



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0028728
 (43) 공개일자 2013년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/555* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7028052
 (22) 출원일자(국제) 2011년03월28일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년10월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/030209
 (87) 국제공개번호 WO 2011/123395
 국제공개일자 2011년10월06일
 (30) 우선권주장
 61/318,774 2010년03월29일 미국(US)
 61/433,132 2011년01월14일 미국(US)

(71) 출원인
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
 미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트
 2100 월샤이어 불바드 11755
 (72) 발명자
데사이, 네일, 피.
 미국 90025 캘리포니아주 로스 앤젤레스 스위트
 2100 월셔 불러바드 11755
순-시용, 패트릭
 미국 90049 캘리포니아주 로스 앤젤레스 #311 사
 우쓰 배링턴 애비뉴 149
 (74) 대리인
양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 a) 파클리탁셀(paclitaxel) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴(carboplatin))을 투여하는 것에 의해 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 출원은 a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드의 유효량을 개체에게 투여하는 것에 의해 전립선암을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

a) 파클리탁셀(paclitaxel) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이며, 여기서 치료가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 NSCLC를 기초로 하는 것인, NSCLC를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 특징을 기초로 하는 치료를 위한 개체를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 치료가 편평 세포 암종인 NSCLC를 기초로 하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 치료가 차별적인 수준의 저산소증이 있는 NSCLC를 기초로 하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 차별적인 수준의 저산소증이 차별적인 수준의 탄산 안하이드라제(carbonic anhydrase)-9 (CA-9) 또는 차별적인 수준의 LDH (예를 들어, LDH-5)인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 치료가 차별적인 수준의 종양 산도를 기초로 하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 차별적인 수준의 종양 산도가 차별적인 수준의 HIF-1 α , 차별적인 수준의 HIF-2 α , 또는 차별적인 수준의 분화된 배아-연골세포 발현 유전자 1 (DEC-1)을 기초로 하는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 약 50 mg/m² 내지 약 125 mg/m²인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 매주 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 백금-기재 작용제의 유효량이 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 백금-기재 작용제가 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량이 3주마다 1회 투여되는 AUC = 6인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 나노입자 내의 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 이하인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, NSCLC가 IIIB기 NSCLC 또는 IV기 NSCLC인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 비경구적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 백금-기재 작용제가 카르보플라틴인 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 흉부 방사선의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 매주 투여되는 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량이 매주 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 이며, 흉부 방사선이 동반적으로 3D 입체조형(conformal) 또는 강도 조절(intensity-modulated) 기법에 의한 약 25 내지 약 40 분할량(fraction)인 방법.

청구항 22

(a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP) 의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 것을 포함하고, 여기서 NSCLC의 이러한 특징들 중 하나 이상이 개체가 치료에 대해 반응성일 것임을 나타내고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 포함하는 것인, NSCLC에 걸린 개체가 치료에 반응할지 여부를 평가하는 방법.

청구항 23

(A) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준

의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이중접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 단계; 및 (B) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이중접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 갖는 개체를 식별하는 단계를 포함하는, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에 반응할 가능성이 높은 NSCLC에 걸린 개체를 식별하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 번호 61/318,774 (2010년 3월 29일 출원) 및 61/433,132 (2011년 1월 14일 출원)를 우선권으로 청구하고, 이들 각각의 내용은 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 파클리탁셀(paclitaxel) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴(carboplatin))를 투여하는 것에 의한 비-소세포 폐암 (NSCLC)의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 폐암은 미국에서 남성 및 여성 둘 모두에서 암 사망의 주요 원인이다. 1998년에, 어림잡아 171,500명의 신규 사례가 진단되었고, 약 160,100명의 사망이 이러한 질환으로부터 초래되었다. 더 많은 여성이 유방암, 난소암 및 자궁암 합계보다 폐암으로 인해 사망하고, 4배 더 많은 남성이 전립선암보다 폐암으로 인해 사망한다. NSCLC로 진단된 환자 대부분은 수술로 치유될 수 없고, 결국 이들의 질환으로 인해 사망한다. 문헌 [SEER Cancer Statistics Review 2001] 참조. 치료되지 않은 전이성 NSCLC 환자의 생존 중앙값은 겨우 4개월 내지 5개월이고, 이때 1년 생존율은 겨우 10%이다. 문헌 [Rapp E. et al. J Clin Oncol. 1988;6:633-41].

[0007] 화학요법은, 최적의 지지 케어 (BSC: best supportive care)와 비교했을 때, 국소적으로 진행된 NSCLC 또는 전이성 NSCLC 환자의 생존 기간 중앙값 (MST: median survival time)을 약간만 개선시킨다. BSC와 비교했을 때, 1세대 화학요법제는 IIIB기 및 IV기 NSCLC 환자의 생존을 10% 내지 15% 만큼 연장한다. 여러 메타-분석은 시스플라틴(cisplatin)-함유 체계가 MST에서의 6주 내지 8주 증가 및 1년 생존에서의 15% 내지 25% 증가를 부여함을 가리킨다. 문헌 [Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Br Med J. 1995;311:899-909]; [Grilli R. et al. J Clin Oncol. 1993;11:1866-1872]; [Souquet P.J. et al. Lancet 1993;342:19-21] 참조. NSCLC를 치료하기 위한 가장 통상적으로 사용되는 작용제에는 카르보플라틴 (반응률 (RR: response rate): 20%-25%; 문헌 [Bonomi P.D. et al. J Clin Oncol. 1989;7:1602-13] 참조), 탁솔(Taxol)[®] (RR: 20%-25%; 문헌 [Gatzemeier U. et al. Lung Cancer. 1995;12(Suppl 2):S101-S106]; [Hainsworth J.D. et al. J Clin Oncol. 1995. 13(7):1609-1614] 참조), 도세탁셀(docetaxel) (RR: 23%-33%; 문헌 [Fossella F.V. et al. J Clin Oncol. 1995;13(3):645-651]; [Cerny T. et al. Br J Cancer. 1994;70:384-387] 참조), 겐시타빈(gemcitabine) (RR: 20%-25%; 문헌 [Shepherd F.A. Anticancer Drugs. 1995;6(Suppl 6):9-25]; [Sorensen J.B. Lung Cancer. 1995;12 (Suppl 1):S173-S175] 참조), 및 비노렐빈(vinorelbine) (RR: 29.4%; 문헌 [Depierre A. et al. Proc ASCO, 1988. 7:201] 참조)이 포함된다. 이러한 약물들에 대한 MST는 7.5개월 내지 9.5개월이다.

[0008] 현재까지의 치료 조합 대부분은 백금-기재 체계의 사용에 집중한다. 백금-기재 작용제는 알킬화제이고, 이는 DNA에 공유결합으로 결합하고 DNA 가닥들을 가교시켜, DNA 합성 및 기능의 억제, 뿐만 아니라 전사 억제를 초래

한다. 진행된 NSCLC에서 백금-기재 화학요법 조합이 단일 작용제 요법에 비해 개선을 실연하였다. 문헌 [Dubey S. and Schiller J.H. Hematol Oncol Clin N Am. 2004;18:101-114] 참조. 예를 들어, 3주마다 투여된 카르보플라틴 (AUC = 6)과 조합된 탁솔[®] (200-225 mg/m²)은 NSCLC 환자를 위한 통상적으로 사용되고 잘 허용되는 치료 요법이고, III상 연구에서 17%, 25%, 29%, 32%, 및 37%의 객관적 반응률이 산출된다. 문헌 [Schiller J.H. et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98]; [Kelly K. et al. J Clin Oncol. 2001;19:3210-3218]; [Herbst R.S. et al. J Clin Oncol. 2004;22:785-794]; [Scagliotti G.V. et al. J Clin Oncol. 2002;20:4285-4291]; [Lilenbaum R.C. et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 2002. Abstract 2] 참조. 이러한 체계와 관련된 독성은 개별적으로 탁솔[®] 및 카르보플라틴에 관련된 것과 성질 면에서 유사하였고, 조합에서 새롭거나 예상 밖의 독성이 실연되지 않았다. 효능 파라미터는 4주 중 3주 동안 매주 탁솔[®] 100 mg/m² + 카르보플라틴 AUC = 6과 3주 사이클 각각의 제1일의 탁솔[®] 100 mg/m² 및 카르보플라틴 AUC = 6 사이에 유사하였다. 문헌 [Belani et al. J Clin Oncol. 2008;26(3):468-473] 참조.

[0009] 카르보플라틴/탁솔[®]을 다른 더블릿(doublet) (시스플라틴/ 탁솔[®] 대 시스플라틴/젠타타빈 대 시스플라틴/도세탁셀 대 카르보플라틴/탁솔[®])과 비교하는 최근의 III상 연구에서 모든 조합물이 유사한 효능을 갖는 것으로 실연되었다. 문헌 [Schiller J.H. et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98] 참조. 그러나, 이의 더욱 유리한 안전성 프로파일로 인해, 동부 공동 중앙학 그룹 (ECOG: Eastern Collaborative Oncology Group)은 카르보플라틴/탁솔[®]을 추후 연구를 위한 기준 체계로 선택하였다. 문헌 [Schiller J.H. et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98] 참조.

[0010] 탁솔[®] (브리스틀-마이어스 스쿼브 컴파니(Bristol-Myers Squibb Co.), 뉴저지주 프린스턴)은 화학요법 활성 작용제 파클리탁셀을 함유한다. 파클리탁셀은 미세관의 구성 단위인 튜불린의 β-서브유닛에 결합하여, 미세관 구조의 과다안정화를 야기한다. 생성된 파클리탁셀/미세관 구조가 분해(disassembly)될 수 없고, 이에 의해 유사분열을 정지시키고 혈관생성을 억제한다. 파클리탁셀은 고도로 소수성이기 때문에, 시판 제형은 비경구 투여를 가능하게 하기 위해 합성 용매를 포함한다: 탁솔[®]은 크레모포르(Cremophor)[®] EL (폴리에틸렌화 피마자유) 및 에탄올의 조합물을 파클리탁셀 비히클로서 함유한다.

[0011] 탁솔[®]에서 사용된 용매는 이의 고유의 음성적인 성질로 인해 중대한 우려를 일으킨다. 신흥 데이터들이 크레모포르가 탁솔[®]로 치료된 환자에서 관찰되는 중증 독성에 직접적으로 기여하는 생물학적 및 약리학적으로 활성인 화합물임을 가리킨다. 용매에 관련된 잘 특성화된 독성에는 중증 과민 반응 (스테로이드 예비투약으로도 치사성일 수 있음); 히스타민 방출; 및 장기간의, 일부 경우에는 비가역적인, 말이집탈라 및 축삭 변성과 관련된 말초 신경병증이 있다. 문헌 [Gelderblom H. et al. Eur J Cancer. 2001;37:1590-8, Review]; [Lorenz W. et al. Agents and Actions 1977;7:63-67]; [Weiss R.B. et al. J Clin Oncol. 1990;8:1263-1268] 참조. 또한, 이러한 가용화제들은 혈장 구획에서 형성된 마이셀(micelle) 내의 활성 약물의 포획으로 인해 효능에 불리하게 영향을 미친다. 문헌 [ten Tije A.J. et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Review] 참조. 이같은 포획은 약물 약동학 (PK)을 변형시켜, 고도로 증가된 전신 약물 노출, 감소된 약물 소거, 비선형 PK, 및 용량의 존적 항종양 활성의 결여에 이른다. 문헌 [ten Tije A.J. et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Review]; [Winer E. et al. Proceedings of ASCO 1998, Vol 17, Abstract 388]; [Sparreboom A. et al. Cancer Res.1999; 59(7):1454-1457]; [van Tellingen O. et al. Br J Cancer. 1999;81:330-5] 참조. 약물 포획은 탁산뿐만 아니라 공동 투여된 약물 (예를 들어, 안트라사이클린, 백금 화합물)에 또한 영향을 미치고, 따라서, 조합 요법의 디자인에서 중요한 고려사항이다. 문헌 [ten Tije A.J. et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Review] 참조.

[0012] 신흥 데이터가 탁솔[®]에서 사용된 용매가 탁솔[®]을 포함하는 화학요법의 효능 및 독성 프로파일에 음성적으로 영향을 미칠 수 있음을 가리켰기 때문에, 새로운 파클리탁셀 제형이 개발되었다. Nab-파클리탁셀 (ABI-007 또는 아브락산(Abraxane)[®]; 아브락시스 바이오사이언스(Abraxis BioScience), 캘리포니아주 로스앤젤레스)은 생리식염수에 현탁된 평균 크기 약 130 nm의 신흥한 무용매, 비-결정질, 무정형, 알부민-결합 파클리탁셀 입자이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 및 7,820,788 및 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838 참조. Nab-파클리탁셀은 입자 기술이 포함되고 인간에서의 친지성 분자의 천연 담체인 알부민의 독특한 성질을 활용하는 새로운 항암제 부류 중 첫 번째이다. Nab-파클리탁셀은 알부민 수용체

(gp60)/카베올린(caveolin)-1 (CAV1) 경로를 이용하여 높은 중앙내 파클리탁셀 축적을 달성한다. 문헌 [Desai et al. Clin Cancer Res 2006; 12(4):1317-1324] 참조. Nab-파클리탁셀은 감소된 독성, 더 큰 투여 용이성, 더 짧은 약물 주입 시간, 및 과민 반응의 회피와 관련하여 탁솔[®]과 비교하여 장점이 있다.

[0013] Nab-파클리탁셀은, 1선(first-line) 요법으로서 43명의 NSCLC 환자에게 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 투여되었을 때, 16%의 객관적 반응률을 초래하였고, 이때 추가적인 49%의 환자가 질환 제어 (16주 이상 동안 안정적인 질환 + 객관적 반응으로 정의됨)를 달성하였으며, 잘 허용되었고, 이때 환자에서 치료 과정 중 어느 시점에서도 어떠한 4등급 독성도 발달되지 않았다. 문헌 [Green M.R. et al. Ann Oncol. 2006;17:1263-8] 참조. Nab-파클리탁셀을 40명의 IV기 NSCLC의 노인 환자 (연령 중앙값 70세)에게 3주 동안 매주 125 mg/m²의 용량으로 제공한 후 1주 중단하였을 때, 객관적 반응 및 질환 제어 비율이 각각 30% 및 50%였다. 문헌 [Rizvi N.A. et al. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 7105] 참조.

[0014] 높은 단일요법 반응률이 반드시 III상 시험에서 유의하게 더 높은 조합 요법 반응률로 번역되지는 않고, 부가 효능을 초래하는 것은 말할 것도 없다. 문헌 [Lynch et al. J Clin Oncol. 2010;28(6):911-917 ("12회를 초과하는 III상 시험이 백금 더블릿과 조합된 표적화된 접근법을 연구하는데 실패하였다")] 참조.

[0015] 탁솔[®]과 비교하여 개선된 객관적 반응률을 고려하여, Nab-파클리탁셀을 카르보플라틴과 조합하여 NSCLC에서의 효능 및 독성을 평가하였다. 225 내지 340 mg/m² 용량의 3주마다의 Nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴 (AUC 6)으로 치료된 환자 100명에서, 전체적인 반응률은 27%였고 (문헌 [Hawkins M.J. et al. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 7132] 참조), NSCLC 환자에서 카르보플라틴과 조합하여 100 mg/m² Nab-파클리탁셀을 매주 사용하여 50% 반응률이 보고되었다 (문헌 [Allerton J.P. et al. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 7127] 참조). 또한, 또 다른 연구에서, 카르보플라틴과 조합하여 Nab-파클리탁셀을 매주 제공한, 선암종이 조직학적으로 확인된 NSCLC 환자는 59% ORR을 달성한 한편, 편평세포 암종이 조직학적으로 확인된 NSCLC 환자는 39% ORR을 달성하였다. 문헌 [Socinski M.A. et al. IASLC, 13th World Conference on Lung Cancer. San Francisco, CA; July 31-August 4, 2009] 참조.

[0016] NSCLC가 다양한 암이고, 이때 치료 및 생존 결과가 NSCLC의 분자 프로파일 및 악성 종양의 조직학에 종종 의존적이라는 추가적인 데이터가 나타나고 있다. 예를 들어, 기질성 SPARC (오스테오넥틴 및 BM40으로 또한 공지됨)와 저산소증/산도의 마커 및 기질성 SPARC와 비-소세포 폐암에서의 불량한 예후의 유의한 연관이 생존 분석에서 기존에 제시되었다. 문헌 [Koukourakis et al. Cancer Research. 2003. 63:53756-5380] 참조. 또한, 기존의 연구는 조직학이 임상 반응에 대한 중요한 예보물일 수 있음을 또한 가리켰다. 시스플라틴 + 젬시타빈을 시스플라틴 + 페메트렉세드(pemetrexed)와 비교하는 NSCLC III상 시험에서, 예를 들어, 선암종 및 대세포 암종이 있는 환자에서의 시스플라틴 및 페메트렉세드의 사용이 시스플라틴 및 젬시타빈 요법보다 유의하게 더 양호한 생존을 초래한 한편, 편평 세포 암종에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 문헌 [Scagliotti et al. J Clin Oncol. 2008;26(21)3543-3551] 참조. 폐의 편평 세포 암종은 원발성 폐암의 1/3을 차지하고, 예후가 불량한 통상적인 악성 종양이다. 편평 세포 암종에서, 진행된 병리학적 단계 및 불량한 예후가 증가된 카베올린-1 발현과 상호관련되었다. 문헌 [Yoo et al. Lung Cancer. 2003 42:195-202].

[0017] NSCLC를 치료하기 위한 새로운 접근법의 계속된 평가가 NSCLC 환자의 생존 및 삶의 질을 증가시키기 위해 필요하다.

[0018] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 이에 의해 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 출원에는 또한 미국 특허 가출원 번호 61/318,777의 전문이 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0019] **발명의 개요**

[0020] (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (이하, "나노입자 조성물" 또는 "파클리탁셀 나노입자 조성물"로 또한 지칭됨)의 유효량 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0021] 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종 (즉, 표피양 암종), 대세포 암종, 선암종, 선평편 암종, 다형성,

육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종, 카르시노이드 종양, 또는 타액선 암종이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 잠복 종양, 0기 종양, I기 종양, II기 종양, IIIA기 종양, IIIB기 종양, 또는 IV기 종양이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 초기 NSCLC, 비-전이성 NSCLC, 원발성 NSCLC, 진행된 NSCLC, 국소적으로 진행된 NSCLC, 전이성 NSCLC, 완화 상태의 NSCLC, 또는 재발성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 국소화된 절제가능한 것, 국소화된 절제불가능한 것, 또는 절제불가능한 것이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 1선 요법 또는 2선(second-line) 요법으로서 NSCLC를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 치료될 개체는 VEGF 지시된 요법에 부적격하고, 예를 들어, 베바시주맙(bevacizumab)으로의 치료에 부적격하다. 일부 실시양태에서, 개체는 VEGF 지시된 요법으로 인한 출혈 위험에 처해 있다.

[0022] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 50 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 75 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 3이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제형 (Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 DNA에 공유결합으로 결합하고, 가닥들을 가교시키고/시키거나, DNA 합성을 억제하고/하거나, 전사를 억제한다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 시스플라틴이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제는 순차적으로 투여되거나, 동반적으로(concurrently) 투여되거나, 동시에(simultaneously) 투여된다.

[0026] 본원에 기술된 방법은 하기의 목적 중 임의의 하나 이상을 위해 사용될 수 있다: NSCLC의 하나 이상의 증상을 경감시킴, NSCLC의 진행을 지연시킴, NSCLC 환자에서의 종양 크기를 축소함, NSCLC 종양 성장을 억제함, 전체적인 생존을 연장함, 무진행 생존을 연장함, NSCLC 종양 전이를 방지하거나 지연시킴, 기존의 NSCLC 종양 전이를 감소시킴 (예컨대 근절시킴), 기존의 NSCLC 종양 전이의 발생률 또는 부하를 감소시킴, 또는 NSCLC의 재발을 방지함.

[0027] 따라서, 예를 들어, 본 발명은 (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 카르보플라틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 카르보플라틴의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.

[0028] 따라서, 본 발명은 (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 카르보플라틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 카르보플라틴의 유효량은 1선 요법으로서 3주마다 1회 투여되는 AUC = 6인, 진행된 NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 진행된 NSCLC를 치료하는 방법을 또한 제공한다.

- [0029] 따라서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료될 개체가 VEGF 지시된 요법에 부적격한, 예를 들어, 베바시주맙으로의 치료에 부적격한, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 VEGF 지시된 요법으로 인한 출혈 위험에 처해 있다.
- [0031] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; b) 백금-기재 작용제의 유효량, 및 c) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선)을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2)이며, 흉부 방사선은 동반적으로 3D 입체조형(conformal) 또는 강도 조절(intensity-modulated) 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량(fraction)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; b) 백금-기재 작용제의 유효량, 및 c) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선)을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2)이며, 흉부 방사선은 동반적으로 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 50 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 카르보플라틴의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)인 강화 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다. 일부 실시양태에서, 백금 기재 작용제는 카르보플라틴이다.
- [0032] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제(synthase) (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제(kinase)-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 NSCLC를 기초로 하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0033] NSCLC가 (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것으로 발견되었음을 조건으로 하고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 추가로 본원에서 제공된다.
- [0034] (a) NSCLC에 걸린 개체를 선택하고, 이때 NSCLC가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 투여

하는 단계를 포함하는, NSCLC를 치료하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.

- [0035] (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC의 이러한 특징들 중 하나 이상이 개체가 치료에 대해 반응성일 것임을 나타내고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 포함하는 것인, NSCLC에 걸린 개체가 치료에 반응할지 여부를 평가하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.
- [0036] 또한, (A) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 단계; 및 (B) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 갖는 개체를 식별하는 단계를 포함하는, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에 반응할 가능성이 높은 NSCLC에 걸린 개체를 식별하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0037] 하위집단의 개체들이 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징이 있는 것을 특징으로 하는 개체 하위집단을 치료하기 위한 조합 요법의 용도에 관해 표적 청중에게 통지하는 것을 포함하는, NSCLC 개체 하위집단에서 사용하기 위한 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 조합 요법을 판매하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.
- [0038] 이러한 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 차별적인 수준의 종양 산도는 차별적인 수준의 탄산 안하이드라제(carbonic anhydrase)-9 (CA-9) 및/또는 차별적인 수준의 LDH (예를 들어, LDH-5)에 의해 명백하다. 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 차별적인 수준의 저산소증 마커는 차별적인 수준의 HIF-1 α , 차별적인 수준의 HIF-2 α , 및/또는 차별적인 수준의 분화된 배아 연골세포 발현 유전자 1 (DEC-1)에 의해 명백하다.
- [0039] 이러한 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 이러한 방법들은 종양 크기 또는 질환 또는 질환 진행의 증가에서의 측정가능한 감소, 완전한 반응, 부분적인 반응, 안정적인 질환, 무진행 생존의 증가 또는 연장, 전체적인 생존의 증가 또는 연장, 또는 독성 감소를 초래한다.
- [0040] 상기 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 차별적인 수준은 정상 또는 대조군 세포, 소정의 환자 집단 또는 내부 대조군의 발현 수준과 비교하여 과발현 (높은 발현) 또는 저발현 (낮은 발현)이다. 일부 실시양태에서, 개체와 정상 환자 집단 사이에서, 개체와 상이한 NSCLC 조직학의 NSCLC 환자 집단 사이에서, 또는 개체와 동일한 NSCLC 조직학의 NSCLC 환자 집단 사이에서 수준이 비교된다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 종양 조직, 상기 종양에 인접한 정상 조직, 상기 종양에서 먼 정상 조직, 또는 말초 혈액 림프구에서 차별적인 수준이 결정된다.
- [0042] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종 (즉, 표피양 암종), 대세포 암종, 선암종, 선평편 암종, 다형성, 육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종, 카르시노이드 종양, 또는 타액선

암종이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC는 잠복 종양, 0기 종양, I기 종양, II기 종양, IIIA기 종양, IIIB기 종양, 또는 IV기 종양이다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC는 초기 NSCLC, 비-전이성 NSCLC, 원발성 NSCLC, 진행된 NSCLC, 국소적으로 진행된 NSCLC, 전이성 NSCLC, 완화 상태의 NSCLC, 또는 재발성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 국소화된 절제가능한 것, 국소화된 절제불가능한 것, 또는 절제불가능한 것이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 1선 요법 또는 2선 요법으로서 NSCLC를 치료하기 위한 것이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 50 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 75 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 3이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제형 (Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 DNA에 공유결합으로 결합하고, 가닥들을 가교시키고/시키거나, DNA 합성을 억제하고/하거나, 전사를 억제한다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 시스플라틴이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제는 순차적으로 투여되거나, 동반적으로 투여되거나, 동시에 투여된다.

[0047] 본원에 기술된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0048] 본 발명의 이러한 측면 및 장점 및 기타 측면 및 장점이 이어지는 상세한 설명 및 첨부된 청구항으로부터 명백해질 것이다. 본원에 기술된 다양한 실시양태의 한가지, 일부 또는 모든 성질이 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있음을 이해하여야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] **발명의 상세한 설명**

[0050] 본 발명은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴)를 투여하는 것에 의해 NSCLC를 치료하기 위한 조합 요법 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다.

