       |
| 3.  | RAPA+ナベルピン（登録商標）（±G-CSF）  | L 1：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Nav: 15 mg/m <sup>2</sup><br>L 2：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Nav: 20 mg/m <sup>2</sup> |

10

20

【0184】

【表 1 - 2】

| 行番号 | 組み合わせ                               | レジメ／投薬量                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                     | <p>L 3 : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>Nav: 22.5 mg/m<sup>2</sup></p> <p>L 4 : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>Nav: 25 mg/m<sup>2</sup></p> <p>L 5 : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>Nav: 25 mg/m<sup>2</sup></p> <p>全レベルで q w k</p> |
| 4.  | R A P A + ゼローダ (登録商標)               | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>ゼローダ (登録商標) : 825 mg/m<sup>2</sup> D1-14 q3wk</p>                                                                                                                                                                       |
| 5.  | R A P A + アントラサイクリン                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6.  | R A P A + ゲムシタビン                    | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>Gem: 1000 mg/m<sup>2</sup> qwk x 2/3</p>                                                                                                                                                                                |
| 7.  | R A P A + ラパチニブ                     | <p>ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>ラパチニブ : 1 0 0 0 m g / d × 2 日間から開始</p>                                                                                                                                                                                            |
| 8.  | R A P A + F E C ( + ハーセプチン (登録商標) ) | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>F E C : 4 サイクル ( H E R 2 + p t s のための + ハーセプチン (登録商標) )</p>                                                                                                                                                             |
| 9.  | R A P A + カルボプラチン + アバスチン (登録商標)    | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>Carbo: AUC = 2 qwk D1, 8, 15</p> <p>アバスチン (登録商標) : 10 mg/m<sup>2</sup> q2wk</p>                                                                                                                                         |
| 10. | R A P A + アバスチン (登録商標)              | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>+ アバスチン (登録商標)</p>                                                                                                                                                                                                      |
| 11. | R A P A + ゼローダ (登録商標) +             | <p>R A P A : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p>                                                                                                                                                                                                                            |

【 0 1 8 5 】

【表 1 - 3】

| 行番号 | 組み合わせ                                       | レジメ／投薬量                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | ラパチニブ                                       |                                                                                                                                       |
| 12. | RAPA+ゲムシタ<br>ビン                             | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br><br>Gem: 1250 mg/m <sup>2</sup> D1, 8 q3wk                                          |
| 13. | RAPA+スーテン<br>ト（登録商標）                        |                                                                                                                                       |
| 14. | RAPA+AC+G<br>-CSF（+ハーセ<br>プチン（登録商標）<br>）    | AC+G-CSF q2wk x 4<br>その後、<br>RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br>（+HER2のためのハーセプチン（登録商標）+p t s）                          |
| 15. | RAPA+AC+G<br>-CSF（+ハーセ<br>プチン（登録商標）<br>）    | 高濃度のAC+G-CSFを投与<br>その後、RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用<br>療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>（+HER2のためのハーセプチン（登録商標）+p t s）                                |
| 16. | RAPA+AC                                     | ACの後、RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用<br>療法のための上記の任意の用量またはレジメ                                                                                   |
| 17. | RAPA+AC (+G-<br>CSF)                        | AC q 2 w k の後、<br>RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br><br>R x 長さ 1 6 w k s                                              |
| 18. | RAPA+AC<br>（+アバスチン（登<br>録商標））               | 高濃度のACの後、<br>RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ（+HER2における<br>アバスチン（登録商標）+p t s）                                           |
| 19. | RAPA+AC                                     | AC（約60mg/m <sup>2</sup> アドリアマイシンおよび600mg<br>/m <sup>2</sup> シクロホスファミドを2週間毎に1回など）の後、R<br>APA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ |
| 20. | RAPA+AC+ニ<br>ューラスト（neu<br>lasta）（登録<br>商標）） | ACの後、RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用<br>療法のための上記の任意の用量またはレジメ                                                                                   |
| 21. | RAPA+FEC                                    | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメの後、                                                                                     |

【表 1 - 4】

| 行番号 | 組み合わせ                                                    | レジメ／投薬量                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | (+ハーセプチン (登録商標))                                         | 5-FU: 500 mg/m <sup>2</sup> q3wk<br>エピルビシン: 100mg/m <sup>2</sup><br>(ハーセプチン (登録商標) なし)<br>または<br>エピルビシン: 75 mg/m <sup>2</sup><br>(HER2のためのハーセプチン (登録商標) あり<br>+ p t s)<br>シクロホスファミド: 500 mg/m <sup>2</sup> q3wk                          |
| 22. | RAPA+ゲムシタ<br>ビン+エピルビシン                                   | Arm1: ネオアジュバント: Gem: 2000mg/m <sup>2</sup> 、<br>RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法<br>のための上記の任意の用量またはレジメ、<br>Epi 50 mg/m <sup>2</sup> q2wk x 6<br>Arm2: アジュバント: Gem: 2000mg/m <sup>2</sup> 、<br>RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ |
| 23. | RAPA+ハーセプ<br>チン (登録商標) +<br>ナベルビン                        | RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ+ハーセプチン (登録商標<br>)、その後、ナベルビン (登録商標) +ハーセプチン (登録<br>商標)                                                                                                                                   |
| 24. | RAPA+カルボプ<br>ラチン (+ハーセプ<br>チン (登録商標))<br>+AC             | TAC<br>対<br>AC、その後、RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体:<br>併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ+<br>carbo<br><br>対<br>AC後、RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用<br>療法のための上記の任意の用量またはレジメ+carbo<br>+ハーセプチン (登録商標)                                                                    |
| 25. | RAPA+カペシタ<br>ビン                                          | RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br><br>ゼローダ (登録商標) 850 mg/m <sup>2</sup> D1-14 q3wk x 4                                                                                                                                 |
| 26. | RAPA+カルボプ<br>ラチン (+アバスチ<br>ン (登録商標))                     | RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo qwk+HER2におけるアバスチン (登録商<br>標) + p t s                                                                                                                                           |
| 27. | RAPA+カルボプ<br>ラチン+ハーセプチ<br>ン (登録商標) +ア<br>バスチン (登録商標<br>) | RAPA: ラパマイシンまたはその誘導体: 併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ<br><br>Carbo: AUC = 5<br>+ハーセプチン (登録商標)                                                                                                                                                 |

【0187】

【表 1 - 5】

| 行番号 | 組み合わせ                          | レジメ／投薬量                                                                                          |
|-----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                | +アバスチン（登録商標）<br>4週間サイクル×6                                                                        |
| 28. | RAPA+ラパチニブ                     | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>ラパチニブ：1000mg／日                                     |
| 29. | RAPA+カペシタビン                    | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>ゼローダ（登録商標）1000 mg/m <sup>2</sup> D1-14 q3wk x 4    |
| 30. | RAPA±アバスチン（登録商標）+AC（+G-CSF）    | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ±アバスチン（登録商標）<br>その後、A qwk+C毎日                          |
| 31. | RAPA+AC                        | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ、その後にAC                                                |
| 32. | RAPA+カルボプラチン+アバスチン（登録商標）       | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo: AUC=6 q3wk<br>アバスチン（登録商標）：15 mg/kg<br>4サイクル |
| 33. | RAPA+カルボプラチン                   | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo、AUC=6 q3wkで固定                                |
| 34. | RAPA+カルボプラチン+アバスチン（登録商標）       |                                                                                                  |
| 35. | RAPA+ゲムシタビンまたはRAPA+アバスチン（登録商標） |                                                                                                  |
| 36. | RAPA+カルボプラチン+アバスチン（登録商標）       | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo: AUC=6 q3wk+アバスチン（登録商標）                      |
| 37. | RAPA+アリムタ（登録商標）                | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ                                                       |

【0188】

【表 1 - 6】

| 行番号 | 組み合わせ                   | レジメ／投薬量                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                         | ペメトレキセド : 500mg q3wk                                                                                                                    |
| 38. | RAPA+シスプラチン             |                                                                                                                                         |
| 39. | RAPA+ナベルピン（登録商標）+シスプラチン |                                                                                                                                         |
| 40. | RAPA+カルボプラチン            | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo: AUC = 6 q3wk                                                                   |
| 41. | RAPA+カルボプラチン            | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>Carbo: AUC = 6                                                                        |
| 42. | RAPA+アバスタチン（登録商標）       | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>アバスタチン（登録商標） : 10mg/m <sup>2</sup> q2wk                                               |
| 43. | RAPA+5-FU+シスプラチン        | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>5-FU: 750 mg/m <sup>2</sup> CIV x 5<br>シスプラチン : 75 mg/m <sup>2</sup> D1<br>その後、XRT／手術 |
| 44. | RAPA+セツキシマブ             |                                                                                                                                         |
| 45. | RAPA+サトラプラチン            |                                                                                                                                         |
| 46. | RAPA+ゲムシタビン             | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>ゲムシタビン : 1000mg/m <sup>2</sup> D1 および D8                                              |
| 47. | RAPA+ゲフィチニブ             | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>ゲフィチニブを 1000mg / d x 2 で開始する                                                          |
| 48. | RAPA+ソラフェニブ+カルボプラチン     | RAPA : ラパマイシンまたはその誘導体 : 併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ<br>ソラフェニブ : D2 ~ D19<br>Carbo: AUC = 6 D1                                                |

10

20

30

40

【表 1 - 7】

| 行番号 | 組み合わせ                       | レジメ／投薬量                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49. | RAPA+カペシタ<br>ビン             | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のため<br>の上記の任意の用量またはレジメ+ゼローダ（登録商標）（<br>約500～2500mg/m <sup>2</sup> の範囲（約550mg/m <sup>2</sup> 、<br>650mg/m <sup>2</sup> 、85mg/m <sup>2</sup> 、850mg/m <sup>2</sup> 、<br>100mg/m <sup>2</sup> 、1250mg/m <sup>2</sup> のいずれかなど）） |
| 50. | RAPA+ゲムシタ<br>ビン             | 毎週                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 51. | RAPA+抗血管新<br>生薬             |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 52. | RAPA+プロテア<br>ソームインヒビター      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 53. | RAPA+チロシン<br>キナーゼインヒビタ<br>ー |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 54. | RAPA+EGFR<br>インヒビター         |                                                                                                                                                                                                                                                    |

10

20

本明細書中で使用する場合（例えば、表1）、RAPAは、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を含む組成物をいい、GW572016はラパチニブをいい、Xelはカペシタビンまたはゼローダ（登録商標）をいい、ベバシズマブはアバスチンとしても公知であり、トラスツズマブはハーセプチンとしても公知であり、ペメトレキセドはアリムタとしても公知であり、セツキシマブエルビタックス（登録商標）としても公知であり、ゲフィチニブはイレッサとしても公知であり、FECは5-フルオロウラシル、エピルビシン、およびシクロホスファミドの組み合わせをいい、ACはアドリアマイシン+シクロホスファミドの組み合わせをいう。

30

## 【0190】

本明細書中で使用する場合（例えば、表1）、AUCは曲線下面積をいい、q4wkは4週間毎に1回の投与をいい、q3wkは3週間毎に1回の投与をいい、q2wkは2週間毎に1回の投与をいい、qwは毎週の投与をいい、qw×3/4は3週間毎週投与し、4週目で中止することをいい、qw×2/3は2週間毎週投与し、3週目で中止することをいう。

40

## 【0191】

いくつかの実施形態では、本発明は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を投与する工程を含む第1の療法および手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、標的療法、寒冷療法、超音波療法、および／または光力学療法を含む第2の療法を含む、癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、a) ラパマイシンおよびアルブミンのナノ粒子を含む組成物を個体に投与する工程を含む第1の療法、およびb) 手術、照射、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、標的療法、寒冷療法、超音波療法、および／または光力学療法を含む第2の療法を含む。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌であり得る。

50

いくつかの実施形態では、第2の療法は放射線療法である。いくつかの実施形態では、第2の療法は手術である。

#### 【0192】

ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物の投与は、照射および／または手術前、照射および／または手術後、または照射および／または手術と同時であり得る。例えば、ナノ粒子組成物の投与は、数分から数週間までの範囲の間隔で照射および／または手術療法に前後し得る。いくつかの実施形態では、第1の療法と第2の療法との間隔は、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子および照射／手術が依然として細胞に対して有利に組み合わせられた影響を及ぼすことができる間隔である。例えば、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を、照射および／または手術の約1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108、120時間前未満のいずれかで投与することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、照射および／手術の約9時間未満前に投与する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、照射／手術の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日未満前のいずれかに投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を、照射および／または手術の約1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108、または120時間未満後のいずれかで投与する。いくつかの実施形態では、2つの治療の間を数日から数週間あけて、治療間隔を有意に延長することが望ましいかもしれない。

#### 【0193】

本明細書中で意図される照射には、例えば、 $\gamma$ 線、X線（外部ビーム）、および腫瘍細胞への放射性同位体の有向（directed）送達が含まれる。他の形態のDNA破壊因子（マイクロ波およびUV照射など）も意図される。単回線量または線量分割スケジュールにおける一連の分割線量（small dose）を照射することができる。本明細書中で意図される照射量は、約1～約100 Gyの範囲（例えば、約5～約80、約10～約50 Gy、または約10 Gyが含まれる）である。総線量を、分割レジメで適用することができる。例えば、レジメは、各2 Gyの分割線量を含むことができる。放射性同位体の線量範囲は、同位体の半減期ならびに放出された照射の強度および型に応じて広範に変化する。

#### 【0194】

照射が放射性同位体の使用を含む場合、同位体を、標的組織に対するラジオヌクレオチド（radionuclide）を保有する治療抗体などの標的薬（targeting agent）に抱合することができる。適切な放射性同位体には、アスタチン<sup>211</sup>、炭素<sup>14</sup>、クロム<sup>51</sup>、塩素<sup>36</sup>、鉄<sup>57</sup>、コバルト<sup>58</sup>、鉄<sup>67</sup>、Eu<sup>152</sup>、ガリウム<sup>67</sup>、水素<sup>3</sup>、ヨウ素<sup>123</sup>、ヨウ素<sup>131</sup>、インジウム<sup>111</sup>、鉄<sup>59</sup>、リン<sup>32</sup>、レニウム<sup>186</sup>、セレン<sup>75</sup>、硫黄<sup>35</sup>、テクニシウム<sup>99m</sup>、および／またはイットリウム<sup>90</sup>が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0195】

いくつかの実施形態では、少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上のいずれかで同程度に治療されるのに必要な通常量のラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を減少させるのに十分な照射を個体に適用する。いくつかの実施形態では、少なくとも約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上のいずれかで同程度に治療されるのに必要な通常線量の照射を減少させるのに十分なラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を投与する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物の用量および照射の線量は、単独で使用した場合の各々の対応する通常量と比較して減少する。

#### 【0196】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物投与および放射線療法投与の組み合わせによって相乗作用が得られる。いくつかの実施形態では、ラ

パマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子組成物を約 50 mg ～ 540 mg または約 30 mg / m<sup>2</sup> ～ 300 mg / m<sup>2</sup> の用量で 1 回投与し、80 Gy / 日で 5 回照射する。

【0197】

化学療法薬および／またはホルモン療法薬の投与と併せた上記開示のラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子組成物の投与は、放射線療法および／または手術と併せたものと同様に適用可能である。

【0198】

いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体のナノ粒子および／または化学療法薬のナノ粒子組成物を、表 2 に記載の投与レジメのいずれかにしたがって、照射と併せて投与する。

【0199】

いくつかの実施形態では、a) 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む組成物を個体に投与する工程を含む第 1 の療法；および b) 表 2 中の行 1 ～ 11 に示す照射を含む第 2 の療法を含む、個体の癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物および化学療法薬の投与は、表 2 中の行 1 ～ 11 に示す投与レジメンのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン療法が実質的に無効である癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍ではない（すなわち、固形腫瘍以外）。いくつかの実施形態では、癌は形質細胞腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、腎細胞癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫）、卵巣癌、または乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は腺癌である（すなわち、腺癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌ではない（すなわち、結腸癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は乳癌ではない（すなわち、乳癌以外）。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、前立腺癌、または脳腫瘍ではない。

【0200】

【表 2 - 1】

表 2

| 行番号 | 組み合わせ           | レジメ／投薬量                                                                                                                 |
|-----|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | RAPA+照射         |                                                                                                                         |
| 2   | RAPA+カルボプラチン+照射 |                                                                                                                         |
| 3   | RAPA+カルボプラチン+照射 | 1 サイクル RAPA / Carbo 誘導、その後の週に 2 または 3 回のパルス RAPA + 照射                                                                   |
| 4   | RAPA+カルボプラチン+照射 |                                                                                                                         |
| 5   | RAPA+カルボプラチン+照射 | RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体<br>：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ + carbo + 照射、その後の RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体<br>：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ + carbo |

【0201】

【表 2 - 2】

| 行番号 | 組み合わせ                         | レジメ／投薬量                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                               |                                                                                                                                                                                 |
| 6   | RAPA+照射                       |                                                                                                                                                                                 |
| 7   | RAPA+セツキシマブ+照射                |                                                                                                                                                                                 |
| 8   | RAPA+カルボプラチン+5-FU+ヒドロキシ尿素+照射  | <p>RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ+carbo：AUC=2</p> <p>その後、</p> <p>同時化学放射線：RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ：5-FU：600mg/m<sup>2</sup>；ヒドロキシ尿素：5000mg BID</p> |
| 9   | RAPA+カルボプラチン+エルビタックス（登録商標）+照射 | <p>RAPA：ラパマイシンまたはその誘導体：併用療法のための上記の任意の用量またはレジメ</p> <p>エルビタックス（登録商標）：400mg/m<sup>2</sup>（7日目）、250mg/m<sup>2</sup> qwk x 7</p> <p>Carbo: AUC = 1.5 qwk x 7</p> <p>IMRT</p>         |
| 10  | RAPA+ゲムシタビン+照射                | Qwk                                                                                                                                                                             |
| 11  | RAPA+シスプラチン+照射                |                                                                                                                                                                                 |

## メトロノーム療法レジメ

本発明はまた、本明細書中に記載の任意の治療方法および投与方法のためのメトロノーム療法を提供する。例示的なメトロノーム療法レジメおよびメトロノーム療法レジメの使用のための実施形態を、以下で考察し、米国特許出願公開第2006/0263434号として公開された2006年2月21日出願の米国特許出願第11/359,286号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示されている（段落0138～0157に記載のものなど）。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、少なくとも1ヶ月にわたって投与し、各投与の間隔はわずか約1週間しかなく、投与でのラパマイシンまたはその誘導体の用量は、伝統的な投与レジメ後のその最大耐量の約0.25%～約25%である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、少なくとも2ヶ月にわたって投与し、各投与の間隔はわずか約1週間しかなく、投与でのラパマイシンまたはその誘導体の用量は、伝統的な投与レジメ後のその最大耐量の約1%～約20%である。いくつかの実施形態では、投与あたりのラパマイシンまたはその誘導体の用量は、最大耐量の約25%、24%、23%、22%、20%、18%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、または1%未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物を、1週間に少なくとも約1回、

2回、3回、4回、5回、6回、または7回（すなわち、毎日）のいずれかで投与する。いくつかの実施形態では、各投与の間隔は、約6ヶ月間、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日間未満のいずれかである。いくつかの実施形態では、各投与の間隔は、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ヶ月間超のいずれかである。いくつかの実施形態では、組成物を、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72、または84ヶ月間のいずれかの期間にわたって投与する。

#### 医薬品

本明細書中に記載の癌の治療方法で使用するラパマイシンを含むナノ粒子を含む組成物、投与方法、および投与レジメを本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンは、ラパマイシンまたはその誘導体もしくは薬学的に許容可能な塩であり得る。したがって、本発明はこれらの実施形態の全てを意図し、これらを含む。ラパマイシンは、時折、他の場所でシロリムス、ラパムン、またはラパミュンと呼ばれる。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するか、ラパマイシンと同一の一般的化学クラスにある化合物が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、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性質、薬理的性質、化学的性質、および／または物理学的性質（例えば、官能性が含まれる）を保持する。いくつかの実施形態では、ラパマイシン誘導体は、ラパマイシン活性の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のいずれかを有する。例えば、ラパマイシン誘導体に起因する腫瘍サイズ、癌細胞数、または腫瘍の成長率の減少は、好ましくは、同量のラパマイシンに起因する対応する減少の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のいずれかである。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（WO2006/089207号（その全体が本明細書中で参考として援用される）の第22段落に開示のものなど）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、Si i A-9268A、オキサアザシクロヘントリアコンチン（oxaazacyclohentriacontine）、テムシロリムス（CCI-779（Wyeth））、エベロリムス（RAD001（Novartis））、ピメクロリムス（ASM981）、SDZ-RAD、SAR943、ABT-578、AP23573、およびビオリムスA9が含まれる。

#### キャリアタンパク質

本明細書中に記載の癌の治療方法用のラパマイシンおよびキャリアタンパク質を含むナノ粒子を含む組成物、投与方法、および投与レジメを本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンは、ラパマイシンまたはその誘導体もしくは薬学的に許容可能な塩であり得る。したがって、本発明はこれらの実施形態の全てを意図し、これらを含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はアルブミンである。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質はヒト血清アルブミンである。

#### 【0203】

適切なキャリアタンパク質の例には、通常は血液または血漿で見出されるタンパク質が含まれ、これらには、アルブミン、免疫グロブリン（IgAが含まれる）、リボタンパク質、アポリポタンパク質B、 $\alpha$ -酸糖タンパク質、 $\beta$ -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（transferin）、フィブロネクチン、第VII因子、第VII因子、第IX因子、および第X因子などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質は、非血液タンパク質（カゼイン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、または $\beta$ -ラクトグロブリン）である。キャリアタンパク質は、起源が天然であるか合成で調製されたものである。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能なキャリアは、アルブミン（ヒト血清アルブミン（HSA）など）を含む。HSA

は、Mr 65Kの高可溶性球状タンパク質であり、585アミノ酸からなる。HSAは、血漿中で最も豊富なタンパク質であり、ヒト血漿のコロイド浸透圧の70～80%を占める。HSAのアミノ酸配列は、全部で17のジスルフィド架橋、1つの遊離チオール(Cys34)、および1つのトリプトファン(Trp214)を含む。他のアルブミン(ウシ血清アルブミンなど)が意図される。かかる非ヒトアルブミンの使用は、例えば、非ヒト哺乳動物(獣医学的動物(ペットおよび家畜が含まれる)など)におけるこれらの組成物の使用状況で適切であり得る。

#### 【0204】

ヒト血清アルブミン(HSA)は、複数の疎水性結合部位(脂肪酸について全部で8個、HSAの内因性リガンド)を有し、多様な薬物組(特に、天然且つ負電荷の疎水性化合物)に結合する(Goodmanら, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。表面付近に荷電したリジン残基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り、極性リガンド特性のための結合点として機能する、HSAのサブドメインIIAおよびIIIA中の2つの高親和性結合部位が提案されている(例えば、Fehskeら, Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curryら, Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugioら, Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), Heら, Nature, 358, 209-15 (1992)、およびCarterら, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)を参照のこと)。

#### 【0205】

組成物中のキャリアタンパク質(例えば、アルブミン)は、一般に、ラパマイシンまたはその誘導体のキャリアとしての機能を果たす。すなわち、組成物中のキャリアタンパク質は、キャリアタンパク質を含まない組成物と比較して、ラパマイシンまたはその誘導体を水性溶媒により容易に懸濁させるか、懸濁の維持に役立つ。これにより、ラパマイシンまたはその誘導体を溶解するための有毒溶媒の使用を回避することができ、それにより、ラパマイシンまたはその誘導体の個体(例えば、ヒト)への投与における1つまたは複数の副作用を減少させることができる。いくつかの実施形態では、組成物は、有機溶媒または界面活性剤を実質的に含まない(例えば、含まない)。組成物を個体に投与した場合に組成物中の有機溶媒または界面活性剤の量が個体において1つまたは複数の副作用を引き起こすのに十分でない場合、組成物は、「有機溶媒は実質的に含まない」または「界面活性剤を実質的に含まない」。