[0051] 본원에 기술된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0052] **정의**

- [0053] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료" 또는 "치료하기"는 이롭거나 원하는 결과 (임상 결과 포함)를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 이롭거나 원하는 임상 결과에는 하기의 것들 중 하나 이상이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다: 질환으로부터 초래되는 하나 이상의 증상을 경감시킴, 질환 정도를 감소시킴, 질환을 안정화시킴 (예를 들어, 질환의 악화를 방지하거나 또는 지연시킴), 질환의 확산 (예를 들어, 전이)를 방지하거나 지연시킴, 질환의 재발을 방지하거나 지연시킴, 질환의 진행을 지연시키거나 감소시킴, 질환 상태를 호전시킴, 질환의 완화 (부분적 또는 전체적)를 제공함, 질환을 치료하는데 요구되는 하나 이상의 다른 의약의 용량을 감소시킴, 질환의 진행을 지연시킴, 삶의 질을 증가시킴, 및/또는 생존을 연장함. NSCLC의 병리학적 결과의 감소도 "치료"에 또한 포함된다. 본 발명의 방법은 이러한 치료 측면들 중 임의의 하나 이상을 고려한다.
- [0054] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하고, 인간, 소, 말, 고양이과 동물, 개과 동물, 설치류, 또는 영장류를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 바람직하게는, 개체는 인간이다.
- [0055] 본원에서 사용된 바와 같이, "위험에 처한" 개체는 NSCLC가 발달될 위험에 처해 있는 개체이다. "위험에 처한" 개체는 본원에 기술된 치료 방법 이전에 검출가능한 질환에 걸렸을 수 있거나 또는 걸리지 않았을 수 있고, 검출가능한 질환을 나타냈을 수 있거나 또는 나타내지 않았을 수 있다. "위험에 처한"은 개체가 본원에 기술된, NSCLC의 발달과 상호관련되는 측정가능한 파라미터인 소위 위험 인자를 하나 이상 갖는다는 것을 나타낸다. 이러한 위험 인자들 중 하나 이상을 갖는 개체는 이러한 위험 인자(들)이 없는 개체보다 암이 발달될 가능성이 더 높다.
- [0056] "보조 환경(adjutant setting)"은 개체가 NSCLC의 이력이 있고, 수술 (예를 들어, 수술 절제), 방사선요법 및 화학요법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 요법에 대해 일반적으로 (그러나 필수적이지는 않음) 반응성이었던 임상 환경을 지칭한다. 그러나, NSCLC 이력으로 인해, 이러한 개체들은 질환 발달의 위험에 처한 것으로 간주된다. "보조 환경"에서의 치료 또는 투여는 후속적 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도 (예를 들어, 보조 환경에서의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주될 때)는 몇몇 인자, 가장 일반적으로는 최초로 치료되었을 때의 질환의 정도에 좌우된다.
- [0057] "선행 보조 환경(neoadjuvant setting)"은 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행되는 수행되는 임상 환경을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용된 바와 같이, NSCLC의 발달을 "지연시킴"은 질환의 발달을 미루고/미루거나, 방해하고/하거나, 감소시키고/시키거나, 지체시키고/시키거나, 안정화시키고/시키거나, 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료되는 개체 및/또는 질환의 이력에 따라 시간 길이가 변할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 개체에서 질환이 발달되지 않는다는 점에서 방지를 사실상 포함할 수 있다. NSCLC의 발달을 "지연시키는" 방법은 방법을 사용하지 않는 것과 비교했을 때, 소정의 시간 틀에서 질환 발달 가능성을 감소시키고/시키거나 소정의 시간 틀에서 질환 정도를 감소시키는 방법이다. 전형적으로 이같은 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상체를 사용하여 임상 연구를 기초로 한다. 전산화 축 단층촬영술 (CAT 스캔), 자기 공명 영상화 (MRI), 복부 초음파, 응고 시험, 동맥조영술, 또는 생검을 포함하지만 이에 한정되지 않는 표준 방법을 사용하여 NSCLC 발달이 검출가능할 수 있다. 발달은 초기에 검출불가능할 수 있고 발생, 재발 및 발병을 포함하는 NSCLC 진행을 또한 지칭할 수 있다.
- [0059] 본원에서 사용된 바와 같이, "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "~와 함께"는 한 치료 양식을 또 다른 치료 양식에 더하여 투여하는 것, 예컨대 본원에 기술된 나노입자 조성물을 동일한 개체에게 다른 작용제를 투여하는 것에 더하여 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "~와 함께"는 한 치료 양식을 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전, 전달하는 동안 또는 전달한 후에 투여하는 것을 지칭한다. 이같은 조합은 단일 치료 관리 또는 체계의 일부인 것으로 간주될 수 있다.
- [0060] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 특정 장애, 병태 또는 질환을 치료하는데, 예컨대 이의 증상들 중 하나 이상을 호전시키고/시키거나, 고식시키고/시키거나, 줄이고/줄이거나, 지연시키는데 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. NSCLC와 관련하여, 유효량은 NSCLC에서 종양이 축소되게 하고/하거나, 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제함), 기타 원치 않는 세포 증식을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 NSCLC의 발달을 지연시키는데 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. NSCLC의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) NSCLC 세포의 수를 감소시킬 수 있고/있거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/있거나; (iii) 주변 장기 내로의 NSCLC 암 세포 침윤을 어느 정도 억제, 지체, 감소시키고, 바람직하게는 정지시킬 수 있고/있거나; (iv) 종양 전이를 억제할 수 있고/있거나 (즉, 종양 전이를 어느 정도

감속시키고, 바람직하게는 정지시킴); (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/있거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지하거나 지연시킬 수 있고/있거나; (vii) NSCLC와 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 해소할 수 있다.

- [0061] 용어 "동시 투여"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이하, 예컨대 약 10분, 5분 또는 1분 중 어느 하나 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 및 제2 요법이 동시에 투여될 때, 제1 요법 및 제2 요법은 동일한 조성물 (예를 들어, 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두를 포함하는 조성물) 내에, 또는 별도의 조성물들 (예를 들어, 한 조성물 내에 제1 요법이, 또 다른 조성물 내에 제2 요법이 함유됨) 내에 함유될 수 있다.
- [0062] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "순차적 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분을 초과하는, 예컨대 약 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 또는 이를 초과하는 분 중 어느 하나를 초과하는 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법 중 어느 쪽이든 먼저 투여할 수 있다. 제1 요법 및 제2 요법은 별도의 조성물들 내에 함유되고, 이러한 조성물들은 동일한 패키지 또는 키트 또는 상이한 패키지 또는 키트 내에 함유될 수 있다.
- [0063] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동반적 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법의 투여와 제2 요법의 투여가 서로 중첩되는 것을 의미한다.
- [0064] 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성(compatible)"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 부적절하지 않은 물질을 의미하고, 예를 들어, 이러한 물질은 어떠한 유의한 부적절한 생물학적 효과도 야기하지 않으면서 또는 자신이 함유되는 조성물의 다른 성분들 중 어떠한 것과도 해로운 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학적 및 제작 시험의 요구 기준을 만족시켰고/시켰거나 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug administration)에서 작성한 불활성 성분 가이드(Inactive Ingredient Guide) 상에 포함된다.
- [0065] 본원에서 사용된 바와 같은 "유해 사례" 또는 "AE"는 시판 약품이 제공된 환자 또는 연구 또는 비-연구 의약이 제공된, 임상 시험에 참여 중인 환자에서의 임의의 바람직하지 않은 의학 사고를 지칭한다. AE는 환자의 치료와 반드시 인과 관계인 것은 아니다. 따라서, AE는 의약품에 관련되는 것으로 간주되는지 또는 그렇지 않은지 여부와 관계 없이, 의약품의 사용과 시간적으로 조합된 임의의 불리하고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질환일 수 있다. 많은 AE가 환자의 기저 악성종양의 진행에 관련될 수 있다. AE에는 기존 질병의 악화; 기존의 에피소드성 사례 또는 병태의 빈도 또는 강도의 증가; 연구 시작 전에 존재하였을 수도 있더라도 약물 투여 후에 검출 또는 진단된 병태; 및 기준선에서 존재하였고 연구 시작 후에 나빠진 계속 지속되는 질환 또는 증상이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. AE는 일반적으로 하기를 포함하지 않는다: 의학 또는 외과 시술 (예를 들어, 수술, 내시경, 발치, 또는 수혈); 그러나, 시술에 이르는 병태는 유해 사례임; 악화되지 않은, 연구 시작 시에 존재하거나 검출된 기존의 질환, 병태 또는 실험실 검사 이상; 바람직하지 않은 의학 사고와 관련되지 않은 선택적(elective) 목적으로 행해진 입원 또는 시술 (예를 들어, 미용 또는 선택적 수술을 위한 입원 또는 사회적/편의 입원); 환자의 병태에 대해 예상되는 것보다 더 중증인 것을 제외한, 연구 중인 질환 또는 이러한 질환과 연관된 징후/증상; 및 어떠한 임상 징후 또는 증상도 없는 연구 약물의 과량투여.
- [0066] 본원에서 사용된 바와 같은 "심각한 유해 사례" 또는 (SAE)는 a) 치사성임; b) 생명을 위협함 (사례가 발생했을 때 사례로부터의 즉각적인 사망 위협으로 정의됨); c) 지속성이거나 유의한 장애 또는 불능을 초래함; d) 환자 입원을 요구하거나 또는 기존의 입원을 연장함 (예외: 연구 동안 악화되지 않은 기존의 병태의 선택적 치료를 위한 입원은 유해 사례로 간주되지 않는다. 입원 동안 발생하는 합병증은 AE이고, 합병증이 입원을 연장하면 이러한 사례는 심각하다); e) 의약이 제공된 환자의 자손에서의 선천 이상/출생 결함임; 또는 f) 환자의 기저 질환과 명확하게 관련된 것을 제외한, 환자를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기 열거된 결과들 중 하나를 방지하기 위한 개입을 요구할 수 있는 상기 정의에 포함되지 않는 병태를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 용량에서의 임의의 바람직하지 않은 의학 사고를 지칭한다. "효능 결여" (진행성 질환)는 AE로 간주되지 않는다. 효능 결여로부터 초래되는 징후 및 증상 또는 임상 후유증은 이들이 AE 또는 SAE 정의를 충족시킨다면 보고되어야 한다.
- [0067] 하기의 정의들이 표적 병변을 기초로 반응을 평가하는데 사용될 수 있다: "완전한 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소멸을 지칭하고; "부분적인 반응" 또는 "PR"은 표적 병변의 기준선 최장 직경 합계 (SLD)를 기준으로 하여 SLD에서의 30% 이상의 감소를 지칭하고; "안정적인 질환" 또는 "SD"는 치료를 시작한 이래의 최저점(nadir) SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 PR에 부합하는데 충분하지 않은 축소 또는 PD에 부합하는데 충분하지

않은 증가를 지칭하고; "진행성 질환" 또는 "PD"는 치료를 시작한 이래로 기록된 최저점 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 SLD에서의 20% 이상의 증가, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 존재를 지칭하고; "평가할 수 없음" 또는 "UE"는 측정되지 않았거나 또는 평가할 수 없어서 당해 시점에 대해 이러한 특정 종양의 상태를 결정할 수 없음에 이르는, 기준선에서 존재하는 표적 병변을 지칭하고 (한 시점에 SLD를 결정할 수 없고, PD에 대한 규칙이 적용되지 않으면, CR, PR 또는 SD의 반응을 이러한 시점에 할당할 수 없고, 이러한 시점의 반응은 UE일 것이다); "적용가능하지 않음" 또는 "NA"는 기준선에서 표적 병변이 확인되지 않았음을 지칭하고 (기준선에서 표적 병변이 확인되지 않은 환자는 반응에 대해 평가할 수 없다. 이러한 환자는 진행에 대해서만 평가될 것이다); "행해지지 않음" 또는 "ND"는 이러한 시점에 표적 병변을 평가하기 위해 스캔이 수행되지 않았음을 지칭한다.

[0068] 하기의 반응 평가 정의가 비-표적 병변을 평가하는데 사용될 수 있다: "완전한 반응" 또는 "CR"은 모든 비-표적 병변의 소멸을 지칭하고; "안정적인 질환" 또는 "SD"는 CR 또는 PD에 부합하지 않는 하나 이상의 비-표적 병변의 지속을 지칭하고; "진행성 질환" 또는 "PD"는 기존의 비-표적 병변(들)의 "명확한 진행"을 지칭하거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변(들)의 출현이 진행성 질환으로 간주되고 (대상체에 대한 PD가 한 시점에 대해 오직 비-표적 병변(들)의 진행을 기초로 평가되려면, 추가적인 기준들이 충족될 필요가 있다. 이러한 경우에, PD의 평가가 이루어지는 병변(들)은 기준선 (또는 최저점)으로부터 회고적으로 평가되어야 하고, 당해 시점에 대해 비교되어야 한다. 이러한 경우의 비-표적 병변(들)의 PD는 진행 시점에 병변(들)의 SLD가 20% 이상만큼 증가하였고 병변(들)의 치수가 최장 치수 (LD)에서 10 mm 이상일 때 평가될 수 있다. 비-표적 병변(들)이 기술된 바와 같은 정량 기준을 만족시키지 않으면, 이는 진행된 것으로 평가되지 않을 것이다. 흉수, 복수, 심낭 삼출액 및 기타 유체 수집물에 대해서는, 유체 증가가 500 cc를 초과하는 것으로 추정되고 방사선촬영에 의해 확인된 양성 원인에 기인하지 않을 때 그렇지 않은 경우에는 안정적이거나 반응하는 대상체에서 진행이 평가될 것이다.); "평가할 수 없음" 또는 "UE"는 측정되지 않았거나 또는 평가할 수 없어서 당해 시점에 대해 이러한 특정 종양의 상태를 결정할 수 없음에 이르는, 기준선에서 존재하는 임의의 비-표적 병변을 지칭하고; "적용가능하지 않음" 또는 "NA"는 기준선에서 비-표적 병변이 확인되지 않았음을 지칭하고; "행해지지 않음" 또는 "ND"는 이러한 시점에 비-표적 병변을 평가하기 위해 스캔이 수행되지 않았음을 지칭한다.

[0069] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료를 시작할 때" 또는 "기준선"은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에의 최초 노출 시의 또는 최초 노출 전의 기간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "치료를 시작할 때" 또는 "기준선"은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료로부터 약 6개월, 3개월, 2개월, 1개월, 또는 수일 전 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, "치료를 시작할 때"는 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에의 최초 노출 직전이거나 최초 노출과 동시이다.

[0070] 본원에서 사용된 바와 같이, "~을 기초로 하는"은 본원에 기술된 바와 같은 환자 특성을 평가하는 것, 결정하는 것, 또는 측정하는 것 (그리고 바람직하게는 치료를 받는데 적절한 환자를 선택하는 것)을 포함한다.

[0071] 본원에서 사용된 바와 같은 "반응할 것 같은" 또는 "반응성"은 종양 크기 또는 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 완전한 반응, 부분적인 반응, 안정적인 질환, 무진행 생존의 증가 또는 연장, 또는 전체적인 생존의 증가 또는 연장으로부터 선택되지만 이에 한정되지는 않는, 임의의 종류의 임상적 또는 비-임상적인 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.

[0072] "무진행 생존" (PFS)은 암이 성장하지 않는 치료 동안 및 후의 시간의 길이를 가리킨다. 무진행 생존은 환자가 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 겪은 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정적인 질환을 겪은 시간의 양을 포함한다.

[0073] 요법에 대한 "완전한 반응" (CR)은 종양 및 모든 질환 증거가 소멸된, 질환이 평가가능하지만 측정불가능한 환자를 정의한다.

[0074] 요법에 대한 "부분적인 반응" (PR)은 완전한 반응 미만의 어느 하나를 지니는 환자가 단순하게 부분적인 반응을 나타냄으로 분류되었음을 정의한다.

[0075] "안정적인 질환" (SD)은 환자가 안정적임을 가리킨다.

[0076] 환자의 건강과 관련된 삶의 질이 본원에 기술된 치료 방법의 투여 또는 본원에 기술된 치료 방법을 위한 선택을 위한 "기초로 사용되는" 경우, 환자의 건강과 관련된 삶의 질 또는 제한이 치료 전 및/또는 동안에 평가되고, 임상적은 수득된 결론을 하기의 것들 중 어느 하나를 평가하는데 사용한다: (a) 초기에 치료(들)를 받는 것에

대한 개체의 적절성이 유망하거나 가능함; (b) 초기에 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 부적절성이 유망하거나 가능함; (c) 치료에 대한 반응성; (d) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 적절성이 유망하거나 가능함; (e) 계속 치료(들)를 받는 것에 대한 개체의 부적절성이 유망하거나 가능함; (f) 투여량을 조정함; 또는 (g) 임상 이점의 가능성을 예측함. 당업자가 잘 이해하듯이, 임상 환경에서의 환자의 건강과 관련된 삶의 질의 평가는 명확한 지표이어서, 이러한 파라미터가 본원에 기술된 치료의 투여를 시작, 지속, 조정 및/또는 중단하는 것에 대한 기초로 사용되었다.

[0077] "세포", "숙주 세포" 또는 "재조합 숙주 세포"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어들이다. 이같은 용어들이 특정 대상 세포뿐만 아니라 이같은 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 또한 지칭하는 것으로 이해된다. 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 특정 변형이 후속 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 이같은 자손은 사실상 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에서 사용된 바와 같은 이러한 용어의 범주 내에 포함된다.

[0078] 본원에 기술된 발명의 측면 및 실시양태들은 측면 및 실시양태로 "이루어지는 것" 및/또는 "본질적으로 이루어지는 것"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0079] 본원에서 값 또는 파라미터에 대해 언급되는 "약"은 이러한 값 또는 파라미터 자체에 지시되는 변형을 포함 (및 기술)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기술은 "X"의 기술을 포함한다.

[0080] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태인 "a", "an" 및 "the"는 문맥적으로 명확하게 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0081] 당업자에게 명백한 바와 같이, 평가되고/되거나, 치료에 대해 선택되고/되거나, 치료를 받는 개체는 이같은 활동을 필요로 하는 개체이다.

[0082] **NSCLC를 치료하는 방법**

[0083] 본 발명은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.

[0084] 본원에서의 방법은 다수의 조직학 유형의 NSCLC에 적용가능하다. NSCLC는 편평 세포 암종 (즉, 표피양 암종), 대세포 암종, 선암종, 선평편 암종, 다형성, 육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종, 카르시노이드 종양, 또는 타액선 암종일 수 있다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 편평 세포 암종은 유두상, 투명 세포, 소세포, 또는 기저양 암종이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 선암종이다. 일부 실시양태에서, 선암종은 샘파리, 유두상, 세기관지폐포 암종 (예를 들어, 비-점액성, 점액성, 점액성 및 비-점액성 혼합형 또는 부정형 세포 유형), 점액소가 있는 고형 선암종, 아유형들이 혼합된 선암종, 고-분화 태아 선암종, 점액성 (콜로이드) 선암종, 점액성 낭선암종, 반지세포 선암종, 또는 투명 세포 선암종이다. 일부 실시양태에서, 대세포 암종은 대세포 신경내분비 암종, 조합형 대세포 신경내분비 암종, 기저양 암종, 림프상피종-유사 암종, 투명 세포 암종, 또는 간상 표현형의 대세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 다형성, 육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종은 방추 및/또는 거대 세포가 있는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종, 또는 폐모세포종이다. 일부 실시양태에서, 타액선 유형의 암종은 점막표피양 암종 또는 선양 낭성 암종이다.

[0085] 본원에서의 방법들 중 어느 하나의 NSCLC는 잠복 종양, 0기 종양, I기 종양 (IA기 (T1, N0, M0) 또는 IB기 (T2, N0, M0)), II기 종양 (IIA기 (T1, N1, M0) 및 IIB기 (T2, N1, M0)), IIIA기 종양 (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, 또는 T3, N2, M0), IIIB기 종양 (임의의 T, N3, M0 또는 T4, 임의의 N, M0), 또는 IV기 종양 (임의의 T, 임의의 N, M1)일 수 있다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC는 초기 NSCLC, 비-전이성 NSCLC, 원발성 NSCLC, 진행된 NSCLC, 국소적으로 진행된 NSCLC, 전이성 NSCLC, 완화 상태의 NSCLC, 또는 재발성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 국소화된 절제가능한 것, 국소화된 절제불가능한 것, 또는 절제불가능한 것이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 절제불가능한 IV기 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다.

[0086] 본원에서 제공되는 방법은 보조 환경에서 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 실행되고, 즉, 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 기존에 치료되었던 개체를 치료하는데 사용된다. 임의의 본원에서 제공되는 치료 방법이 기존에 치료되지 않은 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2선 요법으로 사용된다.

- [0087] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 이때 나노입자 내의 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제는 NSCLC 치료에 대해 상승작용적인 효과를 갖는다.
- [0088] 백금-기재 작용제는 DNA에 공유결합으로 결합하고, 가닥들을 가교시키고/시키거나, DNA 합성을 억제하고/하거나, 전사를 억제한다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 시스플라틴이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 50 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 75 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 3이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 40 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 AUC = 약 2이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다.
- [0090] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 순차적으로 투여되거나, 동반적으로 투여되거나, 또는 동시에 투여된다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 어떠한 스테로이드 예비투약도 없이 및/또는 G-CSF 예방 없이 투여된다.
- [0092] 예를 들어, (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.
- [0093] 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.

- [0094] 일부 실시양태에서, (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.
- [0095] 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.
- [0096] 일부 실시양태에서, (a) Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]) 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.
- [0097] 일부 실시양태에서, (a) Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량; 및 (b) 카르보플라틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 카르보플라틴의 유효량은 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])은 매주 투여되고, 카르보플라틴은 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]) 및 카르보플라틴이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다.
- [0098] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.
- [0099] 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀

을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.

[0100] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량, 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.

[0101] 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량, 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.

[0102] 일부 실시양태에서, a) Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]) 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다.

[0103] 일부 실시양태에서, a) Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량 및 b) 카르보플라틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC가 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 카르보플라틴의 유효량은 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])은 매주 투여되고, 카르보플라틴은 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]) 및 카르보플라틴이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 진행된 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다.

[0104] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC를 치료하는 방법이 방사선을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법이 흉부 방사선을 추가로 포함한다. 예를 들어, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®]))를 포함하는 조성물의 유효량; b) 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴)의 유효량, 및 c) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선)을 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 AUC = 약 2 내지 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2)이며, 흉부 방사선은 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 매주 투여되고, 백금-기재 작용제가 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 시간은 7주이고, 흉부 방사선은 동반적이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제

가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함하는 조성물의 유효량; b) 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴)의 유효량, 및 c) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선)을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 강화 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 강화 요법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴)의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 강화 요법의 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 50 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 강화 요법은 2 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.

[0105] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선) 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 흉부 방사선은 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량이다. 일부 실시양태에서, 치료 시간은 7주이고, 흉부 방사선은 동반적이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다.

[0106] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 방사선 (예를 들어 흉부 방사선) 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 NSCLC를 치료하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 흉부 방사선은 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량이다. 일부 실시양태에서, 치료 시간은 7주이고, 흉부 방사선은 동반적이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 수술이 불가능한 IIIA기 및/또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml이다.

[0107] 본원에 기술된 방법들은 NSCLC 치료의 다양한 측면에 유용하다. 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 NSCLC 세포 증식 (예컨대 NSCLC 중앙 성장)을 억제하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨)의 세포 증식이 억제된다.

[0108] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 NSCLC 중앙 전이를 억제하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다.

- [0109] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 NSCLC 종양 크기를 감소시키는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다.
- [0110] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 NSCLC의 무진행 생존을 연장하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 중 어느 하나 이상만큼 연장한다.
- [0111] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, NSCLC에 걸린 개체의 생존을 연장하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월 중 어느 하나 이상만큼 연장한다.
- [0112] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, NSCLC에 걸린 개체의 하나 이상의 증상을 경감시키는 방법을 포함한다.
- [0113] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, NSCLC에 걸린 개체에서 AE 및 SAE를 감소시키는 방법이고, 이때 감소가 a) 탁솔[®] 및 b) 백금-기재 작용제를 개체에게 투여하는 것으로부터 초래되는 AE 및 SAE와의 비교를 기초로 하는 방법을 포함한다.
- [0114] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 치료 방법은 객관적인 반응 (예컨대 부분적인 반응 또는 완전한 반응)을 초래한다.
- [0115] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 치료 방법은 삶의 질 개선을 초래한다.
- [0116] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC로 진단되었거나 NSCLC에 걸린 것으로 추측되는 개체 (예를 들어, 인간)가 치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체의 나이는 약 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세, 70세, 75세, 80세, 또는 85세 중 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 본원에 기술된 유형들 중 어느 하나의 NSCLC에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션(presentation) 시 단일 병변이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션 시 다중 병변이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 탁산의 비-나노입자 제형, 예를 들어, 탁솔[®] 또는 탁소테레(Taxotere)[®])로의 NSCLC 치료에 대해 내성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기에는 다른 작용제 (예컨대 탁산의 비-나노입자 제형, 예를 들어, 탁솔[®] 또는 탁소테레[®])로의 NSCLC 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 진행되었다.
- [0117] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 항혈관신생제 (예를 들어, 혈관신생 억제제)의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 수니티닙(sunitinib), 또는 소라페닙(sorafenib) 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맙의 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맙의 유효량은 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 중 어느 하나이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 더 낮은 양의 각각의 제약상 활성인 화합물이 조합 요법의 일부로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개별적인 화합물들 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 동일하거나 이보다 큰 치료 이익이 조합 요법을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 동일하거나 더 큰 치료 이익이 개별 요법에 대해 일반적으로 사용되는 양보다 더 작은 양 (예를 들어, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여 일정)의 제약상 활성인 화합물을 조합 요법에서 사용하여 달성된다. 예를 들어, 소량의 제약상 활성인 화합물의 사용이 이러한 화합물과 연관된 하나 이상의 부작용의 횟수, 중증도, 빈도 또는 기간에서의 감소를 초래할 수 있다.
- [0119] 본원에 기술된 방법들은 하기의 목적 중 임의의 하나 이상을 위해 사용될 수 있다: NSCLC의 하나 이상의 증상을

경감시킴, NSCLC의 진행을 지연시킴, NSCLC 환자에서의 종양 크기를 축소함, NSCLC 종양 성장을 억제함, 전체적인 생존을 연장함, 무진행 생존을 연장함, NSCLC 종양 전이를 방지하거나 지연시킴, 기존의 NSCLC 종양 전이를 감소시킴 (예컨대 근절시킴), 기존의 NSCLC 종양 전이의 발생률 또는 부하를 감소시킴, 또는 NSCLC의 재발을 방지함.

[0120] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 개체는 NSCLC와 연관된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 유전적으로 또는 다른 방식으로 NSCLC가 발달되기 쉽다 (예를 들어, 위험 인자를 갖고 있다). 이러한 위험 인자에는 연령, 성별, 인종, 식이, 선행 질환 이력, 전조 질환의 존재, 유전학적 (예를 들어, 유전성) 고려사항, 및 환경적인 노출 (예를 들어, 담배, 파이프 또는 시가 흡연, 2차 흡연에 대한 노출, 라돈, 비소, 석면, 크로메이트, 클로로메틸 에테르, 니켈, 다환식 방향족 탄화수소, 라돈 자핵종, 기타 작용제, 또는 공기 오염)이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, NSCLC의 위험에 처한 개체에는, 예를 들어, NSCLC를 겪은 친척이 있는 개체, 및 유전학적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 위험이 결정되는 개체가 포함된다.

[0121] a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징이 있는 NSCLC를 기초로 하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0122] NSCLC가 (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징이 있는 것으로 발견되었음을 조건으로 하고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법이 추가로 본원에서 제공된다.

[0123] (a) NSCLC에 걸린 개체를 선택하고, 이때 NSCLC가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, NSCLC를 치료하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.

[0124] (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징을 평가하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC의 이러한 특징들 중 하나 이상이 개체가 치료에 대해 반응성일 것임을 나타내고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 포함하는 것인, NSCLC에 걸린 개체가 치료에 반응할지 여부를 평가하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.

- [0125] 또한, (A) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징을 평가하는 단계; 및 (B) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 갖는 개체를 식별하는 단계를 포함하는, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에 반응할 가능성이 높은 NSCLC에 걸린 개체를 식별하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0126] 하위집단의 개체들이 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상 (예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 중 어느 하나)의 특징이 있는 것을 특징으로 하는 개체 하위집단을 치료하기 위한 조합 요법의 용도에 관해 표적 청중에게 통지하는 것을 포함하는, NSCLC 개체 하위집단에서 사용하기 위한 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 조합 요법을 판매하는 방법이 본원에서 또한 제공된다.
- [0127] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC의 하나 이상의 특징은 NSCLC의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개의 특징을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 특징은, 예를 들어, 적어도 2개 이상의 특징, 적어도 3개 이상의 특징, 적어도 4개 이상의 특징, 또는 적어도 5개 이상의 특징을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, NSCLC는 차별적인 수준의 CAV-1 및 편평 세포 암종을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 차별적인 수준의 CAV-1, 편평 세포 암종, 및 차별적인 수준의 SPARC를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 차별적인 수준의 CAV-1, 편평 세포 암종, 차별적인 수준의 SPARC, 및 차별적인 수준의 저산소증 마커를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취를 특징으로 한다.
- [0128] 차별적인 수준의 종양 산도는, 예를 들어, 차별적인 수준의 탄산 안히드라제-9 (CA-9) 및/또는 차별적인 수준의 LDH (예를 들어, LDH-5)에 의해 입증될 수 있다.
- [0129] 차별적인 수준의 저산소증 마커는, 예를 들어, 차별적인 수준의 HIF-1 α , 차별적인 수준의 HIF-2 α , 및/또는 차별적인 수준의 분화된 배아 연골세포 발현 유전자 1 (DEC-1)에 의해 입증될 수 있다.
- [0130] 일부 실시양태에서, NSCLC의 하나 이상의 특징은 차별적인 수준의 SPARC를 포함한다. SPARC (산성이고 시스템인이 풍부한 분비형 단백질(Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine))는 여러 침습성 암에서 상향 조절되는 세포기질(matricellular) 단백질이다. 문헌 [Porter et al., J. Histochem. Cytochem. 1995;43:791] 참조. 인간 SPARC 유전자는 아미노산 303개의 SPARC 단백질을 코딩하는 한편, 성숙형 SPARC는 아미노산 285개의 당단백질이다. 신호 서열의 절단 후, 32-kD의 분비형 형태가 생산되며, 이는 글리코실화로 인해 SDA-PAGE 상에서 43 kD로 이동한다. 일부 실시양태에서, 차별적인 수준이 종양 조직, 상기 종양에 인접한 정상 조직, 상기 종양에서 먼 정상 조직, 또는 말초 혈액 림프구에서 결정된다. 일부 실시양태에서, 약물 섭취 능력이 종양 기질 상에서의 SPARC의 수준을 기초로 한다.

- [0131] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 차별적인 수준이 종양 조직, 상기 종양에 인접한 정상 조직, 상기 종양에서 먼 정상 조직, 또는 말초 혈액 림프구에서 결정된다.
- [0132] 유전자에 적용된 바와 같은 "차별적인 수준" 또는 "차별적"은 핵산 서열, 메틸화 상태 또는 메틸화 정도, 또는 유전자로부터 전사된 핵산 또는 유전자에 의해 코딩되는 단백질 생성물의 생산에서의 변동을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 차별적으로 발현된 유전자는 정상 또는 대조군 세포, 소정의 환자 집단 또는 내부 대조군의 발현 수준과 비교하여 과발현되거나 (높은 발현), 또는 저발현될 수 있다 (낮은 발현). 일부 실시양태에서, 차별적인 것은 대조군 샘플에서 검출된 발현 수준보다 약 1.5배, 2.0배, 2.5배, 3.0배, 5.0배, 10배, 50배, 또는 100배 중 임의의 배수로 더 높다. 일부 실시양태에서, 차별적인 것은 대조군 샘플에서 검출된 발현 수준보다 약 1.5배, 2.0배, 2.5배, 3.0배, 5.0배, 10배, 50배, 또는 100배 중 임의의 배수로 더 낮다. 일부 실시양태에서, 세포 또는 조직 내의 뉴클레오티드 서열이 대조군 세포에서는 침묵성인 경우에 발현되거나, 또는 대조군 세포에서 발현되는 경우에 발현되지 않는다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 소정의 환자 집단에 대해 관심 유전자의 발현 수준을 측정하고, 집단에 대해 이러한 유전자의 종양값 발현 수준을 결정하고, 단일 환자에 대한 동일한 유전자의 발현 수준을 소정의 환자 집단에 대한 종양값 발현 수준에 비교함으로써, 발현 수준이 결정된다. 예를 들어, 단일 환자에 대한 관심 유전자의 발현 수준이 환자 집단의 종양값 발현 수준을 초과하는 것으로 결정되면, 이러한 환자는 관심 유전자의 발현 수준이 높은 것으로 결정된다. 별법적으로, 단일 환자에 대한 관심 유전자의 발현 수준이 환자 집단의 종양값 발현 수준 미만인 것으로 결정되면, 이러한 환자는 관심 유전자의 발현 수준이 낮은 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 단일 환자는 NSCLC에 걸렸고, 환자 집단은 암에 걸리지 않았다 (즉, 정상). 일부 실시양태에서, 단일 환자는 한 조직학적 유형의 NSCLC (예를 들어, 편평 세포 암종)에 걸렸고, 환자 집단은 제2 조직학적 유형의 NSCLC (예를 들어, 선암종)에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 단일 환자 및 환자 집단이 동일한 조직학적 유형의 NSCLC (예를 들어, 편평 세포 암종)에 걸렸다.
- [0134] 이러한 방법을 실행하기 위해, 샘플은 종양 조직, 상기 종양에 인접한 정상 조직, 상기 종양에서 먼 정상 조직, 또는 말초 혈액 림프구를 함유하는 환자 샘플이다. 상기 기술된 방법에서 사용하기 위한 샘플 핵산을 대상체의 임의의 세포 유형 또는 조직으로부터 획득할 수 있다. 예를 들어, 대상체의 체액 (예를 들어, 혈액)을 공지된 기술 (예를 들어, 정맥천자)에 의해 획득할 수 있다. 별법적으로, 건식 샘플 (예를 들어, 모발 또는 피부) 상에서 시험을 수행할 수 있다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 방법은 시험할 유전 물질을 함유하는 샘플을 분리하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 원위치에서 차별적인 수준을 결정하는 것을 포함한다. 따라서, 이러한 용도의 방법은 분석 전에 유전 물질의 단리를 필요로 하는 것에 한정되지 않아야 한다.
- [0136] 발현 수준을 확인하기 위한 이러한 방법들은 관심 유전자의 발현 수준을 확인하기 위해 사용되는 기술에 의해 한정되지 않는다. 관심 유전자의 핵산 (예를 들어, RNA 또는 DNA) 또는 단백질 수준을 측정할 수 있다. 유전자 발현을 측정하고/하거나 다형성의 검출을 위해 서열을 결정하는 방법이 당업계에 주지되어 있고, 면역학적 검정, 뉴클레아제(nuclease) 보호 검정, 노던 블롯(northern blot), 원위치 혼성화, ELISA, 역전사효소 증합효소 연쇄 반응 (RT-PCR), 실시간 증합효소 연쇄 반응, 발현 서열 태그 (EST: expressed sequence tag) 서열분석, cDNA 마이크로어레이 혼성화 또는 유전자 칩 분석, 차감 클로닝(subtractive cloning), 유전자 발현의 단계적 분석 (SAGE: Serial Analysis of Gene Expression), 대규모 병렬 시그니처 서열분석 (MPSS: Massively Parallel Signature Sequencing), 및 합성에 의한 서열 확인 (SBS: Sequencing-By-Synthesis)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 진단 절차는 생검 또는 절제로부터 획득된 환자 조직의 조직 절편 (고정 및/또는 동결됨) 상에서 직접적으로 원위치에서 또한 수행될 수 있다.
- [0137] 폴리뉴클레오티드의 증폭은 PCR, 결찰 증폭 (또는 리가제(ligase) 연쇄 반응, LCR) 및 증폭 방법과 같은 방법들을 포함한다. 이러한 방법들은 당업계에 공지되어 있고, 당업계에서 광범위하게 실행된다. 일반적으로, PCR 절차는 (i) DNA 샘플 (또는 라이브러리) 내의 특정 유전자에 대한 프라이머의 서열-특이적 혼성화, (ii) 이어지는, DNA 증합효소를 사용한 여러 라운드의 어닐링(annealing), 신장 및 변성을 수반하는 증폭, 및 (iii) 정확한 크기의 밴드에 대한 PCR 생성물의 스크리닝으로 구성되는 유전자 증폭 방법을 기술한다. 사용된 프라이머는 증합 개시를 제공하기 위한 충분한 길이 및 적합한 서열의 올리고뉴클레오티드이고, 즉, 각각의 프라이머는 증폭될 게놈 유전자와의 각각의 가닥에 대해 상보적이도록 특이적으로 디자인된다.
- [0138] PCR을 수행하기 위한 시약 및 하드웨어가 시판된다. 특정 유전자 영역으로부터 서열을 증폭시키는데 유용한 프라이머는 바람직하게는 표적 영역 내 또는 이의 측면 영역 내의 서열에 대해 상보적이고, 이에 특이적으로 혼성

화한다. 증폭에 의해 생성된 핵산 서열을 직접적으로 서열확인할 수 있다. 별법적으로, 증폭된 서열(들)을 서열 분석 전에 클로닝할 수 있다. 효소에 의해 증폭된 게놈 절편의 직접적인 클로닝 및 서열 분석을 위한 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0139] 본원에서의 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 종양 크기 또는 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 완전한 반응, 부분적인 반응, 안정적인 질환, 무진행 생존의 증가 또는 연장, 또는 전체적인 생존의 증가 또는 연장을 초래한다. 상기 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 환자는 종양 크기 또는 질환 또는 질환 진행의 증거에서의 측정가능한 감소, 완전한 반응, 부분적인 반응, 안정적인 질환, 무진행 생존의 증가 또는 연장, 또는 전체적인 생존의 증가 또는 연장에 의해 명백하듯이 반응할 것이다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 방법은 무진행 생존을 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 중 어느 하나 이상만큼 연장한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 무진행 생존을 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월 중 어느 하나 이상만큼 연장한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월 중 어느 하나 이상만큼 연장한다.

[0140] 본원의 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 삶의 질 개선을 초래한다.

[0141] 본원에서의 방법은 다수의 조직학 유형의 NSCLC에 적용가능하다. NSCLC는 편평 세포 암종 (즉, 표피양 암종), 대세포 암종, 선암종, 선평편 암종, 다형성, 육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종, 카르시노이드 종양, 또는 타액선 암종일 수 있다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 편평 세포 암종은 유두상, 투명 세포, 소세포, 또는 기저양 암종이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 선암종이다. 일부 실시양태에서, 선암종은 샘파리, 유두상, 세기관지폐포 암종 (예를 들어, 비-점액성, 점액성, 점액성 및 비-점액성 혼합형 또는 부정형 세포 유형), 점액소가 있는 고형 선암종, 아유형들이 혼합된 선암종, 고-분화 태아 선암종, 점액성 (콜로이드) 선암종, 점액성 낭선암종, 반지세포 선암종, 또는 투명 세포 선암종이다. 일부 실시양태에서, 대세포 암종은 대세포 신경내분비 암종, 조합형 대세포 신경내분비 암종, 기저양 암종, 림프상피종-유사 암종, 투명 세포 암종, 또는 간상 표현형의 대세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 다형성, 육종양 또는 육종성 요소가 있는 암종은 방추 및/또는 거대 세포가 있는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종, 또는 폐모세포종이다. 일부 실시양태에서, 타액선 유형의 암종은 점막표피양 암종 또는 선양 낭성 암종이다.

[0142] 본원에서의 방법들 중 어느 하나의 NSCLC는 잠복 종양, 0기 종양, I기 종양 (IA기 (T1, N0, M0) 또는 IB기 (T2, N0, M0)), II기 종양 (IIA기 (T1, N1, M0) 및 IIB기 (T2, N1, M0)), IIIA기 종양 (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, 또는 T3, N2, M0), IIIB기 종양 (임의의 T, N3, M0 또는 T4, 임의의 N, M0), 또는 IV기 종양 (임의의 T, 임의의 N, M1)일 수 있다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, NSCLC는 초기 NSCLC, 비-전이성 NSCLC, 원발성 NSCLC, 진행된 NSCLC, 국소적으로 진행된 NSCLC, 전이성 NSCLC, 완화 상태의 NSCLC, 또는 재발성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 국소화된 절제가능한 것, 국소화된 절제불가능한 것, 또는 절제불가능한 것이다.

[0143] 본원에서 제공되는 방법은 보조 환경에서 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 실행되고, 즉, 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 기존에 치료되었던 개체를 치료하는데 사용된다. 임의의 본원에서 제공되는 치료 방법이 기존에 치료되지 않은 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2선 요법으로 사용된다.

[0144] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 이때 나노입자 내의 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산[®])이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제는 NSCLC 치료에 대해 상승작용적

인 효과를 갖는다.

- [0145] 백금-기재 작용제는 DNA에 공유결합으로 결합하고, 가닥들을 가교시키고/시키거나, DNA 합성을 억제하고/하거나, 전사를 억제한다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 시스플라틴이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약 40 내지 약 125 mg/m² 또는 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6)이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 매주 투여되고, 백금-기재 작용제의 유효량이 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 40 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 40 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 6이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 75 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 50 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 3이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 약 40 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 AUC = 약 2이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여된다.
- [0147] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 어떠한 스테로이드 예비투약도 없이 및/또는 G-CSF 예방 없이 투여된다.
- [0148] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 항혈관신생제 (예를 들어, 혈관신생 억제제)의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 수니티닙, 또는 소라페닙 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맙의 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맙의 유효량은 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 중 어느 하나이다.
- [0149] **전립선암**
- [0150] 본 발명은 a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손(prednisone))의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 Nab-도세탁셀의 유효량; 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인

간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0151]

a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 전립선암을 기초로 하는 것인, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 전립선암을 기초로 하는 것인, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량, 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 전립선암을 기초로 하는 것인, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량, 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 전립선암을 기초로 하는 것인, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) *Nab*-도세탁셀의 유효량, 및 b) 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 전립선암을 기초로 하는 것인, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0152]

(a) 전립선암에 걸린 개체를 선택하고, 이때 전립선암이 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 스테로이드의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 본원에서 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 전립선암에 걸린 개체를 선택하고, 이때 전립선암이 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 스테로이드의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 전립선암에 걸린 개체를 선택하고, 이때 전립선암이 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인 조성물의 유효량 및 ii) 스테로이드의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 전립선암에 걸린 개체를 선택하고, 이때 전립선암이 (i) 선암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 gp60, 및 (v) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) *Nab*-도세탁셀의 유효량 및 ii) 스테로이드의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0153]

방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암의 하나 이상의 특징은 전립선암의 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 특징을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 특징은, 예를 들어, 적어도 2개 이상의 특징, 적

어도 3개 이상의 특징, 또는 적어도 4개 이상의 특징을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 전립선암은 차별적인 수준의 CAV-1을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 차별적인 수준의 CAV-1 및 gp60을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), 차별적인 수준의 SPARC, 차별적인 수준의 gp60, 및 차별적인 알부민 섭취를 특징으로 한다.

- [0154] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 육종, 신경내분비 종양, 소세포암, 관암, 또는 림프종이다. 주웨트(Jewett) 병기결정 시스템에 따른 4개의 병기 (A기, B기, C기, 또는 D기) 중 임의의 병기의 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 A기 전립선암이다 (이러한 암은 직장 검사 동안 느껴질 수 없다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 B기 전립선암이다 (이러한 종양은 전립선 내의 더 많은 조직을 수반하거나, 직장 검사 동안 느껴질 수 있거나, 또는 높은 PSA 수준으로 인해 행해진 생검으로 확인된다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 C기 전립선암이다 (이러한 암은 전립선 밖으로 근처 조직으로 확산되었다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 D기 전립선암이다.
- [0155] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 비의존적 전립선암 (AIPC)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 의존적 전립선암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 대해 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 대해 실질적으로 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 전립선암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이 또는 다형성 (예를 들어, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4, 및/또는 PTEN)이 있거나 또는 전립선암과 연관된 유전자의 하나 이상의 여분 카피가 있는 인간일 수 있다.
- [0156] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 초기 전립선암, 비-전이성 전립선암, 원발성 전립선암, 진행된 전립선암, 국소적으로 진행된 전립선암, 전이성 전립선암, 완화 상태의 전립선암, 또는 재발성 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 국소화된 절제가능한 것, 국소화된 절제불가능한 것, 또는 절제불가능한 것이다.
- [0157] 본원에서 제공되는 방법은 보조 환경에서 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법이 선행 보조 환경에서 실행되고, 즉, 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법이 기존에 치료되었던 개체를 치료하는데 사용된다. 본원에서 제공되는 치료 방법들 중 어느 하나가 기존에 치료되지 않은 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법이 1선 요법으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법이 2선 요법으로 사용된다.
- [0158] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물은 도세탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 이때 나노입자 내의 도세탁셀이 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-도세탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물 및 스테로이드는 전립선암 치료에 대해 상승작용적인 효과를 갖는다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 프레드니손이다.
- [0159] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약 30 mg/m² 내지 약 200 mg/m² (예를 들어, 60 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)이고, 스테로이드의 유효량은 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)이다. 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되고, 스테로이드의 유효량은 하루에 2번 투여된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 약 30 내지 약 200 mg/m²이고, 스테로이드의 유효량은 하루에 2번 투여되는 약 2.5 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 약 75 mg/m²이고, 스테로이드의 유효량은 매일 2번 투여되는 약 5 mg이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드가 경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 스테로이드가 순차적으로 투여되거나, 동반적으로 투여되거나, 또는 동시에 투여된다.
- [0160] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 약 30 mg/m² 내지 약 200 mg/m² (예를 들어, 60 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-도세탁셀) 및 b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제

공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 약 30 mg/m² 내지 약 200 mg/m² (예를 들어, 60 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 3주마다 1회 투여하고, b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 매일 2번 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 약 30 mg/m² 내지 약 200 mg/m² (예를 들어, 60 mg/m², 75 mg/m², 또는 100 mg/m²)의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 3주마다 1회 정맥 내로 투여하고, b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 매일 2번 경구적으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0161] 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암으로 진단되었거나 전립선암에 걸린 것으로 추측되는 개체 (예를 들어, 인간)가 치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체의 나이는 약 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세, 70세, 75세, 80세, 또는 85세 중 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 본원에 기술된 유형들 중 어느 하나의 전립선암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션 시 단일 병변이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션 시 다중 병변이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 탁산의 비-나노입자 제형, 예를 들어, 탁솔[®] 또는 탁소테레[®])로의 전립선암 치료에 대해 내성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기에는 다른 작용제 (예컨대 탁산의 비-나노입자 제형, 예를 들어, 탁솔[®] 또는 탁소테레[®])로의 전립선암 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 진행되었다.

[0162] 일부 실시양태에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 더 낮은 양의 각각의 제약상 활성인 화합물이 조합 요법의 일부로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개별적인 화합물들 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 동일하거나 이보다 큰 치료 이익이 조합 요법을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 동일하거나 더 큰 치료 이익이 개별 요법에서 일반적으로 사용되는 양보다 더 작은 양 (예를 들어, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여 일정)의 제약상 활성인 화합물을 조합 요법에서 사용하여 달성된다. 예를 들어, 소량의 제약상 활성인 화합물의 사용이 이러한 화합물과 연관된 하나 이상의 부작용의 횟수, 중증도, 빈도 또는 기간에서의 감소를 초래할 수 있다.

[0163] 본원에 기술된 방법들은 하기의 목적 중 임의의 하나 이상을 위해 사용될 수 있다: 전립선암의 하나 이상의 증상을 경감시킴, 전립선암의 진행을 지연시킴, 전립선암 환자에서의 종양 크기를 축소함, 전립선암 종양 성장을 억제함, 전체적인 생존을 연장함, 무진행 생존을 연장함, 전립선암 종양 전이를 방지하거나 지연시킴, 기존의 전립선암 종양 전이를 감소시킴 (예컨대 근절시킴), 기존의 전립선암 종양 전이의 발생률 또는 부하를 감소시킴, 또는 전립선암의 재발을 방지함.

[0164] **나노입자 조성물의 투여, 및 이의 투여 방법**

[0165] 이러한 섹션은 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 조성물을 사용하여 NSCLC를 치료하는 방법에 초점을 두지만, 이러한 설명이 본원에 기술된 다른 암의 치료, 예를 들어, 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 사용하는 전립선암의 치료에 또한 적용되는 것으로 이해하여야 한다.

[0166] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 파클리탁셀 나노입자 조성물의 용량은 특정 조성물, 투여 방식, 및 치료되는 NSCLC의 유형에 따라 변할 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 객관적 반응 (예컨대 부분적인 반응 또는 완전한 반응)을 초래하는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 개체에서 완전한 반응을 초래하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 개체에서 부분적인 반응을 초래하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 파클리탁셀 나노입자 조성물 단독, 탁솔[®] 단독, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴) 단독, 및/또는 탁솔[®]과 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 조합물과 비교하여 개체에서 더 높은 객관적 반응 (예컨대 완전한 반응 또는 부분적인 반응)을 초래하는데 충분하다. 본원에 기술된 치료 방법에 대한 개체의 반응은, 예를 들어, RECIST 수준을 기초로 결정될 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 개체의 무진행 생존을 증가시키는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/

또는 백금-기재 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 양은 개체의 전체적인 생존을 연장하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 파클리탁셀 나노입자 조성물 단독, 탁솔[®] 단독, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴) 단독, 및/또는 탁솔[®]과 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 조합물과 비교하여 개체의 무진행 생존을 증가시키는데 충분하다.

[0168] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 양은 치료를 시작할 때의 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, NSCLC 세포 개수, 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나 이상만큼 종양 크기를 감소시키는데, 암 세포 개수를 감소시키는데, 또는 종양의 성장 속도를 감소시키는데 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 파클리탁셀 나노입자 조성물 단독, 탁솔[®] 단독, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴) 단독, 및/또는 탁솔[®]과 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 조합물과 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나 이상을 초과하는 만큼 치료를 시작할 때의 종양의 크기를 감소시키는데, 암 세포 개수를 감소시키는데, 또는 종양의 성장 속도를 감소시키는데 충분하다. 표준 방법을 사용하여 이러한 효과의 규모를 측정할 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준을 초과하는 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 나노입자 조성물이 개체에게 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 수준이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 양 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 동일한 투여 요법 후의 조성물의 최대 허용 용량 (MTD: maximum tolerated dose)에 가깝다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 어느 하나를 초과한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 양은 하기의 범위들 중 어느 하나 내에 포함된다: 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 일부 실시양태에서, 유효량의 나노입자 조성물 (예를 들어, 단위 투여량 형태) 내의 파클리탁셀의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위 내이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 농도는 묽거나 (약 0.1 mg/ml), 또는 진하고 (약 100 mg/ml), 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml 중 어느 하나가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀의 농도는 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 중 어느 하나 이상이다.

[0172] 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 예시적인 유효량에는 약 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 또는 1080 mg/m² 중 어느 하나 이상의 파클리탁셀이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², 또는 30 mg/m² 중 어느 하나 미만의 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 당 파클리탁셀의 양은 약 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², 또는 1 mg/m² 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 하기의 범위들 중 어느 하나 내에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m², 약 5 내지 약 10 mg/m², 약 10 내지 약 25 mg/m², 약 25 내지 약 50 mg/m², 약 50 내지 약 75 mg/m², 약 75 내지 약 100 mg/m², 약 100 내지 약 125 mg/m², 약 125 내지 약 150 mg/m², 약 150 내지 약 175 mg/m², 약 175 내지 약 200 mg/m², 약 200 내지 약 225

mg/m², 약 225 내지 약 250 mg/m², 약 250 내지 약 300 mg/m², 약 300 내지 약 350 mg/m², 또는 약 350 내지 약 400 mg/m². 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약 5 내지 약 300 mg/m², 예컨대 약 20 내지 약 60 mg/m², 약 100 내지 약 150 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 또는 약 140 mg/m²이다.

[0173] 상기 측면들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg 중 어느 하나 이상을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 중 어느 하나 미만의 파클리탁셀을 포함한다.

[0174] 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여를 위한 예시적인 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3주, 3주마다 1회, 2주마다 1번, 또는 3주 중 2주를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 대략적으로 2주마다 1번, 3주마다 1회, 4주마다 1번, 6주마다 1번, 또는 8주마다 1번 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 1주일에 약 1×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6× 또는 7× (즉, 매일) 중 어느 하나 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 어느 하나를 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여 일정 중에 투여가 중단되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주일 이하이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 및 11회에 대해 2일마다 1번이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회 동안 2일마다 1번이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀이 10일 이상의 기간에 걸쳐 투여되고, 이때 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이하이고, 각각의 투여 시의 파클리탁셀의 용량은 약 0.25 mg/m² 내지 약 250 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 150 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 예컨대 약 0.25 mg/m² 내지 약 25 mg/m², 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m², 또는 약 25 mg/m² 내지 약 50 mg/m²이다.

[0176] 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여가 장기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월에서 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 약 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월, 36개월, 48개월, 60개월, 72개월, 또는 84개월 중 어느 하나 이상의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우에 5-400 mg/m² 범위일 수 있거나, 또는 매주 일정으로 제공되는 경우에 5-250 mg/m² (예컨대 40-100 mg/m², 50-125 mg/m², 예를 들어 50-100 mg/m²) 범위일 수 있다. 예를 들어, 파클리탁셀의 양은 매주 일정으로, 예를 들어, 중단 없이 매주 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 약 100 mg/m²)이다.