#### 【0206】

ラパマイシンが長期間(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など)水性溶媒中に懸濁されたままである(例えば、視覚可能な沈殿または沈降を含まない)場合、ラパマイシンは水性懸濁液中で「安定化されている」。懸濁液は、一般に、個体(例えば、ヒト)への投与に適切であるが、必ずしも必要でない。懸濁液の安定性を、一般に(しかし、必ずしも必要でない)、保存温度(室温(例えば、20～25℃)または冷蔵条件(例えば、4℃)など)で評価する。例えば、懸濁液の調製から約15分後に懸濁液が裸眼または1000倍の光学顕微鏡下で観察した場合に視覚可能な凝結または粒子凝集を示さない場合、懸濁液は保存温度で安定である。安定性を、加速試験条件下(約40℃を超える温度など)で評価することもできる。

#### 【0207】

いくつかの実施形態では、組成物は、ラパマイシンおよびキャリアタンパク質を含む(種々の実施形態では、本質的にラパマイシンおよびキャリアタンパク質からなる)ナノ粒子を含む。ラパマイシンが液体である場合、粒子またはナノ粒子は、液滴またはナノ液滴

ともいう。いくつかの実施形態では、ラパマイシンを、キャリアタンパク質でコーティングする。水難溶性医薬品の粒子（ナノ粒子など）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号に開示されており、米国特許出願公開第2005/0004002A1号にも開示されている。

#### 【0208】

本明細書中に記載の組成物中のキャリアタンパク質の量は、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体および他の成分に応じて変化するであろう。いくつかの実施形態では、組成物は、水性懸濁液（例えば、安定なコロイド懸濁液の形態（例えば、安定なナノ粒子懸濁液））中でラパマイシンを安定化するのに十分な量のキャリアタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質は、水性媒体中のラパマイシンの沈殿速度を減少させる量で存在する。粒子含有組成物について、キャリアタンパク質量は、ラパマイシン粒子のサイズおよび密度にも依存する。

10

#### 【0209】

本発明の任意の態様のいくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体を、キャリアタンパク質（アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）など）でコーティングする。種々の実施形態では、組成物は、約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%超のいずれかのラパマイシンまたはその誘導体をナノ粒子形態で含む。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、約50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、または99重量%超のいずれかでナノ粒子を構成する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、非ポリマーマトリックスを有する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、無水形態、不定形形態、および／または非結晶形態である。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は無定形である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、高分子材料（ポリマーマトリックスなど）を実質的に含まないラパマイシンまたはその誘導体のコアを含む。

20

#### 【0210】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子またはナノ粒子組成物中のアルブミン：ラパマイシン重量比は、約18：1以下、15：1以下、14：1以下、13：1以下、12：1以下、11：1以下、10：1以下、9：1以下、8：1以下、7.5：1以下、7：1以下、6：1以下、5：1以下、4：1以下、または3：1以下のいずれかである。いくつかの実施形態では、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粒子（例えば、ナノ粒子）（例えば、アルブミンでコーティングしたラパマイシンまたはその誘導体の粒子）の安定な水性懸濁液を含む。

30

#### 【0211】

いくつかの実施形態では、組成物は、わずか約1000ナノメートル（nm）（わずか約900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、または100nmのいずれかなど）の平均または平均直径の任意の形状（例えば、球状または非球状）のナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、粒子の平均または平均直径は、わずか約200nmでしかない。いくつかの実施形態では、粒子の平均または平均直径は、約20～約400nmである。いくつかの実施形態では、粒子の平均または平均直径は、約40～約200nmである。いくつかの実施形態では、粒子は滅菌濾過可能である。

40

#### 【0212】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、キャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むコーティングでコーティングしたラパマイシンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、コーティングは、キャリアタンパク質から本質的になるかキャリアタンパク質からなる。いくつかの実施形態では、ラパマイシン（またはラパマイシン誘導体）のナノ粒子組成物のナノ粒子部分中のキャリアタンパク質の少なくとも一部を架橋する（例えば、ジスルフィド結合によって架橋する）。

#### 【0213】

本明細書中に記載のナノ粒子は、乾燥処方物（例えば、凍結乾燥組成物）で存在するか

50

、生体適合性溶媒中に懸濁することができる。適切な生体適合性媒体には、水、緩衝化水性媒体、生理食塩水、緩衝化生理食塩水、任意選択的に緩衝化されたアミノ酸溶液、任意選択的に緩衝化されたタンパク質溶液、任意選択的に緩衝化された糖溶液、任意選択的に緩衝化されたビタミン溶液、任意選択的に緩衝化された合成ポリマー溶液、および液体含有乳濁液などが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0214】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、血液不溶性ガスを含まないか、ガス充填微小気泡を含まない。

#### 【0215】

本明細書中に記載の組成物中のキャリアタンパク質の量は、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体および他の成分に応じて変化するであろう。いくつかの実施形態では、組成物は、水性懸濁液（例えば、安定なコロイド懸濁液の形態（例えば、安定なナノ粒子懸濁液））中でラパマイシンを安定化するのに十分な量のキャリアタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、キャリアタンパク質は、水性媒体中のラパマイシンの沈殿速度を減少させる量で存在する。キャリアタンパク質量は、ラパマイシン粒子のサイズおよび密度にも依存する。

#### 【0216】

ヒトへの水難溶性医薬品の投与（水難溶性医薬品および生体適合性ポリマー（キャリアタンパク質など）を含む薬学的組成物のヒトへの投与）に関連する副作用を減少させる方法も本明細書中に提供する。例えば、本発明は、水難溶性医薬品投与に関連する種々の副作用（骨髄抑制、神経毒性、過敏症、炎症、静脈刺激、静脈炎、疼痛、皮膚炎、好中球減少症性発熱、アナフィラキシー反応、血液学的毒性、および脳または神経学的毒性、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない）を減少する方法を提供する。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体投与に関連する過敏反応（例えば、重篤な皮膚発疹、蕁麻疹、潮紅、呼吸困難、頻拍、癌（例えば、リンパ腫）；胸痛；黒色便；疾患の全身症状、息切れ；腺の腫脹；体重減少；黄色の皮膚および眼球、腹痛；原因不明の不安；血尿または混濁尿；骨痛；悪寒；錯乱；痙攣（発作）；咳；尿意の減少；速い、遅い、または不規則な心拍；発熱；頻尿；口渴の増加；無食欲；腰部または脇腹の痛み；情緒の変化；筋肉痛または筋痙攣；嘔気または嘔吐；唇、手、または足の周囲のしびれまたは刺痛；排尿痛または排尿困難；発疹；咽喉痛；唇上または口内のびらんまたは白斑；手、足首、足、または下腿部の腫脹；腫脹性の腺；呼吸障害；異常な出血または紫斑；異常な疲労または脱力；足の脱力または重感、皮膚の潰瘍またはびらん、体重増加、座瘡；便秘；下痢；運動困難；頭痛；エネルギー喪失または脱力；筋肉痛または筋硬直；疼痛；震えまたは悪寒戦慄；睡眠障害；鼻血；および／または顔面の腫脹が含まれる）を減少する方法を提供する。しかし、これらの副作用は例示に過ぎず、ラパマイシンに関連する他の副作用または副作用の組み合わせを減少させることができる。副作用は、即時型または遅延型であり得る（治療開始から数日間、数週間、数ヵ月間、または数年間などで発生しない）。

#### 組成物中の抗菌薬

いくつかの実施形態では、本発明の組成物はまた、抗菌薬（例えば、ラパマイシンまたはその誘導体に加えて、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する組成物中の微生物成長を有意に阻害する（例えば、遅延する、減少させる、減速する、および／または防止する）のに十分な量の薬剤）を含む。例示的な微生物薬および微生物薬の使用のための実施形態は、2006年8月30日出願の米国特許出願第11/514,030号（段落番号0036～0058に記載のものなど）に開示されている。いくつかの実施形態では、抗菌薬は、キレート剤（EDTA、エデト酸塩、クエン酸塩、ペンテト酸、トロメタミン、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、その誘導体、またはその混合物など）である。いくつかの実施形態では、抗菌薬は多座キレート剤である。いくつかの実施形態では、抗菌薬は非キレート剤（亜硫酸塩、安息香酸、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラベン、またはその誘導体のいずれかなど）である。いくつかの実施

形態では、上記で考察したラパマイシンまたはその誘導体以外の抗菌薬は、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメに含まれないか使用されない。

#### 糖含有組成物

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書中に記載の治療方法で使用する糖を含む。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書中に記載の治療方法で使用する糖および抗菌薬の両方を含む。例示的な糖および糖使用のための実施形態は、2006年8月30日出願の米国特許出願第11/514,030号（段落番号0084～0090に記載のものなど）に開示されている。いくつかの実施形態では、糖は、凍結乾燥組成物が糖を使用せずに溶解するよりも迅速に凍結乾燥組成物が水中および／または水溶液中に溶解または懸濁する再構成増強剤としての機能を果たす。いくつかの実施形態では、組成物は、乾燥組成物の再構成または再懸濁によって得られる液体（例えば、水性）組成物である。いくつかの実施形態では、組成物中の糖の濃度は、約50mg/ml超である。いくつかの実施形態では、糖は、糖を使用しない組成物と比較して、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の安定性を増加させるのに有効である量である。いくつかの実施形態では、糖は、糖を使用しない組成物と比較して、組成物の濾過性を改善するのに有効な量で存在する。

#### 【0217】

本明細書中に記載の糖含有組成物は、さらに、1つまたは複数の抗菌薬（本明細書中または2006年8月30日出願の米国特許出願第11/514,030号に記載の抗菌薬など）を含むことができる。1つまたは複数の糖に加えて、他の再構成増強剤（米国特許出願公開第2005/0152979号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載のものなど）を、組成物に添加することもできる。いくつかの実施形態では、糖は、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメに含まれないか使用されない。

#### 組成物中の安定剤

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する安定剤も含む。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する抗菌薬および／または糖および／または安定剤を含む。例示的な安定剤および安定剤使用のための実施形態は、2006年8月30日出願の米国特許出願第11/513,756号（段落番号0038～0083および0107～0114に記載のものなど）に開示されている。その実施形態の1つにおいて、本発明は、非経口投与のための長期保存、高温、または希釈などの一定条件への暴露の際に望ましい治療効果を保持し、物理的および／または化学的安定性を保持するラパマイシンの組成物および調製方法を提供する。安定剤には、例えば、キレート剤（例えば、クエン酸塩、リンゴ酸、エデト酸塩、またはペント酸塩）、ピロリン酸ナトリウム、およびグルコン酸ナトリウムが含まれる。1つの実施形態では、本発明は、クエン酸塩、ピロリン酸ナトリウム、EDTA、グルコン酸ナトリウム、クエン酸塩、および塩化ナトリウム、および／またはその誘導体を含むラパマイシンまたはその誘導体の薬学的処方物を提供する。別の実施形態では、本発明は、界面活性剤を含むラパマイシンの組成物を提供する。処方物調製のために使用されるラパマイシンは、組成物に組み込まれる前は無水形態である。

#### 【0218】

いくつかの実施形態では、安定剤は、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメに含まれないか使用されない。

#### 薬学的組成物および処方物

本明細書中に記載の組成物を、記載のナノ粒子組成物を本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する当該分野で公知の薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、安定剤、または他の薬剤と組み合わせることによって薬学的処方物などの処方物の調製で使うことができる。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を

含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、a) ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子およびb) 少なくとも1つの他の治療薬を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬は、化学療法薬（本明細書中に記載の任意の化学療法薬など）を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬はホルモン療法薬を含む。