[0178] 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여를 위한 기타 예시적인 투여 일정에는 중단 없이 매주 100 mg/m²; 중단 없이 매주 75 mg/m²; 중단 없이 매주 50 mg/m²; 4주 중 3주 동안 매주 100 mg/m²; 4주 중 3주 동안 매주 75 mg/m²; 또는 4주 중 3주 동안 매주 50 mg/m²가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단을 기초로 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0179] 상기 측면들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 투여되는 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 누적 용량은 약 1000 mg/m², 1100 mg/m², 1200 mg/m², 1300 mg/m², 1400 mg/m², 1450 mg/m², 1500 mg/m², 1600 mg/m², 또는 1700 mg/m² 중 어느 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 누적 용량은 약 1000 mg/m² 내지 1700 mg/m², 1100 mg/m² 내지 1600 mg/m², 1200 mg/m² 내지 1600 mg/m², 1300 mg/m² 내지 1600 mg/m², 또는 1400 mg/m² 내지 1500 mg/m² 중 어느 하나일 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 개체는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 치료 사이클 중 어느 하나 이상 동안 치료된다.

[0181] 본원에 기술된 파클리탁셀 나노입자 조성물은 약 24시간 미만의 주입 시간에 걸쳐 파클리탁셀 나노입자 조성물을 개체에게 주입하는 것을 허용한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 약 24시

간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 하나 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐 투여된다.

[0182] 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 대략적으로 AUC = 1 내지 AUC = 10, AUC = 2 내지 AUC = 8, 또는 AUC = 3 내지 AUC = 6 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 양은 대략적으로 AUC = 2, AUC = 2.5, AUC = 3, AUC = 3.5, AUC = 4, AUC = 4.5, AUC = 5, AUC = 5.5, AUC = 6, AUC = 6.5, 또는 AUC = 7 중 어느 하나이다. 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여를 위한 예시적인 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3주, 3주마다 1회, 2주마다 1번, 또는 3주 중 2주를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)는 대략적으로 2주마다 1번, 3주마다 1회, 4주마다 1번, 6주마다 1번, 또는 8주마다 1번 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 어느 하나를 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여 일정 중에 투여가 중단되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주일 이하이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우에 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예컨대 대략적으로 AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6 중 어느 하나)일 수 있거나, 또는 4주 중 3주 일정으로 제공되는 경우에 AUC = 2 내지 AUC = 약 6 (예컨대 대략적으로 AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6 중 어느 하나)일 수 있다. 예를 들어, 파클리탁셀의 양은 매주 일정으로, 예를 들어, 중단 없이 매주 약 50 내지 약 125 mg/m² (예를 들어, 약 100 mg/m²)이다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 매주 일정으로 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 (예컨대 대략적으로 AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6 중 어느 하나)일 수 있다.

[0184] 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)를 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여할 수 있다. 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)는 정맥내, 동맥내, 복막내, 폐내, 경구, 흡입, 방광내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내, 경점막, 및 경피가 예를 들어 포함되는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제의 지속적인 연속 방출 제형이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 문맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 동맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 복막 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 흡입에 의해 투여된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 동시에 투여된다. 약물들이 동시에 투여되는 경우, 나노입자 내의 파클리탁셀 및 백금-기재 작용제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 백금-기재 작용제 둘 모두를 포함하는 조성물) 내에 또는 별도의 조성물들 (예를 들어, 한 조성물 내에 나노입자가 함유되고, 또 다른 조성물 내에 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 함유됨) 내에 함유될 수 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 순차적으로 투여된다. 파클리탁셀 나노입자 조성물 또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴) 중 어느 쪽이든 먼저 투여될 수 있다. 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)는 별도의 조성물들 내에 함유되고, 이러한 조성물들은 동일한 패키지 또는 상이한 패키지 내에 함유될 수 있다.

[0187] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 동반적이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간과 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여 기간이 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물이 백금-기재 작용제의 투여 전에 1 사이클 이상 (예를 들어, 2, 3, 또는 4 사이클 중 어느 하나 이상) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 1주, 2주, 3주 또는 4주 중 어느 하나 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 거의 동시에 (예를 들어,

1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 중 어느 하나 이내) 시작된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 거의 동시에 (예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 중 어느 하나 이내) 종결된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여 종결 후에 계속된다 (예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여 시작 후에 (예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 시작된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 거의 동시에 시작 및 종결된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 거의 동시에 시작되고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여 종결 후에 계속된다 (예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 거의 동시에 정지되고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여 시작 후에 (예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 시작된다.

[0188] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 비-동반적이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여가 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 투여되기 전에 종결된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 파클리탁셀 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종결된다. 이러한 2개의 비-동반적인 투여 사이의 시간 간격은 약 2주 내지 8주 범위, 예컨대 약 4주일 수 있다.

[0189] 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여 빈도가 파클리탁셀 나노입자 조성물의 것과 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 투여하는 의사의 판단을 기초로 치료 과정 중에 파클리탁셀-함유 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여 빈도가 조정될 수 있다. 별도로 투여되는 경우, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 파클리탁셀 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 한편, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)는 더 또는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 백금-기재 작용제의 지속적인 연속 방출 제형이 사용될 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제형 및 장치가 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기술된 투여 구성들의 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 약 50 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 매주 약 50 내지 약 125 mg/m²이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 3주마다 1회 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 매주 약 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 3주마다 1회 AUC = 약 6이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 매주 약 75 mg/m²이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 3주마다 1회 AUC = 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 매주 약 50 mg/m²이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 3주마다 1회 AUC = 약 3이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 작용제는 카르보플라틴이다.

[0191] 파클리탁셀 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)에 요구되는 용량은 (필수적이지는 않지만) 각각의 작용제가 단독으로 투여되는 경우에 일반적으로 요구되는 것보다 낮을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 양의 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 백금-기재 작용제가 투여된다. "치료량 미만의 양" 또는 "치료 수준 미만의 수준"은 치료량보다 적은, 즉, 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 단독으로 투여되는 경우에 일반적으로 사용되는 양보다 적은 양을 지칭한다. 이러한 감소는 소정의 투여 시에 투여되는 양 및/또는 소정의 시간 간격에 걸쳐 투여되는 양 (감소된 빈도)의 관점에서 반영될 수 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, 동일한 치료 정도를 일으키는데 요구되는 나노입자 조성물 내의 약물의 정상적인 용량이 약

5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 이를 초과하는 % 중 어느 하나 이상만큼 감소되는 것을 허용하도록 충분한 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 투여된다. 일부 실시양태에서, 동일한 치료 정도를 일으키는데 요구되는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 정상적인 용량이 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 이를 초과하는 % 중 어느 하나 이상만큼 감소되는 것을 허용하도록 충분한 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀이 투여된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀 및 백금-기재 작용제 둘 모두의 용량이 단독으로 투여되는 경우의 이들 각각의 상응하는 정상 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀 및 백금-기재 작용제 둘 모두가 치료 수준 미만의 수준, 즉 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD: maximum toxic dose)보다 실질적으로 적다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0194] 방법들 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 항혈관신생제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맵, 수니티닙, 또는 소라페닙 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맵이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맵의 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 베바시주맵의 유효량은 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 중 어느 하나이다.

[0195] 본원에 기술된 투여 구성들의 조합이 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조합 요법 방법은 단독으로, 또는 또 다른 요법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 수술, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 화학면역요법, 간동맥을 기초로 하는 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 국소 절제 요법, 고주파 절제 요법, 광역학 요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가적으로, NSCLC가 발달할 위험이 더 큰 사람은 이러한 질환의 발달을 억제하고/하거나 지연시키는 치료를 받을 수 있다.

[0196] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여가 방사선 요법 (예를 들어 흉부 방사선)과 동반적이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여가 방사선 요법 (예를 들어 흉부 방사선)과 동반적으로 투여된다. 본원에서 고려되는 방사선에는, 예를 들어, γ 선, X선 (외부 빔), 및 종양 세포로의 방사성 동위원소의 지시성 전달이 포함된다. 마이크로파 및 UV 조사가 또한 구상되는 바와 같이, 기타 형태의 DNA 손상 인자가 또한 구상된다. 방사선은 단일 용량으로 또는 용량-분할 일정에서 일련의 소형 용량으로 제공될 수 있다. 본원에서 구상되는 방사선의 양은 약 1 내지 약 100 Gy 범위이고, 예를 들어, 약 5 내지 약 80, 약 10 내지 약 50 Gy, 또는 약 10 Gy가 포함된다. 전체 용량이 분할 체계로 적용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 체계는 2 Gy의 개별적인 분할 용량을 포함할 수 있다. 방사성 동위원소에 대한 투여량 범위는 광범위하게 변하고, 동위원소의 반감기 및 방출되는 방사선의 강도 및 유형에 좌우된다. 일부 실시양태에서, 방사선은 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 25-40 (예를 들어, 약 33) 분할량으로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물의 투여량은 매주 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²)이고, 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 투여량은 매주 AUC = 약 2 내지 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2)이며, 흉부 방사선의 투여량은 동반적으로 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량이다.

[0197] 방사선이 방사능 동위원소의 사용을 포함하는 경우, 이러한 동위원소가 표적화제, 예컨대 치료 항체에 접합될 수 있고, 이는 방사성핵종을 표적 조직으로 전달한다. 적절한 방사능 동위원소에는 아스타틴²¹¹, ¹⁴탄소, ⁵¹크로뮴, ³⁶염소, ⁵⁷철, ⁵⁸코발트, 구리⁶⁷, ¹⁵²Eu, 갈륨⁶⁷, ³수소, 아이오딘¹²³, 아이오딘¹³¹, 인듐¹¹¹, ⁵⁹철, ³²인, 레늄¹⁸⁶, ⁷⁵셀레늄, ³⁵황, 테크니슘^{99m} 및/또는 이트륨⁹⁰이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0198] **나노입자 조성물**

[0199] 본원에 기술된 나노입자 조성물은 파클리탁셀 (또는 도세탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서, 본질적으로 파클리탁셀 (또는 도세탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)으로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 수용성이 불량한 약물 (예컨대 파클리탁셀)의 나노입자가, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 및 7,820,788에서, 그리고 또한 미국 특허 공개 번호 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 W008/137148에서 개시되었고, 이들 각각은 전문이 참고로 포함된다. 하기의 기술은 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 조성물에 초점을 두지만, 도세탁셀을 포함하는 나노입자

조성물에 동일하게 적용된다.

- [0200] 일부 실시양태에서, 조성물은 평균 직경이 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 어느 하나 이하인 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 평균 여과될 수 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이고, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상)이 직경이 약 200 nm 이하이고, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상)이 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속하고, 예를 들어, 약 20 내지 약 200 nm, 약 40 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150, 약 50 내지 약 120 및 약 60 내지 약 100 nm 중 어느 하나가 이에 포함된다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 알부민의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 하나 이상)이 포함됨이 가교된다 (예를 들어, 하나 이상의 디설피드 결합을 통해 가교된다).
- [0203] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 형태 및 비-나노입자 형태 둘 모두의 파클리탁셀을 포함하고, 이때 조성물 내의 파클리탁셀의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상이 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 파클리탁셀이 중량 기준으로 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체성 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체성 물질 (예컨대 중합체성 매트릭스)이 실질적으로 없는 파클리탁셀의 코어(core)를 포함한다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 나노입자 부분 및 비-나노입자 부분 둘 모두 내에 알부민을 포함하고, 이때 조성물 내의 알부민의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상이 조성물의 비-나노입자 부분 내에 존재한다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 또는 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 알부민과 파클리탁셀의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 또는 이보다 낮은 비율 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 파클리탁셀의 중량비는 하기의 것들 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 1:1.
- [0206] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징들 중 하나 이상을 포함한다.
- [0207] 본원에 기술된 나노입자는 건식 제형 (예컨대 동결건조 조성물) 내에 존재할 수 있거나, 또는 생체적합성 (biocompatible) 매질 내에 현탁될 수 있다. 적절한 생체적합성 매질에는 물, 완충 수성 매질, 염수, 완충 염수, 임의적으로 완충된 아미노산 용액, 임의적으로 완충된 단백질 용액, 임의적으로 완충된 당 용액, 임의적으로 완충된 비타민 용액, 임의적으로 완충된 합성 중합체 용액, 지질 함유 에멀전 등이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K

의 고도로 가용성인 구형 단백질이고, 아미노산 585개로 이루어진다. HSA는 혈장 내의 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 다리, 1개의 유리 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용이 저혈량 쇼크의 예방 및 치료를 위해 지시되었고 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서 교환 수혈과 함께 지시되었다 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)]). 기타 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 구상된다. 이같은 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어, 이러한 조성물을 비-인간 동물에서 사용하는 상황, 예컨대 수의학 (애완 동물 및 농업용 상황 포함)에서 적합할 수 있다.

[0209] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다수의 소수성 결합 부위 (HSA의 내인성 리간드인 지방산에 대해 총 8개)가 있고, 다양한 탄산 세트, 특히 중성 및 음성으로 하전된 소수성 화합물에 결합한다 (문헌 [Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)]). 2개의 고친화도 결합 부위가 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 제안되었고, 이들은 극성 리간드 특색에 대한 부착점으로 기능하는 표면 근처의 하전된 리신 및 아르기닌 잔기가 있는 고도로 신장된 소수성 주머니이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a)], [Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)], [Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990)], [Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998)], [Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999)], [He et al., Nature, 358, 209-15 (199b)], 및 [Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 파클리탁셀은 HSA에 결합하는 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a)] 참조).

[0210] 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 파클리탁셀에 대한 담체로서의 역할을 하고, 즉, 조성물 내의 알부민은 알부민을 포함하지 않는 조성물과 비교하여 파클리탁셀을 수성 매질에 더욱 쉽게 현탁될 수 있게 하거나 또는 현탁액을 유지시키는 것을 돕는다. 이는 파클리탁셀을 용해시키기 위해 독성 용매 (또는 계면활성제)를 사용하는 것을 피할 수 있게 하고, 이에 의해 개체 (예컨대 인간)에게 파클리탁셀을 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (크레모포르 EL[®] (BASF) 포함)가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 조성물 내의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 나노입자 조성물이 개체에게 투여되는 경우에 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 야기하는데 충분하지 않으면, 조성물에 "크레모포르가 실질적으로 없다" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다"는 것이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중 어느 하나 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다.

[0211] 본원에 기술된 조성물 내의 알부민의 양은 조성물의 다른 성분에 따라 변할 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어, 안정적인 콜로이드성 현탁액 (예컨대 안정적인 나노입자 현탁액)의 형태로, 수성 현탁액 내에 파클리탁셀을 안정화시키는데 충분한 양으로 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 내의 파클리탁셀의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물에 대해, 알부민의 양은 파클리탁셀의 나노입자의 크기 및 밀도에 또한 좌우된다.

[0212] 파클리탁셀이 장기간 동안, 예컨대 약 0.1시간, 0.2시간, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 또는 72시간 중 어느 하나 이상 동안 (예컨대 가시적인 침전 또는 침강 없이) 수성 매질 내에 여전히 현탁되어 있으면 파클리탁셀이 수성 현탁액에서 "안정화"된 것이다. 현탁액은 반드시 아니지만 일반적으로 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는데 적절하다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시 아니지만) 보관 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대 4°C))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액을 제조하고 나서 약 15분 후에 100배의 광학 현미경 하에 보았을 때 또는 육안에 가시적인 침전(flocculation) 또는 입자 응집을 나타내지 않으면 현탁액이 보관 온도에서 안정적인 것이다. 가속화된 시험 조건, 예컨대 약 40°C를 초과하는 온도에서 안정성을 또한 평가할 수 있다.

[0213] 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 현탁액 내의 파클리탁셀을 특정 농도에서 안정화시키는데 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 내의 파클리탁셀의 농도는 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이고, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg/ml 중 어느 하나가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀의 농도는 약 1.3 mg/ml,

1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 및 50 mg/ml 중 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 조성물에 계면활성제 (예컨대 크레모포르)가 없거나 또는 실질적으로 없도록, 알부민이 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 조성물은, 액체 형태에서, 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 액체 형태에서, 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민, 예를 들어, 알부민, 대 파클리탁셀의 중량비는 충분한 양의 파클리탁셀이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 상이한 알부민과 파클리탁셀 조합들에 대해 알부민 대 파클리탁셀의 중량비가 최적화되어야 할 것이지만, 일반적으로 알부민, 예를 들어, 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 알부민 대 파클리탁셀 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 파클리탁셀의 중량비는 하기의 것들 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 1:1.

[0216] 일부 실시양태에서, 알부민은 조성물이 개체 (예컨대 인간)에게 어떠한 부작용도 없이 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 인간에게 파클리탁셀을 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "파클리탁셀 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시킴"은 파클리탁셀에 의해 야기되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과, 뿐만 아니라 파클리탁셀을 전달하는데 사용된 전달 비히클 (예컨대 파클리탁셀을 주사에 적절하게 하는 용매)에 의해 야기되는 부작용의 감소, 경감, 제거 또는 기피를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 부작용은 유해 부작용 (AE)이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 부작용은 심각한 유해 부작용 (SAE)이다. 이같은 부작용에는, 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소증성 발열, 아나필락시스성 반응, 정맥성 혈전증, 혈관외유출, 및 이들의 조합이 포함된다. 그러나, 이러한 부작용들은 단지 예시적이고, 파클리탁셀과 연관된 기타 부작용, 또는 부작용들의 조합이 감소될 수 있다.

[0217] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산[®] (Nab-파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산[®] (Nab-파클리탁셀)이다. 아브락산[®]은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제형이고, 이는 직접적으로 주사가 가능한 생리 용액에 분산될 수 있다. 적절한 수성 매질 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액에 분산되는 경우, 아브락산[®]은 파클리탁셀의 안정적인 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물에 자유롭게 가용성이기 때문에, 아브락산[®]은 묽음 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 내지 진함 (20 mg/ml 파클리탁셀) 범위의 광범위한 농도 (예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml가 포함됨)로 재구성될 수 있다.

[0218] 나노입자 조성물의 제조 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자를 고전단력의 조건 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에 제조할 수 있다. 이러한 방법들이, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 및 7,820,788에, 그리고 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148에 개시되어 있다.

[0219] 간략하게, 파클리탁셀을 유기 용매에 용해시키고, 이러한 용액을 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 그 후, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적절한 유기 용매에는, 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 기타 용매가 포함된다. 예를 들어, 유기 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어, 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, 또는 9:1의 비율)일 수 있다.

[0220] **나노입자 조성물 내의 기타 성분**

[0221] 본원에 기술된 나노입자는 다른 작용제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음성 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정한 음성으로 하전된 성분들이 첨가될 수 있다. 이같은 음성으로 하전된 성분의 예로는 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어진 담즙산의 담즙염; 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린과 같은 포스파티딜콜린이 포함되는 레시틴 (난황) 기재 인지질이 포함되는 인지질이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 기타 인지질에는 L- α -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 기타 관련 화합물이 포함된다. 음성으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어, 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등이 첨가제로서 또한 적절하다.

[0222] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하는데 적절하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수의학 상황, 애완동물 및 농업용 동물에서와 같이 포유동물에게 투여하는데 적절하다. 나노입자 조성물의 광범위한 적절한 제형이 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596 및 6,096,331 참조). 하기의 제형 및 방법은 단지 예시적이고, 결코 제한적이지 않다. 경구 투여에 적절한 제형은 (a) 액체 용액, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제에 희석된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서 미리 정해진 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사체(sachet) 또는 정제, (c) 적합한 액체 내의 현탁액, 및 (d) 적절한 에멀전으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제 및 약리학상 상용성인 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 일반적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내의 활성 성분을 포함할 수 있고, 뿐만 아니라 알약은 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 내의 활성 성분을 포함하며, 에멀전, 겔 등은 활성 성분에 더하여 당업계에 공지된 부형제를 함유한다.

[0223] 적절한 담체, 부형제, 및 희석제의 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 제형은 운환제, 습윤화제, 유화 및 현탁화 작용제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0224] 비경구 투여에 적절한 제형에는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액 (항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도되는 수용자의 혈액과 상용성이게 하는 용질을 함유할 수 있음), 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁액 (현탁화제, 용해제, 증점제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있음)이 포함된다. 제형은 단위-용량 또는 다회-용량의 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에서 제시될 수 있고, 주사하기 위해 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물을 첨가하는 것만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 조건에서 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액이 앞서 기술된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가능한 제형이 바람직하다.

[0225] 일부 실시양태에서, 조성물은 pH가 약 4.5 내지 약 9.0 범위 (예를 들어, 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 하나의 pH 범위가 포함됨)이도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH가 약 6 이상 (예를 들어, 약 6.5, 7, 또는 8 중 어느 하나 (예컨대 약 8) 이상이 포함됨)이도록 제형화된다. 또한 조성물은 적절한 양성 조정제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이도록 제조될 수 있다.

[0226] **키트, 의약, 및 조성물**

[0227] 본 발명은 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나에서 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물, 및 단위 투여량 형태를 또한 제공한다.

[0228] 본 발명의 키트는 과클리탁셀-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여량 형태 및/또는 제조품) 및/또는 백금-기재 작용제를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법들 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적절한 개체의 선택에 관한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트 내에 공급되는 설명서는 전형적으로 표지 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트

내에 포함된 종이 시트) 상의 서면화된 설명서이지만, 기계에서 판독가능한 설명서 (예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 보유된 설명서)가 또한 허용가능하다.

- [0229] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 백금-기재 작용제의 유효량, 및 c) NSCLC의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제를 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 나노입자 및 백금-기재 작용제는 별도의 용기들 내에 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1개의 독특한 조성물, 또는 2개 이상의 조성물 (이때, 한 조성물은 나노입자를 포함하고, 한 조성물은 백금-기재 작용제를 포함함)을 포함할 수 있다.
- [0230] 본 발명의 키트는 적절한 포장물 내에 존재한다. 적절한 포장물에는 바이알, 병, 단지, 가요성 포장물 (예를 들어, 마이라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 키트는 추가적인 성분 예컨대 완충제 및 설명 정보를 임의적으로 제공할 수 있다. 따라서 본 출원은 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 병, 단지, 가요성 포장물 등을 포함하는 제조품을 또한 제공한다.
- [0231] 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)의 사용에 관한 설명서는 의도되는 치료를 위한 투여량, 투여 일정, 및 투여 경로에 관한 정보를 일반적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 설명서는 약 50 내지 약 125 mg/m² 투여량의 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 투여량의 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 투여되어야 한다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 매주 투여되는 약 50 내지 약 125 mg/m² 투여량의 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 3주마다 1회 투여되는 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6 투여량의 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 의도되는 치료에 사용되어야 한다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 매주 투여되는 약 100 mg/m² 투여량의 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 6 투여량의 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 의도되는 치료에 사용되어야 한다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 매주 투여되는 약 75 mg/m² 투여량의 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 3주마다 1회 투여되는 AUC = 약 3 투여량의 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 의도되는 치료에 사용되어야 한다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 매주 투여되는 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 40 mg/m²) 투여량의 파클리탁셀 나노입자 조성물, 매주 투여되는 AUC = 약 2 내지 AUC = 6 (예를 들어, AUC = 2) 투여량의 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴), 및 동반적으로 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 약 25 내지 약 40 (예를 들어, 약 33) 분할량 투여량의 흉부 방사선을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 파클리탁셀 나노입자 조성물 및/또는 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 정맥 내로 투여된다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제 (예를 들어 카르보플라틴)가 정맥 내로 투여된다는 것을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 설명서는 백금-기재 작용제가 카르보플라틴임을 가리킨다.
- [0232] 일부 실시양태에서, 키트는 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 백금-기재 작용제가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 갖는 개체를 치료하기 위해 지시된다는 것을 나타내는 (즉, 가리키는) 표지를 제공한다.
- [0233] 용기는 단위 용량, 벌크(bulk) 포장물 (예를 들어, 다회-용량 포장물), 또는 단위 용량 미만의 용량(sub-unit dose)일 수 있다. 예를 들어, 장기간, 예컨대 1주일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주일, 3주일, 4주일, 6주일, 8주일, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 이를 초과하는 기간 중 어느 하나 동안 효과적인 개체 치료를 제공하도록 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 파클리탁셀을 함유하는 키트가 제공될 수 있다.
- [0234] 키트는 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서의 보관 및 사용에 충분한 양으로 포장된 다중 단위 용량의 파클리탁셀 및 제약 조성물 및 사용 설명서를 또한 포함할 수 있다.
- [0235] 본원에 기술된 방법들에 유용한 의약, 조성물, 및 단위 투여량 형태가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 백금-기재 작용제와 함께 NSCLC를 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양

태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자 및 백금-기재 작용제를 포함하는, NSCLC를 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다.

[0236] 예시적인 실시양태

[0237] 1. a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 비-소세포 폐암 (NSCLC)이 편평 세포 암종인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법.

[0238] 2. a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 치료가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 NSCLC를 기초로 하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법.

[0239] 3. NSCLC가 (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것으로 발견되었음을 조건으로 하고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법.

[0240] 4. (a) NSCLC에 걸린 개체를 선택하고, 이때 NSCLC가 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징이 있는 것인 단계; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, NSCLC를 치료하는 방법.

[0241] 5. (a) 편평 세포 암종, (b) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (c) 차별적인 수준의 SPARC, (d) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (e) 차별적인 수준의 종양 산도, (f) 차별적인 수준의 gp60, (g) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (h) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (i) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (j) 차별적인 Kras 돌연변이, (k) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (l) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 것을 포함하고, 이때 NSCLC의 이러한 특징들 중 하나 이상이 개체가 치료에 대해 반응성일 것임을 나타내고, 치료가 i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 ii) 백금-기재 작용제의 유효량을 포함하는 것인, NSCLC에 걸린 개체가 치료에 반응할지 여부를 평가하는 방법.

[0242] 6. (A) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 평가하는 단계; 및 (B) (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Skp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이종접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진

어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징을 갖는 개체를 식별하는 단계를 포함하는, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 치료에 반응할 가능성이 높은 NSCLC에 걸린 개체를 식별하는 방법.

- [0243] 7. 하위집단의 개체들이 (i) 편평 세포 암종, (ii) 차별적인 수준의 카베올린-1 (CAV1), (iii) 차별적인 수준의 SPARC, (iv) 차별적인 수준의 저산소증 마커, (v) 차별적인 수준의 종양 산도, (vi) 차별적인 수준의 gp60, (vii) 차별적인 수준의 티미딜레이트 신타제 (TS), (viii) 차별적인 수준의 S기 키나제-연관 단백질 (Sklp2), (ix) 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 차별적인 이중접합성 손실 (LOH), (x) 차별적인 Kras 돌연변이, (xi) 종양-관련 유전자의 프로모터 영역의 차별적인 메틸화, 및 (xii) 차별적인 알부민 섭취로 이루어진 군으로부터 선택된 NSCLC의 하나 이상의 특징이 있는 것을 특징으로 하는 개체 하위집단을 치료하기 위한 조합 요법의 용도에 관해 표적 청중에게 통지하는 것을 포함하는, NSCLC 개체 하위집단에서 사용하기 위한 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 백금-기재 작용제를 포함하는 조합 요법을 판매하는 방법.
- [0244] 8. 실시양태 2-7 중 어느 하나에 있어서, 차별적인 수준의 저산소증이 차별적인 수준의 탄산 안히드라제-9 (CA-9) 또는 차별적인 수준의 LDH (예를 들어, LDH-5)인 방법.
- [0245] 9. 실시양태 2-7 중 어느 하나에 있어서, 차별적인 수준의 종양 산도가 차별적인 수준의 HIF-1 α , 차별적인 수준의 HIF-2 α , 또는 차별적인 수준의 분화된 배아 연골세포 발현 유전자 1 (DEC-1)인 방법.
- [0246] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 약 50 mg/m² 내지 약 125 mg/m²인 방법.
- [0247] 11. 실시양태 10에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량이 약 50 mg/m², 약 75 mg/m², 또는 약 100 mg/m²인 방법.
- [0248] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 매주 투여되는 것인 방법.
- [0249] 13. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, 백금-기재 작용제의 유효량이 대략 AUC = 2 내지 대략 AUC = 6인 방법.
- [0250] 14. 실시양태 13에 있어서, 백금-기재 작용제의 유효량이 AUC = 3, AUC = 4.5, 또는 AUC = 6인 방법.
- [0251] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 백금-기재 작용제가 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.
- [0252] 16. (a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 백금-기재 작용제의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 100 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 AUC = 6인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법.
- [0253] 17. a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; b) 백금-기재 작용제의 유효량, 및 c) 흉부 방사선을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 매주 투여되는 40 mg/m² 또는 60 mg/m²이고, 백금-기재 작용제의 유효량은 매주 투여되는 AUC = 2이며, 흉부 방사선은 동반적으로 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 33 분할량인, NSCLC 치료를 필요로 하는 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법.
- [0254] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 나노입자 내의 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된 것인 방법.
- [0255] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 이하인 방법.
- [0256] 20. 실시양태 19에 있어서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 미만인 방법.
- [0257] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, NSCLC가 초기 NSCLC, 비-전이성 NSCLC, 원발성 NSCLC, 진행된 NSCLC, 국소적으로 진행된 NSCLC, 전이성 NSCLC, 완화 상태의 NSCLC, 재발성 NSCLC, 보조 환경의 NSCLC, 또는 선행 보조 환경의 NSCLC인 방법.
- [0258] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, NSCLC가 잠복 NSCLC, 0기 NSCLC, I기 NSCLC, II기 NSCLC, IIIA기 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 또는 IV기 NSCLC인 방법.
- [0259] 23. 실시양태 22에 있어서, NSCLC가 IIIB기 NSCLC 또는 IV기 NSCLC인 방법.

- [0260] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, 방법이 1선 요법인 방법.
- [0261] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 비경구적으로 투여되는 것인 방법.
- [0262] 26. 실시양태 25에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 백금-기재 작용제가 정맥 내로 투여되는 것인 방법.
- [0263] 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 어떠한 스테로이드 예비투약도 없이 및/또는 G-CSF 예방 없이 투여되는 것인 방법.
- [0264] 28. 실시양태 1-27 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 30분에 걸쳐 투여되는 것인 방법.
- [0265] 29. 실시양태 1-28 중 어느 하나에 있어서, 백금-기재 작용제가 카르보플라틴인 방법.
- [0266] 30. 실시양태 1-29 중 어느 하나에 있어서, 개체가 인간인 방법.
- [0267] 당업자는 여러 실시양태가 본 발명의 범주 및 취지 내에서 가능하다는 것을 인지할 것이다. 이제 하기의 비제한적인 실시예를 참조로 본 발명이 더욱 상세하게 기술될 것이다. 하기의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하지만, 당연히, 어떠한 방식으로든 이의 범주를 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0268] **실시예**
- [0269] **실시예 1. 진행된 비-소세포 폐암 (NSCLC) 환자에서의 1선 요법으로서의 탁솔[®] 및 카르보플라틴[®]과 비교된 Nab-파클리탁셀 및 카르보플라틴[®]의 무작위화 III상 시험**
- [0270] 이러한 임상 연구는 진행된 NSCLC 환자에서의 1선 요법으로서 Nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴 (AUC = 6) 대 탁솔[®] 및 카르보플라틴 (AUC = 6)의 질환 반응 (RECIST 지침을 사용함)을 비교하였다. 이러한 임상 연구는 또한 CTCAE를 사용한 독성 등급의 빈도; 무진행 생존 (PFS); 환자 생존; 반응 환자에서의 반응 기간을 비교하였고; 약동학 파라미터를 평가하였으며; 중앙 조직 및 말초 혈액 내의 산성이고 시스테인이 풍부한 분비형 단백질 (SPARC) 및 기타 분자성 바이오마커를 평가하였고, 이들과 효능 결과의 가능한 상관관계를 결정하였다.
- [0271] **치료 디자인**
- [0272] 이는 NSCLC 환자에서 1선 요법으로서 탁솔/카르보플라틴 조합 요법의 안전성/허용성 및 항종양 효과와 비교하여 정맥 내로 투여된 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴 조합 요법의 안전성/허용성 및 항종양 효과를 평가하기 위해 디자인된 대조군, 무작위, 다기관 III상 연구였다. 환자들을 2가지 치료 아암(arm) 중 하나로 무작위화하였다.
- [0273] 기준선 평가를 모든 환자에 대해 수행하여, 연구 적격성을 결정하였다. 이러한 평가는 무작위화로부터 28일 이내에 완료되었다.
- [0274] 하기를 포함하는 임상 평가를 기준선에서 수행하였다: a) 병력 (임의의 선행 요법 및 심장 이상에 관한 정보 포함); b) 연구 약물의 제1 투여로부터 72시간 이내에 환자 적격성을 결정하기 위해 혈청 β -hCG 임신 시험을 수행하였다 (가임 여성의 경우에만); c) 12-도선 ECG; d) 분자성 바이오마커의 평가를 위한 혈액 샘플의 수집; e) 흉부, 간 및 복부의 CT 스캔, 및 중앙 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구; f) 핵의학 골 스캔을 가능한 골 전이의 임상 증상이 있는 임의의 환자에 대해 기준선에서 수행하였다; g) 두부 CT 스캔 또는 뇌 MRI (뇌 전이의 증상학이 존재하는 경우); h) 신장, 체중, 및 BSA 계산; i) 신체 검사 및 ECOG (주브로드(Zubrod)) 수행도 등급; j) 동반 의약 평가 (기준선 방문으로부터 30일 전 이내에 복용된 의약들만 기록하였다); k) 말초 신경병증 평가 (의사 및 환자 평가); l) 활력 징후; m) CBC, 감별, 및 혈소판 계산; 및 n) 임상 화학 패널 (최소한 혈청 트랜스아미나제(transaminase), 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제(phosphatase), 글루코스, BUN, 및 크레아티닌이 포함됨). 기준선 및 연구 전반에서 동일한 영상화 방식을 사용하였다. CT 영상 작성은 RECIST 지침에서 제공된 상세사항을 따랐다.
- [0275] **치료 단계 평가** - 환자가 무작위화로부터 7일 이내에 복귀하여, 연구 약물 투여 사이클 1을 시작하였다. 반응 평가가 수행되지 않은 방문은 예정 방문일로부터 \pm 2일 이내에 발생하였다. 6주 마다 반응 평가가 6번째 주 동안의 임의의 시점에 수행되었다. 사이클 동안 독성으로 인해 용량이 누락된 경우, 이러한 용량을 보상하지 않아야 했고, 누락된 용량으로 기록하여야 했다.

- [0276] 하기를 포함하는 평가를 투여 전에 또는 각각의 사이클의 제1일에 수행하였다: a) 신체 검사 (각각의 사이클의 제1일 또는 각각의 사이클의 제1일로부터 1주일 전 이내) 및 ECOG 수행도 등급; b) 분자성 바이오마커의 평가를 위한 혈액 샘플의 수집 (사이클 3, 5, 7 등의 제1일); c) 체중; d) 동반 의약 평가; e) 말초 신경병증 평가 (각각의 사이클의 제1일 또는 각각의 사이클의 제1일로부터 1주일 전 이내); f) 활력 징후; g) 유해 사례 평가 (각각의 용량); h) CBC, 감별, 및 혈소판 계산; 및 i) 임상 화학 패널 (최소한 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제, 글루코스, BUN, 및 크레아티닌이 포함됨).
- [0277] 하기를 포함하는 평가를 각각의 사이클 동안 매주 (제8일 및 제15일) 수행하였다: a) 동반 의약 평가; b) 유해 사례 평가; 및 c) CBC, 감별, 및 혈소판 계산. 흉부, 간 및 복부의 CT 스캔, 및 중앙 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구가 치료 중인 동안에 6주마다 행해졌다.
- [0278] 연구 종료 평가 - 어떠한 이유로든 치료가 완료되었을 때 연구 종료 평가를 수행하였다. 치료가 종결된 시점의 유해 사례를 평가하기 위해 실험실 검사 평가 및 임상 평가를 수행하였다. 치료를 멈추기 전에 진행성 질환이 발달되지 않은 환자에서는 중앙 진행이 문서화될 때까지 6주 마다 중앙 영상화 연구가 수행되었다.
- [0279] 연구 종료 평가는 하기를 포함하였다: a) 신체 검사 및 ECOG 수행도 등급; b) 흉부, 간 및 복부의 CT 스캔, 및 중앙 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구 (규정된 연구 영상화 일정에 따라 요구되는 경우에만); c) 체중; d) 동반 의약 평가; e) 말초 신경병증 평가; f) 활력 징후; g) 유해 사례 평가; h) CBC, 감별, 및 혈소판 계산; 및 i) 임상 화학 패널 (최소한 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제, 글루코스, BUN, 및 크레아티닌이 포함됨).
- [0280] 유해 사례 (AE) 추적 평가 - 연구 약물의 제1 용량과 마지막 연구 약물 후 30일 또는 EOS (어느 쪽이든 더 나중의 것) 사이에 발병이 발생한 임의의 AE 또는 심각한 유해 사례 (SAE)를 수집하였다. AE 추적을 하기와 같이 수행하였다: a) 신경병증 이외의 심각하지 않은 AE를 환자의 마지막 연구 약물 용량 후 30일 동안 추적하였다; b) 신경병증을 1등급으로의 개선이 발생하거나, 개선 또는 악화 없이 3개월 이상이 경과하거나, 또는 환자가 추적 동안 임의의 다른 항암 요법을 시작할 때까지 추적하였다; c) 모든 SAE (연구 약물과의 관련성과 관계 없음)를 해소될 때까지 추적하였다.
- [0281] 추적 평가는 해소 또는 임의의 미해소 AE의 지속을 문서화하는데 필요한 연구들을 포함하였고, 예를 들어, 하기를 포함하였다: a) 신체 검사 및 ECOG 수행도 등급; b) 흉부, 간 및 복부의 CT 스캔, 및 중앙 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구; c) 체중; d) 동반 의약 평가; e) 말초 신경병증 평가; f) 활력 징후; g) AE 사례 평가; 및 h) CBC, 감별, 및 혈소판 계산, 및 임상 화학 패널.
- [0282] 환자 생존에 대한 연구 후의 추적 - 환자 상태를 6개월 동안 매달, 그 후 12개월 동안 3개월마다 전화로 연구 후에 계속 평가하여 (총 18개월의 추적), 연구 후의 생존 데이터를 수득하였다.
- [0283] 철회 - 하기의 것들 중 어느 하나가 발생한 경우 환자가 이러한 연구에서 철회되었다: a) 진행성 질환; b) 연구원의 견해에서 허용가능하지 않은 독성의 발달; c) 환자가 요법을 계속하기를 거부하였음; d) 연구원의 재량에서, 재발성 독성의 위험을 능가하는 환자에 대한 지속적인 이익의 증거가 있지 않은 한, 2차 용량 감소 후에, 4등급 호중구감소증, 또는 임의의 기타 3등급 또는 4등급 혈액학적 독성, 또는 임의의 3등급 또는 4등급 비-골수 억제성 AE의 재발이 있었음; d) 다른 항암 요법의 개시; 또는 e) 연구원의 판단에서, 연구를 중지하는 것이 환자에게 가장 이로웠음.
- [0284] 연구 프로토콜의 요약이 표 1에서 제공된다.

표 1

평가 사건 등의 명목	기준선	사이클 1, 3, 5 등			사이클 2, 4, 6 등			6주마다	EOS ^A	AE 추적 ^B	연구 후의 진행 /생존
		제1일	제8일	제15일	제1일	제8일	제15일				
혈청 β -hCG ^C	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
심전도 (ECG) ^D	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SPARC 분석을 위한 진단성 중앙 생전 사용에 대한 동의	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
기타 분자성 바이오마커의 평가를 위한 혈액 샘플의 수집 ^E	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PK 샘플링 (아연 A)	-	X	-	-	-	-	-	X ^G	X ^H	-	X
흉부/전/복부의 CT 스캔 ^F & 중앙 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
두부 CT 스캔 또는 뇌 MRI ^I	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
골 스캔 ^J	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BSA 계산 및 신장 ^K	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
체중	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
신체 검사 ^L ; ECOG 수행도	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
동반 의약 평가	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
말초 신경병증 평가 ^M	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
활동 지수	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
유해 사례 평가	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
CBC, 간질, 혈소판 계수	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
임상 화학 패널	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
진행/생존 추적 ^N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

[0285]

[0286]

A EOS = 연구 종료. 환자가 연구를 마쳤을 때, 지시된 시험이 행해졌다. 규정된 연구 영상화 일정에 따라 필요한 경우에만 중앙 반응에 대한 반복 연구.

[0287]

B 환자가 연구 약물을 중지하고 나서 30일 후 또는 EOS (어느 쪽이든 더 나중의 것)까지 AE/SAE 보고가 계속되었다. 이러한 시간 동안 시작된 임의의 AE/SAE를 추적하였다. EOS 방문 시에 진행 중인 AE 또는 SAE가 없었던, 마지막 치료 용량으로부터 30일까지 매주 환자에게 전화하여 추적하였다.

[0288]

C 가임 여성에게만 필요한 임신 시험. 연구 약물의 제1 투여로부터 72시간 이내에 환자 적격성을 평가하기 위해 혈청 β -hCG 임신 시험을 수행하였다.

[0289]

D 기준선 및 연구원이 임상적으로 유의한 것으로 결정한 바와 같은 사이클 내의 임의의 기타 단계에서 ECG를 수행하였다.

[0290]

E 분자성 바이오마커용 샘플을 연구 약물의 제1 투여로부터 2주일 전 이내 (사이클 1의 제1일, 연구 화학요법

을 투여하기 전 포함)에 수득하였다. 모든 후속 샘플을 홀수 사이클 (사이클 3, 5, 7 등)의 제1일에 연구 약물의 투여 전에 수집하였다.

- [0291] **F** 모든 환자에 RECIST 기준에 의한 방사선학적으로 문서화된 측정가능한 종양(들)이 있었다: 흉부, 복부 및 간의 CT 스캔을 기준선에, 치료 중인 동안에 6주 마다 (6번째 주 동안의 임의의 시점에), 그리고 EOS (규정된 연구 영상화 일정에 따라 요구되는 경우에만)에 수행하였다. 종양을 추적하기 위해 기준선에서 선택된 평가 방법이 연구 기간에 걸쳐 일관적이어야 한다.
- [0292] **G** 치료 중인 동안에 6주마다 반응 평가를 위해 스캔을 수득하였다.
- [0293] **H** 진행의 명백한 임상 증거가 다른 방식으로 존재하지 않는 한, 규정된 연구 영상화 일정에 따라 요구되는 경우에만 EOS 방문 시에 병기 재결정 연구가 또한 행해져야 했다.
- [0294] **I** 뇌 전이의 증상이 존재하는 경우 두부 CT 스캔 또는 뇌 MRI를 수행하였다.
- [0295] **J** 핵의학 골 스캔을 가능한 골 전이의 임상 증상이 있는 임의의 환자에 대해 기준선에서 수행하였다. 그 후, 확증적이지 않은 가능한 전이로 골 스캔 하에 확인된 모든 구역에 단순 필름 X선을 행하여, 이들이 실제로 전이물인지를 확인하였다. 이러한 확정용 X선 연구는 기준선에서만 행해졌고, 후속 골 스캔에서는 반복될 필요가 없었다. 골 스캔을 12주 마다, 그리고 객관적 반응이 최초로 문서화 또는 최초로 확정된 시점에 반복하였다.
- [0296] **K** BSA를 기준선에 계산하였고, 체중이 기준선으로부터 10%를 초과하는 만큼 변화되면 다시 계산하였다.
- [0297] **L** 각각의 사이클의 제1일 또는 각각의 사이클의 제1일로부터 1주일 전 이내.
- [0298] **M** 각각의 사이클의 제1일 또는 각각의 사이클의 제1일로부터 1주일 전 이내. 말초 신경병증의 발생은 AE 또는 SAE로서 프로토콜에 따라 연구원에 의해 보고되었다.
- [0299] **N** 연구 후의 추적은 환자 생존을 제공하였다. 전화 추적을 6개월 동안 매달, 그 후 12개월 동안 3개월마다 수행하였다 (총 18개월의 추적). 연구 시작 이래로 아직 진행되지 않은 환자에 대해서는, 종양 영상화에 요구되는 연구를 반복함으로써 6주 마다 무진행 생존 추적을 수행하였다. 비-표적 병변을 문서화하는데 사용되고 있으면, 12주마다 골 스캔을 수행하였다.

[0300] **포함/제외 기준**

[0301] 하기의 기준 모두가 만족되는 경우에만 환자가 이러한 연구에 포함되는데 적격하였다: 1) 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 IIIB기 또는 IV기 NSCLC; 2) 남성 또는 임신하지 않았고 수유 중이 아닌 여성, 및 ≥ 18 세의 나이 (규칙적인 월경 주기에 의해 명시되는 바와 같이, 여성 환자가 임신이 가능하면, 이러한 여성은 연구 약물의 제1 투여로부터 72시간 이내에 문서화된 혈청 임신 시험 (β hCG)이 음성이어야 하고, 성생활 중이면, 환자는 연구원이 적당하고 적합한 것으로 간주하는 피임을 이용하는 것에 동의하여야 한다); 3) 현재의 다른 활성 악성 종양이 없음; 4) 방사선사진으로 문서화된 측정가능한 질환 (하나 이상의 방사선사진으로 문서화된 측정가능한 병변의 존재에 의해 정의됨); 5) 환자가 전이성 질환의 치료를 위한 선행 화학요법을 받지 않았어야 한다 (세포독성 화학요법이 연구를 시작하기 12개월 전에 완료되었으면 보조 화학요법은 허용되었다); 6) > 12주의 기대 생존; 7) ECOG 수행도 0 또는 1; 8) 기준선에서 환자의 혈구 계산이 하기와 같았다: a) $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ 개의 세포/ l ; b) 혈소판 $\geq 100 \times 10^9$ 개의 세포/ l ; 및 c) $Hgb \geq 9$ g/dl; 및 9) 기준선에서 환자의 혈액 화학 수준이 하기와 같았다: a) AST (SGOT), ALT (SGPT) $\leq 2.5 \times$ 정상 범위의 상한 (ULN) 또는 간 전이의 경우 $\leq 5.0 \times$ ULN; b) 총 빌리루빈 \leq ULN, 및 c) 크레아티닌 ≤ 1.5 mg/dL.

[0302] 하기의 기준 중 어느 하나가 적용되면 환자가 이러한 연구에 포함되는데 부적격하였다: 1) 연수막 침범이 포함되는 활성 뇌 전이의 증거 (치료되었고 안정적이었으며, 1개월 이상 동안 요법이 중지된 경우에만 이전의 뇌 전이 증거가 허용되었음); 2) 질환의 유일한 증거가 측정불가능하였다; 3) 환자가 2등급, 3등급, 또는 4등급 (CTCAE에 따름)의 기준의 말초 신경병증에 걸렸다; 4) 비-표적 병변에만 대한 것인 경우를 제외하고, 환자가 최근 4주 내에 방사선요법을 받았다 (표적 병변에 대한 선행 방사선은 방사선이 완료된 이후에 병변의 명백한 진행이 있었던 경우에만 허용되었다); 5) 환자가 임상적으로 유의한 동반 질병에 걸렸다; 6) 환자가 이전의 4주 이내에 임의의 연구 약물로의 치료를 받았다; 7) 환자가 연구 약물 중 어느 하나에 대한 알레르기 또는 과민증의 이력이 있었다; 8) 연구원이 환자가 실험 연구 약물을 받는 것이 안전하지 않은 것으로 간주하게 하도록, 환자에게 주요 기관계 중 어느 하나를 수반하는 심각한 의학적 위험 인자가 있었다; 또는 9) 환자가 치료 장치 및/또는 실험 요법의 투여를 수반한 임의의 다른 임상 프로토콜 또는 연구 시험에 등록되었다.

- [0303] **투여량 및 투여**
- [0304] NSCLC 환자를 2가지 치료 아암 중 하나로 무작위화하였다. 치료 아암 A는 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴의 투여에 할당하였고, 치료 아암 B는 탁솔/카르보플라틴의 투여에 할당하였다. 아암 당 약 525명의 치료 의도 (ITT: intent-to-treat) 환자가 있었다.
- [0305] Nab-파클리탁셀 또는 탁솔[®]

은 이러한 연구에서 카르보플라틴과 조합되어서만 투여되었고, 즉, 다른 추가적인 화학요법제가 연구 약물과 함께 투여되지 않았다. 환자는 이러한 연구에 등록된 동안 치료 의도의 연구 장치의 사용 및/또는 시험 요법의 투여를 수반한 어떠한 다른 임상 프로토콜 또는 연구 시험에도 참여할 수 없었다.
- [0306] 지지 케어(care), 예컨대 항-구토 또는 통증 의약, 및 에리트로포이에틴이 투여될 수 있었다. 비스포스포네이트의 동반 치료가 허용되었다. G-CSF는 본원에 기술된 지침에 따라 투여되었다.
- [0307] 환자는 치료의가 그렇게 하는 것이 환자에게 가장 이로운 것으로 느끼는 한 진행성 질환 및 허용불가능한 독성의 부재 하에 치료를 계속할 수 있었다. 일반적으로, 요법의 적당한 허용성을 가정하여, 치료 요법의 적당한 평가를 허용하도록 환자가 6 사이클 이상의 치료를 받는 것이 장려되었다. 진행성 질환이 발달되기 전에 치료를 정지한 환자는 진행성 질환이 문서화될 때까지 또는 치료의가 추가적인 치료가 필요하다고 느낄 때까지 추가적인 치료 없이 추적하였다.
- [0308] *치료 아암 A (Nab-파클리탁셀/카르보플라틴)*
- [0309] 치료 단계 동안, 이러한 아암에 무작위화된 환자에게 어떠한 스테로이드 예비투약도 없이 및 (본원에 기술된 바와 같이 변형되지 않는 한) G-CSF 예방 없이 약 30분에 걸쳐 매주 (각각의 사이클의 제1일, 제8일, 제15일) 투여되는 Nab-파클리탁셀 100 mg/m²에 이어서 각각의 사이클의 제1일에 AUC = 6의 카르보플라틴을 정맥 내로 제공하였고, 3주마다 반복하였다. Nab-파클리탁셀 주입 후에 30-60분에 걸쳐 카르보플라틴을 정맥 내로 주입하였다.
- [0310] 원래 용량으로부터 최대 2회의 용량 감소가 허용되었다: a) 1차 용량 감소: Nab-파클리탁셀을 75 mg/m²로, 카르보플라틴을 AUC 4.5로 감소시킴 (25% 감소) 및 b) 2차 용량 감소: Nab-파클리탁셀을 50 mg/m²로, 카르보플라틴을 AUC 3.0으로 감소시킴 (50% 감소).
- [0311] 절대 호중구 수가 $\geq 1.5 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ로 돌아오고 혈소판 수가 $\geq 100 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ로 돌아올 때까지 연구 시작 시에 또는 사이클의 제1일에 Nab-파클리탁셀 투약을 투여하지 않았다. Nab-파클리탁셀의 각각의 후속 매주 용량에 대해, 환자의 ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ 및 혈소판 $> 50 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ였다. ANC 및 혈소판이 이러한 주의 치료를 위해 적당하지 않으면, 용량을 보류하여야 했고, 다음 주에 ANC는 $\geq 0.5 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ이고 혈소판은 $> 50 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ인 것을 조건으로 재개하였다. 하기 기준이 만족된 경우에만 후속 용량을 감소시킨다. 간 기능 파라미터가 연구 참가를 위해 확립된 범위 밖이면 Nab-파클리탁셀을 투여하지 않았다.
- [0312] *치료 아암 B (탁솔/카르보플라틴)*
- [0313] 치료 단계 동안, 이러한 아암에 무작위화된 환자에게 표준 예비투약과 함께 3시간에 걸쳐 투여된 탁솔[®] 200 mg/m²에 이어서 AUC = 6의 카르보플라틴을 정맥 내로 제공하였고, 3주마다 반복하였다 (양쪽 약물이 각각의 사이클의 제1일에 제공됨). 30-60분에 걸쳐 카르보플라틴을 IV 주입하였다.
- [0314] 원래 용량으로부터 최대 2회의 용량 감소가 허용되었다: a) 1차 용량 감소: 탁솔[®]을 150 mg/m²로, 카르보플라틴을 AUC 4.5로 감소시킴 (25% 감소) 및 b) 2차 용량 감소: 탁솔[®]을 100 mg/m²로, 카르보플라틴을 AUC 3.0으로 감소시킴 (50% 감소).
- [0315] 절대 호중구 수가 $\geq 1.5 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ로 돌아오고 혈소판 수가 $> 100 \times 10^9$ 개의 세포/ℓ로 돌아올 때까지 각각의 사이클의 시작 시에 탁솔[®]

및 카르보플라틴을 투여하지 않았다. 간 기능 파라미터가 연구 참가를 위해 확립된 범위 밖이면 사이클 시작 시에 어느 쪽 약물도 투여하지 않았다.