#### 【0219】

ナノ粒子の負のゼータ電位の増加によって安定性を増加させるために、一定の負電荷の成分を添加することができる。かかる負電荷の成分には、胆汁酸塩、胆汁酸、グリココール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸、およびその他；リン脂質（レシチン（卵黄）ベースのリン脂質（以下が含まれる：ホスファチジルコリン：パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、パルミトイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルリノレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルオレオイルホスファチジルコリン、ステアロイルアラキドイルホスファチジルコリン、およびジパルミトイルホスファチジルコリン）が含まれる）が含まれるが、これらに限定されない。他のリン脂質には、L- $\alpha$ -ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジオレオイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、水素化ダイズホスファチジルコリン（HSPC）、および他の関連化合物が含まれる。負電荷の界面活性剤または乳化剤はまた、添加物（例えば、硫酸ナトリウムコレステリルなど）として適切である。

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、組成物は、ヒトへの投与に適切である。いくつかの実施形態では、組成物は、哺乳動物（獣医学的文脈では、ペットおよび家畜など）への投与に適切である。広範な種々の本発明の組成物の適切な処方物が存在する（例えば、米国特許第5,916,596号および同第6,096,331号（その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）。以下の処方物および方法は例示のみを目的とし、本発明を決して制限しない。経口投与に適切な処方物は、（a）溶液（希釈剤（水、生理食塩水、またはオレンジジュースなど）に溶解した有効量の化合物など）（b）所定量の有効成分を固体または顆粒としてそれぞれ含むカプセル、サシェ、または錠剤、（c）適切な液体を含む懸濁液、（d）適切な乳濁液、および（e）粉末を含むことができる。錠剤形態は、1つまたは複数のラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、保湿剤、防腐剤、香味物質、および薬理学的に適合可能な賦形剤を含むことができる。ロゼンジ形態は、フレーバー（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に有効成分を含むことができ、同様に、不活性基剤（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）中に有効成分を含む香剤を含むことができ、有効成分に加えて当該分野で公知の賦形剤などを含む乳濁液およびゲルなどを含むことができる。

#### 【0221】

非経口投与に適切な処方物には、処方物を意図するレシピエントの血液と適合可能にする抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および溶質を含むことができる水性および非水性の等張滅菌注射液、ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および防腐剤を含むことができる水性および非水性の滅菌懸濁液が含まれる。処方物は、単回用量または複数回用量の密封容器（アンプルおよびバイアルなど）中に存在することができ、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する直前に注射用の滅菌液体賦形剤（すなわち、水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件下で保存することができる。即時注射溶液および懸濁液を、前記の滅菌粉末、顆粒、および錠剤などから調製することができる。注射処方物が好ましい。

#### 【0222】

エアゾール投与に適切な処方物は、本発明の組成物を含む。本発明の組成物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および溶質を含むことができる水性および非水性の等張滅菌溶液ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および防腐剤を単独または他の適切な成分と組み合わせて含むことができる水性および非水性の滅菌懸濁液を含み、吸入によって投与すべきエアゾール処方物にすることができる。これらのエアゾール処方物を、加圧された許容可能な噴射剤（ジクロロジフルオロメタン、プロパン、および窒素など）に含めることができる。これらを、非加圧調製物のための医薬品としてネブライザーまたはアトマイザー中などに処方することもできる。

#### 【0223】

いくつかの実施形態では、組成物を、約4.5～約9.0のpH範囲（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範囲が含まれる）を有するように処方する。いくつかの実施形態では、組成物のpHを、約6以上（例えば、約6.5、7、または8以上のいずれか（例えば、約8）が含まれる）に処方する。組成物を、適切な等張性調整剤（グリセロールなど）の添加によって血液と等張になるように作製することもできる。

#### 【0224】

本発明のナノ粒子を、硬カプセルまたは軟カプセルに封入することができるか、打錠することができるか、飲料または食物と共に組み込むことができるか、食事に組み込むことができる。カプセルを、ナノ粒子と不活性な薬学的希釈剤との混合および適切なサイズの硬ゼラチンカプセルへの混合物の挿入によって処方することができる。軟カプセルが望ましい場合、許容可能な植物油、軽質石油（light petroleum）、または他の不活性油を有するナノ粒子のスラリーを、ゼラチンカプセルへの加工（machine）によってカプセル化することができる。

#### 【0225】

本明細書中に記載の組成物および処方物を含む単位投薬形態も提供する。これらの単位投薬形態を、単一または複数の単位投薬量で適切なパッケージング中に保存することができる。さらに滅菌し、密封することもできる。例えば、薬学的組成物（例えば、薬学的組成物の投薬量または単位投薬形態）は、（i）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質を含むナノ粒子および（ii）薬学的に許容可能なキャリアを含むことができる。他の例では、薬学的組成物（例えば、薬学的組成物の投薬量または単位投薬形態）は、a）ラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子およびb）少なくとも1つの他の治療薬を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬は、化学療法薬（本明細書中に記載の任意の化学療法薬など）を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬はホルモン療法薬を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物はまた、癌治療に有用な1つまたは複数の他の化合物（またはその薬学的に許容可能な塩）を含む。種々の実施形態では、組成物中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、以下の範囲のいずれかで含まれる：約20～約50mg、約50～約100mg、約100～約125mg、約125～約150mg、約150～約175mg、約175～約200mg、約200～約225mg、約225～約250mg、約250～約300mg、または約300～約350mg。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、投薬量または単位投薬形態）中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54mg～約540mg（約180mg～約270mgなど）または約216mgの範囲のラパマイシンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、キャリアは、非経口投与（例えば、静脈内投与）に適切である。いくつかの実施形態では、タキサンは組成物中に含まれない。いくつかの実施形態では、ラパマイシンまたはその誘導体は、組成物中に含まれる癌治療のための唯一の薬学的に活性な薬剤である。

#### 【0226】

いくつかの実施形態では、本発明は、（i）単位投薬量中のラパマイシンまたはその誘導体の量が約180mg～約270mgの範囲である、キャリアタンパク質およびラパマイシンまたはその誘導体を含むナノ粒子および（ii）薬学的に許容可能なキャリアを含

む癌治療のための投薬形態（例えば、単位投薬形態）を特徴とする。いくつかの実施形態では、単位投薬形態中のラパマイシンまたはその誘導体の量には、約 216 mg が含まれる。

#### 【0227】

本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する適切なパッケージング中に本明細書中に記載の組成物、処方物、および単位投薬量を含む製品も提供する。本明細書中に記載の適切なパッケージングは当該分野で公知であり、例えば、バイアル（密封バイアル）、液体用容器（v e s s e l）（密封液体用容器）、アンプル、ボトルジャー、およびフレキシブルパッケージング（例えば、密封マイヤーバッグまたはプラスチックバッグ）などが含まれる。これらの製品を、さらに滅菌および／または密封することができる。

#### キット

本発明はまた、本明細書中に記載の治療方法、投与方法、および投薬レジメで使用する本明細書中に記載の組成物、処方物、単位投薬量、および製品を含むキットを提供する。本発明のキットは、ラパマイシンまたはその誘導体含有ナノ粒子組成物（処方物または単位投薬形態および／または製品）を含む1つまたは複数の容器を含み、いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の任意の治療方法にしたがって使用するための説明書をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは少なくとも1つの他の治療薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬は、化学療法薬（本明細書中に記載の任意の化学療法薬など）を含む。いくつかの実施形態では、他の治療薬はホルモン療法薬を含む。いくつかの実施形態では、キットは、i）ラパマイシンおよびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を含む組成物およびii）癌治療のためにナノ粒子および化学療法薬を同時および／または連続的に投与するための説明書を含む。種々の実施形態では、癌は、早期癌、非転移性癌、原発性癌、進行癌、4期癌、局所進行癌、転移性癌、寛解癌、再発癌、アジュバント設定における癌、ネオアジュバント設定における癌、またはホルモン治療が実質的に無効である癌である。種々の実施形態では、キット中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、以下の範囲のいずれかで含まれる：約20～約50 mg、約50～約100 mg、約100～約125 mg、約125～約150 mg、約150～約175 mg、約175～約200 mg、約200～約225 mg、約225～約250 mg、約250～約300 mg、または約300～約350 mg。いくつかの実施形態では、キット中のラパマイシンまたはその誘導体の量は、約54 mg～約540 mgの範囲（約180 mg～約270 mgなど）または約216 mgである。いくつかの実施形態では、キットは、癌治療に有用な1つまたは複数の他の化合物（すなわち、タキサン以外の1つまたは複数の化合物）を含む。いくつかの実施形態では、他の化合物は、化学療法薬である。いくつかの実施形態では、他の化合物は、ホルモン療法薬である。

#### 【0228】

本発明のキット中に供給した説明書には、典型的には、ラベルまたは添付文書（例えば、キット中に含まれる紙シート）に記載された説明であるが、機械可読な説明（例えば、磁気または光学記憶ディスク上の説明）も許容される。ナノ粒子組成物の使用に関する説明書は、一般に、意図する治療のための投薬量、投与スケジュール、および投与経路に関する情報を含む。いくつかの実施形態では、説明書は、第1および第2の療法を得るための説明を含み、この第1の療法または第2の療法のいずれかはラパマイシンまたはその誘導体およびキャリアタンパク質のナノ粒子を含む組成物の投与を含む。キットは、さらに、適切な個体の選択または治療についての記述を含むことができる。

#### 【0229】

本発明はまた、本明細書中に記載の組成物（または単位投薬形態および／または製品）を含むキットを提供し、組成物の使用方法（本明細書中にさらに記載の使用など）に関する説明をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、本発明のキットは、上記のパッケージングを含む。他の実施形態では、本発明のキットは、上記パッケージングおよび緩衝液を含む第2のパッケージングを含む。本発明のキットは、さらに、商業的および

使用者の視点から望ましい他の材料（他の緩衝液、希釈剤、フィルター、ニードル、シリンジ、および本明細書中に記載の任意の方法を実施するための説明書を含む添付文書が含まれる）をさらに含むことができる。

### 【0230】

本発明の併用療法のために、キットは、有効な癌治療のために第1および第2の療法を同時および／または連続的に投与するための説明書を含むことができる。第1および第2の療法は、個別の容器または1つの容器中に含めることができる。キットが1つの個別の組成物または2つ以上の組成物（一方の組成物が第1の療法を含み、他方の組成物が第2の療法を含む）を含むことができると理解される。

### 【0231】

長期間（1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月、またはそれ以上のいずれかなど）にわたって個体に有効な治療を施すために十分な投薬量のラパマイシンまたはその誘導体を含むキットを提供することもできる。キットはまた、複数の単位用量の本明細書中に記載のラパマイシンまたはその誘導体の組成物、薬学的組成物、および処方物ならびに使用説明書を含むことができ、薬局（例えば、病院の薬局および調剤薬局（compounding pharmacy）での保存および使用に十分な量でパッケージングすることができる。いくつかの実施形態では、キットは、再構成、再懸濁、または再水和して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（例えば、アルブミンでコーティングしたラパマイシンまたはその誘導体）の一般的に安定な水性懸濁液を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。

### 【0232】

本発明のキットは、適切なパッケージングに含まれる。適切なパッケージングには、バイアル、ボトル、ジャー、およびフレキシブルパッケージング（例えば、密封（sealed）マイヤーバッグまたはプラスチックバッグ）などが含まれるが、これらに限定されない。キットは、任意選択的に、緩衝液および説明のための情報などのさらなる構成要素を提供することができる。

### 組成物の作製方法

キャリアタンパク質および水難溶性医薬品を含む組成物の作製方法は当該分野で公知である。例えば、水難溶性医薬品およびキャリアタンパク質（例えば、アルブミン）を含むナノ粒子を、高剪断力条件下（例えば、超音波処理、および高圧均質化など）で調製することができる。これらの方法は、例えば、米国特許第5,916,596号；同第6,506,405号；および同第6,537,579号に開示されており、米国特許出願公開第2005/0004002A1号（その全体が本明細書中で参考として援用される）にも開示されている。