[0316] Nab-파클리탁셀

[0317] 각각의 1회용 50 ml 바이알이 100 mg 파클리탁셀 및 안정화제로서의 인간 알부민 (HA)을 함유하였다. 50 또는 60 cc 멸균 주사기를 사용하여 20 ml의 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 등가물을 각각의 바이알 내로 1분 이상의 기간에 걸쳐 주입함으로써 각각의 Nab-파클리탁셀 바이알을 재구성시켰다 (5 mg/ml 현탁액). 인-라인(in-line) 필터의 사용은 일반적으로 필요하지 않았다: 사용되는 경우, 구멍 크기가 < 15 마이크로미터 (15 μm)인 인-라인 필터를 사용하지 않았다.

[0318] 탁솔

[0319] 설명 및 제형에 대해 탁솔®

패키지 삽입물 (처방 정보(Prescribing Information)의 현재 버전이 연구 지침서(Study Manual)에서 제공됨)을 참조한다. 탁솔®

(파클리탁셀)을 0.9% 염화나트륨 주사액, USP; 5% 텍스트로스 주사액, USP; 5% 텍스트로스 및 0.9% 염화나트륨 주사액, USP; 또는 링거 주사액 내의 5% 텍스트로스에서 최종 농도 0.3 내지 1.2 mg/ml로 희석하였다. 0.22 마이크로미터 이하의 미세다공성 막이 있는 인-라인 필터를 통해 탁솔®

을 투여하였다.

[0320] 카르보플라틴

[0321] 카르보플라틴의 화학명은 시스-디아민(시클로부탄-1,1-디카르복실레이트-0,0') 백금(II)이다. 카르보플라틴 동결건조 분말을 패키지 삽입물에서 지시된 바와 같은 적합한 희석제 및 부피를 사용하여 IV 주입을 위해 재구성시켰다. 카르보플라틴의 투여는 칼버트(Calvert) 식을 기초로 하였다: 카르보플라틴 용량 (mg) = (표적 AUC) × (GFR + 25). 이러한 프로토콜의 목적을 위해, GFR은 크레아티닌 소거 (문헌 [Cockcroft and Gault, 1976]의 방법에 의해 계산됨)와 등가인 것으로 간주된다. 카르보플라틴의 용량 (mg/m²가 아니라 총 mg)을 계산하기 위해서: mg 카르보플라틴 = (6) × (CrCl + 25)이다. 체질량 지수 (BMI)가 > 30 kg/m²인 것으로 정의되는 비만 환자에 대해서는, 상기 식에서 실제 체중 대신 킬로그램 단위의 마른 체중을 사용하여 크레아티닌 소거를 계산한다.

[0322] 용량 변형 (모든 아암)

[0323] 용량 생략에 대한 규칙 - 제1일 용량이 누락되었다: 보류 또는 누락된 용량이 다음 사이클의 제1일에 제공되어야 하면, 다음 사이클은 제1 용량이 실제로 환자에게 투여된 날까지 시작한 것으로 간주되지 않았다 (즉, D1-D8-D15, X-D1-D8-D15 등). 제8일 용량이 누락되었다: 1회 용량이 제공되지 않으면서 사이클이 프로토콜에 따라 계속되었다 (즉, D1-D8-D15, D1-X-D15, D1-D8-D15 등). 수 및 화학이 허용하면 사이클 달력에 따라 제15일에 투여하였다. 제15일 용량이 누락되었다: 1회 용량이 제공되지 않으면서 사이클이 프로토콜에 따라 계속되었다 (즉, D1-D8-D15, D1-D8-X, D1-D8-D15 등). 수 및 화학이 허용하면 사이클 달력에 따라 제1일에 투여하였다.

[0324] 혈액학적 독성 - 간 기능이 적격성 기준에서 확립된 파라미터 이내인 경우에만 연구 약물을 투여하였다. 탁산으로부터의 간 독성이 발생할 수 있었지만, 일반적이지는 않았다. 따라서, 환자가 연구 중일 때 발생하는 간 기능장애는 원인 (진행성 전이성 질환 및 동반 의약으로부터의 간독성의 가능성이 포함됨)을 결정하는 평가를 촉구하였다. 하기의 표는 양쪽 연구 아암에 대해 혈액학적 독성에 대한 성장 인자 치료 및 용량 감소를 실행하기 위한 지침을 제공한다:

표 2

[0325]	혈액학적 독성에 대한 G-CSF 사용 및 용량 감소	
	유해 사례	발생 취할 행동

ANC < 500개의 세포/mm ³ (최저점 수) + 호중구감소증성 발열 > 38° C 또는 지속적인 호중구감소증 (ANC < 1500개의 세포/mm ³)으로 인한 다음 사이클의 지연** 또는 > 1주일 동안 < 500개의 세포/mm ³ 의 호중구감소증	1차 발생	ANC가 ≥ 1500개의 세포/mm ³ 이면 후속 사이클에서 그 다음으로 낮은 수준으로의 용량 감소가 요구되었다
	2차 발생	ANC가 ≥ 1500개의 세포/mm ³ 이면 후속 사이클에서 그 다음으로 낮은 수준으로의 용량 감소가 요구되었다
3등급 또는 4등급* 혈소판감소증	1차 발생	그 다음으로 낮은 수준으로의 용량 감소; 혈소판 수가 100,000개의 세포/mm ³ 일 때까지 다음 사이클의 시작이 지연된다
	2차 발생	치료 중지
* 3등급 및 4등급 사례의 정의에 대해 NCI CTCAE 등급 참조. ** 다음 사이클의 제1일 용량이 최대 7일 뒤 일정임		

[0326] 콜로니 자극 인자 투여 - 호중구감소증성 발열 또는 호중구감소증과 연관된 감염의 치료를 위한 기관 지침에 따라 콜로니 자극 인자를 제공할 수 있었다.

[0327] 과민증 반응 - 미미한 증상 예컨대 홍조, 피부 반응, 호흡 곤란, 저혈압, 또는 빈맥은 일시적인 주입 휴지를 필요로 할 수 있었다. 그러나, 중증 반응, 예컨대 치료를 필요로 하는 저혈압, 기관지확장제를 필요로 하는 호흡 곤란, 혈관부종 또는 전신 두드러기는 연구 약물 투여의 즉각적인 중지 및 적극적인 대응 요법을 필요로 하였다. 연구 약물 중 어느 하나에 대한 중증 과민증 반응이 발달된 환자에게는 이러한 약물을 다시 챌린지(challenge)하지 않았다. 나머지 약물 단독으로의 치료를 계속하였다.

[0328] 비혈액학적 독성에 대한 용량 감소 - 표 3은 비-혈액학적 독성에 대한 용량 감소에 대한 지침을 제공한다.

표 3

비-혈액학적 독성에 대한 용량 감소		
유해 사례	발생	취할 행동
2등급 또는 3등급 피부 독성	1차 발생	독성이 0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료 휴지. 치료가 재개될 때, 1 용량 수준만큼 감소.
	2차 발생	치료 중지
	3차 발생	치료 중지
4등급 피부 독성	1차 발생	치료 중지
3등급 점막염 또는 설사	1차 발생	독성이 0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료 휴지. 치료가 재개될 때, 1 용량 수준만큼 감소.
	2차 발생	치료 중지
	3차 발생	치료 중지
4등급 점막염 또는 설사 탈모증을 제외한 임의의 기타 3등급 또는 4등급 비-혈액학적 독성	1차 발생	독성이 0등급, 1등급 또는 2등급으로 개선될 때까지 치료 휴지*. 치료가 재개될 때, 1 용량 수준만큼 감소.
	2차 발생	치료 중지
	3차 발생	치료 중지
이러한 결정은 나타난 비-혈액학적 독성의 유형 및 의사 연구원의 판단에서 어떤 과정이 의학적으로 가장 적절한 한지에 좌우되었다.		

[0330] 말초 신경병증 - ≥ 3등급 말초 신경병증을 겪은 환자에서 치료가 보류되었다. 말초 신경병증이 ≤ 1등급으로 개선된 후에 후속 사이클에서 그 다음으로 낮은 용량 수준 (상기 용량 감소 참조)으로 치료가 재개될 수 있었다. ≤ 1등급으로 해소될 때까지의 시간은 유해 사례 보고를 위해 사용된 유해 사례 기간이었다.

[0331] 피부 독성 - 2등급 또는 3등급 피부 독성이 발달된 환자에서 이들의 용량을 1 용량 수준만큼 감소시켰다. 용량 감소에도 불구하고 환자가 계속 이러한 반응을 겪으면, 치료를 중지하였다. 4등급 피부 독성이 발달된 환자는 치료를 중지하였다.

[0332] 위장 독성 - 3등급 점막염 또는 설사가 발생하면, ≤ 1등급으로 해소될 때까지 연구 약물을 보류한 후, 그 다음

으로 낮은 용량 수준 (용량 감소 참조)에서 다시 실시하였다. 4등급 점막염 또는 설사가 발달된 환자는 치료를 중지하였다.

[0333] 기타 독성 - 독성이 \leq 2등급인 경우, 가능하다면 이러한 독성을 대증적으로 관리하였고, 용량 감소 없이 환자를 재치료하였다. 독성이 \geq 3등급인 경우, 0등급, 1등급 또는 2등급, 또는 기준선 (기준선이 1등급보다 큰 경우)으로 해소될 때까지 치료를 보류한 후, 의학적으로 적합하다면, 그 다음으로 낮은 용량 수준 (용량 감소 참조)에서 다시 실시하였다. 2회의 용량 감소 후 3등급 또는 4등급 독성이 재발하면, 치료 중지가 필요하였다.

[0334] 용량 지연 - 다음 치료가 지속적인 독성으로 인해 \geq 3주일 동안 지연된 환자는 후속 용량을 1 용량 수준만큼 감소시켰다.

[0335] 연구 중지 - 용량 감소를 필요로 하는 유해 사례가 용량이 2회 감소된 후에 재발하면, 연구원의 재량에서 재발성 독성의 위험을 능가하는 환자에 대한 계속적인 이익의 증거가 있지 않은 한, 일반적으로 이러한 환자는 치료를 중지하였다.

[0336] **효능 중점**

[0337] 1차 효능 중점은 RECIST 반응 지침을 사용하는 맹검 방사선학 검토를 기초로 객관적인 확정된 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 달성하는 환자의 백분율이었다. 주요 2차 효능 중점은 a) 무진행 생존 (PFS); b) 환자 생존; c) \geq 16주 동안 질환이 안정적이거나 또는 확정된 완전한 반응 또는 부분적인 반응이 있는 환자의 백분율 (즉, 질환 제어율); d) 반응하는 환자에서의 반응 기간; 및 e) SPARC 및 기타 분자성 바이오마커와 효능 결과의 상관관계를 포함하였다.

[0338] 요법 동안 6주마다 (6번째 주 동안의 임의의 시점에) 영상화 연구에 의해 연구에서 종양을 평가하였다. 치료 종료까지 진행되지 않은 환자에 대해서는, 종양 진행이 문서화될 때까지 6주마다 반복 영상화를 수행하였다. 2차 분석은 무진행 생존, 반응하는 환자에서의 반응 기간, 질환 제어율 및 환자 생존을 포함하였다. 유해 사례 및 심각한 유해 사례, 실험실 검사 이상, 및 연구 약물의 용량 변형, 용량 휴지 및/또는 조기 중지를 겪은 환자의 발생률을 보고하는 것을 통해 안전성 및 허용성을 모니터링하였다. 환자가 RECIST 지침에 따른 객관적인 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 달성하였으면, 환자가 반응자로 간주되었다. 연구를 조기에 중지하거나 무작위화되었지만 치료를 받지 않은 환자를 대체하지 않았다.

[0339] **측정가능한 병변 및 측정불가능한 병변**

[0340] 기준선에서의 측정가능한 병변의 정의는 환자를 평가하는데 사용된 영상화 연구의 기술 요인에 좌우되었다. 영상화 파라미터에 대한 권장사항은 미국 방사선학 협회 (ACR: American College of Radiology)의 문헌 <Practice Guidelines and Technical Standards>을 기초로 하였다. 기준선에서의 측정가능한 병변의 크기를 기준선/스크리닝 연구의 재구성 간격의 2배로 변형시키기 위한 계획이 측정가능한 병변에 대한 RECIST 정의와 양립하였다. 통상적인 스캔이 10 mm 이하의 재구성 간격으로 수행되었을 때 통상적인 기술로 최장 직경 (LD) \geq 20 mm로 1개 이상의 차원에서 정확하게 측정될 수 있는 병변이 측정가능한 병변이었다. 나선형 CT 스캔의 재구성 간격 (RI)의 2배인 최장 직경 (LD)으로 1개 이상의 차원에서 정확하게 측정될 수 있는 병변. 측정가능한 병변의 최소 크기는 10 mm이다. 표적 질환에 대한 정의가 변화되지 않았고, 기준선 스캔을 기초로 결정되었다.

[0341] 상기 기술된 바와 같은 측정가능한 병변에 대한 이러한 기준을 만족시키지 않는 모든 기타 병변, 뿐만 아니라 기타 정말로 측정불가능한 병변은 측정불가능한 것으로 간주되었다.

[0342] **표적 및 비-표적 병변 반응**

[0343] 각각의 시점의 반응을 표적 및 비-표적 반응, 뿐만 아니라 새로운 병변의 존재의 조합으로서 평가하였다.

[0344] 기관 당 최대 5개의 10개 이하의 표적 병변을 연구 과정에 걸친 측정용으로 선택하였다. 이러한 표적 병변들의 분포가 대상체의 전체적인 질환을 대표하였다. 기준에 방사선이 조사된 구역에서는 이러한 구역 내의 병변에 문서화된 진행이 있지 않는 한 표적 병변이 선택되지 않았다. 표적 병변은 기준선에서 측정가능하였다. 임의의 시점의 임의의 표적 병변에 대해, 1차원으로 치수를 측정하고 기록하였다. 각각의 표적 병변의 최장 치수를 측정하고 기록하였다. 표적 병변의 최장 치수를 합산하여 최장 직경 합계 (SLD)를 획득하였다. 기준선 SLD를 표적 병변의 객관적인 종양 반응을 추가로 특성화하기 위한 기준으로 사용하였다. 진행성 질환의 고찰을 위해서는, 표적 병변에 대한 SLD의 최저점을 기준으로 사용하였다.

- [0345] 표적 병변이 확인되지 않은 경우, 진행에 대한 중앙 평가를 비-표적 병변 평가 또는 새로운 병변의 발달을 기초로 행하였다. 기준선에서 표적 병변이 확인되지 않은 대상체에서는 반응 (PR 또는 CR) 및 SD가 평가되지 않았다.
- [0346] 하기의 합의가 선행 방사선 요법을 받은 환자에서의 표적 병변을 선택하는 것에서 적용되었다: a) 선행 보조 방사선 (즉, 용어 "보조", "보조적" 또는 기타 관련 용어(들)를 포함하는 선행 방사선 이력)은 흉벽 또는 흉부 내의 측정가능한 병변을 표적 병변으로 선택하는 것을 방해하지 않았다; b) 선행 유방 방사선 (즉, 용어 "유방"을 포함하는 선행 방사선 이력) 또는 흉벽 방사선 (즉, 용어 "흉벽" 또는 기타 관련 용어(들)을 포함하는 선행 방사선 이력)은 이러한 흉벽 방사선 부위에 대해 동측성인 흉벽 병변에 대해 표적 질환으로서 흉벽 병변을 표적 질환으로 선택하는 것을 방해하였다; c) 선행 골 방사선 (예를 들어, 척추, 늑골, 골반, 대퇴골 등)은 방사선 손상의 징후 (예를 들어, 흉터 형성)가 명백하지 않은 한 인접한 구조물 내의 측정가능한 병변의 선택을 방해하지 않았다; d) 선행 연조직 방사선 (예를 들어, 쇄골상 방사선, 내유 림프절의 방사선 등)은 방사선이 완료된 이래로 병변이 새롭게 생긴 한 방사선 부위 내의 측정가능한 질환의 선택을 방해하였다.
- [0347] 표적 병변으로 분류되지 않은, 기준선에 존재하는 모든 질환 부위는 비-표적 병변으로 분류되었다. 비-표적 병변은 각각의 후속 시점에 정성적으로 평가되었다. 비-표적 병변의 예로는 a) 모든 골 병변 (이들을 평가하는데 사용된 양식과 관계 없음); b) 연수막 질환; c) 피부 또는 폐의 림프관염; d) 낭성 병변; e) 진행을 나타내지 않은 방사선이 조사되지 않은 병변; f) 최대 개수 10을 초과하는 측정가능한 병변; g) 소형이고 수많은 병변들의 군; 및 h) 흉막 삼출액/심낭 삼출액/복수가 포함되었다.
- [0348] 명확한 새로운 병변은 기준선에 존재하지 않은 것이다. 각각의 시점에, 새로운 병변의 존재를 결정하였다. 임의 크기의 새로운 다초점성 또는 좁쌀 질환이 새로운 병변으로 간주되었다. 기준선에 스캐닝되지 않은 해부학적 위치에서 (기준선 후에) 나타난 병변은 새로운 병변으로 간주되었고, 진행성 질환을 나타냈다. 존재하였고, 이어서 해소된 후, 재발한 병변은 새로운 병변으로 간주되었고, 진행성 질환을 나타냈다.
- [0349] 반응
- [0350] 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)에 따라 반응을 결정하였다. 문헌 [Therasse P. et al. J Natl Cancer Inst. 2000, 92:205-216]. 이러한 연구는 RECIST 지침을 의료 사회의 현재의 관행을 기초로 수정하여 사용하였다. 아이콘 메디컬 이미징(Icon Medical Imaging)에 의해 수행된 맹검 방사선학 검토의 강령에 원래의 RECIST 지침에 대한 변형이 개요되어 있다.
- [0351] 항종양 반응은 객관적인 확정된 반응 (완전한 반응 또는 부분적인 반응)을 달성한 환자의 백분율로 정의되었다. 질환 제어율 (16주 이상 동안 SD, 또는 확정된 CR 또는 PR)이 또한 보고되었다. 1차 효능 종점은 반응의 맹검 방사선학 평가를 기초로 객관적인 확정된 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 달성하는 환자의 백분율이었다. pA / pT의 95.1% CI의 하한 > 1.0일 때 탁술/카르보플라틴에 대한 Nab-파클리탁셀 /카르보플라틴의 우월성이 확립되었다. 반응률의 비율 (pA / pT) 및 이의 95.1% CI에 더하여, 각각의 치료 요법에 대해 하기의 것들이 제시되었다: 샘플 크기, 전체 반응률, 및 반응률의 95% CI. 반응률의 치료 요법 비교를 카이-제곱 시험을 사용하여 시험하였다.
- [0352] SLD에서의 백분율 변화를 하기의 식에 의해 평가하였다: 1) 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 결정할 때: ((나중 값 - 기준선 값)/기준선 값) × 100, 및 2) 진행성 질환을 결정할 때: (나중 값 - 치료를 시작한 이래의 최저점 값) / (처리를 시작한 이래의 최저점 값) × 100.
- [0353] 하기의 정의를 사용하여 기준선 이후의 각각의 시점에 표적 병변을 기초로 반응을 평가하였다: 완전한 반응 (CR): 모든 표적 병변의 소멸. 부분적인 반응 (PR): 기준선 SLD를 기준으로 하여, 표적 병변의 SLD에서의 30% 이상의 감소. 안정적인 질환 (SD): 치료를 시작한 이래의 최저점 SLD를 기준으로 하여, 표적 병변의 PR에 부합하는데 충분하지 않은 축소 또는 PD에 부합하는데 충분하지 않은 증가. 진행성 질환 (PD): 치료를 시작한 이래로 기록된 최저점 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 SLD에서의 20% 이상의 증가, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 존재. 평가할 수 없음 (UE): 측정되지 않았거나 또는 평가할 수 없어서 당해 시점에 대해 이러한 특정 종양의 상태를 결정할 수 없음에 이르는, 기준선에서 존재하는 표적 병변. 한 시점에 SLD를 결정할 수 없고, PD에 대한 규칙이 적용되지 않으면, CR, PR 또는 SD의 반응을 이러한 시점에 할당할 수 없었고, 이러한 시점의 반응은 UE였다. 적용가능하지 않음 (NA): 기준선에서 표적 병변이 확인되지 않았음. 기준선에서 표적 병변이 확인되지 않은 환자는 반응에 대해 평가할 수 없었다. 이러한 환자는 진행에 대해서만 평가되었다. 행해지지 않음 (ND): 이러한 시점에 표적 병변을 평가하기 위해 스캔이 수행되지 않았음.

- [0354] 각각의 비-표적 병변을 각각의 시점에 정성적으로 평가하였다. 각각의 시점의 각각의 병변의 반응은 기준선 상태에 관하여 평가되었다. 진행은 비-표적 병변의 최저점 크기에 관하여 평가되었다. 각각의 시점에 대한 전체적인 비-표적 병변 반응은 이러한 특정 시점에 대한 비-표적 병변에 대한 최악의 경우로서 평가되었다. 비-표적 병변이 UE/ND로 분류되었으면, 이러한 비-표적 병변은 입수가 가능한 비-표적 병변에서 진행이 확인되지 않는 한 UE/ND였다. 반응 평가는 하기와 같이 정의되었다: 완전한 반응 (CR): 모든 비-표적 병변의 소멸. 안정적인 질환 (SD): CR 또는 PD에 부합하지 않는 하나 이상의 비-표적 병변의 지속. 진행성 질환 (PD): 기존의 비-표적 병변(들)의 "명확한 진행", 또는 하나 이상의 새로운 병변(들)의 출현이 진행성 질환으로 간주되었다. 대상체에 대한 PD가 한 시점에 대해 오직 비-표적 병변(들)의 진행을 기초로 평가되려면, 추가적인 기준들이 충족될 필요가 있다. 이러한 경우에, PD의 평가가 이루어지는 병변(들)은 기준선 (또는 최저점)으로부터 회고적으로 평가되어야 하고, 당해 시점에 대해 비교되어야 한다. 이러한 경우의 비-표적 병변(들)의 PD는 진행 시점에 병변(들)의 SLD가 20% 이상만큼 증가하였고 병변(들)의 치수가 최장 치수 (LD)에서 10 mm 이상일 때 평가되었다. 비-표적 병변(들)이 기술된 바와 같은 정량 기준을 만족시키지 않았으면, 이는 진행된 것으로 평가되지 않았다. 흉수, 복수, 심낭 삼출액 및 기타 유체 수집물에 대해서는, 유체 증가가 500 cc를 초과하는 것으로 추정되었고 방사선촬영에 의해 확인된 양성 원인에 기인하지 않았을 때 그렇지 않은 경우에는 안정적이거나 반응하는 대상체에서 진행이 평가되었다. 평가할 수 없음 (UE): 측정되지 않았거나 또는 평가할 수 없어서 당해 시점에 대해 이러한 특정 종양의 상태를 결정할 수 없음에 이르는, 기준선에서 존재하는 임의의 비-표적 병변. 적용가능하지 않음 (NA): 기준선에서 비-표적 병변이 확인되지 않았음. 행해지지 않음 (ND): 이러한 시점에 비-표적 병변을 평가하기 위해 스캔이 수행되지 않았음.
- [0355] 질환 제어율 (≥ 16 주 동안 SD, 또는 확정된 CR 또는 PR)은 객관적인 반응과 동일한 방식으로 분석되었다.
- [0356] 무진행 생존
- [0357] PFS에 대한 최종 분석은 환자의 70%에 질환 진행 또는 사망 (임의의 원인)의 이벤트가 있으면 수행하였다. 이는 735명의 이벤트와 등가였고, 이는 0.049의 1형 양측 오차로 85% 검정력을 제공하여 0.80의 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴 대 탁솔/카르보플라틴 위험비 (HRA/T)가 검출된다.
- [0358] 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 PFS를 분석하였다. PFS는 반응의 맹검 방사선학 검토 평가를 기초로, 무작위화일부터 질환 진행 시작 또는 사망 (임의의 원인) (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되었다. 객관적인 확정된 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 달성한 환자에 대한 PFS는 반응 기간의 치수로서 제시되었다.
- [0359] 질환 진행이 없었거나 사망하지 않은 환자는 마지막으로 알려진 환자에 진행이 없었던 시간에 통제되었다. 병변 부위에서의 고식적 방사선요법 또는 수술이 발생하는 경우에는, 방사선요법 또는 수술 날짜 이전의 문서화된 진행이 없는 마지막 평가 시에 환자가 통제되었다. 추적에서, 문서화된 진행 전에 새로운 항암 요법 (방사선요법 이외의 것)을 시작한 환자는 환자가 무진행으로 문서화된 마지막 평가에 통제되었다.
- [0360] 정기 일정의 평가 시간에 발생하지 않는 반응 평가의 PFS에 대한 영향을 평가하기 위해, 이러한 일정 외/일정을 벗어난 평가의 빈도가 각각의 치료 요법에 대해 제시되었다. 또한, 정기 일정의 평가 이외의 시점에서 발생하는 이벤트 및 통제가 있는 환자의 PFS 시간이 일정을 벗어난 실제 날짜보다는 다음 정기 일정의 평가 날짜를 기초로 한 경우에는 확정적 감도 분석이 수행되었다. 질환 진행이 문서화된 방문 전의 1회의 누락된 반응 평가의 영향을 평가하기 위해, 누락된 반응 평가의 빈도가 치료 요법에 의해 제시되었다. 또한, 2가지 확정적 감도 분석이 수행되었다. 제1 감도 분석에서는, 환자가 무진행인 것으로 문서화된 마지막 방문 시에 이러한 환자들이 통제되었다. 제2 감도 분석에서는, 이러한 환자들이 누락된 반응 평가 시점에 진행된 것으로 간주되었다.
- [0361] PFS에 대한 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴 대 탁솔/카르보플라틴 위험비 (HRA/T) 및 이의 95.1% CI를 평가하였다. 하기의 것들을 또한 각각의 치료 요법에 대해 평가하였다: 샘플 크기, 질환이 진행되거나 사망한 환자의 수 및 백분율, 중앙값 PFS, 및 중앙값 PFS에 대한 95% CI. PFS에 대한 카플란-마이어 곡선을 각각의 치료 요법에 대해 평가하였고, 곡선에서의 차이를 로그 순위 시험을 사용하여 시험하였다.
- [0362] 환자 생존
- [0363] 환자 생존에 대한 최종 분석은 환자의 70%가 사망하면 수행하였다. 이는 735명의 사망과 등가였고, 이는 0.049의 1형 양측 오차로 85% 검정력을 제공하여 0.80의 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴 대 탁솔/카르보플라틴 위험비 (HRA/T)가 검출된다. 환자 생존은 무작위화일부터 환자 사망 (임의의 원인)까지의 시간으로 정의되었다. PFS와 유사한 방식으로 환자 생존을 분석하였다.

[0364] **안전성/허용성 중점**

[0365] 안전성/허용성 중점은 치료가 유발한 AE 및 SAE의 발생률, 실험실 검사 이상, 및 연구 약물의 용량 변형, 용량 휴지 및/또는 조기 중지를 겪은 환자의 발생률이었다.

[0366] 적용가능한 경우, 연구 동안 발생하는 AE를 NCI의 유해 사례에 대한 통상적인 용어 규범 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 (CTCAE) (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> 참조)에 따라 등급화하였다. 이러한 독성 척도에 포함되지 않은 AE는 1등급 = 경도, 2등급 = 중등도, 3등급 = 중증, 4등급 = 생명 위협, 및 5등급 = 사망으로 지정하였다. 가능하게는, 아마도, 또는 명확하게 연구 약물에 관련되지 않은 것으로 결정된 AE는 추가적인 평가를 필요로 하지 않았지만, 기록하였다. 연구원의 재량으로 AE로 인해 연구 의약을 휴지시킬 수 있었다. 독성 관리를 필요로 하는 환자를 이러한 사례의 중증도가 지지하는 바와 같이 적어도 매주 평가하고 평가하였다.

[0367] NCI CTCAE 시스템의 유해 사례 등급화에 따르면, 3등급 또는 4등급의 실험실 검사 값은 "중증" 또는 "생명 위협"으로 기술되었다. 예를 들어, 호중구 수 < 500개/mm³가 4등급 ("생명 위협")으로서의 실험실 검사 규범을 만족시킬 것이다. 이러한 기술은 "AE"의 "심각성" 규범을 "생명 위협"으로 평가하는 것과 항상 같은 뜻이지는 않다. AE 및 SAE의 정의는 본원에서 제공된다.

[0368] AE가 "생명 위협" 규범에 의해 심각한 것으로 간주되기 위해서는, 생명을 위협하는 결과에 대한 이론적인 잠재력으로 인해서가 아니라, "사례가 발생했을 때 이로부터의 즉각적인 사망 위험"을 보유하는 것으로 의학적으로 판단되었다. 호중구 수 < 500개/mm³의 경우에, 이러한 AE는 4등급 호중구감소증의 AE로 포착될 것이지만, 의사 연구원이 이것이 환자에 대한 즉각적으로 생명을 위협하는 사례를 나타냈다고 결정하지 않은 한 자동적으로 SAE로 간주되지는 않았다. 특히, 합병증이 없는 4등급 호중구감소증은 SAE로 보고되지 않았다. 발열, 감염 또는 입원과 연관된 호중구감소증은 SAE로 보고되었다.

[0369] Nab-파클리탁셀/카르보플라틴과 탁솔/카르보플라틴 사이의 차이를 코크란-멘텔-헨첼(Cochran-Mantel-Haenszel) 시험을 사용하여 비교하였다.

[0370] 치료된 집단 내의 환자를 연구 약물 시작부터 연구 종료까지 또는 치료 종료 후 30일까지 (어느 쪽이든 더 긴 쪽) AE의 발달에 대해 추적하였다. 연구 약물이 투여되지 않은 것으로 명확하게 문서화된 환자만 치료된 집단에서 제외될 수 있었다.

[0371] 말초 신경병증 (PN) (감각 또는 운동)은 NCI CTCAE에 따른 등급에 의해 보고되었다. PN 등급이 변화 (즉, 증가 또는 감소)하는 경우, 기존의 AE에 대한 정지 날짜가 기입되어야 하고, 이러한 새로운 등급을 반영하여 새로운 AE가 시작되었다.

[0372] **약동학적 중점**

[0373] Nab-파클리탁셀의 PK를 러시아, 우크라이나, 미국, 및 캐나다의 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴을 받도록 무작위화된 환자 (약 100명의 환자)에 대해 주입 종료 0.25시간 후, 3.5시간 후, 및 24시간 후 정도의 시점에 측정하였다. 약동학 파라미터는 최대 혈장 약물 농도 (C_{max}), 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선하 면적 (AUC 및 AUC_{inf}), 농도 대 시간 곡선의 길보기 말기 부분의 반감기 (T_{1/2}), 전체 신체 소거 (CL), 및 분포 부피 (V₂)였다.

[0374] 3-구획 모델 분석과 커플링된 희소성(sparse) 약동학 (PK) 샘플링 방법을 사용하여 PK 파라미터를 결정하였다. AUC는 약물 이용가능성 또는 존재하는 대사산물의 총량의 중요한 지시물이다.

[0375] 약물 노출과 안전성 사이의 관계를 평가하기 위해, 최저점 ANC와 PK 파라미터 추정치 (예를 들어 절대 AUC_{inf})의 상관관계를 모델에서의 PK 파라미터에 대한 효과와의 선형 회귀 분석을 사용하여 평가하였다. 최저점 ANC 데이터의 변형은 이러한 데이터가 비정상적으로 분포되면 고려되었다. 약물 노출과 효능 사이의 관계를 평가하기 위해, 객관적인 확정된 반응 (맹검 방사선학 검토를 기초로 함)과 PK 파라미터 추정치의 상관관계를 모델에서의 PK 파라미터에 대한 효과와의 로그 회귀 분석을 사용하여 평가하였다. 약물 노출과 바이오마커 사이의 관계를 평가하기 위해, 각각의 바이오마커와 PK 파라미터 추정치의 상관관계를 이분형 결과의 바이오마커에 대해서는 모델에서의 PK 파라미터에 대한 효과와의 로그 회귀 분석을 사용하여 평가하였고, 연속형 결과의 바이오마커에 대해서는 모델에서의 PK 파라미터에 대한 효과와의 선형 회귀 분석을 사용하여 평가하였다.

[0376] **실험실 검사 평가**

[0377] **혈액학 파라미터** - 최대 골수억제 정도를 조사하기 위해, WBC, ANC, 혈소판 수, 및 헤모글로빈 농도에 대한

CTCAE 등급을 각각의 치료 요법에 대해 요법의 제1 사이클에 대해 가장 중증인 등급 및 요법 동안의 임의의 시점의 가장 중증인 등급에 의해 요약하였다; 치료 요법 차이의 시험은 CMH 시험을 사용하여 수행하였다. 연구 약물의 제1 용량 후 3등급 또는 4등급의 CTCAE 혈액학 값이 발생한 환자의 발생률이 각각의 군에 대해 제시되었다. 3등급 또는 4등급 혈액학 값의 환자에 대한 데이터가 열거되었다.

[0378] **임상 화학** - 간 및 신장 기능을 ALT, AST, 총 빌리루빈, 및 크레아티닌에 대한 CTCAE를 사용하여 요약하였다. 각각의 CTCAE 등급의 환자의 수 및 백분율을 각각의 치료 요법에 대해 요법의 제1 사이클에 대해 가장 중증인 등급 및 요법 동안의 임의의 시점의 가장 중증인 등급에 의해 요약하였다; 치료 요법 차이의 시험은 CMH 시험을 사용하여 수행하였다. 연구 약물의 제1 용량 후 3등급 또는 4등급의 CTCAE 화학 값이 발생한 환자의 발생률이 각각의 군에 대해 제시되었다. 3등급 또는 4등급 화학 값의 환자에 대한 데이터가 열거되었다.

[0379] **분자성 바이오마커의 평가**

[0380] 중앙 바이오마커 (mRNA 및 DNA)를 양쪽 치료 아암에서 반응자 및 비-반응자를 확인하는 것에서의 예후 유용성을 평가하기 위해 연구하였다. 분자성 바이오마커를 시험에 참가한 환자의 보관소의 파라핀-매립 (PE) 중앙 조직에서 평가하였다. 분자성 바이오마커의 평가를 위한 혈액 샘플을 치료를 시작하기 2주일 전 이내에 수집하였고, 그 후 2 사이클마다 수집하였다 (사이클 3, 5, 7 등의 제1일). 환자가 약동학 샘플링 및 임의적인 바이오마커 혈액 수집 양쪽에 참여한 경우, 각각의 정맥천자로 채혈되는 혈액의 양을 감소시키기 위해 바이오마커용 기준선 채혈은 제1일로부터 적어도 2일 전에 수행하였다. 분자성 바이오마커 평가를 위한 각각의 샘플링 시점에 약 25 ml의 혈액을 수집하였다.

[0381] 이러한 바이오마커에는 PCR을 기초로 하는 정량적 검정을 사용하여 수행되는 RNA 및 DNA 분석 둘 모두가 포함될 것이다. DNA 바이오마커에 대해, 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)의 이형접합성 상실 (LOH), Kras 돌연변이, 및 중앙-관련 유전자의 프로모터 영역의 메틸화를 중앙 조직 및 혈액 둘 모두에 대해 시험하였다. PE 중앙 조직에서의 분자성 바이오마커 예컨대 SPARC의 발현을 mRNA 발현 및 특이적 후생(epigenetic) (프로모터 유전자 메틸화) 상태에 대해 평가하여, *Nab*-파클리탁셀로의 치료와 관련된 이의 잠재적인 임상병리학적 유용성을 결정하였다. 목표는 특이적 중앙-관련 유전자를 상향 및 하향 조절에 대해 평가하는 것 및 치료 반응 및 질환 결과와 관련되는 특이적 유전자 발현 패턴 또는 특이적 바이오마커를 확인하는 것이었다. 또한, SPARC를 평가하기 위한 면역조직화학 (IHC) 및 분자성 중앙 바이오마커 확인을 위해 중앙 생검으로부터 PE 조직 절편을 수득하였다. 시험의 무작위화된 아암 둘 모두로부터 중앙을 수집하였다. 생검으로부터 입수가 가능한 중앙 조직을 사용하였다. 분자성 바이오마커 분석을 위해 중앙 조직을 수득하기 위한 목적으로 추가적인 시술이 수행되지 않을 것이다.

[0382] 또한, 치료 동안 환자를 모니터링하는 것에서 예후 유용성을 나타낸 혈액 바이오마커 [순환 중앙 세포 (CTC) 및 순환 DNA (cDNA)]를 검정하였다. 이러한 검정법들은 전이성 질환 재발, 질환 반응을 더 양호하게 예측하고 폐암 환자의 질환 관리를 돕기 위한 별법적인 접근법을 제공할 수 있다. 이러한 바이오마커들을 시험하기 위해, 환자에게 기준선 및 그 후 2 사이클마다 제1일에, 혈구 계산 및 화학을 위한 일상적인 샘플링 시점 (사건 일정 참조)에 추가적인 부피의 혈액 (약 25 ml)를 제공할 것을 요청하였다.

[0383] SPARC 발현과 *Nab*-파클리탁셀/카르보플라틴 또는 탁술/카르보플라틴으로의 조합 요법에 대한 반응 사이의 잠재적인 상관관계에 대한 예비 데이터를 수득하기 위해, 중앙 샘플을 이러한 연구에서 치료된 환자로부터 수집하였다. 이러한 연구에서 치료된 환자로부터의 중앙 샘플이 입수가 가능한 경우에는, 중앙 샘플을 SPARC 분석을 위해 중앙 실험실에 제출하였다. 샘플은 치료 할당 및 치료에 대한 환자의 반응에 대해 맹검으로 실행되었다.

[0384] SPARC 및 기타 분자성 바이오마커와 효능 결과의 상관관계를 분석하였다. 하기의 분석을 각각의 치료 요법에 대해 수행하였다. 기술 통계를 사용하여, 반응자 대 비-반응자에 대해 바이오마커들을 요약하였다. 샘플 크기, 평균, 중앙값, S.D., 최소값, 및 최대값에 의해 연속 측정을 요약하였다. 각각의 카테고리 내의 환자의 숫자 및 백분율에 의해 카테고리 측정을 요약하였다. 객관적인 중앙 반응과 바이오마커 사이의 관계를 평가하기 위해, 모델에서의 바이오마커에 대한 효과와의 로그 회귀 분석을 수행하였다. 질환 제어와의 관계를 유사한 방식으로 분석하였다. PFS와 바이오마커의 관계를 평가하기 위해, 모델에서의 바이오마커에 대한 효과와의 콕스(Cox) 회귀 분석을 사용하였다. 또한, 이분형 측정값의 SPARC 및 기타 바이오마커에 대해, PFS를 위험비 (95% CI 포함)와 함께 각각의 바이오마커 카테고리에 대해 중앙값 PFS 시간 (95% CI 포함)에 의해 요약하였다. PFS에 대한 카플란-마이어 곡선을 각각의 바이오마커 카테고리에 대해 그래프로 제시하였고, 곡선에서의 차이를 로그 순위 시험을 사용하여 시험하였다.

[0385] **결과**

[0386] 기준선 및 조직학적 특징들이 2가지 아암에서 잘 균형을 이루었다. 파클리탁셀의 용량 강도가 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴 아암에서 탁솔/카르보플라틴 아암에 비해 더 높았다 (82 대 65 mg/m²/wk). Nab-파클리탁셀/카르보플라틴의 전체적인 반응률 (ORR)이 독립적인 방사선학 검토 (IRR) (33% 대 25%, P=0.005), 31% 개선, 및 연구원 검토 (37% 대 30%, P=0.008), 26% 개선 둘 모두에 의해 탁솔/카르보플라틴보다 우수하였다. 조직학에 의한 분석에서, Nab-파클리탁셀/카르보플라틴에 대해 탁솔/카르보플라틴보다 유의하게 개선된 ORR이 편평 세포 암종 환자 (41% 대 24%, P<0.001, IRR), 67% 개선에서 드러났고, Nab-파클리탁셀/카르보플라틴이 비-편평 세포 암종 환자에서 탁솔/카르보플라틴만큼 효과적이었다 (ORR 26% 대 25%). 예비투약 없이 더 높은 누적 파클리탁셀 용량이 전달되었음에도 불구하고 (1442 mg/m² 대 1131 mg/m²), Nab-파클리탁셀/카르보플라틴이 탁솔/카르보플라틴에 비해 안전성 프로파일이 유의하게 개선되면서 잘 허용되었다:

통계적으로 유의한 사례	Nab-파클리탁셀/ 카르보플라틴 n = 514	탁솔/ 카르보플라틴 n = 524	P-값
G ≥3 비-혈액학적, n (%)			
신경병증	15 (3)	56 (11)	<0.001
근육통	1 (<1)	10 (2)	0.011
관절통	0	8 (2)	0.008
G 4 혈액학적, n (%)			
호중구감소증	49 (11)	98 (22)	<0.001
혈소판감소증	23 (5)	5 (1)	0.001
빈혈	21 (5)	4 (1)	0.001

[0387]

[0388] Nab-파클리탁셀/카르보플라틴이 진행된 NSCLC에 대한 1선 요법으로서 탁솔/카르보플라틴에 비해 ORR 및 안전성 프로파일을 유의하게 개선시켰다. Nab-파클리탁셀/카르보플라틴은 치료하기 어려운 편평 세포 암종 부분집합에서 특히 활성이었고, 이는 CAV1의 이상 과발현이 있는 편평 암종 세포 (문헌 [Yoo et al. Lung Cancer. 2003 42:195-202])에서의 gp60-CAV1 경로를 통해 전달된 증가된 종양내 Nab-파클리탁셀/카르보플라틴에 부분적으로 기인할 수 있다.

[0389] **실시예 2. 폐암 치료**

[0390] 이러한 실시예는 모든 조직학적 유형의 진행된 비-소세포 폐암 (NSCLC)에서 카르보플라틴과 조합된 아브라산[®] (Nab-파클리탁셀 또는 nab-P) 대 탁솔[®]

(P) (nab-PC 대 PC)의 효능을 연구한 3상 시험으로부터의 결과를 제공한다.

[0391] 방법: 1선 IIIB기 또는 IV기 NSCLC 환자들 (ECOG 0/1)을 C AUC6 q3w 및 예비투약 없이 매주 nab-P 100 mg/m² (n = 521) 또는 예비투약과 함께 3주마다 1회 P 200 mg/m² (n = 531)으로 무작위화하였다. 1차 종점: 독립적인 방사선학 검토 (IRR)에 의한 ORR.

[0392] 결과: 기준선 및 조직학적 특징들이 잘 균형을 이루었다. 파클리탁셀의 용량 강도가 nab-PC에서 PC에 비해 더 높았다 (82 대 65 mg/m²/wk). nab-PC가 IRR (33% 대 25%, P=0.005), 31% 개선 (1.313 반응비 (RR), 95% CI: 1.082, 1.593), 및 연구원 검토 (37% 대 30%, P=0.008), 26% 개선 (1.259 RR, CI: 1.060, 1.496) 둘 모두에 의해 PC보다 우수하였다. 조직학적 분석은 nab-PC에 대해 PC에 비해 유의하게 개선된 ORR을 편평 세포 암종 (SQC) 환자 (41% 대 24%, P<0.001, IRR), 67% 개선 (1.669 RR, CI: 1.262, 2.208)에서 나타냈다. nab-PC가 비-SQC 환자에서 PC만큼 효과적이었다 (ORR 26% 대 25%). 더 높은 파클리탁셀 용량이 전달되었음에도 불구하고 (1338 대 1100 mg/m²), nab-PC가 PC에 비해 안전성 프로파일이 유의하게 개선되면서 잘 허용되었다:

통계적으로 유의한 사례	<i>nab</i> -PC n = 514	PC n = 524	P-값
G ≥3 비-혈액학적, n (%)			
신경병증	15 (3)	56 (11)	<0.001
근육통	1 (<1)	10 (2)	0.011
관절통	0	8 (2)	0.008
G 4 혈액학적, n (%)			
호중구감소증	49 (11)	98 (22)	<0.001
혈소판감소증	23 (5)	5 (1)	0.001
빈혈	21 (5)	4 (1)	0.001

[0393]

[0394]

결론: nab-PC가 진행된 NSCLC에 대한 1선 요법으로서 PC에 비해 ORR 및 안전성 프로파일을 유의하게 개선시켰다. nab-PC는 SQC 부분집합에서 특히 활성이었고, 이는 편평 암종 세포에서의 CAV1의 이상 과발현 (문헌 [Yoo, 2003]), 및 gp60-CAV1 경로를 통한 높은 중앙내 nab-P 축적에 부분적으로 기인할 수 있다.

[0395]

실시예 3. 호르몬-불응성 전립선암 환자에서의 Nab-도세탁셀의 I/II상 시험

[0396]

이러한 임상 연구는 3주마다 제공된 Nab-도세탁셀의 최대 허용 용량 (MTD) 및 용량-제한 독성 (DLT)을 결정하였고; Nab-도세탁셀의 독성을 특성화하였으며; 3주마다의 일정으로 제공되었을 때의 Nab-도세탁셀에 대한 약동학 파라미터를 결정하였다. 이러한 연구는 이러한 환자 집단에서의 Nab-도세탁셀의 효능을 또한 평가하였다.

[0397]

치료 디자인

[0398]

이러한 I상 연구는 3주마다 투여된 Nab-도세탁셀의 MTD 및 DLT를 결정하였다. Nab-도세탁셀의 출발 용량은 비-임상 데이터 및 용매를 기초로 하는 도세탁셀로의 경험을 기초로 선택되었다.

[0399]

용량 상승 일정 (3주마다 사이클의 제1일에 투여된 Nab-도세탁셀): 포함된 투여량은 30, 45, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 및 200 mg/m²이었다.

[0400]

용량 수준 1에서 시작하는 각각의 용량 수준에서 3명의 환자가 등록되었다. DLT가 관찰되지 않으면, 3명의 환자가 다음 용량 수준에 등록되었다. 1 DLT가 관찰되면, 이러한 용량 수준을 6명의 환자까지 확장하였다. 소정의 용량 수준에서 2 DLT가 관찰되면, MTD가 초과되었다. 아래의 용량 수준을 총 6명의 환자로 확장하고, 이러한 용량 수준에서 6명의 환자 중 < 1명이 DLT를 겪으면, 이를 MTD로 정의하였다. 소정의 용량 수준에서의 모든 환자는 환자가 다음 용량 수준에 등록되기 전에 1 치료 사이클을 완료하였다. 연구의 II상 부분에서, 추가적인 35명까지의 환자가 MTD에서 등록되어, 이러한 용량에서의 환자는 최대 41명 (연구의 I상 부분으로부터의 6명의 환자 포함)이었다. 이러한 연구에서 치료된 환자의 최대 총 인원수는 환자 77명이었다.

[0401]

II상 MTD는 75 mg/m²로 확립되었다.

[0402]

환자가 진행성 질환 또는 허용가능하지 않은 독성을 겪거나, 동의를 철회하거나, 또는 환자의 의사가 치료를 계속하는 것이 더 이상 환자에게 최선의 이익이지 않다고 느낄 때까지, 환자가 계속 치료되었다. 각각의 코호트는 용량 상승 전에 1 치료 사이클을 받았다.

[0403]

이러한 연구에서 DLT는 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 유해 사례에 대한 통상적인 용어 규범 (NCI CTCAE)을 사용한 임의의 3등급 또는 4등급 치료-관련 비-혈액학적 독성 (구역 및 구토 제외); 치료에도 불구하고 발생하는 3등급 또는 4등급 구역 또는 구토; 임의 기간의 4등급 저혈소판증 또는 빈혈 및 > 7일 동안 지속되는 4등급의 합병증이 없는 호중구감소증 (즉, 발열 또는 감염이 없음)으로 정의되었다. 기간과 관계 없이 발열 또는 감염과 연관된 호중구감소증 또는 3주 초과로 치료 지연을 필요로 하는 임의의 3등급 혈액학적 독성은 DLT로 간주되었다. 용량 상승 및 MTD 결정의 목적을 위해 사이클 1에 DLT가 결정되었다.

[0404]

연구는 하기의 단계들로 이루어졌다 (시간 및 사건 일정 참조):

[0405]

- 기준선 평가 (영상화 스캔을 연구 약물 투여 개시로부터 28일 이내에 수행하였다).

[0406]

- 치료: 질환 진행 (PSA 평가, 중앙 반응 및 방사선택종 골 스캔을 기초로 함) 및 허용가능하지 않은 독성의 부재 하에 요법을 계속하였다.

[0407]

- PSA 평가: 각각의 사이클의 제1일에 환자가 PSA 평가를 받았다. 카베올린-1 수준을 각각의 사이클의 제1일에 측정하였다.

[0408]

- 중앙 반응 평가: 질환 진행까지, 12주 마다 또는 PSA 진행 또는 새로운 증상의 발달 시점에 환자를 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 안정적인 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)에 대해 평가하였다. RECIST 기준

을 사용하여 종양 반응을 평가하였다.

- [0409] · 약동학 샘플링 - I상의 사이클 1에서만. 결정된 파라미터에는 분포 부피, 말기 반감기, C_{max} , t_{max} , AUC_{inf} , 및 혈장 소거가 포함되었다.
- [0410] · 연구 종료 (EOS) 평가: 환자가 연구로 제거된 시점에, AE를 평가하기 위한 실험실 검사 평가 및 임상 평가를 수행하였다. 항종양 반응에 대한 방사선학 연구를 이전 28일 이내에 행해지지 않은 경우 반복하였다.
- [0411] · 유해 사례 수집 및 추적 - 연구 약물의 제1 투여와 연구 약물의 마지막 용량 후 30일 (어느 쪽이든 더 나중의 것) 사이에 발병이 발생한 임의의 AE를 수집하였다.
- [0412] · 질환 진행 추적: EOS 평가에 의한 진행성 질환이 없었던 환자에서 진행성 질환 (PSA 평가 또는 종양 반응을 기초로 함)이 문서화될 때까지 계속 3주마다 PSA를 평가하였고, 종양 반응 평가를 12주마다 수행하였다.
- [0413] 표 4는 요약을 제공한다.

표 4

평가 사건 등의 병력	기준선	각각의 사이클			12주 마다	EOS ^A	AE 해소 ^B	PFS 추적
		제1일	제8일	제15일				
종부/골반/목부의 CT 또는 MRI 스캔 ^C & 종양 영상화를 위해 요구되는 임의의 기타 연구 종부 X선	X	-	-	-	-	X ^D	-	-
골 스캔	X	-	-	-	X	-	-	-
두부 CT 스캔 또는 MRI (임상적으로 지시되는 경우) ^B	X	-	-	-	-	X ^D	-	-
PSA 및 카베올린-1	X ^N	X ^F	-	-	-	X	-	X ^G
BSA 계산 및 신장 ^B	X ^N	-	-	-	-	-	-	-
체중/주보르드 수행도	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
신체 검사	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
동반 의약 평가	X ^N	X	-	-	-	X	X	-
동반 시술 평가	-	X	-	-	-	X	X	-
말초 신경병증 평가 (의사 및 환자)	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
활력 이후 (체온, 맥박수, 호흡률 및 혈압)	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
유해 사례 평가 ^A	-	X	-	-	-	X	X	-
CBC, 간별, 혈소판 계수 ^A	X ^N	X ^F	X	-	-	X	X	-
임상 화학 패널	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
연구 약물 투여 ^A	-	X	-	-	-	-	-	-

시간 및 사건 일정

- [0414]
- [0415] A EOS = 연구 종료. 환자가 연구를 마쳤을 때, 지시된 시험이 행해졌다. 이전의 28일 이내에 행해지지 않은

경우에만 중앙 반응에 대한 반복 연구.