### 【0233】

簡潔に述べれば、ラパマイシンまたはその誘導体を、有機溶媒に溶解する。適切な有効溶媒には、例えば、ケトン、エステル、エーテル、塩素化溶媒、および当該分野で公知の他の溶媒が含まれる。例えば、有機溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム／エタノール、またはクロロホルム／トータノール（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、または9：1の比率のいずれかまたは約3：7、5：7、4：6、5：5、6：5、8：5、9：5、9.5：5、5：3、7：3、6：4、または9.5：0.5の比率のいずれか）であり得る。溶液を、キャリアタンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）に添加する。混合物を、高圧均質化（例えば、Avestin、APV Gaulin、Microfluidizer（商標）（MicrofluidicsのMicrofluidizer（商標）Processor M-110EH、Stanstedなど）、またはUltra-Turrax homogenizerを使用）に供する。乳濁液を、高圧ホモジナイザーによって約2～約100サイクル（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)など)で循環させることができる。次いで、有機溶媒を、バッチモードまたは連続操作で操作することができるこの目的で公知の適切な装置(回転蒸発器、流下膜式蒸発器、ワイプトフィルム蒸発器(wiped film evaporator)、および噴霧乾燥機などが含まれるが、これらに限定されない)を使用した蒸発によって除去することができる。溶媒を、低圧(約25mmHg、30mmHg、40mmHg、50mmHg、100mmHg、200mmHg、または300mmHgのいずれかなど)で除去することができる。低圧下で溶媒を除去するために使用される時間を、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スケールで処方物を生成するために、溶媒を、約1~約300mmHg(例えば、約5~100mmHg、10~50mmHg、20~40mmHg、または25mmHgのいずれか)で約5~約60分間(例えば、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25、または30分間のいずれか)除去することができる。

10

#### 【0234】

必要に応じて、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：ラパマイシン比を調整するためか、分散物中のラパマイシン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：ラパマイシン比を約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。分散物を、複数のフィルター(1.2μmと0.8/0.2μmフィルターとの組み合わせ;1.2μm、0.8μm、0.45μm、および0.22μmフィルターとの組み合わせ;または当該分野で公知の他の任意のフィルターの組み合わせなど)によって連続的に濾過することができる。得られた分散物を、さらに凍結乾燥することができる。ナノ粒子組成物を、バッチ過程または連続的過程(例えば、大規模での組成物の生成)を使用して作製することができる。

20

#### 【0235】

必要に応じて、第2の療法(例えば、乳癌治療に有用な1つまたは複数の化合物)、抗菌薬、糖、および/または安定剤を組成物に含めることもできる。このさらなる薬剤を、ラパマイシン/キャリアタンパク質組成物の調製中にラパマイシンおよび/またはキャリアタンパク質と混合するか、ラパマイシン/キャリアタンパク質組成物の調製後に添加することができる。例えば、薬剤を、ラパマイシン/キャリアタンパク質組成物を再構成/再懸濁するために使用される水性溶媒と共に添加するか、キャリアタンパク質結合ラパマイシンの水性懸濁液に添加することができる。いくつかの実施形態では、薬剤を、凍結乾燥前にラパマイシン/キャリアタンパク質組成物と混合する。いくつかの実施形態では、薬剤を、凍結乾燥した医薬品/キャリアタンパク質組成物に添加する。薬剤の添加によって組成物のpHが変化するいくつかの実施形態では、組成物のpHを、一般に(しかし、必ずしも必要でない)、所望のpHに調整する。組成物の例示的なpH値には、例えば、約5~約8.5の範囲が含まれる。いくつかの実施形態では、組成物のpHを、約6以上(例えば、約6.5、7、または8以上(例えば、約8)のいずれかが含まれる)に調整する。

30

40

#### 【0236】

本発明はまた、癌治療で使用する本明細書中に記載の併用療法の作製方法を提供する。例えば、ラパマイシン(またはその誘導体)およびキャリアタンパク質を含む組成物を第2の療法(例えば、癌治療のための1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤)と組み合わせる(例えば、混合する)ことによってラパマイシンまたはその誘導体、キャリアタンパク質(例えば、アルブミン)、および第2の療法を含む組成物を調製する方法を提供する。

50

必要に応じて、抗菌薬、糖、および／または安定剤を、組成物中に含めることもできる。

【0237】

他で定義しない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および化学用語の意味は、本発明に属する当業者によって一般的に理解されている意味である。当業者はまた、本明細書中に記載のものと類似または糖かな任意の方法および材料を使用して本発明を実施または試験することもできると認識するであろう。

【0238】

明細書は、本明細書中に引用したリファレンスを考慮して最も完全に理解される。本明細書で言及した全ての刊行物、特許、特許出願、および公開特許出願の開示は、それぞれ、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0239】

以下の実施例を例示のために示すが、この実施例は、本発明を制限しない。

【実施例】

【0240】

実施例

実施例は、純粋に本発明を例示することを意図し、したがって、本発明を制限すると決して見なされない。実施例は、上記で考察した本発明の詳細な態様および実施形態も記載する。実施例は、以下の実験が実施される全てまたは唯一の実験であることを示すことを意図しない。使用した数値（例えば、量、温度など）に関して正確であるように努力したが、いくつかの実験上の誤差および偏差が存在するはずである。他で示さない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均であり、温度は摂氏であり、圧力はほぼ大気圧である。

（実施例1）

実施例1：ラパマイシンおよびアルブミンを使用したナノ粒子組成物形成のための例示的方法。

実施例1-A

本実施例では、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8mg/mLであり、処方物を300mLスケールで作製した。ラパマイシン（2400mg）を、12mLのクロロホルム／t-ブタノールに溶解した。次いで、溶液を288mLのヒト血清アルブミン溶液（3%w/v）に添加した。混合物を、10,000rpm（VitrissホモジナイザーモデルTempest I. Q.）で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系をRotavapに移し、溶媒を40℃の減圧下（25mmHg）で迅速に除去した。得られた分散物は半透明であった。この段階で、ヒト血清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：ラパマイシン比を調整した。分散物を、複数のフィルターによって連続的に濾過した。濾過した処方物のサイズは、85~100nm（Zav, Malvern Zetasizer）であった。分散物をさらに60時間凍結乾燥させた（FTS Systems, Dura-Dry μP, Stone Ridge, New York）。得られたケーキは、滅菌水または0.9%（w/v）滅菌生理食塩水の添加によって元の分散物に容易に再構成された。再構成後の粒子サイズは、凍結乾燥前と同一であった。

実施例1-B

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8.3mg/mLであり、処方物を200mLスケールで作製した。ラパマイシン（1660mg）を、8.5mLのクロロホルム／エタノールに溶解した。次いで、溶液を191.5mLのヒト血清アルブミン溶液（6%w/v）に添加した。混合物を、10,000rpm（VitrissホモジナイザーモデルTempest I. Q.）で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系をRotavapに移し、溶媒を40℃の減圧下（25mmHg）で迅速に除去した。分散

物を連続的に濾過した。0.22  $\mu\text{m}$ 濾過処方物のサイズは85 nmであった (Z<sub>a</sub>v, Malvern Zetasizer)。分散物をさらに60時間凍結乾燥させた (F T S Systems, Dura-Dry  $\mu\text{P}$ , Stone Ridge, New York)。得られたケーキは、0.9% (w/v) 滅菌生理食塩水の添加によって元の分散物に容易に再構成された。再構成後の粒子サイズは、凍結乾燥前と同一であった。

#### 実施例 1-C

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は16.2 mg/mLであり、処方物を200 mLスケールで作製した。ラパマイシン (3240 mg) を、16 mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を184 mLのヒト血清アルブミン溶液 (6% w/v) に添加した。混合物を、10,000 rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I. Q.) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000 psiで乳化した。得られた系をR o t a v a pに移し、溶媒を40°Cの減圧下 (25 mmHg) で迅速に除去した。この段階で、ヒト血清アルブミン溶液を分散物に添加し、分散物の体積を、ヒト血清アルブミン：ラパマイシン比を調整し、ラパマイシン濃度を調整するために400 mLにした。分散物を連続的に濾過した。0.22  $\mu\text{m}$ 濾過処方物のサイズは99 nmであった (Z<sub>a</sub>v, Malvern Zetasizer)。分散物をさらに60時間凍結乾燥させた (F T S Systems, Dura-Dry  $\mu\text{P}$ , Stone Ridge, New York)。得られたケーキは、0.9% (w/v) 滅菌生理食塩水の添加によって元の分散物に容易に再構成された。再構成後の粒子サイズは、凍結乾燥前と同一であった。

#### 実施例 1-D

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8.2 mg/mLであり、処方物を40 mLスケールで作製した。ラパマイシン (328 mg) を、1.8 mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を38.2 mLのヒト血清アルブミン溶液 (6% w/v) に添加した。混合物を、10,000 rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I. Q.) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000 psiで乳化した。得られた系をR o t a v a pに移し、溶媒を40°Cの減圧下 (40 mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22  $\mu\text{m}$ 濾過処方物のサイズは108 nmであった (Z<sub>a</sub>v, Malvern Zetasizer)。液体懸濁液は、4°Cおよび25°Cで少なくとも48時間安定であることが見出された。

#### 実施例 1-E

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8.5 mg/mLであり、処方物を30 mLスケールで作製した。ラパマイシン (255 mg) を、1.35 mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を28.7 mLのヒト血清アルブミン溶液 (6% w/v) に添加した。混合物を、10,000 rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I. Q.) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000 psiで乳化した。得られた系をR o t a v a pに移し、溶媒を40°Cの減圧下 (40 mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22  $\mu\text{m}$ 濾過処方物のサイズは136 nmであった (Z<sub>a</sub>v, Malvern Zetasizer)。液体懸濁液は、4°Cおよび25°Cで少なくとも24時間安定であることが見出された。

#### 実施例 1-F

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は9.2 mg/mLであり、処方物を20 mLスケールで作製した。ラパマイシン (184 mg) を、1.0 mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を19.0 mLのヒト血清アルブミン溶液 (7% w/v) に

添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下 (40mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは124nmであった (Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r ) 。液体懸濁液は、4℃および25℃で少なくとも24時間安定であることが見出された。

#### 実施例 1-G

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8.4mg/mLであり、処方物を20mLスケールで作製した。ラパマイシン (168mg) を、1.2mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を18.8mLのヒト血清アルブミン溶液 (6%w/v) に添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下 (40mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは95nmであった (Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r ) 。

#### 実施例 1-H

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は8.2mg/mLであり、処方物を20mLスケールで作製した。ラパマイシン (164mg) を、0.9mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を19.1mLのヒト血清アルブミン溶液 (8%w/v) に添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下 (40mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは149nmであった (Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r ) 。

#### 実施例 1-I

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は6.6mg/mLであり、処方物を20mLスケールで作製した。ラパマイシン (132mg) を、0.8mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を19.2mLのヒト血清アルブミン溶液 (5%w/v) に添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下 (40mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは129nmであった (Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r ) 。

#### 実施例 1-J

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は4.0mg/mLであり、処方物を20mLスケールで作製した。ラパマイシン (80mg) を、0.8mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を19.2mLのヒト血清アルブミン溶液 (3%w/v) に添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下 (40mmHg) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは108nmであった (Z<sub>a v</sub>, M a l

vern Zetasizer)。

#### 実施例 1-K

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は  $4.0 \text{ mg/mL}$  であり、処方物を  $20 \text{ mL}$  スケールで作製した。ラパマイシン ( $80 \text{ mg}$ ) を、 $0.8 \text{ mL}$  のクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を  $19.2 \text{ mL}$  のヒト血清アルブミン溶液 ( $1\% \text{ w/v}$ ) に添加した。混合物を、 $10,000 \text{ rpm}$  (Vitriss ホモジナイザーモデル Tempest I. Q.) で 5 分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、 $20,000 \text{ psi}$  で乳化した。得られた系を Rotavap に移し、溶媒を  $40^\circ\text{C}$  の減圧下 ( $40 \text{ mmHg}$ ) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。 $0.22 \mu\text{m}$  濾過処方物のサイズは  $99 \text{ nm}$  であった (Zav, Malvern Zetasizer)。