- [0416] B 환자가 연구 약물을 중지하고 나서 30일 후까지 AE 및 SAE에 대한 추적을 계속하였다. 이러한 시간 동안 시작된 임의의 AE/SAE를 안정적이고 더 이상 개선이 없을 때까지 또는 해소되었을 때까지 추적하였다. EOS 방문 시에 진행 중인 AE 또는 SAE가 없었으면, 마지막 치료 용량으로부터 30일까지 매주 환자에게 전화하여 추적하였다.
- [0417] C 기준선에, 그리고 질환 진행까지 12주마다 또는 PSA 진행 또는 새로운 증상의 발달 시점에 복부 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔을 수행하였다. 어느 방법이 중앙을 추적하기 위해 기준선에서 선택되었든 연구 기간에 걸쳐 일관되게 유지되었다.
- [0418] D 진행의 명백한 임상 증거가 다른 방식으로 존재하지 않는 한, 이전의 28일 이내에 행해지지 않았으면 EOS 방문 시에 병기 재결정 연구가 또한 행해져야 했다.
- [0419] E 뇌 전이의 증상이 존재하는 경우 두부 CT 스캔을 수행하였다 (임상적으로 지시되는 경우에만).
- [0420] F 기준선 실험실 검사, 신체 검사, 체중, 주브로드, 및 말초 신경병증 평가 (의사 및 환자), PSA 및 카베올린-1이 치료 72시간 전 이내에 완료되었으면, 이러한 평가가 사이클 1의 제1일에 반복될 필요가 없었다.
- [0421] G PSA 평가물을 질환 진행까지 3주마다 수집하였다.
- [0422] H BSA를 기준선에 계산하였고, 체중이 10%를 초과하는 만큼 변화되면 다시 계산하였다.
- [0423] I Nab-도세탁셀 주입 전 및 후
- [0424] J 각각의 사이클의 제1 용량 전에 완료됨.
- [0425] K ANC가 $\geq 1.5 \times 10^9$ 개/ ℓ 로 돌아오고, 혈소판이 $\geq 100 \times 10^9$ 개/ ℓ 로 돌아오거나, 또는 임의의 기타 독성이 1등급으로 해소될 때까지 사이클 시작 시에 연구 약물이 투여되지 않아야 한다.
- [0426] L 각각의 사이클의 제1일의 Nab-도세탁셀 + 매일 2번 (아침 및 저녁) 경구 프레드니손 5 mg.
- [0427] M 사이클 2 전에만.
- [0428] N 연구 약물의 제1 용량으로부터 10일 전 이내에 요구됨.

[0429] **포함/제외 기준**

[0430] 하기의 기준 모두가 만족되는 경우에만 환자가 이러한 연구에 포함되는데 적격하였다: 1) 환자가 호르몬 요법에 대해 임상적으로 불응성인 조직학적으로 또는 세포학적으로 확립된 전립선의 선암종이 걸렸어야 한다, 2) 주브로드 수행도 0-1, 3) 등록 시점에, 환자에게 a) 임의의 혈청 PSA 수준의 측정가능한 질환 또는 b) PSA ≥ 5 ng/ml의 측정불가능한 질환인 진행성 전이성 질환의 증거가 있었어야 한다. (PSA ≥ 5 ng/ml이지만 하고 전이성 전립선암의 다른 방사선학적 증거가 없는 환자는 적격하지 않았다), 4) 요법에서의 가장 최근의 변화 이래로 환자가 진행성 질환의 증거를 나타냈어야 한다, 5) 치료를 시작하기 2주일 전 이내에 결정된 혈청 테스토스테론 ≤ 50 ng/ml, 6) 거세 상태를 유지하였다 (외과적 고환절제술을 받지 않은 환자는 내과적 요법 [예를 들어, 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체 (GnRH 유사체)]을 계속하여 혈청 테스토스테론의 거세 수준을 유지하였다. 1선 호르몬 요법의 일부로서 항-안드로젠이 제공되고 있는 환자는 등록 전에 이러한 항-안드로젠 멈춤으로 질환 진행을 나타냈다 (카소덱스(Casodex)에 대해 6주, 플루타미드에 대해 4주 중단)), 7) 메게스트롤(Megestrol) 아세트레이트 (메게이스(Megace)[®])

) 치료는 환자가 안정적인 용량의 이러한 약물 하에 있으면 계속할 수 있었다. 메게이스를 중지하면, 환자가 이러한 의약 멈춤으로 질환 진행을 나타냈다, 8) 나이 ≥ 18 세, 9) 대수술 4주 후, 10) 전이성 질환에 대한 선행 요법에 대한 하기의 제한이 적용된다: a) 전이성 질환에 대한 선행 화학요법 체계 없음, b) 1회를 초과하는 선행하는 고식적 방사선요법 과정이 없음, c) 1회까지의 비-화학요법제 (예를 들어, 키나제 억제제, 면역요법제 등)로의 선행 치료가 전이성 질환에 대한 치료로서 허용되었다, d) 스트론튬-89, 사마륨 또는 유사 작용제로의 선행 방사성 동위원소 요법이 없음, 및 e) 3년 초과 전에 제공된 경우 1회의 선행 보조 또는 보조 화학요법 체계가 허용되었다, 11) 선행 호르몬 요법에 대한 제한 없음, 12) 연구 약물을 투여하기 전 적어도 4주 동안 환자가 모든 요법을 멈췄다, 13) 기대 여명이 ≥ 3 개월이었다, 14) 환자가 이들이 제안된 치료의 연구 성질을 이해한다는 것을 언급하는 사전 동의서 문서에 서명하였다, 15) 요구되는 초기 실험실 검사 데이터: a) WBC \geq

3,000개/ μ l, b) ANC \geq 1,500개/ μ l, c) 혈소판 수 \geq 100,000개/ μ l, d) 크레아티닌 \leq 1.5 \times 정상치의 상한, e) 총 빌리루빈 \leq 정상치의 상한 (길버트병 환자는 예외일 것이다), f) SGOT (AST) \leq 1.5 \times 정상치의 상한, 및 f) SGPT (ALT) \leq 1.5 \times 정상치의 상한, 16) 탁산은 기형발생성인 것으로 간주된다 (이러한 이유로, 성생활 파트너가 가입 연령인 남성은 연구 참여 기간 동안 적합한 피임 (호르몬 또는 차단 피임법)을 사용하는데 동의한다.), 및 17) 비만인 경우 (체중 > 이상적인 체중의 20%), 환자는 조정된 체표면적 (BSA) (계산된 조정된 체중을 기초로 함) 또는 실제 BSA를 사용하여 계산된 용량으로 치료되어야 한다.

[0431] 포함 기준 내의 진행성 질환은 하기의 것들 중 어느 하나로 정의되었다 (측정가능한 질환, 골 스캔, 또는 PSA 진행): 1) 측정가능한 질환 진행 (최대 퇴화 시점으로부터의 표적 병변의 최장 직경 (LD)의 합계에서의 >20% 증가의 객관적인 증거, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현), 2) 골 스캔 진행 (하기의 구성된 진행 중 어느 하나의 출현: (a) 전립선암에 기인하는 골 스캔 상에서의 2개 이상의 새로운 병변; 또는 (b) PSA 상승과 함께 전립선암에 기인하는 골 스캔 상에서의 1개의 새로운 병변), 또는 3) PSA 진행 (질환의 방사선학적 증거의 존재 하에, 기준선으로부터 2번 (각각 1주일 이상 간격)에 걸쳐 연속적으로 상승된, 높아진 PSA (\geq 5 ng/ml). 확정적 PSA 값이 스크리닝 PSA 값보다 낮으면, PSA 상승에 대한 추가적인 시험이 진행을 문서화하기 위해 요구되었다).

[0432] 하기의 기준 중 어느 하나가 적용되면 환자가 이러한 연구에 포함되는데 부적격하였다: 1) 환자가 어떠한 다른 연구 작용제도 받을 수 없었다, 2) 환자는 일용 멀티-비타민, 저용량 (\leq 400 IU qd) 비타민 D, 칼시트롤 (\leq 0.5 mcg qd), 및 칼슘 보충제를 계속할 수 있었지만, 모든 다른 약초 보충제, 대안 보충제 및 식품 보충제 (즉, PC-스페이스(PC-Spes), 소 팔메토(Saw Palmetto), 세인트 존 워트(St John Wort) 등)은 치료 시작 전에 중지되어야 한다, 3) 후속 중앙 진행이 발달된, 안정적인 용량의 비스포스포네이트 하의 환자는 이러한 의약을 계속할 수 있다. (그러나, 비스포스포네이트를 시작하는 것은 잠재적으로 유해 사례의 해석을 교란할 수 있기 때문에 환자가 연구 직전 또는 동안에 비스포스포네이트 요법을 시작하는 것은 허용되지 않았다.), 4) 뇌 전이가 공지된 환자는 신경학적 및 기타 유해 사례의 평가를 교란할 수 있는 진행성 신경학적 기능장애가 종종 발달되었기 때문에 이러한 임상 시험에서 제외되었다, 5) 용매를 기초로 하는 도세탁셀 (탁소테레)에 기인하는 알레르기 반응의 이력이 있는 환자는 연구에 적격하지 않았다, 6) 울혈성 심부전 (뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV), 활성 협심증 또는 최근의 심근경색증 (최근 6개월 이내)이 포함되는 유의한 심혈관 질환에 걸린 환자는 제외되었다, 7) 비-흑색종 피부암 이외의 "현재 활성인" 2차 악성 종양이 있는 환자는 등록되지 않아야 했다. (환자가 요법을 완료하였고, 현재 (의사에 의해) 재발 위험이 낮은 것으로 간주되면, "현재 활성인" 악성 종양이 있는 것으로 간주되지 않았다), 8) 진행 중이거나 활성인 감염, 증후성 울혈성 심부전, 불안정 협심증, 심부정맥, 또는 연구 요건에 따르는 것을 제한한 정신 질병/사회적 상황을 포함하지만 이에 한정되지 않는 미제어 병발성 질병, 또는 9) 면역 결핍증 환자는 골수 억제성 요법으로 치료될 때 치사성 감염의 위험이 증가되어 있기 때문에, 항-레트로바이러스 조합 요법을 받고 있는 HIV-양성 환자는 도세탁셀과의 가능한 약동학 상호작용으로 인해 연구로부터 제외되었다.

[0433] **투여량 및 투여**

[0434] 모든 환자를 3주마다 투여된 Nab-도세탁셀 IV (60분 주입 \pm 5분) + 매일 2번 (아침 및 저녁) 경구 투여된 프레드니손 5 mg으로 치료하였다. 각각 환자 3명의 코호트에게 60, 75, 100, 125, 150, 175 또는 200 mg/m² Nab-도세탁셀을 1시간 주입으로서 I상의 각각의 사이클의 제1일에 제공하였다. Nab-도세탁셀의 용량을 이전의 3-환자 코호트에서 관찰된 독성 프로파일에 따라 상승시켰다.

[0435] **효능 종점**

[0436] 1차 효능 종점은 확정된 전립선-특이적 항원 (PSA) 반응을 달성한 환자의 백분율이었고, 이때 PSA 반응은 PSA 정상화 또는 PSA 감퇴로 정의되었다. PSA 정상화는 4주 이상 간격의 2회의 연속적인 평가에 대해, 1차 질환이 방사선요법으로만 치료된 환자에 대해서는 PSA < 1.0 ng/ml, 전립선 절제술을 받은 환자에 대해서는 검출가능하지 않은 PSA로 정의되었다. PSA 감퇴는 4주 이상 간격의 2회의 연속적인 평가에 대해 치료-전으로부터 \geq 50% 만큼의 PSA 값에서의 감소로 정의되었다. 치료-전 PSA 값은 요법을 시작하기 전 2주일 이내에 측정되었다.

[0437] 2차 효능 종점은 a) 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 기준을 사용한 객관적인 확정된 완전한 또는 부분적인 전체 종양 반응을 달성하는 측정가능한 질환이 있는 환자의 백분율, b) PSA 진행까지의 시간, c) RECIST 기준을 사용한 종양 반응을 기초로 하는 무진행 생존을 포함하였다.

[0438] **PSA 평가**

- [0439] 기존의 연구에서, 다른 이들이 PSA에서의 요법-후 감퇴의 예후 유의성을 나타냈다. 문헌 [Tahir SA et al. Clin Cancer Res. 2003;9:3653-9]. 이러한 연구를 기초로, NCI 합의 그룹은 안드로겐-비의존적 질환에서의 요법-후 PSA 변화의 사용에 대한 하기의 지침을 제안하였다. 문헌 [Kelly WK et al. J Clin Oncol. 1993;11:607-615].
- [0440] PSA 정상화는 4주 이상 간격의 2회의 연속적인 평가에 대해, 1차 질환이 방사선요법으로만 치료된 환자에 대해서는 PSA < 1.0 ng/ml, 전립선 절제술을 받은 환자에 대해서는 검출가능하지 않은 PSA로 정의되었다.
- [0441] PSA 감퇴는 4주 이상 간격의 2회의 연속적인 평가에 대해 치료-전으로부터 ≥ 50%만큼의 PSA 값에서의 감소로 정의되었다. 치료 전 PSA 값은 요법을 시작하기 2주일 전 이내에 측정되었다.
- [0442] PSA 진행은 진행의 기준을 만족시키는 PSA 증가의 날짜로 정의되었다 (즉, 확정 날짜가 아님).
- [0443] PSA에서의 ≥ 50% 감퇴를 달성한 환자에서는, 1) 최저점보다 50% 초과만큼의 PSA에서의 증가 및 2) 최소 5 ng/ml 만큼의 PSA에서의 증가, 또는 치료 전 PSA 값으로의 PSA에서의 증가, 및 3) 2주 이상 간격의 2번째 연속적인 PSA 상승에 의한 확정에 의해 진행이 정의되었다.
- [0444] PSA가 ≥ 50%만큼 감소되지 않은 환자에서는, 1) 치료-전 수준, 또는 최저점 PSA 수준 (어느 쪽이든 가장 낮은 쪽)보다 25% 초과만큼의 PSA에서의 증가 및 2) 최소 5 ng/ml 만큼의 PSA에서의 증가, 및 3) 2주 이상 간격의 2번째 연속적인 PSA 상승에 의한 확정에 의해 진행이 정의되었다.
- [0445] 주: 초기에 관찰된 PSA 진행 후에 환자가 새로운 항암 요법을 시작하였기 때문에 확정이 관찰되지 않았으면, 환자를 확정된 PSA 진행이 있는 것으로 간주하였다.
- [0446] 반응
- [0447] 기준선에서, 종양 병변을 하기와 같이 카테고리화하였다: 측정가능함 (1개 이상의 차원 (기록될 최장 직경)에서 통상적인 기술로 ≥ 20 mm로 또는 나선형 CT 스캔으로 ≥ 10 mm로 정확하게 측정될 수 있는 병변), 또는 측정 불가능함 (소형 병변 [통상적인 기술로 < 20 mm 또는 나선형 CT 스캔으로 < 10 mm의 최장 직경] 및 정말로 측정 불가능한 병변이 포함되는 모든 기타 병변).
- [0448] 모든 수반되는 기관을 대표하는, 기관 당 최대 5개, 총 10개의 모든 측정가능한 병변이 표적 병변으로 확인되었고, 기준선에서 기록 및 측정되었다. 표적 병변을 이의 크기 (최장 직경으로의 크기) 및 정확한 반복된 측정 (영상화 기술에 의한 또는 임상적인 측정)에 대한 이의 적절성을 기초로 선택하였다. 모든 표적 병변에 대한 최장 직경의 합계를 계산하였고, 기준선 최장 직경 합계로 보고하였다. 이러한 기준선 최장 직경 합계를 기준으로 사용하였고, 이에 의해 객관적인 종양 반응을 특성화하였다.
- [0449] 모든 다른 병변 (또는 질환 부위)는 비-표적 병변으로 확인되었다.
- [0450] RECIST 지침에 따라 측정가능한 병변 및/또는 측정불가능한 병변이 있는 환자에서 항종양 활성이 평가될 것이다.
- [0451] 하기의 정의를 사용하여 기준선 이후의 각각의 시점에 표적 병변을 기초로 반응을 평가하였다: 완전한 반응 (CR): 모든 공지된 질환의 표적 병변의 소멸 및 새로운 부위 또는 질환과 관련된 증상 없음이 초기 문서화 후 4주 이상 동안 확정됨. 측정불가능한 부위, 예컨대 유출물, 또는 마커를 포함하여 모든 부위를 평가하였다. 부분적인 반응 (PR): 기준선의 최장 직경 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 최장 직경 합계에서의 30% 이상의 감소가 초기 문서화 후 4주 이상 동안 확정됨. 모든 측정가능한 질환은 완전히 소멸되었지만, 측정불가능한 성분 (즉, 복수)이 여전히 존재하나 진행성이 아닌 경우에 PR이 또한 기록되었다. 안정적인 질환 (SD): 부분적인 반응에 부합하는데 충분하지 않은 축소 또는 진행성 질환에 부합하는데 충분하지 않은 증가. 진행성 질환 (PD): 치료를 시작한 이래로 기록된 가장 작은 최장 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 최장 직경 합계에서의 20% 이상의 증가, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현, 또는 비-표적 병변의 명확한 진행.
- [0452] 비-표적 병변의 반응 평가는 하기와 같이 정의되었다: 완전한 반응 (CR): 모든 비-표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정상화가 초기 문서화 후 4주 이상 동안 확정됨. 안정적인 질환 (SD): 하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계치보다 높은 종양 마커 수준의 유지. 진행성 질환 (PD): 하나 이상의 비-표적 병변의 출현 및/또는 기존의 비-표적 병변의 명확한 진행. 평가할 수 없음 (UE): 기준선에서 또는 치료를 시작한 이래로 비-표적 병변(들)이 문서화되지 않음.

- [0453] *PSA 진행까지의 시간*
- [0454] 카플란-마이어 방법을 사용하여 PSA 진행까지의 시간을 요약하였다. PSA 진행까지의 시간은 연구 약물의 제1 용량으로부터 PSA 진행 시작까지의 시간으로 정의되었다. 추적 종료 시에 PSA 진행이 없는 환자는 이의 마지막 PSA 평가 시점에 통제되었다.
- [0455] *종양 반응을 기초로 하는 무진행 생존*
- [0456] 카플란-마이어 방법을 사용하여 무진행 생존을 요약하였다. 무진행 생존은 연구 약물의 제1 용량으로부터 질환 진행 시작 또는 환자 사망 (임의의 원인) (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되었다. 질환 진행이 없었거나 사망하지 않은 환자는 마지막으로 알려진 환자에 진행이 없었던 시간에 통제되었다.
- [0457] **안전성/허용성 중점**
- [0458] 1차 안전성 중점은 HRPC 환자에서 Nab-도세탁셀의 MTD 및 DLT를 결정하는 것이었다. 기타 2차 안전성/허용성 중점에는 치료가 유발한 유해 사례 (AE) 및 심각한 유해 사례 (SAE)의 발생률, 연구 약물 투여 동안의 골수억제의 최저점 및 실험실 검사 이상, 및 각각의 연구 약물에 대한 용량 변형, 용량 휴지 및/또는 조기 중지를 겪은 환자의 백분율을 포함하였다.
- [0459] 적용가능한 경우, 연구 동안 발생하는 AE를 NCI의 유해 사례에 대한 통상적인 용어 규범 v3.0 (CTCAE) (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> 참조)에 따라 등급화하였다. 이러한 독성 척도에 포함되지 않은 AE는 1등급 = 경도, 2등급 = 중등도, 3등급 = 중증, 4등급 = 생명 위협, 및 5등급 = 사망으로 지정하였다. 가능하게는, 아마도, 또는 명확하게 연구 약물에 관련되지 않은 것으로 결정된 심각하지 않은 AE는 추가적인 평가를 필요로 하지 않았지만, 기록하였다. 연구원의 재량으로 AE로 인해 연구 의약을 휴지시킬 수 있었다. 독성 관리를 필요로 하는 환자를 이러한 사례의 중증도가 지시하는 바와 같이 적어도 매주 평가하고 평가하였다.
- [0460] NCI CTCAE 시스템의 유해 사례 등급화에 따르면, 3등급 또는 4등급의 실험실 검사 값은 "중증" 또는 "생명 위협"으로 기술되었다. 예를 들어, 호중구 수 < 500개/mm³가 4등급 ("생명 위협")으로서의 실험실 검사 규범을 만족시킬 것이다. 이러한 기술은 "AE"의 "심각성" 규범을 "생명 위협"으로 평가하는 것과 항상 같은 뜻이지는 않다. AE 및 SAE의 정의는 본원에서 제공된다.
- [0461] AE가 "생명 위협" 규범에 의해 심각한 것으로 간주되기 위해서는, 생명을 위협하는 결과에 대한 이론적인 잠재력으로 인해서가 아니라, "사례가 발생했을 때 이로부터의 즉각적인 사망 위험"을 보유하는 것으로 의학적으로 판단되었다. 호중구 수 < 500개/mm³의 경우에, 이러한 AE는 4등급 호중구감소증의 AE로 포착될 것이지만, 의사 연구원이 이것이 환자에 대한 즉각적으로 생명을 위협하는 사례를 나타냈다고 결정하지 않은 한 자동적으로 SAE로 간주되지는 않았다. 특히, 합병증이 없는 4등급 호중구감소증은 SAE로 보고되지 않았다. 발열, 감염 또는 입원과 연관된 호중구감소증은 SAE로 보고되었다.
- [0462] 치료된 집단 내의 환자를 연구 약물 시작부터 연구 종료까지 또는 치료 종료 후 30일까지 (어느 쪽이든 더 긴 쪽) AE의 발달에 대해 추적하였다. 연구 약물이 투여되지 않은 것으로 명확하게 문서화된 환자만 치료된 집단에서 제외될 수 있었다.
- [0463] **약동학적 중점**
- [0464] 약동학적 중점은 제거 속도 상수, 제거 반감기, 분포 부피 (V₂), 최대 혈장 약물 농도 (C_{max}), T_{max}, 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선 면적 (AUC_{inf}), 및 혈장 소거를 포함한다.
- [0465] **실험실 검사 평가**
- [0466] *혈액학 파라미터* - 최대 골수억제 정도를 조사하기 위해, WBC, ANC, 혈소판 수, 및 헤모글로빈 농도에 대한 CTCAE 등급을 제1 치료 사이클에 대해 가장 중증인 등급 및 요법 동안의 임의의 시점의 가장 중증인 등급에 의해 요약하였다. 연구 약물의 제1 용량 후 3등급 또는 4등급의 CTCAE 혈액학 값이 발생한 환자의 발생률이 각각의 군에 대해 제시되었다. 3등급 또는 4등급 혈액학 값의 환자에 대한 데이터가 열거되었다.
- [0467] *임상 화학* - 간 및 신장 기능을 ALT, AST, 총 빌리루빈, 및 크레아티닌에 대한 CTCAE를 사용하여 요약하였다. 각각의 CTCAE 등급의 환자의 수 및 백분율을 각각의 치료 요법에 대해 요법의 제1 사이클에 대해 가장 중증인 등급 및 요법 동안의 임의의 시점의 가장 중증인 등급에 의해 요약하였다; 치료 요법 차이의 시험은 CMH 시험을 사용하여 수행하였다. 연구 약물의 제1 용량 후 3등급 또는 4등급의 CTCAE 화학 값이 발생한 환자의 발생률이

각각의 군에 대해 제시되었다. 3등급 또는 4등급 화학 값의 환자에 대한 데이터가 열거되었다.

[0468] **분자성 바이오마커의 평가**

[0469] 카베올린-1 (Cav1)의 발현 수준을 평가하였다.

[0470] **결과**

[0471] PSA (전립선 특이적 항원) 반응물을 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자 조성물, 즉 Nab-도세탁셀 (75 mg/m² q3wk의 용량) 또는 Nab-도세탁셀과 프레드니손의 조합물로 치료된 42명의 환자 내의 환자에서 측정하였다. nab-도세탁셀 단독으로 치료된 환자 13명에서, 확정된 PSA 반응이 3명/13명 (23%)에서 발생하였다. nab-도세탁셀 + 프레드니손으로 치료된 환자 29명에서, 확정된 PSA 반응이 13명/29명 (45%)에서 발생하였고, 이는 nab-도세탁셀 단독으로 나타난 것의 거의 2배였다. 따라서, 도세탁셀의 Nab를 기초로 하는 전달이 전립선암 종양에 대한 프레드니손의 강화된 효과를 허용한다.

[0472] **실시예 4. 국소적으로 진행된 NSCLC 환자에서의 Nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 흉부 방사선의 I상 연구**

[0473] NSCLC 환자의 1/3이 국소화된, 절제불가능한 질환을 나타낸다. 동반성 화학방사선요법 + 매주 파클리탁셀 (탁셀) 및 카르보플라틴은 중앙값 생존이 약 14개월이다. 안전성 및 허용성을 결정하기 위해 절제불가능한 III기 NSCLC 환자에서 매주 Nab-파클리탁셀 + 카르보플라틴 및 흉부 방사선 요법을 사용하여 I상 시험을 시작하였다.

[0474] 수술불가능한 IIIA기 또는 IIIB기 NSCLC, PS 0-1, 및 FEV 1 > 800 ml의 환자들이 7주 동안의 매주 카르보플라틴 (AUC 2) 및 3D 입체조형 또는 강도 조절 기술에 의한 33 분할량의 동반적인 흉부 방사선과 조합된, 40 mg/m²에서 시작하여 20 mg/m² 증분만큼 증가하는 매주 Nab-파클리탁셀의 변형된 3+3 디자인의 용량 상승 코호트에 참가하였다. 환자들에게 전체 용량의 Nab-파클리탁셀 (3주 동안 매주 100 mg/m²) 및 21일마다의 카르보플라틴 (각각의 사이클의 제1일의 AUC 6)으로의 강화 요법 2 사이클을 제공하였다. DLT (용량 제한 독성) 기간은 동반성 화학방사선조사 기간으로 정의된다.

[0475] **결과**

[0476] 11명의 환자가 등록되었다. 10명의 환자를 40 mg/m² (환자 6명) 및 60 mg/m² (환자 4명)의 2가지 용량 수준의 Nab-파클리탁셀로 치료하였다. 1명의 환자는 동의서에 서명한 후 철회하였다. 6명의 환자는 40 mg/m²에서 DLT 없이 치료되었다. 4명의 환자는 60 mg/m²에서 방사선 피부염 및 식도염의 2 DLT로 치료되었다. 동반성 치료 동안의 2-3등급 독성에는 호중구감소증, 호중구감소증성 발열, 빈혈, 저혈소판증, 피로, 식도염, 점막염, 구역, 피부염, 저산소증, 및 탈수가 포함되었다. 동반성 치료 동안 4등급 독성은 나타나지 않았다. 10명의 환자는 9명의 부분적인 반응 및 1명의 안정적인 질환으로 반응에 대해 평가될 수 있었다. 7명의 환자는 등록 3개월 후, 5개월 후, 6개월 후, 7개월 후, 및 8개월 후, 16개월 후 및 20개월 후에 진행되었고, 3명의 환자는 2개월, 4개월 및 28개월에 여전히 안정적이었다. 매주 Nab-파클리탁셀의 권장 II상 용량은 40 mg/m²이다.

[0477] 매주 Nab-파클리탁셀이 매주 카르보플라틴 및 흉부 방사선과 조합되어 사용되었을 때 40 mg/m²에서 안전하였고 잘 허용되었다.

[0478] 상기의 발명이 이해를 명확하게 하기 위한 목적으로 예시 및 실시예의 방식으로 일부 상세하게 기술되었지만, 특정한 미미한 변화 및 변형이 실행될 것임이 당업자에게 명백하다. 따라서, 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.