10

#### 実施例 1-L

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は  $5.0 \text{ mg/mL}$  であり、処方物を  $20 \text{ mL}$  スケールで作製した。ラパマイシン ( $100 \text{ mg}$ ) を、 $0.8 \text{ mL}$  のクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を  $19.2 \text{ mL}$  のヒト血清アルブミン溶液 ( $3\% \text{ w/v}$ ) に添加した。混合物を、 $10,000 \text{ rpm}$  (Vitriss ホモジナイザーモデル Tempest I. Q.) で 5 分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、 $20,000 \text{ psi}$  で乳化した。得られた系を Rotavap に移し、溶媒を  $40^\circ\text{C}$  の減圧下 ( $40 \text{ mmHg}$ ) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。 $0.22 \mu\text{m}$  濾過処方物のサイズは  $146 \text{ nm}$  であった (Zav, Malvern Zetasizer)。

20

#### 実施例 1-M

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は  $4.0 \text{ mg/mL}$  であり、処方物を  $20 \text{ mL}$  スケールで作製した。ラパマイシン ( $80 \text{ mg}$ ) を、 $0.8 \text{ mL}$  のクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を  $19.2 \text{ mL}$  のヒト血清アルブミン溶液 ( $3\% \text{ w/v}$ ) に添加した。混合物を、 $10,000 \text{ rpm}$  (Vitriss ホモジナイザーモデル Tempest I. Q.) で 5 分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、 $20,000 \text{ psi}$  で乳化した。得られた系を Rotavap に移し、溶媒を  $40^\circ\text{C}$  の減圧下 ( $40 \text{ mmHg}$ ) で迅速に除去した。得られた分散物は、乳白色懸濁液であった。分散物を連続的に濾過した。 $0.22 \mu\text{m}$  濾過処方物のサイズは  $129 \text{ nm}$  であった (Zav, Malvern Zetasizer)。

30

#### 実施例 1-N

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は  $4.0 \text{ mg/mL}$  であり、処方物を  $20 \text{ mL}$  スケールで作製した。ラパマイシン ( $80 \text{ mg}$ ) を、 $0.8 \text{ mL}$  のクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を  $19.2 \text{ mL}$  のヒト血清アルブミン溶液 ( $3\% \text{ w/v}$ ) に添加した。混合物を、 $10,000 \text{ rpm}$  (Vitriss ホモジナイザーモデル Tempest I. Q.) で 5 分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、 $20,000 \text{ psi}$  で乳化した。得られた系を Rotavap に移し、溶媒を  $40^\circ\text{C}$  の減圧下 ( $40 \text{ mmHg}$ ) で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。 $0.22 \mu\text{m}$  濾過処方物のサイズは  $166 \text{ nm}$  であった (Zav, Malvern Zetasizer)。

40

#### 実施例 1-O

本実施例は、ラパマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラパマイシン濃度は  $4.0 \text{ mg/mL}$  であり、処方物を  $20 \text{ mL}$  スケールで作製した。ラパマイシン ( $80 \text{ mg}$ ) を、 $0.8 \text{ mL}$  のクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を  $19.2 \text{ mL}$  のヒト血清アルブミン溶液 ( $3\% \text{ w/v}$ ) に添

50

加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下(40mmHg)で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは90nmであった(Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r)。

#### 実施例1-P

本実施例は、ラバマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。この調製では、乳濁液中のラバマイシン濃度は4.0mg/mLであり、処方物を20mLスケールで作製した。ラバマイシン(80mg)を、0.8mLのクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を19.2mLのヒト血清アルブミン溶液(3%w/v)に添加した。混合物を、10,000rpm (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を再利用しながら、20,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下(40mmHg)で迅速に除去した。分散物を連続的に濾過した。0.22μm濾過処方物のサイズは81nmであった(Z<sub>a v</sub>, M a l v e r n Z e t a s i z e r)。

#### 実施例1-Q

本実施例は、ラバマイシンおよびアルブミンを含む薬学的組成物の調製を示す。ラバマイシン(30mg)を、2mLクロロホルム/エタノールに溶解した。次いで、溶液を27.0mLのヒト血清アルブミン溶液(3%w/v)に添加した。混合物を、低RPM (V i t r i s ホモジナイザーモデル T e m p e s t I . Q . ) で5分間均質化して粗乳濁液を形成し、次いで、高圧ホモジナイザーに移した。乳濁液を少なくとも5サイクル再利用しながら、9000~40,000psiで乳化した。得られた系を R o t a v a p に移し、溶媒を40℃の減圧下(30mmHg)で20~30分間迅速に除去した。得られた分散物は半透明であり、得られた粒子の典型的な平均直径は50~220nmの範囲であった(Z平均, M a l v e r n Z e t a s i z e r)。分散物をさらに48時間凍結乾燥させた。得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加によって元の分散物に容易に再構成された。再構成後の粒子サイズは、凍結乾燥前と同一であった。

#### 【0241】

必要に応じて、本発明の他の組成物(例えば、ラバマイシン誘導体またはヒト血清アルブミン以外のキャリアタンパク質を含む組成物)を、これらの方法またはこれらの方法の変形形態を使用して作製することができる。これらの実施例で使用した薬物、溶媒、およびタンパク質の量、型、および性質に決して制限されないと認識すべきである。

#### (実施例2A)

#### 実施例2A: Nab-ラバマイシンの毒物学および薬物動態学研究

Nab-ラバマイシンの全毒性を、S p r a g u e D a w l e y ラットにおける投与量決定試験で決定した。使用したNab-ラバマイシンの用量レベルは、q4dx3スケジュールを使用して0、15、30、45、90、および180mg/kgであった。S p r a g u e D a w l e y ラットにおける1(N=3)、15(N=4)、30(N=3)、および45mg/kg(N=4)の用量レベルでのNab-ラバマイシンの薬物動態学も調査した。血液サンプルを、投与前(ベースライン)および以下の時点での投与後に採取した: 1、5、10、15、30、および45分後ならびに1、4、8、24、36、および48時間後。血漿サンプルを、L C / M S を使用してラバマイシンについて分析した。

#### 【0242】

Nab-ラバマイシンは、q4dx3スケジュールにおいて180mg/kgの最も高い用量で非毒性を示した。血液化学またはC B C の変化は認められなかった。高コレステロール血症および高トリグリセリド血症が認められなかった。図1および2Cに示すように、Nab-ラバマイシンは、用量に関して線形薬物動態学を示し、巨大なV s s および

$V_z$ によって証明されるように、急速な血管外分布を示した。 $Na b$ ーラパマイシンの $C_{m a x}$ および $A U C_{i n f}$ は、用量に比例していた（それぞれ、図2 Aおよび2 B）。

#### 【0243】

必要に応じて、本発明の他の組成物（例えば、ラパマイシン誘導体またはヒト血清アルブミン以外のキャリアタンパク質を含む組成物）を、毒性および薬物動態学についてのこれらのアッセイで試験することができる。

#### 実施例2 B： $Na b$ ーラパマイシンの毒物学および薬物動態学研究

$Na b$ ーラパマイシンの全毒性を、*Sprague Dawley*ラットにおける投与量決定試験で決定した。 $Na b$ ーラパマイシンを、 $q 4 d x 3$ スケジュールにて、1、5、および9日目に0、20、40、90、120、および180 mg/kgで静脈内投与した（ $n=20$ ）。 $Na b$ ーラパマイシンは、 $q 4 d x 3$ スケジュールにおいて、90 mg/kg（540 mg/m<sup>2</sup>）までの用量レベルで十分に許容された。最も高い用量である120 mg/kgおよび180 mg/kgでの死亡率は20%および100%であった。高コレステロール血症および高トリグリセリド血症は認められなかった。

#### 【0244】

*Dawley*ラットにおける1（ $N=5$ ）、15（ $N=4$ ）、30（ $N=3$ ）、および45 mg/kg（ $N=4$ ）の用量レベルでの $Na b$ ーラパマイシンの薬物動態学も調査した。血液サンプルを、投与前（ベースライン）および以下の時点での投与後に採取した：1、5、10、15、30、および45分後ならびに1、4、8、24、36、および48時間後。血漿サンプルを、LC/MSを使用してラパマイシンについて分析した。

#### 【0245】

$Na b$ ーラパマイシンは、非常に急速な分布期および巨大な $V_z$ および $V_{s s}$ を示した。 $Na b$ ーラパマイシンの $C_{m a x}$ および $A U C_{i n f}$ は、用量に比例した。図1を参照のこと。 $Na b$ ーラパマイシンのPKは、 $Na b$ ーパクリタキセルおよび $Na b$ ードセタキセルと類似する。図2 Dは、15 mg/kg、30 mg/kg、および45 mg/kgの用量レベルでのラットへのIV投与後の $Na b$ ーラパマイシン血中濃度対時間の対数線形プロットを示す。

#### 実施例3： $Na b$ ーラパマイシンを使用した乳癌細胞の阻害

$Na b$ ーラパマイシンの抗腫瘍活性を、マウスにおいてヒト乳癌異種移植片を使用して試験した。MX-1腫瘍を、雌無胸腺マウス（4～5匹/群）の右および左の側腹部の両方に皮下移植し、100 mm<sup>3</sup>に成長させた。次いで、マウスに生理食塩水または40 mg/kgの用量レベルの $Na b$ ーラパマイシンを週3回のスケジュールで4週間静脈内投与した。投与体積は2 ml/kgであった。腫瘍成長データを、ANOVAによって分析した。

#### 【0246】

$Na b$ ーラパマイシンは乳癌に対して非常に有効であり、MX-1異種移植片に対して88%の成長阻害を達成した（ $p<0.0001$ 対コントロール、ANOVA；図3 A）。40 mg/kgの $Na b$ ーラパマイシン由来のマウスでは、有意な体重減少は認められなかった（図3 B）。したがって、 $Na b$ ーラパマイシンは、 $q 4 d x 3$ スケジュールを用いた180 mg/kgの最も高い用量でさえ十分に許容され、線形薬物動態学を示し、*in vivo*で乳癌モデルに対して非常に有効であった。

#### 【0247】

必要に応じて、本発明の他の組成物（例えば、ラパマイシン誘導体またはヒト血清アルブミン以外のキャリアタンパク質を含む組成物）をこの動物モデルで試験して、*in vivo*での乳癌の治療能力を決定することができる。

#### （実施例4）

#### 実施例4：本発明の組成物が癌を治療、安定化、防止、および／または遅延させる能力を決定するためのヒト臨床試験の使用

必要に応じて、本明細書中に記載の任意の組成物をヒトで試験して、組成物が癌（例えば、乳癌）を治療、安定化、防止、および／または遅延させる能力を決定することもでき

10

20

30

40

50

る。これらの臨床試験のために標準的な方法を使用することができる。

#### 【0248】

1つの例示的方法では、被験体（例えば、健康な被験体、乳癌などの癌を有する被験体、または乳癌などの癌のリスクが高い被験体）を、標準的プロトコールを使用した、Nabラパマイシンまたはその誘導体の忍容性、薬物動態学、および薬力学の第I相試験に参加させる。例えば、約250mg/m<sup>2</sup>までの漸増用量のラパマイシンまたはその誘導体を、本発明の組成物の一部として試験することができる。次いで、第II相の二重盲検無作為化対照試験を行い、Nabラパマイシンまたはその誘導体の有効性を決定する。必要に応じて、Nabラパマイシンまたはその誘導体の活性を、別の癌（例えば、乳癌）治療の活性と比較することができる。あるいはまたはさらに、Nabラパマイシンまたはその誘導体と癌（例えば、乳癌）の別の治療との組み合わせの有効性を、いずれかの治療のみの有効性とい比較することができる。

10

（実施例5）

#### 実施例5：Nabラパマイシン活性の決定で使用するための多発性骨髄腫（MM）細胞株

インターロイキン-6（IL-6）およびインスリン様成長因子-1（IGF-1）は、多発性骨髄腫（MM）細胞における成長、生存、および薬物耐性で重要な役割を果たす。さらに、骨髄間質細胞（BMSC）におけるその分泌を、MM細胞の接着によって上方制御する。IL-6およびIGF-1は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）およびホスファチジルイノシトール3'-キナーゼ/Aktキナーゼ（PI3-K/Akt）シグナル伝達カスケードの活性化を介してMM細胞の成長を媒介する。いくつかの研究は、PI3-K/Aktシグナル伝達がMMにおける成長、生存、移動、および細胞周期の調製を媒介することを示す。同様に、活性化Aktは、下流標的分子（フォークヘッド転写因子（FKHR）、グリコーゲンシンターゼキナーゼ（GSK）-3β、およびラパマイシンの哺乳動物標的（mTOR）が含まれる）をリン酸化する。

20

#### 【0249】

MM細胞株を、標準的な細胞ベースのアッセイで使用して、任意の本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）がMMを治療する能力を試験することができる。改善された有効性でより高い用量のラパマイシンを送達させることができるので、本発明のナノ粒子組成物が望ましい。

30

#### 【0250】

これらの細胞ベースのアッセイのために、RPMI 8226およびU266ヒトMM細胞株を、American Type Culture Collection（ATCC）of Rockville, Mdから入手する。Y. T. Tai, G. Teoh, Y. Shimaら, J. Immunol. Methods 235:11, 2000に記載のように、患者由来のMM細胞を患者BMサンプルから精製する。ヒトMM細胞株を、10%ウシ胎児血清（FBS）、2mmol/L L-グルタミン（L-glut, GIBCO, Grand Island, N. Y.）、100U/mLペニシリン、および100mg/mLストレプトマイシン（P/S, GIBCO）を含むRPMI-1640培地（Sigma Chemical, St. Louis, Mo.）中で培養する。MM患者細胞は、95% CD38+、CD45RA-である。D. Gupta, S. Treon, Y. Shimaら in Leukemia, 2001およびS. Gartner and H. S. Kaplan in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4756, 1980に記載のように、骨髄間質細胞（BMSC）をMM患者および健康なドナーの吸引液から調製する。細胞を、20%FBS、2mmol/L L-glut、および100μg/mL P/Sを含むISCOVE改変ダルベッコ培地中で培養する。ヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC P168）をClonetics, Biowhitakerから購入し、EGM-2MV培地（Clonetics, Biowhitaker）中に維持する。ラパマイシンおよびキャリアタンパク質（アルブミンなど）を含むナノ粒子を、例えば、0.01~100μMの範囲の濃度に培養培地で希釈する。

40

50

(実施例 6)

実施例 6：N a b－ラパマイシン活性の決定で使用する薬物耐性MM細胞株および初代M M腫瘍細胞のパネル

本発明のナノ粒子組成物の有効性を、薬物耐性細胞株においてさらに評価することができる。薬物耐性細胞の使用により、本発明のナノ粒子組成物によって有効に治療することができる潜在的な癌患者小集団の決定が容易になる。任意の本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）の活性を、標準的な方法を使用して、薬物感受性および薬物耐性のヒトMM細胞株のパネルで評価することができる。例示的な細胞株には、デキサメタゾン（D e x）感受性MM－1 S細胞株、D e x耐性MM－1 R細胞株；化学物質感受性親MM細胞株R P M I－8 2 2 6 / Sおよびその化学物質耐性亜系統R P M I－8 2 2 6 / D o x 4 0（ドキシソルビン耐性）、R P M I－8 2 2 6 / M R 2 0（ミトキサントロン耐性）、およびR P M I－8 2 2 6 / L R 5（メルファラン耐性）細胞；MM－1 S－T R 1 5はT R A I L / A p o 2 L耐性亜系統である；プロテアソームインヒビターであるボルテゾミブ（P S－3 4 1）に耐性を示す患者由来の初代MM腫瘍細胞であるMM－S A R－1（MM－S A－1ともいう）細胞（P S－3 4 1に対するi n v i t r o耐性を保持した細胞）；O C I－M y－5細胞；S 6 B 4 5細胞；A R D；A R K；A R P－1；O P M－1；O P M－6；K 6 2 0；L P－1；U 2 6 6；およびN C I－H 9 2 9細胞が含まれる。全細胞を、10 %ウシ胎児血清、L－グルタミン、ペニシリン、およびストレプトマイシン（L i f e T e c h n o l o g i e s）を補足したR P M I 1 6 4 0培地（L i f e T e c h n o l o g i e s, G r a n d I s l a n d, N Y）中で培養する。

【0 2 5 1】

初代MM腫瘍細胞を、さらに、従来の（ステロイドおよび細胞傷害性化学療法ベース）およびより最近に開発された抗MM薬（例えば、サリドマイドまたはプロテアソームインヒビター）に耐性を示す患者の骨髄（BM）吸引液から単離することができる。上記の実施例 4 に記載のように、耐性初代MM腫瘍細胞を患者から回収する。

(実施例 7)

実施例 7：N a b－ラパマイシンで処置された骨髄間質細胞（B M S C）を使用したMM細胞の同時培養アッセイ

B M S Cに接着する場合、MM細胞は、従来の抗MM療法（デキサメタゾンなど）または細胞傷害性化学療法に対する感受性が減少した（C h a u h a n D. ら, B l o o d 1 9 9 6, 8 7, 1 1 0 4－1 1 1 2）。この薬物耐性形態は、糖質コルチコイドおよび／または細胞傷害性化学療法の投与に基づいた治療を受けた場合にMM患者が最終的に再発する重要な理由と見なされる。したがって、任意の本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）を試験して、これらがこの文脈においてB M S CのMM細胞との相互作用の分子統発症を克服し、抗MM活性を達成するかどうかを決定することができる。特に、i n v i t r o同時培養アッセイを、前記のように、B M S Cと共にMM細胞を使用して行う。B M S Cを、2 4ウェルプレート上で密集するまで培養する。無血清培地での洗浄後、以前に記載のように（U c h i y a m a H. ら, B l o o d 1 9 9 3, 8 2, 3 7 1 2－3 7 2 0；M i t s i a d e s N. ら, B l o o d 2 0 0 3, 1 0 1, 4 0 5 5－4 0 6 2）、MM患者から単離した初代腫瘍細胞（C D 1 3 8＋細胞中での純度約9 5 %超）をB M S Cコーティングしたウェルまたはコントロールウェルに添加し、本発明のナノ粒子組成物（n a b－ラパマイシンなど）の存在下または非存在下で4 8時間インキュベートする。フローサイトメトリー分析を行って生存MM細胞のC D 1 3 8＋集団を検出し、MM細胞生存率に及ぼすナノ粒子組成物の影響を、各ビヒクル処置培養物と比較した生存細胞の比率として示す。

(実施例 8)

実施例 8：N a b－ラパマイシンで処置したMM組織培養細胞のM T T熱量測定生存アッセイ

10

20

30

40

50

本実施例では、細胞の生存率および生存に及ぼす本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）の影響を評価する。以前に記載のように（Mitsiades C. S. ら, Blood 2001, 98, 795-804; Mitsiades N. ら, PNAS 2002, 99, 14374-14379; Mitsiades N. ら, Blood 2003, 101, 2377-2380）、細胞生存を、3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド（MTT; Sigma Chemical, St Louis, Mo.）比色分析アッセイを使用して試験する。簡潔に述べれば、2.5%ウシ胎児血清（FBS）の存在下および最終濃度0~100nMラパマイシンの本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）またはDMSOビヒクルコントロールの存在下で、細胞を48ウェルプレート中に70%~80%コンフルエンスでプレートする。処置の終了時、細胞を1mg/mL MTTと37℃で4時間インキュベートする。次いで、イソプロパノールと1N HCl（23:2、vol/vol）との混合物を、強くピペティングしながら添加して、ホルマザン結晶を溶解する。基準波長として630nmを使用して、生存細胞における570nmでの色素吸収（A）を測定する。細胞生存率を、未処置コントロールの値の比率として評価する。実験を典型的には少なくとも3回繰り返し、各実験条件を、典型的には、各実験において少なくとも三連のウェルで繰り返す。報告したデータは、各実験の平均値+/-SDである。

10

（実施例9）

20

#### 実施例9：NaB-ラパマイシンで処置したMM細胞の増殖

本実施例では、細胞の増殖および生存率に及ぼす本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）の影響を評価する。増殖および細胞生存率アッセイのために、MM細胞を、最初に、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地中で12時間欠乏させ、本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）またはDMSOコントロールの存在下で、96ウェルマイクロタイタープレート（Costar, Cambridge, Mass.）にプレートする。増殖を、<sup>3</sup>H-チミジン（NEN Products, Boston, Mass.）の組み込みによって測定する。具体的には、細胞を、48時間の培養の最後の6時間<sup>3</sup>H-チミジン（0.5 μCi/well）でパルスし、自動細胞回収器（Cambridge Technology, Cambridge, Mass.）を使用してガラスフィルター上に回収し、LKB Betaplateシンチレーションカウンター（Wallac, Gaithersburg, Md.）を使用して計数する。細胞生存率の測定を、Cell Titer 96ワンソリューション試薬（Promega, Madison, Wis.）を使用したMTSアッセイを使用して比色分析的で行う。細胞を、48時間の培養の最後の2時間MTSに暴露し、ELISAプレートリーダー（Molecular Devices Corp., Sunnyvale, Calif.）を使用してOD570nmで吸光度を測定する。

30

（実施例10）

#### 実施例10：NaB-ラパマイシンで処置したMM組織培養細胞の細胞周期分析

40

本実施例では、細胞周期に及ぼす本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）の影響を評価する。MM細胞（1×10<sup>6</sup>細胞）を、本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）またはDMSOコントロールの存在下で24、48、および72時間培養する。次いで、細胞をリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）で洗浄し、70%エタノールで固定し、RNアーゼ（Sigma）で処理する。次に、細胞を、ヨウ化プロピジウム（PI、5 μg/mL）で染色し、Epicsフローサイトメーター（Coulter Immunology, Hialeah, Fla.）のMソフトウェアを使用して細胞周期プロフィールを決定する。

（実施例11）

50

### 実施例 11 : N a b -ラパマイシンで処置した細胞についての他の M M C e l l 活性アッセイ

本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）を、当該分野で公知の他の活性アッセイによってさらに評価することができる。例えば、本発明のナノ粒子組成物の抗MM活性の分子機構を、カスパーゼ／PARP切断による細胞周期プロファイリングおよびウェスタンブロッティングによる抗アポトーシスタンパク質の定量（これらに限定されない）を使用して評価することができる。

（実施例 12 A）

### 実施例 12 A : i n v i v oでのヒトMM細胞に及ぼすN a b -ラパマイシンの影響

本実施例では、i n v i v oでのMM細胞成長に及ぼす本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）の影響を評価する。マウスの右側腹に、100  $\mu$ Lマトリゲル基底膜マトリックス（B e c t o n D i c k i n s o n, B e d f o r d, M a s s.）と共に $3 \times 10^7$  MM細胞を含む100 mLのR P M I 1 6 4 0を皮下接種する。注射6日後、マウスを本発明のナノ粒子組成物（例えば、ラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子）を投与した2つの治療群またはコントロール群に割り当てる。次いで、本発明のナノ粒子組成物での処置を、生理食塩水または40 mg / k gの用量レベルのラパマイシンおよびアルブミンなどのキャリアタンパク質を含むナノ粒子のいずれかを、週3回のスケジュールで4週間静脈内投与して行う。投与体積は2 mL / k gである。最長垂線の腫瘍直径のカリパス測定を週2回行って、腫瘍体積を評価する。動物の腫瘍が2 cmに到達するか、マウスが危篤状態になった場合に、動物を屠殺する。生存を、腫瘍注射初日から死亡までの生存を評価する。

（実施例 12 B）

### 実施例 12 B : i n v i v oでのヒトMM1 S細胞に及ぼすN a b -ラパマイシンの影響

本実施例では、i n v i v oでのMM1 S細胞成長に及ぼすN a b -ラパマイシンの影響を評価した。マウスの右側腹に、100  $\mu$ Lマトリゲル基底膜マトリックス（B e c t o n D i c k i n s o n, B e d f o r d, M a s s.）と共に $3 \times 10^7$  MM1 S細胞を含む100 mLのR P M I 1 6 4 0を皮下接種する。注射6日後、マウスをN a b -ラパマイシンを投与した3つの治療群またはコントロール群に割り当てた。コントロール群の動物に、0.9 % N a C l 溶液（i. v.）を投与した。3つの治療群の動物に、週に3回の20または40 mg / k gの投与スケジュールまたは毎日30 mg / k gを15日間の投与スケジュールでN a b -ラパマイシンを投与した。投与体積は2 mL / k gであった。最長垂線の腫瘍直径のカリパス測定を週2回行って、腫瘍体積を評価する。動物の腫瘍が2 cmに到達するか、マウスが危篤状態になった場合に、動物を屠殺する。図7に示すように、3つ全ての治療群では、N a b -ラパマイシンは多発性骨髄腫に非常に有効であった。

（実施例 13）

### 実施例 13 . H T 2 9（ヒト結腸癌）腫瘍異種移植片に対するアブラキサン（TM）と組み合わせたN a b -ラパマイシンの細胞傷害活性

以下の実施例は、2006年2月21日に出願された米国特許出願第11 / 359, 286号（すなわち、2006年11月23日公開の米国特許出願公開第2006 / 0263434号）に開示されている。ヌードマウスの右側腹部に、 $10^6$ 個のHT29細胞を移植した。一旦腫瘍が明白になり、且つ100 ~ 200 mm<sup>3</sup>を超えると、処置を開始した。マウスを、4群（n = 8 / 群）に無作為に分類した。群1に生理食塩水を週に3回にて4週間投与し（i. v.）、群2にアブラキサン（TM）を10 mg / k gで1日1回にて5日間投与し（i. p.）、群3にN a b -ラパマイシンを40 mg / k gにて週3回にて4週間投与し（i. v.）、群4にN a b -ラパマイシン（40 mg / k g、週3回にて4週間（i. v.））およびアブラキサン（TM）（10 mg / k g、1日1回に

て5日間 (i. p.) の両方を投与した。図4に示すように、腫瘍抑制は、いずれかの単剤療法群よりもアブラキサン (TM) + Nab-ラパマイシン併用療法で高かった。

(実施例14)

実施例14. HT29 (ヒト結腸癌) 腫瘍異種移植片に対する Nab-ラパマイシンの細胞傷害活性

Nab-ラパマイシンの抗腫瘍活性を、マウスにおいてHT29ヒト結腸癌異種移植片を使用して試験した。雄無胸腺マウスの右側腹部 (3匹/群) に、 $10^6$  個のHT29細胞を移植し、約  $100\text{ mm}^3$  に成長させた。次いで、マウスに、 $2\text{ mL/kg}$  のDMSOまたは  $5\text{ mL/kg}$  の投与体積で  $40\text{ mg/kg}$  の投与レベルのNab-ラパマイシンを週3回のスケジュールで4週間静脈内投与した。腫瘍成長データを、ANOVAによって分析した。

10

【0252】

Nab-ラパマイシンは、HT29腫瘍の *in vivo* 腫瘍成長を有意に阻害し、HT29腫瘍異種移植片に対して78.9%の腫瘍成長阻害を達成した ( $p=0.005$  対コントロール、ANOVA; 図5A)。  $40\text{ mg/kg}$  のNab-ラパマイシン投与したマウスで-9.2%の体重減少が認められた (図5B)。

(実施例15)

実施例15. HCT-116 (ヒト結腸癌) 腫瘍異種移植片に対する Nab-ラパマイシンの細胞傷害活性

Nab-ラパマイシンの抗腫瘍活性を、マウスにおいてHCT-116ヒト結腸癌異種移植片を使用して試験した。HCT-116腫瘍を、雄無胸腺マウス (10匹/群) の側腹部に皮下移植し、 $100\sim 221\text{ mm}^3$  に成長させた。次いで、マウスに、生理食塩水または  $10\text{ mL/kg}$  の投与体積で  $40\text{ mg/kg}$  の投与レベルのNab-ラパマイシンを週3回のスケジュールで4週間静脈内投与した。腫瘍成長データを、ANOVAによって分析した。

20

【0253】

Nab-ラパマイシンは、HCT-116腫瘍の *in vivo* 腫瘍成長を有意に阻害し、HCT-116腫瘍異種移植片に対して71%の腫瘍成長阻害を達成した ( $p<0.0001$  対コントロール、ANOVA; 図6A)。  $40\text{ mg/kg}$  のNab-ラパマイシン投与したマウスで-9.7%の体重減少が認められ、これは、コントロール群の-10.7%体重減少と類似する (図6B)。

30

【図 1】

|                                | 1 mg/kg (N=5) | 15 mg/kg (N=4) | 30 mg/kg (N=3) | 45 mg/kg (N=4) |
|--------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| HL (hr)                        | 14.3 ± 6.3    | 25.83 ± 10.05  | 18.47 ± 1.61   | 13.45 ± 3.24   |
| T <sub>max</sub> (hr)          | 0.017 ± 0.000 | 0.017 ± 0.000  | 0.017 ± 0.000  | 0.017 ± 0.000  |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)       | 958.7 ± 677.0 | 7354 ± 2233    | 54118 ± 39758  | 70436 ± 38396  |
| AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ml) | 487.3 ± 101.7 | 5654 ± 910     | 14834 ± 4764   | 25421 ± 4085   |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/ml)  | 669.1 ± 222.1 | 6017 ± 647     | 15309 ± 4899   | 25774 ± 4108   |
| AUC <sub>Extap</sub> (%)       | 24.1 ± 14.1   | 6.450 ± 6.16   | 3.13 ± 0.24    | 1.38 ± 0.83    |
| V <sub>z</sub> (L/kg)          | 30.6 ± 7.2    | 66.04 ± 57.45  | 56.11 ± 18.36  | 34.15 ± 8.17   |
| CL (L/hr/kg)                   | 1.6 ± 0.6     | 2.51 ± 0.28    | 2.08 ± 0.58    | 1.78 ± 0.26    |
| V <sub>ss</sub> (L/kg)         | 24.8 ± 7.6    | 33.82 ± 22.19  | 14.91 ± 4.54   | 9.55 ± 2.24    |
| MRT (hr)                       |               | 15.76 ± 6.94   | 7.11 ± 0.30    | 5.35 ± 0.94    |

Figure 1.

【図 3】

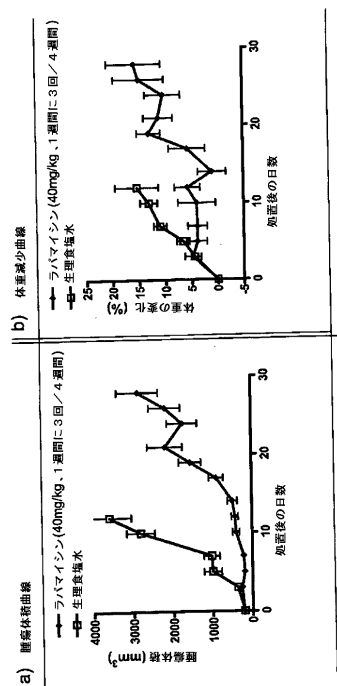


Figure 3.

【図 2】

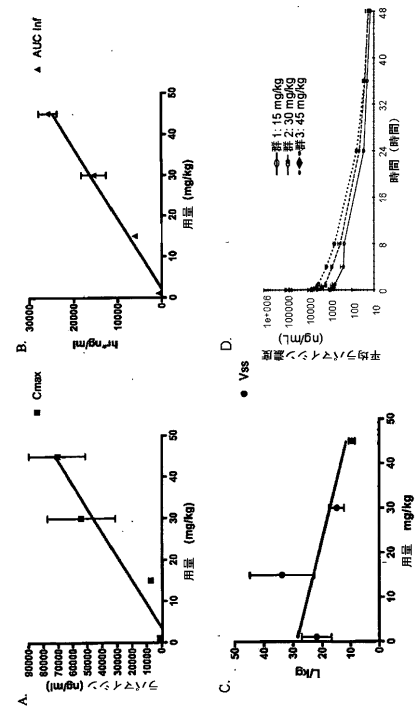
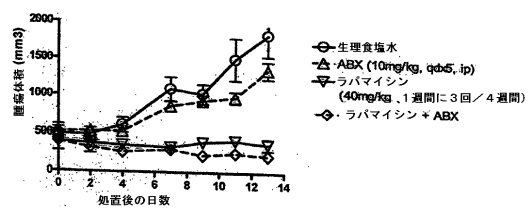


Figure 2.

【図 4】

Figure 4



【図 5】

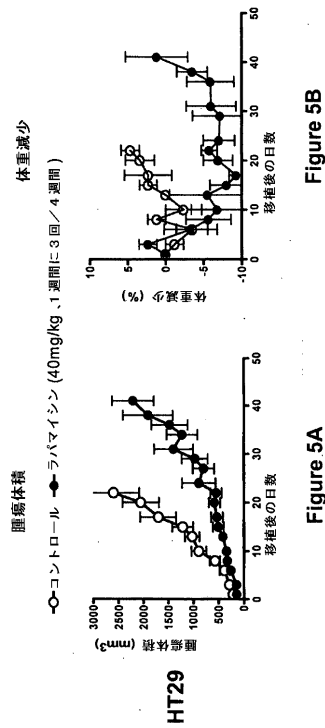


Figure 5B

Figure 5A

【図 6】

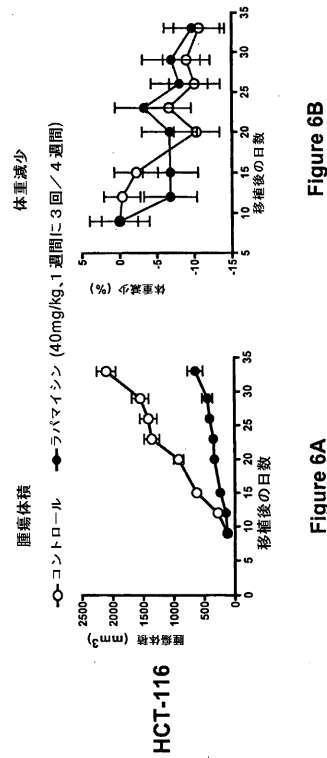
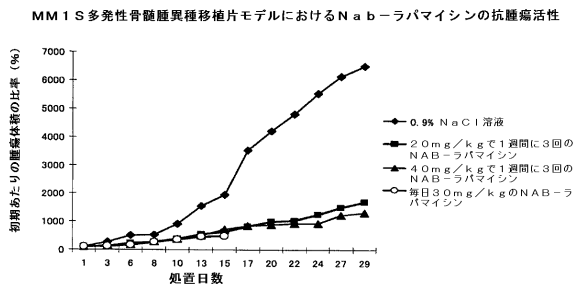


Figure 6B

Figure 6A

【図 7】

Figure 7.



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)** A 6 1 K 45/00

- (31)優先権主張番号 60/905,669  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,787  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,662  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,750  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,672  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,663  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/905,734  
 (32)優先日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/923,248  
 (32)優先日 平成19年4月13日(2007.4.13)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/923,456  
 (32)優先日 平成19年4月13日(2007.4.13)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(72)発明者 バトリック スーナーシオン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 90049, ロサンゼルス, サウス バリントン アベニ  
 ュー 149, ナンバー 311

(72)発明者 ブォン トリュー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91302, カラバサス, エヌ. シーノサス プレイス  
 3965, ナンバーエイチ

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB13 CC27 EE41 FF70  
 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262

4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA05 MA41 MA55 MA66 NA05 ZB26

【外国語明細書】  
2020002177000001.pdf